Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
дополнительного профессионального образования

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УТВЕРЖДЕНО
Решением Учебно-методического
Совета ФГБО ДПО РМАНПО
Минздрава России
26 сентября 2022 г.

Н.М. КОЛЯСНИКОВА, Н.А. АЛЕШО, Н.Г. ПОЛИТОВА

КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Учебное пособие

Москва

2022

УДК 616.99:616.831-002(075.8)
ББК 55.14+56.127.7я73
К-629

Организация-разработчик – ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (ректор – академик РАН, д.м.н., проф. Д.А. Сычев) совместно с ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН» (ген. директор – академик РАН, д.м.н., проф. А.А. Ишмухаметов).

Клещевой энцефалит: Учебное пособие / Н.М. Колясникова, Н.А. Алешо, Н.Г. Политова; ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022. – 138 с. – ISBN 978-5-72493276-9

Предлагаемое учебное пособие посвящено изучению клещевого энцефалита, который является природно-очаговым зоонозным заболеванием человека и относится к категории тяжёлых природно-очаговых инфекций.

Содержание учебного пособия соответствует контексту дополнительной профессиональной образовательной программы повышения квалификации специалистов с высшим и средним медицинским и биологическим образованием по специальности «Эпидемиология» (разделы: природно-очаговые инфекции, особо опасные инфекции).

В пособии описаны современные представления о природной очаговости и эпидемиологии клещевого энцефалита, о распространении этой инфекции в мире, сведения об истории изучения клещевого энцефалита, систематике, молекулярно-биологических характеристиках вируса – возбудителя заболевания, переносчиках и резервуаре вируса, клинических формах болезни и их эпидемиологических и клинических особенностях, иммунном ответе и иммунопатогенезе, специфической лабораторной диагностике и профилактике клещевого энцефалита.

Учебное пособие разработано и подготовлено сотрудниками ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» и сотрудниками кафедры эпидемиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России с участием Института методологии профессионального развития в соответствии с системой стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу.

Учебное пособие предназначено для медицинских зоологов, биологов, энтомологов, вирусологов, микробиологов, врачей-эпидемиологов, врачей – организаторов здравоохранения и госсанэпидслужбы, слушателей циклов повышения квалификации по вопросам профилактики природно-очаговых, особо опасных инфекций.

УДК 616.99:616.831-002(075.8)
ББК 55.14+56.127.7я73

Табл. 4. Рис. 23. Библиогр.: 60 назв.

Рецензенты:

профессор кафедры микробиологии им. З.В. Ермольевой ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н. **– Л.В. Золотарева**

профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. **– Е.Г. Симонова**

профессор, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, д.м.н. **– А.Г. Сергеев**

ISBN 978-5-72493276-9

© ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022
© Колясникова Н.М., 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ 6

ВВЕДЕНИЕ 7

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 9

Контрольные вопросы и задания 17

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 17

2.1 Таксономия и строение вируса клещевого энцефалита 17

2.2.1 Структурные белки вириона 20

2.2.2. Неструктурные белки вириона 23

2.2.3 Короткие полипептиды вируса клещевого энцефалита 26

Контрольные вопросы и задания 27

ГЛАВА 3. ЭПИЗООТОЛОГИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 28

3.1 Биология иксодовых клещей 28

3.2 Переносчики и резервуар вируса клещевого энцефалита 30

3.3 Природные и антропургические очаги клещевого энцефалита и других инфекций, передающихся иксодовыми клещами 33

Контрольные вопросы и задания 39

ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 40

4.1 Заболеваемость клещевым энцефалитом в мире в XX–XXI веках 40

4.2 Современные характеристики эпидемического процесса на территории Российской Федерации 43

4.3 Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита (генотипы вируса) 46

Контрольные вопросы и задания 48

ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 49

Контрольные вопросы и задания 55

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ КЛЕЩЕВОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ 55

6.1 Классификация клещевого энцефалита 55

6.2 Клиническая картина 58

6.2.1 Инаппарантная (субклиническая) форма 59

6.2.2 Лихорадочная форма 59

6.2.3 Менингеальная форма 60

6.2.4 Очаговые формы 61

6.2.5 Двухволновая лихорадка (двухволновое течение) при клещевом энцефалите 63

6.2.6 Хронические формы 64

Контрольные вопросы и задания 68

ГЛАВА 7. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 69

7.1 Эпидемиологическая, клиническая и лабораторная диагностика 70

7.2 Инструментальная диагностика 73

7.3 Дифференциальная диагностика клещевого энцефалита 75

7.4 Лечение клещевого энцефалита 78

7.5 Прогноз, диспансеризация, сроки выздоровления при клещевом энцефалите 81

Контрольные вопросы и задания 82

ГЛАВА 8. ПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА 82

8.1 Специфическая профилактика клещевого энцефалита..... 83

8.1.1 Активная специфическая профилактика (вакцинация) 83

8.1.2 Пассивная специфическая профилактика (иммуноглобулинопрофилактика, серопрофилактика, экстренная профилактика) 89

8.2 Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита..... 92

Контрольные вопросы и задания..... 100

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 100

ГЛОССАРИЙ 102

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ 109

Ответы на тестовые задания 111

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ..... 112

ПРИЛОЖЕНИЕ..... 116

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 130

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

а.о. – аминокислотный остаток

БАС – боковой амиотрофический склероз

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ДДТ – дихлорфенилхлорметилметан

ДЭТА – диэтилтолуамид

ИФА – иммуноферментный анализ

ИФН – интерферон

КТ – компьютерная томография

КЭ – клещевой энцефалит

МРТ – магнитно-резонансная томография

н.о. – нуклеотидные основания

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

РНК – рибонуклеиновая кислота

РН – реакция нейтрализации

СМЖ – спинномозговая жидкость

СМП – скорая медицинская помощь

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПЭВ – культура клеток почки эмбриона свиньи

ФО – федеральный округ

ЦНС – центральная нервная система

ЭПР – эндоплазматический ретикулум

CTHD – C-terminal hydrophobic domain

Vero – культура клеток почки африканской зелёной мартышки

ВВЕДЕНИЕ

Клещевой энцефалит (синонимы: клещевой вирусный энцефалит, весенне-летний энцефалит, русский энцефалит, дальневосточный эндемический клещевой энцефалит, клещевой энцефаломиелит; Tick-borne encephalitis (TBE) – англ.) – природно-очаговая трансмиссивная вирусная инфекция с выраженной сезонностью, зависящей от периода активности иксодовых клещей. Характеризуется преимущественным поражением центральной нервной системы, отличается полиморфизмом клинического течения с высокой частотой остаточных явлений в виде параличей, а также летальностью.

КЭ представлен в Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) в рубрике А84 «Клещевой энцефалит» и включает коды: А84.0 «Дальневосточный клещевой энцефалит [русский весенне-летний энцефалит]»; А84.1 «Центральноевропейский клещевой энцефалит»; А84.8 «Другие клещевые вирусные энцефалиты»; А84.9 «Клещевой вирусный энцефалит неуточнённый».

Природные очаги КЭ распространены в России, Европе, странах Азии – Казахстане, Кыргызстане, Монголии, Китае, Южной Корее, Японии. Ежегодно в мире регистрируется около 10 000–12 000 случаев заболевания. Возбудителем болезни является вирус КЭ (Tick-borne encephalitis virus (TBEV), относящийся к РНК-содержащим вирусам семейства Flaviviridae, рода *Flavivirus*. Согласно современной классификации, вирус КЭ входит в группу флавивирусов млекопитающих, передающихся клещами, и включает три основные подтипа (генотипа): дальневосточный (генотип 1), европейский (генотип 2) и сибирский (генотип 3).

За годы активного изучения КЭ чрезвычайно расширил свой нозоареал и стал серьёзной медицинской проблемой Евразии. В Российской Федерации пик заболеваемости КЭ пришёлся на 1996 г., когда было зарегистрировано около 10 000 больных. Начиная с 1990-х годов, свыше 90% случаев заболевания

регистрируются за пределами Дальнего Востока, на территории Урала и Сибири. Существенно пополнились представления об эпидемиологии и клинике КЭ, строении и свойствах возбудителя, о его серотипах и генотипах. Созданы новые виды вакцин: культуральная инактивированная неочищенная и инактивированные культуральные очищенные концентрированные вакцины.

Каждое открытие в области КЭ становилось предметом научных дискуссий. В связи с различной тяжестью течения заболевания в пределах Евразии дискутировался вопрос о трёх нозологических формах, вызываемых различными генотипами вируса КЭ. Открытия в области молекулярной биологии возбудителя КЭ и молекулярной эпидемиологии инфекции поставили вопрос о количестве генотипов вируса, в том числе об отдельном сибирском подтипе и его патогенном потенциале.

В настоящее время сибирский подтип вируса КЭ является доминирующим в европейской части России, на Урале и в Сибири и определяет весь спектр клинических форм, включая очаговые формы с летальным исходом. В последние годы наблюдается патоморфоз, изменение тяжести заболевания, в том числе появление необычных геморрагических форм, особо тяжёлых очаговых форм с многоуровневым поражением центральной нервной системы. Однако, несмотря на обширную информацию, полученную за период изучения КЭ, остаётся ещё немало дискуссионных и нерешённых вопросов. Очевидно, что эта природно-очаговая инфекция до сих пор актуальна для многих стран мира.

В терапии КЭ серьёзной проблемой остаётся отсутствие высокоэффективных этиотропных препаратов. Требуют уточнения стандарты специфической лабораторной диагностики заболевания, тактика вакцинации и ревакцинаций против КЭ, выяснение причин заболеваемости привитых, а также летальных исходов среди них, которые регистрируются не только на территории России, но и в странах Европы.

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ И ИЗУЧЕНИЯ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Задолго до того как американские ученые Theobald Smith и Frederick Kilbourne обнаружили, что клещи могут передавать патогенные микроорганизмы (в том числе вирус КЭ) своим прокормителям и человеку, описание болезни уже встречалось в литературе. Первые упоминания о заболевании относятся к записям церковных приходов XVIII века в Финляндии (Аландские острова), в которых были приведены описания болезни, сходной с КЭ. В XIX веке русскими врачами были описаны случаи «таёжного энцефалита» или «двухфазного» менингоэнцефалита (регион Востока Росссийской империи), который встречался среди солдат, железнодорожных рабочих и лесорубов в период начала освоения и развития этого региона [1].

В Европе выявление случаев болезни среди населения началось с клинико-эпидемиологического описания H. Schneider (1931) 24 случаев асептического менингита в районе Neunkirchen (Нижняя Австрия), которые ретроспективно были расценены как КЭ. Несмотря на то, что исход заболевания был благоприятным, выздоровление многих пациентов оказалось длительным. Таким образом, H. Schneider был первым, кто дал медицинское описание «эпидемическому острому серозному менингиту» (также известному как «Schneidersche Krankheit» в Австрии), который фактически являлся КЭ.

Однако приоритет в открытии вируса КЭ принадлежит российским учёным. Первые описания заболевания, сходного по клинической картине с КЭ, были сделаны А.С. Кожевниковым (1894), а также ординатором клиники нервных болезней Томского университета Л.М. Орлеанским (1897). Позднее профессор кафедры нервных болезней Томского университета Л.И. Омороков (с 1918 по 1936 гг.) описал более 100 случаев кожевниковской эпилепсии и своеобразного острого менингоэнцефалита с вялыми параличами мускулатуры шеи и рук.

Заболевание, получившее в дальнейшем название клещевой энцефалит, впервые привлекло внимание медицинских работников Дальнего Востока в 1930-е гг. В это время в таёжных местах были зарегистрированы случаи острого заболевания центральной нервной системы (ЦНС), закончившиеся высокой летальностью (32%). Заметный рост числа случаев неизвестного заболевания регистрировали с 1935 г., и особенно большое неблагополучие наблюдалось среди военнослужащих Дальневосточной армии в 1936 г. [2]. Этиология, эпидемиология и патогенез заболевания оставались неясными и первое знакомство врачей-невропатологов с заболеванием не оставляло сомнений в его нейроинфекционной природе. В 1934–1936 гг. в Приморском крае врач-невролог А.Г. Панов первый описал клиническую картину энцефалита и предположил его вирусную природу [53].

В 1935 г. было принято решение направить на Дальний Восток научную экспедицию под руководством профессора Льва Александровича Зильбера (рис. 1).

Было создано 2 отряда – северный и южный, в задачу которых в течение трёх дальневосточных экспедиций (1937 г., 1938 г. и 1939 г.) входило проведение исследовательских работ на территориях Хабаровского и Приморского краев.

В состав северного отряда вошли: Е.Н. Левкович – начальник отряда, вирусологи М.П. Чумаков и Н.В. Рыжов, эпидемиолог В.Л. Ольшевская, патоморфолог А.Г. Кестнер, энтомологи А.В. Гуцевич и А.Н. Скрынник, зоолог П.Е. Грачев, невропатолог А.Н. Шаповал, лаборанты Г.Н. Зорина-Николаева и Васильева (рис. 2–3). Местом работы отряда служил Оборский леспромхоз, который оказался особо неблагополучным по заболеванию.

В южный отряд входили: А.Д. Шеболдаева – начальник отряда, вирусологи А.К. Шубладзе и В.Д. Соловьев, эпидемиолог Т.М. Сафонова, паразитолог А.С. Мончадский, местный невропатолог А.Г. Панов, лаборант Е.Ф. Гневышева. Местом работы были Краевая больница Владивостока и медицинские учреждения Тихоокеанского флота.

В 1937 г. северный отряд из Хабаровска переместился в Обор (рис. 4).

Энтомологами А.В. Гуцевичем и А.Н. Скрынник были отловлены и определены 3 вида иксодовых клещей:

– *Ixodes persulcatus* Schulze, который в сборах составлял почти 90% (самый агрессивный вид),
– редкий вид *Dermacentor silvarum* (6%),
– клещ *Haemaphysalis concinna* (в сборах составил от 2% до 4%).

М.П. Чумаков показал, что в организме этих видов клещей вирус способен переживать длительное время. В ходе исследования материалов, поступавших от больных уже в первые недели, было установлено, что этиологическим агентом нейроинфекции является вирус. Результаты дальнейших наблюдений позволили выявить циркуляцию вируса в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) в лихорадочном периоде у 40% пациентов на 3–7 сутки болезни. Случаев внутригоспитального заражения среди персонала не было отмечено, вместе с тем иммунологические исследования в пробах от больных показали наличие антител к вирусу КЭ, титр которых по мере выздоровления нарастал, и к 40 суткам антитела выявляли у всех реконвалесцентов. Особое внимание в эксперименте на лабораторных белых мышах уделялось характеристике разных штаммов возбудителя КЭ по показателям вирулентности – от незначительной до высокой степени.

В Оборском леспромхозе складывалась крайне неблагополучная обстановка по заболеваемости населения. В клинике отряда в разное время лечились 64 пациента, из которых 12 больных скончалось. Патоморфологом А.Г. Кестнером было установлено, что при КЭ изменения происходят во всех органах и системах организма умерших пациентов, наиболее значимые отмечены со стороны ЦНС, поэтому КЭ отнесли к группе полиоэнцефалитов [54].

В клинике северного отряда невропатолог А.Н. Шаповал, изучая клинические особенности заболевания, предпринял попытки лечения

пациентов. Е.Н. Левкович установила нарастание титра специфических антител у реконвалесцентов, поэтому А.Н. Шаповал решил прибегнуть к серотерапии.

Первая лечебная сыворотка была приготовлена М.П. Чумаковым. Она вводилась эндолюмбально по 2–5 мл, что в дальнейшем приводило к улучшению состояния больных, сопровождавшемуся снижением температуры тела иногда на 2^0С через 4 часа после введения. У некоторых лиц эффект был стойким, но у тяжелобольных через 14–20 часов температура тела вновь повышалась. После второго введения сыворотки вновь фиксировалось снижение температуры. Однако при бульбарных формах КЭ не получилось добиться успеха, но впервые удалось продлить болезнь до 7 суток (обычно при этих формах смерть наступала на 2–5 сутки болезни) [2]. Таким образом, были получены неоспоримые доказательства терапевтического действия серотерапии, и в этом же году данный подход получил признание среди врачей.

Успешные результаты, полученные от применения серотерапии, в дальнейшем позволили Левкович Е.Н., Каган Н.В. и Смородинцеву А.А. (1937–1938 гг.) продолжить работу по созданию инактивированной вакцины.

Первая дальневосточная экспедиция завершила свою деятельность 15 августа 1937 г., а 20 августа Л.А. Зильбер сообщил о результатах работы в Наркомздраве СССР, назвав новое заболевание весенне-летним или клещевым энцефалитом, затем этот термин был принят в научной и медицинской среде.

Таким образом, в течение 3 месяцев в невероятно тяжёлых условиях дальневосточной тайги группа молодых энтузиастов выявила природу нового тяжёлого инфекционного заболевания. Они обнаружили ранее не известный вирус и смогли изолировать 29 штаммов, из которых в настоящее время сохранились только 2 (штамм *Софьин* выделен южным экспедиционным отрядом, который в настоящее время является прототипным штаммом вируса КЭ дальневосточного подтипа и штамм *Обор*, выделенный северным экспедиционным отрядом), определили переносчика – иксодового клеща *I. persulcatus* (таёжный клещ), описали основные эколого-эпидемиологические

особенности заболевания, изучили его клиническую картину и патоморфологию.

Л.А. Зильбер предложил и затем успешно внедрил методы профилактики от укусов (присасываний) клещей [55]. Позже он писал, что, к сожалению, большой научный успех экспедиции был достигнут ценой заражения вирусом КЭ некоторых членов команды: у М.П. Чумакова – потеря слуха и паралич правой руки, у В.Д. Соловьева – нарушение зрения, у Е.Ф. Гневышевой – развитие психоза. Л.А. Зильбер упоминал: «Мы были пионерами, первыми людьми на Земле, держащими этот ранее не известный вирус в руках».

После подведения итогов работы экспедиции 1937 г. и отчёта в Наркомздраве был сделан вывод о необходимости продолжения работ, что в дальнейшем потребовало организации ещё двух экспедиций на Дальний Восток – в 1938 г. и 1939 г.

Основным направлением дальневосточной экспедиции 1938 г. было изучение циркуляции вируса КЭ и природных очагов инфекции. Левкович Е.Н. и Скрынник А.Н. провели изучение голодных перезимовавших иксодовых клещей (в организме многих из них обнаружили вирус), а также с успехом повторили эксперимент с заражением белых мышей путём подсадки на них отловленных в тайге клещей *I. persulcatus*. Этот опыт был последним в ряду прямых доказательств причастности иксодовых клещей к заболеванию.

Павловский Е.Н. и Соловьев В.Д. установили, что возбудитель КЭ находится во всех органах и системах членистоногого, свободной от него оказалась только хитиновая оболочка клеща. Авторы обратили внимание на высокие концентрации вируса в слюнных железах, секрет которых неизбежно попадал при кровососании членистоногого в раневую зону жертвы (прокормителя).

Результаты серологических исследований крови у более 500 жителей Оборского леспромхоза показали наличие антител к вирусу КЭ у 43% обследованных и лишь у 3% работников административного аппарата. Следовательно, жители посёлков, расположенных в таёжных местах, занятые

заготовкой леса, часто подвергались инфицированию при присасывании заражённых вирусом клещей. Развитие иммунного ответа являлось средством защиты от развития болезни, что подтверждено эпидемиологическими исследованиями, проведёнными в 1938 г. Н.Л. Данковским.

В 1938 г. особое внимание было уделено уточнению роли окрылённых кровососущих насекомых (отр. Diptera) в распространении возбудителя КЭ. В Оборском леспромхозе основную массу отловленных насекомых составили комары рр. *Aedes* и *Culex*, реже – комары рода *Anopheles*, которых прокармливали на заболевших людях в период лихорадки и одновременно на больных мышах, но воспроизвести заболевание на белых мышах так и не удалось. Однако в дальнейшем выяснили, что в организме некоторых видов комаров вирус может переживать до 5 суток. Одновременно было установлено, что основными прокормителями клещей в природных условиях являются некоторые виды диких животных (белки, зайцы, полёвки, волчата и др.). Дальнейшие исследования показали возможность длительной персистентности вируса КЭ в организме чувствительных к нему видов мелких млекопитающих.

После завершения экспедиционных работ начались исследования, направленные на создание инактивированной вакцины для профилактики заболевания. В 1937 г. Е.Н. Левкович провела отбор штаммов вируса в качестве основы для создания вакцины. Затем, год спустя, совместно с А.А. Смородинцевым (1938) началась разработка инактивированной «мозговой» вакцины против вируса КЭ с использованием штамма *Софьин*. В марте 1939 г. инактивированную «мозговую» вакцину одобрили на заседании Государственной вакцинно-сывороточной комиссии (рис. 5). В последующие годы Е.Н. Левкович работала над её усовершенствованием.

В 1939 г. первоначальные представления о территориальной ограниченности распространения КЭ были опровергнуты М.П. Чумаковым, который доказал, что это заболевание встречается на Урале и в Западной Сибири [56]. М.П. Чумаков многие годы руководил организованным по его

инициативе в Москве Институтом полиомиелита и вирусных энцефалитов (в настоящее время институт носит название Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита)). В последние годы жизни (в 1993 г.) М.П. Чумаков принял решение о посмертном исследовании своих органов, так как страдал хронической формой КЭ. Это позволило выделить вирус из мозга и изучить течение инфекционного процесса спустя 56 лет от начала заболевания, что свидетельствует о возможности длительной персистенции возбудителя в организме переболевшего.

В 1948–1952 гг. бригада сотрудников АМН СССР под руководством А.А. Смородинцева изучала своеобразную нейроинфекцию на северо-западе европейской части нашей страны, которая первоначально получила название «двухволнового менингоэнцефалита». Заболевание было связано с укусами клещей *Ixodes ricinus* Linnaeus (лесной клещ) и с употреблением в пищу сырого козьего молока. Клинически болезнь протекала в виде лихорадочной и менингеальной форм, носила двухволновой характер. Одновременно в лаборатории М.П. Чумакова был выделен вирус КЭ от больных, имеющих подобную симптоматику, на территории Белоруссии, Московской области, Удмуртии и других регионов Европейской части страны [1, 2].

В 1948 г. возбудитель КЭ был впервые выделен за пределами СССР. Очаги этого заболевания были обнаружены в странах Восточной, Центральной и Западной Европы. Начиная с 1940-х гг., в Финляндии на Аландских островах регистрировали случаи асептического энцефалита, получившего название болезни Kumlinge. В Чехословакии в 1949 г. J. Rampas и F. Gallia изолировали патоген от собранных в полевых условиях клещей *I. ricinus.* В Китае впервые случаи КЭ были зарегистрированы в 1943 г., а вирус был выделен в 1944 г. из образцов мозга умерших пациентов. В Японии (о. Хоккайдо) первый случай заболевания и изоляция вируса КЭ датируется 1993 г. В Норвегии первый описанный случай КЭ среди людей зафиксирован только в 1997 г. В 1952 г. возбудитель КЭ (штамм *KEMI*) был выделен во время молочной вспышки в

Венгрии. Вскоре после этого последовали другие страны Восточной Европы, и штаммы вируса были выделены в Словении (1953), Польше (1954), Австрии (1954, штамм *Scharl*) и Словакии (1958). Швеция сообщила о первом обнаружении вируса КЭ в 1954 г., Дания представила данные о первых клинических случаях КЭ с острова Борнхольм также в 1950-х гг. В Германии первые описания КЭ и выделение вируса произошли уже в конце 1950-х гг. B. Rehse-Küpper и соавт. были, вероятно, первыми, кто выделил из клещей *I. ricinus* и идентифицировал штаммы возбудителя КЭ в бывшей ФРГ. Во Франции в 1970 г. впервые вирус КЭ был обнаружен в Эльзасской области.

Альтернативный пищевой алиментарный путь инфицирования человека возбудителем болезни стал очевиден в европейской части бывшего СССР при расследовании вспышек заболеваний в 1947–1951 гг. Группы людей заболевали КЭ после употребления непастеризованного козьего молока или приготовленных из него продуктов (например, сыра), полученных от инфицированных вирусом КЭ коз. Подобные вспышки, возникающие при реализации алиментарного пути заражения КЭ, имели место и в других эндемичных странах, например, в г. Рожняве Юго-Восточной Словакии с более чем 600 случаями в 1951 г. и в г. Niesky бывшей Германской Демократической Республике в 1961 г.

Таким образом, дальневосточные экспедиции 1937–1939 гг. оказали огромное влияние на развитие научной медицины. Экспедиции способствовали появлению талантливых молодых учёных, которые впоследствии стали известными вирусологами и клиницистами, создавшими собственные научные направления. Именно с открытия вируса КЭ началось бурное развитие отечественной медицинской вирусологии и становление научных вирусологических школ. Собранные образцы и научные наблюдения, сделанные в ходе экспедиций, легли в основу разработанного академиком Е.Н. Павловским учения о природной очаговости болезней, явившегося прорывом в понимании эпидемиологии и естественной истории трансмиссивных заболеваний.

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте определение, охарактеризуйте классификацию по МКБ и перечислите синонимы термина «клещевой энцефалит».
2. Кому и в какой период времени принадлежит приоритет открытия вируса клещевого энцефалита?
3. Кратко опишите географию ареала распространения клещевого энцефалита в 30–60 годы XX века.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

2.1 Таксономия и строение вируса клещевого энцефалита

Согласно современной классификации вирусов, семейство флавивирусов (Flaviviridae) разделяют на 4 рода: флавивирусы (*Flavivirus*), пестивирусы (*Pestivirus*), пегивирусы (*Pegivirus*) и гепацивирусы (*Hepacivirus*), которые включают в себя 89 различных видов вирусов [1]. Род флавивирусы – самый многочисленный, в него входит более 50 видов вирусов. Флавивирусы способны инфицировать широкий круг организмов, в том числе млекопитающих, членистоногих, птиц и рептилий. В большинстве случаев передача вирусной инфекции осуществляется вектором – через укус переносчика (комара или клеща), однако для некоторых флавивирусов вектор неизвестен. Это позволило условно разделить флавивирусы на несколько групп: вызывающие клещевые и комариные инфекции, а также вирусы, для которых вектор неизвестен. Многие флавивирусы способны вызывать заболевания человека, например, вирусы Денге, желтой лихорадки, японского энцефалита, Западного Нила и клещевого энцефалита.

Вирус КЭ является одним из наиболее важных с медицинской точки зрения представителем рода *Flavivirus* семейства Flaviviridae (от латинского слова «flavus» – жёлтый, относящийся к типовому вирусу семейства – вирусу жёлтой лихорадки). Вирусы семейства Flaviviridae, к которым относится вирус КЭ, включают в себя относительно просто устроенные РНК-содержащие сферические оболочечные вирусы, процесс их внутриклеточного развития протекает в цитоплазме заражённых клеток с участием вирусных и клеточных ферментов. Вирионы возбудителя КЭ имеют молекулярную массу $2{,}63 \times 10^4$ кДа диаметром 50 нм с электронноплотной сердцевиной (нуклеокапсидом), окружённой белково-липидной оболочкой, причём содержание липидов в вирионах составляет 10–20% от общей массы вириона.

Так как созревание и сборка вирионов флавивирусов происходят на мембранах эндоплазматического ретикулума (ЭПР), состав липидов оболочек вирионов имеет сходство с составом липидов внутренних мембран. В составе оболочки вирионов флавивирусов присутствуют два белка: белок М с молекулярной массой 7–9 кДа и гликопротеин Е с молекулярной массой 51–59 кДа, которые закреплены в бислое липидов с помощью трансмембранных гидрофобных участков – «якорей». Различают две формы вирионов – незрелую и зрелую (рис. 6) [23], отличающиеся между собой наличием белков prM и M соответственно, при этом белок prM является предшественником белка M и протеолитически расщепляется в процессе созревания вирионов.

Нуклеокапсид представляет собой комплекс белка С с геномной одноцепочечной РНК. По данным электронной микроскопии, диаметр нуклеокапсида флавивирусов составляет 20–30 нм, а толщина вирусной оболочки 6–10 нм. Этот комплекс достаточно прочен, в то время как прочных контактов между белками оболочки вирионов и нуклеокапсидом не обнаружено [1].

Недавно была определена структура очищенных частиц вируса КЭ при разрешении 3,9 Å с использованием реконструкции изображения, полученного

при криоэлектронной микроскопии. Исследование показало относительно гладкую внешнюю поверхность вириона и что белки E и M организованы аналогично таковым у других флавивирусов. Поверхность вириона покрыта небольшими выступами, образованными гликанами, прикреплёнными к молекулам белка E.

Несегментированный геном возбудителя КЭ представлен одноцепочечной РНК позитивной полярности длиной около 10,5 тысяч нуклеотидов и состоит из 5’- и 3’-некодирующих областей и кодирующей области между ними. Длина 5’-некодирующей области РНК вируса составляет около 130 нуклеотидов, а 3’-некодирующей области – 350–370 нуклеотидов [1]. Размеры и последовательности этих районов варьируют среди различных штаммов вируса КЭ, однако их РНК имеет выраженную вторичную структуру и, по всей вероятности, принимает участие в регуляции репликации генома и его упаковки в вирион. Длина кодирующей области генома возбудителя КЭ в основном является одинаковой для всех известных штаммов вируса. Гены трёх структурных белков C, prM и E находятся в 5’-концевой четверти генома, в то время как в 3’-концевой части генома расположены гены семи неструктурных белков – NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B, NS5. Белок C вместе с РНК формирует нуклеокапсид, 2 поверхностных белка E и M погружены в мембрану вириона. Репликацию вирусного генома в клетке обеспечивают 7 неструктурных белков.

Таким образом, геном вируса КЭ состоит из 10 генов (рис. 7), расположенных в следующем порядке: C-prM(M)-E-NS1-NS2A-NS2B-NS3-NS4A-NS4B-NS5:

1) белок нуклеокапсида C – 97–465 н.о.;
2) премембранный (мембранный) белок M (prM(M)) – 466–966 н.о.;
3) гликопротеин E – 967–2469 н.о.;
4) NS1 белок – 2470–3525 н.о.;
5) NS2A белок – 3526–4218 н.о.;
6) NS2B белок – 4219–4611 н.о.;

7) NS3 белок – 4612–6468 н.о.;

8) NS4A белок – 6469–6915 н.о.;

9) NS4B белок – 6916–7680 н.о.;

10) NS5 белок – 7681–10395 н.о.

Установленная локализация генов белков C, M и E в геноме и, соответственно, белков в полипротеиде подтверждается прямым исследованием структуры пептидов этих белков, а также данными по трансляции РНК вируса в бесклеточных системах синтеза белка. Структурные белки C, M и E исследованы в большей мере, чем структура и функции неструктурных белков возбудителя КЭ.

2.2.1 Структурные белки вириона

Белок капсида C

Белок C имеет молекулярную массу около 12–15 кДа и является одним из наиболее вариабельных белков флавивирусов. C- и N-концы этого белка содержат большое количество положительно заряженных остатков основных аминокислот, которые специфически связываются с вирусной РНК, формируя нуклеокапсид вириона. В центральной части белка C содержится кластер незаряженных аминокислотных остатков, который, по всей вероятности, взаимодействует с клеточными мембранами и играет важную роль в сборке вириона, обеспечивая связь нуклеокапсида с липопротеиновой оболочкой вириона. Незрелая форма белка C содержит C-terminal hydrophobic domain (CTHD) – полипептид, состоящий из 20 а.о., в ходе процессинга полипротеина он расщепляется клеточной сериновой протеазой. Было показано, что модификация сайтов протеолиза в этом районе может влиять на скорость созревания вирусных частиц в инфицированных клетках.

До недавнего времени считалось, что у различных штаммов вируса КЭ длина белка C является неизменной. Тем не менее при исследованиях штаммов, выделенных из крови людей с бессимптомным (инаппарантным) течением

заболевания, в позиции 111 а.о. полипротеина была обнаружена делеция. Ранее экспериментально установили, что после внесения в последовательность белка С делеций возможно получить жизнеспособный вирус со сниженной нейроинвазивностью и нейровирулентностью.

Обширные делеции в белке С нарушают процесс сборки инфекционных вирусов и приводят к значительному снижению продукции вируса в клеточной культуре, в результате чего из клетки выходят бескапсидные неинфекционные вирусные частицы. Тем не менее жизнеспособность вируса может быть восстановлена при спонтанном появлении дополнительных мутаций.

Мембранный белок М

Белок М имеет молекулярную массу около 8 кДа и образуется путём протеолитического расщепления клеточными протеазами своего предшественника-полипротеида prM, следующего в полипротеине после белка С. На первых стадиях сборки в клетке, вирион существует в виде внутриклеточной незрелой вирусной частицы, содержащей белок-предшественник prM, заякоренный С-терминальным концом в вирусной мембране и формирующий гетеродимерный комплекс с белком оболочки вириона Е в соотношении 1:1.

Совместный синтез белков prM и Е необходим для правильного сворачивания, ориентации в пространстве, ассоциации с мембраной и эффективной секреции белка Е флавивирусов, так как одной из функций белка prM является защита белка Е от необратимых конформационных изменений во время транспорта гетерокомплекса prM-E через ЭПР и аппарат Гольджи.

Созревание неинфекционных вирусных частиц происходит в компартментах аппарата Гольджи в результате процессинга белка prM клеточной сигналазой (фурином), при котором в составе вириона остаётся его С-конец (белок М). Расщепление prM сопровождается изменением конформации поверхностного белка оболочки вириона Е, после чего происходит созревание вириона, и он приобретает способность инфицировать клетку.

Сам структурный белок М расположен на С-конце полипептида prM и входит в состав зрелой вирусной частицы. Показано, что вариабельность последовательностей белка М для различных видов флавивирусов составляет 70–80%. Белок М имеет относительно короткий эктодомен (41 а.о.), предположительно существующий в альфаспиральной конфигурации, и трансмембранный якорь. Антитела к району 31–41 а.о. белка М способны нейтрализовать вирусную инфекционность, это позволяет предположить, что белок М играет важную роль в проникновении вируса в клетки и его можно использовать в целях иммунизации для формирования противовирусного иммунитета.

Белок оболочки Е

Белок Е имеет молекулярную массу около 50 кДа и является основным структурным мембранным белком вируса КЭ, который опосредует его связывание с клеточными рецепторами, определяет тропизм, вирулентность и обеспечивает образование вируснейтрализующих антител.

Уровень гомологии белка Е составляет 93–96% среди различных штаммов вируса КЭ и 36–40% для различных видов флавивирусов (77–80% гомологии для вирусов, переносимых клещами, и около 40% между флавивирусами, переносимыми клещами и комарами). Белок Е формирует гомодимеры, располагающиеся параллельно липидной оболочке на внешней поверхности вирусных частиц и состоит из большой вневирионной части, трансмембранного якоря и короткого пептида, находящегося под липидной оболочкой вириона.

Рентгеноструктурная модель белка Е включает сформированный 1–395 а.о. эктодомен, состоящий из 3 доменов и 2 трансмембранных сегментов. Наиболее известные генетические маркеры этого белка включают следующие аминокислотные мотивы:

а) высококонсервативный для флавивирусов пептид слияния DRGWGNHCGXFGKG (позиция 98–111 а.о. белка Е), который обеспечивает слияние вирусной и клеточной мембран;

б) 12 остатков цистеина в позициях 3, 30, 60, 74, 92, 105, 116, 121, 186, 290, 307 и 338 белка E, которые формируют внутримолекулярные дисульфидные связи и консервативны для всех штаммов вируса КЭ;

в) 3 потенциальных N-X-T/S сайта гликозилирования в позициях 154–156, 361–363 и 473–475;

г) рецепторный район между 53–86 а.о., обеспечивающий взаимодействие с ламининсвязывающим белком клетки и $\alpha_3\beta_1$интегрином, которые являются клеточными рецепторами (корецепторами) для вируса. Так как гликопротеин E обладает сродством к интегринам на поверхности клеток, то следствием этого является его способность вызывать агглютинацию эритроцитов.

Нуклеотидная последовательность, соответствующая N-концу белка E, весьма вариабельна и поэтому часто используется для генотипирования изолятов (штаммов) вируса КЭ и проведения дифференциальной генетической диагностики.

2.2.2. Неструктурные белки вириона

Белок NS1

Белок NS1 имеет молекулярную массу около 46 кДа. Он содержит 12 высококонсервативных остатков цистеина, которые участвуют в образовании дисульфидных связей. Белок NS1 включает в себя 3 потенциальных сайта гликозилирования и способен формировать стабильный гомодимер. Гомодимер имеет выраженный гидрофобный характер и связан с различными мембранами клетки. Хотя NS1 связан с мембранами, он не содержит канонических трансмембранных районов и достаточно легко отделяется от мембран при щелочных значениях pH или при обработке мочевиной. Гомодимер NS1 способен секретироваться инфицированными клетками млекопитающих, образуя при этом растворимую гексамерную форму. Точечные мутации NS1, как правило, значительно снижают уровень репликации вирусной РНК, что позволяет предполагать важную роль данного

белка в этом процессе. Растворимые формы белка NS1 известны достаточно давно в качестве комплементсвязывающего антигена. Этот антиген присутствует в инфицированных клетках и тканях заражённых животных и способен вызывать выраженный протективный эффект при иммунизации животных.

Белок NS1 является одним из консервативных белков флавивирусов: уровень гомологии последовательностей между разными видами этого семейства составляет 37–44%, а между штаммами из различных популяций одного вида около 90%. N-конец белка NS1 образуется под действием сигнальной пептидазы клетки хозяина, а C-конец – под действием ещё не известного фермента, находящегося в ЭПР.

Белок NS2A

Белок NS2A имеет молекулярную массу около 22 кДа и обладает выраженными гидрофобными свойствами. Внутри клетки белок локализуется в месте предполагаемой репликации вирусной РНК и способен связываться с белками NS3 и NS5 так же хорошо, как и с 3’-концом вирусного РНК-транскрипта. Это позволяет предположить его участие в работе мембраносвязываемого репликативного комплекса. Вероятно, белок NS2A играет важную роль в процессах сборки вирусных частиц, в формировании индуцированных вирусом мембран и выходе вирионов из клетки. Также предполагается его участие в транспорте РНК после репликации для сборки вирусных частиц и в процессе ингибирования действия интерферона.

Белок NS2B

Белок NS2B имеет молекулярную массу около 14 кДа и существует в виде мембраносвязанного белка. Он имеет 2 выраженных гидрофобных домена, которые окружают 1 консервативный гидрофильный домен. В комплексе с белком NS3 он необходим для проявления активности NS3-сериновой протеазы. Фрагмент из 40 аминокислот в консервативном домене NS2B необходим для проявления протеазной активности комплекса NS2A–NS3. Так же обнаружено, что белок NS2B (как и NS2A) локализован в местах синтеза

вирусной РНК и способен к взаимодействию с белком NS5 и с 3'-некодирующей областью генома, что предполагает его участие в репликации вирусного генома.

Белок NS3

Белок NS3 имеет молекулярную массу около 70 кДа. Уровень гомологии последовательностей неструктурного белка NS3 среди различных флавивирусов составляет 44,5%. Показано, что этот мультифункциональный белок является сериновой протеазой в комплексе с NS2B, РНК-стимулируемой нуклеозид-трифосфатазой и РНК-геликазой, активный центр которой ассоциируется с каноническим мотивом DEXH (Asp-Glu-Ala-(Asp/His) и расположен на С-конце белка. Расплетание двухцепочечной вирусной РНК требует энергии, которую обеспечивает расщепление клеточных трифосфатов NS3. Клетки млекопитающих также содержат DEXH-подобную РНК-геликазу, экспрессия которой существенно возрастает при репликации вируса КЭ.

Белок NS4A

Белок NS4A имеет молекулярную массу около 16 кДа и является гидрофобным белком, связанным с клеточными мембранами. Он располагается в клетке в местах репликации вирусной РНК и способен образовывать комплекс с белком NS1. На основании его присутствия в местах репликации считают, что он вовлекается в работу репликативного комплекса и обеспечивает его прикрепление к клеточным мембранам.

Белок NS4B

Белок NS4B имеет молекулярную массу около 27 кДа и также является гидрофобным белком. Он локализуется аналогично NS4A и дополнительно обнаруживается в ядре клетки. По всей вероятности, он также вовлекается в процесс репликации вирусной РНК. Белок NS4B диссоциирует вирусную геликазу NS3 с одноцепочечной РНК, в результате чего происходит усиление хеликазной активности NS3. Белок NS4B способен влиять на индукцию иммуномедиаторов.

Белок NS5

Белок NS5 – это самый большой вирусный белок с молекулярной массой около 103 кДа и имеет уровень гомологии 55,8% для различных видов семейства флавивирусов. Неструктурный белок NS5 является вирусной РНК-зависимой РНК-полимеразой. Он имеет выраженную гомологию с РНК-полимеразами других РНК-позитивных вирусов. Помимо полимеразной отмечена метилтрансферазная активность этого белка. Эти ферментные активности делают белок NS5 ключевым ферментом в репликации флавивирусов. Получение кристаллов NS5 и определение пространственной структуры белка помогли идентифицировать основные домены NS5. Это позволит начать поиск новых антивирусных препаратов, направленно блокирующих активные центры NS5 и репликацию флавивирусов. В репликации вирусного генома белок NS5 участвует вместе с другими вирусными (NS1, NS2A, NS3, NS4A, NS4B) и некоторыми клеточными белками, формируя репликативный комплекс. Также показано, что белок NS5 флавивирусов (как и NS4B) способен влиять на индукцию иммуномедиаторов, включая ингибирование действия интерферона путём блокирования компонентов сигнальных путей.

2.2.3 Короткие полипептиды вируса клещевого энцефалита

При процессинге вирусного полипротеина образуется 3 коротких полипептида – CTHD (20 а.о.), Pr (89 а.о.) и 2K (23 а.о.). Полипептиды CTHD и Pr являются лидерными последовательностями для структурных белков C и M соответственно. Они, по всей вероятности, определяют транспортировку полипептидов внутри клетки, правильность сборки и созревания вириона. Полипептид 2K образуется в результате процессинга белков NS4A и NS4B. Его аминокислотный состав практически одинаков у большинства известных вирусов комплекса КЭ. Только вирусы Алькхурма и Киасанурской лесной болезни имеют множественные аминокислотные замены в полипептиде 2K [1].

По всей видимости, полипротеид 2К способен участвовать в регуляции репликации путём взаимодействия с клеточными факторами клетки хозяина.

Вирус культивируют в куриных эмбрионах и культурах тканей различного происхождения. При длительном пассировании патогенность вируса снижается. Среди лабораторных животных наиболее чувствительны к заражению вирусом белые мыши, сосунки крыс, хомяки и обезьяны, среди домашних животных — овцы, козы, свиньи, лошади. Вирус в неодинаковой степени устойчив к различным факторам внешней среды: при кипячении погибает в течение 2–3 минут, легко разрушается при пастеризации, обработке растворителями и дезинфектантами, но способен длительно сохранять жизнеспособность при низких температурах, в высушенном состоянии. Вирус достаточно долго сохраняется в таких продуктах питания, как молоко или масло, которые иногда могут быть источниками инфицирования; устойчив к действию низких концентраций соляной кислоты, поэтому возможен алиментарный (пищевой) путь заражения [59].

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте характеристику семейству флавивирусов согласно современной классификации вирусов.
2. Какова структура генома вируса клещевого энцефалита?
3. Назовите факторы внешней среды, к которым вирус проявляет разную степень устойчивости.

ГЛАВА 3. ЭПИЗООТОЛОГИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Для природных очагов трансмиссивных клещевых инфекций, в том числе КЭ, характерна трёхчленная паразитарная система – возбудитель, переносчик и резервуар. Клещи являются переносчиками разных групп возбудителей – вирусов, бактерий (боррелий, эрлихий, анаплазм, риккетсий и др.), простейших и связаны с ними тесными взаимно адаптационными отношениями. Резервуаром вируса являются как животные – прокормители клещей, носители возбудителей инфекций и хранители их в межэпизоотический период, так и иксодовые клещи.

3.1 Биология иксодовых клещей

Жизненный цикл иксодовых клещей длится 3–4 года, иногда до 5 лет и включает 4 фазы: яйцо, личинку, нимфу (одну) и половозрелую особь (рис. 8–10). Иксодовые клещи являются высокоспециализированными облигатными кровососами, паразитирующими на наземных позвоночных. Личинка, нимфа и половозрелая особь питаются однократно, что сводит к минимуму необходимость поиска хозяина. Соответственно в течение жизни клещ проходит только один жизненный цикл. Продолжительность жизненного цикла зависит от погодных условий, наличия диапаузы, возможности встречи с хозяином. Характерная для иксодовых клещей индивидуальная долговечность возможна благодаря их способности к длительному голоданию (1–2 года), когда низкий уровень метаболизма обеспечивает сохранение жизнеспособности голодных клещей (особенно самок) за счёт непереваренных остатков предыдущего питания, а также неполного развития покровов и внутренних органов после линьки вплоть до начала следующего питания [3].

В процессе прикрепления к хозяину и питания большое значение имеет секреторная активность сложноустроенных, многофункциональных слюнных

желёз. Введение в организм хозяина различных типов секретов слюнных желёз (до 30 биологически активных веществ) на разных этапах кровососания обеспечивает обезболивание укуса, разжижение и антикоагуляцию тканей хозяина, создание пищевой полости, подавление защитной воспалительной реакции хозяина, иммуномодулирующее действие. У иксодовых клещей слюна способствует формированию из тканей хозяина фибринового конуса, ограничивающего рану, и коллагеновой капсулы. Важной функцией слюнных желёз является участие в восстановлении водного баланса клеща (например, при высоких температурах воздуха) [3].

Специфическими особенностями питания иксодовых клещей являются его продолжительность (личинки – 2–4 суток, нимфы – 5–8 суток, самки – 6–10 суток) и большая порция поглощённой крови. При питании масса тела клещей значительно увеличивается: личинок – в 15–20 раз, нимф – в 20–30 раз, самок – в 100 и более раз. Самцы рода *Ixodes* не питаются вообще или питаются кратковременно (несколько раз по 15–30 минут). Ротовой аппарат у них недоразвитый. Однократное питание и единственная яйцекладка компенсируются очень большим количеством яиц. Продолжительность яйцекладки – от 2 до 7–10 недель. Самки разных родов откладывают от 1 500–2 000 (род *Ixodes)* до 20 000 яиц (род *Dermacentor*) [3, 45].

Для успешного инфицирования восприимчивого хозяина обычно достаточно питания одного клеща и минимального количества возбудителя. Вирус КЭ сохраняется в клещах пожизненно. Циркуляция возбудителя в природных очагах происходит посредством вертикальной (от одного поколения переносчика другому) и горизонтальной передач (от переносчика резервуару и обратно). Вертикальная передача включает трансовариальную и трансфазовую передачи патогена – от заражённой самки через яйцо к личинке, от личинки – к нимфе, от нимфы – к взрослой особи (имаго). Уровень трансфазовой передачи довольно высок, трансовариальной – составляет около 1%. Горизонтальная передача возбудителя реализуется как при питании инфицированного клеща на незаражённом хозяине, так и при питании незаражённого членистоногого на

животном (чаще на мелких грызунах) с персистирующей инфекцией. В последние годы большое значение придаётся передаче возбудителя при совместном питании на незаражённом хозяине свободных от вируса и инфицированных клещей [1, 3, 4].

Передача вируса КЭ начинается уже в первые минуты кровососания членистоного. Однако риск развития инфекции увеличивается прямо пропорционально длительности питания благодаря интенсивному размножению вируса в клеще. Срок питания всех подвижных фаз развития клещей суммарно не превышает 2–3 недель. Непаразитический период жизни всех подвижных фаз развития может составлять от нескольких месяцев до нескольких лет [4].

Иксодовые клещи становятся подвижными при температуре воздуха $+1^0$C–$+3^0$C и активными при $+7^0$C–$+10^0$C. Оптимальным является дапазон температур $+16^0$C–$+26^0$C и относительная влажность воздуха 55–80%. При температуре воздуха свыше 30^0C их активность снижается. Сезонная активность иксодовых клещей обычно начинается с 3-й декады апреля, достигает пика со 2–3-й декады мая до 1–2-й декады июня с последующим резким снижением в 3-й декаде июня – в июле. Эти показатели коррелируют с динамикой заболеваемости с 8–10-суточным отставанием за счёт инкубационного периода [4].

3.2 Переносчики и резервуар вируса клещевого энцефалита

По современным представлениям иксодовые клещи являются не только основными переносчиками, но и могут служить резервуарами вируса КЭ, поскольку для них характерны длительная продолжительность жизни и пожизненное сохранение возбудителя [1, 4]. Ареал вируса в значительной степени совпадает с ареалами основных переносчиков – клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus* (рис. 11). Основные переносчики, благодаря особенностям биологии,

высокой численности и специфике взаимоотношений с возбудителем, обеспечивают его устойчивую циркуляцию в природном очаге [3]. Переносчиками вируса КЭ, играющими менее выраженную эпидемиологическую роль, могут быть клещи *I. pavlovskyi*, *I. triangulicepsi*, *I. apronophorus*, *I. crenulatus* и др. [1, 4]. Накопленные сведения позволяют говорить также о значительной роли в передаче вируса КЭ на некоторых участках ареала, где отсутствуют основные переносчики, второстепенных (факультативных) переносчиков – клещей *Dermacentor marginatus*, *D. silvarum*, *D. nuttalli*, *D. reticulatus*, *Haemaphysalis concinna*, *H. japonica* и др. Второстепенные переносчики более или менее регулярно участвуют в циркуляции возбудителя, но не способны длительно поддерживать её самостоятельно. Их значение может повышаться при падении численности основных переносчиков [3].

К настоящему времени вирус КЭ выделен или обнаружен более чем у 130 видов позвоночных животных из классов млекопитающих, птиц и рептилий [1, 4]. К естественным резервуарным хозяевам патогена относят тех животных, которые многочисленны, являются прокормителями различных фаз развития клещей, обладают высокой скоростью обновления популяции, восприимчивы к вирусу, в их организме может развиваться длительная вирусемия. В эту группу входит широкий спектр мышевидных грызунов рода *Myodes*, *Apodemus*, *Mus*, *Microtus*, *Micromys*, *Pitymys*, *Arvicola*, *Glis*, *Sciurus* и *Citellus*, насекомоядных рода *Sorex*, *Talpa*, *Erinaceus* [1, 4]. Экологическая коадаптация возбудителя КЭ и его естественных хозяев настолько сильна, что инфекция, как правило, протекает без клинических проявлений и не приводит к ослаблению или гибели животного. Многие резервуарные хозяева обладают врождённой резистентностью к вирусу КЭ.

Дополнительные хозяева регулярно бывают инфицированы возбудителем КЭ в естественных условиях, однако у них развивается кратковременная вирусемия с низкими титрами вируса, вырабатывается стойкий иммунный ответ, и они не способны передавать патоген незаражённым клещам. У собак

при заражении вирусом КЭ отмечается короткая вирусемия с низкими титрами вируса в крови. Крупные копытные животные – олени, косули и лоси – также рассматриваются в качестве дополнительных хозяев [4].

Роль птиц в поддержании природных очагов вируса КЭ неоднозначна. Большей частью они являются дополнительными хозяевами вируса КЭ, но в ряде случаев, особенно в диссеминации возбудителя, роль их может быть довольно существенной. Приводятся данные об изоляции штаммов вируса КЭ от рябчика, серой утки, широконоски, конька лесного, овсянки обыкновенной, дрозда-рябинника, зяблика, юрка, скворца обыкновенного. Также есть информация об обнаружении РНК вируса не только среди лесных, но и среди синантропных птиц (сизый голубь, полевой воробей), в том числе принадлежащих к водной и околоводной группам видов (гусеобразные, кулики, ласточка-береговушка). Всего на настоящий момент описано порядка 150 видов птиц, от которых был изолирован вирус КЭ или у которых обнаруживались антитела к этому возбудителю.

Случайными хозяевами обычно считают животных, которые могут быть инфицированы вирусом КЭ в природе или в лабораторных условиях, однако в силу физиологических или экологических особенностей являются тупиком для вируса и не принимают существенного участия в его циркуляции. По всей видимости, случайными хозяевами являются рукокрылые и пресмыкающиеся, которые поддерживают репродукцию возбудителя в лабораторных экспериментах, однако в природе не являются ни основными прокормителями клещей, ни естественными хозяевами патогена. Человек также является типичным примером случайного хозяина вируса КЭ.

3.3 Природные и антропургические очаги клещевого энцефалита и других инфекций, передающихся иксодовыми клещами

Под *природным очагом инфекционной болезни* понимают любую естественную экосистему, компонентом которой является популяция возбудителя [5]. Отдельный природный очаг КЭ занимает от 5 до 500 кв. км и может быть выделен на местности по естественным топографическим рубежам (реки, горные хребты и т. д.) [4, 6].

Природные очаги можно разделить на собственно природные очаги, расположенные в дикой природе, и на антропургические – природные очаги, существующие в преобразованной человеком среде. При этом нарушение исторически сложившегося равновесного состояния естественных экосистем нередко приводит к повышению численности и заражённости переносчиков, что имеет большое эпидемиологическое значение. Циркуляция популяции возбудителя в очаге в непрерывном взаимодействии с популяциями его естественных хозяев и внешней средой обозначается как *эпизоотический процесс*. Человек – случайное звено и биологический тупик в эпизоотических цепях и может заразиться лишь при посещении очагов. Уровень эпидемического проявления любого природного очага определяется как состоянием самого очага (интенсивностью циркуляции возбудителя), так и частотой контакта населения с ним [3].

Реальная заражённость переносчиков в очагах КЭ сравнительно низка и варьирует от долей процентов до нескольких процентов. Только в отдельных районах Дальнего Востока, Сибири и Урала она достигает 10–15% [1, 4]. В целом инфицированность вирусом КЭ *I. ricinus* обычно гораздо ниже, чем *I. persulcatus*, а для каждого из этих видов наблюдаются значительные различия в зависимости от местоположения очага и конкретных условий циркуляции в них возбудителя. Обнаружены различия в заражённости клещей в отдельные годы на одних и тех же территориях [1, 4]. Сведения о распространении и

заболеваемости КЭ на эндемичных территориях представлены в главе 4 учебного пособия.

Нередко на одних и тех же территориях одновременно существует несколько паразитарных систем с различными возбудителями, с одними и теми же переносчиками и резервуарами – так называемые *сочетанные природные очаги* [3]. За последние десятилетия накоплена обширная информация о распространении в мире сочетанных очагов клещевых инфекций различной природы (вирусной, бактериальной, протозойной), открыты новые виды патогенов, установлена возможность инфицирования одной особи клеща сразу несколькими видами возбудителей. Полученные сведения изменили представления об этиологическом разнообразии инфекционных заболеваний, которые могут возникнуть после присасывания иксодовых клещей, что определило возможность передачи ими микст-инфекций.

Установлено, что иксодовые клещи – переносчики вируса КЭ – одновременно являются носителями группы бактериальных патогенов – боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi* sensu lato, нового возбудителя боррелиоза – *Borrelia miyamotoi* [7–10, 25–28], возбудителей гранулоцитарного анаплазмоза человека – анаплазм (*Anaplasma phagocytophilum*), моноцитарного эрлихиоза человека – эрлихий (*Ehrlichia muris* и *Ehrlichia chaffeensis*), клещевых риккетсиозов – риккетсий (*Rickettsia sibirica* и др.) и ряда других патогенов [11, 28]. Согласно данным Э.И. Коренберга, 5–10% иксодовых клещей на территории России заражены одновременно вирусом КЭ и боррелиями [4]. Показано, что от 10% до 15% иксодовых клещей, собранных на различных территориях России и индивидуально исследованных на наличие вируса КЭ, боррелий, анаплазм и эрлихий методом ПЦР, могут содержать в различных сочетаниях два и более патогена [8, 12].

В настоящее время разработаны, успешно апробированы и зарегистрированы ПЦР тест-системы в режиме реального времени для одновременного выявления основных патогенов как в клещах, так и в клиническом материале (вирус КЭ, *B. burgdorferi* s.l., *A. phagocytophilum*,

E. muris / E. chaffeensis и *B. miyamotoi*) [9, 13, 28]. Проводится изучение эпидемиологических, клинических, патогенетических аспектов сочетанных иксодовых клещевых инфекций [11, 14, 30].

Среди клещевых инфекций бактериальной природы первое место по-прежнему занимает Лайм-боррелиоз (болезнь Лайма). На сегодняшний день болезнь Лайма является самым распространённым инфекционным заболеванием северного полушария (рис. 12). Заболеваемость болезнью Лайма превышает заболеваемость КЭ в несколько раз. Следует отметить, что если инфицированность иксодовых клещей вирусом КЭ составляет в среднем 2%, то заражённость боррелиями клещей *I. ricinus* в среднем составляет 20%, *I. persulcatus* – около 30–35%, достигая в некоторых эндемичных районах и более высоких показателей [4]. То есть каждый второй-пятый клещ может быть инфицирован возбудителем болезни Лайма.

Природные очаги КЭ и болезни Лайма часто совпадают (рис. 13). Возможность существования сочетанных природных очагов обусловлена схожими эпидемиологическими характеристиками: весенне-летняя сезонность, трансмиссивный механизм передачи возбудителя, одни и те же переносчики (основные переносчики – иксодовые клещи *I. persulcatus* и *I. ricinus*) и резервуарные хозяева [16, 18, 37].

Первые случаи сочетанных заболеваний были зарегистрированы в Австрии и России [12, 38], а в настоящее время отмечаются в ряде стран Европы и во многих регионах России. В нашей стране КЭ и болезнь Лайма – это наиболее частое явление, так как заражённость клеща *I. persulcatus*, с присасыванием которого связана подавляющая часть заражений вирусом КЭ и боррелиями, как правило, выше, чем *I. ricinus* [4].

Среди клещевых патогенов протозойной природы наиболее распространены бабезии, вызывающие бабезиоз. Установлена высокая частота встречаемости двух, трёх и более патогенов (вируса КЭ, боррелий, анаплазм, эрлихий и др.) в клещах [9, 11, 12, 37–41]. Это означает, что каждый случай заболевания, возникший после присасывания клеща, необходимо

рассматривать как возможную сочетанную инфекцию. Результаты исследований указывают на увеличение количества случаев микст-инфекций вирусной и бактериальной природы, возникающих после присасывания иксодовых клещей [9, 10, 42, 43, 48].

Перечень клещевых патогенов в мире достаточно широк. В таблице 1 представлены сводные данные наиболее часто встречающихся возбудителей, вызывающих заболевания у человека в пределах ареала КЭ, виды основных переносчиков (клещей семейства Ixodidae), названия болезней человека и их распространение.

Таблица 1

Наиболее распространенные клещевые патогены в пределах ареала КЭ

Возбудитель	Переносчик	Заболевание	Распространение
ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ			
Порядок Amarillovirales, семейство Flaviviridae, род *Flavivirus* (комплекс вирусов клещевого энцефалита)			
Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ)	*I. ricinus*, *I. persulcatus*	Клещевой энцефалит	Европа, Россия, Азия
Вирус Повассан	*I. scapularis*, *I. cookei*, *H. longicornis*, *H. concinna*, *H. japonica*	Энцефалит Повассан	Северо-Восток США, прилегающая часть Канады, Дальний Восток России
Вирус Омской геморрагической лихорадки (вирус ОГЛ)	*D. reticulatus*, *D. marginatus*	Омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ)	Россия
Вирус Алонгшан	*Rhipicephalus microplus*, *I. ricinus*, *I. persulcatus*	Инфекция, вызванная вирусом Алонгшан	Азия, Европа, Центральная и Южная части США, Африка, Россия
Пор. Bunyavirales, сем. Nairoviridae, род *Orthonairovirus*			
Вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки (ККГЛ)	*Hyalomma* spp., *R. sanguineus*	Конго-крымская геморрагическая лихорадка (ККГЛ)	Европа, Ближний Восток, Азия, Индия, Африка

Возбудитель	Переносчик	Заболевание	Распространение
Пор. Bunyavirales, сем. Bunyaviridae, род *Phlebovirus*			
Вирус острой лихорадки с тромбоцитопени-ческим синдромом	*H. longicornis, R. microplus*	Острая лихорадка с тромбоцитопеническим синдромом	Китай, Южная Корея, Япония
БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ			
Пор. Spirochaetales, сем. Spirochaetaceae, род *Borrelia* *(боррелиозы и клещевые возвратные лихорадки)*			
Borrelia burgdorferi sensu lato	*I. scapularis, I. pacificus, I. ricinus, I. persulcatus*	Болезнь Лайма (Лайм-боррелиоз) (БЛ, ЛБ)	Север США, Европа, Азия, Россия
Borrelia miyamotoi	*I. scapularis, I. pacificus, I. ricinus, I. persulcatus*	Боррелиоз, вызванный *Borrelia miyamotoi*	Север США, Европа, Китай, Япония, Россия
Пор. Rickettsiales, сем. Ricketsiaceae, род *Rickettsia* *(клещевые пятнистые лихорадки и клещевые тифы)*			
Rickettsia sibirica	*D. nuttalli*	Сибирский клещевой тиф (СКТ)	Китай, Россия, Монголия
Rickettsia mongolotimonae	*Hyalomma asiaticum*	Риккетсиоз, ассоциированный с лимфангитом	Китай, Юг Франции, Португалия, Африка
Rickettsia slovaca	*D. marginatus, D. reticulatus*	Лимфаденопатия после присасывания клеща (TIBOLA); Лимфаденопатия и некроз, связанный с присасыванием клеща рода *Dermacentor* (DEBONEL)	Европа, Северная Африка, Азия, Россия
Rickettsia raoultii	*D. marginatus, D. reticulatus*	Лимфаденопатия после присасывания клеща (TIBOLA) Лифаденопатия и некроз, связанный с присасыванием клеща рода *Dermacentor* (DEBONEL)	Европа, Южная Корея, Китай, Россия
Rickettsia heilongjiangensis	*D. silvarum, H. concinna*	Риккетсиоз, вызванный *Rickettsia heilongjiangensis*	Япония, Северо-восток Китая, Россия

Возбудитель	Переносчик	Заболевание	Распространение
Rickettsia helvetica	*I. ricinus,* *D. reticulatus*	Клещевой риккетсиоз	Европа
Rickettsia aeshlimanii	*I. ricinus,* *D. reticulatus,* *H. marginatum,* *Rhipicephalus* spp.	Пятнистая лихорадка	Европа
Rickettsia monacensis	*I. ricinus*	Клещевой риккетсиоз	Европа
Пор. Rickettsiales, сем. Anaplasmataceae, роды *Anaplasma, Ehrlichia, Neorhrlichia* *(анаплазмоз и эрлихиозы)*			
Anaplasma phagocytophilum	*I. scapularis,* *I. pacificus,* *I. ricinus,* *I. persulcatus*	Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ)	Северо-Восток и центральная часть США, Россия
Ehrlichia chaffeensis	*Amblyomma americanum,* *D. variabilis*	Моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ)	США, Россия
Ehrlichia muris eauclairensis	*I. scapularis,* *I. ricinus,* *I. persulcatus*	Моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ)	США, Россия
Candidatus Neoehrlichia mikurensis	*Ixodes* spp.	Неоэрлихиоз	Европа, Азия
Другие бактериальные клещевые инфекции			
Francisella tularensis	*Amblyomma,* *Dermacentor,* *Ixodes,* *Haemaphysalis* spp.	Туляремия	Северная Америка, Европа, Азия, Россия
Coxiella burnetii	*Amblyomma,* *Dermacentor* *Ixodes,* *Haemaphysalis* spp.	Ку-лихорадка	Распространение по всему миру
ПРОСТЕЙШИЕ			
Babesia divergens	*I. ricinus*	Бабезиоз	Европа

Примечание: ссылки на источники литературы к таблице 1 [1, 27, 31–36, 46]

Следует отметить, что с присасыванием иксодовых клещей могут быть связаны и заболевания неинфекционной природы, например: альфа-гал синдром (Alpha-gal syndrome), в основе которого лежит аллергическая реакция и клещевой паралич (Tick paralysis), развивается в результате реакции на токсин, содержащийся в слюнных железах клеща.

Таким образом, высокую эффективность иксодовых клещей как переносчиков вируса КЭ и возбудителей других инфекционных заболеваний определяет уникальное сочетание биологических параметров:

– гематофагия,
– обширный круг животных-прокормителей,
– продолжительность питания (в течение нескольких дней),
– большая порция насасываемой крови,
– внутриклеточное пищеварение,
– продолжительность жизни,
– способность к длительному голоданию,
– пожизненное в большинстве случаев сохранение возбудителей как вирусной, так и бактериальной природы,
– способность активно нападать на человека и домашних животных.

На сегодняшний день, несмотря на достаточно интенсивное изучение проблемы распространения сочетанных инфекций, передающихся иксодовыми клещами, остаётся много нерешённых вопросов, касающихся своевременной диагностики и эффективности их лечения, которые являются одной из серьёзных проблем современного здравоохранения.

Контрольные вопросы и задания

1. Что такое сочетанный очаг? Перечислите известных возбудителей инфекций, передающихся иксодовыми клещами.

2. Перечислите пути попадания вируса клещевого энцефалита в организм животного.
3. Кто является резервуаром вируса клещевого энцефалита?

ГЛАВА 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

4.1 Заболеваемость клещевым энцефалитом в мире в XX–XXI веках

КЭ является эндемичным заболеванием для центральных регионов Европы и Азии, начиная от восточной Франции до северной Японии и от севера России до Албании (рис. 14). Ежегодно в мире регистрируется до 12 000 случаев этого заболевания. В настоящее время случаи КЭ официально зарегистрированы в 31 европейской стране и ряде азиатских государств [17].

Заболеваемость КЭ на территории Европы распределена крайне неравномерно. Ежегодно наибольшее количество случаев заболевания регистрируется в Чехии – около 610 случаев, в Латвии и Литве – приблизительно по 400 случаев на каждой территории, в Германии – около 300 случаев, Словении и Польше – по 220 случаев, в Швеции – до 170 случаев и в Швейцарии – 150 случаев [1, 17]. Положительные результаты по значительному снижению заболеваемости КЭ были достигнуты в Австрии, где прививками против этой инфекции охвачено до 88% населения и планово вакцинируются школьники.

В других странах, где регистрируются случаи заболевания КЭ, строгое проведение профилактических прививок против него не предусмотрено, например: в Чехии против КЭ вакцинированы около 16% населения, что крайне недостаточно для контроля этой инфекции.

В Азии наиболее эндемичной территорией является Казахстан, хотя среднегодовая заболеваемость КЭ в этой стране невелика и составляет 35 случаев [17].

На территории Евразии основным природным очагом КЭ является Россия, где за последние 30 лет среднегодовое число случаев заболевания составляло до 4,5 тысяч. За всю историю изучения КЭ в России самый высокий уровень заболеваемости был зарегистрирован в 1996 г. – 7,0 $^{0}/_{0000}$, самый низкий в 2020 г., когда показатель инцидентности составил 0,66 $^{0}/_{0000}$ и было зарегистрировано 967 случаев заболевания, из которых 18 (1,9%) закончились летальным исходом.

При этом в том же 2020 г. в ряде стран Европы отмечен рост заболеваемости КЭ [17], например: в Австрии, Чехии, Германии и Швейцарии количество зарегистрированных случаев КЭ превысило средний многолетний уровень заболеваемости. Очевидно, что неблагоприятная эпидемиологическая обстановка, связанная с коронавирусной инфекцией, по-разному отразилась на заболеваемости КЭ на территориях эндемичных по этой инфекции стран. Снижение заболеваемости КЭ в России в период пандемии COVID-19, вероятно, было обусловлено не только снижением контактов населения с природными очагами КЭ из-за часто повторяющихся локдаунов, но и с перераспределением объёмов оказания медицинской помощи в пользу пациентов с коронавирусной инфекцией и снижением объёмов лабораторной диагностики КЭ.

В России заболеваемость КЭ характеризуется неравномерным распределением по территории – с периодическими несинхронными подъёмами и спадами заболеваемости в различных регионах страны. Неравномерность территориального распределения заболеваемости обусловлена сочетанным действием природно-климатических и социальных факторов. В Российской Федерации эндемичными по КЭ являются почти половина из федеральных округов (ФО). На их территории в пределах распространения вируса КЭ и клещей-переносчиков существует более 30 тысяч природных очагов, каждый из

которых функционирует как автономная паразитарная система. Начиная с 1990-х гг., свыше 90% случаев заболевания были зарегистрированы на территориях трёх ФО – Сибирского, Уральского и Приволжского, при этом традиционно наибольшее количество случаев КЭ регистрируется в Сибирском ФО.

Территория считается эндемичной по КЭ при сочетании следующих условий:

– при регистрации лабораторно подтверждённых случаев КЭ,
– при наличии подтверждённых случаев заболевания при активном лабораторном обследовании лихорадящих больных с неустановленным диагнозом, больных с менингеальными симптомами и очаговыми поражениями головного и спинного мозга,
– при наличии антител к вирусу КЭ среди непривитого населения и у животных-прокормителей клещей при условии распространения иксодовых клещей на территории в течение 5-летнего периода,
– при наличии в клещах возбудителя.

Заболевание людей считается одним из значимых показателей активности природного очага КЭ.

Характерной особенностью КЭ являются периодические подъёмы заболеваемости с интервалом в 3 года, обусловленных экологией возбудителей и его переносчиков (иксодовых клещей) и периодов высокой активности природных очагов с интервалом в 10–11 лет, связанных с биологией основных прокормителей клещей (теплокровных животных). В последние годы сообщалось о новых эндемичных по КЭ территориях на высоте до 2 100 метров над уровнем моря, например: в альпийских регионах западной Австрии, Швейцарии и Республике Горный Алтай. Впервые было отмечено распространение вируса КЭ на северных территориях России и Норвегии в районах выше 65^0 северной широты, что обусловлено адаптацией некоторых

разновидодностей клещей к новым ландшафтно-климатическим условиям и наблюдающейся общей мезофилизацией климата.

4.2 Современные характеристики эпидемического процесса на территории Российской Федерации

В России официальная регистрация случаев заболевания КЭ была введена в 1944 г. С тех пор и до настоящего времени зарегистрировано два наиболее выраженных эпидемических подъёма заболеваемости, первый из которых соответствовал середине 1950-х гг., когда в течение одного сезона диагностировали более 5 тыс. случаев КЭ. В дальнейшем до середины 70-х годов прошлого века отмечался постепенный спад заболеваемости. Следующие её подъёмы регистрировались в 1996 и в 1999 гг., при этом уровни заболеваемости составляли 7,0 и 6,8 соответственно на 100 тыс. населения или в абсолютном выражении более 10 тыс. случаев во время сезонного подъёма заболеваемости (рис. 15).

Периодичность подъёмов и спадов заболеваемости обусловлена не только природно-климатическими факторами, но и изменением социально-экономической ситуации в регионах, что в последние годы привело к формированию абсолютно новых по своим зооэнтомологическим и эпидемиологическим характеристикам природно-антропургических и синантропно-урбанистических очагов, росту заболеваемости с активным вовлечением в эпидемический процесс жителей крупных городов, профессионально не связанных с лесом, а также повышению активности клещей – резервуаров и переносчиков вируса.

Рядом авторов описаны случаи формирования так называемых городских очагов КЭ, активность клещей в которых связана с домашними и бродячими животными, синантропными грызунами и птицами. Такие очаги могут существовать довольно длительное время.

Жертвами нападения клещей становятся люди, находящиеся на территории природного или антропургического очага, независимо от их деятельности, будь то профессиональная или хозяйственная деятельность, посещение леса, парка с целью отдыха, сбора грибов и других растений в природных лесных массивах. Благодаря всеобщей автомобилизации и загородному строительству высокая мобильность населения привела с начала 90-х годов XX века к активизации ранее дремлющих природных очагов и росту заболеваемости КЭ, который пришёлся на середину 1990-х гг.

Наряду со случаями КЭ, связанными с трансмиссией вируса через присасывание клеща, ежегодно регистрируются случаи алиментарного заражения вирусом КЭ, связанные с употреблением непастеризованного молока, полученного от инфицированных вирусом КЭ коз и крупного рогатого скота или через молочные продукты, приготовленные из такого молока, что нередко сопровождается локальными вспышками среди населения, употребивших эти продукты.

Таким образом, на заболеваемость КЭ могут влиять многие факторы, такие как:

– вторжение человека на территорию природного очага КЭ,
– продолжительность времени пребывания в нём (профессиональная, хозяйственная деятельность, проведение досуга),
– длительность присасывания клеща,
– экологические (изменение климата) факторы,
– технологические (расширение методов диагностики, повышение медицинских знаний) факторы.

За последние годы значительно улучшилась система регистрации КЭ, а с 2012 г. КЭ является заболеванием, подлежащим обязательному уведомлению в странах Европы [17]. Однако истинная заболеваемость КЭ выше официально регистрируемой, так как часть легко протекающих лихорадочных и субклинических форм этого заболевания учитывают под другими диагнозами.

Для КЭ характерна строгая сезонность, что было установлено в самом начале его изучения и нашло отражение в первом названии заболевания – весенне-летний энцефалит. Начало сезонного подъёма связано с повышением активности клещей и биоритмом жизни теплокровных животных – их прокормителей. Человек в этой экологической цепи является случайным звеном (экологический тупик), так как он не может передать возбудителя другим лицам. Первые случаи заболевания людей выявляют ранней весной, как правило, во второй половине апреля. Однако в последние годы начало сезона активности клещей и их нападение на людей сместились на более ранний период времени – первые случаи присасывания клещей стали регистрировать со второй половины марта, когда начинается хозяйственная деятельность на приусадебных участках в садово-огородных товариществах.

Пик активности клещей обычно приходится на вторую половину мая – начало июня, а наиболее высокую заболеваемость КЭ в России наблюдают в конце июня – первой половине июля, что обусловлено продолжительностью инкубационного периода этой инфекции (14–21 день). Средняя продолжительность периода активности клещей составляет от 60–65 до 120–140 дней [4].

Человек обычно заражается вирусом КЭ через присасывание клеща (трансмиссивный механизм) либо при деструкции и попадании гемолимфы раздавленного инфицированного клеща в ранку. Также возможно заражение алиментарным (пищевым) путём, о чём было сказано ранее. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет «классический» – трансмиссивный механизм передачи возбудителя. Заражённый клещ инокулирует вирус со слюной в организм животного (человека) в процессе кровососания, поэтому даже непродолжительное присасывание может оказаться достаточным для заражения человека. Считается, что в России КЭ заболевает 1 человек из каждых 100 пострадавших от присасывания клеща, в Западной Европе риск заражения составляет от 1:200 до 1:900 случаев [1, 4].

Другие пути инфицирования крайне редки и могут быть связаны с нештатными ситуациями, такими как внутрилабораторное заражение при несоблюдении противоэпидемического режима, при нарушении работы системы вентиляции, при переливании крови и даже встречались случаи заражения через грудное молоко инфицированной матери.

Описаны случаи КЭ и с неустановленным путём передачи, когда в анамнезе имеются указания о наползании клещей на одежду или кожу, снятии их с домашних животных и просто о посещении территории природного очага КЭ.

В последние годы увеличилось количество случаев заболеваний среди лиц старше 50-летнего возраста, например: в 2020 г. среди заболевших КЭ в России наибольшая доля приходилась на возраст старше 60 лет, на втором месте были лица от 40 до 60 лет.

Неблагоприятной тенденцией эпидемического процесса КЭ является активное вовлечение в эпидемический процесс детей школьного и старшего дошкольного возраста. На отдельных территориях показатели инцидентности КЭ среди этих контингентов превышают таковые среди взрослых.

Мужчины чаще вовлекаются в эпидемический процесс и составляют 67% от числа заболевших, что связано с их более активным участием в производственной деятельности и фактом пребывания в природных очагах.

4.3 Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита (генотипы вируса)

Молекулярная эпидемиология – это интегральное научное направление, возникшее на базе молекулярной биологии, вирусологии, микробиологии и эпидемиологии, задачей которого является осуществление эпидемиологического анализа, основанного на определении степени гомологии вариантов возбудителей инфекций на молекулярном уровне [18].

Методы молекулярной биологии, связанные с детекцией геномных структур, всё чаще используют для индикации, идентификации и классификации вирусов. В результате внедрения их в вирусологию появились перспективы получения данных, имеющих не только фундаментальное, но и прикладное значение, таких как степень генетического родства вирусов, природная генетическая вариабельность, гетерогенность вирусных популяций, географическое распространение генетических вариантов.

В настоящее время на основании нуклеотидной последовательности гена, кодирующего белок E, выделяют 6 генотипов вируса КЭ [1], три из них считаются основными:

– дальневосточный (генотип 1, прототипный штамм Софьин),
– европейский (центрально-европейский или западный, генотип 2, прототипный штамм Neudoerfl),
– сибирский — урало-сибирский, генотип 3, прототипные штаммы – Васильченко (выделен от больного с лихорадочной формой КЭ) и Заусаев (выделен от больного с хронической формой КЭ) [1, 18, 19, 49].

Анализ аминокислотных последовательностей показал, что штаммы вируса генотипа 1 содержат в позиции 206 маркерную аминокислоту серин (Ser, S), штаммы вируса генотипа 2 – валин (Val, V), штаммы вируса генотипа 3 – лейцин (Leu, L). Среди всех генотипов вируса сибирский подтип является наиболее генетически гетерогенным (вариабельным) и географически распространённым [18, 19, 49]. В позиции 234 гена E оболочки штамма сибирского подтипа имеют маркерные аминокислоты: гистидин (H) или глутамин (Q), что делит их на две подгруппы (азиатскую и восточно-европейскую). В европейской популяции сибирского подтипа помимо восточно-европейского топоварианта выделяется балтийская ветвь. Несколько лет назад внутри сибирского подтипа была открыта Обская генетическая линия, найденная в Новосибирской и Кемеровской областях [18, 19].

Для выделения генетической линии в качестве самостоятельного серотипа (подтипа или генотипа) вируса КЭ необходимо учитывать ряд критериев, которые ранее были сформулированы В.В. Погодиной [20]:

– существенные отличия от известных серотипов, обусловленные типоспецифическими антигенными детерминантами;
– широта ареала;
– стабильность циркуляции вируса, подтверждённая повторными выделениями штаммов из природных резервуаров;
– установление его роли в этиологии манифестных форм заболевания;
– влияние штаммов на формирование популяционного иммунитета населения;
– недостаточная эффективность стандартных диагностических препаратов и, возможно, вакцин.

Этим критериям, открытым в последние годы, из трёх генотипов («байкальский», включающий штаммы групп 886–84, 178–79 и «гималайский») соответствует только «байкальский» (рис. 16); 178–79 и «гималайский» генотипы пока могут быть определены как кандидаты в подтипы вируса КЭ. Каждый из генотипов обладает собственным ареалом, в пределах которого отмечается его доминирование.

Контрольные вопросы и задания

1. Для каких стран клещевой энцефалит является эндемичным заболеванием?
2. Какова сезонность и пути заражения вирусом клещевого энцефалита?
3. Опишите генотипы вируса клещевого энцефалита.

ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Взаимодействие вируса КЭ с организмом человека определяется свойствами возбудителя, дозой и путём его проникновения, а также вирусной нагрузкой в клеще, послужившем вектором для инфицирования человека. Установлено, что вирусная нагрузка в клещах, равная 10^4–10^7 геномов, является достаточной для репродукции вируса в чувствительных тканях организма человека, что в конечном итоге приводит к высокому уровню вирусемии.

В естественных условиях основным механизмом инфицирования человека, как было сказано ранее, является трансмиссивный и реже фекально-оральный с алиментарным путём передачи возбудителя. При экспериментальном моделировании указанных путей заражения показано, что первоначальным субстратом, в котором происходит размножение вируса, является кожа и подкожная клетчатка, где через 12–18 часов обнаруживается специфическая флуоресценция макрофагов и фибробластов. При алиментарном заражении размножение вируса происходит в клетках эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, преимущественно кишечника [1, 20]. В последнем случае существенное значение имеет способность некоторых штаммов вируса проникать через барьеры желудочно-кишечного тракта, такая возможность создаётся в связи с устойчивостью возбудителя к кислой среде и особенностями физиологии пищеварения при употреблении молока. В окружающих тканях в месте проникновения вируса развиваются неспецифические дегенеративно-воспалительные изменения. Также входными воротами могут быть конъюнктива и слизистая оболочка верхних дыхательных путей [20].

Первым этапом взаимодействия вируса и клетки является его связывание с соответствующим рецептором и последующим проникновением внутрь клетки. После прикрепления к клетке возбудитель локализуется во впячивании

клеточной мембраны, после чего подвергается эндоцитозу с образованием внутриклеточных везикул.

После стадий связывания с клеткой, эндоцитоза вирионов, слияния и расплавления мембран происходит «раздевание» нуклеокапсида и освобождение геномной РНК в цитоплазме. Далее следуют сложные процессы трансляции и процессинга полипротеина, ассоциированные с репликацией вирусной РНК. Затем вновь синтезированная цепь вирусной РНК с белками собирается в вирусный нуклеокапсид. Вирионы созревают по мере продвижения по шероховатому эндоплазматическому ретикулуму в гладкий ЭПР, в аппарат Гольджи и затем в плазматическую мембрану клетки (рис. 17).

Вирус КЭ способен проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что подтверждает нейроинвазивность вируса.

Генерализация инфекции происходит лимфогенным и гематогенным путями, инвазия нервной системы возможна гематогенным и невральным посредством прямого центростремительного распространения патогена по нервам и посредством трансмиграции через обонятельный тракт (рис. 18). Начиная с первых этапов болезни, вирус проникает из подкожной клетчатки в регионарные лимфатические узлы, затем в коллатеральные лимфатические узлы, во внутренние органы, одновременно проникая в костный мозг.

Большинство исследователей признают ведущее значение гематогенного пути проникновения вируса в мозг, тогда как невральный путь инфицирования рассматривается как второстепенный, действующий лишь при определённых условиях заражения, например аэрозольный [1, 19].

Сроки развития, интенсивность и продолжительность вирусемии определяют такие показатели, как вирулентность вируса, зависящая от генотипа, видовая и индивидуальная восприимчивость организма, способ инфицирования, заражающая доза. Вирусемия при КЭ имеет двухволновой характер [1, 19]. Первая волна (транзиторная, резорбтивная) обусловлена проникновением вируса в кровь из мест первичной локализации. Все авторы отмечают быстрое развитие резорбтивной вирусемии, хотя конкретные сроки,

по данным отдельных исследователей, варьируют от 2 до 60 минут [19]. В конце инкубационного периода возникает вторая волна вирусемии, совпадающая по времени с началом размножении вируса во внутренних органах, внедрением и репликацией его в центральной и периферической нервных системах. Повторный контакт сенсибилизированных лимфоцитов с вирусным антигеном сопровождается гиперергической реакцией с альтерацией нервных клеток и местным нарушением кровообращения (принцип феномена Шварцмана – Санарелли). Патоморфологически этому соответствуют множественные очаги некроза, обнаруживаемые в разных отделах ЦНС в раннем периоде болезни.

Диффузное распространение вируса приводит к выраженному воспалительному процессу в органах нервной системы с преимущественным поражением стволовой части и шейного отдела спинного мозга. Выраженный тропизм вируса к двигательным нейронам продолговатого и спинного мозга предопределяет характер клинических проявлений болезни. В тяжёлых случаях воспалительные и дегенеративные изменения нервной ткани могут захватывать обширные зоны. В организме человека в ответ на внедрение вируса происходит активация систем врождённого и адаптивного иммунитета.

Исследования последних лет позволили установить значение факторов врождённого иммунитета в развитии инфекционного процесса при КЭ. Реакции врождённого иммунитета определяют экспрессию генов провоспалительных цитокинов, хемокинов и интерферонов, что во многом определяет устойчивость к инфекции и тяжесть течения клинически выраженных форм. Реакции врождённого иммунитета основаны на первичном распознавании вирусной РНК, которая выступает в роли патоген-ассоциированного молекулярного паттерна. При контакте вирусной РНК с паттерн-распознающими рецепторами, находящимися на поверхности или внутри клетки, запускается каскадная сигнальная реакция, активирующая несколько тысяч генов цитокинового воспаления, что в ряде случаев приводит к деструкции патогена. При КЭ такой благоприятный сценарий развития событий чаще встречается у людей,

проживающих в эндемичной местности. При субклиническом течении клинические проявления, как правило, отсутствуют.

Изменение показателей приобретённого иммунитета касается как клеточного, так и гуморального звена. При этом выраженная альтерация лимфоидных органов является следствием цитопатического действия вируса. У больных наблюдается изменение пула циркулирующих лимфоцитов, характеризующееся снижением относительного и абсолютного содержания в крови Т-лимфоцитов. Изменение функции В-лимфоцитов, проявляющееся активной их пролиферацией, отмечается к концу третьего месяца от момента инфицирования. Механизм фагоцитоза при КЭ обусловлен захватом макрофагами инфицированных клеток или фрагментов лейкоцитов.

Важную роль в прекращении вирусемии играют специфические антитела, преимущественно IgG, однако циркулирующий вирус может быть связан с антителами, но не нейтрализован ими [19].

Вируснейтрализующее действие антител может осуществляться несколькими путями:

– изменение структуры вирусного капсида, приводящее к нарушению его конформационного соответствия клеточным рецепторам;
– блокада вирусных гемагглютининов и агглютинация вирусных частиц, препятствующие вирусной адсорбции на клеточных рецепторах.

Нейтрализация вируса под действием антител осуществляется только в отношении вирусных частиц, находящихся в межклеточном пространстве. Присоединение комплемента к комплексу антиген-антитело, экспрессированному на поверхности инфицированной клетки, индуцирует комплементзависимую цитотоксичность с лизисом инфицированной клетки. С другой стороны, специфические антитела могут вызывать непосредственное разрушение вирусных частиц путём активации комплемента по классическому пути [1]. Патогенез прогредиентного (хронического) течения КЭ изучен недостаточно. Возможно длительное вирусоносительство, которое может быть

латентным или сопровождаться клиническими проявлениями. При прогредиентном течении КЭ наблюдается образование дефектных вирусных частиц с делециями и транспозициями в геномной РНК. Синтез пула дефектных интерферирующих вирусных частиц характерен для персистирующей инфекции. В большинстве случаев такая инфекция протекает с неуклонным прогрессированием, приводящим к смерти [20].

Иммунный ответ в виде реакций врождённого иммунитета начинается уже с первых часов и дней заболевания. Система врождённого иммунитета реагирует на распознавание патоген-ассоциированных молекул вируса запуском иммунных реакций двух типов: локального воспаления и фагоцитоза инфицированных клеток и продуктов их деградации нейтрофилами, макрофагами и дендритными клетками. Паттерн-распознающими рецепторами патогена могут выступать компоненты системы комплемента, мембраносвязанные и эндосомальные рецепторы инфицированной клетки, включая Toll-подобные рецепторы. Паттерн-распознающие рецепторы активируют экспрессию генов, отвечающих за реакции врождённого противовирусного иммунитета.

В формировании приобретённого иммунитета ведущая роль принадлежит клеткам лимфоцитарного ряда. Под воздействием экспрессируемых факторов клеточного роста и дифференцировки начинается пролиферация В- и Т-лимфоцитов. Регуляторные Т-лимфоциты обеспечивают процесс взаимодействия иммунокомпетентных клеток, а В-лимфоциты ответственны за формирование гуморального иммунитета.

Долгое время считалось, что вследствие частых присасываний клещей у местных жителей происходит постепенная естественная латентная иммунизация, которая предохраняет их от заболевания (популяционный иммунитет). Однако концентрация антител на протективном уровне поддерживается только при условии регулярных повторных контактов с вирусом. Следует иметь в виду, что в гиперэндемичных зонах большинство заражений приводит к инаппарантному течению инфекции. После

перенесённой болезни остаётся стойкий иммунитет. Тем не менее после выздоровления напряженность иммунитета со временем снижается. Описаны случаи повторных заболеваний, в том числе вызванных другими генотипами вируса КЭ.

Патоморфология КЭ

Патологоанатомически КЭ характеризуется диффузным воспалительным поражением головного и спинного мозга (полиэнцефаломиелит). Поражается преимущественно серое и в меньшей степени белое вещество. Наиболее распространённые и интенсивные изменения отмечаются в ядрах продолговатого мозга и шейно-плечевого отдела спинного мозга, в нейронах аммонова рога, реже – в других отделах нервной системы. На первый план выступают повреждения сосудов микроциркуляторного русла и двигательных нейронов. Твёрдая и мягкая мозговые оболочки, вещество мозга отёчны, полнокровны с точечными кровоизлияниями. Выявляются множественные мелкие очаги расплавления серого вещества мозга, диффузное воспаление околопозвоночных симпатических узлов, периферических нервов. Наблюдаются дистрофические изменения, кровоизлияния в миокарде, почках, печени, селезёнке. Прогредиентные формы КЭ связывают с длительным сохранением вируса в репликативной форме в клетках ЦНС [1, 20].

К примеру, при КЭ, вызванном дальневосточным генотипом вируса, выделяют три клинико-морфологических варианта заболевания:

– первый вариант характеризуется быстрым ухудшением состояния, высокой летальностью в течение первой недели заболевания, преобладанием гемоциркуляторных нарушений в мозге и воспалением экссудативно-альтеративного характера;
– второй вариант наиболее типичен для КЭ и характеризуется замедленным темпом развития воспалительных изменений и преобладанием инфильтративно-пролиферативного компонента;

– третий вариант ассоциирован с лихорадочными, стёртыми и инаппарантными формами КЭ. В патоморфологической картине обнаруживают неспецифические реактивные реакции клеточного воспаления, гиперплазии и глиальной пролиферации [47].

Контрольные вопросы и задания

1. Кратко опишите патогенез клещевого энцефалита.
2. Какие выделяют пути проникновения вируса в ЦНС?
3. Какие патоморфологические изменения происходят в головном и спинном мозге при заражении вирусом клещевого энцефалита?

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ КЛЕЩЕВОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ

6.1 Классификация клещевого энцефалита

В классификациях на рубеже открытия КЭ и в последующие годы понятия «клиническая форма» и «синдром» нередко заменяли друг друга. Однако между клинической формой и синдромом имеются различия.

Клиническая форма опирается на локализацию и морфологию поражений структур нервной системы и проявляется развитием схожих клинических симптомов, синдромов, а также имеет характерные для каждой формы исходы. При этом выраженность симптоматики может различаться, что связано с особенностями иммунного ответа больного, генотипом вируса, терапией и сроками её начала. Так, позднее начало лечения, когда воспалительно-деструктивный процесс в нервной системе уже привёл к необратимым изменениям и распространился на структуры ЦНС, чаще всего оставляет в

последующем неврологический дефицит. Рано начатая терапия может предупредить развитие многих симптомов заболевания и привести к полному выздоровлению.

В отличие от клинической формы «синдром» представляет собой совокупность симптомов, в связи с чем является более узким понятием. При разных очаговых формах КЭ и в зависимости от тяжести могут наблюдаться эпилептический, гиперкинетический, коматозный, гемиплегический, мозжечковый и ряд других синдромов, а у части больных все эти синдромы присутствуют одновременно.

Единой классификации КЭ к настоящему времени не разработано. В клинической практике наиболее часто используют классификацию А.П. Иерусалимского и её модификацию, приведённую в методических указаниях по клинике, диагностике и лечению КЭ (приложение №1 к приказу Минздрава СССР от 09.04.1990 № 141 «О дальнейшем совершенствовании мероприятий по профилактике КЭ»). Классификация основана на определении клинической формы, тяжести и характера течения заболевания. Вместе с тем эта классификация не предусматривает редкие тяжёлые формы с вовлечением стволовых структур мозга и многоуровневым поражением ЦНС. В среде специалистов до сих пор нет единого подхода к целесообразности выделения отдельных форм КЭ и к толкованию терминологии. Некоторые клиницисты выделяют стёртую форму КЭ. По определению в методических указаниях Минздрава СССР клинические проявления стёртой формы КЭ ограничиваются общеинфекционным синдромом. В таком случае эта клиническая форма ничем не отличается от лихорадочной формы. Другие авторы к проявлениям стёртой формы относят симптомы инфекционного токсикоза с незначительной рассеянной неврологической симптоматикой: анизорефлексией, гиперрефлексией и кратковременными менингеальными симптомами. Однако, учитывая, что менингеальные симптомы обусловлены не только воспалительными изменениями в оболочках мозга, но и внутричерепной гипертензией, развивающейся на фоне инфекционного токсикоза, они могут

встречаться и при лихорадочной форме. В связи с вышеизложенным некоторые авторы полагают, что выделение стёртой формы КЭ недостаточно обосновано (табл. 2).

Таблица 2

Классификация клещевого энцефалита [59]

<table>
<tr><th>Клиническая форма</th><th>Тяжесть заболевания</th><th>Течение заболевания</th><th>Исходы</th></tr>
<tr><td>Инаппарантная</td><td>-</td><td>-</td><td>Выздоровление</td></tr>
<tr><td colspan="4">Манифестные (неочаговые)</td></tr>
<tr><td>Лихорадочная</td><td>Лёгкая. Среднетяжёлая</td><td>Острое</td><td rowspan="2">Выздоровление (полное; с неврологическим дефицитом). Хронизация</td></tr>
<tr><td>Менингеальная</td><td>Среднетяжёлая. Тяжёлая</td><td>Острое</td></tr>
<tr><td colspan="4">Манифестные (очаговые)</td></tr>
<tr><td>Энцефалитическая</td><td>Тяжёлая</td><td rowspan="5">Острое. Хроническое (первично-хроническое; вторично-хроническое). Прогредиентное</td><td rowspan="5">Выздоровление (полное; с неврологическим дефицитом). Хронизация. Летальный исход</td></tr>
<tr><td>Менингоэнцефалитическая</td><td>Тяжёлая</td></tr>
<tr><td>Полиоэнцефалитическая</td><td>Тяжёлая</td></tr>
<tr><td>Полиоэнцефало-миелитическая</td><td>Тяжёлая</td></tr>
<tr><td>Полиомиелитическая</td><td>Тяжёлая</td></tr>
</table>

В Российской Федерации в 2020 г. структура клинических форм КЭ была представлена (по удельному весу от общего числа зарегистрированных случаев) следующим образом:

– лихорадочная форма – 59,8%;
– менингеальная форма – 22,2%;
– менингоэнцефалитическая – 12,4%;
– полиомиелитическая – 2,01%;
– субклиническая – 2,23%;
– полирадикулоневритическая – 0,22%.

На некоторых территориях в 2020 г. очаговые формы заболеваний КЭ превышали 20% в структуре всех зарегистрированных случаев КЭ.

6.2 Клиническая картина

Инкубационный период при заражении вирусом КЭ через присасывание клеща (трансмиссивный механизм) составляет 5–25 (в среднем 7–14) суток, а при пищевом (алиментарном) пути заражения – 2–3 суток. Заболевание, независимо от клинической формы, в подавляющем большинстве случаев (84,3%) начинается остро.

Развитие заболевания при трансмиссивном механизме начинается с момента присасывания инфицированного клеща. Уже в месте внедрения происходит репликация вируса. В кровеносное русло вирус проникает через 8–12 часов, дальше распространяется, поражая различные органы, в том числе ткани мозга.

Для клинической картины КЭ, вызванного европейским подтипом (генотипом) вируса, характерна двухфазная (бифазная) лихорадка. Первая фаза длится 2–4 суток и соответствует виремической фазе. Этот этап сопровождается неспецифической симптоматикой, включая лихорадку, недомогание, анорексию, боли в мышцах, головную боль, тошноту и (или) рвоту. Затем наступает восьмидневная ремиссия, после которой у 20–30% больных следует вторая фаза, сопровождающаяся поражением ЦНС, включая менингит (лихорадку, сильную головную боль, ригидность мышц затылка) и (или) энцефалит (различные нарушения сознания, расстройства чувствительности, моторные нарушения вплоть до паралича).

Для КЭ, вызванного дальневосточным подтипом (генотипом) вируса, характерно часто бурное тяжёлое течение с высокой летальностью. Заболевание начинается с резкого повышения температуры тела до 38–39^{0}С, появления сильных головных болей распирающего характера,

преимущественно в лобно-височной области, у больных отмечается нарушение сна, возникает тошнота. Через 3–5 суток развиваются симптомы поражения нервной системы (менингеальные проявления).

В первую фазу в клиническом анализе крови лабораторно выявляются лейкопения и тромбоцитопения, в биохимическом анализе крови возможно умеренное повышение печёночных ферментов (АЛТ, АСТ).

Во вторую фазу обычно наблюдается выраженный лейкоцитоз как в крови, так и в спинномозговой жидкости (СМЖ). Вирус КЭ может быть обнаружен в крови, начиная с первой фазы заболевания. На практике диагноз подтверждается обнаружением специфических антител IgM в сыворотке крови или СМЖ, которые появляются во второй фазе.

На любом этапе развития инфекции у больных могут наблюдаться гиперкинетический и эпилептиформный синдромы.

6.2.1 Инаппарантная (субклиническая) форма

Инаппарантная или субклиническая форма КЭ характеризуется отсутствием клинических признаков заболевания, быстрым очищением организма от возбудителя и формированием иммунитета. В высокоэндемичных районах большинство заражений вирусом КЭ проходит в инаппарантной форме заболевания (на 60 инаппарантных приходится 1 клинический случай заболевания КЭ).

6.2.2 Лихорадочная форма

Лихорадочная форма является наиболее распространённой клинической формой КЭ. Её регистрируют в 30–90% случаев в эндемичных очагах. У большинства пациентов заболевание начинается остро. В острый период болезни температура тела повышается до 38–40^{0}С и выше. Иногда наблюдают двухволновую и даже трёхволновую лихорадку. Лихорадочный период при этой клинической форме длится в среднем 9 суток.

Больных беспокоит головная боль различной интенсивности, общая слабость, недомогание, озноб, чувство жара, потливость, головокружение, боль в глазных яблоках и светобоязнь, снижение аппетита, боли в мышцах, костях, позвоночнике, области верхних и нижних конечностей, пояснице, области шеи и в суставах. Отмечают расширение и гиперемию сосудов склеры и конъюнктивы, гиперемию лица, шеи и верхней половины туловища, выраженную гиперемию слизистых оболочек и ротоглотки. Возможны явления менингизма. При этом воспалительные изменения в СМЖ отсутствуют.

По степени тяжести клинического течения выделяют:

– лёгкое течение (лихорадка 37–38^{0}С длится до 3-х дней);
– течение средней степени тяжести (лихорадка 38–39,6^{0}С длится до 7 дней);
– тяжёлое течение (лихорадка выше 39,6^{0}С длится свыше 7 дней).

В большинстве случаев заболевание заканчивается полным клиническим выздоровлением. При неблагоприятном течении болезни лихорадочная форма может перейти в менингеальную или хроническую форму заболевания [1].

6.2.3 Менингеальная форма

В структуре заболеваемости в различных регионах Российской Федерации менингеальная форма составляет от 4% до 55%. Клиническая картина характеризуется выраженными общеинфекционными и менингеальными симптомами.

В большинстве случаев отмечается острое начало болезни (84,9%). Температура тела повышается до высоких значений. Лихорадка сопровождается ознобом, чувством жара и потливостью. Характерна головная боль различной интенсивности и локализации. Отмечают анорексию, тошноту и частую рвоту. В некоторых случаях присутствуют миастения, боли в глазных яблоках, светобоязнь, шаткая походка и тремор рук. При осмотре выявляют гиперемию лица, шеи и верхней части туловища, расширение и гиперемию сосудов склеры и конъюнктивы.

Менингеальный синдром отмечают у половины больных при поступлении, у остальных он развивается на 1–5-е сутки пребывания в стационаре. Выявляют преходящие нарушения, обусловленные внутричерепной гипертензией: асимметрию лица, анизокорию, недоведение глазных яблок кнаружи, нистагм, оживление или угнетение сухожильных рефлексов, анизорефлексию. Давление в СМЖ, как правило, повышено (250–300 мм вод. ст.). Плеоцитоз составляет от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мкл. Преобладают лимфоциты, в ранние сроки могут преобладать нейтрофилы. Содержание глюкозы в СМЖ нормальное. Указанные изменения в СМЖ сохраняются сравнительно долго – от 2–3 недель до нескольких месяцев.

Астеновегетативный синдром сохраняется дольше, чем при лихорадочной форме. Характерны раздражительность, депрессия. Доброкачественное течение менингеальной формы КЭ не исключает возможности развития в дальнейшем клинической картины хронической формы заболевания [1].

6.2.4 Очаговые формы

Менингоэнцефалитическая форма отличается тяжёлым течением и высокой летальностью. Частота этой формы в отдельных географических регионах составляет от 5% до 10%, на Дальнем Востоке до 15%. Для острого периода болезни характерны высокая температура, более выраженная интоксикация, менингеальные и общемозговые симптомы, а также наличие признаков очагового поражения головного мозга.

Часто регистрируют глубокие нарушения сознания вплоть до развития комы. У больных, поступивших в бессознательном и сопорозном состоянии, наблюдают двигательное возбуждение, судорожный синдром, мышечную дистонию, фибриллярные и фасцикулярные подёргивания в отдельных мышечных группах. Часто обнаруживают нистагм. Характерно появление подкорковых гиперкинезов, гемипарезов, а также поражения черепных нервов

III, IV, V, VI пар, несколько чаще VII, IX, X, XI, XII пар. При стволовых поражениях появляются бульбарный, бульбопонтинный синдромы, реже – симптомы поражения среднего мозга. Отмечают нарушение глотания, попёрхивание, гнусавый оттенок голоса или афонию, паралич мышц языка, при распространении процесса на варолиев мост – симптомы поражения ядер VII, VI черепных нервов. Нередко выявляют лёгкие пирамидные знаки, повышение рефлексов, клонусы, патологические рефлексы. Поражения ствола мозга чрезвычайно опасны из-за возможного развития нарушений дыхания и сердечной деятельности. Бульбарные расстройства – одна из основных причин высокой смертности при менингоэнцефалитической форме КЭ [1]. При исследовании СМЖ обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз, концентрация белка повышена до 0,6–1,6 г/л.

Гемиплегия среди очаговых поражений нервной системы занимает особое место. В первые дни лихорадочного периода (чаще у лиц старшего возраста) развивается синдром гемиплегии по центральному типу, по течению и по локализации напоминающий сосудистые поражения нервной системы (инсульты). Эти нарушения часто нестойкие и уже в раннем периоде имеют тенденцию к обратному развитию. У 27,3–40,0% пациентов развивается астеновегетативный синдром. К остаточным явлениям относят парезы лицевых нервов.

Полиомиелитическая форма является самой тяжёлой формой КЭ. В настоящее время она наблюдается у 1–2% больных. Неврологический статус характеризуется значительным полиморфизмом. У больных полиомиелитической формой заболевания возможно внезапное развитие слабости в какой-либо конечности или появление онемения в ней. В дальнейшем в этих конечностях развиваются двигательные нарушения. На фоне лихорадки и общемозговых симптомов развиваются вялые парезы шейно-плечевой мускулатуры и верхних конечностей. Нередко парезы симметричны и охватывают всю мускулатуру шеи. Поднятая рука падает пассивно, голова свисает на грудь. Сухожильные рефлексы не вызываются. В конце второй

недели развиваются атрофии поражённых мышц. Парезы и параличи нижних конечностей встречаются редко [1].

Течение болезни всегда тяжёлое. Улучшение общего состояния наступает медленно. Лишь у половины больных умеренно восстанавливаются утраченные функции. В СМЖ выявляют плеоцитоз от нескольких сотен до тысячи клеток в 1 мкл. Остаточные явления при полиомиелитической форме характерны для всех больных. Отмечаются слабость мышц шеи и верхних конечностей, симптом «свисающей» головы, парез мышц верхних конечностей, гипотрофия мышц шеи, плечевого пояса, предплечий, межрёберных мышц (рис. 19–21). При этой клинической форме высока инвалидизация больных [59].

Полирадикулоневритическую форму диагностируют у 1–3% больных. Она характеризуется поражением периферических нервов и корешков. Ведущие симптомы – мононевриты лицевого и седалищного нервов, шейно-плечевой радикулоневрит, а также полирадикулоневрит с восходящим течением или без него. Определяются симптомы Лассега и Вассермана. В клинической картине преобладают невралгии, корешковые симптомы, болезненность мышц и нервов, периферические параличи или парезы. У больных появляются боли по ходу нервных стволов, парестезии (чувство «ползания мурашек», покалывание). Как и другие нейроинфекции, КЭ может протекать по типу восходящего спинального паралича Ландри. Вялые параличи в этих случаях начинаются с ног и распространяются на мускулатуру туловища и рук. Восхождение может начинаться и с мышц плечевого пояса, захватывать шейные мышцы и каудальную группу ядер продолговатого мозга [59].

6.2.5 Двухволновая лихорадка (двухволновое течение) при клещевом энцефалите

Двухволновая лихорадка встречается при всех клинических формах заболевания, но чаще при менингеальной форме. Этот тип лихорадки более характерен для заболеваний, вызванных европейским и сибирским генотипами

вируса. Для первой лихорадочной волны обязательно наличие выраженного инфекционно-токсического синдрома. Наблюдается острое начало, внезапное повышение температуры до 38–39^{0}С, сопровождающееся головной болью и общей слабостью. Спустя 5–7 суток состояние больных улучшается, температура тела нормализуется, но через несколько дней повторно повышается. Нередко на фоне второй волны у больных появляется менингеальный синдром.

Остаточные явления характерны для всех больных различными клиническими формами КЭ, однако существенно чаще наблюдаются при менингоэнцефалитической и полиомиелитической формах. Клинически это проявляется в слабости мышц шеи и верхних конечностей, появлении синдрома «свисающей» головы, парезах одной или двух верхних конечностей, гипотрофии, похудании мышц шеи, плечевого пояса, предплечий и межкостальных мышц [59].

6.2.6 Хронические формы

Хроническое (прогредиентное) течение наблюдают у 1–3% больных. Хронические формы возникают спустя несколько месяцев, а иногда и лет после острого периода болезни, преимущественно при менингоэнцефалитической и реже при менингеальной формах болезни. В этих случаях инфекционный процесс не завершается, а переходит в фазу хронической (прогредиентной) инфекции. Хронические формы могут также возникать без предшествующего острого течения заболевания. Возможны такие типы прогредиентного течения, как первично и вторично прогредиентное и подострое течение [1, 20].

Прогредиентность – развитие болезни с нарастанием позитивных и негативных симптомов, что подчеркивает динамизм развития заболевания, в отличие от термина «хронический», определяющего только протяженность во времени, но не отражающего динамики патологического процесса и клинического течения болезни.

В одних случаях при прогредиентном КЭ медленно и неуклонно развивается неврологический дефицит, что проявляется прогрессированием клинических симптомов, функциональных нарушений, инвалидизацией. В других случаях первоначальные проявления прогредиентного КЭ регистрируются в течение нескольких недель, проявляясь определённой неврологической симптоматикой различной степени выраженности. Затем следует период стабилизации развившегося неврологического дефицита, который может длиться несколько месяцев или лет. В дальнейшем вновь следует обострение в течение нескольких дней или недель с усилением существующего неврологического дефицита или появлением симптоматики, указывающей на вовлечение в процесс новых структур ЦНС. Обострений, приводящих к инвалидизации и летальному исходу, может быть несколько (ступенчатое течение). Прогредиентный КЭ развивается как при инфицировании через присасывание клеща, так и при алиментарном пути заражения. Однако при трансмиссивном механизме заражения прогредиентный КЭ возникает значительно чаще.

Основная клиническая форма хронического течения – *кожевниковская эпилепсия* или *эпилепсия Кожевникова,* которая выражается в постоянных миоклонических гиперкинезах, захватывающих прежде всего мышцы лица, шеи, плечевого пояса. Периодически, особенно при эмоциональном напряжении, происходит приступообразное усиление и генерализация миоклоний или переход их в большой тонико-клонический приступ с потерей сознания. Также наблюдается синдром хронического подострого полиомиелита, обусловленного медленно прогрессирующей дегенерацией периферических мотонейронов передних рогов спинного мозга, который клинически характеризуется нарастающими атрофическими парезами конечностей, в основном верхних, с постоянным снижением мышечного тонуса и сухожильных рефлексов [1, 20].

Амиотрофическая форма выявляется у 36–54% больных прогредиентным КЭ. Самый частый вариант – полиомиелитический. Он часто развивается у

больных, перенесших полиомиелитическую форму острого КЭ. Патологический процесс начинается обычно через несколько месяцев, реже – через 1–2 года после перенесённого острого КЭ.

Заболевание начинается постепенно, медленно, обычно на фоне нормального самочувствия. Чаще всего больной обнаруживает нарастающую слабость в мышцах плечевого пояса, поражение которых наблюдалось во время острого периода. Слабость постепенно нарастает в течение нескольких недель и месяцев. Появляется и прогрессирует атрофия слабеющих мышц, возникают фасцикуляции. В некоторых случаях они могут быть первыми симптомами прогредиентного КЭ. Как и в остром периоде, поражаются, как правило, мышцы проксимальных отделов плечевого пояса, всегда асимметрично.

В дальнейшем патологический процесс может распространяться вверх, захватывая мускулатуру шеи и обусловливая синдром «свисающей головы», патогномоничный как для острого, так и для хронического КЭ. Иногда патологический процесс, продвигаясь выше, поражает моторные ядра ствола мозга и в какой-то степени имитирует клиническую картину бокового амиотрофического склероза. Крайне редко патологический процесс спускается вниз, поражая мускулатуру ног.

Проявления *бокового амиотрофического склероза (БАС)* и прогредиентного КЭ объединяют пораженные структуры ЦНС – мотонейроны передних рогов спинного мозга и моторные ядра черепных нервов ствола мозга. Отличает БАС от прогредиентного КЭ симметричность поражения данных структур. Также при БАС первоначально поражаются дистальные отделы рук, а при прогредиентном КЭ – проксимальные. Порядок вовлечения в патологический процесс структур нервной системы и при БАС, и при прогредиентном КЭ может быть различным – восходящим и нисходящим [1].

Нарушения психики

При прогредиентном КЭ часто наблюдают психопатологические нарушения. Преобладают психосенсорные расстройства с ипохондрическими

явлениями, деменция и церебрастенические проявления, психопатические элементы с эпизодами навязчивости и эксплозивности. Все психопатологические нарушения при прогредиентном КЭ укладываются в характеристику психоорганического синдрома. Психоорганический синдром при прогредиентном КЭ редко бывает изолированным. Он обычно развивается у больных, перенёсших в остром периоде КЭ менингоэнцефалит, и сочетается с другими синдромами прогредиентного КЭ, сопровождаемыми эпилептическими припадками.

Клинические проявления прогредиентного КЭ практически исчерпываются данными синдромами. Намного реже обусловленными данным заболеванием синдромами являются миоклонус-эпилепсии, эпилептический синдром, эпилепсия Джексона и гиперкинезы (атетоз, хорееформные и тикозные гиперкинезы), не сочетающиеся с эпилептическими припадками.

Гиперкинетический синдром

Характеризуется появлением спонтанных ритмичных сокращений в отдельных мышечных группах паретических конечностей уже в остром периоде болезни.

КЭ может закончиться как выздоровлением, так и развитием неврологического дефицита (в т. ч. эпилепсии), вегетативного состояния, перейти в хроническое течение, а также привести к летальному исходу [1, 52].

Выздоровление

Клиническое выздоровление при лихорадочной и менингеальной формах составляет 98–100%, а при очаговых колеблется в пределах 60–70%.

Неврологический дефицит

В исходе очаговых форм могут быть функциональные психоневрологические расстройства, различной степени выраженности парезы, синдромы очаговых нарушений ЦНС, в том числе органические расстройства личности, эпилептические и эпилептоформные приступы, гиперкинезы, амиотрофические расстройства, контрактуры.

Двигательный дефицит при менингоэнцефалитической форме может проявляться в виде спастического пареза, гиперкинезов, мозжечковой атаксии, в виде нарушения функции глазодвигательных нервов.

При полиоэнцефаломиелитической форме могут наблюдаться вялые парезы мышц шеи, туловища, конечностей с атрофией, стволовые и бульбарные симптомы.

Вегетативное состояние

Вегетативное состояние определяется как постоянное, если продолжается более 4 недель; характеризуется отсутствием возможности к самопроизвольной психической активности из-за обширного повреждения или дисфункции полушарий головного мозга с сохранением деятельности диэнцефальной области и ствола мозга, вегетативных и двигательных рефлексов.

Хроническое течение

Хронические формы возникают у 1–3% больных, как правило, после перенесения острого КЭ преимущественно в очаговой форме, иногда в менингеальной, редко без предшествующего острого течения заболевания [20].

Летальность

Летальность при КЭ связывают с развитием бульбарного и судорожно-коматозного синдромов. Частота смертельных исходов зависит от генотипа циркулирующего вируса и варьирует от единичных случаев в Европе и европейской части России до 10–20% на Дальнем Востоке.

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте краткую характеристику клинических форм при остром клещевом энцефалите.
2. Какие клинические формы выделяют при хроническом клещевом энцефалите?
3. Каковы могут быть последствия перенесённого клещевого энцефалита?

ГЛАВА 7. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Диагноз КЭ можно считать обоснованным в случаях имеющихся эпидемиологических данных, а также особенностей клинической картины и динамики развития, свойственной для этой нейроинфекции.

Облегчают диагностику и прогноз заболевания сведения о специфической профилактике до заболевания и сроках её проведения (вакцинация или использование иммуноглобулина человека против КЭ) [58, 58, 60].

В связи с выраженным клиническим полиморфизмом заболевания заключительный диагноз как острого, так и хронического КЭ должен быть подтверждён специфическими методами лабораторной диагностики – вирусологическими, серологическими, молекулярно-генетическими, а также инструментальными методами исследования.

Клинический диагноз КЭ считается подтверждённым в следующих случаях:

- выявление IgM к вирусу КЭ в сыворотке крови в острый период заболеваемости в совокупности с выявлением IgG в парной сыворотке;
- выявление четырёхкратного и более увеличения титра IgG к вирусу КЭ в парных сыворотках;
- выявление в СМЖ специфических антител (IgM, IgG) к вирусу КЭ;
- обнаружение в исследуемых образцах крови и (или) СМЖ специфического фрагмента РНК вируса КЭ;
- выделение вируса КЭ.

7.1 Эпидемиологическая, клиническая и лабораторная диагностика

Эпидемиологические критерии диагностики КЭ включают:

1. Пребывание в эндемичном очаге КЭ в весенне-летний или осенний период (посещение леса, парка, дачного участка, кладбища и др.).
2. Факт присасывания («наползания») клеща.
3. Контакт с клещом (снятие с животного или другого человека).
4. Употребление в пищу сырого молока коз или коров либо продуктов, из них приготовленных (не прошедших термической обработки).

Ранние клинические диагностические признаки заболевания – повышение температуры тела до 38–40^{0}С, озноб, головная боль, головокружение, тошнота, рвота, общая слабость, боли в мышцах, суставах, пояснице. При осмотре обращают внимание на наличие гиперемии лица, шеи и верхней части туловища, расширение и гиперемию сосудов склер, конъюнктивит и гиперемию ротоглотки. Больные вялые, адинамичные.

Необходимо тщательно осмотреть кожные покровы, так как на месте присасывания клещей часто остаются точки или различных размеров гиперемированные пятна, также необходимо исследовать неврологический статус. У пациентов могут наблюдаться такие неврологические симптомы, как бред, психомоторное возбуждение, судорожный синдром [59].

Этиологическая лабораторная диагностика включает изоляцию вируса с использованием культуры клеток либо лабораторных животных, обнаружение РНК вируса, его антигена, специфических антител к возбудителю [21].

На практике применяют такие методы лабораторной диагностики КЭ, как:

– вирусологический, основанный на выделении вируса КЭ;
– молекулярно-генетический (ОТ-ПЦР), основанный на выявлении РНК вируса КЭ;
– серологический (ИФА), основанный на выявлении иммуноглобулинов классов IgM и IgG, антигена вируса КЭ.

Материалом для исследований являются кровь, плазма, сыворотка крови, СМЖ больных, мозг погибших людей, иксодовые клещи разных фаз развития.

Кровь и СМЖ для лабораторного исследования необходимо забирать в первый день госпитализации больного до начала лечения специфическим иммуноглобулином.

Для серологического исследования вторую порцию крови отбирают через 10–14 календарных дней после взятия первой пробы.

Сравнительная характеристика методов лабораторной диагностики КЭ

Вирусологический метод основан на изоляции вируса КЭ из цельной крови, сыворотки крови, СМЖ, тканей мозга в культуре клеток (СПЭВ, Vero, клещевых клеточных культурах) и с использованием чувствительных лабораторных животных (белых мышей, сирийских хомяков). Этот метод является наиболее достоверным, но достаточно трудоёмким, в связи с чем его выполнение необходимо проводить в вирусологических лабораториях крупных научно-исследовательских учреждений, так как он требует соблюдения мер биологической безопасности при работе, связанной с накоплением вируса, относящегося ко II группе патогенности [21].

В клинической практике наиболее широко используют иммуноферментный анализ (ИФА). Обнаружение антигена вируса КЭ методом ИФА крови, взятой в инкубационный период, позволяет провести адекватную профилактику КЭ. В период острых клинических проявлений динамическое определение антигена в крови помогает сделать прогноз о возможном переходе заболевания в хроническую форму, а в случае прогредиентного течения заболевания – дифференцировать КЭ от заболеваний нервной системы другой этиологии [21].

Определение специфических антител IgM и IgG в сыворотке крови и (или) в СМЖ выполняют преимущественно методом ИФА. Также для изучения в динамике титров нарастания гемагглютинирующих антител в остром периоде заболевания используют метод РТГА (реакция торможения

гемагглютинации). Антитела IgM к вирусу КЭ появляются на 3–4-го день от начала заболевания, антитела IgG – в среднем на 10–14-й дни. Определённые сложности при лабораторном подтверждении диагноза, основанном на выявлении специфических антител IgM и динамическом изменении титра антител IgG в парных сыворотках, возникают в случае заболевания вакцинированных лиц. Как правило, при этом можно наблюдать в основном нарастание антител IgG. Следует отметить, что антитела IgM после вакцинации могут выявляться в течение нескольких месяцев [48]. В этом случае целесообразно использовать методы прямого обнаружения возбудителя, такие как изоляция вируса, обнаружение РНК вируса КЭ или его антигена [21, 50, 51].

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), основанный на выявлении РНК возбудителя, обладает высокой диагностической специфичностью, но недостаточной чувствительностью, которая не превышает 50% (относительно обнаружения специфических антител методом ИФА). Исследование проводят только в комплексе с выявлением специфических антител. Для обнаружения РНК вируса КЭ используют пробы крови и СМЖ, взятые в первую неделю острой стадии заболевания (или в случае уточнения развития персистенции вируса). При расшифровке летальных исходов от КЭ методом ПЦР исследуют ткани мозга [21, 50, 51].

При лабораторной диагностике КЭ методы ИФА и ПЦР являются взаимодополняющими, т. к. ПЦР позволяет выявить РНК вируса в самом начале заболевания, когда антитела к вирусу КЭ ещё не успели выработаться. По этой причине в самый ранний период болезни ИФА может быть неэффективен.

Методы ИФА на антиген и ПЦР на РНК вируса КЭ широко используются для определения инфицированности клещей, что позволяет проводить раннюю специфическую и неспецифическую профилактику болезни.

Реакция нейтрализации является наиболее специфичной для обнаружения антител. Необходимо соблюдать соответствующие меры биологической безопасности, работая с живым вирусом.

Особенности интерпретации результатов лабораторных исследований

Обнаружение РНК вируса КЭ в крови и СМЖ пациента является основанием для предварительной постановки диагноза, выявление нарастания титров антител к возбудителю КЭ в образцах крови, взятых в динамике (парные сыворотки), служит подтверждением этиологии заболевания.

В клиническом анализе крови обнаруживают умеренный лимфоцитарный лейкоцитоз, иногда сдвиг влево с увеличением количества палочкоядерных лейкоцитов, повышение СОЭ [1, 21].

При двухволновом течении заболевания на первой волне у большинства больных наблюдается лейкопения с относительным лимфоцитозом, во время второй – лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом и повышение СОЭ. При менингеальных и очаговых формах заболевания в СМЖ обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мкл [1, 21].

7.2 Инструментальная диагностика

У пациентов с клиническими симптомами КЭ применяют следующие методы инструментальной диагностики [58]:

1. Лучевые методы диагностики:

1) магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. Проводится на аппаратах мощностью 1,5–3 Тесла с использованием стандартных программ (Т1-ВИ, Т2-ВИ, FLAIR-ИП, DWI, PWI, внутривенного контрастирования, МР-ангиографии, МР-венографии) и позволяет верифицировать до 90% очаговых изменений.

Абсолютными противопоказаниями к проведению МРТ головного мозга являются:

– металлическое инородное тело в глазнице;

– внутричерепные аневризмы, клипированные ферромагнитным материалом;

– электронные приборы в теле (кардиостимулятор);

– гемопоэтическая анемия (для контрастирования).

Относительными противопоказаниями к проведению МРТ являются:

– тяжёлая клаустрофобия;

– металлические протезы, клипсы, находящиеся в несканируемых органах;

– внутричерепные аневризмы, клипированные неферромагнитным материалом;

2) компьютерная томография (КТ) головного мозга (МСКТ – мультиспиральная КТ). Назначается пациентам, которым МРТ не может быть выполнена по абсолютным или относительным противопоказаниям;

3) УЗИ головного мозга (нейросонография, дуплексное сканирование сосудов головы и шеи). Наибольшую информативность нейросонография имеет для пациентов в возрасте до 5 лет. Преимуществом метода является возможность проведения ежедневного мониторинга у постели больного. Дуплексное сканирование сосудов (артерий, венозных синусов) проводится для мониторинга возможных тромботических осложнений в условиях реанимации.

Задачи лучевых методов диагностики при КЭ:

– подтвердить клинический диагноз;
– провести дифференциальный диагноз с другими заболеваниями ЦНС (объёмными заболеваними головного мозга, сосудистыми мальформациями, нейродегенеративными заболеваниями);
– уточнить наличие и локализацию изменений в структурах головного мозга и динамику этих изменений в процессе лечения;
– определить морфоструктурную и функциональную характеристику изменений.

2. Нейрофизиологические методы диагностики:

1) электроэнцефалография (ЭЭГ) (при наличии очаговой неврологической симптоматики с судорожным синдромом);

2) мультимодальные вызванные потенциалы мозга (соматосенсорные, акустические стволовые, зрительные, когнитивные);

3) транскраниальная магнитная стимуляция (перспективный метод для оценки состояния пирамидных трактов головного и спинного мозга);

4) стимуляционная электронейромиография (при сочетанном поражении структур периферической и ЦНС) – при энцефаломиело-полирадикулоневропатии;

5) игольчатая миография – при вялых параличах (для диагностики переднерогового поражения).

7.3 Дифференциальная диагностика клещевого энцефалита

Дифференциальную диагностику КЭ проводят с тремя основными группами заболеваний:

1. Другие трансмиссивные инфекции, переносимые иксодовыми клещами.

2. Инфекционные болезни с острым началом и выраженными общеинфекционными проявлениями.

3. Другие нейроинфекции.

В регионах, эндемичных по КЭ, как правило, встречаются другие трансмиссивные инфекции: болезнь Лайма, боррелиоз, вызванный *Borrelia miyamotoi*, клещевой риккетсиоз и некоторые другие. Общее для этих инфекций – присасывание клеща в анамнезе или посещение лесной зоны в период активности клещей, примерно одинаковые инкубационные периоды и наличие симптомов интоксикации в остром периоде заболевания. Схема дифференциальной диагностики трансмиссивных клещевых инфекций представлена в таблице 3.

Таблица 3

Дифференциальная диагностика КЭ и других заболеваний, возбудители которых передаются иксодовыми клещами*

Признаки	**КЭ**	**Болезнь Лайма**	**Боррелиоз, вызванный *Borrelia miyamotoi***	**Клещевой риккетсиоз**	**Микст-формы КЭ и болезнь Лайма**
Острое начало	++	-	++	++	++
Интоксикация	++	+	++	++	++
Симптомы очаговых поражений	+	-	-	-	+
Судорожный синдром	+	-	-	-	+
Менингеальные симптомы	++	-	+	-	++
Мигрирующая эритема	-	++	-	-	+
Экзантема	-	-	-	++	-
Первичный аффект (корочка в месте присасывания клеща) (региональный лимфаденит)	-	+	-	++	-
Гепатолиенальный синдром	-	-	+	++	+
Лейкоцитоз	++	-	-	-	+
Лимфоцитарный плеоцитоз	++	-	-	-	+
Повышение печёночных трансаминаз	+	+	++	+	+
Лекойпения	+	-	++	-	-
Тромбоцитопения	+	-	++	+	-

Примечание: «-» – данный симптом не встречается; «+» – данный симптом возможен; «++» – характерный симптом; * – К.А. Аитов, И.В. Малов [1] с дополнением Н.М. Колясниковой (2021)

Одновременная заражённость (от 0,5% до 5–15% и более) вирусом КЭ и боррелиями иксодовых клещей определяет существование сопряжённых

природных очагов этих инфекций и возможность развития у одного больного признаков обоих заболеваний, т. е. микст-инфекции. Для постановки диагноза микст-инфекции обязательно наличие клинических признаков двух инфекций. Диагноз КЭ основан на характерной клинической картине заболевания и обнаружении в сыворотке крови антител IgM или нарастания титров IgG к вирусу. Диагноз болезни Лайма основан на клинической картине (мигрирующая эритема, синдром Баннварта, неврит лицевого нерва, полирадикулонейропатия, миокардит, полиартрит и др.) и определении в сыворотке крови диагностических титров антител IgM к *Borrelia burgdorferi* sensu lato или нарастании титров антител IgG.

При дифференциальной диагностике КЭ с гриппом необходимо учитывать сезонность заболевания, посещение леса, наличие контакта с клещами или факта переохлаждения, а также результаты лабораторных исследований.

Геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) от КЭ отличают мучительные боли в поясничной области, выраженные изменения в клиническом анализе крови (на 3–5 день болезни нейтрофильный лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, появление плазмоцитов, повышение СОЭ до 40–60 мм/ч) и развитие почечной недостаточности, характеризующейся олигурией, низкой относительной плотностью мочи, протеинурией.

При проведении дифференциальной диагностики менингеальной формы КЭ с менингитами, вызванными другими вирусами (вирусами Коксаки, ЕСНО, эпидемического паротита, герпесвирусами), прежде всего необходимо обращать внимание на сезонность заболевания и указание в анамнезе на посещение леса, присасывание или «наползание» клещей [1]. Наряду с клинической симптоматикой заболевания, большое значение имеют методы вирусологического, серологического и молекулярно-биологического исследований крови.

Для туберкулёзного менингита характерен продромальный период, постепенное развитие менингеальных симптомов с вовлечением в процесс

черепных нервов. По мере нарастания менингеальных симптомов увеличивается вялость и адинамия, больные постепенно впадают в сопорозное состояние. Возбуждение встречается редко. Головная боль резко выражена. СМЖ вытекает под высоким давлением, плеоцитоз лимфоцитарный, содержание белка повышено, глюкозы – снижено. Характерно образование в СМЖ нежной пленки, иногда с наличием микобактерий туберкулёза, что окончательно уточняет диагноз. При рентгенологическом исследовании часто наблюдают различные изменения в лёгких туберкулёзного характера [1]. В анамнезе часто встречается туберкулёз у самого больного или в его окружении.

7.4 Лечение клещевого энцефалита

Все больные с подозрением на КЭ подлежат госпитализации в специализированное инфекционное отделение с наличием палаты интенсивной терапии или в отделение неврологии. Лечение болезни должно быть комплексным, этиологически и патогенетически обоснованным, осуществляться с учётом клинических форм болезни [1, 59]. Ведение больных КЭ обеспечивает комплексная бригада врачей, состоящая из инфекциониста, невролога и анестезиолога-реаниматолога (при необходимости).

Больным КЭ показан постельный режим, независимо от общего состояния и самочувствия, в течение всего лихорадочного периода. Специальная диета не требуется (общий стол). В течение лихорадочного периода рекомендуют обильное питьё: морсы, соки, гидрокарбонатные минеральные воды.

Многообразие клинических вариантов инфекции и вариабельность тяжести течения заболевания требуют индивидуального подхода к лечению каждого пациента. Лекарственная терапия включает специфические, патогенетические и симптоматические средства. До настоящего времени основным препаратом для лечения КЭ остаётся иммуноглобулин человека

против КЭ, хотя рядом исследователей оспаривается целесообразность его применения. Поскольку вирус распространяется гематогенным и невральным путями и быстро проникает в ЦНС, введение препарата с лечебной целью может быть эффективно в первые трое суток от начала заболевания. Его введение показано всем больным КЭ, независимо от ранее проведённой вакцинации или применения с профилактической целью иммуноглобулина человека против КЭ [1, 59].

В зависимости от клинической формы заболевания, иммуноглобулин человека против КЭ вводят внутримышечно в следующих дозах:

– больным с лихорадочной формой: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг на протяжении 3–5 суток до регресса общеинфекционных симптомов (улучшение общего состояния, исчезновение лихорадки). Курсовая доза для взрослого составляет не менее 21 мл препарата;
– больным с менингеальной формой: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг 2 раза в сутки с интервалом 10–12 часов не менее 5 дней до улучшения общего состояния пациента. Курсовая средняя доза для взрослого – 70–130 мл;
– больным с очаговыми формами: ежедневно в разовой дозе 0,1 мл/кг 2–3 раза в сутки с интервалами 8–12 часов не менее 5–6 дней до снижения температуры и стабилизации неврологических симптомов. Курсовая средняя доза для взрослого составляет не менее 80–150 мл;
– при крайне тяжёлом течении заболевания разовая доза препарата может быть увеличена до 0,15 мл/кг.

При острых формах заболевания в случае развития неврологической симптоматики со стороны ядер ствола головного мозга введение специфического иммуноглобулина противопоказано. Сомнительна целесообразность введения специфического иммуноглобулина при менингеальных и очаговых формах КЭ, учитывая, что он не проникает через ГЭБ.

Альтернативным препаратом иммуноглобулину человека против КЭ является гомологичный полиоглобулин, который получают из плазмы иммунизированных доноров или людей, проживающих в природных очагах КЭ. Гомологичный полиоглобулин лишён возможности активировать комплемент, поэтому его можно вводить однократно внутривенно в дозе 60–100 мл [59].

Для лечения КЭ используется также рибонуклеаза – ферментный препарат, приготовляемый из тканей поджелудочной железы крупного рогатого скота. Рибонуклеаза задерживает размножение вируса в клетках нервной системы, проникая через ГЭБ. Рибонуклеазу рекомендуют вводить внутримышечно в изотоническом растворе натрия хлорида (препарат разводят непосредственно перед выполнением инъекции) в разовой дозе 30 мг через 4 часа. Суточная доза вводимого в организм фермента составляет 180 мг. Лечение продолжают в течение 4–5 суток, что обычно соответствует моменту нормализации температуры тела [1, 59].

Возможно использование в острый период препаратов α-интерферона и индукторов эндогенного интерферона, но их эффективность недостаточно доказана. Продолжается изучение использования аналогов нуклеозидов (нуклеотидов) и ингибиторов вирусных ферментов.

Патогенетическая и симптоматическая терапия направлена на борьбу с общей интоксикацией, отёком мозга, внутричерепной гипертензией, бульбарными расстройствами. Рекомендуют дегидратирующие средства (петлевые диуретики, маннитол), раствор глюкозы 5%, полиионные растворы; при дыхательных нарушениях – ИВЛ, ингаляция кислорода; для снижения ацидоза – раствор натрия гидрокарбоната 4%.

При менингоэнцефалитической, полирадикулоневритической и полиомиелитической формах болезни назначают глюкокортикоиды. Преднизолон применяют в таблетках из расчёта 1,5–2 мг/кг в сутки равными дозами в 4–6 приёмов в течение 5–6 суток, затем дозу постепенно снижают на 5 мг каждые 3 дня (курс лечения 10–14 суток). При бульбарных нарушениях и расстройствах сознания преднизолон вводят парентерально.

При судорожном синдроме назначают противосудорожные средства: фенобарбитал, примидон, бензобарбитал, вальпроевую кислоту, диазепам.

При тяжёлом течении для профилактики бактериальных осложнений проводят антибактериальную терапию. Применяют ингибиторы протеаз (апротинин).

Хроническая форма КЭ с трудом поддаётся терапии, эффективность специфических средств значительно ниже, чем в периоде острого течения. Рекомендуют общеукрепляющую терапию, глюкокортикоиды короткими курсами (до 2 недель) из расчёта преднизолона по 1,5 мг/кг. Из противосудорожных препаратов при кожевниковской эпилепсии применяют бензобарбитал, фенобарбитал, примидон. Целесообразно назначение витаминов, особенно группы В, при периферических параличах – антихолинэстеразных средств (неостигмина метилсульфат, амбенония хлорид, пиридостигмина бромид) [1, 59].

Больных с лихорадочными и менингеальными формами выписывают из стационара на 14–21-е сутки нормальной температуры при отсутствии менингеальных симптомов, больных с очаговыми формами – в более поздние сроки после клинического выздоровления [59].

7.5 Прогноз, диспансеризация, сроки выздоровления при клещевом энцефалите

В большинстве случаев КЭ заканчивается выздоровлением. Прогноз при лихорадочной и менингеальной формах благоприятный, существенно хуже при менингоэнцефалитической, полирадикулоневритической, полиомиелитической формах. При очаговых формах больные в большинстве случаев инвалидизируются.

Все перенёсшие КЭ, независимо от клинической формы, подлежат диспансерному наблюдению в течение одного года. Диспансеризацию больных

(за исключением лихорадочной формы) проводят совместно с врачом-неврологом. Основание для снятия с диспансерного учёта – полное восстановление работоспособности, удовлетворительное самочувствие, полная санация СМЖ, отсутствие очаговой симптоматики [1].

Примерные сроки нетрудоспособности с учётом амбулаторного лечения и реабилитации составляют:

- при лихорадочной форме – 2–3 недели;
- при менингеальной форме – 4–5 недель;
- при менингоэнцефалитической, полирадикулоневритической формах – 1–2 месяца;
- при полиомиелитической – 1,5–3 месяца.

Контрольные вопросы и задания

1. Какие эпидемиологические критерии выделяют при диагностике клещевого энцефалита. Охарактеризуйте их.
2. Назовите методы лабораторной диагностики, которые используют для постановки диагноза клещевого энцефалита.
3. Какие группы препаратов применяют при лечении клещевого энцефалита?

ГЛАВА 8. ПРОФИЛАКТИКА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

Существуют различные подходы, используемые в профилактике болезни. Для антропонозных инфекций наиболее распространено групповое деление по направленности на звенья эпидемического процесса (источник инфекции, механизм передачи, восприимчивый организм). В отношении трансмиссивных

клещевых инфекций (и КЭ в частности) широко применимо разделение на мероприятия, предупреждающие заболевание в случае воздействия на третье звено эпидемического процесса (*специфическая профилактика*), и мероприятия, направленные на первое и второе звенья эпидемического процесса, препятствующие заражению людей (*неспецифическая профилактика*) [1, 19].

8.1 Специфическая профилактика клещевого энцефалита

Под специфической профилактикой КЭ понимают предупреждение заболевания путём создания искусственного иммунитета к вирусу КЭ с помощью вакцинации (*активная иммунизация* или *активная специфическая профилактика*) или с помощью препаратов, содержащих антитела к данному возбудителю (*пассивная иммунизация* или *пассивная специфическая профилактика*). По времени применения относительно момента инфицирования различают *доэкспозиционную* (до инфицирования) и экстренную (*постэкспозиционную* – после инфицирования) профилактику. В последние годы для экстренной профилактики КЭ были предложены препараты интерферонов (ИФН) и индукторов ИФН. Ведутся перспективные исследования по созданию химиопрепаратов, избирательно подавляющих отдельные этапы репродукции вируса КЭ.

8.1.1 Активная специфическая профилактика (вакцинация)

Вакцинация является наиболее эффективным и надёжным способом профилактики КЭ, которая в Российской Федерации проводится в рамках календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

В России на сегодняшний день разрешено к применению для профилактики КЭ несколько отечественных и зарубежных вакцин: «Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная

инактивированная сухая» и «Клещ-Э-Вак» производства ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), «ЭнцеВир®» и «ЭнцеВир® Нео детский» производства ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России (табл. 4). Зарегистрированы зарубежные вакцины: «ФСМЕ-Иммун®» и «ФСМЕ-Иммун® Джуниор» производства Пфайзер Инк – Австрия, «Энцепур®» и «Энцепур® детский» производства ГСК Вакцинс ГмбХ – Германия (рис. 22). В Китае создана вакцина для профилактики КЭ «SenTaiBao» (Changchun), которая в России не зарегистрирована [1, 19]. Все вакцины инактивированные.

Таблица 4

Сравнительная характеристика зарегистрированных в России вакцин против клещевого энцефалита [22]

№ п/п	Торговое наименование	Производственный штамм	Возраст вакцини-руемых	Доза, мл	Содержание антигена вируса КЭ, мкг/доза	Иммуногенность (сероконверсия), %
1.	Вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сухая / лиофилизат для приготовления суспензии для в/м введения	Софьин	С 3-х лет и старше	0,5	Титр не менее 1:128	У детей – 96–98; у взрослых – 84–93
2.	Клещ-Э-Вак / суспензия для в/м введения	Софьин	От 1 года до 16 лет; от 16 лет и старше	0,25 0,5	Титр не менее 1:128	У детей: при плановой схеме – 63,64–75,86; при экстренной схеме – 30,0–36,67. У взрослых (показатель серопротекции, %) – 90–100

№ п/п	Торговое наименование	Производственный штамм	Возраст вакцини-руемых	Доза, мл	Содержание антигена вируса КЭ, мкг/доза	Иммуногенность (сероконверсия), %
3.	ЭнцеВир® Нео детский / суспензия для в/м введения	205	От 3 до 17 лет включи-тельно	0,25	0,3–1,5	При плановой схеме – 91,6; при экстренной схеме – 100
4.	ЭнцеВир® / суспензия для в/м введения	205	С 18 лет	0,5	0,6–3,0	При плановой схеме – 82–89; при экстренной схеме – 98
5.	Энцепур® детский / суспензия для в/м введения	К-23	С 12 месяцев до 11 лет	0,25	0,75	94,0–97,8
6.	Энцепур® взрослый / суспензия для в/м введения	К-23	С 12 лет и старше	0,5	1,5	99,3
7.	ФСМЕ-Иммун® Джуниор /суспензия для в/м введения	Нейдорфл	От 1 года до 16 лет	0,25	1,19	95,7–100
8.	ФСМЕ-Иммун® / суспензия для в/м введения	Нейдорфл	С 16 лет и старше	0,5	2,38	99,5

Отечественные вакцины против КЭ производят на основе штаммов дальневосточного подтипа – *Софьин* и *205*, а зарубежные – на основе штаммов европейского подтипа – *Neudoerfl* и *Karlsruhe (К-23).* Сравнительные исследования показали, что все вакцины, используемые в России, по профилю иммуногенности, безопасности и схемам вакцинации взаимозаменяемы.

Курс вакцинации состоит из двух внутримышечных инъекций с интервалом 1–7 месяцев. Наиболее оптимальным между первой и второй прививками является интервал 5–7 месяцев (осень – весна) – стандартная схема.

Курс вакцинации можно проводить в течение всего года, в том числе и в летний период (эпидсезон), но не позднее чем за 2 недели до посещения очага КЭ.

Человеку, не получившему очередную дозу вакцины через рекомендованный интервал, не нужно начинать вакцинацию заново с самого начала, а следует продолжать введение недостающих доз. Более длительные интервалы между дозами обычно не снижают концентрацию антител после завершения вакцинации против КЭ, но защита в период до отсроченной дозы менее надёжна.

Для всех отечественных вакцин разработаны три схемы первичной иммунизации: стандартная (плановая), ускоренная и экстренная. Ускоренная схема используется для сокращения временного интервала между первым и вторым применением, который составляет 1–2 месяца (например, в летние месяцы). Стандартная и ускоренная схемы демонстрируют одинаково высокий уровень сероконверсии и титров антител у взрослых и детей после третьей дозы вакцины. Однако после второй дозы показатели иммуногенности ускоренной схемы ниже, чем при стандартной, и титры антител снижаются быстрее.

Экстренная схема вакцинации идеальна для путешествующих и лиц, выезжающих в командировки в эндемичные по КЭ регионы. Во время экстренной схемы две дозы вводят с интервалом 14 дней. Ревакцинацию при применении любой схемы вакцинации проводят однократно через 1 год после завершения курса вакцинации. Последующие отдалённые ревакцинации проводят каждые три года однократно.

Стандартная схема зарубежных вакцин рекомендует введение первых двух доз с интервалом 1–3 месяца и третьей дозы – через 5–12 месяцев («ФСМЕ-Иммун®» и «ФСМЕ-Иммун® Джуниор») или через 9–12 месяцев («Энцепур®» и «Энцепур® детский»). В соответствии с экстренной схемой «ФСМЕ-Иммун®» и «ФСМЕ-Иммун® Джуниор» первые две дозы назначают с интервалом 14 дней, а третью дозу – через 5–12 месяцев, а «Энцепур®» и «Энцепур® детский» – первые две дозы через 7 дней, третью дозу – через

14 дней после второй, четвертую дозу (1-я ревакцинация) – через 12–18 месяцев. Последующие ревакцинации для «ФСМЕ-Иммун®» и «ФСМЕ-Иммун® Джуниор» – через 3 года, для «Энцепур®» и «Энцепур® детский» – через 5 лет для детей и взрослых до 49 лет, через 3 года – для взрослых старше 49 лет.

Учитывая, что частота возникновения КЭ варьирует между отдельными эндемичными районами, стратегии вакцинации должны включать оценки риска для конкретных территорий и групп населения. Согласно рекомендациям ВОЗ, в высокоэндемичных по КЭ регионах (≥ 5 случаев на 100 тыс. населения в год) вакцинацией должно быть охвачено всё население, включая детей, в то время как в регионах с умеренной или низкой заболеваемостью КЭ (< 5 случаев на 100 тыс. населения в год) – только группы повышенного риска (часто контактирующие с природными очагами по профессиональным и другим причинам). Путешествующие из неэндемичных в эндемичные районы должны быть вакцинированы, если ожидается активная деятельность на природе.

В России, согласно СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней (с изменениями от 11 февраля 2022 г.)», раздел X (Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами), на эндемичных по КЭ административных территориях должна быть проведена вакцинация против КЭ с охватом не менее 95% детского населения [60]. Также вакцинацией против КЭ должно быть охвачено не менее 95% взрослого населения, проживающего на данной территории, по виду деятельности или роду занятий связанных с пребыванием в природных стациях, в том числе лица, занятые в сельскохозяйственных, гидромелиоративных, строительных, лесозаготовительных, промысловых, геологических, изыскательских, экспедиционных, дератизационных, дезинсекционных работах, на расчистке и в благоустройстве леса, в работах по перемещению грунта, а также в зонах отдыха и оздоровления населения.

Профилактические прививки должны быть проведены населению, выезжающему в эндемичные по КЭ территории, всем лицам, относящимся к

профессиональным группам риска, которые работают или направляются на сезонные работы в эндемичные районы по КЭ и выполняют вышеперечисленные виды работ, лицам, работающим с изолятами (штаммами) вируса КЭ, и другим лицам, выполняющим работы, связанные с угрозой заражения вирусом КЭ.

Привитым против КЭ считается лицо, получившее законченный курс вакцинации и 1 или более курсов ревакцинации.

Показателем эффективности вакцинопрофилактики у людей является титр специфических антител в ИФА, РН и их авидность. Нижний порог защитного титра антител IgG в ИФА составляет 1:400, титр антител IgG 1:100 – нижний порог иммунологической памяти, при котором курс вакцинации можно продолжать.

К недостаткам вакцин следует отнести необходимость многократного введения, отсутствие вакцин, учитывающих генетическую вариабельность вируса КЭ, заболевания КЭ среди вакцинированных лиц.

К сожалению, болеют КЭ и привитые. Среди них заболеваемость КЭ колеблется в зависимости от эндемичности региона: 3,7–23,8% от общего числа заболевших, а заболевание у них обычно протекает в лихорадочной форме [57].

Погодина В.В. и соавт. описывают случай летального исхода в 2011 г. от КЭ у жителя Челябинской области (59 лет), который до заболевания был привит против КЭ 8 раз с интервалом между прививками 1–2 года. Заболевание развилось на фоне высокого вакцинального иммунитета: титр IgG 1:600. Непосредственной причиной смерти явился отёк головного мозга. Диагноз КЭ был подтверждён и эпидемиологическими данными – присасывание 2-х клещей. Одной из причин летального исхода послужило введение с лечебной целью специфического иммуноглобулина с низким титром антител [57].

Основные причины заболеваний у вакцинированных лиц:

– антителозависимое усиление инфекции, которое заключается в том, что связанный с антителом вирус не нейтрализуется, а проникает в иммунные клетки и начинает в них размножаться;

– многократная иммунизация и гипераллергизация;
– повторное введение специфического иммуноглобулина в терапевтических дозировках (1:80; 1:320);
– генетическая предрасположенность к заболеванию.

8.1.2 Пассивная специфическая профилактика (иммуноглобулинопрофилактика, серопрофилактика, экстренная профилактика)

В России препараты вирусоспецифических антител для экстренной профилактики КЭ начали применять с 1939 г. В 1940–1960-х гг. был накоплен большой экспериментальный и клинический материал по применению гетерологичных препаратов антител (гипериммунных сывороток из крови коз и лошадей) для профилактики и терапии болезни. С 1958 года для серопрофилактики в очагах КЭ вместо нативной сыворотки начали использовать специфический гипериммунный γ-глобулин, приготовленный из крови лошадей, с середины 1960-х гг. – гомологичный препарат, получаемый из плацентарной и абортной крови жительниц эндемичных по заболеванию регионов, а впоследствии (с 1969 г.) – из венозной крови доноров. В результате анализа многочисленных экспериментальных и эпидемиологических наблюдений, накопившихся к концу 1970-х гг., был сделан вывод, что, несмотря на некоторую противоречивость полученных результатов, серопрофилактика при рациональном использовании снижает вероятность заболевания КЭ в 3–5 раз (и особенно риск развития тяжёлой нейроинфекции). Поэтому рекомендации о введении иммуноглобулина человека против КЭ людям, к которым присосались клещи, включены в соответствующие нормативные документы.

Иммуноглобулин человека против КЭ представляет собой содержащую антитела к вирусу КЭ фракцию белка, выделенную из сыворотки или плазмы иммунизированных доноров. Препарат нейтрализует воздействие вируса,

формирует защиту в среднем в течение одного месяца, вводится внутримышечно. Дозу и схему применения устанавливают в зависимости от показаний, массы тела и возраста пациента. Хорошо известно, что противовирусная защита тем выше, чем раньше введен специфический иммуноглобулин. Согласно инструкции по применению, это должно быть сделано в максимально ранние сроки – не позднее 4-х суток после присасывания клеща (не позднее 96 часов) и (главное!) до появления неврологических симптомов, так как препарат влияет только на внеклеточные формы вируса, т. е. не влияет на репликацию вируса внутри клеток, тем более в ЦНС, учитывая тот факт, что специфический иммуноглобулин не проникает через ГЭБ и другие барьеры (тканевые, клеточные). Таким образом, иммуноглобулин против КЭ ограничивает распространение только тех вирусных частиц, которые находятся вне клеток-мишеней.

Экстренная профилактика проводится лицам, отметившим присасывание клеща в эндемичных по КЭ районах или при подозрении на лабораторное заражение. Возможно применение иммуноглобулина человека против КЭ перед вероятным контактом с возбудителем – присасывание клеща в эндемичном районе (доэкспозиционная профилактика). Согласно инструкции, защитное действие препарата проявляется в течение 24–48 часов и продолжается около 4 недель. Для сохранения иммунологической защиты в случае опасности заражения вирусом КЭ рекомендуется повторить введение препарата через 4 недели.

Интервал между введением иммуноглобулина человека против КЭ и последующим введением вакцины против КЭ должен составлять не менее 4 недель.

Необходимость проведения экстренной серопрофилактики устанавливается лабораторным анализом присосавшегося к коже человека клеща на наличие вируса. Эффективность профилактики специфическим иммуноглобулином при этом будет тем ниже, чем больше вируса содержит клещ.

Последние исследования показали, что средний коэффициент эффективности иммуноглобулина против КЭ – у взрослых он составляет 62,5%, т. е. заболеваемость среди получивших данный препарат была на 62,5% ниже, чем среди лиц, которым не вводили специфический иммуноглобулин.

У детей эффективность иммуноглобулинопрофилактики ниже, чем у взрослых в 2,5–3 раза, т. е. у детей введение специфического иммуноглобулина снижает вероятность заболевания КЭ только на 20–25%.

На сегодняшний день в России наряду с иммуноглобулином человека против КЭ для экстренной профилактики заболевания предлагаются к использованию такие препараты, как йодантипирин (йодофеназон), реаферон-ЕС-липинт (в комбинации с иммуноглобулином человека против КЭ), ремантадин, эргоферон и анаферон, несмотря на то что доказательная база для их применения недостаточна.

В Сибирском регионе более 20 лет для пассивной экстренной профилактики КЭ применяется йодантипирин, который доказал свою эффективность. Препарат стимулирует выработку эндогенных интерферонов 1 и 2 типа, стимулирует клеточный и гуморальный иммунитет, задерживает проникновение вируса в клетку, снижает проницаемость ГЭБ и препятствует проникновение вируса в ЦНС.

Применение йодантипирина особенно целесообразно:

– лицам, имеющим противопоказания к проведению вакцинации и применению иммуноглобулина против КЭ,
– при обращении пострадавших в поздние сроки (позже 3 дня) после присасывания клеща, когда введение препарата не показано,
– при отсутствии возможности лабораторного исследования клеща.

8.2 Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита

Неспецифическая профилактика КЭ направлена на снижение риска заражения людей путём ограничения возможности присасывания к человеку клещей – переносчиков вируса. Существуют два базовых подхода к выбору конкретной тактики неспецифической профилактики – *территориальный* и *индивидуальный*. Первый подход предполагает уничтожение клещей-переносчиков или регулирование их численности в природных биотопах. Второй подход рассчитан на индивидуальную (персональную, личную) защиту людей от присасывания клещей к телу. Выбор конкретной тактики зависит от специфики защищаемого коллектива и основывается на оценке эффективности и экономичности выбранной тактики, а также её безопасности для людей и окружающей среды [1, 52].

Территориальный подход

В 1950–1970 гг. в неспецифической профилактике КЭ, осуществляемой в пределах РСФСР и направленной против основного переносчика вируса КЭ – таёжного клеща *I. persulcatus*, доминировал территориальный подход, направленный на тотальное уничтожение клещей в больших лесных массивах с использованием акарицидов, в частности использовали дуст ДДТ. Преимущество ДДТ состояло в том, что его остаточное действие сохранялось в лесной подстилке в течение двух, а возможно и трёх сезонов, т. е. до момента активизации последних нимф и имаго, перелинявших из доживших до этого времени сытых личинок и нимф [52].

Многолетние наблюдения над лесными участками большой площади, однократно обработанными дустом ДДТ, позволили проследить за изменением хода численности таёжного клеща после обработки, длительностью подавления популяций клеща и за динамикой восстановления его численности. Первый период характеризуется постепенным снижением численности клещей всех фаз развития практически до нулевого уровня и продолжается два года. В течение

второго периода клещи отсутствуют, причём продолжительность этого периода зависит от удалённости обработанного участка от территорий, заселённых клещами. На обработанном участке, прилегающем к необработанной территории, клещи отсутствуют не более одного-двух сезонов, но при достаточной разобщённости таких территорий второй период может продолжаться до 9 лет (период наблюдений), а возможно, и дольше. Третий и четвертый периоды характеризуются восстановлением численности неполовозрелых и взрослых клещей, и их продолжительность также зависит от расстояния между обработанными и необработанными участками. Третий период может занять от одного года до 4-х лет, четвёртый – от 5 до 12 лет. Восстановление численности клещей происходит за счёт заноса новых особей их прокормителями (млекопитающими и птицами) с необработанных территорий. Однако, несмотря на это, в СССР применение ДДТ в сельском хозяйстве было запрещено в 1970 г. В это же время ДДТ был запрещён и в большинстве развитых стран. Причинами запрета стали высокая персистентность яда во внешней среде и накопление его в пищевых цепях, губительное воздействие на нецелевые организмы, потенциальная опасность для здоровья людей. Быстрое развитие устойчивости к ДДТ среди насекомых и клещей также повлияло на его запрет. В здравоохранении применение ДДТ стало постепенно сокращаться и к концу 1980-х гг. было полностью прекращено [52].

Переход на применение акарицидов с низкой персистентностью привёл к резкому сокращению обрабатываемых территорий, что явилось одной из основных причин сохранения напряжённой эпидемической ситуации по КЭ. Применение средств с коротким остаточным действием позволяет истребить только активную часть популяции клещей и требует ежегодных обработок территории или даже 2–3-х обработок в течение одного сезона. Тем не менее акарицидные обработки остаются эффективным методом уничтожения клещей на ограниченных участках – вокруг школ, домов престарелых, санаториев, детских оздоровительных учреждений, расположенных на территориях

повышенного риска заражения вирусом КЭ и другими клещевыми инфекциями, а также по обочинам основных путей перемещения людей. В США акарициды применяют для обработки лесных жилых участков (но лишь по инициативе их владельцев) для борьбы с оленьим клещом *Ixodes scapularis* – основным переносчиком возбудителя болезни Лайма в Северной Америке.

Таким образом, территориальный подход меняет свою направленность с полного уничтожения клещей в определённых биотопах на регулирование численности клещей без применения акарицидов или при минимальном их использовании.

Индивидуальный подход

В настоящее время всё большее значение приобретает индивидуальный подход к защите людей от присасывания клещей. Каждый человек может защитить себя от рисков, связанных с клещами, тремя путями:

– правильным поведением в биотопах с наличием членистоногих,
– применением для обработки одежды химических средств,
– использованием специальной одежды для защиты от них.

Правила поведения людей на территориях, опасных в отношении нападения клещей

Правила обусловлены в значительной степени экологическими и биологическими особенностями клещей рода *Ixodes*, в России в основном таёжного клеща *I. persulcatus*. Так, например, правила ношения одежды, частота само- и взаимоосмотров связаны с поведением клещей, в первую очередь их нахождением на разной высоте нижнего яруса растительности и отрицательным геотаксисом, т. е. стремлением ползти вверх по вертикальной или наклонной поверхности, а также разной скоростью передвижения по одежде.

Обязательный осмотр тела после возвращения из биотопов с клещами связан с их длительным поиском места для присасывания. Все рекомендации

направлены на создание максимальных препятствий для проникновения клещей к телу человека и возможно более раннее их обнаружение и удаление. Такие факторы, как вид и фаза развития нападающих на человека клещей, их численность в данной местности и погодные условия конкретного дня, определяют частоту и тщательность осмотров. Следует учитывать, что у таёжного клеща на человека нападают, как правило, самки и самцы (нападения нимф, а тем более личинок, крайне редки), тогда как у лесного клеща *I. ricinus* нимфы нападают чаще, чем взрослые особи, нередки и нападения личинок. Показано, что сочетание очень высокой температуры и низкой относительной влажности воздуха делает клещей значительно более агрессивными [1, 52].

Особого внимания требуют профилактические мероприятия в отношении детей. Взрослые должны осуществлять контроль за соблюдением детьми правил поведения. Маленьких детей, которые ещё не ходят или неустойчиво стоят на ногах, на опасной в отношении клещей территории необходимо переносить на руках или перевозить в колясках. Необходимо двигаться по центру дорожек, не задевая травяную и кустарниковую растительность по краям.

Представляет проблему отношение разных групп людей к необходимости соблюдения правил поведения для защиты от нападения клещей. Люди, работающие в лесной местности, опасной в отношении вируса КЭ, как правило, более ответственно относятся к соблюдению мер защиты по сравнению с людьми, попадающими в лес для отдыха.

Соблюдение правил поведения не исключает в полной мере риска присасывания клещей, хотя, безусловно, способствует его значительному снижению. Существенно увеличивает уровень защиты применение для обработки одежды репеллентных и особенно акарицидных, инсектоакарицидных и акарицидно-репеллентных средств или ношение современной защитной одежды.

Химические средства для обработки одежды от клещей

Для защиты от нападения иксодовых клещей используют особые химические средства, которые отличаются по способу действия. Инсектоакрициды и акарицидные средства убивают клещей, реппеленты или реппелентные средства отпугивают их, а акарицидно-реппелентные и отпугивают, и убивают одновременно. Эти средства производят в виде аэрозольных упаковок либо в ёмкостях с распылителем.

Химические соединения, входящие в состав акарицидных средств (серо-, хлор-, фосфорорганические соединения, некоторые пиретроиды), вызывают у клещей паралич. Клещи, прицепившиеся к одежде, обработанной этими средствами, уже через 3 минуты не способны присосаться к телу человека, теряют свою подвижность, а через 5 минут отпадают с одежды. Правильное применение акарицидных или акарицидно-реппелентных средств в сочетании с защитной одеждой обеспечивает наиболее высокий уровень защиты – практически 100%. При этом акарицидные средства должны применяться в соответствии с правилами и способом применения, указанными в инструкции к конкретному средству [1, 52].

Пиретроиды нарушают проводимость нервных окончаний, приводя к быстрому параличу конечностей, проявляющемуся нокдауном у членистоногих за считанные минуты. Этот эффект, выраженный в быстром отпадении клещей с одежды, стал основой для широкого применения пиретроидов в аэрозольных средствах для обработки одежды. Пиретроиды принято подразделять на два типа. К I типу (1 поколения) относят соединения с центральной компонентой -COOCH2- (например, перметрин, аллетрин, трансфлутрин и др.). Они вызывают нарушения в работе части натриевых каналов и, как следствие, нарушения нервной проводимости. У пиретроидов II типа (2 поколения) в центральной компоненте присутствует циан-группа -COOCHCN- (например, циперметрин, альфациперметрин, дельтаметрин, цигалотрин, лямбда-цигалдотрин и др.). При воздействии на организм клеща происходит

значительно замедленная деполяризация мембраны нервного волокна, что вызывает длительную задержку закрытия воротной системы натриевых каналов и, как следствие, необратимую блокаду нервной проводимости. Самки таёжного клеща *I. persulcatus* более устойчивы к действию акарицидов, чем самцы. Это, очевидно, связано с размерами – самка крупнее самца примерно в 1,3 раза, и действие на них пиретроидов различается примерно в 1,5–2 раза [1, 52].

Репеллентные средства далеко не все пригодны для защиты от клещей. Такие препараты должны содержать не менее 25–30% диэтилтолуамида (ДЭТА) с указанием на этикетке о неполном защитном действии. Правильное применение специальных репеллентных средств обеспечивает уровень защиты около 95%.

В настоящее время в мире существует промышленное производство трёх синтетических репеллентных субстанций, которые зарегистрированы во многих странах и являются действующими веществами в большинстве современных репеллентных средств, рекомендуемых для защиты от широкого спектра членистоногих, включая клещей. К ним относятся: диэтилтолуамид или ДЭТА (DEET), 1-пиперидинкарбоновой кислоты 2-(2-гидроксиэтил)-1-метилпропиловый эфир или Салтидин (Icaridin, Picaridin, Saltidin), этилбутилацетоаминопропионат или ИР3535 (IR3535, EBAAP). В некоторых странах для защиты от клещей рекомендованы средства, содержащие в качестве действующих веществ различные растительные компоненты или их синтетические аналоги [1, 52].

Нанесение разнообразных репеллентных средств с 20% и 30% содержанием любой из трёх вышеупомянутых субстанций на обнажённую кожу ног обеспечивает отпугивание таёжных клещей не более чем на 30–50%. Нанесение в тех же условиях аэрозолей на основе ДЭТА на одежду и опоясывающими полосами вокруг ног обеспечивает их максимальную эффективность (90–95%). Остальные репеллентные субстанции существенно уступают ДЭТА по эффективности в отношении иксодовых клещей.

Отпугивающее действие репеллентных средств зависит от многих факторов: видовой принадлежности, фазы развития, пола, температуры и влажности воздуха окружающей среды, используемого репеллентного вещества, его концентрации, функциональных добавок (растворителя, эмульгаторов и прочее), способа нанесения на человека. Клещи рода *Ixodes* острее реагируют на репелленты, чем клещи родов *Rhipicephalus* и *Hyalomma*, обитающие в более жарком и сухом климате. Известно, что у разных видов клещей наиболее чувствительной к репеллентам является фаза личинки, нимфы, менее чувствительны самки и самцы [52].

В России от всех видов клещей рода *Ixodes* рекомендована защита с использованием репеллентных аэрозольных средств, содержащих ДЭТА (≥ 30%), только при нанесении на одежду, при этом на этикетках присутствует предупреждающая фраза о неполном защитном действии (нормативный показатель отпугивания ≥ 95%). Согласно утверждённым в России методам испытаний, оценка эффективности любого репеллентного средства от клещей должна быть проведена в отношении самок природной популяции *I. persulcatus* как наиболее устойчивого к действию репеллентов вида клещей рода *Ixodes*. В Европе и Америке для защиты от клещей рекомендованы репеллентные средства на основе всех трёх вышеупомянутых субстанций, при этом людям рекомендовано нанесение их и на одежду, и на кожу. Возможно, это объясняется тем, что у клещей рода *Ixodes* в Европе (*I. ricinus*) и в Северной Америке (*I. scapularis*) на людей нападают в основном нимфы, которых во многих случаях используют в опытах по оценке эффективности репеллентных средств [52].

Таким образом, акакрицидные и акарицидно-репеллентные средства обладают более высокими защитными свойствами по сравнению с репеллентными. Репеллентные средства не обеспечивают защиту при их нанесении на кожу, а акарицидные средства нельзя наносить на кожу из-за их токсичности.

Специальная одежда для защиты от клещей

Современная защитная одежда сочетает в себе механическую и химическую защиту. Специальная конструкция элементов костюма, учитывающая биологические особенности клещей рода *Ixodes*, от которых в первую очередь предназначена защита, дополняется акарицидным действием тканей. Благодаря современным технологиям ткани, обработанные пиретроидами, сохраняют свои защитные свойства в отношении членистоногих на протяжении нескольких лет и после многократных (до 100) стирок.

В России в настоящее время в промышленных масштабах производят более 20 моделей одежды для защиты людей от нападений кровососущих членистоногих (клещей и насекомых), при этом токсическое воздействие на человека тканей, обработанных циперметрином, снижают за счёт использования акарицидной ткани только на части костюма, при пошиве которого в дополнение применяют ещё и подкладочную ткань (рис. 23). При правильном использовании такая одежда обеспечивает практически полную защиту от клещей рода *Ixodes* – нормативный показатель защиты ≥ 98,0%.

Эта одежда широко применяется и среди рабочих, длительное время находящихся в лесных биотопах (энергетика, нефте- и газодобыча), и среди населения, живущего на эндемичных по КЭ территориях. Для детей также разработана, производится и успешно применяется населением специальная одежда для защиты от клещей [1, 52].

При отсутствии специальной одежды рекомендуется одеваться таким образом, чтобы облегчить быстрый осмотр для обнаружения клещей [59]:

1) носить однотонную и светлую одежду;

2) брюки заправлять в сапоги, гольфы или носки с плотной резинкой, верхнюю часть одежды – в брюки;

3) манжеты рукавов должны плотно прилегать к рукам;

4) ворот рубашки и брюки не должны иметь застёжки или иметь плотную застёжку, под которую не сможет проползти клещ;

5) на голову надевать капюшон, пришитый к рубашке, куртке, или заправлять волосы под косынку, шапку.

Контрольные вопросы и задания

1. Дайте характеристику вакцинам, которые применяют для специфической профилактики клещевого энцефалита.
2. Перечислите существующие схемы иммунизации.
3. В чём заключается различие между акарицидными и репеллентными препаратами?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2022 г. исполнилось 85 лет с момента открытия вируса КЭ. Для нас важно, что возбудитель был открыт российскими учёными в ходе первой дальневосточной экспедиции, возглавляемой профессором Л.А. Зильбером. Работая в тяжелейших условиях дальневосточной тайги, группа энтузиастов сумела решить поставленную перед ней первоочередную задачу по установлению этиологии заболевания в течение одного сезона. В последующие годы исследований были выделены многочисленные штаммы вируса КЭ, установлен трансмиссивный механизм передачи возбудителя, описаны основные черты эпидемиологии, клиники и патоморфологии болезни, испытана серотерапия, разработана первая инактивированная «мозговая» вакцина против КЭ и доказана её эффективность. История открытия и изучения КЭ отмечена героизмом исследователей и трагическими событиями – заболеванием и гибелью некоторых участников, а также арестом Л.А. Зильбера и двух исполнителей.

После открытия вируса КЭ на Дальнем Востоке СССР к исследованиям подключились специалисты из разных регионов, и оказалось, что патоген распространён на огромной территории от восточных до западных границ, образуя природные очаги в разных ландшафтах, где обитают иксодовые клещи (*I. persulcatus* и *I. ricinus*). На сегодняшний день получены огромные по объёму и ценные по содержанию научные данные, касающиеся разных аспектов проблемы: этиологии, эпидемиологии, патологии, клиники, диагностики, лечения, специфической и неспецифической профилактики.

Известно, что вирус неоднороден и состоит из трёх основных подтипов (генотипов) – дальневосточный, европейский, сибирский. Вместе с тем обнаружены и другие генетические варианты – байкальский, 178–79, гималайский. Данная информация важна не только для понимания геногеографической структуры вируса, а также для усовершенствования вакцин. За период изучения заболевания накоплена информация по функционированию природных очагов в разных частях ареала, их изменениям под воздействием антропогенных факторов. Совершенствовался эпидемиологический анализ, позволяющий отслеживать в динамике ситуацию с заболеваемостью, ходом эпидемического процесса как в отдельных регионах, так и в целом по стране. Клинические исследования обогатились новыми методами и средствами лечения. Разработчики вакцин добились их меньшей реактогенности и более высокой эффективности специфической профилактики. Возросли возможности неспецифической профилактики КЭ.

Несмотря на обширную информацию, полученную за 85 лет изучения КЭ, остаются дискуссионные и нерешённые вопросы, касающиеся:

– разработки высокоэффективных этиотропных препаратов против КЭ,
– стандартов специфической лабораторной диагностики (особенно среди привитых),
– тактики вакцинации и ревакцинаций,
– выяснения причин заболеваемости и летальных исходов среди привитых,
– усовершенствования вакцинных препаратов против КЭ.

ГЛОССАРИЙ

Авидность – связь специфических антител с соответствующими антигенами

Алиментарный путь – передача возбудителя заболевания через пищу

Анамнез эпидемиологический – получение от больного (или от окружающих его лиц) сведений о времени, месте и обстоятельствах возможного заражения

Анизокория – различная величина зрачков

Анизорефлексия – состояние, при котором интенсивность сухожильных и (или) кожных рефлексов с левой и правой половин тела неодинакова

Афония – полное отсутствие голоса

Вирулентность – количественная характеристика степени патогенности штамма возбудителя для конкретного вида животных (уровень потенциальных возможностей возбудителя вызывать заболевание у определенного хозяина). Включает степень инфективности, инвазивности и токсичности

Вирусемия – наличие возбудителя инфекционного заболевания вирусной этиологии в крови животного или человека

Вируснейтрали-зующие антитела – защитные (протективные) антитела, способные связаться с вирусом и его нейтрализовать

Вирусологические исследования – комплекс методов исследования, позволяющих распознать этиологию вирусного заболевания и изучить его возбудителя

Восприимчивость – способность макроорганизма отвечать на внедрение возбудителя развитием инфекционного процесса независимо от особенностей и исхода заболевания

Гемиплегия – полная потеря возможности произвольных движений (паралич) в ноге или руке с одной стороны тела

Гомодимер – комплекс, образованный двумя одинаковыми молекулами, такими как белки или нуклеиновые кислоты

Геотаксис – двигательная реакция живых организмов, вызываемая гравитацией

Группы риска – группы населения, подвергающиеся высокой опасности инфицирования возбудителем заболевания на территории природного очага

Диапауза – пассивный период цикла развития клещей, обеспечивающий им переживание неблагоприятных условий, характеризуется состоянием физиологического торможения обмена веществ и остановки формообразовательных процессов

Заболеваемость – показатель интенсивности эпидемического процесса, выраженный отношением числа больных к определённому количеству населения. Вычисляется на 100, 1000, 10 000 или 100 000 человек

Заражённость переносчиков – доля инфицированных особей (в процентах) от числа исследованных за определённый отрезок времени в очаге или на конкретном его участке

Имаго – взрослая стадия индивидуального развития членистоногого

Инаппарантная форма	–	форма проявления инфекции, характеризующаяся отсутствием клинических признаков, быстрым очищением организма от возбудителя и формированием иммунитета
Инкубационный период	–	состояние, при котором возбудитель находится в организме, хотя его присутствие пока не отразилось на здоровье заражённого индивидуума. Время, прошедшее от заражения до развития клинических симптомов инфекционного заболевания
Интерферон	–	белок, который выделяется клетками организма при внедрении в него вируса для предотвращения проникновения этого вируса в клетки организма и размножения в них
Летальность	–	выраженный в процентах показатель, характеризующий долю умерших от болезни людей или животных от общего числа заболевших ею
Лечение профилактическое	–	проведение специфического лечения в сроки инкубационного периода лиц без клинических проявлений заболевания, подвергающихся опасности заражения
Механизм передачи возбудителя	–	способ, с помощью которого возбудитель передаётся от заражённого организма восприимчивому: аэрогенный, фекально-оральный, трансмиссивный, контактный, трансплацентарный, гемоконтактный
Молекулярно-биологические исследования	–	методы выявления генетического материала возбудителей в биологическом материале

Мононеврит	–	заболевание, при котором поражается какой-либо один периферический нерв
Неспецифическая профилактика	–	комплекс мероприятий общего характера, ограничивающий контакты человека с патогенами: санитарно-гигиенические, санитарно-технические и режимно-ограничительные мероприятия, диспансеризация населения, информационно-разъяснительная работа среди населения, дезинфекция, дезинсекция и дератизация
Нистагм	–	непроизвольные колебательные движения глаз высокой частоты, происходящее по ряду причин. Может быть следствием поражения вестибулярного аппарата и ядер глазодвигательного нерва
Нозоареал	–	территория распространения инфекционной болезни, в пределах которой происходит постоянное воспроизведение её заболеваний
Очаг антропургический	–	природный очаг, возникший в результате преобразований природной среды человеком или существующий в преобразованной среде
Парестезии	–	один из видов расстройств чувствительности, характеризующийся спонтанно возникающими ощущениями жжения, покалывания, ползания мурашек
Патоген = Возбудитель (от греч. страдание и порождающий)	–	любой микроорганизм, а также особый белок, прион, способный вызывать патологическое состояние (болезнь) другого живого существа

Паралич Ландри – симптомокомплекс, характеризующийся развитием периферических параличей, которые вначале охватывают нижние конечности, затем верхние, а на протяжении нескольких дней всю произвольную мускулатуру, включая мышцы грудной клетки, диафрагмы, лица, языка. Впервые описан Ландри в 1859 г. Поскольку при таком развитии параличей часто выключается функция дыхательных мышц и развиваются бульбарные симптомы, паралич Ландри принято считать проявлением особо тяжёлого течения болезни, на фоне которой он развился

Патогенность – потенциальная способность возбудителя вызывать инфекционный процесс у человека и животных

Плеоцитоз – наличие аномально большого количества лимфоцитов в спинномозговой жидкости

Полимеразная цепная реакция – метод молекулярной биологии, позволяющий добиться значительного увеличения малых концентраций определённых фрагментов нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК) в биологическом материале (пробе)

Прогредиентность – развитие болезни с нарастанием позитивных и негативных симптомов

Серологические исследования – методы выявления антигенов возбудителей или антител к ним в сыворотке крови или спинномозговой жидкости

Симптом Вассермана	–	тест, используемый в неврологии, считается положительным, если в лежачем положении на животе при подъёме прямой, разогнутой в коленном суставе ноги, человек ощущает болезненное ощущение в области паха и передней части бедра. Болевой синдром обусловлен сдавливанием и раздражением нерва, проходящего по внутренней части бедра. Симптом Вассермана свидетельствует о наличии неврологических патологий, связанных с компрессией бедренного нерва
Специфическая профилактика	–	комплекс мероприятий по прямому воздействию на какой-то определённый вид возбудителя или эпидемический процесс при конкретной инфекции: введение в организм человека или животного иммунологических препаратов – вакцин, иммуноглобулинов, анатоксинов, иммунных сывороток, а также специфическое лечение больных
Трансмиссивная передача	–	передача возбудителя членистоногим через укус переносчика
Трансовариальная путь	–	передача возбудителя из поколения в поколение через яйцо
Тропизм	–	способность возбудителя адсорбироваться и поражать клетки определённого органа
Фактор риска	–	свойство, состояние или поведение, которое увеличивает вероятность болезни

Феномен Шварцмана – Санарелли	–	быстрое развитие у экспериментального животного кровоизлияния и некроза в месте внутрикожной инъекции фильтрата бактериальной культуры после повторного (через сутки) внутривенного введения того же или другого токсина

Примечание: термины и определения приводятся в соответствии с их редакцией в следующих публикациях:

Биологическая безопасность. Термины и определения / Под ред. акад. РАМН Г.Г. Онищенко, чл.-корр. В.В. Кутырева. – изд. 2-е, испр. и доп. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2011. – 152 с.

Большая медицинская энциклопедия / гл. ред. Б.В. Петровский. – 3-е изд. – М.: Советская энциклопедия, 1974–1989. – Т. 1–30.

Кучерук, В.В. Природно-очаговые болезни – основные термины и понятия / Кучерук В.В., Rosicky B. // Журн. гигиены, эпидемиол., микробиол. и иммунол. – 1983. – № 4. – С. 377–392.

Методические указания по употреблению терминов по эпидемиологии и природной очаговости чумы. – М., 1981. – 23 с.

Черкасский, Б.Л. Эпидемиологический словарь / Б.Л. Черкасский. – М.: Медицина, 2001. – 84 с.

ТЕСТОВЫЙ КОНТРОЛЬ

Инструкция: *выберите правильный ответ (ответы)*

1. **Укажите метод, который используют для выявления вируса клещевого энцефалита в клеще:**

   А – РСК

   Б – Иммунный блот

   В – РНГА

   Г – ПЦР

2. **В арсенал средств иммунопрофилактики клещевого энцефалита входят:**

   А – живая культуральная вакцина

   Б – инактивированные культуральные вакцины

   В – γ-глобулин противоэнцефалитный, полученный от гипериммунизированных лошадей

   Г – иммуноглобулин против клещевого энцефалита

3. **Для клещевого энцефалита характерна сезонность заболевания:**

   А – весенне-летняя

   Б – зимне-весенняя

   В – зимняя

   Г – летне-осенняя

4. **Заражение человека вирусом клещевого энцефалита происходит преимущественно:**

   А – алиментарным путём при употреблении в пищу сырого молока, сметаны, полученных от инфицированных коз или коров

   Б – воздушно-капельным путём

   В – контактным механизмом передачи

   Г – трансмиссивным механизмом передачи

5. Для формирования иммунитета к началу эпидсезона первую дозу вакцины вводят:

А – зимой

Б – весной

В – летом

Г – осенью

6. Для формирования иммунитета к началу эпидсезона вторую дозу вакцины вводят:

А – зимой

Б – весной

В – летом

Г – осенью

7. Переносчики вируса клещевого энцефалита:

А – иксодовые клещи

Б – москиты

В – блохи

Д – краснотелковые клещи

8. Инфицированный клещ остается заразным:

А – несколько дней

Б – несколько недель

В – от 1 до 3 месяцев

Г – пожизненно

9. Клещевой энцефалит – это инфекция

А – зоонозная

Б – антропонозная

В – факультативно-трансмиссивная

Г – зооантропонозная

10. В эпидемиологии клещевых инфекций наиболее значимым является

А – контакт с больным человеком

Б – контакт с сельскохозяйственными животными

В – пребывание в эндемичных регионах в сезон активности клещей

Г – проживание в сельской местности

Ответы на тестовые задания

№ вопроса	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ОТВЕТ	Г	Б, Г	А	А, Г	Г	Б	А	Г	А, В	В

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

Строительная бригада, состоящая из 7 человек в возрасте от 28 до 45 лет, 5 февраля заключила договор на строительные работы в рабочем посёлке, расположенном на территории, неблагополучной по КЭ. Проведение строительных работ намечено на период с 15 июля по 25 сентября. Составьте план мероприятий по профилактике заболеваний КЭ членов строительной бригады.

Предполагаемый ответ:

– обеспечить проведение законченной вакцинации (состоящей из двух введений вакцины) не ранее, чем за две недели до выезда бригады на неблагополучную территорию;

– обеспечить бригаду средствами индивидуальной защиты (костюмами, обувью), репеллентами;

– провести до начала работ обработку местности акарицидными средствами с контролем качества проведения обработки через 2 недели;

– провести с членами бригады санитарно-разъяснительную работу по профилактике клещевого энцефалита.

Задача 2

Помощником энтомолога проведено энтомологическое обследование территории летнего оздоровительного лагеря для детей: костровой поляны, территории возле пищеблока, периметра лагеря. Протяжённость обследованной территории составила 4 км. С флага снято 5 экземпляров иксодовых клещей, в том числе 1 личинка, 2 нимфы, 2 имаго. Все отнесены к виду *Ixodes ricinus*. Оцените эпидемическую ситуацию в данном районе и составьте план противоэпидемических мероприятий.

Предполагаемый ответ:

– исследовать инфицированность клещей возбудителями инфекционных заболеваний;

– провести до начала функционирования лагеря обработку местности акарицидными средствами с контролем качества проведения обработки через 2 недели;

– активизировать настороженность медицинского персонала для своевременного выявления подозрительных природно-очаговых случаев заболеваний среди детей и персонала лагеря;

– провести санитарно-разъяснительную работу (само- и взаимоосмотры с целью своевременного обнаружения клещей).

История болезни 1

Наблюдение Топорковой М.Г. и Подковыркиной М.А.

Больная Б., 60 лет, пребывая на садовом участке, 22 июня отметила присасывание клеща в подмышечной области. Специфический иммуноглобулин не вводился, клещ для лабораторного исследования не доставлялся. В анамнезе – полный курс прививок против клещевого энцефалита. Заболела на 11-й день после укуса клеща (4 июля); занималась самолечением. Поступила в неврологическое отделение стационара 6 июля Жалобы при поступлении на малопродуктивный кашель, головную боль без связи с АД, повышение температуры тела до 39,6^{0}С.

Выписана на 13-й день с выздоровлением. На основании эпиданамнеза, клиники и результатов серологического исследования от 6 июля – в сыворотке крови определён титр IgM к вирусу КЭ равный 1,4 мг/л, IgG не определяли, поставлен диагноз: «Острый клещевой энцефалит, лихорадочная форма, серопозитивный вариант».

Очевидно, на развитие более лёгкого течения с развитием лихорадочной формы заболевания у возрастной пациентки повлияла проведённая ранее вакцинация против КЭ.

История болезни 2

Наблюдение Топорковой М.Г. и Аслан К.М.

Больной Я., 16 лет, находился на базе отдыха в деревне Молебка Пермского края (неблагополучная по КЭ территория), где 27 июня и 3 июля отмечал присасывание клещей в левую подмышечную область и левую боковую поверхность шеи. Клещей удалил самостоятельно, иммуноглобулин против КЭ не вводился. Против КЭ не привит. С 12 июля отметил повышение температуры тела до 38,7^{0}С, боли в шейном отделе позвоночника. Принимал жаропонижающие препараты без эффекта. С 13 июля постепенно стала нарастать слабость в правой руке на фоне сохраняющейся фебрильной лихорадки, вызвал СМП, доставившую его в ОРИТ, позже переведён в неврологическое отделение. У больного отмечалось тяжёлое течение заболевания с развитием менингеальных и энцефалитических симптомов, парезом мышц шеи, поражением почек. На лечении находился с 14 июля по 16 августа. При лабораторном исследовании СМЖ выявлено повышенное содержание белка (0,82 при норме 0,22–0,33 г/л), цитоз (409,3х10*6/л; при норме
1–5 клеток).

Диагноз при выписке: «Острый клещевой энцефалит, очаговая менингоэнцефалополиомиелитическая форма, тяжёлое течение, серопозитивный вариант, тетрапарез, парез мышц шеи. Психоорганический синдром».

История болезни 3

Наблюдение Топорковой М.Г. и Кузнецовой М.О.

Больной О., 69 лет, заболел 8 июня остро. Отмечает появление выраженной головной боли диффузного характера, фебрильную лихорадку и миалгии. В анамнезе 20 мая при посещении леса в Белоярском районе Свердловской области был укушен клещом в левую подмышечную область. Клеща удалил самостоятельно, лабораторное исследование не проводилось. На следующий день обратился в травмпункт, введен иммуноглобулин против КЭ 3,0 мл в дозе 1:320. Против КЭ не привит.

С 9 по 22 июня находился на лечении в I неврологическом отделении. При лабораторном исследовании СМЖ обнаружено повышенное содержание белка и высокий цитоз до 127х10*6/л. По результатам серологического исследования в сыворотке крови выявлены IgM в титре 5,2 г/мл.

Диагноз при выписке: «Острый клещевой энцефалит, менингеальная форма. Цереброваскулярная болезнь».

ПРИЛОЖЕНИЕ

Рис. 1 – Руководитель Первой дальневосточной экспедиции академик Л.А. Зильбер

Рис. 2 – Первая дальневосточная экспедиция 1937 г. Поселок Обор. Северный отряд. Слева направо: А.Н. Скрынник, А.В. Гуцевич, д-р Перминова, В.Л. Ольшевская, П.Е. Грачев, Е.Н. Левкович, А.Н. Шаповал, Г.Н. Зорина-Николаева, Н.В. Рыжов

Рис. 3 – Северный отряд, май 1937 года, Обор. Е.Н. Левкович, Г.Н. Зорина-Николаева, А.Н. Скрынник, А.Г. Кестнер, Н.В. Рыжов, А.В. Гуцевич, М.П. Чумаков (до заболевания клещевым энцефалитом)

Рис. 4 – Поселок Обор – место работы северного отряда

Рис. 5 – Испытание на себе инактивированной «мозговой» вакцины. Е.Н. Левкович исследует кровь лаборанта Г.Н. Зориной-Николаевой (1939)

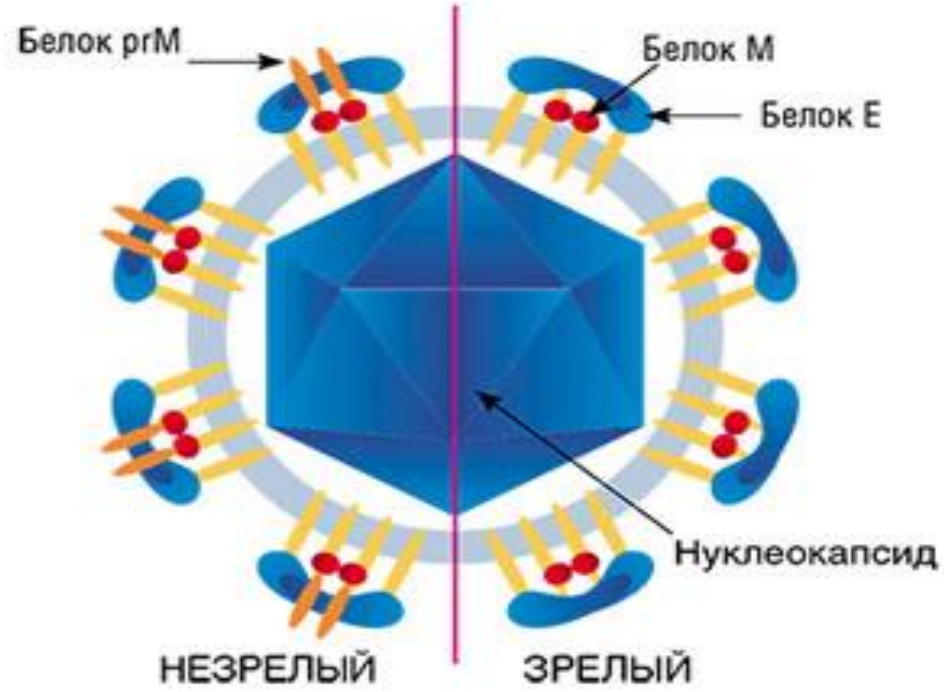

Рис. 6 – Схема строения незрелого и зрелого вирионов флавивирусов (незрелый вирион включает белки prM и E; зрелый вирион – белки M и E. Нуклеокапсид содержит РНК и белок C)

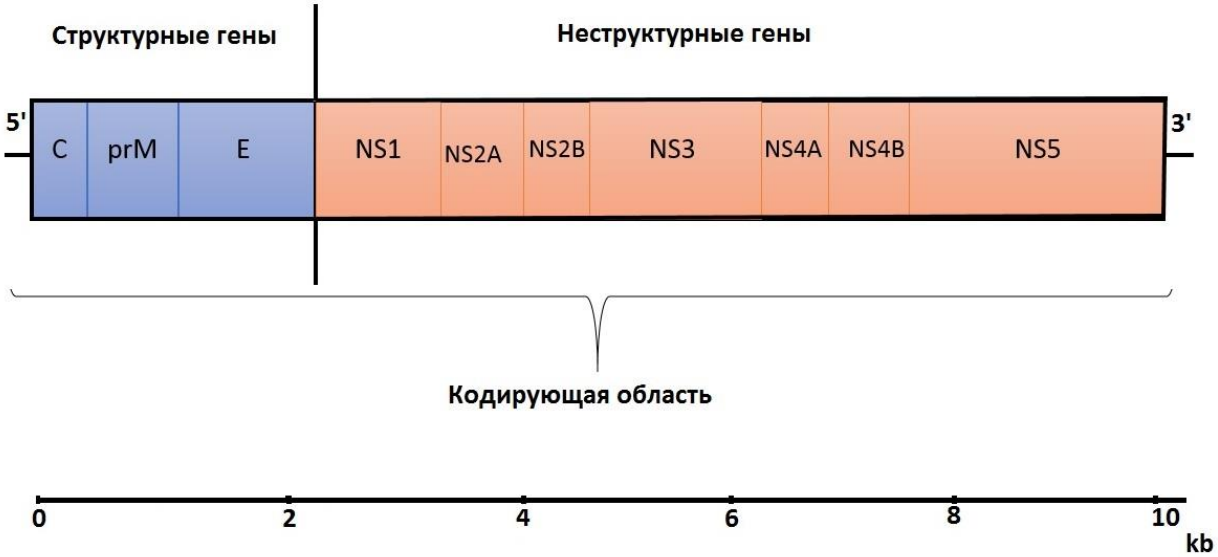

Рис. 7 – Схема организации генома вируса клещевого энцефалита

Рис. 8 – Клещ *Ixodes persulcatus* (слева – личинка, нимфа, самец, самка; справа – самка клеща)

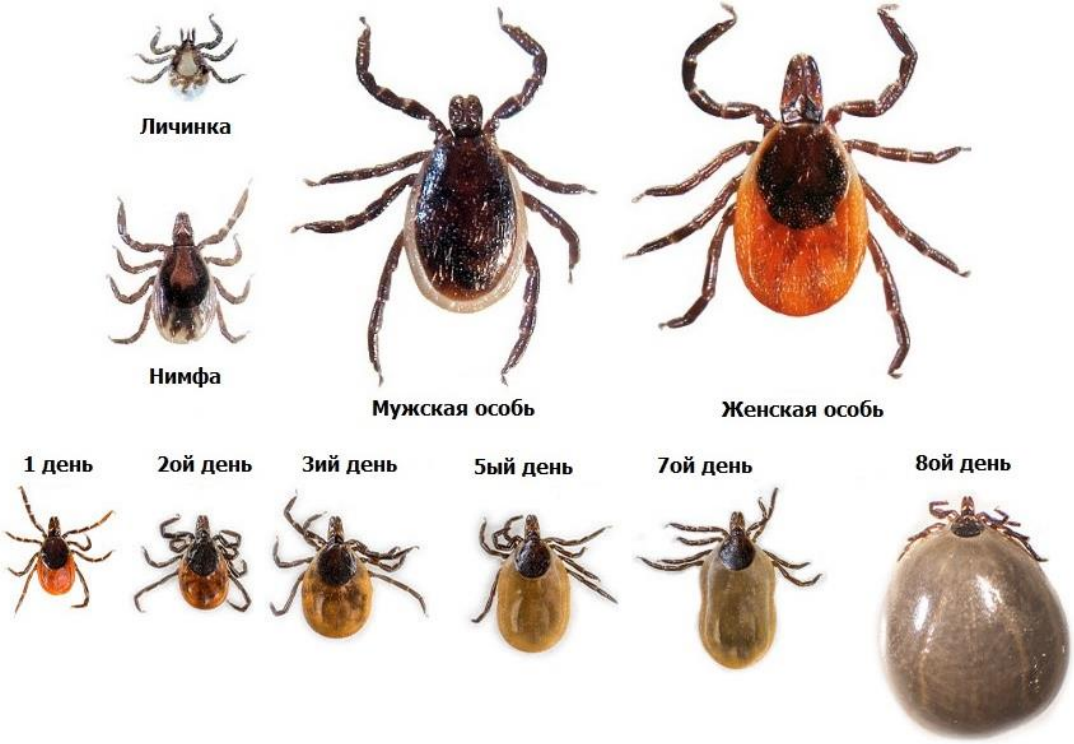

Рис. 9 – Клещ *Ixodes ricinus* (вверху – личинка, нимфа, взрослая особь – самец и самка; внизу слева-направо – степень напитанности самки клеща по суткам)

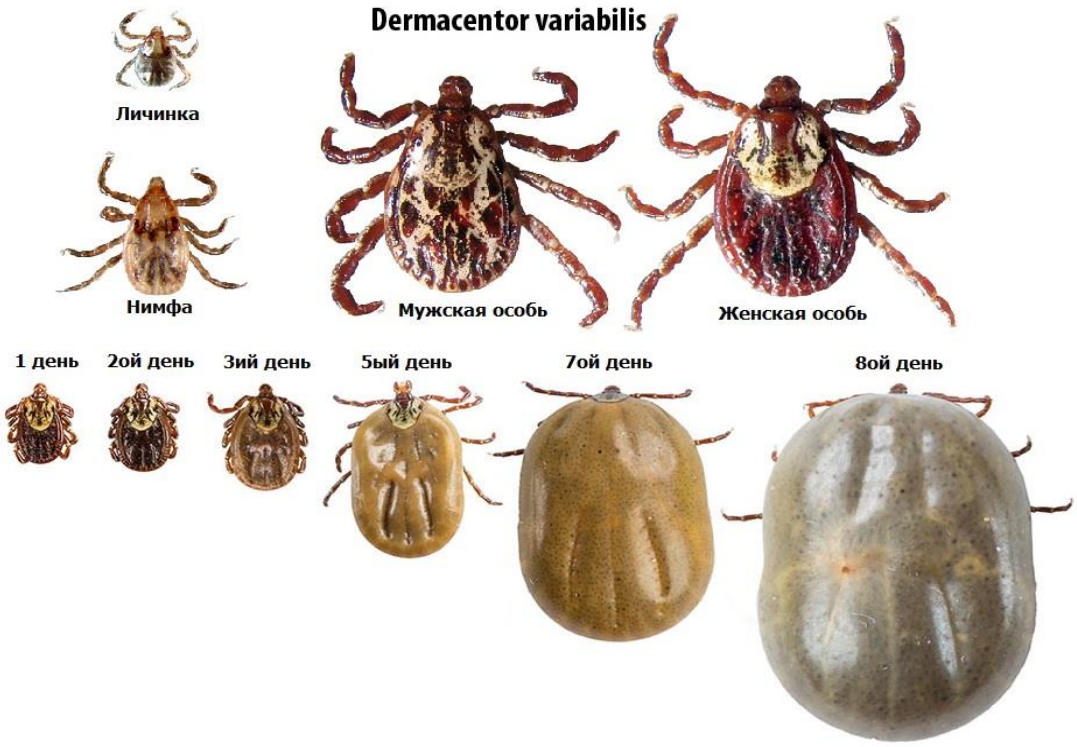

Рис. 10 – Клещ рода *Dermacentor* (*Dermacentor variabilis*) (вверху – личинка, нимфа, взрослая особь – самец и самка; внизу слева-направо – степень напитанности кровью самки клеща по суткам)

Рис. 11 – Ареал обитания клещей *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus* на территории Евразии [4]

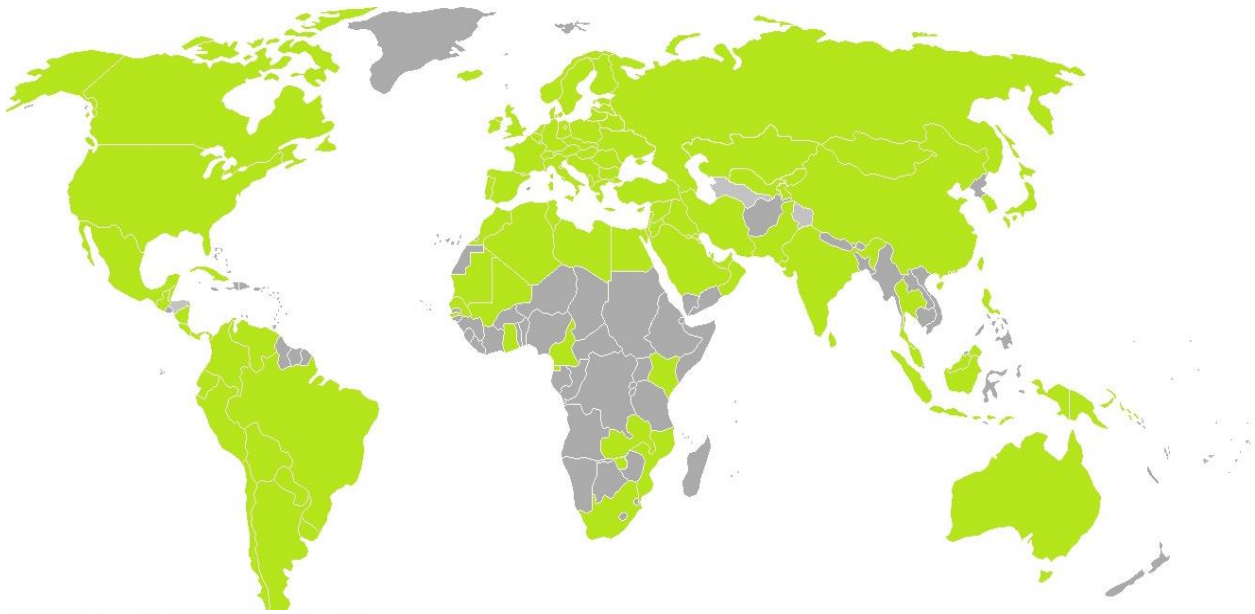

Рис. 12 – Распространение болезни Лайма в мире (авторский рисунок)

Рис. 13 – Сочетанные очаги КЭ и болезни Лайма в мире (авторский рисунок)

Рис. 14 – Распространение КЭ в мире (розовый цвет – территории с подтвержденными случаями КЭ; жёлтый цвет – территории без статистики по заболеваемости КЭ, но где отмечается вирусная активность) [17]

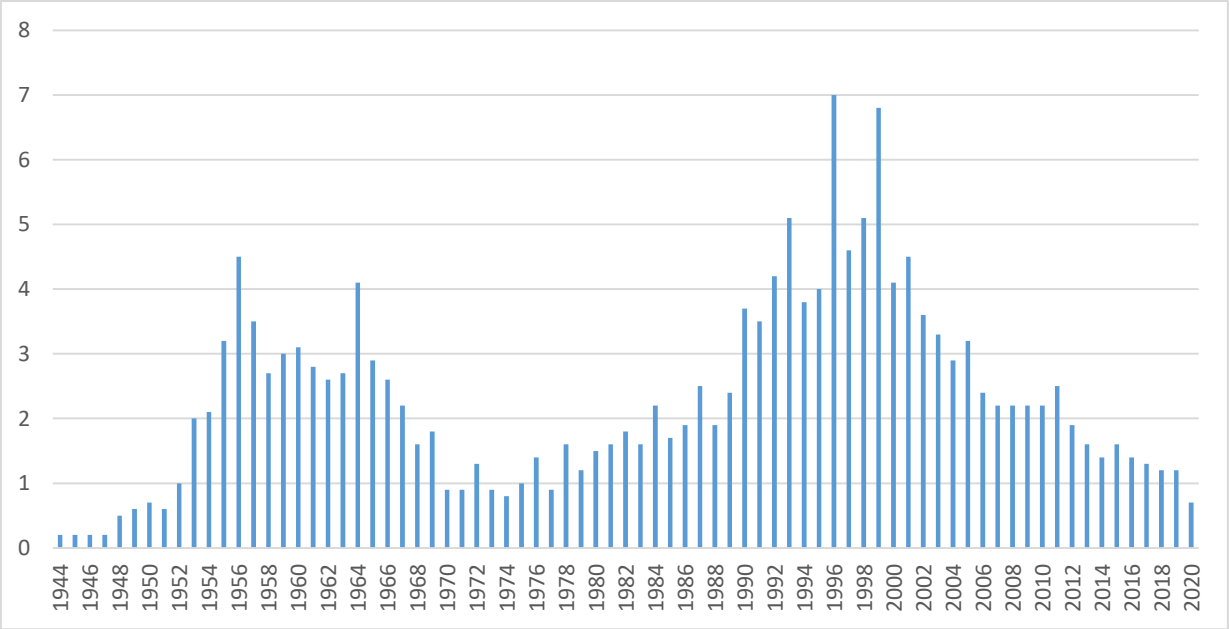

Рис. 15 – Заболеваемость КЭ в России в период 1944-2020 гг. на 100 тыс. населения (Веригина Е.В., Симонова Е.Г [1] и по данным Роспотребнадзора, 2000-2020 гг.)

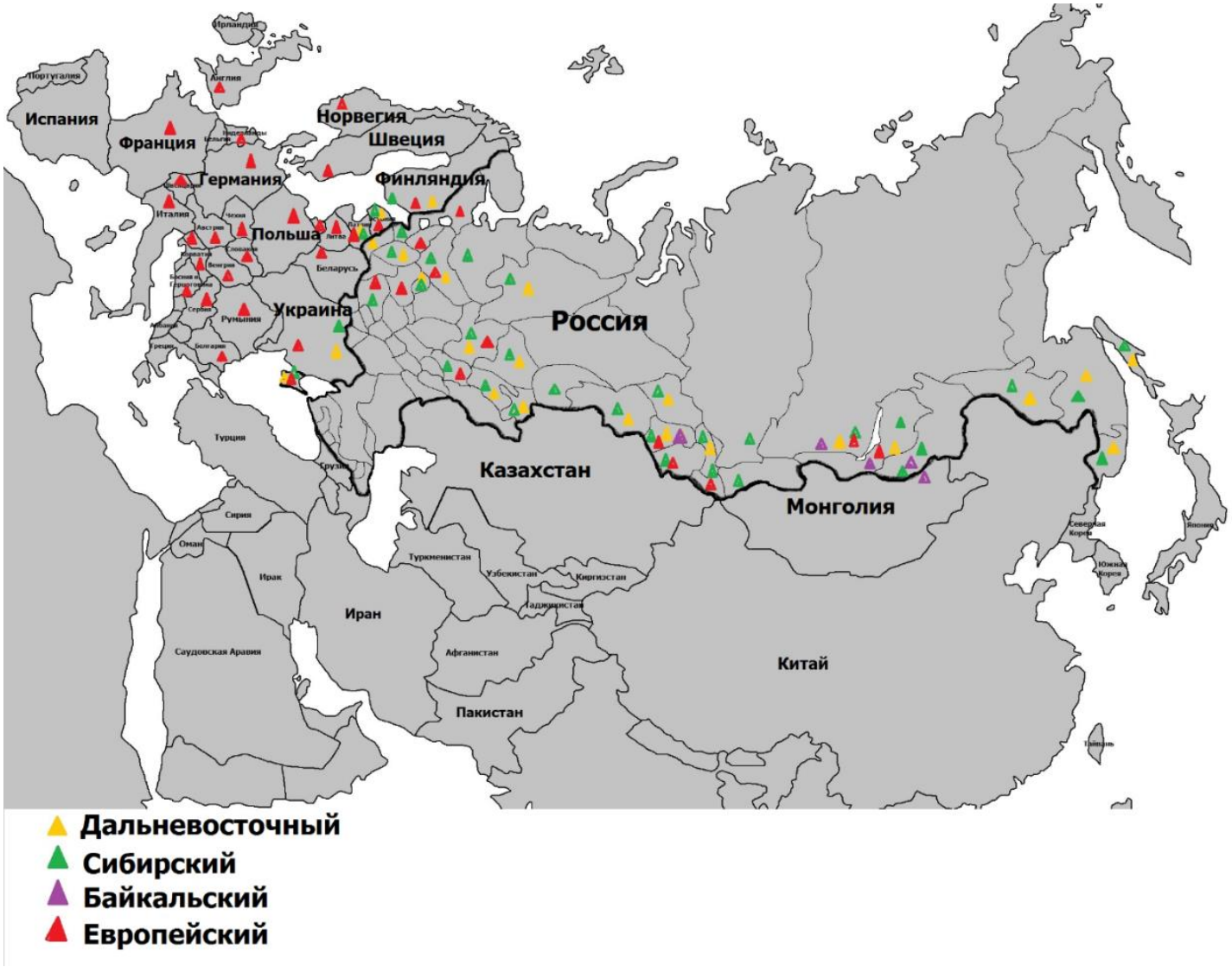

Рис. 16 – Географическое распространение основных генотипов вируса клещевого энцефалита [1]

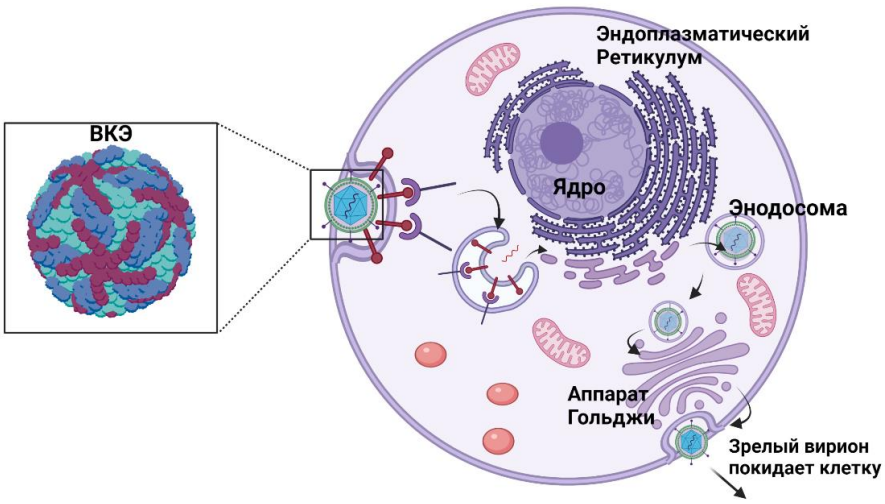

Рис. 17 – Цикл вируса клещевого энцефалита в заражённой клетке

Вирусные частицы (вирионы) связываются со специфическими рецепторами на поверхности клетки и проникают внутрь в составе мембранного пузырька (эндосомы). Низкий уровень pH среды в эндосомах запускает конформационные изменения белка E и последующее слияние вирусной оболочки с мембраной эндосомы: вирусная частица «раздевается» и её генетический материал в виде молекулы РНК попадает в цитоплазму клетки. Размножение вируса происходит за счёт синтеза антисмысловых (-) РНК, служащих шаблоном для синтеза геномных РНК вируса. Этот процесс идёт внутри эндоплазматического ретикулума – внутриклеточного мембранного комплекса. Готовые нуклеокапсиды «одеваются» в белково-липидную оболочку, а затем созревают при прохождении ещё через одну мембранную структуру клетки – аппарат Гольджи. Гладкие зрелые вирусные частицы выходят в цитоплазму и транспортируются к поверхности клетки, где высвобождаются во внеклеточное пространство и далее способны заражать другие клетки [46]

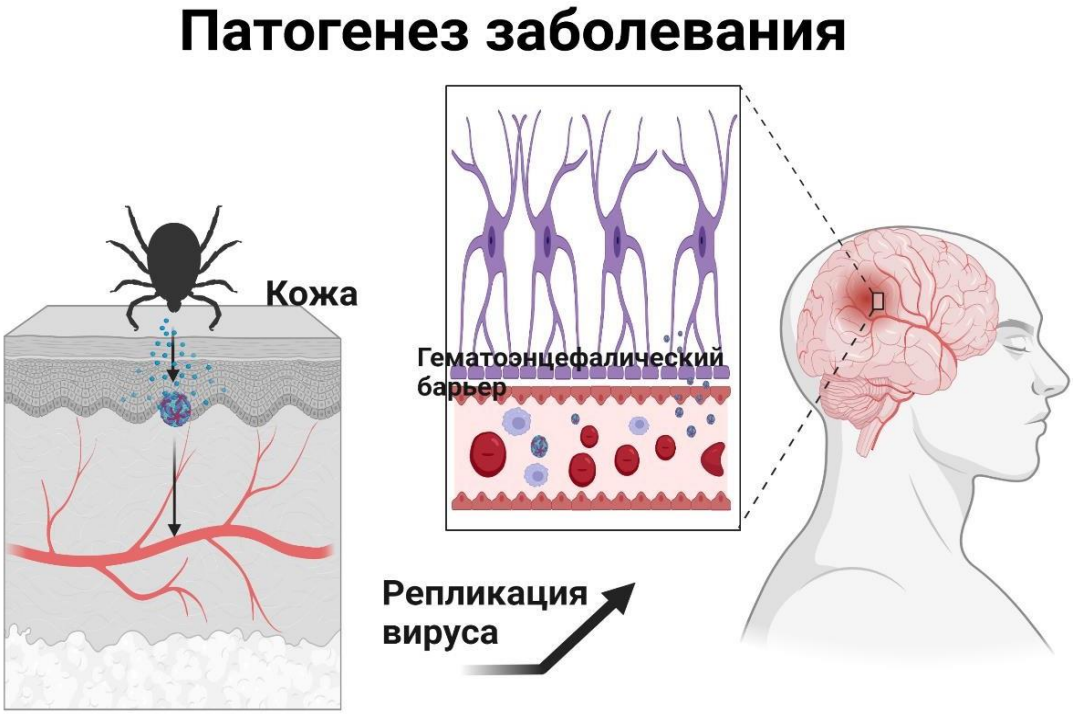

Рис. 18 – Патогенез КЭ (гематогенный путь распространения) [17]

Рис. 19 – Неврологические проявления КЭ [17]

Рис. 20 – Атрофия мышц конечностей после перенесенного клещевого энцефалита
(А – атрофия мышц, связанная с ограничением поднятия обеих рук
(правая рука ограничена больше);
Б – атрофия мышц, связанная с ограничением поднятия одной руки;
В (а) – атрофия мышц правой ноги;
В (б) – двусторонний вялый паралич рук, плечей и шеи) [17]

Вид пациента при поражении ствола головного мозга

Вследствие двустороннего вялого паралича у пациента ограничено движение рук, плеч и шеи

Рис. 21 – Неврологические проявления клещевого энцефалита [17]

Рис. 22 – Вакцины против клещевого энцефалита

Рис. 23 – Специальный защитный костюм «Биостоп» от нападения клещей (разработчик – ЗАО «ФПГ Энергоконтракт», Москва; производитель – ЗАО «НПО Энергоконтракт», МО. Заключение НИИ Дезинфектологии Роспотребнадзора 19.01.2012)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Основная

1. Клещевой энцефалит в XXI веке / Под ред. академика РАН В.И. Злобина – Москва: Наука, 2021. – 471 с.
2. История открытия и изучения клещевого энцефалита в России: три дальневосточные экспедиции (1937–1939 гг.) / Н.М. Колясникова, В.И. Злобин, А.А. Ишмухаметов, В.В. Малеев // Терапевтический архив. – 2021. – Том 93(11). – С. 1407-1412.
3. Васильева, И.С. Клещи, вредящие здоровью человека / И.С. Васильева, Л.А. Ганушкина – Ростов-на-Дону: Феникс, 2017. – 157с.
4. Коренберг, Э.И. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг, Н.С. Помелова, В.Г. Осин. – Москва: Наука, 2013. – 464 с.
5. Литвин, В.Ю. Природная очаговость болезней: развитие концепции к исходу века / В.Ю. Литвин, Э.И. Коренберг // Паразитология. – 1999. – Том 33(3). – С. 179–191.
6. Коренберг, Э.И. Клещевой энцефалит / Э.И. Коренберг // Природная очаговость болезней. Исследования Института им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. – 2003. – С. 35–63.
7. Genetic and phenotypic analysis of Borrelia miyamotoi sp. nov., isolated from the ixodid tick Ixodes persulcatus, the vector for Lyme disease in Japan / M. Fukunaga, Y. Takahashi, Y. Tsuruta [et al.] // International Journal of Systematic Bacteriology. – 1995. – Vol. 45(4). – P.804–810.
8. Молекулярно-генетические исследования распространенности возбудителей клещевых инфекций среди иксодовых клещей, собранных на различных территориях Российской Федерации / Н.М. Колясникова, М.В. Федорова, С.Г. Герасимов [и др.] // VII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием (24-26 ноября), Сб. «Молекулярная диагностика». – Москва. – 2010. – Т. II. – С. 232–234.

9. Применение ПЦР в режиме реального времени для диагностики различных клещевых инфекций / Л.С. Карань, Н.М. Колясникова, М.Г. Топоркова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ). – 2010. – № 3. – С. 72–77.
10. Human infected with relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia / A.E. Platonov, L.S. Karan, N.M. Kolyasnikova [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 17(10). – P. 1816–1823.
11. Коренберг, Э.И. Природная очаговость инфекций: современные проблемы и перспективы исследования / Э.И. Коренберг // Зоологический журнал. – 2010. – Т. 89. – № 1. – С. 5–17.
12. Коренберг, Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2001. – № 11. – С. 41–45.
13. Генодиагностика спектра инфекций, передающихся иксодовыми клещами: тезисы доклада / Н.М. Колясникова, Н.А. Махнева, М.Г. Топоркова [и др.] // II национальная конференция с международным участием. Сб. «Нейроинфекции. Современные аспекты клещевых инфекций». – Екатеринбург: Вестник УГМА, 2010. – вып. 21. – С. 187–188.
14. Деконенко, Е.П. Инфекционные заболевания, передающиеся клещами / Е.П. Деконенко // Медицинская вирусология. – 2009. – Т. XXVI. – С. 262–276.
15. Иерусалимский, А.П. Клещевые инфекции в начале XXI века / А.П. Иерусалимский // Неврологический журнал. – 2009. – № 3. – С. 16–21.
16. Семенов, В.А. Природно-очаговые инфекции, передающиеся клещами в Западной Сибири / В.А. Семенов. – Кемерово: ООО «Компания ЮНИТИ», 2010. – 261 с.
17. The TBE Book / G. Dobler, W. Erber, M. Bröker, H-J. Shcmitt. – 4th edition. – Singapore: Global Health Press, 2021. – 386 p.

18. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита / В.И. Злобин, С.И. Беликов, Ю.П. Джиоев, Т.В. Демина, И.В. Козлова. – Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 272 с.
19. Эволюция клещевого энцефалита (с момента открытия возбудителя по настоящее время): коллективная монография / Под ред. д.м.н., проф., академика РАЕН В.В. Погодиной, д.м.н., проф., член-корр. РАН А.А. Ишмухаметова. – Москва: ООО «ТФП», 2021. – 344 с.
20. Погодина, В.В. Хронический клещевой энцефалит / В.В. Погодина, М.П. Фролова, Б.А. Ерман. – Новосибирск: Наука, 1986. – 234 с.
21. Лабораторная диагностика инфекционных болезней. Справочник / Под ред. академика РАМН, д.м.н., проф. В.И. Покровского, д.б.н., проф. М.Г. Твороговой, к.м.н. Г.А. Шипулина. – Москва: Бином, 2013. – 648 с.
22. Анализ эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита / Т.Ю. Козлова, Л.М. Хантимирова, А.В. Рукавишников, В.А., Шевцов // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18 – № 1. – С. 33–41.

Дополнительная

23. Structure of tick-borne encephalitis virus and its neutralization by a monoclonal antibody / T. Füzik, P. Formanová, D. Růžek, K. Yoshii, M. Niedrig, P. Plevka // Nature Communications. – 2018. – Vol. 9(1). – P. 436.
24. Determination of novel Borrelia genospecies in Swedish Ixodes ricinus ticks / C.J. Fraenkel, U. Garpmo, J. Berglund // Journal of Clinical Microbiology. – 2002. – Vol. 40(9). – P. 3308–3312.
25. Detection of a Borrelia miyamotoi sensu lato relapsing-fever group spirochete from Ixodes pacificus in California / J. Mun, R.J. Eisen, L. Eisen [et al.] // Journal of Medical Entomology. – 2006. – Vol. 43(1). – P. 120–123.
26. A relapsing fever group spirochete transmitted by Ixodes scapularis ticks / G.A. Scoles, M. Papero, L. Beati [et al.] // Vector-Borne and Zoonotic Diseases. – 2001. – Vol. 1(1). – P. 21–34.

27. Three multiplex assays for detection of Borrelia burgdorferi sensu lato and Borrelia miyamotoi sensu lato in field-collected Ixodes nymphs in North America / A.J. Ullmann, E.S. Gabitzsh, T.L. Shulze [et al.] // Journal of Medical Entomology. – 2005. – Vol. 42(6). – P. 1057–1062.
28. Emerging Tick-Borne Diseases / S. Madison-Antenucci, L.D. Kramer, L.L. Gebhardt, E. Kauffman // Clin Microbiol Rev. – 2020. – Vol. 33(2). – P. e00083–18.
29. Dynamics of spirochetemia and early PCR detection of Borrelia miyamotoi / L. Karan, M. Makenov, N. Kolyasnikova [et al.] // Emerging Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 24(5). – P. 860–867.
30. Состояние проблемы клещевых инфекций в Хабаровском крае / Г.М. Воронкова, Т.А. Захарычева // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – № 4(126). – С. 82–88.
31. Emerging Tick-Borne Diseases / S. Madison-Antenucci, L.D. Kramer, L.L. Gebhardt, E. Kauffman // Clin Microbiol Rev. – 2020. – Vol. 33(2). – P. e00083–18.
32. Blanton, L.S. The Rickettsioses: A Practical Update / L.S. Blanton // Infect Dis Clin North Am. – 2019. – Vol. 33(1). – P. 213–229.
33. Tick-Borne Emerging Infections / N. Ismail, J.W. McBride // Clinics in Laboratory Medicine. – 2017. – Vol. 37(2). – P. 317–340.
34. Candidatus Neoehrlichia mikurensis' in Europe / A. Portillo, P. Santibáñez, A.M. Palomar [et al.] // New Microbes New Infect. – 2018. – Vol. 22. – P. 30–36.
35. Ecology of Francisella tularensis / S.R. Telford 3rd, H.K. Goethert // Annu Rev Entomol. – 2020. – Vol. 65. – P. 351–372.
36. A New Segmented Virus Associated with Human Febrile Illness in China / Z.D. Wang, B. Wang, F. Wei, S.Z. Han [et al.] // N Engl J Med. – 2019. – Vol. 380(22). – P. 2116–2125.
37. Zeman, P. Spatial distribution of a population at risk: an important factor for understanding the recent rise in tick-borne diseases (Lyme borreliosis and tick-

borne encephalitis in the Czech Republic) / P. Zeman, C. Benes // Ticks and Tick-borne Diseases. – 2013. – Vol. 4(6). – P. 522–530.

38. Concurrent Lyme disease and babesioses. Evidence for increased severity and duration of illness / P.J. Krause, S.R. Telford 3rd, A. Spielman [et al.] // JAMA. – 1996. – Vol. 275(21). – P. 1657–1660.

39. Borrelia diversity and Co-infection with other tick-borne pathogens in ticks / C. Raileanu, S. Moutailler, I. Pavel [et al.] // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. – 2017. – Vol. 7. – P. 36.

40. Molecular detection of tick-borne pathogens in humans with tick bites and erythema migrans, in the Netherlands / S. Jahfari, A. Hofhius, M. Fonville [et al.] // PLOS Neglected tropical diseases. – 2016. – Vol. 10(10). – P. e0005042.

41. Dynamics, co-infections and characteristics of zoonotic tick-borne pathogens in Hokkaido small mammals, Japan / M.A. Mohamed Moustafa, K. Taylor, R. Nakao [et al.] // Ticks and Tick-borne diseases. – 2016. – Vol. 7(5). – P. 922–928.

42. Tick-borne pathogens and associated co-infections in ticks collected from domestic animals in central China / Z. Chen, Q. Liu, G-Q. Liu [et al.] // Parasites and Vectors. – 2014. – Vol. 7. – P. 237.

43. Co-infections in persons with early Lime disease, New York, USA / G.P. Wormser, D. McKenna, C. Scavarda [et al.] // Emerging Infection Diseases. – 2019. – Vol. 25(4). – P. 748–752.

44. Конькова-Рейдман, А.Б. Клинический полиморфизм иксодовых клещевых боррелиозов (микст-инфекция с клещевым энцефалитом) на территории Южно-Уральского региона России / А.Б. Конькова-Рейдман, В.И. Злобин // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т.100. – № 1. – С. 17–20.

45. Руководство по медицинской энтомологии / Под ред. проф. В.П. Дербеневой-Уховой. – М.: Медицина, 1974. – С. 243–259.

46. Tick-borne encephalitis in Europe and Russia: Review of pathogenesis, clinical features, therapy, and vaccines / D. Ruzek, T.A. Županc, J. Borde [et al.] // Antiviral Research. – 2019. – Vol. 164. – P. 23–51.
47. Патология нейроинфекций, вызываемых вирусами комплекса клещевого энцефалита. Монография-атлас / Л.М. Сомова, М.П. Фролова, В.В. Погодина, Г.Н. Леонова. – Москва: Синтерия, 2018. – 360 с.
48. Holzmann, H. Diagnosis of tick-borne encephalitis / H. Holzmann // Vaccine. – 2003. – Vol. 21. – Suppl. 1. – P. S36–S40.
49. Эволюция клещевого энцефалита за 80-летний период: основные проявления, ввероятные причины / Н.М. Колясникова, С.Г. Герасимов, А.А. Ишмухаметов, В.В. Погодина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 78–88.
50. Характеристика случаев клещевого энцефалита у вакцинированных / В.В. Погодина, М.С. Щербинина, Н.М. Колясникова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – Т. 18. – № 6. – С. 90–97.
51. Лабораторная диагностика клещевого энцефалита у вакцинированных пациентов / Н.М. Колясникова, М.С. Щербинина, В.А. Семенов [и др.] // Эпидемиологический надзор за актуальными инфекциями: новые угрозы и вызовы. Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию академика И.Н. Блохиной. – Нижний Новгород, 2021. – С. 275–280.
52. Шашина, Н.И. Неспецифическая профилактика клещевого энцефалита (глава 5.6) / Н.И. Шашина, И.В. Успенский // Эволюция клещевого энцефалита (с момента открытия возбудителя по настоящее время): коллективная монография / Под ред. В.В. Погодиной и А.А. Ишмухаметова. – Москва: ООО «ТФП», 2021. – С. 312–328.
53. Панов, А.Г. Клиника весенне-летних энцефалитов // Невропат. психиат. – 1938. – № 7. – С. 18–32.

54. Кестнер, А.Г. Патанатомия и гистология весенне-летнего (таёжного) энцефалита человека и экспериментальных животных. // В кн.: Клещевой энцефалит. – Хабаровск, 1941. – С. 116–121.
55. Зильбер, Л.А. Этиология весенне-летнего эпидемического энцефалита / Л.А. Зильбер, Е.Н. Левкович, А.К. Шубладзе [и др.] // Архив биологических наук. – 1938. – Т. 52. – № 1. – С. 162–163.
56. Чумаков, М.П. Клещевой весенне-летний энцефалит человека на Урале / М.П. Чумаков, Н.А. Зейтленок // В кн.: Нейроинфекции на Урале: труды клиники нервных болезней. – Свердловск, 1940. – С. 23–30.
57. Особенности клещевого энцефалита у вакцинированных пациентов, критерии специфической лабораторной диагностики / В.В. Погодина, М.С. Щербинина, В.А. Семенов, Н.Г. Бочкова, А.А. Ишмухаметов, В.В. Малеев, С.Г. Герасимов, Н.М. Колясникова // Инфекционные болезни. – 2020. – Т. 18. – № 4. – С. 94–104.

Основные нормативно-методические документы

58. Российская Федерацияч. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по диагностике и лечению вирусных энцефалитов у детей. – М., 2013. – 45 с. – URL: http://ulgb3.ru/doc/211218_11-00.pdf (дата обращения 01.02.2022)
59. Российская Федерацияч. Клинические рекомендации «Клещевой вирусный энцефалит у взрослых». – М., 2014. – 85 с. – URL: http://nnoi.ru/uploads/files/protokoly/Klesch_encephal.pdf (дата обращения 01.02.2022)
60. Российская Федерацияч. СанПиН 3. 3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней. – М., 2021. – 956 с.
URL: ttps://www.rospotrebnadzor.ru/files/news/SP_infections_compressed.pdf (дата обращения 11.02.2022)

Авторы и источники рисунков

1. Рис. 1–5 – музейная фотография архива ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита).
2. Рис. 6 – рисунок с сайта URL: https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/435750/Kleshchevoy_entsefalit_kharakter_nordicheskiy_k_lyudyam_besposhchaden.
3. Рис. 7 – рисунок с сайта URL: https://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/435750/Kleshchevoy_entsefalit_kharakter_nordicheskiy_k_lyudyam_besposhchaden с обработкой.
4. Рис. 8 – рисунок с сайта URL: https://yandex.ru/images/search?pos=43&img_url=http%3A%2F%2Fmydecorative.com%2Fwp-content%2Fuploads%2F2020%2F06%2Fborrelia-miyamotoi.jpg&text=%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%89%20ixodes%20persulcatus&lr=103817&rpt=simage&source=serp; https://yandex.ru/images/search?pos=23&img_url=http%3A%2F%2Ftaraklop.ru%2Fwp-content%2Fuploads%2F2019%2F10%2Fixodes-persulcatus-taezhnyj-klesch.jpg&text=%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%89%20ixodes%20persulcatus&lr=103817&rpt=simage&source=serp.
5. Рис. 9 – рисунок с сайта URL: https://yandex.ru/images/search?text=%D0%BA%D0%BB%D0%B5%D1%89%20ixodes%20ricinus&stype=image&lr=103817&source=serp&p=10&pos=553&rpt=simage&img_url=http%3A%2F%2Fraintreevet.ca%2Fsite%2Fassets%2Ffiles%2F1088%2Flqdsokwkxja6rhvxgp65feixme.jpeg.
6. Рис. 10 – фото клещей с сайта URL: https://yandex.ru/images/search?text=dermacentor%20variabilis%20%D1%84%D0%BE%D1%82%D0%BE&lr=103817&p=2&pos=143&rpt=simage&img_url=http%3A%2F%2Fstop-klopu.com%2Fwp-content%2Fuploads%2F4%2F2%2Fa%2F42aeb96dc47fc75c2bd646ef57b89c62.jpg.

7. Рис. 11. – рисунок из книги: Коренберг Э.И., В.Г. Помелова, Н.С. Осин, 2013 г. [4] с обработкой.
8. Рис. 12–13 – рисунки выполнены автором с помощью специальной программы.
9. Рис. 14, 18–21 – рисунок из книги «The TBE book» [17] с обработкой.
10. Рис. 15–16 – рисунки из книги «Клещевой энцефалит в XXI веке» [1].
11. Рис. 17 – из статьи Ruzek D. et al. (2019 г.) [46].
12. Рис. 22 – фото с сайтов производителей изделий с обработкой, http://95.165.43.36/products; https://www.microgen.ru/products/vaktsiny/vaktsina-kleshchevogo-entsefalita-kulturalnaya-ochishchennaya-kontsentrirovannaya-inaktivirovannaya-/; https://www.shop-apotheke.com/arzneimittel/10259503/fsme-immun-erwachsene.htm; https://www.drclinics.ru/nashi-uslugi/med-uslugi/vaktsinatsiya/privivka-fsme-immun-inzhekt-protiv-kleshchevogo-entsefalita/; https://virilismed.ru/vakczina-enczepur/.
13. Рис. 23 – фото ГК «Энергоконтракт» – https://energocontract.ru/ (раздел укусы клещей).

Авторы учебного пособия выражают глубокую признательность и благодарность за оказанную помощь декану факультета профилактической медицины и организации здравоохранения ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, д.м.н, профессору ***Максимову Максиму Леонидовичу*** и ведущему специалисту Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского, к.б.н. ***Васильевой Инге Семёновне.***

КОЛЯСНИКОВА Надежда Михайловна
АЛЕШО Нина Александровна
ПОЛИТОВА Нина Григорьевна

КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

Учебное пособие

Подписано в печать 17.10.2022 Формат 60×84 1/16
Печ. л. 8,75 Тираж 5 экз.
Заказ № 195

Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 123995
Электронный адрес www.rmapo.ru
E-mail: rmapo@rmapo.ru