

СОВРЕМЕННЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Соловей Н. В., Клименкова Е. И., Курбанова Г. Б., Карпов И. А.

Белорусский государственный медицинский университет, кафедра инфекционных болезней, г. Минск

Ключевые слова: клещевой энцефалит, менингоэнцефалит, клещевые инфекции

Резюме: Охарактеризованы современные аспекты эпидемиологии и клинического течения клещевого энцефалита среди пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар г. Минска в 2016-2017 г.г., даны рекомендации по оптимальному использованию методов лабораторной верификации, проанализированы подходы к патогенетической терапии заболевания.

Resume: The modern aspects of epidemiology and clinical course of tick-borne encephalitis among patients hospitalized in an infectious hospital in Minsk in 2016-2017 are characterized, recommendations on the optimal use of laboratory verification methods are given, and approaches to pathogenetic therapy of the disease are analyzed.

Актуальность. Клещевой энцефалит (КЭ) – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом семейства Flaviviridae, которое передается трансмиссивным (в результате присасывания иксодовых клещей) или алиментарным (чаще через употребление непастеризованного козьего молока) путями и характеризуется широким спектром клинических проявлений – от относительно легких лихорадочных форм до тяжелых инвалидизирующих поражений центральной нервной системы [1]. Заболеваемость данной эндемичной для Республики Беларусь инфекции в 2015 году составила 0,79 случая на 100.000 населения [2]. В настоящее время в г. Минске вирус КЭ и возбудитель болезни Лайма являются причиной 2/3 всех случаев нейроинфекций среди пациентов, госпитализируемых в инфекционный стационар (неопубликованные данные). Знание современных эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей течения КЭ позволяет ускорить его диагностику и своевременно выбрать адекватную тактику ведения пациентов.

Цель: определить современную эпидемиологию и клинико-лабораторные особенности течения КЭ, у пациентов, госпитализированных с данным лабораторно верифицированным диагнозом в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в 2016-2017 гг.

Задачи: 1. Проанализировать эпидемиологические характеристики КЭ на современном этапе; 2. Охарактеризовать особенности клинического течения заболевания; 3. Выявить оптимальные диагностические и терапевтические подходы для ведения данной группы пациентов.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 38 медицинских карт стационарных пациентов с различными клиническими формами КЭ, госпитализированных в УЗ «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска в 2016-2017 гг. Для оценки нормальности распределения применялся критерий Колмогорова-Смирнова. В качестве методов описательной статистики использовались среднее значение и стандартное отклонение или квартили (медиана,

25 и 75 процентилях) при нормальном и отличном от нормального распределений, соответственно. Для количественного сравнения двух групп применялся U-критерий Манна-Уитни. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы IBM SPSS 21.0.

Результаты и их обсуждение. Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, составила 50,5 лет (25-75 процентиля – 42,0-58,3 года), мужчины – 60,5%, женщины – 39,5%. Среди наиболее распространенных направительных диагнозов пациентов, госпитализированных в УЗ «ГКИБ» с верифицированным впоследствии КЭ отмечались «Острая респираторная вирусная инфекция» (31,6% случаев) и «Лихорадка неясного генеза» (21,1% случаев). Реже среди направительных диагнозов отмечены «Болезнь Лайма» (10,5%), «Клещевой энцефалит» (10,5%), «Менингит» или «Менингоэнцефалит» (7,9%). 15,8% пациентов обратились в стационар без направительного диагноза. На уровне приемного отделения УЗ «ГКИБ» КЭ был выставлен уже 42,1% пациентов. Остальные пациенты госпитализировались с диагнозами «Лихорадка неясного генеза» (15,8%), «Болезнь Лайма» (15,2%), «Серозный менингит (менингоэнцефалит)» (15,2%), «Острая респираторная вирусная инфекция» (10,5%); у 1 пациента ошибочно диагностирован «Бактериальный менингит», у 1 пациента – «Инфекционный мононуклеоз».

Среди заболевших КЭ 92,1% постоянно проживали в городе, 7,9% – в сельской местности. Потенциальные эпидемиологически значимые факторы инфицирования КЭ госпитализированных пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1. Эпидемиологически значимые факторы инфицирования КЭ пациентов, госпитализированных в УЗ «ГКИБ» в 2016-2017 г.г.

Фактор риска инфицирования КЭ	Количество пациентов, n	Частота, %
Посещение леса и лесопарков	35	92,1 %
Присасывание клещей в пределах максимально возможного инкубационного периода заболевания (до 30 дней)	29	76,3 %
Работа на приусадебных участках	24	63,2 %
Снятие клещей руками с домашних животных	5	13,2 %
Проживание в сельской местности	3	7,9 %
Выезд за пределы страны в течение 30 дней в эндемичную по клещевому энцефалиту зону	2	5,2 %
Употребление непастеризованного козьего молока	1	2,6 %

Клиническая симптоматика КЭ в дебюте заболевания не имела специфических особенностей. Лихорадка наблюдалась в 100% случаев, на головную боль указывали 97,4% пациентов, на миалгию и/или артралгию предъявляли жалобы в 76,3% случаев, катаральный синдром отмечался только у 10,5% пациентов.

Двухволновое течение заболевания выявлено у 18 (47,4%) пациентов. Длительность периода афебрилитета между первой и второй волной, оцененная в данной подгруппе пациентов, составила 6,0 дней (25-75 процентиля – 3,0-8,5 дней, минимальный – 2 дня, максимальный – 16 дней).

Наиболее распространенными клиническими проявлениями второй волны заболевания являлись лихорадка – 100%, гиперестезия – 50,0%, тошнота 27,8%, рвота

– 16,7%, очаговая неврологическая симптоматика – 27,8%. Среди клинических проявлений на момент госпитализации лихорадка выявлена у 100% пациентов, головная боль – у 97,4%, миалгии – у 81,6%, артралгии – у 81,6%, головокружение – у 81,6%, тошнота – у 31,6%, рвота – у 26,3%, фотофобия – у 47,4%, очаговая неврологическая симптоматика – у 21,1%. Ригидность затылочных мышц отмечалась у 81,6% пациентов, атаксия – у 71,7%, симптом Кернига – у 60,5%. Реже встречались нистагм (36,8%), нарушения сознания (18,4%), парезы ЧН и другие силовые парезы (по 10,5%), нарушение чувствительности (2,6%). Ни у одного пациента с КЭ не отмечено парциальных или генерализованных судорог.

Среди клинических форм КЭ чаще всего наблюдалась менингеальная (в 65,8% случаев, 25/38 пациентов), менингоэнцефалическая (18,4%, 7/38), лихорадочная (13,2%, 5/38) формы заболевания. У 1 пациента была зарегистрирована диагностирована полиомиелитическая форма заболевания (в рамках возможного инкубационного периода заболевания пациента выезжал в эндемичную по КЭ зону).

При исследовании первого образца цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) медиана плеоцитоза составила 61/мкл (25-75 перцентили – 23,3-124/мкл, максимум 800/мкл), нейтрофилов 13,5/мкл (25-75 перцентили – 4,0-62,3/мкл), лимфоцитов 45,0/мкл (25-75 перцентили – 10,5-65,0/мкл), белка - 0,49 г/л (25-75 перцентили 0,29-0,65 г/л), глюкозы - 3,2 ммоль/л (25-75 перцентили – 2,8-3,7 ммоль/л).

Для лабораторной верификации диагноза применялся иммуноферментный анализ (ИФА) с отдельной детекцией антител классов IgM, IgG к возбудителю, а также полимеразная цепная реакция (ПЦР) в образцах ЦСЖ и крови. У 7/38 пациентов выявлены только IgM антитела к вирусу КЭ методом ИФА в первом исследуемом образце, у 30/38 пациентов – одновременно IgM и IgG; суммарная чувствительность ИФА составила 97,4%. ПЦР крови позволило выявить РНК возбудителя только у 2 из 28 обследуемых пациентов, чувствительность метода – 7,1%. Среди 31 образца ЦСЖ, исследованных методом ПЦР на РНК вируса КЭ, результат во всех случаях был отрицательным. Таким образом, наиболее информативным методом лабораторной верификации диагноза КЭ является ИФА. IgM, IgG к вирусу КЭ были не обнаружены лишь у одного пациента с лихорадочной формой заболевания, диагноз которого верифицирован положительным результатом ПЦР крови на РНК вируса КЭ. ПЦР ЦСЖ оказался абсолютно не информативным методом диагностики КЭ: у 100% обследованных пациентов результат был ложно отрицательным. Полученные результаты соотносятся с данными других авторов, объясняющих низкую чувствительность ПЦР ЦСЖ на РНК вируса КЭ внутриклеточной локализацией возбудителя и отсутствием очагов некроза вещества головного мозга [3,4].

Для патогенетической терапии КЭ у 73,7% пациентов использовался противоклещевой иммуноглобулин, у 7,9% – внутривенный нормальный иммуноглобулин человека. Медиана суммарной дозы противоклещевого иммуноглобулина составила 12,0 мл (25 - 75 перцентили – 7,5 – 18,0 мл), медиана длительности применения данного иммунобиологического средства - 2,0 дня (25 – 75 перцентили – 1,2 – 3,0 дня). При сравнении подгрупп пациентов, у которых использовался и не использовался противоклещевой иммуноглобулин, медиана длительности госпитализации в случае назначения данного средства составила 16,0

дней (25 – 75 процентиля – 12,3 – 19,8 дней), а в случае отсутствия назначения противоклещевого иммуноглобулина – 13,5 дней (25 – 75 процентиля – 11,8 – 17,0 дней), $p > 0,05$. Таким образом, статистически значимой разницы в длительности госпитализации между двумя группами не выявлено. Глюкокортикостероиды (дексаметазон внутривенно) применялись у 86,8% пациентов. Кроме того, всем пациентам с КЭ и поражением центральной нервной системы также проводилась внутривенная дегидратационная терапия (осмотические и петлевые диуретики), медиана длительности которой составила 4,0 дня (25-75 процентиля – 3,0-5,0 дней).

Медиана длительности госпитализации в УЗ «ГКИБ» составила 15,0 дней (25-75 процентиля – 12,0-18,25 дней). Полное выздоровление отмечалось у 94,7% (36/38), резидуальные неврологические последствия на момент выписки из стационара – у 5,3% (2/38). Летальных исходов в исследуемой когорте пациентов не отмечено.

Выводы: 1. В настоящее время наиболее распространенными клиническими формами КЭ являются менингеальная (65,8%) и менингоэнцефалитическая (18,4%), характеризующие благоприятным клиническим течением и практически полным выздоровлением большинства пациентов без резидуальных неврологических последствий; 2. При уточнении эпидемиологического анамнеза необходимо ориентироваться не только на факт присасывания клещей, но и на косвенные эпидемиологически значимые факторы риска инфицирования вирусом КЭ (около четверти пациентов не отмечают присасывания клещей в пределах инкубационного периода, однако практически все пациенты отмечают посещение в данный промежуток времени леса и лесопарковых зон и работу на приусадебных участках); 3. ИФА является высокочувствительным методом выбора для диагностики всех форм КЭ, сопровождающихся поражением нервной системы. Чувствительность ПЦР ЦСЖ с детекцией РНК КЭ крайне низкая, что не позволяет рекомендовать данный метод для применения в рутинной клинической практике. ПЦР крови с детекцией РНК вируса КЭ может быть полезным методом диагностики первой волны КЭ при отрицательных результатах серологического обследования; 4. Применение противоклещевого иммуноглобулина у пациентов с развернутой клинической картиной поражения нервной системы, вызванной вирусом КЭ, не позволяет существенно сократить длительность заболевания.

Литература

1. Lindquist, L. & Vapalahti, O. Tick-borne encephalitis / L. Lindquist, O. Vapalahti // *Lancet* (London, England). – 2008. – Vol. 371, № 9627. – P. 1861–1871.
2. Государственный доклад “О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2015 году” [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://rche-ph.by/upload/iblock/649/gosdoklad-2015-f.e.zip> – Дата доступа: 01.10.2018.
3. Lotric-Furlan, S. & Strle, F. Thrombocytopenia--a common finding in the initial phase of tick-borne encephalitis / S. Lotric-Furlan, F. Strle // *Infection*. – 1995. – Vol. 23, № 4. – P. 203–206.
4. Saksida, A. et al. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis / A. Saksida et al. // *Journal of Clinical Virology: The Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. – 2005. – Vol. 33, № 4. – P. 331–335.