

Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Калинина Э.Н.,  
Епифанцева Н.В., Муратова Е.А., Веселова Е.В., Юрчук С.В.

## Клинико-эпидемиологические особенности и принципы современной терапии клещевого энцефалита в Забайкальском крае

ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», г. Иркутск

Emelyanova A.N., Emelyanov A.S., Kalinina E.N., Epifanceva N.V., Muratova E.A.,  
Veselova E.V., Yurchuk S.V.

### Clinic-epidemiological features and principles of modern tick-borne encephalitis treatment in Zabaikalskiy region

#### Резюме

Анализ 22 истории болезни пациентов с клещевым энцефалитом в остром периоде в возрасте от 15 до 76 лет, находившихся на стационарном лечении, показал, что средний возраст заболевших –  $36 \pm 11,6$ . Среди пациентов преобладали лица мужского пола. Среди госпитализированных преобладает лихорадочный вариант неочаговой формы заболевания. Изучалась динамика клинических симптомов, гематологических показателей у пациентов с лихорадочной и менингеальной формой заболевания, получавших комбинированную этиотропную терапию противовирусным клещевым иммуноглобулином и препаратом «Панавир». Применение препарата «Панавир» в комплексной терапии уменьшило продолжительность клинических проявлений и при лихорадочной, и при менингеальной форме заболевания.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, очаговые формы, исход, комбинированная этиотропная терапия

#### Summary

Analysis of 22 case histories of patients with tick-borne encephalitis in the acute period between the ages of 15 and 76 years who were in inpatient treatment showed that the average age of the patients was  $36 \pm 11,6$ . Men prevailed among patients. Febrile variant of non-focal form of the disease prevails among hospitalized patients. We studied the dynamics of clinical symptoms and hematological parameters in patients with the febrile and meningial form of the disease who received combined etiotropic therapy with antiviral tick immunoglobulin and «Panavir». The use of «Panavir» in complex therapy reduced the duration of clinical manifestations in the case of febrile and meningial disease.

**Key words:** tick-borne encephalitis, focal forms, outcome, combined etiotropic therapy

#### Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) – природно-очаговая трансмиссивная вирусная инфекция, характеризующаяся преимущественным поражением центральной нервной системы. Заболевание отличается полиморфизмом клинических проявлений и тяжестью течения (от легких стертых форм до тяжелых прогрессивных). Причины полиморфизма проявлений КЭ заключаются в различии вирулентности вируса, которая меняется в зависимости от условий его циркуляции в природе [1, 2].

Вирус КЭ относится к арбовирусам. Выделяют три разновидности возбудителя: дальневосточный подвид, центрально-европейский подвид, возбудитель двухволнового менингоэнцефалита [2].

Несмотря на длительность и детальность изучения

клиники, эпидемиологии, вопросов профилактики, КЭ продолжает оставаться одной из важных проблем практического здравоохранения.

В настоящее время клещевой энцефалит регистрируется в Сибири, на Дальнем Востоке, на Урале, в Беларуси, а также в центральных и северо-западных областях страны.

В Забайкальском крае (ЗК) эпидемиологическая ситуация по инфекциям, передающимся клещами, в 2017 и первом полугодии 2018 гг. продолжает оставаться напряженной [3]. Особое эпидемиологическое значение имеют территории расположенные в горно-таежной ландшафтной зоне [4]. По результатам ежегодно проводимого Управлением Роспотребнадзора мониторинга на территории Забайкальского края из 32 административных тер-

риторий 24, включая краевой центр г. Читы, отнесены к эндемичным по клещевому вирусному энцефалиту. При этом в регионе наблюдается одновременная циркуляция трёх серотипов, а по клиническому течению регистрируются как очаговые, так и неочаговые формы заболевания.

Учитывая предусмотренную и утверждённую Министерством Здравоохранения края схему маршрутизации больных, пациенты с очаговыми формами госпитализируются в неврологические отделения, с неочаговыми – в инфекционные. Как правило, в течение ряда лет в регионе преобладают неочаговые формы КЭ, среди которых диагностируются и лихорадочная, и менингеальная, и стёртая.

Известно, что даже после адекватного лечения острых форм вирус КЭ способен сохраняться в активном состоянии в ЦНС, что создаёт опасность перехода инфекционного процесса после перенесенного заболевания к прогрессивному течению, и, соответственно, обосновывает необходимость поиска новых схем терапии [5].

**Целью** настоящего исследования стало изучение клинико-эпидемиологических особенностей клещевого энцефалита в Забайкальском крае на современном этапе, а также - анализ проводимой терапии.

## Материалы и методы

Нами проанализировано 22 истории болезни пациентов в возрасте от 15 до 76 лет с клещевым энцефалитом в остром периоде, которые находились на стационарном лечении в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» (ККИБ) в 2017 г. и первом полугодии 2018 г. Диагноз «клещевой вирусный энцефалит» формулировался на основании данных комплексного клинико-эпидемиологического и результатов лабораторного исследований методом иммуноферментного анализа (выявление наличия специфических антител классов иммуноглобулинов М и G к вирусу клещевого энцефалита) и полимеразной цепной реакции (ПЦР), позволяющей выявить РНК вируса в крови и, при необходимости, в ликворе.

В основу характеристики клинических вариантов, согласно клиническим рекомендациям (протокол лечения) 2016 г. "Клещевой вирусный энцефалит у взрослых", предназначенных для применения в медицинских организациях Забайкальского края [6, 7], положена классификация острого периода КЭ, представленная А.П. Иерусалимским (2001) [8].

Обследование включало общесоматический и неврологический осмотры, клинические, биохимические анализы крови и, по показаниям, ликвора для выявления воспалительных изменений, обусловленных поражением ЦНС.

Критерии исключения: беременность, наличие в месте укуса клеща первичного аффекта, лабораторное подтверждение других инфекционных заболеваний, переносимых клещами (иксодовый клещевой боррелиоз, риккетсиоз, эрлихиоз, анаплазмоз), отсутствие лабораторного подтверждения диагноза «клещевой энцефалит».

Для анализа и оценки эффективности проводимой терапии использовали данные клинико-лабораторного

исследования.

Статистическая обработка результатов проводилась стандартными методами вариационной статистики в рамках программного обеспечения Statistica 10.0.

## Результаты и обсуждение

Официальная регистрация КЭ в Забайкальском крае введена в 1965 г. По материалам ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае» с учётом климатических особенностей региона продолжительность эпидемиологического сезона в Забайкалье составляет 8 месяцев (с конца марта до начала октября) [6, 7]. По данным еженедельного оперативного мониторинга в эпидемический сезон 2017 года в крае зарегистрировано 30 человек, заболевших клещевым вирусным энцефалитом.

Проведя ретроспективный анализ историй болезни пациентов с КЭ ГУЗ ККИБ за 2017 г. (12) и первое полугодие 2018 г. (10) выявлено, что средний возраст заболевших среди взрослого населения – 36±11,6. Мужчины составили 70%. Основное количество заболевших отмечено в возрастной группе 36–49 лет.

Известно, что заболеваемость носит отчётливый сезонный характер и связана с периодом активности клещей, которая напрямую зависит от погодных условий [9]. Проруждение клеща происходит при температуре окружающей среды +3-5 градусов. Однако сезон активности клещей в Забайкальском крае в 2017 году начался на месяц раньше из-за тёплой погоды в конце февраля. По данным начальника отдела надзора на транспорте и санитарной охраны территории краевого Управления Роспотребнадзора в связи с потеплением уже в феврале были зарегистрированы первые три случая присасывания клещей. В 2018 г. о первых случаях начальник отдела регионального Роспотребнадзора сообщила 2 апреля. По состоянию на 25 июля 2018 г. с начала эпидемического сезона в медицинские организации края по поводу присасывания клещей обратилось 2964 человека, что на уровне значений аналогичного периода прошлого года.

Проводя анализ историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в ГУЗ ККИБ, обращает на себя внимание, что первый пациент с КЭ в 2017 г. госпитализирован в марте, а в 2018 г. – в апреле месяце.

Учитывая, что заражение клещевым энцефалитом может происходить как трансмиссивным, так и алиментарным путём, при употреблении в пищу сырого молока, чаще всего козьего, а также приготовленных из него продуктов, диагноз КЭ был поставлен с учётом данных эпидемиологического анамнеза, при сборе которого выяснено, что факт присасывания клеща отмечали 62,2% заболевших. В одном случае фактором заражения явилось употребление некипяченого козьего молока. Около 1/3 пациентов данный прецедент отрицали, однако указывали на то, что посещали дачные участки, лес, парковые зоны в черте города. Этот факт расценивается как одна из неблагоприятных причин прогрессирования и развития более тяжёлых форм заболевания, так как при этом снижается настороженность в отношении КЭ, и, соответственно, имеет место более позднее обращение за меди-

цинской помощью и назначение адекватной терапии.

В исследуемой группе выделены следующие формы заболевания: лихорадочная – 10, менингеальная – 7, очаговая – 3, индипарантная – 2 [6].

Анализ особенностей клинической картины ОКЭ был проведен на собственном наблюдении 17 пациентов с неочаговыми формами заболевания.

Нами выявлена различная продолжительность инкубационного периода: от  $8,0 \pm 3,5$  – при лихорадочных,  $9,1 \pm 4,4$  – при менингеальных формах.

Оценивая выраженность клинических проявлений, средняя степень тяжести была зарегистрирована в 89% случаев (в 100% при лихорадочной форме, в 90% при менингеальной), тяжелая – в 11% случаев.

Тяжести клинического течения болезни соответствовала длительность лихорадочного периода: при менингеальной форме –  $16,4 \pm 3,6$  дней, что превысило показатели при лихорадочной форме ( $5,4 \pm 1,5$  дней) в 3 раза ( $p < 0,001$ ).

При детальном изучении острых форм клещевого энцефалита наибольший акцент сделан на анализе клиники лихорадочных с учётом маршрутизации больных КЭ в ЗК – 10 случаев, составивших 58,8% группы собственных наблюдений.

Оценка характера клинического течения заболевания у 95% больных с данной формой показала, что заболевание в 100% случаев начиналось остро. У всех больных наблюдалось повышение температуры от субфебрильных (56%) до фебрильных цифр. Лихорадка сопровождалась симптомами интоксикации. У 10% пациентов на высоте лихорадки имели место артралгии и миалгии. В 90% случаев пациенты предъявляли жалобы на наличие головных болей. В 100% случаев отмечались проявления астено-вегетативного синдрома, сохранявшегося длительный промежуток времени. При объективном осмотре у 3% пациентов на фоне лихорадки, астенизации отмечалась умеренная гиперемия слизистой ротоглотки.

Таким образом, клиническая структура госпитализируемых больных демонстрирует весь полиморфизм клинических проявлений даже при отдельно взятой лихорадочной форме заболевания.

Опыт и результаты проводимой вакцинации против КЭ как за рубежом, так и в Российской Федерации показал, что она является одним из самых эффективных способов профилактики от заболевания в эндемичных районах [10], к которым можно отнести и ЗК.

При этом в России описаны случаи заболевания клещевым энцефалитом среди привитых [11]. Однако частота случаев КЭ в целом у вакцинированных значительно ниже, чем у невакцинированных. При этом анализ заболеваемости среди вакцинированных и невакцинированных в разных регионах показал, что привитые против КЭ болеют преимущественно лихорадочными формами заболевания, в то время как менингеальные и очаговые формы чаще регистрируются у невакцинированных [9, 12].

Среди госпитализированных в ГУ ККИБ с КЭ не было зарегистрировано лиц, имевших специфическую

вакцинацию против этой инфекции.

Согласно клиническим рекомендациям «Клещевой вирусный энцефалит у взрослых», утверждённым решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г. [6], принципы лечения больных с клещевым вирусным энцефалитом предусматривают решение нескольких задач: предупреждение развития дальнейшего патологического процесса, обусловленного заболеванием, развития и купирование осложнений, предупреждение развития остаточных явлений, рецидивирующего и хронического течения.

Терапия КЭ заключается в назначении специфического гамма-глобулина, препаратов интерферона. Для специфического противовирусного лечения используется также рибонуклеаза, что несколько снижает скорость размножения вируса в клетках ЦНС. Способность вируса КЭ сохраняться в активном состоянии в ЦНС даже после адекватного лечения острых форм, опасность перехода инфекционного процесса к прогрессивному течению через несколько месяцев или лет после перенесенного заболевания обосновывают необходимость применения новых противовирусных препаратов.

К таким лекарственным средствам, показанным для терапии КЭ, относится отечественный препарат «Панавир», который используется для снижения вирусной нагрузки и снятия неврологической симптоматики в комплексной терапии [5-7]. Активной субстанцией препарата является растительный, биологически активный полисахарид, относящийся к классу гексозных гликозидов.

Характерными особенностями спектра противовирусной активности «Панавира» являются: ингибирование синтеза вирусных белков и повышение жизнеспособности клеток в присутствии вирусов в культуре клеток, снижение титров вирусов в культуре клеток и в эксперименте на животных, увеличение латентного периода развития экспериментальной инфекции *in vitro* и *in vivo*, лимфогенная активность в реакции бласттрансформации лимфоцитов, способность модулировать уровень лейкоцитарного интерферона  $g$  и  $a$  [5, 13-15].

В настоящей работе согласно поставленной цели мы провели анализ эффективности комплексной терапии КЭ с применением препарата «Панавир». Основанием для проведения данного исследования клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата для парентерального введения при лечении клещевого энцефалита явились предварительные данные о положительном терапевтическом эффекте «Панавира» в отношении этого заболевания [5].

У пациентов с различными формами КЭ курс «Панавира» (3 внутривенные инъекции с интервалом 18 часов) являлся дополнением к традиционной терапии этого заболевания.

Под наблюдением находились 17 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, которые были разделены на две группы. Первую группу составили 6 больных КЭ (3 случая – лихорадочная форма, 3 – менингеальная форма), получавших традиционную терапию специфическим иммуноглобулином. Во вторую группу вошли 11 паци-

ентов (5 случаев – лихорадочная форма, 6 случаев – менингеальная форма), у которых указанное лечение было дополнено внутривенным введением раствора по 5,0 мл трехкратно с интервалом 18 часов. При этом не было выявлено побочных и аллергических реакций при введении препарата, у всех больных была установлена его хорошая переносимость.

Проводя сравнительную характеристику проводимой терапии, установлено, что у пациентов с лихорадочной формой заболевания длительность таких клинических симптомов, как лихорадка и астения, зависела от характера проводимого лечения.

У пациентов, получавших в комбинированной терапии «Панавир», лихорадочный период был в 1,5 раз короче, чем у пациентов первой группы.

Ретроспективная оценка клинического течения у больных неочаговой (лихорадочной) формой клещевого энцефалита показала, что в исследуемой группе, по сравнению с контрольной, получавшей стандартную терапию, наблюдалось более раннее исчезновение основных клинических проявлений заболевания, среди которых был не только синдром лихорадки, но и другие проявления интоксикации, такие как головная боль, слабость. Быстрее купировались астеновегетативные проявления в раннем периоде реконвалесценции.

Учитывая, что клинические проявления менингеальной формы КЭ характеризовались не только симптомами интоксикации, но и симптомами внутричерепной гипертензии, у всех пациентов с таким вариантом клинического течения имелись менингеальные знаки и воспалительные изменения в цереброспинальной жидкости.

При изучении эффективности разных схем терапии установлено, что при назначении препарата «Панавир» быстрее нормализовалась температура тела, и купировались общемозговые симптомы (на  $2,5 \pm 1,0$ ).

У пациентов как с лихорадочной, так и с менингеальной формами в остром периоде заболевания выявлялся лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов. Включение в схему комбинированной терапии «Панавира» способствовало нормализации изменённых параметров гемограммы на  $4,5 \pm 0,9$  дней раньше, чем в группе контроля.

В настоящее время достаточно широко проводится изучение использования препаратов с противовирусной и иммунокорректирующей активностью при лечении КЭ.

Полученные нами на клиническом примере данные с учётом небольшого количества наблюдений хотя и имеют предварительный характер, однако позволяют предположить эффективность «Панавира» в лечении КЭ, которая связана с комбинированным спектром активности препарата.

## Заключение

Таким образом, на основании проведенной работы можно сделать вывод, что в Забайкальском крае среди неочаговых форм превалирует лихорадочная. Сложность диагностики заболевания обусловлена отсутствием типичного эпидемиологического анамнеза. Заболевание чаще подвержено молодое трудоспособное население, представленное лицами мужского пола. Анализ терапевтической тактики в регионе на основе полученных результатов констатирует преимущества комплексной терапии для лечения неочаговых форм заболевания с использованием базисной терапии, усиленной внутривенным введением «Панавира».■

*Емельянова А.Н., Емельянов А.С., Калинина Э.Н., Епифанцева Н.В., Муратова Е.А., Веселова Е.В., Юрчук С.В., ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница», г. Иркутск*

## Литература:

1. *Руководство по инфекционным болезням. Под ред. чл. корр. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина. 3-е изд., доп. и перераб. СПб.: «Издательство Фоллиант». 2003; 1040 с.*
2. *Борисов В.А., Тарбеев А.К., Аитов К.А. Иксодовые клещевые инфекции в практике участкового врача. Иркутск. 2007; 90 с.*
3. *Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 31 января 2018 г. N 01/1205-2018-32 "О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2017 г."*
4. *Туранов А.О., Носков А.К., Трухина А.Г. и др. Особенности клещевого вирусного энцефалита в Забайкальском крае. Acta Biomedica Scientifica. 2015; 5: 47-51.*
5. *Лепехин А.В., Ратишкова Л.И., Литвин А.А. и др. Опыт применения Панавира в терапии клещевого энцефалита. Инфекционные болезни. 2007; 1: 41-46.*
6. *Клещевой вирусный энцефалит у взрослых : клин. рекомендации. Позднякова Л.Л., Спиридова Э.А., Бурмистрова Т.Г. и др. Новосибирск. 2014; 85 с.*
7. *Клещевой вирусный энцефалит у взрослых : клин. рекомендации. Ширинов Ю.А., Страйбовская Н.Н., Вишнякова Е.М. и др. Чита. 2016; 23 с.*
8. *Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Новосибирск: Наука. Сиб. отделение. 2001; 359 с.*
9. *Павленко Е.В., Леонова Г.Н., Радченко Л.П. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в Приморском крае. Тихоокеанский медицинский журнал. 2010; 3: 31-33.*
10. *Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого вирусного энцефалита». М. 2008; 10 с.*
11. *Онищенко Г.Г., Федоров Ю.М., Пакскина Н.Д. Организация надзора за клещевым вирусным энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации. Вопросы вирусологии. 2007; 5: 8-10.*

12. Пеньевская Н.А., Вайтович М.А., Рудаков Н.В. Методология оценки эпидемиологической эффективности специфической профилактики клещевого энцефалита (на примере Омской области). *Вопросы вирусологии*. 2007; 5: 26-30.
13. Ратникова Л.И., Тер-Бабасарян Л.В., Миронов И.Л. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002; 5: 41-45.
14. Черницына Л.О., Коненков В.И., Иерусалимский А.П. и др. Прогнозирование предрасположенности и резистентности к заболеванию клещевым энцефалитом: метод. рекомендации. Новосибирск. 1993; 43 с.
15. Попов И.В., Хаит С.М. Клещевой энцефалит: этиология, вакцинация, профилактика. *Terra Medica*. 2011; 1: 15-19.