

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия

КЛЕЩЕВОЙ ВИРУСНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Екатеринбург
2012

УДК 616.831-002:616-053.2 (075.8)

Клещевой вирусный энцефалит у детей / Ковтун О.П., Сабитов А.У., Романенко В.В., Корякина О.В., Львова О.А., Павленко Т.П., Анкудинова А.В., Есюнина М.С. Учебно-методическое пособие.- Екатеринбург: УГМА, 2012. - 42 с.

ISBN 978-5-89895-556-4

В настоящем учебно-методическом пособии изложены вопросы этиологии, эпидемиологии и патогенеза клещевого вирусного энцефалита у детей, описаны клинические формы заболевания, характер течения и прогноз, рассмотрены методы диагностики, лечения и профилактики клещевого вирусного энцефалита. Представленные материалы рекомендованы для врачей-педиатров, инфекционистов, неврологов, эпидемиологов, клинических ординаторов и интернов, а также студентов педиатрического факультета.

Составители: д.м.н., проф. Ковтун О.П.,
д.м.н., проф. Сабитов А.У.,
д.м.н. Романенко В.В.,
к.м.н., доц. Корякина О.В.,
к.м.н., доц. Львова О.А.,
к.м.н. Павленко Т.П.,
Анкудинова А.В.,
Есюнина М. С.

Ответственный редактор д.м.н., проф. Ковтун О.П.

Рецензент к.м.н., главный внештатный невролог Управления здравоохранения г. Екатеринбурга Сулимов А.В.

ISBN 978-5-89895-556-4

© УГМА, 2012

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Этиология	5
Эпидемиология	6
Патогенез	9
Классификация	11
Клиника	12
Диагностика	19
Дифференциальный диагноз	22
Исходы	23
Прогноз	26
Лечение	27
Диспансеризация	32
Профилактика	33
Список литературы	38

ВВЕДЕНИЕ

Клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) – одно из самых распространенных природно-очаговых инфекционных заболеваний с преимущественным поражением центральной нервной системы. Заболевание характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, тяжестью течения, высокой частотой формирования инвалидности и хронических форм болезни.

Природные очаги КВЭ представлены практически повсеместно, но чаще ограничены ареалом распространения иксодовых клещей. Традиционно наибольший удельный вес заболеваемости регистрируется в эндемичных регионах (Урал, Сибирь, Дальний Восток), где отмечается её значительный рост с показателем от 21,0 до 73,7 на 100 тыс. населения [9, 13, 27, 28].

Территория Свердловской области является напряженным очагом КВЭ, который характеризуется высоким уровнем заболеваемости, расширением ареала инфекции, умножением антропургических очагов, переходом КВЭ из болезни с преимущественным профессиональным риском заражения в болезнь городских жителей. В 1996 г. отмечен наиболее высокий показатель заболеваемости 42,1 на 100 тыс. жителей области, что было вызвано увеличением численности клещей, их вирусофорности, снижением напряженности специфического иммунитета у населения [6, 26, 36]. В связи со сложившейся ситуацией была разработана и внедрена в практику областная программа «Вакцинопрофилактика клещевого вирусного энцефалита», которая подразумевала массовую иммунизацию населения.

В условиях реализации программы произошло существенное снижение заболеваемости, изменение клинической структуры КВЭ, уменьшение числа больных с тяжелыми формами болезни, что привело к снижению уровня инвалидности и летальности. Таким образом, вакцинацию против КВЭ можно назвать ведущим мероприятием в профилактике заболевания, которое позволяет управлять течением инфекции.

Однако, несмотря на достигнутые успехи в борьбе с КВЭ есть тревожные тенденции, которые беспокоят педиатрическое сообщество. Несмотря на снижение общей заболеваемости в период массовой иммунизации, растет число заболевших среди детей раннего и дошкольного возраста. КВЭ остается типичной нейроинфекцией для непривитых детей, более половины среди всех заболевших страдают менингеальной и очаговыми формами с высоким риском формирования инвалидности и хронического течения болезни.

ЭТИОЛОГИЯ

Вирусная этиология заболевания впервые была установлена в 1937 г. специально организованной экспедицией, которую возглавил проф. Зильбер Л.А.

Вирус КВЭ относится к арбовирусам, т.е. циркуляция его в естественных условиях происходит с участием членистоногих. По современной классификации возбудитель КВЭ входит в семейство Flaviviridae, имеет сферическую форму диаметром 30–60 нм. Основу вириона составляет молекула нуклеопротеида, а носителем генетической информации является одннитчатая РНК. Снаружи вирион покрыт суперкапсидной липопротеиновой оболочкой. Вирус КВЭ хорошо переносит низкую температуру (даже -175°C) и при замораживании сохраняет свои патогенные свойства в течение нескольких лет. Однако к высоким температурам он малоустойчив и при кипячении погибает через одну – две минуты. Кроме того вирус очень чувствителен к дезинфицирующим средствам (5% хлорная известь, формалин, фенол, спирт), а также разрушается под действием УФО за несколько минут.

Вирус КВЭ обладает нейротропностью, его находят в ткани мозга спустя два – три дня после укуса, а наибольшая концентрация наблюдается уже к четвертому дню болезни. Из цереброспинальной жидкости вирус может быть выделен уже в первые дни заболевания. Экспериментально доказано еще одно важное свойство вируса – возможность персистировать (длительно присутствовать) в клетках иммунной системы, ЦНС, иногда годы и десятилетия, что определяет формирование хронических форм болезни.

За время изучения КВЭ на территории России выявлено пять серологических вариантов вируса [12,17]:

1. Дальневосточный.
2. Западный.
3. Вергина.
4. Восточно-сибирский.
5. Урало-сибирский.

В последние годы на фоне широкого внедрения методов генотипирования была изучена структура популяции вируса КВЭ на Урале и установлено доминирование сибирского подтипа.

Общепризнано, что тяжесть течения КВЭ во многом определяется штаммом возбудителя. В опытах на животных показано, что дальневосточный подтип вируса КВЭ индуцирует быстрое развитие заболевания и 100% гибель зараженных животных. Штаммы сибирского подтипа вызывают

замедленное развитие патологического процесса. На Урале клиника КВЭ впервые была описана Поляковским М.Г., Шефером Д.Г., Магазаник С.С., которые отметили, что инфекция в данном регионе, по сравнению с КВЭ на Дальнем Востоке имеет ряд особенностей: протекает менее тяжело, часто дает хронические формы, характеризуется низкой летальностью [27].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Клещевой вирусный энцефалит относится к типичным природно-очаговым инфекциям. Переносчиками и главным резервуаром вируса являются иксодовые клещи, наибольшее эпидемиологическое значение имеют два вида – европейский лесной клещ *Ixodes ricinus* (западный, центрально-европейский, рицинусный) и таежный клещ *Ixodes persulcatus* (восточный, дальневосточный, персулкатуринский). Кроме клещей резервуаром в природе могут быть мелкие грызуны, многие птицы, некоторые дикие и домашние животные (кошки, овцы, коровы, лошади).

Циркуляция вируса происходит по замкнутому кругу: клещи – позвоночные – клещи. В развитии клеща выделяют четыре стадии: яйцо – личинка – нимфа – имаго (взрослая особь). Необходимым условием для перехода одной стадии в другую является питание кровью теплокровных животных, при кровососании которых в период вирусемии клещ становится инфицированным на весь период жизни. Кроме того возможна вертикальная передача вируса – трансфазовая, то есть от личинки к нимфе, от нимфы к имаго и трансовариальная – от зараженной самки через яйца к личинкам. Человек не имеет эпидемиологического значения в распространении КВЭ и является конечным хозяином для вируса, который передается ему преимущественно трансмиссионным путем (с помощью укуса клеща), как правило, болезнь развивается после однократного присасывания клеща. Другой путь заражения, алиментарный, встречается реже и в основном при употреблении сырого козьего или коровьего молока. Существует риск лабораторного инфицирования, сопряженного с проведением медицинских исследований.

Территории Урала, Сибири, Дальнего Востока традиционно считаются высоко эндемичными по КВЭ. Уровень заболеваемости в этих регионах нередко в 10–15 раз превышает средние показатели по Российской Федерации [9, 13, 27]. В современный период КВЭ не утратил своих характерных эпидемиологических особенностей. Болезни, по-прежнему, свойственна весенне-летняя сезонность, связанная с периодом наибольшей биологической

активности иксодовых клещей. Трансмиссионный путь заражения остается доминирующим и составляет около 80%, алиментарный путь инфицирования встречается реже, примерно в 2,5% случаев. У части пациентов установить механизм передачи инфекции не удается, при отсутствии убедительных эпидемиологических данных большое значение придается указаниям на пребывание ребенка в лесной зоне. Необходимо отметить, что в последние годы по результатам проведенных эпидемиологических исследований среди заболевших показано преобладание городских жителей. При этом заражение происходит не только в лесных регионах, но и в парках, садах [7, 26, 35], в местах массового отдыха горожан.

В настоящее время благодаря проведению активной массовой иммунизации населения отмечается существенное снижение заболеваемости КВЭ (рис. 1), значительно уменьшился уровень летальности (рис. 2).

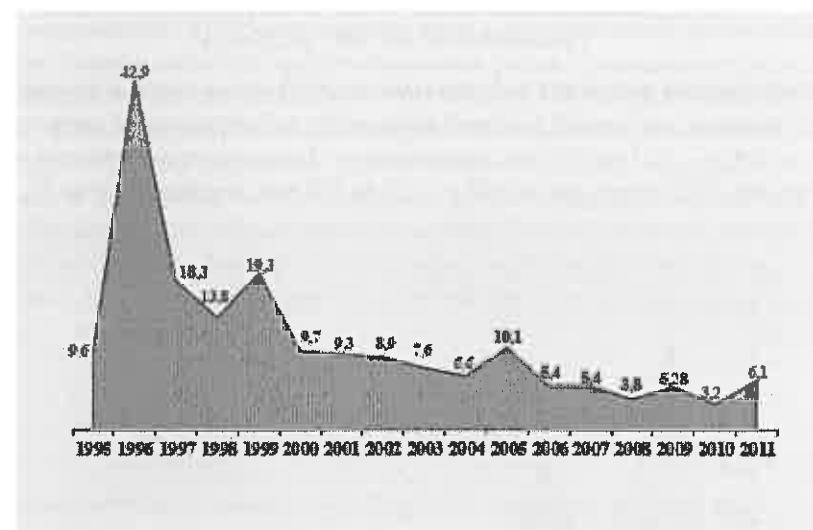


Рис. 1. Динамика заболеваемости КВЭ в Свердловской области (показатель на 100 тыс. населения)

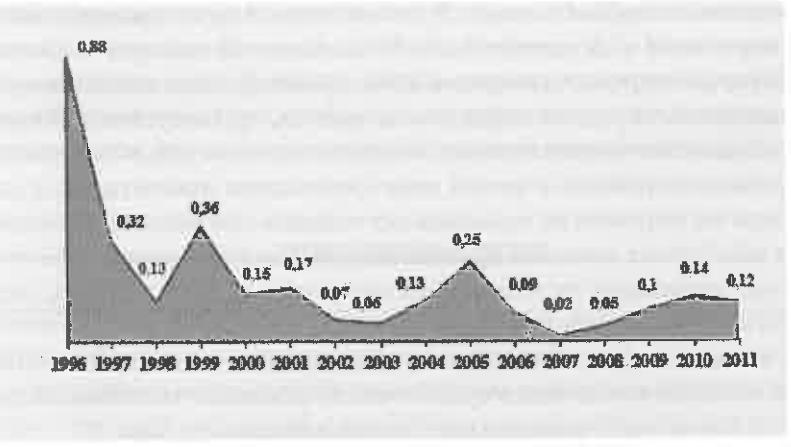


Рис. 2. Динамика смертности от КВЭ в Свердловской области (показатель на 100 тыс. населения)

Многолетняя динамика заболеваемости КВЭ среди детей в возрасте до 14 лет показала, что самый высокий показатель заболеваемости регистрировался в 1996 г. – 25,7 на 100 тыс. контингента. Наименьшее количество детей, заболевших КВЭ, отмечено в 2010 г. – 2,9 на 100 тыс. населения (рис. 3).

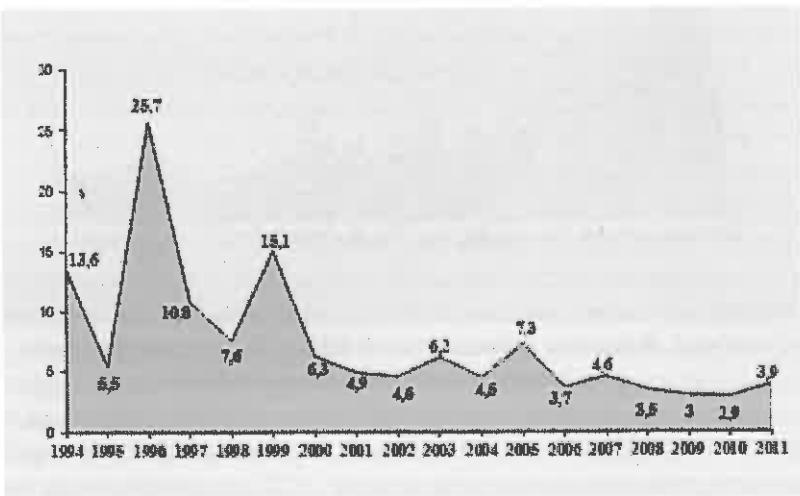


Рис. 3. Динамика заболеваемости КВЭ детей до 14 лет в Свердловской области (показатель на 100 тыс. населения).

Обращает на себя внимание высокая заболеваемость среди детей в возрасте с трех до шести лет, что связано с низкими показателями привитости,

увеличением контакта с очагами КВЭ, в связи с активным образом жизни родителей.

В настоящее время клиническая структура КВЭ у детей характеризуется преобладанием лихорадочной формы, на долю которой в среднем приходится 60%, в то время как, удельный вес менингеальной и очаговых форм составляет 35% и 5% соответственно.

Следует обратить внимание, что у непривитых детей КВЭ по-прежнему протекает как тяжелая форма заболевания, с преимущественным поражением ЦНС. Так клиническая структура КВЭ в детском возрасте среди непривитых детей в 2011 г. представлена всеми формами заболевания. При этом 47,6% больных перенесли менингеальную и 4,7% – очаговую форму болезни. Таким образом, и на сегодня, КВЭ остается классической нейроинфекцией для непривитого населения.

Известно, что восприимчивость ребенка определяется его преморбидным состоянием. КВЭ чаще болеют дети с отягощенным преморбидным фоном. Первое место по частоте факторов риска принадлежит резидуальной неврологической патологии – это последствия перинатального поражения ЦНС, сформированный гипертензионный синдром, невротические расстройства, перенесенные ранее нейроинфекции, черепно-мозговые травмы и др. Второе место занимают функциональные кардиопатии, на третьем месте – гастроэнтерологическая патология и наличие хронических очагов инфекции. Приобретенный иммунитет после перенесенного КВЭ сохраняется годы и десятилетия, повторных случаев заболевания до сих пор не установлено.

ПАТОГЕНЕЗ

Многообразие клинических форм КВЭ у детей связывают с пантропизмом вируса, его способностью на ранних стадиях инфекции проникать лимфогенным, гематогенным, невральным путем в ЦНС, репродуцироваться, а далее персистировать в клетках иммунной, нервной систем, паренхиматозных органов. Этим объясняется патогенетическое единство всех форм КВЭ и риск трансформации каждой из них в хроническую форму.

При трансмиссионном пути заражения вирус КВЭ первоначально адсорбируется на эндотелии сосудов кожи и подкожной клетчатки, где уже через 12–18 ч. его обнаруживают в макрофагах, гистиоцитах, фибробластах. При алиментарном заражении адгезия вируса происходит в ткани кишечника, где формируется его первичный очаг.

Генерализация инфекции происходит лимфогенным и гематогенным путем. Вирионы появляются в крови через один – три дня после присасывания клеща. Из депо, возникшего в месте входных ворот, вирус с током крови поступает в лимфатические узлы, thymus и паренхиматозные органы – печень, селезенку, легкие, там интенсивно размножается и вновь попадает в кровь. При низкой вирусофорности вируса КВЭ, высокой концентрации специфических антител и состоятельности клеточного иммунитета болезнь может протекать в инаппарантной (бессимптомной) форме без манифестных клинических проявлений. Вирусемия при КВЭ имеет две волны. Первая волна – резорбтивная, она продолжается, по экспериментальным данным, от двух минут до одного часа. Вторая волна совпадает с периодом размножения вируса во внутренних органах и появлением его в ЦНС. Доза и степень вирулентности возбудителя, способ инфицирования, состояние резистентности организма определяют, в конечном итоге, интенсивность и продолжительность вирусемии. При низкой вирулентности вируса, малой дозе возбудителя, достаточной концентрации Т-лимфоцитов, вируснейтрализующих антител, а также неспецифических факторов защиты болезнь может протекать без явных клинических признаков заинтересованности ЦНС (лихорадочная форма).

Общепризнано наличие висцеральной и невральной фаз размножения вируса при заболевании. Электронно-микроскопические исследования подтверждают способность вирионов размножаться в эндотелии кровеносных сосудов, цистернах эндоплазматической сети, синаптическом аппарате, лимфоцитах - все это доказывает возможность гематогенного и неврально-го проникновения вируса в ЦНС. Степень поражения нервной системы может быть различной. Если процесс ограничивается оболочками головного и спинного мозга, то КВЭ протекает в виде менингеальной формы. В период невральной фазы инфекции вирусный антиген локализуется в нейронах глубоких слоев коры, в аммоновом роге, подкорковых ганглиях, мозжечке, передних рогах шейного отдела спинного мозга, что чаще всего приводит к развитию очаговых форм болезни.

На ранних стадиях инфекции вирус КВЭ репродуцируется в клетках иммунной и нервной систем, вызывая изменения рецепторных структур Т-лимфоцитов, что приводит к депрессии клеточного звена иммунитета. При лабораторных исследованиях в этот период определяется снижение количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций. Персистенция вируса не нарушает функции антителообразования, развитие болезни сопровождается накоплением антител в крови и спинномозговой жидкости, причем концентрация специфических Ig M и Ig G в крови всегда в 2–3 раза выше, чем в

ликворе. Динамика антителообразования при КВЭ у детей соответствует первичному иммунному ответу: в начале болезни в сыворотке крови появляются Ig M и достигают пика на 20–30 день, к 40–50 дню заболевания нарастает концентрация антигемагглютининов и только к третьему месяцу реабилитации выявляются наиболее высокие значения Ig G. Повышение всех классов иммуноглобулинов, в том числе Ig E, приводит к образованию иммунных комплексов, активирует комплемент и может способствовать развитию иммунопатологического процесса. Комплекс защитных механизмов в большинстве случаев обеспечивает выздоровление, но не освобождает организм от инфицированных вирусом клеток ни в ЦНС, ни в лимфоидных органах. Большинство исследователей отводят персистирующему вирусу ведущую роль в формировании хронических форм болезни. Другие авторы считают вирус пусковым механизмом аутонейроаллергических процессов, протекающих в ЦНС.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Для педиатров, инфекционистов, неврологов наиболее приемлема классификация КВЭ, подразделяющая заболевание по формам, тяжести и течению (табл. 1).

Таблица 1
Клиническая классификация клещевого вирусного энцефалита

Формы болезни	Тяжесть	Течение
без поражения ЦНС: лихорадочная	легкая	острое (1 мес.) подострое (1,5 мес.)
с поражением ЦНС: • менингеальная • очаговые: полиомиелитическая, энцефалитическая, менингоэнцефалитическая, полиоэнцефаломиелитическая, сочетанные, многоуровневые	среднетяжелая тяжелая	затяжное (6 мес.) хроническое (свыше 6 мес.): • первично-прогredientное, • вторично-прогredientное, в т.ч. раннее и позднее

В структуре клинических форм болезни у детей в период начала активной массовой иммунизации населения против КВЭ (90-ые годы прошлого столетия) до 78% регистрировались формы, протекающие с поражением ЦНС, среди них очаговые формы составляли около 50% [16]. В настоящее время клиническая структура заболевания у детей изменилась. Это связано с увеличением иммунной прослойки среди детского населения. За про-

шедший период общее количество больных уменьшилось в 3 раза, а число пациентов с очаговыми формами сократилось в 10,7 раза [39]. Однако, несмотря на снижение доли очаговых форм КВЭ сохраняется достаточно высокий удельный вес менингеальных форм заболевания (до 45%). У не-привитых детей КВЭ и сегодня является типичной тяжелой формой заболевания, протекающей чаще всего в виде нейроинфекции. Иная картина наблюдается у взрослых больных. В период массовой иммунизации среди них преобладает лихорадочная форма КВЭ, составляя в среднем 72%, на долю менингеальной формы приходится 22,7% и только 3% переносят очаговую форму болезни [6].

КЛИНИКА

Инкубационный период у большинства заболевших составляет в среднем $9,5 \pm 0,7$ дней, при этом срок инкубации может быть от одного до 30 дней. Длительность инкубационного периода во многом зависит от клинической формы. Так, при менингеальной форме он составляет 11 дней, а при очаговых – 6 дней, что почти в два раза короче. Очевидно, чем тяжелее степень поражения нервной системы, тем короче инкубационный период. Примерно у половины пациентов инкубационный период составляет 8–15 дней. Клиническая картина наиболее распространенных вариантов КВЭ у непривитых обычно представлена сочетанием синдрома инфекционного токсикоза и синдрома поражения ЦНС. Заболевание всегда начинается остро, внезапно, с подъема температуры. Лихорадка является типичным и самым характерным ранним признаком КВЭ у детей. Температура повышается стремительно, достигает фебрильных цифр, а примерно у половины заболевших поднимается до 40°C .

С первых часов болезни признаки токсикоза определяют тяжесть состояния пациента. Больные дети отмечают отсутствие сил, снижение аппетита, вялость, адинамию, мышечные боли в области шеи, плечевого пояса, икроножных мышц. В этот период родители обращают внимание на чрезмерную сонливость, реже – возбудимость, плаксивость, раздражительность ребенка.

Признаки болезни определяются уже при внешнем осмотре больных: чаще всего отмечается бледность кожного покрова, но нередко и гиперемия лица, щек, шеи. Среди ранних симптомов заболевания следует отметить наличие катаральных явлений: конъюнктивита, склерита, ринита, гиперемии слизистой зева. При всей своей неспецифичности перечисленные симпто-

мы имеют весомое значение для ранней диагностики КВЭ. Возникновение признаков острого инфекционного заболевания в период инкубации после укуса клеща является абсолютным показанием для госпитализации ребенка в стационар с подозрением на КВЭ!

Спустя несколько часов, иногда дней от начала заболевания в клинической картине появляются неврологические симптомы. Нередко при волнообразном течении, именно на второй волне лихорадки, у пациентов возникают признаки поражения ЦНС. На первый план по частоте неврологических расстройств выступают симптомы церебральной гипертензии. Большинство больных предъявляют жалобы на интенсивную головную боль, приступы которой сопровождаются головокружением, тошнотой, светобоязнью, болью в глазных яблоках. На этом фоне у половины детей наблюдается рвота, которая носит повторный, но чаще многократный характер, принося кратковременное облегчение. Практически одновременно у больных отмечаются менингеальные симптомы, чаще в виде диссоциированного комплекса. Таким образом, острый период заболевания отличается разнообразием и большой вариабельностью клинических признаков. К числу ведущих симптомов, встречающихся наиболее часто, следует отнести такие как лихорадка, головная боль, рвота, гиперемия слизистой зева, вялость, адинамия, менингеальный симптомокомплекс.

При выраженных признаках токсикоза, нарастающей церебральной гипертензии возникают очаговые симптомы. Эти симптомы при прогрессировании болезни нарастают и нередко становятся первостепенным, решающим критерием в оценке тяжести заболевания. Наиболее часто регистрируются: горизонтальный нистагм, мозгечковая недостаточность, мышечная гипотония, нарушение сознания, двигательные расстройства в виде парезов, параличей. Отмечаются симптомы поражения черепных нервов: слаженность и асимметрия носогубных складок (VII пара ЧН по центральному типу), разница глазных щелей, нарушение конвергенции, косоглазие (III, VI пары), девиация и трепет языка (XII пара), в наиболее тяжелых случаях – нарушение глотания, снижение глоточного, кашлевого рефлексов, дисфония (IX, X, XII пары). У части больных эти симптомы трансформируются в грубые остаточные явления.

На пике лихорадки и тяжести токсикоза появляется клиника отека мозга с развитием приступа генерализованных судорог, на фоне которого отмечается изменение сознания, при этом уровень его нарушения может быть различным: от оглушения до церебральной комы I–III степени. На остроте заболевания у детей возникают мозгечковые расстройства (неуверенность

походки, головокружение, неустойчивость в позе Ромберга, нечеткость выполнения координаторных проб).

В период разгара болезни у части пациентов отмечаются нарушения двигательной сферы, чаще это гемипарезы по центральному типу, нередко с наличием патологических рефлексов и клонуса стоп. Для КВЭ наиболее характерно поражение верхних конечностей и мышечной массы плечевого пояса, которое проявляется моно- или парапарезом. Как правило, это периферические парезы с классической триадой симптомов: гипорефлексия, гипотония, частичная гипотрофия. Довольно редко при КВЭ наблюдаются кратковременное двигательное возбуждение, неадекватность поведения, чрезмерная расторможенность, а также газовые расстройства и явные трофические нарушения.

В соответствии с предложенной классификацией выделяют три формы болезни: лихорадочную, менингеальную и очаговую.

Лихорадочная форма. В настоящее время структура клинических форм заболевания характеризуется преобладанием лихорадочной формы. Типичными симптомами которой являются: острое начало, повышение температуры до 38–39°C, вялость, головная боль, гиперемия слизистых зева, конъюнктивит, насморк. Клиническая картина лихорадочной формы КВЭ характеризуется умеренно выраженным токсикозом и катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, что подчеркивает ее сходство с ОРВИ. Отклонения со стороны нервной системы не свойственны данной форме КВЭ. Возникновение их у небольшой части больных, как правило, сопряжено с фоновым состоянием детей, у которых на высоте токсикоза появляются клинические признаки ликворной гипертензии и раздражения мозговых оболочек. Сочетание таких симптомов, как головная боль, рвота, менингеальный комплекс, служит основанием для проведения с диагностической целью люмбальной пункции, однако воспалительные изменения в ликворе при лихорадочной форме КВЭ всегда отсутствуют.

Этому варианту болезни свойственно благоприятное течение, клиническое выздоровление наступает к пятому дню от начала инфекции, что соответствует легкой, реже среднетяжелой форме заболевания.

Менингеальная форма. Удельный вес менингеальной формы на сегодня составляет 35% в структуре клинических форм КВЭ в детском возрасте.

В клинике с первых дней доминируют два синдрома: синдром инфекционного токсикоза и поражения ЦНС. Для менингеальной формы типично острое начало болезни без предшествующей продромы. Температура внезапно повышается до 39°C и практически у трети больных достигает 40°C. Признаки токсикоза выражены с первых дней: бледность кожного покрова

либо яркая, гиперемированная окраска лица, шеи, туловища, а также катаральные явления – конъюнктивит, склерит, насморк, нередко наблюдается лимфоаденопатия на стороне укуса клеща. В эти сроки существенно страдает самочувствие детей: отмечаются вялость, адипатия, суставные и мышечные боли, со стороны внутренних органов – тахикардия, выслушивается систолический шум в области сердца, гепатомегалия.

С развитием токсикоза, часто одновременно либо несколько дней спустя, у большинства заболевших возникают признаки нарастающей церебральной гипертензии, менингеального синдрома, которые приобретают в последующем ведущее значение в клинике заболевания. Если же болезнь имеет двухволное течение, то воспалительный процесс в оболочках головного и спинного мозга развивается, как правило, на второй волне лихорадки.

Среди общемозговых симптомов чаще других наблюдаются рвота и головная боль. Головная боль обычно носит разлитой характер, усиливаясь при движении глазных яблок, поворотах головы, продолжается около девяти дней. Общемозговые симптомы, как правило, кратковременны: рвота наблюдается на протяжении одного – двух дней, а головная боль – семи дней. Менингеальные симптомы определяются у детей в среднем в течение 10 дней.

Очаговые формы. В последние годы на долю очаговых форм болезни приходится до 5% всех случаев КЭ у детей. При которых в отличие от менингеальной формы длительность всех клинических симптомов обычно в 1,5–2 раза продолжительнее, что соответствует тяжелой форме болезни. Для постановки диагноза «очаговая форма КВЭ» большое значение помимо эпидемиологических, клинических, серологических данных имеют результаты электрофизиологического обследования. Клиническая картина очаговых форм КВЭ характеризуется следующим образом:

- **полиомиелитическая форма** начинается остро, у 90% детей с подъемом температуры до 39–40°C. Редко развитию типичных признаков болезни предшествует пророма: недомогание, снижение аппетита, повышенная утомляемость, подергивания мышц, слабость либо чувство онемения в конечностях. Среди дебютирующих симптомов полиомиелитической формы КВЭ необходимо выделить такие как, лихорадка, вялость, боли в области мышц шеи, надплечий, верхних конечностей.

К проявлениям инфекционного токсикоза рано присоединяются признаки церебральной гипертензии. Головная боль регистрируется у 90% больных, а рвота и менингеальные симптомы отмечаются у половины. Как правило, рвота у большей части детей повторяется многократно.

Характерной бывает поза больного: лежа на боку, с подтянутыми к животу ногами и закрытыми глазами. Менингеальные симптомы представлены диссоциированным комплексом.

В типичных случаях у детей развиваются вялые парезы шейно-плечевой мускулатуры и верхних конечностей. Парезы не всегда симметричны, охватывают всю мышечную массу шеи, при этом поднятая рука пассивно падает, возможен симптом «свислой головы». Сухожильные рефлексы с верхних конечностей отсутствуют, а после второй недели заболевания появляется атрофия пораженных мышц. Нарушения двигательной сферы со стороны нижних конечностей встречаются редко. Неврологические симптомы, свидетельствующие о поражении двигательных клеток передних рогов спинного мозга, выявляются клинически не всегда отчетливо. В тех случаях, когда поражение спинного мозга не столь тяжелое, явных двигательных расстройств может не быть. Наиболее достоверным диагностическим критерием считается электронейромиографическое исследование, подтверждающее у всех больных этой группы поражение шейного утолщения спинного мозга.

Полиомиелитической форме заболевания свойственны все черты, присущие КВЭ в целом. На фоне общеинфекционных, общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов уже в ранние сроки появляются признаки переднерогового поражения спинного мозга, что и отличает данный вариант болезни от всех остальных.

Острый период заболевания не всегда завершается полным выздоровлением. Общеинфекционные симптомы сохраняются около двух недель. Длительность лихорадочного периода вариабельна с колебаниями от одного до 30 дней, составляя в среднем 10–13 дней. Примерно у половины заболевших полиомиелитической формой наблюдается двухволновая температурная кривая, часто типичные неврологические симптомы возникают на второй волне лихорадки. Общемозговые симптомы обычно менее продолжительны: головная боль сохраняется до девяти дней, рвота – в течение двух дней, менингеальный комплекс – до 14 дней. Восстановление утраченных двигательных функций наступает медленно, у части больных при выписке из стационара сохраняются гипотония, гипорефлексия, гипотрофия конечностей.

- **энцефалитическая форма**, наиболее характерным синдромом, следует считать синдром поражения ЦНС, при этом общеинфекционные симптомы лишь дополняют и усугубляют течение начального периода болезни. Заболевание у половины детей дебютирует с приступа генерализованных тонико-клонических судорог, нередко он подобен эпилептиформному при-

падку. Такой вариант начала энцефалитической формы – один из самых распространенных. Второй вариант дебюта КВЭ укладывается в клиническую картину острой мозжечковой атаксии, наблюдавшейся примерно у половины больных: неуверенность походки, отклонения при выполнении координаторных проб, неустойчивость в позе Ромберга, головокружение, трепор конечностей. Поражение нервной системы у некоторых больных протекает с расстройством высших мозговых функций, а именно у трети детей отмечается моторная афазия, речь становится монотонной, растянутой, реже скандированной. Эти нарушения сохраняются в среднем 6–12 дней. Иногда у больных наблюдаются явные психические отклонения в виде двигательного возбуждения, галлюцинаторного синдрома.

Отклонения со стороны двигательной сферы выявляются обычно у трети детей, чаще в виде гемипарезов центрального характера с повышением тонуса и сухожильных рефлексов, характерны патологические рефлексы и клонус стоп. Изменения мышечного тонуса носят диффузный характер.

Симптомы очагового поражения нервной системы развиваются на фоне выраженных признаков повышения внутричерепного давления. Дети предъявляют жалобу на упорную головную боль с локализацией в лобной и затылочной областях. Рвота отмечается у большинства больных, чаще бывает повторной, нежели многократной. Как следствие ликвородинамических нарушений у некоторых детей наблюдается гиперестезия кожного покрова, гораздо чаще – горизонтальный нистагм. Признаки раздражения мозговых оболочек у 75% больных проявляются менингеальными симптомами.

В клинической картине энцефалитической формы синдром инфекционного токсикоза, как правило, отступает на второй план. Заболевание начинается остро, температура в большинстве случаев соответствует уровню 39–40°C, а у 20% детей поднимается выше 40°C. Нарастание лихорадки, симптомов токсикоза сопровождается в большинстве случаев вялостью, адинамией, у половины больных – сонливостью и редко возбуждением. Катаральный синдром отмечается не часто. Острый период болезни в основном протекает доброкачественно. Симптомы церебральной гипертензии при энцефалитической форме КВЭ в отличие от других обычно кратковременны, они исчезают в течение недели. Проявления токсикоза и неврологические симптомы, напротив, сохраняются длительно, часто в течение двух – трех недель, что, безусловно, определяет особенности течения острого периода.

- **менингоэнцефалитическая форма**, клиника начального периода сходна с таковой при менингеальной форме болезни, однако при данном вари-

анте наряду с проявлениями токсикоза, гипертензии, менингеальных симптомов определяются признаки диффузного поражения вещества головного мозга.

Начало заболевания совпадает с ранее описанными формами: лихорадка, вялость, сонливость, резкое изменение самочувствия ребенка. При объективном осмотре у детей выявляется бледность кожи, примерно у половины определяется полиаденит. Из катаральных явлений наиболее часты изменения в ротоглотке в виде гиперемии слизистых зева и у трети больных – конъюнктивит, склерит.

Среди клинических проявлений синдрома внутричерепной гипертензии приоритетное значение имеют жалобы на головную боль на фоне выраженных менингеальных симптомов. Рвота отмечается только у 30% детей. Ведущую роль в определении тяжести состояния пациентов играют церебральные симптомы, они носят рассеянный, диффузный характер и отличаются меньшей стойкостью по сравнению с энцефалитической формой. Заболеванию свойственно гладкое течение, у большинства детей период клинического выздоровления наступает на второй неделе, исчезают признаки инфекционного токсикоза, неврологические симптомы и значительно раньше проявления церебральной гипертензии, хотя в отдельных случаях эти симптомы сохраняются в течение 30 дней.

- *полиэнцефаломиелитическая форма*, отличается тяжестью клинических проявлений болезни, вовлечением в патологический процесс стволовых структур головного мозга. Чаще поражаются ядра IX, X, XII пар ЧН (бульбарная группа), что приводит к нарушению глотания, дыхания, фонации, речи, падению центральной и периферической гемодинамики. Быстро нарушается сознание, развитие церебральной комы сопровождается тетрапараличом, судорожным синдромом. Смерть может наступить в первые – вторые сутки заболевания. Острый период затяжной, лихорадка продолжается 12–45 дней, в среднем 15–30 дней. Головная боль наблюдается до трех недель, рвота – в течение одного – восьми дней. Медленно регрессируют неврологические расстройства, что приводит к инвалидности ребенка.

Необходимо отметить, что благодаря внедрению на территории Свердловской области программы «Вакцинопрофилактика КВЭ» произошло не только существенное снижение заболеваемости, но и изменение клинической картины. Показано, что привитые болеют преимущественно легкими формами КВЭ тогда как непривитые заболевшие КВЭ вносят основной вклад в заболеваемость менингеальными и очаговыми формами. Кроме того, среди заболевших КВЭ, имеющих полный курс прививок против КВЭ не регистрируются летальные исходы [26, 27, 41].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз КВЭ ставится на основании комплекса данных:

- эпидемиологических,
- клинической картины болезни,
- результатов лабораторного обследования.

При сборе эпидемиологического анамнеза устанавливают (с указанием места и времени) наличие данных об укусе клеща, о посещении природных и антропургических очагов КВЭ, употреблении сырого козьего или коровьего молока. Важное значение имеет прививочный анамнез пациента, подтвержденный отметками в прививочном сертификате или в медицинских документах по учету профилактических прививок установленной формы. Привитым против КВЭ считается лицо, получившее законченный курс вакцинации и одну (или более) ревакцинацию. Уточняются данные об экстренной профилактике иммуноглобулином, исследовании снятых с пациентов клещей на наличие в них антигена вируса.

Клиническая диагностика проводится на основании анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза, жалоб, симптомов, данных осмотра.

Для обследования больных с подозрением на клещевой вирусный энцефалит могут быть использованы следующие методы лабораторной диагностики:

- вирусологический – выделение вируса клещевого энцефалита путем заражения белых мышей и клеточных культур,
- молекулярно-генетический (ПЦР) – определение РНК вируса клещевого энцефалита,
- серологический (ИФА) – обнаружение иммуноглобулинов классов M и G.

Вирусологические исследования с целью выявления вируса КВЭ из крови и ликвора в силу большой трудоемкости не получили широкого распространения.

Серологические исследования. Среди методов лабораторной диагностики приоритетное значение в постановке диагноза приобретают серологические методики исследования. В настоящее время наибольшую информационную ценность имеют методы ИФА, позволяющие определить титр вируснейтрализующих антител – IgM, IgG к вирусу КВЭ в сыворотке крови и ликворе. Недопустимо ставить диагноз КВЭ при отсутствии антител в сыворотке крови обследуемых больных, руководствуясь исключительно клиническими данными.

При подозрении на КВЭ серологическое исследование сыворотки детей в большинстве случаев проводится трехкратно: первое назначается в день поступления больных в стационар, желательно до начала серотерапии, вторая и третья пробы крови исследуются с интервалом 10–14 дней. Одновременно для исключения микст-инфекции осуществляется исследование крови на клещевой боррелиоз, риккетсиозы, эрлихиозы.

Ранние антитела, принадлежащие классу IgM, появляются у половины пациентов в течение первой декады болезни и достигают пика у 80% детей на второй – четвертой неделе. Снижение содержания IgM происходит к 30–50 дню заболевания. К концу второго месяца болезни они определяются только у трети детей. В этот период наблюдается смена иммунного ответа с первичного на вторичный. Накопление вируснейтрализующих антител происходит медленно. Максимальная концентрация IgG регистрируется уже в периоде реабилитации. Антигемагглютинины синтезируются практически одновременно с другими антителами и содержатся в невысоких титрах.

Для скрининг-диагностики КВЭ в практической деятельности врачу достаточно определить у больного положительный титр специфических IgM в одной из исследуемых проб крови или спинномозговой жидкости. В таких случаях верификация диагноза не подлежит сомнению, это абсолютное доказательство КВЭ.

Сложности в интерпретации серологических данных возникают при отсутствии IgM в сыворотке крови. В подобных ситуациях особую диагностическую ценность приобретают титры IgG и антигемагглютининов. Если у больного в динамике заболевания отмечается четырехкратное нарастание либо снижение (сероконверсия) титров вируснейтрализующих IgG и антигемагглютининов, то данный факт, бесспорно, свидетельствует в пользу диагноза КВЭ. Важное диагностическое значение придается стабильно высоким титрам IgG, при этом учитываются сроки болезни и забора материала. В целом, для правильной трактовки серологических данных следует одновременно оценивать результаты двух – трех методик.

С целью этиологической расшифровки диагноза, исключения микст-инфекций проводится одновременное исследование сыворотки крови больных на наличие антител к антигенам боррелий, вирусам комплекса калифорнийского энцефалита, энтеровирусам ЕCHO и Коксаки, вирусам респираторной группы. Для дифференциальной диагностики КВЭ и энтеровирусных заболеваний назначаются вирусологические исследования материала больных (носоглоточный смыв, трехкратные пробы фекалий, кровь, ликвор), для выявления вирусов респираторной группы в лаборатор-

рию отправляют носоглоточный смыв и сыворотку крови больных, взятых при поступлении детей в стационар.

Лабораторные исследования. Картина периферической крови на остроте КВЭ характеризуется выраженными сдвигами, свойственными острому воспалительному процессу. Нормализация показателей крови наступает к концу первого месяца болезни.

В остром периоде заболевания при всех формах КВЭ, кроме лихорадочной, в спинномозговой жидкости определяется смешанный плеоцитоз со средним числом клеток $130-180 \times 10^6/\text{л}$ с колебаниями от 13 до $1000 \times 10^6/\text{л}$ клеток, причем удельный вес нейтрофилов достигает нередко 50%. Уровень белка повышается в 1,5–2 раза, а содержание сахара остается в пределах нормы. Ликвор санируется медленно, у большинства детей через четыре – шесть недель от начала заболевания.

Одной из стабильных характеристик гомеостаза детского организма считается водно-солевой обмен. При КВЭ у детей снижается концентрация натрия и калия во внеклеточной жидкости, что способствует возникновению гипоосмолярности плазмы и внутриклеточных обменных нарушений. Натрий и калий, как известно, находятся в состоянии стойкого динамического равновесия между собой и буферными системами ребенка, поэтому длительная гипокалиемия приводит к метаболическим расстройствам. У половины больных КВЭ наблюдается синдром цитолиза с повышением в 1,5 раза трансаминаз. Гиперферментемия отмечается на протяжении трех недель заболевания и трактуется как реактивный гепатит, возникающий вследствие поражения вирусом КВЭ паренхиматозных органов. Нередко наблюдается повышение уровня серомукоида и появление С-реактивного белка.

Электрофизиологические исследования. В период выраженных клинических проявлений болезни у 90% детей обнаруживаются отклонения показателей электрокардиограммы (ЭКГ). Среди выявляемых нарушений преvalируют расстройства сердечного ритма, из них у половины больных регистрируется синусовая аритмия с тенденцией к брадикардии. Нарушения ритма, как правило, сочетаются с диффузными изменениями миокарда.

При КВЭ у больных может регистрироваться первый или второй тип электронейромиограммы (ЭНМГ), который определяется при поражении мотонейронов передних рогов спинного мозга. В структуре выявленных отклонений преvalируют нарушения со стороны верхних конечностей, как правило, двустороннее поражение, что указывает на заинтересованность шейного утолщения спинного мозга.

Наличие отчетливых признаков поражения вещества головного мозга при КВЭ у детей подтверждают данные электроэнцефалографического исследования (ЭЭГ). У 95% пациентов преобладают функциональные нарушения в виде диффузных изменений, дизритмии и дезорганизации ритма, возможно определение патологического фокуса медленных волн в затылочных и височных отведениях.

Офтальмоскопические признаки застойных явлений на глазном дне обнаружаются у четверти больных, а именно: извитость и сужение артерий, полнокровие и насыщение вен, что в большей мере отражает состояние острой ликворной и венозной гипертензии.

Для уточнения топического уровня поражения нервной системы и проведения дифференциальной диагностики со сходными заболеваниями используют методы нейровизуализации (МРТ, КТ мозга).

Каждый случай заболевания обязательно подлежит регистрации и учету в лечебно-профилактических учреждениях. При подозрении на КВЭ в течение 12 часов посыпают экстренное извещение по установленной форме в органы и учреждения Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации (независимо от места проживания больного).

Лечебно-профилактическая организация, изменившая или уточнившая диагноз, в течение 12 часов подает новое экстренное извещение в органы и учреждения Роспотребнадзора по субъектам Российской Федерации по месту выявления заболевания, указав первоначальный диагноз, измененный (уточненный) диагноз, дату установления уточненного диагноза и результаты лабораторного исследования.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Лихорадочная форма. Многие заболевания детского возраста имеют сходство с клинической картиной лихорадочной формы КВЭ. Чаще всего речь идет об ОРВИ, энтеровирусной инфекции, безэритеатозной форме клещевого боррелиоза, лихорадочной форме калифорнийского энцефалита. По клиническим признакам определиться с диагнозом бывает крайне сложно. Однотипность клинических симптомов, таких, как короткий лихорадочный период, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, отсутствие признаков поражения ЦНС, не позволяют верифицировать диагноз без серологических и вирусологических данных. Ранней диагностике этой формы способствуют анамнестические и эпидемиологические сведения, а именно: укус клеща, пребывание ребенка в лесной зоне, весенне-

летняя сезонность, эндемичность региона по КВЭ. Окончательный диагноз ставится только при обнаружении нарастания титра специфических антител к вирусу КВЭ.

Менингеальная форма. Наибольшие проблемы возникают при дифференциальной диагностике менингеальной формы КВЭ, особенно в тех случаях, когда отрицается факт укуса клеща. В подобной ситуации приходится исключать серозные менингиты, этиологически связанные с энтеровирусами ЕCHO и Коксаки, вирусами герпеса, боррелиями, реже – респираторной группой вирусов. В клинической картине перечисленных нейроинфекций, как и при менингеальной форме КВЭ, доминируют общеинфекционные, общемозговые, менингеальные симптомы, отмечается лимфоцитарный плеоцитоз в ликворе. Окончательное подтверждение диагноза возможно по результатам проведенного вирусологического и серологического обследования.

Очаговые формы. Наиболее тяжелые варианты КВЭ дифференцируются с другими природно-очаговыми инфекциями, протекающими с поражением ЦНС. Спектр рассматриваемых заболеваний довольно разнообразен. Энцефалитические формы КВЭ приходится отличать от других нейроинфекций, в частности, от тяжелых форм герпетической, энтеровирусной инфекций, клещевого риккетсиоза, бежелтушной формы лептоспироза. Ранней постановке правильного диагноза, несомненно, способствуют характерные анамнестические, эпидемиологические сведения, наличие типичной клинической картины, данные лабораторных и электрофизиологических исследований, обнаружение вируса либо специфических антител к возбудителю заболевания.

ИСХОДЫ

Проблема исходов острых нейроинфекций у детей остается достаточно актуальной. Среди клиницистов утверждилось мнение о том, что КВЭ в детском возрасте протекает тяжелее, чем у взрослых, однако восстановление после перенесенной болезни наступает значительно быстрее [16, 19, 34]. Несмотря на благоприятное течение острого периода последствия болезни вызывают серьезную озабоченность специалистов.

В ранние сроки периода реабилитации, через три месяца после заболевания у 75% детей сохраняются жалобы на головные и мышечные боли, преимущественно в вечернее время, повышенную утомляемость. У боль-

шей части реконвалесцентов родители отмечают раздражительность, плаксивость, у трети из них – расторможенность, агрессивность, примерно у каждого пятого ребенка – страх, боязливость и несколько реже – снижение успеваемости, сложности в усвоении школьной программы. При клиническом осмотре превалирует микроочаговая неврологическая симптоматика: равномерное повышение сухожильных рефлексов, расширение рефлексогенных зон, непостоянный установочный горизонтальный нистагм, гипергидроз ладоней, стоп и т. д., реже отмечаются последствия органического характера в виде геми- и моноплегии, гипотрофии отдельных групп мышц со снижением силы в конечностях, мозжечковой недостаточности, фасцикулярных и мышечных пароксизмов. Проявления церебрастении существенно уменьшаются к первому году диспансеризации. В отдаленный период реабилитации, спустя один – два года после заболевания, самочувствие детей значительно улучшается, в эти сроки частота жалоб сокращается до 40–50%.

Во многом исход КВЭ определяется перенесенной формой болезни. Наиболее благоприятна в плане прогноза лихорадочная форма КВЭ. Примерно 60% детей через год после болезни не имеют жалоб. Среди реконвалесцентов менингеальной формы число практически здоровых детей меньше и составляет 36%, у большей части доминируют изменения со стороны ЦНС функционального характера. После перенесенной очаговой формы КВЭ только каждый четвертый ребенок здоров – 25%, в числе остаточных явлений на фоне церебрастении регистрируются у 46% функциональные и у 29% детей – органические повреждения ЦНС [16].

Хронически прогredientное течение заболевания является одним из самых тяжелых исходов КВЭ. Вероятность возникновения хронического КВЭ наиболее высока среди больных, перенесших очаговую форму. Хронический клещевой вирусный энцефалит, возникает в сроки от нескольких месяцев до нескольких лет (от трех до пяти) с максимумом проявлений в течение первого года. При этом наиболее неблагоприятным в отношении развития хронического процесса периодом являются первые шесть месяцев. В детском возрасте среди больных наиболее многочисленной представлена группа с синдромом Кожевниковой эпилепсии (рис. 4).

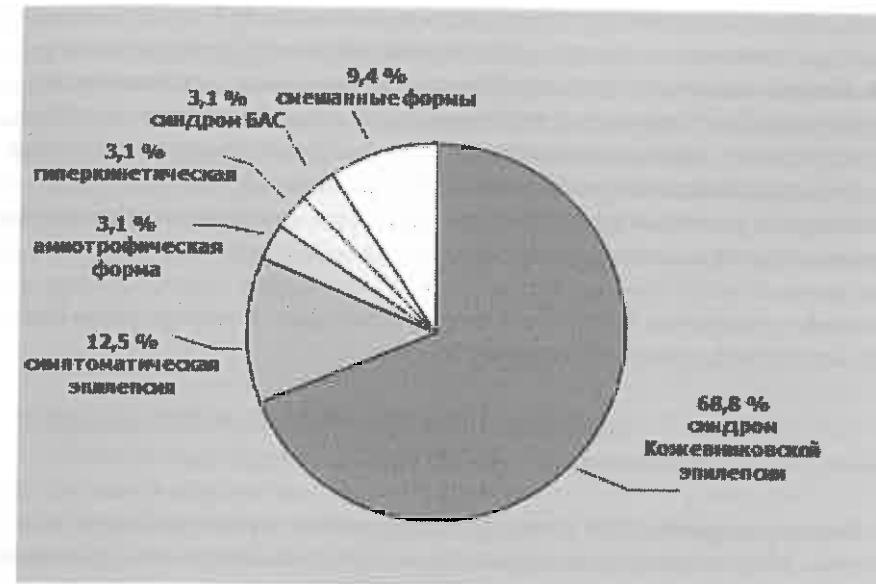


Рис. 4. Структура клинических форм хронического КВЭ у детей

При эпилепсии Кожевникова миоклонические гиперкинезы появляются уже в остром периоде заболевания со стабилизацией и регрессом их в течение следующих трех – девяти месяцев и дальнейшим прогрессированием в виде распространения на другие мышечные группы и нарастания по амплитуде в последующие месяцы. Миоклонический гиперкинез сопровождается развитием симптоматической эпилепсии в виде генерализованных и/или фокальных приступов. Гиперкинезы при их значительной выраженности сочетаются с нарастанием парезов и атрофий, вовлеченных в гиперкинез мышечных групп. Миоклонии преобладают в дистальных отделах конечностей, усиливаясь при эмоциональном и физическом напряжении, при пробуждении и засыпании и практически полностью исчезают во время сна. У больных с синдромом Кожевниковой эпилепсии может быть нарастание как спастических, так и вялых параличей, что приводит к тяжелой инвалидности, когда больные не могут самостоятельно передвигаться и себя обслуживать.

Кроме того, отмечается разной степени выраженности нарушение интеллектуальных функций и психотические расстройства. Изолированное нарастание вялых параличей является более редкой формой хронического КВЭ и характеризуется развитием парезов мышц шеи, рук, нарушением функций V, VII, IX, X, XI и XII черепных нервов. При исследовании ликвора,

каких либо отклонений от нормы не выявляется. На МР-томограммах головного и спинного мозга при хроническом течении КВЭ определяется разной степени выраженности атрофии преимущественно конвекситальных отделов лобных, теменных и височных долей головного мозга, мозжечка, продолговатого мозга, в меньшей степени – шейного и поясничного утолщения, что проявляется расширением субарахноидальных пространств и увеличением размеров желудочков мозга. Иногда атрофические изменения имеют асимметричный характер, преобладая в одном из полушарий головного мозга. В некоторых случаях выявляются признаки склеротических изменений с развитием частичной облитерации, чаще передних рогов боковых желудочков, и формированием глиоза.

ПРОГНОЗ

В остром периоде КВЭ врачу не всегда удается четко определить исход болезни. Многие годы ведется поиск критериев, позволяющих уже в ранние сроки прогнозировать исход. Большинство исследователей считает, что клинические, гематологические и ликворологические признаки в этом плане малоинформативны.

Прогностическая оценка серологических показателей. С целью выявления групп риска по формированию хронического течения КВЭ серологическое обследование реконвалесцентов продолжается на различных этапах реабилитации. Наличие специфических IgM в сыворотке крови детей, перенесших заболевание, как уже было отмечено ранее, не исключает персистенции вируса в организме, а значит, повышает риск перехода острой формы КВЭ в хроническую. Чаще подобный факт регистрируется после перенесенной очаговой формы болезни. При получении результатов серологического обследования врач может дать оценку прогностической значимости стартового уровня специфических IgM и IgG. Если в первые дни развития инфекции уровень IgM=0, то чаще всего заболевание завершается полным выздоровлением.

Прогностическая оценка иммунологических показателей. Перенесенный КВЭ способствует формированию длительных нарушений клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета. В первые шесть месяцев после инфекции Т-лимфопения отмечается у половины пациентов, а через два года диспансеризации – у 40% реконвалесцентов менингеальной и очаговых форм КВЭ. Стартовый уровень Т-лимфоцитов является прогностическим критерием исхода КВЭ: Т-лимфопения способствует развитию

длительного церебрастенического синдрома в катамнезе, а Т-лимфоцитоз, напротив, коррелирует с тяжелыми инвалидизирующими последствиями болезни. Низкое содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ассоциируется с благоприятным исходом, тогда как высокий уровень ЦИК сопряжен с частотой инвалидности пациентов.

В структуре отдаленных последствий КВЭ первое место занимает церебрастенический синдром, второе – нарушения клеточного иммунитета, третье – повреждения ЦНС и последнее – хронические формы заболевания.

ЛЕЧЕНИЕ

Терапия КВЭ строится на следующих принципах:

1. Элиминация вируса и вирусной РНК, локализующихся в ЦНС и органах системы иммунитета.
2. Коррекция вторичного иммунодефицита, вызванного морфологическим и функциональным поражением иммунной системы.
3. Поддержание специфического гуморального иммунитета.
4. Стимуляция неспецифической резистентности организма.
5. Предупреждение активации персистирующего вируса.

В России лечение и профилактика КВЭ в течение многих лет проводится с использованием противоклерцевого иммуноглобулина, содержащего специфические антитела к вирусу КВЭ. Однако в настоящее время данный подход к терапии и профилактике КВЭ является дискуссионным. Показано, что в силу своей молекулярной массы иммуноглобулин не проникает через гематоэнцефалический барьер, следовательно, целесообразность его применения при очаговых и менингеальных формах КВЭ сомнительна. Кроме того, противоклерцевой иммуноглобулин получают из крови доноров, поэтому при его введении высок риск передачи парентеральных инфекций [22, 32].

Считается, что введение противоклерцевого иммуноглобулина, содержащего специфические антитела, способствует нейтрализации вируса. С другой стороны, доказано, что введение высоких доз специфических антител оказывает супрессивное действие на собственный гуморальный иммунный ответ, изменяя нормальное течение инфекционного процесса, а введение низких доз создает благоприятные условия для персистенции вируса в организме. В этой связи, использование противоклерцевого иммуноглобулина для лечения и профилактики в современных условиях требует пересмотра.

Новым перспективным направлением в терапии КВЭ является назначение препаратов интерферона (ИФНа). Интерфероны подавляют внутриклеточные этапы репродукции широкого круга микроорганизмов, в том числе вирусов, играют значительную роль в модуляции иммунореактивности организма. Анализ показателей интерферонового статуса выявил несовершенство функционирования системы ИФНа в детском возрасте и четкую взаимосвязь тяжести инфекционного процесса с нарушениями функций этой системы.

Продуцентами ИФНа в организме являются лимфоциты и клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Они обладают способностью отвечать синтезом ИФНа трех антигенных типов в ответ на стимуляцию практически любым индуктором. Основным достоинством ИФНов, в том числе реаферона – генно-инженерного а2-интерферона, является универсальность, выраженная тканевая специфичность, широкий спектр иммуномодулирующей и противовирусной внутриклеточной активности. Установлено, что ИФНы не воздействуют непосредственно на вирус. ИФН в больших дозах способен инициировать образование эндогенного ИФНа, создавая так называемый прайминг-эффект.

Влияние ИФНа на иммунную систему носит многоплановый характер: большие дозы подавляют гуморальный иммунитет, а малые дозы, наоборот, стимулируют его активность. ИФН действует на многочисленные механизмы клеточного иммунитета: угнетает сенсибилизацию и пролиферацию лимфоцитов и в то же время усиливает активность макрофагов, эффекторных элементов. Увеличивая антителозависимую цитотоксичность всего в два раза, ИФН усиливает при этом активность естественных киллеров в 20 раз, выравнивает соотношение популяции CD4/CD8 лимфоцитов, вызывает повышение хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов. Все это позволяет отнести ИФНы к лимфокинам – медиаторам клеточного иммунитета. Известно, что ИФН может вызывать АКТГ-подобное увеличение гормонов надпочечников, угнетение продукции тестостерона, модуляцию синтеза инсулина. Следовательно, ИФНы играют важную роль в обеспечении взаимосвязей между нейроэндокринной и иммунной системами.

В настоящее время в литературе имеются убедительные сведения о положительном эффекте от применения ИФНов при лечении нейроинфекций. Достаточно убедительно показана целесообразность назначения реаферона у больных менингеальной формой КВЭ. Результаты наблюдений свидетельствуют о раннем вовлечении системы ИФНа в патологический процесс: уже в первые дни болезни повышалось содержание сывороточного ИФНа, уменьшалась способность лейкоцитов к образованию а- и γ-ИФНа, причем

доказано наличие тесной корреляционной связи между степенью формирующегося иммунодефицита и глубиной угнетения ИФН-генеза [16].

Важно подчеркнуть, что врачи разных специальностей до настоящего времени не имеют единых критериев выбора доз и длительности применения ИФНов. Это положение касается и проблемы лечения КВЭ у детей.

В настоящее время для лечения КВЭ применяется тактика, предполагающая обязательное проведение комплексной терапии. Серотерапия назначается детям при всех формах КВЭ в день поступления. С этой целью используется гомологичный донорский иммуноглобулин с титром специфических антител к вирусу КВЭ не ниже 1:160. Препарат вводят внутримышечно в течение 3–5 дней из расчета 0,1 мл/кг однократно в сутки. При крайне тяжелом течении заболевания разовая доза препарата может быть увеличена до 0,15 мл/кг массы тела.

Лихорадочная форма. Больные с лихорадочной формой КВЭ поступают в стационар в 80% случаев в состоянии средней степени тяжести, а в удовлетворительном – только каждый пятый ребенок. Постельный режим детям назначается на весь период лихорадки, диета – щадящая, обогащенная витаминами, в соответствии с возрастом.

Комплекс базисной терапии включает следующие препараты:

1. Противоклещевой иммуноглобулин (МНН: иммуноглобулин против клещевого энцефалита) – в течение трех дней, при второй волне лихорадки курс серотерапии повторяется.

2. Десенсибилизирующие средства (по показаниям) – не более 5 дней.

3. Симптоматические препараты – антиприретики, анальгетики – на период лихорадки; при наличии катаральных явлений – местное лечение.

Повторный подъем температуры, развитие общемозговых и менингеальных симптомов являются основанием для проведения с лечебной и диагностической целью лумбальной пункции. В инфузационной и антибактериальной терапии больные, как правило, не нуждаются. Выписка детей из стационара производится после исчезновения клинических признаков болезни и проведения полного серологического обследования.

Менингеальная форма. Детям назначается строгий постельный режим на 14 дней, с третьей недели болезни режим расширяется. Питание пациентов обогащается витаминами и калием.

Комплекс базисной терапии при менингеальной форме:

1. Противоклещевой иммуноглобулин в возрастной дозе 1–2 раза в сутки – не менее пяти дней, при повторной волне лихорадки введение иммуноглобулина повторяется.

2. Реаферон (МНН: интерферон альфа 2А) внутримышечно в возрастной дозе – 7 дней.

3. Инфузионная терапия с целью дегидратации, дезинтоксикации в объеме 25–30% суточной потребности; выбор стартового раствора определяется ведущим клиническим синдромом: для уменьшения внутричерепной гипертензии назначают реоглюман (МНН: реоглюман), маннит (МНН: маннит); для купирования синдрома токсикоза – реополиглюкин (МНН: дексстран), глюкозу (МНН: декстроза).

4. Симптоматические средства: анальгезирующие, антиприретические, седативные, антигистаминные препараты.

5. Патогенетическая терапия: вазоактивные и ноотропные препараты.

При повторной волне лихорадки, нарастании симптомов токсикоза и церебральной гипертензии проводится контрольная лumbальная пункция. Выписывают детей из стационара после их клинического выздоровления, при условии санации спинномозговой жидкости и завершения серологического, электрофизиологического обследования.

Очаговые формы. Больных очаговыми формами КВЭ госпитализируют первоначально в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) либо в палату интенсивной терапии (ПИТ), при стабилизации состояния детей переводят в инфекционное отделение либо неврологическое отделение. Пациентам с тяжелыми двигательными, дыхательными расстройствами показано проведение ИВЛ. Общие принципы терапии больных очаговыми формами КВЭ идентичны схеме лечения больных менингеальной формой:

1. Противоклеревой иммуноглобулин в возрастной дозе назначают 2 раза в день в мышцу не менее 5–6 дней.

2. Реаферон внутримышечно 1–2 раза в день в течение 10 дней.

3. Инфузионная терапия – в объеме 30% суточной потребности с введением дегидратационных, дезинтоксикационных растворов, вазоактивных, метаболических, мембраностабилизирующих средств, кортикоидов; при судорогах в экстренном порядке назначается седуксен (МНН: диазepam), натрия оксибутират (МНН: натрия оксибутират) и др., далее пациент переводится на пероральный прием антиконвульсантов.

4. Антибиотикотерапия – при наличии бактериальных осложнений.

5. Средства, нормализующие мышечный тонус, а также массаж, ЛФК – после нормализации температуры и, как правило, в ранний восстановительный период.

6. Для уменьшения вирусемии и токсикоза показаны методы экстракорпоральной детоксикации в виде фракционного плазмафереза, эффективна гипербарическая оксигенация (ГБО).

Среди больных очаговыми формами КВЭ выписке подлежат дети, у которых наступило полное клиническое выздоровление, завершен комплекс серологического и электрофизиологического обследования. При наличии остаточных явлений и признаков прогрессирования КВЭ (раннее выявление гиперкинезов, особенно миоклонических, формирующихся в эпилепсию Кожевникова, частые эпилептические припадки, сочетанные вялые и спастические парезы, системное поражение ядер черепных нервов, нарушения интеллекта, психотические расстройства, обнаружение специфических IgM к вирусу КВЭ, наличие очагов демиелинизации и арахноидита по данным МРТ) больных переводят в неврологическое отделение.

Хронические формы. Прогрессирование симптомов болезни чаще всего наступает в первый год после перенесенного КВЭ, провоцирующими факторами могут быть вирусная инфекция, переохлаждение, инсоляция, черепно-мозговая травма. Для лечения хронических форм используется базисная терапия острого периода. Высока эффективность повторных курсов серотерапии титрованным иммуноглобулином в течение трех дней по 3 мл однократно в сочетании с 7-дневным курсом реаферона по 1 млн ЕД однократно в сутки и 10-дневным курсом ГБО на фоне традиционного восстановительного лечения. Показанием к терапии являются результаты клинического, электрофизиологического, иммунологического и серологического обследования детей в катамнезе. Назначаемое лечение способствует нормализации показателей клеточного иммунитета, улучшению самочувствия детей, уменьшению церебрастенического синдрома и сокращению частоты обнаружения специфических IgM к вирусу КВЭ.

У больных хроническими формами КВЭ с иммуномодулирующей целью чаще всего используют индукторы интерферона – неовир (МНН: оксодигидроакридинилацетат натрия), циклоферон (МНН: меглукамина акридонацетат), ридостин (МНН: натрия рибонуклеат), виферон (МНН: интерферон альфа-2b), амиксин (МНН: тилорон).

Кроме иммуномодуляторов в лечении хронических форм КВЭ широко применяются ноотропы и нейротрофики: ноотропил (МНН: пирацетам), актовегин (МНН: нет), церебролизин (МНН: нет), кортексин (МНН: нет), глиатилин (холин альфосциерат), мексидол (этилметилгидроксипиразина сукцинат) в сочетании с препаратами, улучшающими микроциркуляцию: трентал (МНН: пентоксифилин), кавинтон (МНН: винпоцетин).

В случае формирования эпилепсии используются противосудорожные препараты: депакин (МНН: вальпроевая кислота), финлепсин (МНН: карбамазепин) и др.

При назначении детям антиконвульсантов следует придерживаться следующих основных принципов:

1. Преимущественное использование одного препарата (монотерапия).
2. Выбор антиконвульсанта определяется типом приступов.
3. Прием противосудорожного средства начинают с малых доз с постепенным повышением до достижения полного контроля над приступами. Лечение индивидуальное и непрерывное.
4. Если назначенный антиконвульсант неэффективен, его постепенно отменяют по мере назначения другого препарата.
5. В тех случаях, когда монотерапия не позволяет достичь контроля над приступами, назначается рациональная полiterапия.

ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ

После перенесенной острой формы КВЭ дети подлежат обязательному диспансерному наблюдению в течение двух последующих лет. При подозрении на развитие хронической формы заболевания срок дальнейшего наблюдения реконвалесцентов определяется на основании экспертной оценки состояния здоровья ребенка, клинических и лабораторных данных.

Диспансеризация реконвалесцентов осуществляется под наблюдением невролога. Осмотры детей проводятся через 1, 3, 6, 12, 18, 24 мес. после болезни. Одновременно пациентам назначается иммунологическое, серологическое, электрофизиологическое обследование, при подозрении на развитие хронической формы – МРТ головного мозга. В индивидуальных случаях требуются консультации эпилептолога, нейрохирурга, психиатра, эндокринолога и других специалистов. Детям рекомендуют щадящий охранительный режим, школьникам предоставляют дополнительный день отдыха в неделю, занятия физкультурой и спортом ограничиваются на 6–12 месяцев. Все дети, переболевшие КВЭ, освобождаются на 12 месяцев от профилактических прививок, особенно живыми вакцинами. Пациенты, выписанные из стационара с органическими последствиями болезни и признаками прогредиентного течения, подлежат оформлению инвалидности.

Реконвалесцентам КВЭ в зависимости от перенесенной формы болезни и тяжести остаточных явлений назначают два – четыре раза в год курсы восстановительной терапии в условиях неврологического или реабилита-

ционного отделений. Детям показано санаторно-курортное лечение, индивидуальные занятия ЛФК, массаж. После перенесенных очаговых форм, тенденции к прогредиентному течению болезни назначение электро- и грязелечения детям нежелательно.

По окончании восстановительного периода болезни оцениваются результаты клинико-лабораторного обследования реконвалесцентов. Дети, перенесшие КВЭ, могут быть сняты с учета в случае сочетания следующих признаков:

- отсутствие жалоб и клинических признаков прогрессирования болезни,
- отрицательные скрининговые тесты на обнаружение IgM в сыворотке крови,
- стабильный уровень специфических IgG и антигемагглютининов,
- отсутствие нарастания антител в периоде реабилитации,
- восстановление до возрастной нормы показателей клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета,
- положительная динамика результатов электрофизиологического обследования дети.

Период наблюдения реконвалесцентов лихорадочной формы составляет 12 месяцев, а переболевших менингеальной и очаговыми формами – не менее 24 месяцев. Дальнейшей диспансеризации подлежат дети группы риска по формированию хронической формы КВЭ с прогредиентным течением и пациенты, имеющие последствия заболевания, определяющие инвалидность.

ПРОФИЛАКТИКА

Специфическая профилактика КВЭ предполагает формирование противовирусного иммунитета в результате плановой вакцинации здорового населения. В настоящее время наиболее надежным средством защиты детей от КВЭ может быть только вакцинация. Удельный вес менингеальных и очаговых форм у лиц, привитых против КВЭ в 2,5 и 4 раза ниже чем у непривитых. В случае развития инфекции у привитых детей по сравнению с непривитыми снижается продолжительность общеинфекционных и неврологических симптомов, а значит, они легче переносят заболевание. Более того, у вакцинированных пациентов полностью восстанавливаются параметры иммунитета к 12 месяцам реабилитации, тогда как у невакцинированных сохраняется дефицит клеточных факторов защиты.

С 2008 г. на территории Свердловской области введена обязательная вакцинация против клещевого вирусного энцефалита детей с 15-ти месяцев. Все вакцины, которые используются для профилактики, зарегистрированы в Российской Федерации и обладают высокой иммунологической и эпидемиологической эффективностью. С 2002 г. вакцинация против КВЭ проводится круглогодично без сезонных ограничений.

С целью активной иммунизации против КВЭ в настоящее время успешно применяется вакцина «ФСМЕ-ИММУН Инжект» (1 доза – 0,5 мл, для детей старше 16 лет и взрослых) и «ФСМЕ-ИММУН Джуниор» (1 доза – 0,25 мл, для детей от года до 16 лет), производство Австрии. Вакцинация проводится по схеме: первые две прививки ставятся с интервалом 1–3 месяцев по одной дозе в мышцу (для экстренной вакцинации допускается сокращение интервала между вакцинациями до двух недель); третья – через 9–12 мес. Ревакцинация рекомендуется через 3 года однократно (рис. 4). Опыт использования этой вакцины доказывает ее высокий защитный эффект.

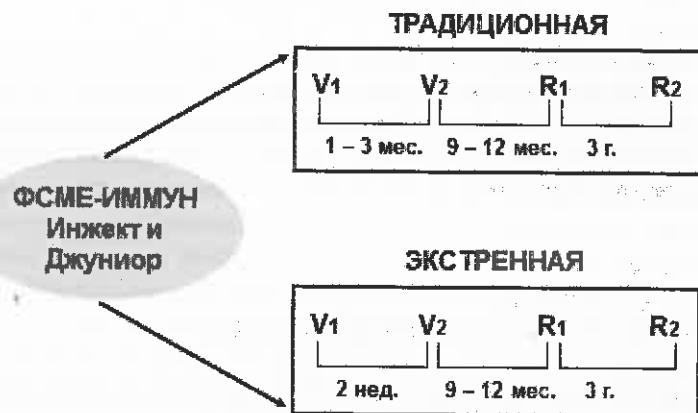


Рис. 4. Схемы вакцинации

«Энцепур детский» (Германия) применяется для иммунизации детского населения, начиная с года. По результатам проведенного исследования было показано, что полный курс прививок (2 вакцинирующие и 1 ревакцинирующая) обеспечивает надежный уровень защиты против клещевого вирусного энцефалита у детей [27].

«Энцепур взрослый» (Германия) применяется для иммунизации детей, достигших 12-летнего возраста. Курс вакцинации состоит из двух приви-

вок с интервалом 30 дней. Для экстренной профилактики используют вакцину по такой схеме: 0 – 7 – 21 день. Первая ревакцинация проводится через 12–18 месяцев, а следующие – через три – пять лет (рис. 5).

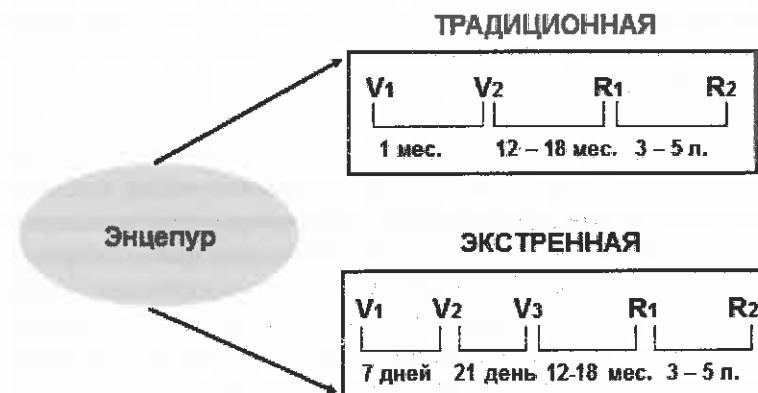


Рис.5. Схемы вакцинации

Профилактические прививки культуральной очищенной инактивированной сухой вакциной (Россия) начинают в детском возрасте с трех лет. Первый курс вакцинопрофилактики состоит из двух инъекций с интервалом 5–7 месяцев. Для экстренной профилактики рекомендуется двукратная вакцинация с интервалом один месяц. Первую ревакцинацию проводят однократно через год, последующие – каждые три года (рис. 6).

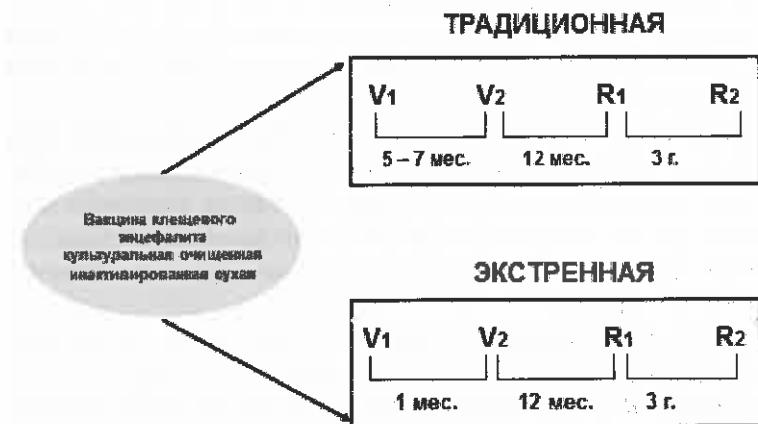


Рис. 6. Схемы вакцинации

В детском возрасте может быть использована вакцина клещевого энцефалита культуральная очищенная концентрированная инактивированная сорбированная «Клещ-Э-Вак» (Россия). При исследовании препарата в группе детей с года до 16 лет, привитых по стандартной и экстренной схеме, показано, что вакцина «Клещ-Э-Вак» является иммунологически активной, оказывает выраженное протективное действие, обладает высокой способностью индуцировать противовирусные антитела, а также является низко реактогенной и безопасной [27].

Следует отметить, что все противоклещевые вакцины взаимозаменяемы, при смене одного препарата на другой интервал между вакцинацией и ревакцинацией, а также между прививками при ревакцинации должен соответствовать сроку, указанному в инструкции препарата, которым проведена последняя прививка. При нарушении курса вакцинации (отсутствии документально подтвержденного полноценного курса) необходимо проводить серологическое исследование крови на напряженность постпрививочного иммунитета. В случае обнаружения в сыворотке крови обследуемого антител к вирусу КВЭ (IgG) в защитном титре (1:100 и более) следует продолжить курс вакцинации. При отсутствии защитного титра антител у ранее привитого или отсутствии возможности проведения данных исследований – проводится вакцинация по первичному курсу.

Кроме вакцинации, против КВЭ применяется экстренная специфическая профилактика лиц, противоклещевым иммуноглобулином с уровнем антител 1:160–1:320. Препарат назначают однократно из расчета 0,1 мг/кг лицам: непривитым против КВЭ, получившим неполный курс прививок, имеющим дефекты в вакцинальном курсе, не имеющим документального подтверждения о профилактических прививках. Введение человеческого иммуноглобулина против КВЭ рекомендуется не позднее 4 дня после присасывания клеща.

В настоящее время по результатам некоторых проведенных исследований показано, что использование противоклещевого иммуноглобулина с целью серопрофилактики не предупреждает развитие клещевого вирусного энцефалита [23,33]. В ряде европейских стран иммуноглобулин с профилактической целью не назначают, а предпочтение отдается исключительно проведению вакцинации.

Неспецифическая профилактика КВЭ направлена на предотвращение присасывания клещей – переносчиков к людям.

Мероприятиями по неспецифической профилактике КВЭ являются:

- индивидуальная защита людей (соблюдение правил поведения на опасной в отношении клещей территории, ношение специальной одежды,

применение специальных химических средств индивидуальной защиты от клещей);

• уничтожение клещей (противоклещевые мероприятия) в природных биотопах с помощью акаридных средств;

- экологически безопасное преобразование окружающей среды;
- истребление мышевидных грызунов (дератизационные мероприятия).

Одним из методов профилактики КВЭ является гигиеническое воспитание населения, которое включает в себя: представление населению подробной информации о КВЭ, мерах специфической и неспецифической профилактики КВЭ, основных симптомах заболевания с использованием средств массовой информации, плакатов бюллетеней, проведением индивидуальной беседы с пациентом и т.д.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев А.Н. Возможные варианты заболеваний клещевыми инфекциями и прогностическая роль анамнеза в их диагностике / А.Н. Алексеев, Н.В. Рудаков, Е.В. Дубинина // Мед. паразитология.- 2004.- №4.- С.31-34.
2. Алексеев А.Н. Современное состояние знаний о переносчиках клещевого энцефалита / А.Н. Алексеев // Вопросы вирусологии. -2007.- Т. 52, №5.-С. 26.
3. Алтыкова Л.П. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Санкт-Петербурге и организация профилактических мероприятий / Л.П. Алтыкова, В.И. Курчанов // Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе. – М., 2003. - С. 335-34.
4. Аммосов А.Д. Клещевой энцефалит / А.Д. Аммосов. Кольцово: Институт средств медицинской диагностики ЗАО «Вектор-Бест». -2004.-С. 115.
5. Верхозина М.М. Экология вируса клещевого энцефалита в Восточной Сибири / М.М. Верхозина, В.И. Злобин // Бюллетень Сибирской медицины. 2006. - Т. 5. - приложение 1. - С. 28-35.
6. Волкова Л.И. Эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Свердловской области / Л.И. Волкова, Р.Г. Образцова // Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе – М., 2003. - С. 31-32.
7. Волкова Л.И. Особенности эпидемиологии и клинической картины микст-инфекций в Свердловской области / Л.И. Волкова, М.В. Анкудинова, И.Л. Русаков, О.Г. Охулкова // Здравоохранение Урала.2003. -№1 (19).-С. 17-19.
8. Воробьева, М.С. Современное состояние проблемы клещевого энцефалита / М.С.Воробьева // Здоровье населения и среда обитания: Сообщение 1. Заболеваемость и эпидемиология. - 2001.- №1. - С. 12-17.
9. Воробьева М.С. Современное состояние заболеваемости и специфической профилактики клещевого энцефалита в России / М.С. Воробьева, Г.М. Воронкова, М.Н. Расщепкина // Биопрепараты. -2005. -№3.- С. 20-25.
10. Деконенко Е.П. Особенности клинических проявлений клещевого энцефалита (КЭ) в России и проблемы лечения / Е.П. Деконенко // Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе. – М., 2003. - С. 38-39.
11. Дмитриенко Д.В. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций, вызванных иксодовыми клещами / Д.В. Дмитриенко // Вестник НГУ. 2006.-Т.4.-Выпуск 1.- С.65-75.
12. Злобин В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики / В.И. Злобин // Вопр. вирусологии. 2005. - № 3. - С. 32-36.
13. Злобин В.И. Эпидемиологическая обстановка и проблемы борьбы с клещевым энцефалитом в Российской Федерации / В.И. Злобин // Бюллетень Сибирской медицины. 2006. - Т. 5. - приложение 1. - С. 16-23.
14. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит А.П. Иерусалимский // Рук-во для врачей. – Новосибирск: государственная мед. академия МЗ РФ. – 2001. – 360 с.
15. Кветкова Э.А. Иммунопатогенез и морфогенез инфекционного и вакцинального процессов при клещевом энцефалите: пособие для врачей / Э.А. Кветкова. – Омск, 2004. – 31 с.
16. Клещевой энцефалит у детей (клиника, диагностика, лечение, диспансеризация) / В.В.Фомин, О.П. Ковтун, А.У. Сабитов и др. // Методические рекомендации. – Екатеринбург. – 1997. - 48 с.
17. Ковалев С.Ю. Генотипорование вируса клещевого энцефалита на основетипспецифической ПЦР / С.Ю. Ковалев, В.С. Кокарев, Н.П. Глинских // Генодиагностика инфекционных болезней: сб. тр. V Всероссийской науч.-практ.конф. – М., 2004. - Т. II. - С.46-47.
18. Команденко Н.И. Некоторые дискуссионные вопросы проблемы клещевого энцефалита / Н.И. Команденко, Н.Г. Жукова // Бюллетень Сибирской медицины. 2006, - Т. 5. - приложение 1. - С. 57-62.
19. Клещевой энцефалит у детей (патогенез, клиника, диагностика, лечение): пособие для врачей / под ред. Н.В. Скрипченко. СПб. -2005. - С. 64.
20. Леонова Г.Н. Особенности эпидемического сезона клещевого энцефалита на юге Дальнего Востока / Г.Н. Леонова, В.И. Юсупова, В.Г. Борисевич, В.М. Чудновский // Журн. эпидемиологии и инфекционных болезней. – М., 2009. - № 1. – С. 15-18.
21. Лобзин Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. СПб. - 2003. - С. 130.

22. Моргацкий Н.В. Скрининговая оценка клинической эффективности серопрофилактики и терапии клещевого энцефалита у детей / Н.В. Моргацкий, Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова, М.В., Иванова, В.В. Карасев // Узловые вопросы борьбы с инфекциями: Материалы Российской научной конференции – СПб., 2004. – С. 165.
23. Насырова Р.Ф. Молекулярные и клеточные основы патогенеза клещевого энцефалита / Р.Ф. Насырова, Н.В. Рязанцева, Н.Г. Жукова и др. // Бюллетень Сибирской медицины. 2006. - Т. 5. - приложение 1.-С. 42-51.
24. Нафеев А.А. Профилактика клещевых инфекций / А.А. Нафеев // Эпидемиология и инфекц. болезни. 2004. - № 2. - С. 64.
25. Ратникова Л.И. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита / Л.И. Ратникова, Л.В. Тер-Багдасарян, И.Л. Миронов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. -№ 5. – С. 41-46.
26. Романенко В.В. Заболеваемость клещевым энцефалитом в Свердловской области в условиях проведения массовой иммунизации населения / В.В. Романенко, О.Г. Прохорова, Н.Л. Струин // Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе. – М., 2003. - С.61-62.
27. Романенко В.В. Иммунопрофилактика инфекционных заболеваний в системе управления здоровьем детского населения субъекта Российской Федерации // дис. доктора мед наук – Екатеринбург – 2012 г.
28. Образцова Р.Г. Патоморфоз острого клещевого энцефалита на Среднем Урале / Р.Г. Образцова, Л.И. Волкова, Б.А Ерман и др. – Екатеринбург, 2008. – 228с.
29. Огурцова А.А. Особенности эпидемиологии клещевого энцефалита в Тюменской области / А.А. Огурцова, Л.Б. Козлов, В.В. Мефодьев // 6-й Российский съезд врачей-инфекционистов: Материалы съезда.- СПб., ВмедА.- 2009.- С. 283-283.
30. Онищенко Г.Г. Организация надзора за клещевым вирусным энцефалитом и меры по его профилактике в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко, Ю.М Федоров, Н.Д. Пакскина //Вопр. вирусол. 2007. № 5. С. 8-10.
31. Санитарные правила 3.1.3.2352-08 «Профилактика клещевого энцефалита».
32. Семенова В.А. К вопросу об этиологии клещевого энцефалита с двухволновым течением / В.А.Семенова, А.В.Субботин // Эпидемиологическая обстановка и стратегия борьбы с клещевым энцефалитом на современном этапе. – М., 2003. - С. 20-21.
33. Семенов В.А. Клещевые нейроинфекции / В.А.Семенов // М., 2004. -101 с.
34. Сорокина М.Н. Клещевой энцефалит / М.Н.Сорокина, Н.В. Скрипченко // Вирусные энцефалиты и менингиты у детей. – М, 2004. – С.92 – 125.
35. Скрипченко Н.В. Новый подход к профилактике клещевого энцефалита у детей / Н.В. Скрипченко, Н.В. Моргацкий, О.А. Аксенов, Г.П. Иванова, М.В. Иванова // Инфекционные болезни. – 2005. – Т. 3, № 4. – С. 61-64.
36. Скрипченко Н.В., Иванова Г. П. Клещевые инфекции у детей. Рук. для врачей. М.: Медицина, 2008.- 424с.
37. Тихомолова Е.Г. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита / Е.Г. Тихомолова, И.В. Зыкова // Нейроиммунология. 2007. - Т. 5, № 2. - С. 116.
38. Федотова Т.Т. Эпидемиология клещевого энцефалита в Свердловской области / Т.Т. Федотова // Вестник первой областной клинической больницы. 1999. - вып. 1, №2. - С. 44-46.
39. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение КЭ: методические указания / Л.И. Волкова, В.В.Романенко, Н.Л. Струин, О.Г.Прохорова. – Екатеринбург, 2004. – 57 с.
40. Шаповал А.Н. Клещевой энцефаломиелит. – Л.: Медицина, 1980. – 256 с.
41. Шелкова Е.С. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита в Свердловской области в период массовой иммунизации / Е.С. Шелкова, О.П.Ковтун, В.В. Романенко // Неврологический вестник: журнал им. Бехтерева. - 2007. -Т.XXXIX, Вып.1.- С.75-79.
42. <http://rechflot.narod.ru/enzefalit.htm>
43. http://www.vector-best.ru/brosh/tick_born.htm
44. <http://diagnos.narmed.ru/bolezni/more/encefalit.html>
45. <http://www.allergen.ru/kleshevoiensefalist>
46. <http://www.euromedicine.ru/neurology/tick-borne-encephalitis>

Для заметок

КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Составители: Ольга Петровна Ковтун,
Алебай Усманович Сабитов,
Виктор Васильевич Романенко,
Оксана Валерьевна Корякина,
Ольга Александровна Львова,
Татьяна Павловна Павленко,
Анна Владимировна Анкудинова,
Мария Сергеевна Есюнина

Рекомендовано к изданию Ученым Советом педиатрического факультета
протокол № 10 от 20 июня 2012 г.
по плану выпуска 2012 г.

Редактор В.В. Кривонищенко

Подписано в печать 06.10.2012. Формат 60×84/16

Бумага ВХИ. Усл.печ.л. 2,56

Тираж 100 экз. Заказ № 1154

Отпечатано в ООО «Типография Для Вас»
620026, г. Екатеринбург, ул. Сони Морозовой, д. 180, оф. 331
Тел.: (343) 297-42-13, www.tdvas.ru