

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

А.Н. Оскирко

АРБОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Минск, БелМАПО
2022

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ»

Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций

А.Н. Оскирко

АРБОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Учебно-методическое пособие

Минск, БелМАПО
2022

УДК 616.9:578.833.1/.2(075.9)

ББК 55.1я73

О 74

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования»
протокол № 9 от 29.12.2021

Автор:

Оскирко А. Н., доцент кафедры инфекционных болезней и детских инфекций
БелМАПО, кандидат медицинских наук

Рецензенты:

Батян Г. М., доцент 1-й кафедры детских болезней УО «Белорусский
государственный медицинский университет», кандидат медицинских наук

Кафедра детских инфекционных болезней УО «Белорусский
государственный медицинский университет»

Оскирко А.Н.

О 74 Арбовирусные инфекции : учеб.-метод. пособие / А. Н. Оскирко. –
Минск : БелМАПО, 2022. – 54 с.

ISBN 978-985-584-761-9

В учебно-методическом пособии изложены современные подходы
к диагностике, лечению и профилактике арбовирусных инфекций.

Учебно-методическое пособие предназначено для слушателей,
осваивающих содержание программ переподготовки по
специальности «Инфекционные болезни» (дисциплина «Вирусные
инфекции»), повышения квалификации врачей-инфекционистов,
врачей-педиатров, врачей-педиатров-неонатологов.

УДК 616.9:578.833.1/.2(075.9)

ББК 55.1я73

ISBN 978-985-584-761-9

© Оскирко А. Н., 2022

© Оформление БелМАПО, 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
1. Арбовирусы в Республике Беларусь	6
2. Клещевой энцефалит	8
3. Лихорадка Западного Нила	25
4. Лихорадка денге	31
5. Лихорадка чикунгунья	37
6. Лихорадка Зика	46
Список литературы	52

ВВЕДЕНИЕ

Арбовирусы (от англ. arthropod-borne viruses) – обширная экологическая группа РНК-содержащих вирусов, передающихся преимущественно трансмиссивным путем – посредством укусов кровососущих членистоногих (например, комаров, клещей). Их изучение началось с 1901 г., когда была установлена вирусная природа и трансмиссивный механизм передачи такого карантинного заболевания, как желтая лихорадка. В 1963 г. Международным подкомитетом по номенклатуре и классификации вирусов был введен термин «арбовирус». Арбовирусы принадлежат к семействам Togaviridae (более 30 представителей), Flaviviridae (около 60), Bunyaviridae (около 200), Reoviridae (60), Rhabdoviridae (около 50) (табл.1).

В настоящее время известно около 450 арбовирусов, число которых постоянно растет за счет открытия новых представителей. Около 100 из них способны вызывать заболевания у человека. Арбовирусы типичные паразиты птиц, летучих мышей, млекопитающих, рептилий, грызунов, в организме которых они вызывают либо латентную персистирующую инфекцию, либо субклиническую. Человек включается в экологическую цепь вирусной инфекции случайно, и, как правило, не является дальнейшим источником заражения, за исключением некоторых арбовирусных лихорадок склонных к эпидемическому распространению (флеботомная, желтая, денге, чикунгунья, ньонг-ньонг и др.).

Все арбовирусные заболевания являются природно-очаговыми. Они были обнаружены практически во всех географических зонах, за исключением полярных регионов. Всем арбовирусам присущ трансмиссивный механизм передачи. Некоторые из них могут передаваться также воздушно-капельным, пищевым (через инфицированные продукты), контактно-бытовым, половым путем.

Арбовирусные инфекции имеют некоторые общие клинические особенности:

- ✓ инкубационный период непродолжительный, обычно 3-10 суток
- ✓ большинство случаев протекает бессимптомно, за исключением чикунгуньи (< 15% бессимптомных случаев) и вируса Зика (около половины случаев из текущих латиноамериканских вспышек протекает бессимптомно)

Если развивается манифестное заболевание, то клиническая картина в различных случаях варьирует как по признаку преобладающего синдрома, так и по тяжести его выраженности. Обычно манифестные арбовирусные инфекции проявляются следующими признаками и симптомами:

- ✓ лихорадка и гриппоподобные симптомы, иногда сыпь (например, денге, Зика, чикунгунья)
- ✓ артралгии (чикунгунья, Майяро)
- ✓ желтуха (лихорадка Рифт-Вэлли, желтая лихорадка)
- ✓ энцефалит или менингоэнцефалит (клещевой энцефалит, лихорадка Западного Нила, японский энцефалит)
- ✓ геморрагическая лихорадка (Конго-Крымская, лихорадка долины Рифт)

Таблица 1 – Арбовирусы

Семейство	Род	«Английское эндемическое название» вируса	
Реовирусы	Орбивирус	Вирус колорадской клещевой лихорадки Вирус Оронго Вирус Кемерово	
Тогавирусы	Альфа-вирус (группа А)	Вирус восточного энцефалита лошадей Вирус венесуэльского энцефалита Вирус западного энцефалита лошадей Вирус Синдбис	Вирусы леса Семлики Вирус чикунгунья Вирус ньонг-ньонг Вирус Росс-Ривер Вирус Майяро
Флявивирусы	Флаовирус (группа В)	Вирусы, ассоциированные с энцефалитом: Вирус энцефалита Сент-Луис Вирус японского энцефалита Вирус энцефалита долины Муррея Вирусы клещевого энцефалита Вирус русского весенне-летнего энцефалита Вирус центральноевропейского энцефалита Вирус Негиши Вирус Поуссан Вирус Лупинг-илл Вирус Роцио	Вирусы, ассоциированные с лихорадкой, артралгиями, сыпью: Вирус денге Вирус лихорадки Западного Нила Вирусы, ассоциированные с геморрагической лихорадкой: Вирус желтой лихорадки Вирус денге Вирус омской геморрагической лихорадки
Рабдовирусы Филовирусы	Везикуловирус Лиссавирус	Вирус кьясанурской лесной болезни Вирус везикулярного стоматита Индиана Вирус везикулярного стоматита Нью-Джерси Вирус Кокал Вирус Чандипура	Вирус Пири Вирус Исфахан Вирус бешенства Вирус Мокола Вирус Дювенаге Вирус Марбург
Буньявирусы	Буньявирус	Вирус Эбола Калифорнийская антигенная группа: Вирус Лакросс Вирус снежной лапы зайца Вирус каньона Джеймстаун Вирус калифорнийского энцефалита Вирус Тагина Вирус Инкоо	
	Флебовирус Найровирус Родовая принадлежность не определена	Вирус Рифт-Валли Вирус неаполитанской москитной лихорадки Вирус сицилийской москитной лихорадки Вирус Конго-Крымской геморрагической лихорадки	Вирус Хантаан Вирус Пуумала Вирус проспекта Хилл Вирус Чупитулас Вирус лимфоцитарного хориоменингита
Ареновирусы	Ареновирус	Вирус Ласса Вирус Мачупо Вирус Хунин	

Существует множество арбовирусов, способных к нейроинвазии. В Республике Беларусь – это вирус клещевого энцефалита, вирус Западного Нила, но перечень их может расширяться. Медицинские работники должны учитывать вероятность арбовирусных инфекций у пациентов с серозным менингитом, энцефалитом, миелитом, проводить соответствующие диагностические исследования.

В Северной Америке описано пять редких возникающих или возрождающихся арбовирусов, способных к нейроинвазии: вирусы Cache Valley, вирус восточного энцефалита лошадей, вирус Каньона Джеймстаун (Jamestown Canyon), Поуассан (Powassan) и Usutu. Вирусы Cache Valley и Jamestown Canyon, вероятно, циркулируют на большей части территории Северной Америки, в то время как вирус восточного энцефалита лошадей и вирус Powassan - в восточной половине.

В учебно-методическом пособии представлена современная информация по клиническому течению, подходах к диагностике, лечению и профилактике инфекций, вызванных арбовирусами, которые либо регистрируются на территории Республики Беларусь как местные случаи (клещевой энцефалит, лихорадка Западного Нила), либо могут быть завезены путешественниками, учитывая растущее распространение (лихорадка денге, чикунгунья, Зика).

Повышение осведомленности врачей различных специальностей по вопросам арбовирусных инфекций имеет решающее значение для своевременной диагностики, оптимизации эпиднадзора и понимания всего клинического спектра заболеваний, которые они могут вызывать.

1. АРБОВИРУСЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Арбовирусные инфекции (АИ) в Беларуси начали изучаться с начала 40-х гг. XX века, когда на территории Беловежской пуши были выявлены природные очаги клещевого энцефалита (КЭ) и выделен вирус из клещей *Ixodes ricinus*. У истоков изучения КЭ стояли выдающиеся ученые: академики М.П. Чумаков и Л.А. Зильбер. Существенный вклад академика В.И. Вотякова в изучение проблемы КЭ в Беларуси отражен в его научных трудах, а также в выполненных под его руководством кандидатских и докторских диссертациях по данной проблеме Б.П. Савицкого, Н.П. Мишаевой, В.С. Борткевича, И.И. Протаса. Другие АИ в Беларуси до 1970 г. не были известны. В то же время на сопредельных с республикой территориях (Украина, Литва, Польша) уже была обнаружена циркуляция новых арбовирусов. Первым новым арбовирусом, выделенным сотрудниками БелНИИЭиМ на территории республики, был вирус Укуниими. Он был изолирован в 1971 г. при вирусологическом обследовании клещей *I. ricinus*, собранных на территории Беловежской пуши. Были изучены его биологические свойства и антигенная характеристика, а также распространение в природных очагах Беларуси, способность персистировать в инфицированном организме. Показано, что природные популяции вируса Укуниими выявлены во всех ландшафтно-климатических зонах республики и экологически связаны с иксодовыми клещами, мышевидными грызунами и кровососущими комарами.

В 1973 г. из клещей *I. ricinus*, собранных с крупного рогатого скота (КРС) на территории Гомельской области, был изолирован вирус (штамм 617), который в

результате проведенной идентификации оказался вирусом, близкородственным вирусу Трибеч из сем. Reoviridae.

С 1985 г. начался новый этап в изучении АИ в нашей стране, что было связано с созданием Центра по экологии возбудителей инфекционных заболеваний (Москва), а в каждой республике бывшего СССР были созданы лаборатории по изучению эпидемиологии и диагностики АИ. В результате комплексных вирусологических, серологических, эпидемиологических и зоолого-паразитологических исследований кровососущих членистоногих, диких и домашних животных, пациентов **установлена циркуляция 13 арбовирусов из 5 семейств** (Flaviviridae — вирус КЭ и вирус Западного Нила (ЗН); Togaviridae — Семлики и Синдбис; Bunyaviridae — Укунииemi, Батаи, Тягиня, Инко и Зайца-беляка; Reoviridae — Трибеч, Блютанг и Киндия; Rhabdoviridae — Моссурил). Почти половина всех выделенных и идентифицированных штаммов арбовирусов (49,5%) изолировано от иксодовых клещей, 31,8% - от мелких диких млекопитающих, 6,6% - от кровососущих комаров, 5,5% - от птиц и 6,6% - из крови и ликвора пациентов.

Существенным достижением явилось выделение вируса ЗН (штамм 48-ЗН-Тремля) от птиц на весеннем пролете в Гомельской области, штамм оказался близкородственным африканскому варианту. В дальнейших исследованиях была установлена экологическая связь штамма с комарами *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*, птицами и мошками. В некоторых случаях популяция вируса может быть связана с клещами *I. ricinus*, которые играют роль временных потенциальных хозяев вируса. Выделение вируса ЗН от птиц, комаров, мошек, обнаружение антигенов, а также выявление пациентов с ЗН инфекцией указывает на вероятность возникновения эпидемической заболеваемости в республике. Циркуляция вируса в очагах обеспечивается высокочувствительными к вирусу комарами лесных и синантропных родов *Aedes*, *Anopheles* и высокочувствительными птицами. Клещи, мелкие млекопитающие, КРС принимают участие в сохранении вируса в персистирующей форме. В дальнейшем при появлении условий для пассирования таких форм через чувствительных членистоногих и птиц могут включаться клещи, мелкие млекопитающие и КРС. Проведенные вирусологические и серологические исследования показали, что одним из путей формирования очагов и интродукции некоторых арбовирусов в местные биоценозы является их занос перелетными птицами.

Выявлены также новые для Республики Беларусь арбовирусы:

- Батаи, выделенный из кровососущих комаров pp. *Anopheles* и *Aedes*. Экспериментально доказана способность комаров р. *Aedes* инфицироваться вирусом Батаи при кормлении на зараженных белых мышах и передавать вирус через укус неинфицированным животным. Серологическими методами доказана циркуляция вирусов серогруппы калифорнийского энцефалита (Тягиня, Инко и Зайца-беляка). Антигены вирусов выявлялись в комарах pp. *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*;

- Семлики, экологически связанного с мелкими дикими млекопитающими, а также птицами на территории Гомельской области. Распространение вируса обнаружено на территории Гомельской, Брестской и Минской областей серологическими методами. Доказана циркуляция вируса Синдбис путем выявления антител в сыворотках крови птиц, КРС, мышевидных грызунов и людей.

- Трибеч, выделенного из иксодовых клещей *I. ricinus* и *D. pictus*. Выделение вируса отмечено в Гомельской и Брестской областях. Антитела обнаруживались у КРС и птиц на территории Витебской и Минской, а у людей - на всей территории республики.

Часть арбовирусов, выделенных в Республике Беларусь, высокопатогенны для человека, другие – низкопатогены, для некоторых не доказана патогенность для человека. Практически все, выделенные арбовирусы, могут быть причиной лихорадочных заболеваний и гриппоподобного синдрома, часть – поражать нервную систему (вирусы КЭ, ЗН, группы калифорнийского энцефалита).

2.КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

A84.0 – дальневосточный клещевой энцефалит;

A84.1 – центральноевропейский клещевой энцефалит;

Клещевой энцефалит (КЭ) - растущая проблема здравоохранения, затрагивающая не только взрослых, но и детей в эндемичных районах. Заболеваемость КЭ в странах Европейского союза/Европейского экономического пространства (ЕС/ЕЭП) в 2019 г. составила 0,7 на 100 тысяч населения (3411 случаев), самые высокие показатели зарегистрированы в Литве (25,4 на 100 тыс.), Чехии (7,3 на 100 тыс.), Эстонии (6,2 на 100 тыс.), Латвии (6,1 на 100 тыс.) (рис.1). Случаи чаще описаны среди мужчин (1,5:1) и в возрастной группе 45–64 лет. 95% случаев регистрировались с мая по ноябрь, с максимальным числом случаев, зарегистрированных в июле (n=720).

Заболеваемость КЭ в Республике Беларусь в последнее десятилетие колеблется от 0,66 до 1,58 на 100 тыс.населения, практически ежегодно регистрируется несколько случаев КЭ у детей (табл.2). В 2019 г. зарегистрирован 171 случай КЭ (1,8 на 100 тыс.), в том числе 6 случаев (0,32 на 100 тыс.) у детей до 17 лет. На Гродненскую область пришлось 82 случая (7,9 на 100 тыс.), Брестскую – 42 случая (3,1 на 100 тыс.), г.Минск – 20 (1 на 100 тыс.).

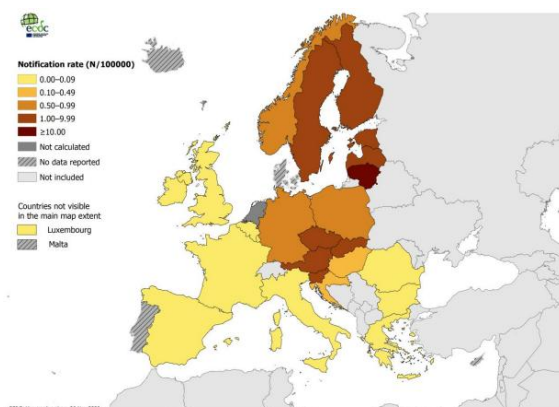


Рисунок 1 – Распространенность подтвержденных случаев КЭ на 100 тысяч населения по странам ЕС/ЕЭП в 2019 г.

Таблица 2 – Заболеваемость клещевым энцефалитом в Республике Беларусь

Год	Абсолютное число	Показатель на 100 тыс.
2009	88	0,91
2010	87	0,9
2011	90	1,11

Год	Абсолютное число	Показатель на 100 тыс.
2012	180	1,24
2013	107	1,13
2014	113	1,19
2015	77	0,8
2016	141	1,5
2017	136	1,42
2018	62	0,66
2019	171	1,8

Характеристика вируса. В настоящее время доказана генетическая вариабельность природных популяций вируса КЭ (ВКЭ), установлены 5 его генотипов. Дальневосточный штамм Софьин (генотип 1) циркулирует в регионах Дальнего Востока. Европейский (западный, центральноевропейский), австрийский штамм Найдорф и штамм Абсеттаров (генотип 2) встречаются в восточноевропейских странах, а также в Центральной, Западной и Северной Европе. Урало-сибирский и грекотурецкий штамм "Лесопарк-11" (генотип 3) доминирует в Восточной и Западной Сибири, на Урале и в европейской части России. Выделяют также восточносибирский (генотип 4) штамм Айна/1448 и байкальский (генотип 5) группа 886. Установленные генотипы ВКЭ регистрируются в различных ареалах, уникален регион Прибайкалья, где были выявлены 5 генотипов ВКЭ. Установлены существенные различия между выявленными генотипами ВКЭ, что следует учитывать при создании вакцин и диагностикумов. В Дальневосточном регионе (генотип 1) регистрируется наиболее тяжелый КЭ с высокой (30– 35%) летальностью, в западной части ареала, куда относится и Республика Беларусь, очаговые формы редки. Западный КЭ с клинических позиций фактически является серозным менингитом или диффузным менингоэнцефалитом. В работах В.И. Вотякова и И.И. Протаса детально изучены различия патогенности восточных и западных штаммов вируса КЭ и показано, что вирус западного КЭ первично поражает мезенхимальные клетки центральной нервной системы (ЦНС), а вирус восточного КЭ вызывает первичную дегенерацию моторных нейронов.

ВКЭ высокоустойчивы к низким температурам (при -60°C могут сохраняться десятки лет). При температуре $+16-18^{\circ}\text{C}$ сохраняются до 10 дней, в молоке и молочных продуктах - до 2 месяцев, хорошо переносят высушивание, оставаясь жизнеспособными много лет. При пастеризации молока ВКЭ гибнет спустя 20 мин, при кипячении - через 2 мин.

Эпидемиология. Основным резервуаром и переносчиком вируса в природе, а также средой обитания считаются клещи (*I. persulcatus*, *I. ricinus*). Иксодовые клещи - кровососущие эктопаразиты домашних и диких животных и человека. Кровь необходима самкам для созревания яиц и превращения личинок в нимф и имаго. В процессе метаморфоза клещ проходит ряд фаз: яйца, личинки, нимфы, имаго. Питается 3 раза - в личиночной, нимфальной и имагинальной стадиях. Кормится на различных животных. Для полного насыщения клещей необходимо от 3 до 8 сут. При полном насыщении самка увеличивается в 80-120, нимфа - в 20-100, а личинка - в 10-20 раз. Кровососание самцов длится от нескольких минут до 1,5 ч, по этой причине присасывание часто остается незамеченным. Самка откладывает от десятков до тысяч яиц. Из яиц выходят мелкие личинки (0,1 мм). При благоприятных условиях, напившись крови, спустя 22-70 дней они

превращаются в более крупных и подвижных нимф. После кровососания нимфа линяет и превращается в имаго. На поиски жертв уходит много времени, поэтому цикл развития может задерживаться до 3-7 лет. Круг животных, на которых кормятся клещи, чрезвычайно широк. Клещи обнаружены на 179 видах птиц и 103 видах млекопитающих, они могут нападать на пресмыкающихся и земноводных. Имаго чаще питаются кровью крупных животных, личинки и нимфы - мелких. В ожидании жертвы клещи забираются на растения на высоту от 25-30 см до 1 м (реже выше), где и выжидают.

Уровень естественной зараженности (вирусофорности) клещей колеблется. Изучение зараженности иксодовых клещей ВКЭ в Беларуси в 2014-2016 гг (Самойлова Т.И. и др), показало, что 15% *I. ricinus* и 11,6% *Dermacentor reticulatus*, поражены ВКЭ. Чаще вирус обнаруживается у самок. Наиболее высокий уровень зараженных клещей отмечается в весенние месяцы. Самая высокая концентрация вируса выявлена в слюнных железах и гонадах клеща.

Дополнительным резервуаром вируса являются млекопитающие и птицы, вирусемию у них кратковременна, но они играют важную роль как источники инфекции для "здоровых" клещей.

Заражение человека происходит при присасывании клещей - на этот путь инфицирования приходится до 80%. Риску заражения подвержены группы населения, посещающие лесные и лесостепные зоны. Нередко отмечают нападения клещей и вне этих зон (городские парки, скверы). На теле человека клещи чаще присасываются в местах с нежной тонкой кожей (подмышечные области, волосистая часть головы, грудь, шея), а также в местах неплотного прилегания одежды.

Однако не у всех заболевших удается установить предшествующую связь с нападениями клещей. Мысль о существовании путей заражения без участия клещей впервые была высказана в 1949 г. А. Н. Шаповалом. Вирус может попадать в организм человека алиментарным путем. В качестве фактора передачи чаще выступает молоко коз, эти животные более восприимчивы к ВКЭ, период лактации у них наступает рано и объем молока значительно меньше, а концентрация вируса в нем выше. Молоко коров становится причиной инфицирования человека реже, чем этого можно было бы ожидать. Это объясняется малыми инфицирующими дозами, а кроме того, период лактации наступает через 2,5-3 года, и в течение этого времени происходит их скрытая иммунизация. Заболевания при пищевом пути заражения, как правило, носят семейно-групповой характер.

Патогенез. После укуса инфицированного клеща репликация ВКЭ происходит локально. Предполагается, что дендритные клетки кожи (клетки Лангерганса) являются первыми клетками для репликации вируса и транспорта вируса к регионарным лимфатическим узлам. Из начального участка ВКЭ распространяется в селезенку, печень и костный мозг, где дальнейшее размножение поддерживает виремию в течение нескольких дней. Во время виремической фазы (которая клинически соответствует начальной фазе КЭ) вирус, вероятно, достигает головного мозга. Точный механизм, с помощью которого ВКЭ нарушает гематоэнцефалический барьер, неизвестен. Были предложены четыре возможных пути: (1) периферические нервы; (2) очень чувствительные обонятельные нейроны; (3) транцитоз через сосудистые эндотелиальные клетки капилляров головного мозга; и (4) диффузия вируса между эндотелиальными клетками капилляров. Основными мишенями заражения ВКЭ в ЦНС являются нейроны.

Невропатологические данные неспецифичны. В мозговых оболочках головного и спинного мозга обычно наблюдается диффузная инфильтрация лимфоцитами, а иногда и нейтрофилами. Наиболее обширное воспаление менингеальной оболочки находится в области мозжечка. Патологические поражения, которые состоят из периваскулярных инфильтратов лимфоцитов, скопления глиальных клеток, некроза нервных клеток и нейтрофилии, локализуются в сером веществе и чаще присутствуют в продолговатом мозге, мосте, мозжечке, стволе мозга, базальных ганглиях, таламусе и спинном мозге. Редко инфицированы олигодендроциты. В моторной области коры головного мозга присутствует дегенерация и некроз пирамидных клеток, накопление лимфоцитов и глиальная пролиферация.

Классификация. Классификация клинических синдромов острого периода КЭ недостаточно разработана. Дроздов В.Н. предлагает выделять следующие клинические формы заболевания: инаппарантная, малосимптомная (субклиническая), лихорадочная, менингеальная и очаговые: энцефалитическая, полиоэнцефалитическая (стволовой синдром с преимущественным поражением ядер черепных нервов), полиомиелитическая (спинальный синдром с преимущественным поражением передних рогов, чаще на уровне шейного утолщения), полиоэнцефаломиелитическая (стволово-спинальный синдром). По тяжести различают легкие, среднетяжелые и тяжелые формы заболевания. Очаговые формы протекают, как правило, тяжело и сопровождаются высокой летальностью. По течению выделяют abortивное, а также одно- или двухволновое и прогрессивное. В предложенной классификации отсутствует полирадикулоневритическая форма, которая в настоящее время в изолированном виде встречается редко.

Клиника. Инкубационный период КЭ колеблется от 2 до 28 дней и обычно составляет 7-14 дней после укуса клеща. После алиментарной передачи ВКЭ инкубационный период, как правило, короче, обычно от 3 до 4 суток. Расследование небольшой вспышки КЭ (четыре человека) после употребления непастеризованного козьего молока, инфицированного ВКЭ, в Словении выявило инфицирование этим вирусом у всех четырех человек, употреблявших молоко. У троих через 2-3 дня после употребления молока развилась манифестная инфекция, а вакцинированный против КЭ остался здоровым.

КЭ без поражения нервной системы. Подавляющее большинство (2/3) инфекций ВКЭ протекает бессимптомно; опубликованные данные свидетельствуют о том, что доля бессимптомных инфекций составляет от 70 до 98%, однако реальный процент установить сложно, поскольку пациенты с легкими клиническими признаками и симптомами могут оставаться не диагностированными.

Абортивная форма («febrile headhain», фебрильная головная боль). Характеризуется умеренной лихорадкой, головной болью, утомляемостью и другими неспецифическими симптомами; не сопровождается поражением нервной системы. Лихорадка обычно сохраняется от 2 до 7 дней, исход заболевания отличный.

Лихорадочная форма. Заболевание начинается остро с появлением лихорадки до 39⁰С и выше, общеинфекционного синдрома, который проявляется головной болью различной интенсивности, головокружением, слабостью, недомоганием, нарушением сна (сонливость или бессонница), миалгиями, особенно в шейно-плечевой и поясничной области, артралгиями, нередко отмечается тошнота, одно-, двухкратная рвота. Характерен внешний вид человека: гиперемия кожи лица, шеи и груди, слизистой зева, инъекция

склер и конъюнктив. Иногда отмечается менингизм: умеренно выраженные менингеальные симптомы (ригидность шеи, симптом Кернига), не сопровождающиеся воспалительными изменениями спинномозговой жидкости (СМЖ). Таким образом, лихорадочная форма КЭ не имеет патогномоничных черт и проявляется неспецифическими симптомами, присущими многим инфекционным заболеваниям. В общем анализе крови отмечается лейкопения, лимфоцитоз.

Примерно у 75% пациентов с КЭ, вызванным европейским подтипом ВКЭ, заболевание имеет типичное двухфазное течение: начальная вирусемическая фаза обычно проявляется неспецифическими симптомами (см. выше), длится от 2 до 7 дней и заканчивается улучшением состояния и наступлением периода апиреksии (продолжительность от 2 до 10-21 дня). Во второй фазе вновь появляется лихорадка, которая сохраняется более длительное время и у части пациентов сопровождается признаками и симптомами воспаления ЦНС: $\approx$ у 50% взрослых пациентов менингит, $\approx$ у 40% - менингоэнцефалит и $\approx$ у 10% - менингоэнцефаломиелит. Во вторую фазу заболевания в общем анализе крови выявляется лейкоцитоз, нейтрофиллез, ускорение СОЭ.

КЭ как нейроинфекция. Менингит и энцефалит - наиболее частые клинические формы КЭ с поражением нервной системы. **Менингит** характеризуется лихорадкой, головной болью, тошнотой, рвотой; многие пациенты страдают светобоязнью и головокружением. Менингеальные симптомы присутствуют у большинства пациентов.

Энцефалит может характеризоваться нарушением сознания от сонливости до ступора и, в редких случаях, до комы. Другие проявления включают изменения личности, расстройства поведения, нарушения концентрации внимания, фасцикуляции языка и тремор конечностей; очень редко развиваются фокальные или генерализованные судороги, парезы, атаксии, нарушение речи и стволовые симптомы. Могут возникнуть психические расстройства, включая амнезию, когнитивные нарушения, поведенческие изменения, психоз, бред и бессонницу.

Сообщалось о поражении черепных нервов (ЧН) у пациентов с КЭ. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что поражение ЧН встречается редко и в основном асимметрично, его возникновение зависит от тяжести клинической картины КЭ и в большинстве случаев имеет благоприятный исход. Чаще поражаются глазные, лицевые, глоточные и вестибулярные нервы. Из 1218 взрослых пациентов с КЭ, которые были госпитализированы в инфекционное отделение Университетского медицинского центра Любляны (Словения) с 2003 по 2009 гг, у 11 (0,9%) развился периферический паралич лицевого нерва (у девяти односторонний, у двух двусторонний); ни у кого не было центрального паралича лицевого нерва, и у трех из них КЭ ассоциировался с болезнью Лайма. В регионах, где эндемичны КЭ и болезнь Лайма, следует рассмотреть возможность сопутствующей инфекции ВКЭ и *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Одним из неврологических признаков КЭ является мозжечковая атаксия, что можно объяснить сродством ВКЭ к клеткам Пуркинье. Самая обширная зона менингита - это область мозжечка. Атаксия, как правило, не ассоциируется с тяжелым течением заболевания.

Миелитическая форма (полиомиелитическая или полирадикулоневритическая формы) встречается редко (4-15%), очень редко является единственным проявлением КЭ, обычно ассоциируется с менингоэнцефалитом, и проявляется вялым парезом/параличом,

чаще ассиметричным (результат поражения мотонейронов, корешков или периферических нервов), редко спастические парезы. Вялые парезы обычно возникают во время лихорадочной фазы заболевания, иногда им предшествуют сильные боли в пораженных группах мышц. Чаще поражаются верхние конечности, чем нижние, а проксимальные отделы - чаще, чем дистальные (вялые парезы мышц шеи и преимущественно проксимальных отделов плечевого пояса - мышц надплечий, лопаток, верхней половины передней поверхности грудной клетки, плеч, что в дальнейшем может приводить к атрофии мышц). С поражением мышц шеи связан симптом «свисающей головы» - невозможность удержания головы в вертикальном положении. Нередко оказывается парализованной и мускулатура диафрагмы, иннервируемая диафрагмальным нервом, что приводит к нарушению дыхания по периферическому типу. Пациентам с парезом дыхательной мускулатуры достаточно часто требуется искусственная вентиляция легких.

Одновременно с парезами и параличами возникают проводниковые расстройства.

Изредка, были описаны вегетативные расстройства у пациентов с КЭ: выраженная вариабельность частоты сердечных сокращений или другие признаки дисфункции.

Исходы. Хроническая форма. Нет единого мнения о существовании хронического КЭ. Случаи хронической прогрессирующей формы КЭ описаны в Сибири и на Дальнем Востоке. По данным из Западной Сибири у 1,7% пациентов с острым КЭ развивается хроническая прогрессирующая форма заболевания. Принято считать, что эта форма вызывается сибирским субтипом ВКЭ. Две мутации в гене NS1 ВКЭ, а также неадекватный Т-клеточный иммунный ответ связаны с хроническим прогрессирующим заболеванием. Клинические проявления включают эпилепсию Кожевникова, боковой склероз, прогрессирующий неврит, прогрессирующую атрофию мышц и болезнь Паркинсона. Прогессирующая форма КЭ, скорее всего, отсутствует или чрезвычайно нетипична при заболевании, вызванном европейским субтипом ВКЭ. В исследовании, проведенном в Литве, где циркулируют как европейский, так и сибирский субтипы ВКЭ, прогрессирующее течение было отмечено у двух из 133 пациентов с КЭ.

Постэнцефалитный синдром. Опубликованные данные свидетельствуют о том, что у 35–58% пациентов после острого КЭ, вызванного европейским субтипом ВКЭ, развивается постэнцефалитный синдром. Наиболее частыми симптомами являются когнитивные расстройства, нервно-психические расстройства (такие как апатия, раздражительность, нарушения памяти и концентрации, изменение режима сна), головная боль, потеря слуха и/или шум в ушах, нарушения зрения, нарушения равновесия и координации. Проспективное клиническое наблюдение в Литве и схожее в Австрии показали, что 46% пациентов с КЭ имели различные последствия через год после начала острого заболевания. В 2009 г. Misić-Majerus et al опубликовали проспективное исследование постэнцефалитного синдрома КЭ. Из 124 пациентов в возрасте 16–76 лет, наблюдавшихся не менее 3 лет, у 40% развился умеренный или тяжелый постэнцефалитный синдром продолжительностью до 18 мес. Постоянные последствия наблюдались у 11,3% пациентов: парезы спинномозговых нервов у 5, нарушение слуха у 6, дизартрия у 2 и тяжелое психическое расстройство у 1 пациента.

Факторы, определяющие тяжесть течения КЭ. Доля тяжелых случаев в Литве составляет 14,6%, сопоставима с данными из соседней Латвии (14,1%), выше, чем в Польше (7,6%), но ниже, чем в Словении (68%).

Течение КЭ и его отдаленные исходы зависят от *субтипа ВКЭ. Заболевание, вызванное европейским субтипом ВКЭ*, обычно имеет двухфазное течение, с тяжелым неврологическим дефицитом примерно у 10% пациентов и летальностью менее 1-2%. В Европе общий коэффициент летальности составил 0,5% в 2012–2016 гг. Летальность в литовском исследовании составила 0,7%, что аналогично латвийским, польским и немецким исследованиям. Абортивная форма КЭ встречается редко. Долгосрочные последствия выявляются у 50% взрослых пациентов. Инфекция *дальневосточным субтипом ВКЭ* часто вызывает заболевание с постепенным началом, более тяжелым течением, более высокими показателями тяжелых неврологических последствий и летальностью 20-40%. В Приморском крае России, где преобладает дальневосточный субтип ВКЭ, средний показатель летальности составил 33% для «очаговой формы» и 6,4% для «менингеальной формы» в течение 25 лет. Для *сибирского субтипа ВКЭ* имеется мало информации о клиническом течении заболевания. Летальность составляет 2–3%, и некоторые сообщения из России предполагают связь с хронической прогрессирующей формой КЭ. В Западной Сибири, где преобладает сибирский субтип ВКЭ, коэффициент летальности варьирует от 1,8% до 3% в течение 20 лет.

Опубликованные данные предполагают связь между **возрастом пациентов и тяжестью КЭ**. Заболевание, вызванное европейским ВКЭ, обычно протекает легче у детей, чем у взрослых. Тем не менее, случаи КЭ с тяжелым клиническим течением, необратимыми последствиями и даже летальным исходом описаны не только у взрослых, но и у детей. Преобладающей формой КЭ у детей и подростков является менингит. Обобщение 8 исследований 1169 детей с КЭ, опубликованных с 1963 по 2005 гг, показало, что менингит присутствовал у 802 (69%), менингоэнцефалит - у 356 (30%) и менингоэнцефаломиелит - у 11 (1%) пациентов. У 20 из 945 пациентов (2,1%) наблюдались отдаленные неврологические осложнения. Доступна ограниченная информация о взаимосвязи между возрастом и тяжестью КЭ у взрослых. Как показали недавние исследования, пожилой возраст является важным фактором риска тяжелого КЭ. В литовском исследовании пациенты с тяжелыми случаями были старше по сравнению с пациентами с нетяжелым КЭ (средний возраст 55 лет против 49 лет, $p < 0,0001$). Результаты одномерной и многомерной логистической регрессии показали, что каждые дополнительные 10 лет увеличивают риск тяжелого КЭ на 30%. Кроме того, пациенты с миелитом были старше по сравнению с пациентами с тяжелой формой менингоэнцефалита/энцефалита (средний возраст 60 лет по сравнению с 54 годами, $p = 0,05$), хотя анализ логистической регрессии не показал, что возраст является статистически значимым предиктором миелита среди пациентов с тяжелым КЭ. Риск тяжелого менингоэнцефалита/энцефалита увеличивается с возрастом, а риск чрезвычайно тяжелого миелита повышается к 60 годам.

В исследовании Lenhard et al. **мужской пол** был фактором риска тяжелого заболевания.

Проведено несколько исследований, изучающих генетические факторы, потенциально влияющие на течение и исход КЭ. Aukšė Mickienė et al продемонстрировали связь между развитием КЭ и полиморфизмами двух генов, модулирующих врожденный иммунный ответ. Первым генетическим фактором риска КЭ является делеция 32 в кодирующей области гена хемокинового рецептора 5 (CCR5). Распространенность гомозигот CCR5Δ32 была выше в когорте детей с КЭ (2,5%), чем в

контрольной группе (0%), что позволило авторам сделать вывод, что мутация CCR5Δ32 является фактором риска развития клинически манифестного КЭ как у детей, так и у взрослых, но не определяет тяжесть заболевания. Вторым фактором риска является миссенс мутация rs3775291 (G/A, Leu412Phe) в экзоне 4 гена Toll-подобного рецептора 3 (TLR3). В отличие от CCR5, полиморфизм гена TLR3 предрасполагает к развитию клинически манифестного КЭ только у взрослых и может быть связан с тяжестью заболевания.

Недавние исследования продемонстрировали **предикторы тяжелого заболевания**: сопутствующие заболевания, монофазное течение, СРБ более 30 мг/л, плеоцитоз более 500×10^6 /л, белок более 1 г/л в СМЖ, замедленный иммунный ответ IgG и патологические данные при компьютерной томографии, Vogovič et al. указали также на лейкоцитоз в крови; другие исследователи по данным логистической регрессии предполагают, что температура выше 40°C и признаки раздражения мозговых оболочек связаны с тяжелым заболеванием.

Диагностика. Пациентам с подозрением на КЭ необходимо выполнить люмбальную пункцию. В случае, когда не возможно исключить отек мозга (наличие нарушения сознания, очаговой неврологической симптоматики, брадикардии, судорог или отека диска зрительного нерва), перед проведением люмбальной пункции необходима нейровизуализация мозга для исключения состояний, которые могут повысить внутричерепное давление. Для КЭ характерен умеренно повышенный белок и мононуклеарный плеоцитоз в диапазоне от 6 до 1200×10^6 клеток/л, но нормальные уровни глюкозы и лактата.

Серологическая диагностика. Метод выбора для лабораторной диагностики КЭ - обнаружение в сыворотке специфических антител (АТ) классов IgM и IgG к ВКЭ с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). При этом IgM в сыворотке крови выявляются практически у всех пациентов во вторую фазу заболевания, в ряде случаев вместе с IgG. Редко в первом образце сыворотки обнаруживаются только IgM. В таких случаях второй образец сыворотки необходимо исследовать через 1-2 недели, потому что демонстрации только АТ IgM недостаточно для постановки диагноза.

СМЖ может быть исследована на наличие АТ, специфических к ВКЭ классов IgM и IgG, там АТ выявляются на несколько дней позже, чем в сыворотке, у половины пациентов в первые дни от начала заболевания, но почти у всех в течение 10 дней заболевания.

Необходимо учитывать некоторые ограничения при интерпретации серологических тестов. Специфические АТ IgM к ВКЭ могут быть обнаружены в течение нескольких месяцев (до 10 месяцев и дольше) после острой инфекции КЭ (а также у некоторых людей после первых двух доз первичной иммунизации) и могут привести к ошибочной интерпретации в случае другого заболевания/инфекции ЦНС в течение этого периода времени. АТ IgG к ВКЭ сохраняются в течение всей жизни и опосредуют иммунитет, предотвращающий симптоматическую реинфекцию. Из-за тесной антигенной связи между ВКЭ и другими флавивирусами перекрестно-реактивные АТ индуцируются инфекциями или вакцинациями. Это может стать диагностической проблемой у людей, вакцинированных против желтой лихорадки или японского энцефалита, а также у путешественников, заразившихся вирусом денге, Западного Нила или другими флавивирусами. Такие потенциальные проблемы при серодиагностике КЭ могут быть

решены путем количественного определения АТ IgM в одном образце сыворотки, взятом во время госпитализации. Высокие значения IgM (> 500 произвольных единиц) указывают на недавнюю инфекцию ВКЭ. Более низкие значения IgM могут потребовать анализа последующего образца и/или проведения реакции нейтрализации, чтобы исключить возможность длительного персистирования АТ IgM после инфекции или поствакцинальных АТ, а также перекрестно-реактивных АТ IgM.

Тщательность при интерпретации серологических данных также необходима пациентам с менингоэнцефалитом или менингитом, которые были вакцинированы против КЭ. У большинства пациентов с прорывом в вакцинации серологический ответ отличается от такового у не вакцинированных лиц с КЭ, и, следовательно, случаи прорыва в вакцинации могут быть упущены. Эти случаи характеризуются отсроченным развитием специфического ответа IgM (в течение первой недели менингоэнцефалитической фазы специфические АТ IgM к ВКЭ обычно не обнаруживаются), что связано с быстрым увеличением специфических сывороточных АТ IgG. Для надежного диагноза КЭ у лиц, ранее вакцинированных против КЭ, требуется демонстрация интратекального синтеза АТ.

ПЦР. К моменту появления неврологических симптомов ВКЭ уже исчезает из крови (вирус присутствует в крови в начальной, но не в менингоэнцефалитической фазе заболевания) и лишь в очень редких случаях присутствует в СМЖ (что обусловлено внутриклеточной локализацией возбудителя и отсутствием очагов некроза вещества мозга). Следовательно, выделение ВКЭ из крови и обнаружение вирусной РНК с помощью ПЦР в крови и СМЖ пациентов с КЭ имеют ограниченную диагностическую ценность даже при развившихся поражениях ЦНС и, как правило, не используются в клинической практике.

ПЦР-анализ ограничен начальной фазой заболевания, так как позволяет при выраженной вирусемии детектировать генетический материал (РНК) вируса в крови и может быть полезным методом в дифференциальной диагностике лихорадочного заболевания, возникающего после укуса клеща в районах, где присутствует несколько клещевых инфекций.

При посмертных исследованиях (ПЦР) образцов ткани головного мозга описано накопление вирусных частиц преимущественно в коре головного мозга и мозжечка, базальных ганглиях, таламусе, черной субстанции, мосте, продолговатом и спинном мозге. В нескольких описанных случаях РНК ВКЭ была обнаружена в моче с помощью ПЦР во 2-й фазе КЭ. Тем не менее, ценность этого диагностического подхода требует дальнейшей оценки.

КТ головного мозга считается менее чувствительной, чем МРТ для диагностики энцефалита, но рекомендуется в экстренных случаях перед люмбальной пункцией при подозрении на отек мозга или в целях дифференциальной диагностики, если МРТ недоступна. Типичные изменения при КЭ включают гиподенсивные области, главным образом, в базальных ганглиях и таламусе.

МРТ головного и спинного мозга является предпочтительным методом визуализации при КЭ, может выявить разнообразную патологию примерно у 20% пациентов. Оптимальное время для МРТ (примерно десятый день заболевания) коррелирует с оптимальной детектируемостью IgM и IgG АТ в СМЖ.

Поскольку вирус проявляет особую склонность к базальным ганглиям и таламусу, МРТ головного мозга обычно выявляет участки повышенной интенсивности сигнала в T2-

взвешенном (T2W) режиме с характерной локализацией (базальные ядра, таламус, ножки мозга, ствол мозга). Наиболее часто поражаемой областью мозга является таламус, поражения могут быть односторонними или двусторонними, мультифокальными или более диффузными по характеру. Рисунки 2,3 демонстрируют типичные морфологические изменения ЦНС при инфицировании ВКЭ. Наиболее распространенными последовательностями, которые выявляют патологические поражения, являются T2W и FLAIR-изображения, хотя некоторые авторы отмечают, что T1W изображения с контрастным усилением могут выявить больше морфологических изменений в ЦНС.

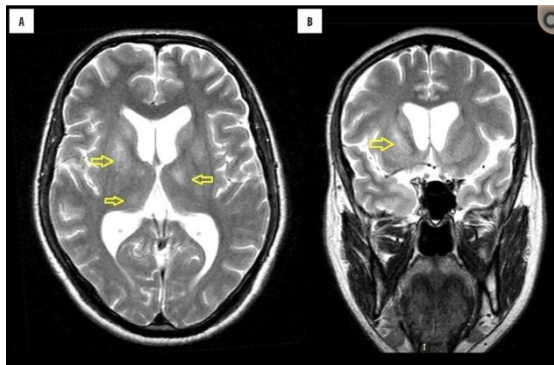


Рисунок 2 – T2-взвешенное изображение МРТ демонстрирует двустороннее гиперинтенсивное поражение внутри лентикулярного ядра, внутренней капсулы и таламуса (стрелки)*

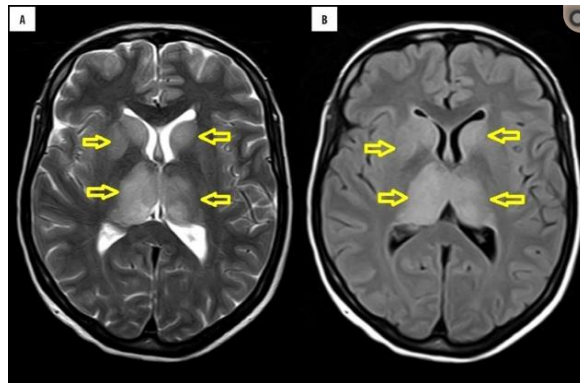


Рисунок 3 – T2-взвешенное изображение МРТ (А) и изображение FLAIR (В) демонстрирует двустороннее гиперинтенсивное поражение в базальных ганглиях и таламусе (стрелки)*

*Источник: Zawadzki R., Garkowski A., Kubas B. et al Evaluation of Imaging Methods in Tick-Borne Encephalitis Pol J Radiol. 2017; 82: 742–747.

ВКЭ имеет особое сродство с серым веществом, включая клетки передних рогов спинного мозга, и примерно в 10% случаев у пациентов развиваются симптомы миелорадикулита с прогрессирующим вялым парезом конечностей и туловища. У пациентов с миелитом и радикулитом МРТ позвоночника демонстрирует сигналы повышенной интенсивности на T2W изображениях в спинном мозге с преимущественной локализацией в передних рогах.

Хотя результаты МРТ при КЭ аналогичны другим заболеваниям ЦНС, поражение таламуса, базальных ганглиев, мозжечка и передних рогов спинного мозга может указывать на КЭ в соответствующих клинических условиях. Дифференциальная диагностика изменений МРТ должна включать токсическое повреждение мозга из-за отравления угарным газом, метанолом и цианидом, гипоксическую ишемическую энцефалопатию, болезнь Крейтцфельда-Якоба, болезнь Ли, болезнь Вильсона, осмотический миелолиз, энцефалопатию Вернике, нейродегенерацию с накоплением железа в мозге, венозный тромбоз, артериальная окклюзия, нейроболезнь Бехчета, другие флавивирусные инфекции (например, японский энцефалит, лихорадка Западного Нила и энцефалит долины Мюррея), церебральный токсоплазмоз, первичная лимфома ЦНС, первичная двусторонняя таламическая глиома и нейрофиброматоз 1 типа.

Определение случая и критерии диагностики КЭ. Определение случая и критерии диагностики КЭ были учреждены ECDC для информирования сети Community network и утверждено в Commission Implementing Decision of the European Parliament and of the Council в 2012 г. Целевая группа European Academy of Neurology (EAN) по КЭ

предлагает использовать комбинированные диагностические критерии, основанные на определении случая и клинических проявлениях (табл. 3).

Случай КЭ определяется следующими **диагностическими критериями** (табл.4):

- ✓ наличие клинических признаков менингита, менингоэнцефалита или менингоэнцефаломиелита
- ✓ эпидемиологический анамнез
- ✓ плеоцитоз в СМЖ ($> 5,9 \times 10^6$ клеток/л)
- ✓ демонстрация недавней инфекции ВКЭ на основании обнаружения специфических АТ класса IgM и IgG в сыворотке крови.

Принято классифицировать случаи КЭ как подтвержденный или вероятный. **Подтвержденный случай КЭ** - это любое лицо, имеющее клинические и лабораторные критерии подтвержденного случая (табл.4). **Вероятный случай КЭ** - любой человек, удовлетворяющий клиническим критериям, имеющий характерные изменения в СМЖ, у которого однократно выявлены специфические IgM к ВКЭ в одном образце сыворотки или любой человек соответствующий клиническим критериям и результатам СМЖ, имеющий характерный эпидемиологический анамнез. Для надежной диагностики КЭ у лиц, ранее вакцинированных против КЭ, необходима демонстрация интратекального синтеза АТ к ВКЭ.

Таблица 3 - Клинические, эпидемиологические и лабораторные критерии КЭ

Клинические критерии:	любой человек с симптомами/признаками воспаления ЦНС (например, менингит, менингоэнцефалит, энцефаломиелит) плеоцитоз $> 5 \times 10^6$ клеток/л
Эпидемиологические критерии:	укус клеща в эндемичном по ВКЭ регионе или общий источник (непастеризованные молочные продукты)
Лабораторные критерии для подтвержденного случая (не менее одного из следующих пяти):	1) специфичные IgM и IgG АТ к ВКЭ в сыворотке 2) специфические IgM АТ к ВКЭ в СМЖ 3) сероконверсия или четырехкратное нарастание специфических IgG АТ к ВКЭ в парных образцах сыворотки 4) обнаружение РНК ВКЭ в крови с помощью ПЦР 5) выделение культуры ВКЭ из клинического образца
Лабораторные критерии для вероятного случая:	обнаружение специфических IgM АТ к ВКЭ в одном образце сыворотки

Таблица 4 - Критерии диагностики КЭ: определение случая

	Подтвержденный КЭ	Вероятный КЭ	
Клинические критерии	симптомы воспаления ЦНС: менингит, менингоэнцефалит или энцефаломиелит +	симптомы воспаления ЦНС: менингит, менингоэнцефалит или энцефаломиелит +	симптомы воспаления ЦНС: менингит, менингоэнцефалит или энцефаломиелит +
Эпидемиологическая связь	да	да	нет
Результаты СМЖ	плеоцитоз $> 5 \times 10^6$ клеток/л +	плеоцитоз $> 5 \times 10^6$ клеток/л +	плеоцитоз $> 5 \times 10^6$ клеток/л +
Микробиологические /серологические критерии	специфические АТ к ВКЭ IgM и IgG в сыворотке; или специфические АТ к ВКЭ IgM в СМЖ; или сероконверсия или	нет	специфические АТ к ВКЭ IgM в одном образце сыворотки

	Подтвержденный КЭ	Вероятный КЭ	
	четырёхкратное увеличение АТ IgG, специфических к ВКЭ, в парных образцах сыворотки; или обнаружение РНК ВКЭ в клиническом образце		

Клещевой энцефалит у детей

Согласно эпидемиологическим данным, заболеваемость КЭ ниже у детей младшего возраста по сравнению с детьми старшего возраста, у детей в десять раз ниже, чем у взрослых (Kaiser, 2016). По данным European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) 15% от зарегистрированных случаев КЭ в Европе приходится на возраст < 19 лет. В исследованиях, проведенных в Эстонии, Германии, Словении и Швеции, которые включали пациентов с КЭ всех возрастных групп, доля детей в возрасте до 14 лет колебалась от 10 до 16% (Epstein and Kutsar, 2009; Grgic-Vitek and Klavs, 2011; Holmgren, Forsgren, 1990; Kaiser, 2002; Tomažič et al., 1996). Ежегодная заболеваемость КЭ у детей <15 лет в эндемичных районах варьирует в пределах от 0,25 до 17,6 на 100 тыс. ВКЭ чаще поражает школьников (средний возраст - 9 лет), но зарегистрированы случаи заболевания и у младенцев в возрасте от 2 недель (Fritsch et al., 2008; Grubbauer et al., 1992; Iff et al., 2005; Jones et al., 2007; Kosina et al., 2008; Leistner and Dahlem, 2011; Stahelin-Massik et al., 2008). В 2014/2015 гг. ECDC сообщило о 5 случаях КЭ у младенцев (по одному из Австрии, Германии, Польши, Словакии и Швеции).

Остается вопрос, связаны ли более низкие показатели заболеваемости КЭ у детей с меньшим воздействием или со сниженным риском развития манифестного заболевания (Arnez and Avsic-Zupanc, 2009; Lindquist, 2014; Ruzek et al., 2010). Поскольку младенцы и дети ясельного возраста не могут выразить словами свои симптомы, которые часто неспецифичны, $\geq 26\%$ инфекций у них остается недиагностированными (Engman et al., 2012; Hansson et al., 2011; Lindquist and Vapalahti, 2008; Lindquist, 2008). Meyer et al. (2010) отмечает, что до 20% педиатрических пациентов с КЭ имели «лихорадку без очага, без неврологических симптомов, но с двухфазным течением, головной болью и ухудшением общего состояния». Поскольку в эндемичных районах Европы КЭ является наиболее распространенным лихорадочным заболеванием после укусов клещей, обуславливает около 10% случаев энцефалита у детей, многими авторами высказано предложение выполнять серологическое исследование на КЭ при двухфазном течении любого лихорадочного заболевания, появлении любых необъяснимых, нехарактерных острых симптомах, связанных с ЦНС (Sundin et al., 2012).

Клинический спектр инфекции, вызванной ВКЭ варьирует от бессимптомного течения (около 30% инфицированных), лихорадочных форм (около 30%) до заболевания ЦНС с синдромом менингита, энцефалита или энцефаломиелиита, с геми- или тетрапарезом.

Инкубационный период КЭ обычно варьирует от 4 до 28 дней (Zajkowska et al., 2011; Günther et al., 1997; Kaiser, 2008; Roggendorf et al., 1981) (в среднем 10 дней) (Logar et al., 2000; Kaiser, 2016). У детей, если заболевание протекает манифестно, чаще появляются неспецифические симптомы, такие как лихорадка ($> 38^{\circ}\text{C}$ (100% пациентов), головная

боль и менингеальные признаки (93%), утомляемость (91%) и рвота (88%) (Arnez and Avsic-Zupanc, 2009; Lesnicar et al, 2003).

Большинство исследований, кроме небольшого шведского (ретроспективное исследование, в котором участвовали 38 пациентов с КЭ в возрасте <16 лет, показало, что менее 60% детей имели двухфазное течение), зафиксировали двухфазный курс течения заболевания у подавляющего большинства пациентов. В одном отчете указано, что оно реже наблюдается у детей дошкольного возраста (Hansson et al., 2011), в то время как в другом задокументировано двухфазное течение у 90% детей по сравнению с 77% взрослых ($P=0,33$) (Logar et al., 2000). Если наблюдается двухфазное течение, то, как и у взрослых, первая фаза проявляется в среднем через 12 дней (7-14 дней) после укуса клеща как острое неспецифическое лихорадочное заболевание (лихорадка $> 38^{\circ}\text{C}$ и головная боль зарегистрированы у $\geq 85\%$ (Fritsch et al., 2008; Lesnicar et al., 2003; Logar et al., 2000). Доля педиатрических пациентов с утомляемостью, адинамией, недомоганием, рвотой, болью в животе и симптомами со стороны верхних дыхательных путей варьировали от 15 до 90%; реже упоминается артралгия (Fritsch et al., 2008; Lesnicar et al., 2003). Продромальные неспецифические симптомы фазы 1 длятся от 1–6 дней (Lesnicar et al., 2003), до ≤ 14 дней в других исследованиях (Fritsch et al., 2008; Krbkova et al., 2015). Вторая фаза встречается у 5–30% детей, у которых развилась начальная неспецифическая фаза заболевания; она начинается через 2–10 дней после окончания первой с повторения лихорадки.

Заболевание, вызванное европейским субтипом ВКЭ, обычно протекает легче у детей, чем у взрослых. В исследовании Krawczuk K. et al., включавшем 68 польских детей, проявления КЭ с поражением нервной системы, у детей были более легкими (менингит регистрировался у 97%) по сравнению со взрослыми (менингоэнцефалит и менингоэнцефаломиелит зарегистрированы в 49,26% случаев). Основываясь на итогах 8 исследований (с 1963 по 2005 годы) 1169 детей с КЭ в форме нейроинфекции, Arnez et al. показали, что у детей чаще развивается менингит (69%), менингоэнцефалит (30%) и только у небольшой подгруппы - менингоэнцефаломиелит и радикулит (1%) (85% детей с менингоэнцефалитом были старше 7 лет). Миелитическая форма встречается редко, обычно ассоциирована с менингоэнцефалитом и проявляется вялым параличом при поражении мотонейронов, корешков или периферических нервов. Чаще вялые параличи развиваются на 3-4-е сутки заболевания, реже – на 1-2 –е сутки; обычно отмечается нарастание их в течение 2 часов, иногда 3 недель, что свидетельствует о продолжающемся воспалительном и нейроаллергическом процессе в ЦНС, несмотря на ликвидацию общеинфекционных симптомов. Развитию вялых параличей нередко предшествуют сильные мышечные и невралгические боли, которые могут держаться не только в остром периоде, но и сохраняться длительное время в периоде реконвалесценции (до 6 месяцев и более). Результаты лабораторных исследований и диагностические критерии схожи с таковыми у взрослых.

Аналогично взрослым, МРТ демонстрирует поражения в белом и сером веществе мозга включая базальные ганглии, а также кортикально. В литературе имеются только единичные описания результатов МРТ у детей с КЭ. Schmolck et al. описали 19 педиатрических пациентов с КЭ, 4 из которых прошли МРТ в острой фазе заболевания. У одного ребенка было гиперинтенсивное одностороннее поражение правой ножки головного мозга на T2W изображениях, у другого - в правом таламусе, еще у одного -

двусторонние поражения таламуса, простирающиеся вперед к правой головке хвостатого ядра и вовлекающие левую ножку головного мозга. В этом случае контрольная МРТ, проведенная через 5 месяцев, выявила стойкое поражение левого таламуса. В другом сообщении 6-недельный младенец с клещевым менингоэнцефалитом имел кортико-подкорковую локализацию гиперинтенсивного сигнала на T2W изображениях и усиление контраста в обеих лобных долях, а также дискретное лептоменингеальное усиление. Jones et al. задокументировали случай КЭ с кортикальными и подкорковыми изменениями в левой затылочно-теменной доле на T2W изображениях и с усилением контраста над левой височной долей. Horgel et al. описали случай КЭ у 9-месячного мальчика, T2W изображения показали гиперинтенсивное поражение в левой скорлупе.

Прогноз у большинства детей с КЭ хороший. Серьезные последствия (например, летальный исход или тяжелая неврологическая инвалидность) описаны, но наблюдаются редко (Fritsch P et al., 2008). В литературе сообщалось о летальных исходах у детей с КЭ: 15-летнего мальчика в Западной Богемии в Чехии (Pazdiora et al., 2012), 15-летняя девочка в Швейцарии после укуса клеща между первой и второй дозой вакцины против КЭ (Brauchli et al., 2008); 12-летний ребенок (Lindquist, 2008); 11-летний мальчик в Klagenfurt, который в начальной стадии заболевания перенес аппендэктомию (Hellwig et al., 1983).

В исследованиях, в которых сравнивались исходы в разных возрастных группах в отношении неврологических последствий, прогноз у детей лучше, чем у взрослых (Kaiser, 2000; Lesnicar et al., 2003). Частота неврологических осложнений колеблется от 0 до 10%. Ранние исследования пришли к выводу, что стойкие неврологические последствия встречаются редко. Только небольшая группа детей (большинство старше 6 лет) с КЭ имеют значительные неврологические последствия, такие как сохраняющиеся судороги или очаговые неврологические признаки. В двух словенских исследованиях сообщалось о 10% в целом, 4% для тяжелых исходов (Rakar, 1993) и 2% (Cizman et al., 1999), соответственно; в последнем было отмечено, что этим детям было не менее 11 лет. В двух австрийских и одном швейцарском исследованиях сообщалось о 2% педиатрических пациентов с неврологическими осложнениями (Fritsch et al., 2008; Stahelin-Massik et al., 2008; Zenz et al., 2005). В немецком опросе был зафиксирован уровень 6% (Kaiser, 2006). 17-дневный новорожденный с КЭ оставался с тяжелым поражением в возрасте 1 года (Jones et al., 2007; Stahelin-Massik et al., 2008).

До половины детей жаловались на головную боль и/или утомляемость в течение ≤ 6 месяцев (Krbkova et al., 2015). Другие группы сообщили о гораздо меньшем количестве таких жалоб (Cizman et al., 1999; Rakar, 1993).

Нет крупных реестров или проспективных исследований наблюдения долгосрочных неврологических и нейропсихологических исходов у детей с КЭ. Два небольших исследования сообщили об исходах у детей с КЭ. В исследовании Schmolck H et al. (2005), все 19 детей, которые были частью более крупной проспективной когорты детей с КЭ в Германии, имели значительное снижение внимания, концентрации и психомоторной скорости по сравнению с контрольной группой (применялся адаптированный стандартный неврологический профиль В.С.Л.Товуэна). Более половины детей (58%) имели замедление фоновой активности на ЭЭГ примерно через 3 года (от 0,5 до 11 лет), хотя ни у одного из них не было серьезных неврологических или нейропсихологических последствий. В исследовании Engman et al., наблюдавшем в течение года 8 детей после КЭ, показано, что дети с КЭ достоверно чаще предъявляли

субъективные жалобы, такие как усталость, головная боль или раздражительность, по сравнению с контрольной группой или детьми с нейроборрелиозом. В долгосрочном наблюдении детей с КЭ (n=55) в Швеции, 2/3 испытывали проблемы с когнитивной функцией, головную боль, утомляемость и повышенную возбудимость.

Лечение. КЭ следует рассматривать у каждого пациента с менингитом, энцефалитом или миелитом в эндемичной по ВКЭ зоне; диагноз, более вероятен, когда в анамнезе имеется указание на укус клеща, который произошел в течение инкубационного периода, или употребление непастеризованных молочных продуктов. Пациенты с тяжелым энцефалитом должны эмпирически лечиться ацикловиром внутривенно (10 мг/кг три раза в сутки) до тех пор, пока не будет исключен энцефалит, вызванный вирусом простого герпеса.

В настоящее время не существует одобренных противовирусных лекарственных средств для лечения КЭ. Консенсус EAN не рекомендуют применение специфического противоклещевого иммуноглобулина ни для постэкспозиционной профилактики после укуса клеща, ни при тяжелых формах КЭ. Согласно описанию отдельных клинических случаев, возможную терапевтическую пользу при тяжелом КЭ может иметь введение внутривенного иммуноглобулина. Отчет о случае пациента с тяжелым КЭ, у которого значительно улучшилось состояние после применения высоких доз внутривенных иммуноглобулинов на поздних стадиях заболевания, и сообщение об успешном лечении энцефалита, вызванного другими арбовирусами, высокими дозами внутривенных иммуноглобулинов, побудили Růžek et al. предложить проведение рандомизированного контролируемого исследования эффективности высоких доз внутривенных иммуноглобулинов у пациентов с тяжелым КЭ. Такое предложение не следует интерпретировать как показание к лечению КЭ иммуноглобулинами.

Каждый пациент с потенциально опасным для жизни течением менингоэнцефалита, энцефалита или миелита должен быть госпитализирован и лечиться в отделении интенсивной терапии (ОИТ). У пациентов с нервно-мышечным параличом, приводящим к дыхательной недостаточности, необходима немедленная госпитализация в ОИТ, интубация и искусственная вентиляция легких (ИВЛ). В большом проспективном немецком исследовании 12% пациентов лечились в ОИТ, 5% требовалась вспомогательная вентиляция легких. Среди словенских пациентов с КЭ, госпитализированных в Университетский медицинский центр Любляны в период с 2000 по 2004 гг, 6,9% были помещены в ОИТ и 22,5% из них нуждались в ИВЛ.

Если клинические признаки и симптомы, ЭЭГ и/или нейровизуализация указывают на повышенное внутричерепное давление (ВЧД) или эпилептический статус, необходим мониторинг ВЧД, контроль температуры и, если возможно, постоянный мониторинг ЭЭГ.

Синдромальное лечение рекомендуется проводить по общепринятым протоколам.

Отек мозга – потенциальное осложнение острого вирусного энцефалита, которое ухудшает клиническую картину и предвещает плохой неврологический исход. Осмотерапия в виде болюсов, ограниченная периодом максимум 1-2 дня, рассматривается в рекомендациях по лечению КЭ.

В литературе нет однозначного мнения в отношении обоснованности назначения дексаметазона при КЭ. Показано, что глюкокортикостероиды (ГКС) не следует применять рутинно. Было продемонстрировано, что использование дексаметазона приводит к уменьшению отека мозга при остром вирусном энцефалите. В странах Балтии и

некоторых странах Восточной Европы пациенты с КЭ довольно часто получают ГКС. Использование ГКС основано на впечатлении, что они вызывают хороший и быстрый клинический ответ у пациентов с КЭ, но подтверждение этого в контролируемых исследованиях было ограничено. Есть мнение, что ГКС удлиняют течение заболевания. В литовском исследовании Mickiene A. et al (2002) ГКС получали 39,7%, 70,7% и 100% пациентов с легкой, средней и тяжелой формой соответственно: госпитализация была достоверно более длительной по сравнению с пациентами, которые получали только симптоматическое лечение. В группе польских пациентов (Czupryna P. et al, 2011) с КЭ дексаметазон применялся у 54,8% с менингитом, у 69,6% с менингоэнцефалитом и у 78,3% с менингоэнцефаломиелитом: продолжительность госпитализации была достоверно дольше только у пациентов, получавших дексаметазон > 10 дней.

Профилактика клещевого энцефалита

Постконтактная профилактика (пассивная иммунизация)

Постконтактная профилактика КЭ (введение специфического иммуноглобулина) после укуса клеща в настоящее время не рекомендуется.

Исторически сложилось так, что иммуноглобулины, содержащие γ -глобулин против ВКЭ, использовались в качестве профилактики КЭ в течение 96 часов после укуса клеща в эндемичных регионах (постконтактная профилактика). Однако из-за сообщений, указывающих на более тяжелое течение заболевания у детей, получавших иммуноглобулин (Kluger G. et al, 1995; Waldvogel K. et al, 1996), и из-за того, что защита была довольно ненадежной, от использования иммуноглобулинов (пассивная иммунизация) в Европейском Союзе отказались. Тем не менее, согласно исследованиям Pen'evskaia NA et al (2010) в России, своевременное однократное введение специфического иммуноглобулина в дозе 0,05 мл/кг массы тела оказывало защитное действие примерно в 80% случаев.

Активная иммунизация

Согласно позиции ВОЗ - иммунизация является наиболее эффективным подходом по профилактике КЭ. Поскольку заболеваемость КЭ может значительно варьировать между и даже внутри географических регионов, стратегии иммунизации населения должны базироваться на оценках риска, проведенных в странах, областях или районах, и должны соответствовать местным эпидемиологическим ситуациям.

Показания для иммунопрофилактики КЭ (ВОЗ, 2011):

✓ в высокоэндемичных (согласно определению ВОЗ, ≥ 5 случаев на 100 000 населения в год) регионах, вакцинация должна быть предложена для всех возрастных групп, включая детей старше года. Поскольку заболевание имеет склонность проявляться в более тяжелой форме среди лиц в возрасте старше 50-60 лет, эти лица представляют собой важную целевую группу для иммунизации.

✓ в регионах со средней эндемичностью (1–5 случаев на 100 000 в год) вакцинация должна быть предложена для лиц с высоким риском инфицирования КЭ, а также для детей и пожилых людей.

✓ в районах, где КЭ встречается редко (<1 случай на 100 000 в год), рекомендуется следующим группам населения с высоким риском развития КЭ: а) лицам, занимающимся активным отдыхом на открытом воздухе; б) всем специалистам, работающим на открытом воздухе, особенно в зеленых зонах; в) лицам (старше года),

путешествующим в эндемичные районы, если деятельность во время их посещения может представлять опасность укуса клеща.

В мире доступно шесть вакцин против КЭ: одна лицензирована European Medicines Agency (ЕМА) через процедуру взаимного признания (FSME-IMMUN [Baxter, Австрия/Pfizer]), одна лицензирована в 22 странах Европы (Encerpur [Novartis, Германия /GSK Vaccines]), 2 лицензированы в России и некоторых странах бывшего СССР (Клещ-Э-Вак [ФГБНУ "ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН", Россия], EnceVir [Microgen, Россия]) и одна лицензирована в Китае (SenTaiBao [Чанчунь, Китай]). Характеристики вакцин представлены в табл. 5.

На территории Республики Беларусь разрешены к применению вакцины «EnceVir» и «Клещ-Э-Вак», их характеристика и схемы введения представлены в табл. 5.

Курс профилактической иммунизации против КЭ состоит из 2-х прививок, выполняемых с интервалом 1-7 месяцев. Курс вакцинации (две прививки) можно проводить в течение всего года, в том числе и в летний период (эпидсезон), но не позднее, чем за две недели до посещения очага КЭ. Наиболее оптимальный интервал между первой и второй прививками – 5-7 месяцев (первую прививку рекомендуют делать в октябре-ноябре, а вторую в марте-апреле). Две дозы вакцины необходимы для синтеза достаточного уровня АТ, циркулирующих в крови, что помогает защитить от ВКЭ на один сезон. Третья доза вакцины обеспечивает более длительную (в течение, по меньшей мере, трех лет) защиту за счет повышения уровня АТ и В-клеток памяти. Первая бустерная доза требуется через 3 года после первичного курса иммунизации для поддержания необходимого уровня циркулирующих в сыворотке крови АТ. Последующие бустерные дозы необходимы каждые 3-5 лет вне зависимости от возраста.

Для экстренной профилактики интервал между первой и второй дозами вакцины может быть сокращен до 14 дней. Полный курс вакцинации должен быть завершен за 14 дней до посещения природного очага.

Более подробно с инструкцией по применению вакцин «EnceVir» и «Клещ-Э-Вак» можно ознакомиться на сайте gsech.by.

С учетом существующих рекомендаций и заболеваемости на территории нашей страны, безусловно, речь не идет о рутинной вакцинации против КЭ, которая рекомендуется в гиперэндемичных регионах (заболеваемость > 5 на 100 тыс. населения) по КЭ, но должна быть рассмотрена в некоторых районах Гродненской области, а также путешествующим (в т.ч. дети ≥ 1 года) в гиперэндемичные районы.

Таблица 5 – Вакцины против вируса клещевого энцефалита

вакцина	Encerpur Encerpur Children	FSME- IMMUNE/TicoVac FSME- IMMUNE/Junior/ TicoVac chilgren	Клещ-Э-Вак Клещ-Э-Вак для детей от 1 до 16 лет	EnceVir EnceVir Neo детский
штамм ВКЭ	Европейский: R23	Европейский: Найдорф	Дальневосточный: Софьин	Дальневосточный:205
Антиген	1,5 мг (взрослые) 0,75 мг (дети)	2,4 мг (взрослые) 1,2 мг (дети)	0,5-0,75 мг	2-2,5 мг
адъювант	алюминия гидрохлорид	алюминия гидрохлорид	алюминия гидрохлорид 0,4 мг	

вакцина	Encepur Encepur Children	FSME- IMMUNE/TicoVac FSME- IMMUNE/Junior/ TicoVac chilgren	Клещ-Э-Вак Клещ-Э-Вак для детей от 1 до 16 лет	EnceVir EnceVir Neo детский
стабилизатор	сахароза	человеческий альбумин	человеческий альбумин 0,25 мг	человеческий альбумин
ингредиенты	гентамицин неомицин хлортетрациклин	формальдегид	сахароза, натрия хлорид, триметамол	формальдегид, протамин сульфат
Календарь после первой дозы вакцины				
вторая доза	1-3 месяца	1-3 месяца	1-7 месяцев	5-7 месяцев
третья доза	9-12 месяцев	5-12 месяцев	12 месяцев	12 месяцев
Первый бустер	3 года	3 года	3 года	3 года
Последующие бустеры	5 лет (3 года для пациентов > 50 лет)	5 лет (3 года для пациентов > 60 лет)	3 года	3 года

3. ЛИХОРАДКА ЗАПАДНОГО НИЛА

A92.3 Лихорадка Западного Нила

Вирус лихорадки Западного Нила (West Nile virus – WNV) впервые описан в 1937 г. и назван в честь района в Уганде, где он был обнаружен.

Природные очаги WNV зарегистрированы практически повсеместно в Африке, Ближнем Востоке, Австралии, Европе, Азии и на Американском континенте. Первые случаи заражения WNV в Европе зарегистрированы у людей и лошадей в 1950-х и 1960-х гг. Линия 1 была единственной, циркулирующей в Европе до 2004 г., когда линия передачи 2 типа была идентифицирована в Венгрии, после чего она распространилась в другие страны. С 2010 г. наблюдается географическое расширение с заметной сезонностью трансмиссии с июня по ноябрь. В настоящее время линия 2 ответственна за большинство случаев заболевания людей в Европе (Chancey C. et all, 2015). С 2010 по 2020 гг. местные случаи заболевания людей выявлялись ежегодно в странах ЕС/ЕЭП, с двумя крупными вспышками в 2010 г. (391 случай) и в 2018 г. (1615 случаев). В течение сезона 2020 г. страны ЕС/ЕЭЗ и соседние с ЕС страны зарегистрировали 336 местных случаев заражения людей WNV.

Основным переносчиком WNV в Европе являются комары *Culex pipiens*. Птицы служат резервуаром и местом репликации вируса (самый высокий уровень вирусемии (длится до недели) наблюдается у семейства воробьиных: вороны, воробьи, сойки); люди, лошади и другие млекопитающие являются тупиковыми хозяевами WNV, поскольку уровень вирусемии у них не способствуют передаче комарам, чтобы продлить цикл репликации и дальнейшее распространение вируса.

Первым штаммом WNV, выделенным в Беларуси явился штамм «48-ЗН-Тремля», названный по наименованию местности (рыбхоз Тремля Петриковского района Гомельской области), где он был изолирован из внутренних органов скворцов в апреле

1985 г. на весеннем пролете. Позже вирус был выделен от кровососущих комаров рода *Aedes* и из крови лихорадящего больного, была выявлена идентичность полученных изолятов между собой. Было показано, что на территории Республики Беларусь циркулирует популяция WNV, близкородственная африканскому варианту. Обширными иммуносерологическими исследованиями, проводимыми в период 1980-1999 гг., установлено наличие специфических АТ к вирусу в крови людей (1,7-15,4%), КРС (0,6-5,8%), мелких диких млекопитающих (2,9-6,8%) и птиц (6,5-16,7%). Это указывает на наличие условий для распространения вируса на всей территории Беларуси. Присутствие антигена WNV выявлено в комарах родов *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, мошках рода *Boopthora* и клещах *Ixodes ricinus*. Однако основную роль в циркуляции WNV в природных очагах на территории Беларуси играют кровососущие комары и птицы. Самойловой Т.И. и др. при анализе зараженности кровососущих комаров Беларуси за период 2014–2016 гг., установлено, что антиген WNV (методом ИФА) выявляется в среднем у 8,7%; а в 2017 г. РНК WNV (методом ПЦР) - в среднем у 6% исследованных комаров (в том числе: в Могилевской области – 6,25%; в Гродненской – 10%; в Минской – 7,14%; в Гомельской – 20%; в Витебской, Брестской областях и г. Минске РНК WNV не была обнаружена). Антиген и РНК WNV обнаруживается в кровососущих комарах всех исследуемых родов (*Aedes*, *Anopheles* и *Culex*), при этом наиболее высокий процент (9,5 (РНК)-10,4% (антиген)) - в комарах рода *Anopheles*.

На основании проведенных исследований была составлена карта-схема распространения WNV в Беларуси, согласно которой вирус циркулирует на всей территории республики, особенно в южной ландшафтно-климатической зоне; территорию Республики Беларусь Самойлова Т.И. и др. в 2019 г. отнесли к зоне риска передачи WNV для человека уровня 3b в соответствии с методическим руководством экспертов ECDC, т.е. получены данные о циркуляции WNV с обнаружением в комарах и птицах в первый период текущего сезона (май-июнь-июль). Это должно вызвать настороженность со стороны органов здравоохранения и ветеринарной службы республики для усиления мероприятий по эпидемиологическому надзору за инфекцией, вызванной WNV (WNV).

Клинические проявления WNV.

Инкубационный период при WNV варьирует от 2 до 14 дней. WNV у людей, может различаться по проявлениям: от бессимптомного течения (до 70-80%) до лихорадки Западного Нила (West Nile fever - WNF) (20-40%) или нейроинвазивного заболевания Западного Нила (West Nile neuroinvasive disease - WNND) (до 1% случаев).

Выявлены факторы, которые влияют на вариацию клинической картины WNV: возраст, физиологический статус пораженного хозяина, штамм вируса, тропизм вируса. Пожилой возраст, мужской пол, сопутствующие заболевания (иммуносупрессия, диабет, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания почек) являются факторами риска развития WNND. Пожилые люди более восприимчивы, чем молодые. Риск заражения повышается в 1,5 раза на каждые 10 лет. Было продемонстрировано, что пациенты старше 75 лет часто умирают от WNV, и это можно объяснить старением врожденного иммунитета (макрофаги, цитокины (интерферон I типа) и TLR 3-опосредованные противовирусные пути, что приводит к повышенной восприимчивости к вирусным инфекциям, включая WNV). У лиц с ослабленным иммунитетом риск заражения и смерти от WNV в 40 раз выше.

WNF: симптомы включают лихорадку выше 38,5⁰С, головную боль, общую усталость, миалгии, артралгии. Часто отмечаются желудочно-кишечные симптомы (рвота, тошнота и анорексия), диффузная пятнистопапулезная сыпь, лимфаденопатия и гепатоспленомегалия. При WNF как и при многих вирусных заболеваниях, может регистрироваться лейкопения.

WNND может проявляться в виде менингита, энцефалита и, реже, острого вялого паралича (ОВП) (Hasbun et al., 2018).

Менингит, вызванный WNV клинически неотличим от вирусного менингита другой этиологии и обычно проявляется лихорадкой, головной болью, светобоязнью и ригидностью затылочных мышц. При люмбальной пункции определяются изменения в СМЖ, характерные для серозных вирусных менингитов: лимфоцитарный плеоцитоз с колебаниями от 50 до 1 000 клеток в 1 мкл, уровень белка нормальный, в редких случаях слегка повышенный. В исследовании Tyler K.L. et al (2006) пациенты с WNV-менингитом имели среднее значение цитоза в СМЖ 226 клеток/мкл (у 8% отмечен цитоз > 500 клеток/мкл), нейтрофилы составили в среднем 41%; у 16% регистрировался белок ≥ 1 г/л. Менингит в большинстве случаев характеризуется среднетяжелым течением и благоприятным исходом.

Если WNV проникает в мозг, он обычно поражает базальные ганглии, таламус и ствол мозга, вызывая гибель нейронов, некроз и воспаление. Эта форма WNV встречается менее чем у 1% инфицированных, причем заболеваемость показывает повышенную корреляцию с возрастом. Тяжелые WNND чаще развиваются у лиц старше 50 лет, особенно при наличии неблагоприятного преморбидного фона. Энцефалит, вызванный WNV (WNE) – более тяжелый клинический синдром, который обычно проявляется лихорадкой и изменением психического статуса, судорогами, парестезией, очаговыми неврологическими нарушениями или двигательными расстройствами, которые проявляются как экстрапирамидные симптомы – мелкий или грубый тремор, миоклонус, признаки паркинсонизма, такие как брадикинезия, ригидность и неустойчивость позы. Пациенты с WNE имеют хориоретинит в 50% случаев (Hasbun et al., 2016).

Пациенты с WNND могут иметь мышечную слабость и ОВП из-за воспаления клеток передних рогов спинного мозга и ствола мозга, характеризующегося инфильтрацией лейкоцитами и потерей нервных клеток, может прогрессировать до паралича дыхания, требующего ИВЛ. ОВП клинически идентичен полиомиелиту, проявляется резким прогрессирующим в течение 48 часов изолированным парезом или параличом конечностей, обычно асимметричным, с гипорефлексией и без сенсорных нарушений, может протекать без лихорадки или явного вирусного продрома. Около 80% случаев ОВП сочетается с WNE. В этих случаях заболевание персистирует, обычно от нескольких недель до нескольких месяцев, и может привести к долгосрочным когнитивным и функциональным осложнениям.

В литературе сообщается о WNV-ассоциированном синдроме Гийена-Барре и радикулопатии, о случаях развития острого поперечного миелита у пациентов с WNV (Chinmay Jani et al., 2021).

В таблице 6 обобщены основные клинические признаки, патофизиология, результаты МРТ и диагностика WNND.

Таблица 6 - Эпидемиология, клинические особенности, патофизиология, результаты МРТ и диагностика WNNД

Эпидемиология:	У 80% пациентов заболевание протекает бессимптомно, у 20% развивается WNF. WNNД встречается менее чем у 1% пациентов с уровнем летальности 10%. Возраст увеличивает риск развития WNE
Клинические особенности:	WNF: головная боль, лихорадка, миалгии, общая слабость, сыпь, лимфаденопатия, рвота и диарея. WNV менингит и энцефалит: лихорадка, признаки раздражения менингеальных оболочек (головная боль, ригидность затылочных мышц, признаки Кернига и Брудзинского), измененный уровень сознания, дезориентация и очаговые неврологические признаки и симптомы (например, дизартрия, судороги, тремор) ОВП: легкие гриппоподобные симптомы, включая головную боль, лихорадку, недомогание, желудочно-кишечные симптомы, предшествуют началу паралича, наиболее характерным признаком которого является слабость конечностей. Чувствительность и глубокие сухожильные рефлексы обычно сохранены.
Патофизиология:	WNV передается через укусы инфицированных комаров. Комар вводит слюну, содержащую вирус, в дерму хозяина. В коже WNV реплицируется в дендритных клетках. Затем клетки распространяют инфекцию в регионарные лимфатические узлы, а оттуда в кровоток (виремия). Механизм нейронной передачи до сих пор неясен. Однако теории предполагают ретроградный аксональный транспорт WNV в периферической нервной системе. В ЦНС экспрессия CCR5 и его лиганда CCL5 повышается с помощью WNV. Секреция хемокина CXCL10 стимулирует приток иммунных клеток, которые экспрессируют CCR5, в основном CD4+, CD8+ и макрофаги, в ЦНС нейронами, инфицированными WNV. Инфильтрация лимфоцитов в ЦНС является ведущей причиной повреждения нервной системы, которое приводит к клиническим проявлениям WNE.
Результаты МРТ:	Нормальные у большинства пациентов. Поражения регистрируются на T2W изображениях в базальных ганглиях (Substantia nigra), мосте и таламусе при WNE, а также в передних рогах спинного мозга у пациентов с ОВП
Диагноз:	Клинические критерии: наличие классических клинических признаков энцефалита, ОВП, менингита или других симптомов со стороны центральной или периферической нервной системы. Лабораторные критерии: выделение WNV из крови, СМЖ или других биологических жидкостей. В сыворотке обнаруживается IgM к WNV, а в СМЖ – плеоцитоз, IgM к WNV и отрицательные результаты на другие арбовирусы.

Поражения органа зрения при WNV. Распространенность поражения глаз, связанного с WNV, точно не известна. Наиболее частым глазным проявлением WNV является двусторонний мультифокальный хориоретинит, он встречается примерно у 80% пациентов с WNNД. Однако сообщалось и о других офтальмологических находках (табл.7). Частота вовлечения глаз у пациентов с легкой или субклинической WNV требует уточнения. В когорте 111 пациентов с WNV в анамнезе 24% (27/111) имели рубцы сетчатки, похожие на WNV-ассоциированный хориоретинит: у 17/35 (49%) пациентов с WNE, у 9/36 (25%) неосложненной WNF и 1/26 (4%) бессимптомных случаев.

Khairallah et al. показали, что пациенты старше 45 лет были более подвержены риску хориоретинита, и что диабет был фактором риска развития и тяжести как хориоретинита, так и окклюзионного васкулита сетчатки.

Таблица 7 - Офтальмологические проявления WNV

Глазная структура	Клинические данные
Передний сегмент	Передний увеит
Задний сегмент	Витрит Двусторонний мультифокальный хориоретинит Неокклюзионный или окклюзионный васкулит сетчатки Ретинит Макулярный отек

	Врожденная хориоретинальная дегенерация
Зрительный нерв	Неврит зрительного нерва, нейроретинит, отек диска зрительного нерва, атрофия зрительного нерва
Другие нейроофтальмологические структуры	Паралич глазного нерва, нистагм

Хориоретинит часто протекает бессимптомно, часть пациентов жалуются на плавающие помутнения, а при поражении заднего полюса может наблюдаться потеря зрения от легкой до тяжелой степени. Обследование с помощью щелевой лампы может выявить сопутствующий передний увеит. При осмотре глазного дна активные хориоретинальные очаги выглядят как мультифокальные (количество очагов может достигать до 50 на глаз), глубокие, плоские, белые или желтоватые поражения диаметром от 200 до 1000 мкм, которые чаще располагаются в средней части, хотя задний полюс поражен до 2/3 глаз. Они могут быть рассеянными или, чаще, распространяться от зрительного нерва по линейному типу. Эта особенность позволяет предположить диагноз в контексте эпидемии. Часто наблюдается сопутствующий витрит легкой или средней степени тяжести. Поражения развиваются в сторону неактивных хориоретинальных рубцов, которые выглядят круглыми и атрофическими с центральной пигментацией или без нее.

Васкулит сетчатки. Поражение сосудов сетчатки может возникать в связи с WNVI и приводить к кровоизлияниям в сетчатку, обволакиванию сосудов сетчатки, а в наиболее тяжелых случаях - окклюзионному васкулиту сетчатки. Большинство зарегистрированных случаев окклюзионного васкулита сетчатки имели место у пожилых пациентов с сахарным диабетом в анамнезе и были связаны с тяжелой необратимой потерей зрения.

Редко у пациентов с WNVI описаны сердечные аритмии, миокардит, рабдомиолиз, орхит, панкреатит и гепатит.

WNVI у беременных. Большинство женщин, о которых известно, что они были инфицированы WNV во время беременности, рожали детей без признаков инфекции или клинических отклонений. По данным Alpert et al. при подтвержденной WNND у беременной на 27 неделе гестации, ее новорожденный родился с кистозными поражениями в ткани мозга (по данным МРТ) и хориоретинитом.

Лабораторная диагностика. Заболевание, вызванное WNV, следует рассматривать у любого человека с лихорадкой или острым неврологическим заболеванием, который недавно подвергся контакту с комарами, переливанию крови или трансплантации органов, особенно в летние месяцы в районах, где сообщалось об активности вируса.

В соответствии с определением случая заболевания European Commission (2018), случай заболевания WNND у человека подозревается, если человек, который жил или посещал зону риска, или был укушен комарами, **имеет по крайней мере одно из следующих признаков или симптомов:** энцефалит, менингит, ОВП, синдром Гийена – Барре или лихорадку $> 38,5^{\circ}\text{C}$. Для подтверждения случая требуется хотя бы **один из следующих лабораторных критериев:** культура вируса, обнаружение РНК в клиническом образце, обнаружение IgM в СМЖ или обнаружение IgM и IgG в сыворотке с подтверждением с помощью реакции нейтрализации.

Лабораторная диагностика обычно проводится путем анализа сыворотки или СМЖ для выявления WNV-специфических IgM. WNV-специфические IgM обычно выявляются

через 3–8 суток после начала заболевания и сохраняются в течение 30–90 дней, но зарегистрировано и более длительное сохранение. Следовательно, положительные АТ IgM иногда могут отражать перенесенную ранее инфекцию. Если сыворотка собирается в течение 8 дней после начала заболевания, отсутствие IgM не исключает диагноза WNVI, и, возможно, потребуется повторить тест на более позднем образце.

Присутствие WNV-специфических IgM в крови или СМЖ является хорошим доказательством недавней инфекции, но также может быть результатом перекрестной реакции АТ после заражения другими флавивирусами или неспецифической реактивности. АТ IgG к WNV обычно выявляются вскоре после появления АТ IgM и сохраняются в течение многих лет после симптоматической или бессимптомной инфекции. Следовательно, наличие только АТ IgG является свидетельством предшествующей инфекции, и клинически совместимые случаи с присутствием IgG, но не IgM, следует оценивать на предмет других этиологических агентов.

Культура вируса и ПЦР для обнаружения вирусной РНК могут выполняться на образцах сыворотки, СМЖ и тканей, которые собираются на ранней стадии заболевания, и, если результаты положительные, может подтвердить инфекцию.

Лечение. Специфического лечения WNVI не существует; клиническое ведение – симптоматическое лечение.

Исходы. Большинство пациентов с WNF или менингитом полностью выздоравливают, но усталость, недомогание и слабость могут сохраняться в течение недель или месяцев.

Среди пациентов с WNND общий коэффициент летальности составляет от 10-15% до 18,6%. При анализе данных за 2009-2018 гг CDC сообщил о 1154 (9%) летальных случаях WNND. Коэффициент летальности увеличивается с возрастом: 2% среди пациентов в возрасте < 50 лет, 6% в возрасте 50–69 лет и 21% среди лиц в возрасте ≥70 лет. Другие факторы риска с поправкой на возраст, положительно коррелирующие с летальностью из-за WNE, включают хроническое заболевание почек, инфекцию вирусом гепатита С и иммуносупрессию.

Пациенты, выздоравливающие от WNE или ОВП, могут остаться со значительными функциональными нарушениями. Наиболее частыми физическими, психологическими и функциональными последствиями являются, соответственно, мышечная слабость, потеря памяти и трудности с выполнением повседневных дел. У 2/3 пациентов, у которых в ходе заболевания развивается паралич, сохраняется значительная слабость в этой конечности. Помимо мышечной слабости, могут развиваться другие, более сложные нейрочувствительные нарушения, включая потерю памяти. Небольшая серия случаев показала, что такие симптомы, как усталость, головная боль и миалгия, как правило, сохранялись через 8 месяцев после заражения, примерно у 40% пациентов сохранялись нарушения походки или движения. Пациенты с WNND, у которых развился менингит или энцефалит, имели лучшее неврологическое восстановление через 8 месяцев, чем пациенты с ОВП.

Недавние исследования подняли вопросы о возможном сохранении WNVI и последующем заболевании почек.

Профилактика. Вакцины против WNV не лицензированы для использования у людей. В отсутствие вакцины профилактика WNV зависит от программ борьбы с комарами на уровне сообществ, направленных на снижение плотности переносчиков, мер

индивидуальной защиты для уменьшения контакта с инфицированными комарами и скрининга доноров крови и органов. Меры индивидуальной защиты включают использование репеллентов от комаров, ношение рубашек с длинными рукавами и длинных брюк, а также ограничение воздействия на открытом воздухе от заката до рассвета. Использование кондиционирования воздуха, установка оконных и дверных экранов и сокращение мест размножения местных комаров может еще больше снизить риск заражения WNV.

4. ЛИХОРАДКА ДЕНГЕ

A90 Лихорадка денге [классическая лихорадка денге]

A91 Геморрагическая лихорадка, вызванная вирусом денге

В настоящее время одной из проблем международного здравоохранения стала лихорадка денге. Недавно ВОЗ квалифицировала ее как самое быстро распространяющееся тропическое заболевание, представляющее реальную эпидемическую угрозу.

Впервые лихорадка денге была зарегистрирована в конце 18 века на Яве под названием «суставная лихорадка». Ориентируясь на основные симптомы, заболевание называли «костоломной», «пятидневной» лихорадкой, лихорадкой жирафов, подчеркивая, таким образом, проявления заболевания – миалгии и артралгии. Позже заболевание было названо лихорадка денге (от английского слова «dandy», что означает «франт»), чем подчеркивалась характерная для заболевших «щеголеватая» походка, обусловленная болями в суставах и мышцах.

Долгие годы денгеподобные заболевания встречались преимущественно в странах с тропическим и субтропическим климатом. Геморрагическая лихорадка денге была впервые описана в 1950-х гг. во время эпидемий на Филиппинах и в Таиланде. До 1970 г. эпидемии лихорадки денге обнаруживались лишь в девяти странах, а к 1995 г число их возросло в четыре с лишним раза. За последние десятилетия глобальная заболеваемость денге возросла в 30 раз, регистрируется в 125 странах мира, заражая около 50 млн. человек в год, из которых умирают около 25 тысяч. Более 3 миллиардов человек живут в эндемичных по денге районах Азии, Северной и Южной Америки, Африки и Океании.

Угроза возникновения вспышек денге существует и в Европе. Систематический обзор, проведенный Ahmed et al. выявили появление автохтонной денге в Европе наряду с увеличением завозной денге и ее тяжести. В 2010 г местная передача денге была впервые зарегистрирована во Франции и Хорватии, а завозные случаи заболевания были выявлены еще в трех европейских странах. В 2012 г вспышка денге на островах Мадейра (Португалия) привела более чем к 2000 случаев заболевания, а завозные случаи заболевания отмечены в континентальной Португалии и 10 других странах Европы. В 2019 г на французском острове Реюньон, у берегов Африки, зарегистрирована крупная эпидемия денге (более 15000 автохтонных подтвержденных случаев заболевания, в том числе девять смертей), за которой в 2020 г последовала эпидемия аналогичного масштаба. В 2021 г Реюньон снова сталкивается с масштабной эпидемией денге, которая, вероятно, будет сопоставима по размеру с эпидемией предыдущих двух лет. ECDC выразил обеспокоенность тем, что европейская туристическая индустрия Реюньона может стать вектором передачи вируса в Европу. И из-за климатических изменений лихорадка денге может прочно обосноваться в Европе. Особой угрозе подвергнутся прибрежные районы Средиземного и Адриатического морей, а также север и северо-восток Италии.

В Республике Беларусь регистрируются ежегодные случаи завоза лихорадки Денге.

Этиология. Вирусы денге (DENV) принадлежат к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. DENV имеет липидную оболочку, однонитевую положительную цепь РНК, кодирует 3 структурных белка (капсид, премолебрану и оболочку) и 7 неструктурных белков (NS1- NS5). Структурные премолебранные белки и белки оболочки встроены в липидную оболочку и находятся на поверхности вирионов.

Существует 4 серологически и генетически разные серотипа вируса денге (DEN-1, DEN-2, DEN-3 и DEN-4) (хотя у них есть несколько общих структурных антигенов), которые циркулируют во всем мире; в последние годы большинство эндемичных стран сообщили о циркуляции всех 4 серотипов. Однако, когда мы сравниваем Америку и Юго-Восточную Азию, у нас есть различные закономерности. В Америке обычно существует преобладающий серотип, который со временем сменяется другим. В Юго-Восточной Азии чаще несколько серотипов циркулируют одновременно. Люди могут заразиться всеми 4 серотипами денге в течение своей жизни. Заражение каждым из серотипов может вызвать легкое или тяжелое опасное для жизни заболевание.

Эпидемиология. Границы современного распространения DENV определяются ареалом переносчиков и границами температурного минимума (не ниже 22⁰C), при котором возможно размножение вируса в комарах. Основными переносчиками DENV являются комары *Aedes aegypti*. Вирус передается людям при укусах инфицированных самок комаров. Комары *A. aegypti* живут в городских условиях и размножаются в любых емкостях, в которых скапливается вода. В отличие от других комаров они питаются днем; пиковое время их укусов приходится на раннее утро и вечер перед закатом. Азиатский тигровый комар (*Aedes albopictus*) – второй по значимости переносчик DENV в Азии, в настоящее время распространился в Америке, Африке, Европе и Океании. В Европу эти комары были завезены сначала в Италию, а затем в Албанию, прочно обосновались во Франции. На сегодняшний день этот комар распространен в 18 странах Европы, куда он попал в результате импорта бамбука и отработанных автомобильных покрышек для их последующей промышленной переработки. *A. albopictus* легко приспосабливается к новым условиям обитания и поэтому может выживать в более холодных районах Европы.

Комары могут инфицироваться от людей, зараженных DENV. Передача вируса от человека комару может произойти за 2 дня до того, как у него появятся симптомы заболевания, и в течение 2 дней после того, как закончится лихорадка.

DENV также может передаваться половым путем. Первый достоверный случай заражения половым путем зарегистрирован в Южной Корее. Молодой человек заразился лихорадкой денге в начале сентября от своего партнера, который незадолго до этого побывал на Кубе и в Доминиканской Республике. Второй в мире случай заражения лихорадкой денге половым путем зафиксирован в 2019 г в Мадриде.

Патогенез. Первичная инфекция. DENV в основном поражают клетки миелоидного происхождения, включая макрофаги, моноциты и дендритные клетки. После проникновения в организм человека DENV поражает клетки Лангерганса (тип дендритных клеток кожи) и инфицированная клетка Лангерганса отправляется к лимфатическим узлам. Спустя 3-4 дня на месте укуса комара возникает локальное воспаление, где и накапливается вирус. В последние 12 часов инкубационного периода вирус проникает в кровь (вирусемию). После попадания в кровоток размножение DENV происходит в мононуклеарных фагоцитах, вследствие чего возникает серия

иммунологических реакций (активация комплемента, системы кинина и др.), развивается тромбогеморрагический синдром. Вирусемия сохраняется в течение первых 3-5 дней лихорадки.

Для борьбы с инфекцией В-лимфоциты вырабатывают АТ IgM и IgG для распознавания NS1 и нейтрализации DENV. Также происходит активация системы комплемента, чтобы помочь АТ и лейкоцитам удалить вирус. И, наконец, иммунный ответ также включает цитотоксические Т-лимфоциты, которые распознают и убивают инфицированную клетку. Когда иммунная система устранит вирус, пациент выздоровеет. Вот что происходит при первичной инфекции у человека.

Клиника. По клиническому течению различают лихорадочную форму денге (классическую) и геморрагическую лихорадку денге (dengue hemorrhagic fever - DHF) (тяжелая денге) и шоковый синдром денге (dengue shock syndrome – DSS) (самая тяжелая форма DHF).

Около 75% случаев лихорадки денге протекает в легкой или бессимптомной форме. Геморрагические формы (1-2% заболевших) чаще возникают в результате повторного инфицирования взрослых или при первичном инфицировании новорожденных, получивших АТ от матери.

Клиника при первичном инфицировании. При первичном инфицировании, как правило, развивается лихорадочная (классическая) форма заболевания. У пациента с классической формой продолжительность инкубационного периода составляет 5-8 дней, иногда он укорачивается до 2 или удлиняется до 15 дней. Продромальный период отсутствует, хотя в отдельных случаях за 6-12 часов до первого повышения температуры пациенты жалуются на головную боль (обращает на себя внимание боль в лобной части головы и ретроорбитальная), головокружение, отсутствие аппетита, недомогание, боли в области поясницы. Заболевание начинается остро, с быстрого повышения температуры до 39-40°C, которая сохраняется в течение 3-4 дней. Затем у части пациентов она критически, сопровождаясь проливным потом, снижается до нормальных значений. После короткой (1-4 дня) ремиссии температура вновь повышается до 39-40°C и держится 2-3 суток («седловидная» кривая). Повторное повышение температуры сопровождается теми же симптомами, но выражены они в меньшей степени. Могут появиться изменение вкуса, потеря аппетита, тошнота. Постепенно нарастает боль в мышцах, сухожилиях, связках, суставах, преимущественно нижних конечностей (особенно коленных). Именно она служит причиной нарушений в манере ходьбы: походка замедляется, становится «важной», напоминает изысканную «походку денди». Больные ощущают резкую слабость, бессилие, жалуются на «свинцовую накидку на плечах».

Лицо имеет багровый оттенок, отечное. Глаза блестят, конъюнктива век инъектирована, появляется светобоязнь, боль в горле, кашель. Кожа сухая, с признаками гиперестезии. На 3-5-й день лихорадки возникает пятнисто-папулезная сыпь, сначала на тыльной поверхности кожи кистей, а потом - на туловище и, наконец, на нижних конечностях. Высыпания имеют тенденцию к слиянию и часто сопровождаются сильным зудом. Держится сыпь 2-4 дня и сменяется отрубевидным шелушением. Иногда экзантема приобретает геморрагический либо скарлатиноподобный и даже уртикарный характер. Почти всегда заметна энантема на слизистой щек, твердого и мягкого нёба.

Полилимфаденит проявляется редко, хотя увеличение отдельных лимфатических узлов на шее, их болезненность можно встретить у многих. Пульс в начале лихорадки

учащен, но начиная со 2-3-го дня заболевания выявляется относительная брадикардия. Наиболее резко она выражена в периоде реконвалесценции (в отдельных случаях она достигает до 40 ударов в минуту). Артериальное давление понижается. Тоны сердца приглушены. Электрокардиограмма без существенных нарушений. Язык обложен, суховат. При пальпации живота выявляется болезненность в эпигастральной области. Печень умеренно увеличена, иногда пальпируется селезенка. Со стороны нервной системы заметна выраженная заторможенность, депрессия, иногда бессонница и даже ночной бред. В крови характерные сдвиги проявляются в виде лейкопении (до $1,5 \times 10^9/\text{л}$), нейтропении и относительного лимфоцитоза, тромбоцитопении.

Осложнения возникают редко и проявляются в виде тромбофлебитов, нарушений аккомодации, очень редко - отитов, интерстициальных пневмоний.

Реконвалесценция, как правило, затягивается на несколько недель. Для периода выздоровления характерна длительная астения: выраженная слабость, быстрая утомляемость, периодические головокружения, может повышаться температура (до субфебрильных значений). Пациенты в этот период раздражительны, жалуются на потерю аппетита, бессонницу. Их длительно мучают боли в суставах. Такие состояния регистрируются у приблизительно трети переболевших и сохраняются до 1,5 месяцев.

Не существует хронической формы инфекции или носительства вируса. Подавляющее большинство последующих (третьих или четвертых) инфекций денге либо вообще не проявляются клинически либо проявляются слабо.

Геморрагическая форма (тяжелая денге). DHF – потенциально смертельное заболевание, связанное с развитием дыхательной недостаточности, сильным кровотечением или поражением органов. Настораживающие признаки появляются через 3-7 дней после первых симптомов и включают: сильную боль в области живота, неукротимую рвоту, наличие в рвотных массах примеси крови, кровоточивость десен, учащенное дыхание, возбуждение. Почти одновременно возникают петехиальные высыпания, а вслед за ними - носовые, желудочно-кишечные, легочные, а иногда и почечные кровотечения. В крови регистрируется лейкоцитоз и тромбоцитопения. В тяжелых случаях уже на 4-5-е сутки развивается DSS, и 50-60% таких пациентов погибает. Летальность при DHF – около 5%, без надлежащего лечения – более 20%. При благоприятном исходе выздоровление наступает быстро и протекает без особых осложнений.

Феномен антителозависимого усиления (Antibody-Dependent Enhancement, ADE)

Рассмотрим феномен антителозависимого усиления (ADE), описанного для инфекций DENV, когда после перенесенного заболевания, вызванного одним серотипом DENV, через какое-то время возникает второе заражение другим серотипом DENV. Следовательно, уже существующие АТ не нейтрализуют вирус, а усиливают его путем запуска опосредованного Fc-рецептором захвата вируса.

При втором инфицировании человека DENV гетерологичного серотипа стимулируются клоны В-клеток памяти, сохраняющие информацию о DENV, инфицировавшем человека первично. Они дифференцируются в плазмциты, продуцирующие АТ к вирусу (его квазипроизводным), который они запомнили, а не к тому, который вызвал инфекцию. Этот иммунологический феномен называется феноменом первичного антигенного греха или антигенным импринтингом. Усиление инфекционного процесса происходит еще до того, как концентрация АТ достигнет порога,

необходимого для нейтрализации вируса. Продуцируемые плазмócитами АТ «узнают» DENV, вызвавший инфекционный процесс, но не нейтрализуют его. Они формируют с вирусом комплекс и связывают его с Fc-рецептором на поверхности макрофагов (феномен FcR-ADE), тем самым усиливая инфекционный процесс. Одновременно происходит гомогенизация популяции DENV, так как на этапе ADE преимущества в инфицировании макрофагов/моноцитов получают лишь те квазипроизводные DENV, в отношении которых плазмócитами вырабатываются АТ, способные связать их с Fc-рецепторами. Изменения в клетке, связанные с ADE, начинаются раньше, чем DENV покинет эндосому. Точный механизм развития ADE не установлен. Имеющиеся знания позволили описать его следующим образом. Комплекс «DENV–специфическое АТ» через Fc-рецептор запускает негативные регуляторы экспрессии TLR3, TLR4, TLR7 и TLR-сигнальных молекул. В результате слабой экспрессии этих рецепторов вирус, проникший в эндосому, не узнается клеткой, эффективной экспрессии генов, кодирующих интерфероны и синтез противовоспалительных цитокинов IL8, IL12, не происходит. Одновременно блокируется экспрессия IRF1, что тормозит продукцию активных радикалов азота. Подавление системы противовирусной защиты клетки приводит к длительному размножению в них DENV, и к увеличению выхода зрелых вирусных частиц. Однако только персистенцией DENV в макрофагах ADE при лихорадке денге не ограничивается. По сигнальным путям, инициируемым через Fc-рецептор, запускается экспрессия гена IL-10, макрофаг начинает продуцировать большие количества IL-10, ингибирующего синтез противовоспалительных цитокинов (IFN- γ , IL 2, 3, 12 и др.) и усиливающего синтез фактора некроза опухолей и IL 6, вызывающих повышенную проницаемость сосудов. IL-10 также нарушает дифференциацию Т-хелперов на субпопуляции Th1 и Th2, что ведет к нарушению взаимодействия между клеточными и гуморальными звеньями иммунной системы при блокировании размножения DENV. Лихорадка денге развивается в тяжелой клинической форме, обычно возникают DHF и DSS.

Ранее существовавшие ненейтрализующие АТ могут быть получены не только в результате перенесенной инфекции, но и материнского пассивного иммунитета. АТ IgG против конкретного серотипа DENV могут проникать через плаценту и попадать в кровь к плоду, что приводит к неадекватному иммунному ответу против других серотипов после рождения. Фактически, дети с пассивным иммунитетом от иммунизированных матерей, как правило, проявляют DHF во время первой инфекции DENV.

Подобно естественной инфекции и пассивно-приобретенному иммунитету, вакцины против одного конкретного серотипа приводят к выработке перекрестно-реактивных ненейтрализующих АТ против других серотипов, предрасполагая к усилению заболевания при вторичной гетеротипической инфекции. Чтобы преодолеть этот эффект, современная четырехвалентная живая аттенуированная вакцина была произведена из химерных структур. Эта вакцина индуцирует выработку защитных нейтрализующих АТ против четырех серотипов. Однако вакцина вызвала нежелательные эффекты в определенных группах, усугубляя заболевания. По этой причине она рекомендуется для серопозитивных субъектов в возрасте от 9 до 45 лет.

Факторы, определяющие тяжесть заболевания. Тяжесть вторичной гетеротипической инфекции денге зависит от возраста и времени между заражениями, а также серотипа вируса.

Существует разница в степени тяжести лихорадки денге между разными возрастными группами. У детей младшего **возраста**, первичная инфекция DENV 1-4 часто бессимптомна. По мере взросления детей реакция на заболевание, особенно после полового созревания, становится более схожей со взрослыми. Было проведено множество исследований в Индонезии, Сингапуре и многих других странах Юго-Восточной Азии, показывающих, что количество летальных и тяжелых случаев намного выше в группах до 15 лет или в возрасте от 1 до 2 лет, 15 - 59 лет, по сравнению с пожилыми людьми, 60 лет и старше.

Серотип DENV также влияет на тяжесть заболевания. У взрослых первичные инфекции DENV 1 и 3 чаще протекают как классическая лихорадка денге, а DENV 2 и 4 вызывают более легкое, чаще бессимптомное заболевание. Первичные инфекции DENV 2 и 4 у детей всех возрастов часто бессимптомны. Первичная инфекция DENV 1 у детей носит умеренно тяжелый характер и требует госпитализации.

Многие исследования показали, что лица с высокими титрами АТ к DENV имеют более высокую вероятность тяжелой формы лихорадки денге по сравнению с лицами с низкими титрами АТ. Отношение шансов госпитализации также выше по сравнению с пациентами, у которых ранее не было АТ к DENV (никогда не болел первичной инфекцией). И что интересно, люди с уже существующими титрами АТ от 1:21 до 1:80 имеют более высокую вероятность заболеть DHF и DSS.

И есть еще один фактор - **временной интервал между заражениями**. Если была первичная инфекция DENV и попадает другой серотип DENV, скажем, через пару лет между ними, ничего не произойдет. Заболевание, если оно присутствует, будет легким или очень часто бессимптомным. Однако, если вторичная инфекция попадает через 3 или 4 года после первичной инфекции DENV, то повышается риск тяжелого заболевания. Итак, очень важно понимать, что наличие АТ может первоначально привести к защите, но также может стать риском более серьезного заболевания в будущем. И третья и четвертая инфекции - очень легкие инфекции и в основном бессимптомные.

Диагностические тесты. Выбор лабораторного теста зависит от времени, которое прошло с начала лихорадки. До 5-го дня заболевания, во время фебрильного периода, лихорадка денге может быть диагностирована путем выделения вируса с помощью тестов, основанных на амплификации нуклеиновых кислот, таких как ПЦР, или выявления вирусных антигенов, таких как неструктурный протеин 1 (NS1) вируса денге с помощью ИФА или диагностических экспресс-тестов (ДЭТ).

После 4-5-го дня заболевания вирусы денге и антигены исчезают из крови, что совпадает с появлением специфических АТ, следовательно, на этом этапе необходимо использовать серологические тесты. Ответ в виде АТ на лихорадку денге различается в зависимости от иммунного статуса хозяина. У пациентов, ранее не инфицированных флавивирусом, развивается первичный иммунный ответ, характеризующийся медленным повышением уровня специфических АТ. АТ к вирусу денге класса IgM выявляются у 50% пациентов на 3-5 дни заболевания, повышаясь до 80% к 5 дню и до 99% к 10 дню (http://www.who.int/immunization/research/development/Dengue_Serosurveys_020617.pdf). Уровень IgM достигает пика через 2 недели после начала заболевания и затем в течение 2-3 месяцев снижается до не определяемого. IgG к DENV могут выявляться на низком уровне к концу первой недели заболевания, но чаще всего с 10 дня; уровень АТ растет медленно и сохраняется на протяжении жизни.

У пациентов, которые уже были ранее инфицированы DENV (или другим флавивирусом), титры IgG возрастают быстро в пределах первой недели заболевания. Диагностика с использованием серологических тестов, как правило, не позволяет определить серотип вируса из-за перекрестной реактивности с другими флавивирусами, часто требует получения парных сывороток - во время острой фазы и фазы выздоровления - для подтверждающего тестирования. Реакция нейтрализации подавления бляшкообразования (PRNT) более специфичная и, возможно, более чувствительная, по сравнению с тестом IgG (ИФА) для определения АТ класса IgG. Однако PRNT – это трудоемкий тест, для проведения которого требуется экспертная лаборатория, поэтому он редко используется для рутинной диагностики лихорадки денге. Хотя ДЭТ доступны для выявления антигена NS1 или АТ IgM и IgG, их чувствительность и специфичность ниже, чем у аналогичных лабораторных тестов.

Лечение. На сегодняшний день не существует специфических средств лечения лихорадки денге. Подробно о современных подходах к лечению можно прочитать в Handbook for Clinical Management of Dengue, 2012 (доступна: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/76887/9789241504713_eng.pdf).

Иммунопрофилактика. Первая лицензированная вакцина против лихорадки денге, CYD-TDV (Dengvaxia®, фармацевтическая компания Sanofi Pasteur, Франция) - это живая аттенуированная, рекомбинантная четырехвалентная (1-, 2-, 3- и 4-го серотипы) вакцина, использующая аттенуированный штамм вируса ЖЛ 17D в качестве основы для репликации. Впервые CYD-TDV лицензирована в декабре 2015 г. в Мексике, в настоящее время и в других эндемичных по лихорадке денге странах, для лиц в возрасте от 9 до 45 лет, серопозитивных по IgG к DENV. Курс вакцинации состоит из трех доз: 0, 6 и 12 месяцев после первой инъекции. Документ о позиции ВОЗ в отношении вакцины с изложением рекомендаций опубликован на сайте:

www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_dengue_2018_summary_RU.pdf

5. ЛИХОРАДКА ЧИКУНГУНЯ

А 92.0 Болезнь, вызванная вирусом Чикунгунья

Эпидемия инфекции, вызванной вирусом чикунгунья (CHIKV), стала серьезной проблемой здравоохранения в последние 10–15 лет, особенно в странах Азии и Южной Америки. Однако в связи с постоянно расширяющимся туризмом и миграцией случаи заболевания стали регистрироваться в Северной Америке и Европе. CHIKV инфекция вызывает преимущественно симптомы со стороны опорно-двигательного аппарата с хроническим полиартритом, которые могут напоминать аутоиммунный воспалительный артрит. Инфекцию CHIKV следует всегда подозревать у возвращающегося путешественника с лихорадкой, кожной сыпью и артралгией.

Характеристика вируса. CHIKV принадлежит к антигенному комплексу Semliki Forest рода Alphavirus семейства Togaviridae. В этот антигенный комплекс входят артритогенные вирусы Mayaro, O'Nyong-nyong и Ross River, каждый из которых способен вызывать заболевание у людей (Cleaton et al., 2012). Геном CHIKV состоит из одной цепи положительной смысловой РНК размером 11,8 т.п.н., которая кодирует неструктурный полипротеин из 2472 аминокислот и структурный полипротеин из 1244 аминокислот. Полипротеины дают начало четырем неструктурным белкам (NSP1-4) и пяти структурным белкам. Каждая сферическая вирусная частица имеет диаметр примерно 70 нм и состоит

из нити геномной РНК, инкапсидированной капсидными (С) белками, окруженной липидным бислоем, полученным из клетки-хозяина, с добавлением гетеродимеров белков оболочки Е1 и Е2. Два других структурных белка, Е3 и Е2, являются лидерными пептидами для Е1 и Е2, соответственно, и не наблюдаются в большом количестве в зрелом вирионе. Белки оболочки, Е2 и Е1, играют важную роль в связывании вируса с мембраной клетки-хозяина и его последующей клеточной инвазии.

Эпидемиология. В самом раннем сообщении о лихорадке чикунгунья описывается вспышка заболевания, похожего на денге, которая произошла в 1952–1953 гг. на плато Маконде в южной провинции Танганьика (современная Танзания). Жители всех возрастов испытали лихорадочное заболевание с сыпью и артралгией. Однако некоторые аспекты этой вспышки отличали ее от предыдущих сообщений о вспышках лихорадки денге. Самым поразительным была тяжесть артралгии, которая «не позволяла пациенту изменить положение без посторонней помощи». Местное население стало называть заболевание чикунгунья, что на языке маконде (банту) означает «то, что сгибается вверх», имея в виду искривленное положение тех, кто пострадал от внезапного и тяжелого приступа артралгии. Кроме того, многие люди, страдающие этим заболеванием, продолжали испытывать периодические боли в суставах, которые сохранялись в течение нескольких месяцев после острого заболевания. Уровень атак также казался необычно высоким, часто затрагивая целые домохозяйства. В период с 1952 по 1953 гг. 60-80% населения в этом регионе развили симптомы лихорадки, сыпи и артралгии.

В Африке ЧИКВ передается древесными комарами *Aedes* (*A.furcifer-taylori*, *A.africanus*, *A.luteocephalus* и *A.neoafricanus*) в энзоотическом цикле с нечеловекообразными приматами в качестве основного резервуара (рис. 4). В период с 1960-х по 1990-е гг. случайное инфицирование человека привело к многочисленным мелкомасштабным вспышкам ЧИКВ в странах Центральной и Южной Африки, а также в Сенегале, Гвинее и Нигерии в Западной Африке. Вспышки произошли после периодов обильных дождей и связанных с ними скачков численности комаров *Aedes*. Напротив, вспышки ЧИКВ в Юго-Восточной Азии произошли в крупных городах, где комары *A. aegypti* являлись основным переносчиком. *A. aegypti* требует очень небольшое количество воды для откладывания яиц, и они прекрасно себя чувствуют в городской среде, особенно в районах, где жители хранят воду в открытых емкостях или цистернах.

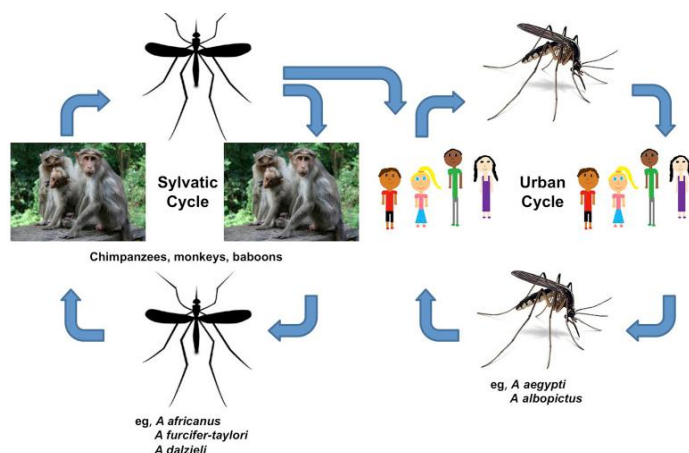


Рисунок 4 – Цикл передачи ЧИКВ в Африке (из Thiboutot MM et al PLoS Negl Trop Dis, 2010; 4 (4): p.623)

В 2004 г. разразилась крупномасштабная эпидемия ЧИКВ, охватившая побережье Кении на островах в Индийском океане (Коморские Острова, Майотта, Сейшельские острова, Реюньон, Мадагаскар, Шри-Ланка и Мальдивы), Индию, Юго-Восточную Азию (Малайзия, Сингапур, Таиланд) и Китай.

Хотя ранее сообщалось об инфицировании ЧИКВ путешественников, возвращающихся в Европу, аутохтонная передача ЧИКВ впервые наблюдалась в Италии в 2007 г. и во Франции в 2009 г. Важным фактором, способствовавшим быстрому распространению инфекции ЧИКВ, была новая аминокислотная замена аланина на валин в положении 226 (A226V) в белке оболочки E1, которая усилила способность комара *A. albopictus* передавать ЧИКВ человеку. *A. albopictus* - это антропофильный вид комаров, который имеет больший географический ареал, чем его родственник *A. aegypti*, и считается, что он играет важную роль в распространении эпидемии ЧИКВ в Азии и Америке.

В 2019 г. 15 стран ЕС/ЕЭП зарегистрировали 516 случаев заболевания ЧИКВ, из которых 421 (82%) были подтверждены лабораторно. Число случаев было выше, чем в 2018 г, но сопоставимо с 2016 и 2017 гг. Большинство (n = 412, 80%) заболевших были в возрасте от 25 до 64 лет. 78% случаев с известной вероятной страной заражения были завезены из Азии, в основном из Таиланда, Индии и Мьянмы. В ЕС/ЕЭП аутохтонной передачи ЧИКВ не было.

В 2013 г. первые случаи местной передачи ЧИКВ в Северной и Южной Америке были подтверждены на острове Сен-Мартен, за которыми быстро последовали случаи, выявленные в странах Карибского бассейна и Латинской Америки. К 2015 г. инфекция ЧИКВ была выявлена в 42 странах или территориях в Карибском бассейне, Центральной Америке, Южной Америке и Северной Америке (местная передача во Флориде), зарегистрировано более миллиона подозрительных случаев и более 25000 подтвержденных лабораторно.

Обследование беременных, проведенное на острове Реюньон во время эпидемии 2005–2006 гг., показало, что частота передачи вируса от матери ребенку (вертикальная) составляла 50%, если инфекция ЧИКВ произошла в период родов (2 дня до и после родов). Кесарево сечение не предотвратило передачу вируса, дети родились здоровыми, однако в течение 3–7 дней у них развились лихорадка, слабость и тромбоцитопения.

Хотя есть сообщения о сопутствующей инфекции и самопроизвольных абортах во втором триместре (Dreier et al., 2014), исследователям не удалось установить прямую связь между пренатальными акушерскими осложнениями и инфекцией ЧИКВ.

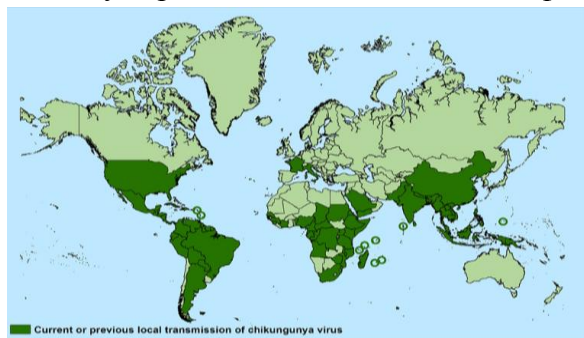


Рисунок 5 - Страны и территории, в которых зарегистрированы случаи заболевания лихорадкой чикунгунья (по состоянию на 30 октября 2020 г.). Не включает страны или территории, где задокументированы только завозные случаи. (<https://www.cdc.gov/chikungunya/geo/index.html>)

Клинические проявления. Инкубационный период заболевания составляет обычно от 3 до 7 дней (колеблется от 2 до 10 дней).

Лихорадка чикунгунья (CHIKF) имеет много общего с лихорадкой денге. В отличие от DENV, который может вызывать бессимптомную инфекцию, у большинства людей (75%) с инфекцией CHIKV проявляются симптомы. Принято выделять острую (< 3 месяцев) и хроническую (> 3 месяцев) фазы заболевания. Острую фазу подразделяют на виремическую (5–10 дней) и подострую поствиремическую (6–21 день) фазы.

Фаза виремии характеризуется внезапным началом лихорадки, тяжелой полиартралгией/полиартритом, миалгиями, конъюнктивитом и экзантемой.

Лихорадка. Одним из наиболее частых симптомов острой фазы является внезапное начало лихорадки, совпадающее с виремией и полиартралгией, достигающее в некоторых случаях 40⁰С, сопровождается ознобом (Simon et al., 2011). Лихорадка носит обычно постоянный или перемежающийся характер и продолжается от нескольких дней до 2 недель, часто имеет двухфазный характер (с периодом апиреksии от 1 до 6 дней) (Thiberville et al., 2013).

Артрит и артралгия. CHIKV, как и другие альфавирусы, передающиеся комарами (RRV, Barmah Forest Virus (BFV) и MAYV), может вызывать у людей боль и воспаление суставов (Staples et al., 2009), что приводит к тяжелым и изнурительным симптомам, которые испытывают большинство инфицированных людей. По этой причине эпидемиологические исследования установили, что необычно сильная боль в суставах является отличительным и наиболее частым признаком инфекции CHIKV (Powers and Logue, 2007). Сильная боль начинается в острой фазе инфекции, поражая как периферические, так и крупные суставы, и становится хронической, обычно длящейся от недель до месяцев (Queyriaux et al., 2008; Vijayakumar et al., 2011). В 25–42% инфекций могут наблюдаться полиартриты: двусторонние, симметричные, рецидивирующие, но анатомическое расположение не меняется (Simon et al., 2011; Vijayakumar et al., 2011).

Миалгии. Боль в мышцах, не связанная с воспалением, встречается в 46–59% случаев, в основном затрагивая верхние конечности, бедра и икры (Zim et al., 2013).

Дерматологические поражения. Наиболее частым кожным проявлением (до 50% случаев) CHIKF является пятнистая или пятнистопапuleзная сыпь на конечностях, туловище и лице, сопровождающаяся сильным зудом (Shivakumar et al., 2007). В большинстве случаев поражения возникают после приступов лихорадки, но они также могут возникать одновременно, поскольку связаны с виремией. Сыпь исчезает через пигментацию, в основном в скуловой области лица, на кончике носа, на конечностях и туловище, сопровождается шелушением и ксерозом (Prashant и др., 2009 г.). У детей более частой формой являются везикуло-буллезные поражения кожи. У многих пациентов также появляются петехии/пурпура (рис.6) и гиперестезия кожи. Существуют и другие, менее распространенные дерматологические проявления, которые включают эритему и отек ушных раковин, имитирующие ухо Милиана при рождистом воспалении; множественные афты, эрозии и хейлит; поражение половых органов в виде язв на мошонке и основании полового члена у мужчин и больших половых губ у женщин.

Другие проявления. Боль в связках, головная боль, утомляемость и сильная усталость, симптомы со стороны органов пищеварения (диарея, рвота, желудочно-кишечное кровотечение, тошнота или боль в животе), красные глаза, конъюнктивит и

лимфаденопатия также описаны во время острой фазы инфекции (Economidou et al., 2009).

Результаты лабораторных анализов крови обычно неспецифичны, лишь у части пациентов регистрируется лейкопения, лимфоцитопения, несколько повышенный уровень аспартат- и аланиноаминотрансфераз.

В **подострой фазе** лихорадка исчезает, но суставные симптомы и утомляемость сохраняются. Артралгии/артриты (часто с тендовагинитом, бурситом) обычно полиартикулярные и мигрирующие и часто затрагивают мелкие суставы кистей, запястий и голеностопных суставов с меньшим поражением крупных суставов. Редко вовлекаются грудино-ключичные и височно-нижнечелюстные суставы. Одновременно может быть задействовано более 10 суставных групп. Боль в суставах усиливается по утрам, постепенно уменьшается при медленных упражнениях и движениях, но усиливается при физических нагрузках. Маркеры воспаления могут быть слегка повышены, но рентгенологические данные обычно нормальные. Хотя суставные проявления полностью исчезают в течение 1-2 недель у большинства пациентов, примерно у 10–12% развиваются хронические суставные симптомы, которые могут длиться месяцами. Например, треть путешественников на Карибские острова, которые заразились инфекцией ЧИКV в 2014 г, находясь за границей, сообщили о постоянной боли в суставах или мышцах или отеках суставов через ≥ 9 месяцев после острой инфекции. В 2017 г. Chang et al. сообщили, что, хотя примерно у 25% людей с ЧИКF в конечном итоге развивается персистирующий артрит, последующее тестирование не выявило ЧИКV при анализе синовиальной жидкости среди 38 участников исследования.

Частота пациентов с артритом ЧИКV, прогрессирующим до хронической стадии (> 3 месяцев), колеблется от 4,1 до 78,6%. Причины такой значительной вариабельности не ясны из доступных эпидемиологических исследований. Такие факторы, как возраст старше 45 лет, высокая вирусная нагрузка ($> 10^9$ /мл) во время острой фазы и выраженный иммунологический ответ в поствиремической фазе, являются предикторами развития хронических симптомов.

Неврологические осложнения. Как у взрослых, так и у детей наиболее распространенным неврологическим проявлением является энцефалит во время острой фазы инфекции, обычно проявляющийся менее чем через 24 часа после внезапного появления высокой температуры (Robin et al., 2008; Venkatesan et al., 2013). Хотя развитие энцефалита, как правило, не связано с возрастом пациента, заболеваемость ЧИКV-ассоциированным энцефалитом показывает, что у людей моложе 3 лет или старше 65 лет вероятность развития выше. Ретроспективные исследования позволили оценить частоту в 8,6 случаев на 100 тыс. случаев инфицирования ЧИКV (Simon et al., 2007). Также описаны эпилептические припадки, менингоэнцефалит, менингизм и синдром Гийена-Барре, но это значительно менее частые случаи (Robin et al., 2008; Tournebize et al., 2009; Venkatesan et al., 2013; Gérardin et al., 2013; Gérardin et al., 2008; Tournebize et al., 2009; Venkatesan et al., 2013; Gérardin et al., 2016; Pereira et al., 2017; Mehta et al., 2018).

Сердечно-сосудистые проявления. Сердечная недостаточность была диагностирована у пациентов с острой инфекцией во время вспышки ЧИКF на острове Реюньоне в 2005–2006 гг. (Robin et al., 2008), но примерно в 60% случаев имелся сердечно-сосудистый патологический анамнез, например эндокардит или ишемическая болезнь сердца. Миокардит после инфицирования арбовирусами описывается с 1972 г.

(Menon et al., 2010), он могут быть основной причиной других зарегистрированных проявлений, включая желудочковые и предсердные экстрасистолы, тахикардию и тахипноэ, нестабильность артериального давления, боль в груди, отклонения на ЭКГ и острый инфаркт миокарда (Dec et al., 1992; Touret et al., 2006).

Редкие проявления включают тяжелый ревматоидный артрит, нейроретинит, увеит, потерю слуха.



Рисунок 6 - Клинические данные пациентов в разных фазах заболевания (источник: Mem Inst Oswaldo Cruz 2017; 112 (8); 523-531). **А:** отек нижних конечностей, одно из наиболее часто наблюдаемых клинических проявлений у взрослых в острой фазе; **В:** у пациента в острой и постострой фазе наблюдалось сильное воспаление правого ахиллова сухожилия, которое оставило как следствие укорочение этого сухожилия в хронической фазе; **С:** тяжелое кожное проявление у пациента в постострой фазе, с 80-дневным периодом болезни, в пятом эпизоде появления поражений; **Д:** тот же пациент, указанный в С, после длительного приема кортикостероидов: поражения исчезают, но гиперхромные пятна остаются как последствия.

Хроническая фаза заболевания может развиваться по схеме, аналогичной ревматоидному артриту, периферическому спондилоартриту, недифференцированному артриту и фибромиалгии. В основном поражаются лодыжки, коленные суставы, бедра, запястья, локти и пястно-фаланговые суставы. Эпидемиологическое исследование, проведенное в Колумбии, показало, что около 25% пациентов сохраняли симптомы артралгии после 20 месяцев наблюдения. Аналогичные результаты были получены в метаанализе исследований пост-ЧНИКВ; боль в суставах присутствовала в 25% случаев, а хронический артрит - в 14% случаев. В исследовании (n=128, все имели ЧНИКВ-артрит), проведенном на острове Мартиника в Карибском море, около 21% пациентов прогрессировали до серонегативного ревматоидного артрита за 1 год; 37% пациентов имели обострение основного дегенеративного артрита, 35% имели рецидив ранее клинически неактивного спондилоартрита и 7% - фибромиалгию. Около 20% пациентов с хронической инфекцией ЧНИКВ могут иметь хроническую боль с невропатическими особенностями, включая парестезию, покалывание, онемение и зуд.

Инфекция ЧНИКВ не была связана с повышенным риском летальности до 2006 г. Однако во время вспышки на острове Реюньон по меньшей мере 213 человек с инфекцией ЧНИКВ умерли. По оценкам исследователей, летальность составляла примерно 1: 1000, смертельные случаи произошли в основном среди лиц ≥ 75 лет. Во время вспышки инфекции ЧНИКВ в 2006 г. в Ахমেдабаде, Индия, 18 из 90 подтвержденных случаев инфекции ЧНИКВ закончились смертельным исходом (15 смертей произошли у лиц в

возрасте ≥ 60 лет). Вскрытие смертельных случаев инфекции СНКВ в Колумбии выявило гепатоцеллюлярный коагуляционный некроз, тубулоинтерстициальный нефрит и острый перикардит.

Иммунологический ответ. В острой фазе инфекции СНКВ интенсивная виремия связана с активацией интерферона I типа и IL6. Также активируются другие провоспалительные цитокины, хемокины и растворимые факторы (IL4, IL7, фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), CCL2, CCL4, CXCL10 и т.д.). Этот сильный иммунный ответ приводит к очищению от вируса макрофагами, CD8⁺ Т-лимфоцитами и естественными киллерами в течение 7–10 дней после острой инфекции. По этой причине после первой недели заболевания не рекомендуется ПЦР-диагностика. Иммунологические исследования показали снижение вирусного клиренса из-за нарушения иммунной регуляции у пожилых людей и у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как диабет 2 типа, хроническое заболевание почек и хронические сердечные заболевания, что объясняет возникновение более интенсивной инфекции у этих пациентов.

Хроническая инфекция связана с высоким уровнем хемоаттрактантного белка моноцитов (MCP-1), воспалительного белка макрофагов (MIP-1), IL6 и IL12, при этом CD4⁺ Т-клетки играют основную роль в продолжающемся артрите. Сохранение РНК СНКВ в периваскулярных синовиальных макрофагах связано с высоким IgM и симптомами хронического артрита. Однако точная иммунологическая основа продолжающегося стойкого воспаления, вызывающего скелетно-мышечные симптомы, все еще не ясна.

Диагностика. Диагноз СНКВ-инфекции следует подозревать у путешественников из эндемичных регионов, когда они сообщают о впервые возникшей изнурительной полиартралгии с высокой лихорадкой. Исследование крови на начальных стадиях может показать преходящую анемию, лейкопению, лимфопению, легкую тромбоцитопению, повышенные ферменты печени и уровень креатинина в сыворотке.

Три теста на СНКВ полезны в различных ситуациях (табл.8).

ПЦР на РНК СНКВ требуется на ранних стадиях заболевания. Вирус присутствует в крови в момент появления симптомов, и тестирование с помощью ПЦР обеспечивает надежное обнаружение в течение 5-7 дней после этого. В это время следует заказывать только ПЦР на вирус. По мере увеличения выработки IgM к 7-9 дням виремия падает до неопределяемого ПЦР уровня. В течение 5-9 дней, когда вирусная нагрузка снижается, а IgM не достигли своего пика, необходимо заказать ПЦР и анализ на АТ IgM для поддержания хорошей диагностической чувствительности. После этого требуется только тест на IgM (IgM выявляются через 5–10 дней после начала инфекции; положительный результат достигает максимума через 3 недели и остается положительным до 2–3 месяцев). Через 14-21 день оба теста на IgM и IgG являются положительными, а тест на IgM ослабевает в течение нескольких недель или месяцев, тогда как IgG годами остается хорошим маркером перенесенной инфекции и иммунологической защиты.

При хроническом артрите (> 3 месяцев) после инфицирования СНКВ рекомендуется провести тесты на наличие аутоиммунного артрита (табл.8).

Во время пика эпидемии СНКВ в Гренаде в 2014 г. 112 образцов из типичных случаев были протестированы с помощью ПЦР и анализа IgM независимо от стадии заболевания. Хотя у всех 112 были классические симптомы, только 101 был признан положительным по крайней мере в одном из этих лабораторных тестов. В 101 образце IgM

превышали ПЦР: 92% были положительными по IgM, 17% были положительными по ПЦР и 9% были положительными по обоим тестам.

Таблица 8 - Диагностика СНКВ инфекции

Фаза заболевания	Рекомендации
Острая фаза (< 3 месяцев)	ПЦР РНК СНКВ (0–5 дни заболевания)
	IgM СНКВ (с 7-го дня до 2–3 месяцев)
	IgG СНКВ (с 7-го дня и далее)
Хроническая фаза (> 3 месяцев)	IgG СНКВ
	РФ, anti CCP, HLA B27

Лечение.

Лечение артрита. Французские и бразильские руководства делят острую фазу СНКВ-инфекции на острую (1-3 недели) и подострую фазу (4-12 недель). Это разделение определяет лечение в зависимости от иммунологического ответа и клинических проявлений инфекции СНКВ. В настоящее время не существует специфического противовирусного лечения инфекции СНКВ. Варианты лечения острых и хронических скелетно-мышечных проявлений СНКВ, включая артрит, приведены в табл.9,10.

Лечение скелетно-мышечных проявлений в острой фазе (<3 месяцев). В руководстве ВОЗ 2009 г. для неосложненных острых случаев рекомендуется лечение в домашних условиях, оно включает адекватный отдых, гидратацию, парацетамол для купирования лихорадки и скелетно-мышечной боли и отказ от аспирина. Рекомендуется избегать приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП - диклофенак, напроксен или ацеклофенак) до тех пор, пока не будет исключена денге, поскольку она может осложниться кровотечением. Обезболивание может потребоваться в течение нескольких недель, пока боль не исчезнет. Французские и бразильские руководства не рекомендуют использовать ГКС в острой фазе. **В подострой фазе**, при трудноизлечимых синовитах и теносиновитах, можно использовать низкие дозы преднизолона перорально 10 мг в сутки в течение 5 дней с дальнейшим снижением в течение следующих 10 суток. Максимальная рекомендуемая доза ГКС составляет 0,5 мг/кг, ГКС не рекомендуются более 4 недель. Добавление низких доз пероральных ГКС к НПВП помогает разрешить симптомы. К схеме можно добавить слабые опиоиды, такие как кодеин и трамадол. При симптомах периферической невропатии следует использовать прегабалин или амитриптилин.

Исследования использования хлорохинфосфата (CQ) и гидроксихлорохина (HCQ) в острой фазе показали противоречивые эффекты, хотя нельзя исключать некоторую пользу. Бразильские руководства рекомендуют использовать HCQ при стойких симптомах (> 3–4 недель) в дозах 5 мг/кг/сут. Руководства ВОЗ также поддерживают использование 200 мг HCQ один раз в сутки или CQ 300 мг в сутки в течение 4 недель при резистентных скелетно-мышечных симптомах.

Таблица 9 - Лечение острого (< 3 месяцев) артрита, вызванного СНИКВ

Помощь	Комментарии
Поддерживающее	отдых, адекватная гидратация
Парацетамол	максимум до 4 г/сут в разделенных дозах
Слабые опиоиды	кодеин перорально 30 мг 2-3 раза/сут, трамадол перорально 50 мг 2-3 раза/сут
НПВС (после исключения других арбовирусных инфекций, таких как инфекция денге)	ибупрофен 400 мг 3 раза/сут, диклофенак 50 мг 2 раза/сут, напроксен 250 мг 2 раза/сут, ацеклофенак 200 мг в сутки
Пероральный преднизолон и внутрисуставные стероиды	5–10 мг/сут; в подострых случаях через 3 недели, с подтвержденным синовитом и теносиновитом, постепенно снижать через 1-2 недели (максимум в течение 4 недель)
Трициклические антидепрессанты и противосудорожные средства	пероральный амитриптилин 25-50 мг/сут, пероральный прегабалин 50-150 мг 2-4 раза/сут и пероральный габапентин 300 мг 2-3 раза/сут

Лечение скелетно-мышечных проявлений в хронической фазе (> 3 месяцев). Лекарственные средства, такие как метотрексат (MTX), сульфасалазин (SSZ) и HCQ, показали преимущества при хронической фазе артрита с синовитом или теносиновитом. В исследовании, проведенном на острове Реюньон, у пациентов с пост-СНИКВ со средним периодом наблюдения 21 месяц, MTX в средней дозе 15 мг еженедельно привел к клиническому улучшению в 75% и 8% достигли частичного выздоровления, в то время как у 9% пациентов было рентгенологическое ухудшение состояния суставов, а оставшиеся прекратили прием MTX из-за нежелательных эффектов. Пациенты, серопозитивные по РФ лучше реагировали на MTX. Обсервационное 16-недельное исследование, проведенное в Индии, показало эффективность комбинированного лечения (MTX и HCQ) у 49% пациентов с хроническим артритом СНИКВ. В другом небольшом исследовании добавление MTX пациентам с плохим ответом на комбинированную терапию (HCQ и SSZ) в конце 3 месяцев лечения привело к улучшению в 93% случаев в следующие 2 года наблюдения. Однако в этом исследовании 69% (11/16) изучаемой популяции были серопозитивными (РФ или anti-CCP), что может объяснить высокую скорость ответа на MTX. В недавнем открытом 24-недельном исследовании пациенты со стойким артритом (> 1 года), принимавшие HCQ, были рандомизированы на две группы; одна группа получала комбинацию фиксированных доз (MTX 15 мг в неделю, SSZ 1 г в день и 400 мг HCQ в сутки), а другая группа продолжала принимать HCQ (оптимизированная доза до 400 мг в сутки). Обе группы также принимали преднизолон перорально в течение 6 недель. Через 24 недели группа комбинированного лечения показала значительное улучшение как активности заболевания, так и инвалидности. В конце исследования оценка боли по визуальной аналоговой шкале также была значительно меньше в группе комбинированного лечения. Французские руководства рекомендуют использование DMARD (MTX, лефлуномид, SSZ) в соответствии с клинической стадией CIR. Бразильские руководства - MTX вместе с HCQ и пероральными ГКС в низких дозах в течение 6–8 недель. Таблица 10 дает краткое изложение текущих вариантов лечения хронического СНИКВ артрита.

Таблица 10 - Ведение хронического (> 3 месяцев) артрита, вызванного СНКV

Помощь	Комментарии
НПВС, парацетамол и слабые опиоиды	ибупрофен 400 мг 3 раза/сут, диклофенак 50 мг 2 раза/сут, напроксен 250 мг 2 раза/сут, ацеклофенак 200 мг в сутки
Пероральный преднизолон	5–10 мг/сут; при подтвержденном синовите и теносиновите постепенно снижать через 1-2 недели, максимум в течение 4 недель (французские рекомендации) и 6-8 недель (бразильские рекомендации)
Гидроксихлорохин	5 мг/кг/сут, максимум 400 мг/сут
Метотрексат	10-25 мг/неделю с фолиевой кислотой 1 мг/сут
Сульфасалазин	1-2 г/сут
Биологическая терапия	ингибитор ФНО-α
Трициклические антидепрессанты и противосудорожные средства	пероральный amitriptилин 25-50 мг/сут, пероральный прегабалин 50-150 мг 2-4 раза/сут и пероральный габапентин 300 мг 2-3 раза/сут.

Профилактика. Рекомбинантная вакцина против вируса кори и чикунгунья (MV-СНК) и вакцина с вирусоподобными частицами (VLP) - это две из многих вакцин, которые в настоящее время исследуются против инфекций СНКV, которые показали многообещающие результаты в индукции иммунологического ответа и находятся на разных стадиях разработки. Недавно опубликованные результаты фазы 2 испытания вакцины MV-СНК показали хороший профиль иммуногенности, безопасности и переносимости.

6. ЛИХОРАДКА ЗИКА

A92.5 Болезнь, вызванная вирусом Зика

Исключено: врожденная вирусная болезнь Зика (P35.4)

Вирус лихорадки Зика (Zika virus, ZIKV) впервые выделен в 1947 г. в лесу Зика в Уганде, где передача африканской линии ZIKV была ограничена энзоотической циркуляцией между нечеловекообразными приматами и лесными комарами Aedes со спорадической вторичной инфекцией человека. Когда ZIKV мигрировал в Азию (1966 г.), появилась азиатская линия вируса, которая была способна передаваться адаптированными к человеку комарами Aedes (например, A.aegypti). Результаты серологических и энтомологических исследований показывают, что ZIKV имел обширное географическое распространение в Африке и Азии до 2007 г., однако было зарегистрировано менее 20 случаев у людей, и все они имели легкие, самоограничивающиеся клинические проявления.

Первыми признаками изменения эпидемиологии ZIKV стали вспышки, зарегистрированные в Тихом океане на островах Яп (Микронезия) в 2007 г. и во Французской Полинезии в 2013 и 2014 гг., за которыми последовала пандемия распространения вируса в Северной и Южной Америке, Карибском бассейне и Африке в 2015 г. Скорость распространения инфекции оказалась беспрецедентно высокой, а пути и механизмы передачи более сложными, чем у других вирусов подобной природы. Помимо регистрации больных в эндемичных странах были выявлены и завозные случаи, включая

Англию, Россию, США и другие неэндемичные страны. Завоз ZIKV с особой остротой поставил вопрос о возможности заражения ZIKV нетрансмиссивным путем.

Об автохтонной передаче ZIKV сообщалось в 87 странах и территориях в субтропическом, а также тропическом климате. Передача ZIKV заметно снизилась в Америке с конца 2016 г; в 2018 г. было зарегистрировано менее 30 000 случаев по сравнению с более чем 500 000 случаев, зарегистрированных на пике пандемии в 2016 г. (Musso D., 2019).

Вспышки ZIKV в последние годы в Юго-Восточной и Южной Азии являются новой и важной проблемой общественного здравоохранения. Эти вспышки, вызванные передачей местного азиатского субштамма, а не пандемического американского, произошли в крупных населенных пунктах Сингапура, Таиланда, Вьетнама и Индии.

6.1 Характеристика вируса. ZIKV имеет типичное для семейства *Flaviviridae* строение: геном РНК+ (РНК вируса в зараженной клетке играет роль иРНК), нуклеокапсид и гликопротеидный суперкапсид, икосаэдральный тип симметрии. Основу суперкапсида составляет гликопротеид Е, который является основным фактором адгезии вируса, принимает участие в слиянии оболочки вируса с мембраной клетки. Кроме того, в состав вириона входят высокомолекулярные белки NS1, NS3, NS5 и низкомолекулярные NS2A, NS2B, NS4A и NS4B. Их роль на данный момент является малоизученной.

ZIKV имеет тропизм к широкому кругу органов, таких как мозг, плацента, яички и клетки сетчатки. ZIKV может быть обнаружен в крови, амниотической жидкости, сперме, вагинальных выделениях, слезной жидкости, моче или слюне. ZIKV способен преодолевать плацентарный барьер, проникая в плацентарные макрофаги и таким образом достигая плода. Тропизм ZIKV к нейропрогениторным клеткам приводит к индукции остановки клеточного цикла, апоптоза и остановки дифференцировки, объясняет тяжелую микроцефалию при врожденном синдроме Зика.

6.2 Эпидемиология. Передача ZIKV через укусы комаров является основным механизмом распространения эпидемии. Основными естественными переносчиками ZIKV являются комары *A.aegypti* (основной вектор горизонтальной передачи ZIKV человеку) и *A. albopictus* (чаще встречается в умеренном климате, не играет важной роли). В настоящее время в Европе оба этих переносчика присутствуют только на территории России. В то же время *A.albopictus* распространился уже на территории полутора десятков стран Западной Европы, что вызвало ряд эпидемических осложнений. Вследствие этого лихорадки денге, чикунгунья и Зика сохраняют свое значение в качестве значительной и непредсказуемой угрозы не только жителям тропических стран, но и Европы.

ZIKV может передаваться людям не только трансмиссивно, но и при переливании крови, при половом контакте и от матери к плоду.

Реализация полового пути заражения была заподозрена у сексуальных партнеров больных лихорадкой Зика (ЛЗ), заразившихся во время пребывания в эндемичных странах. Случаи заражения ЛЗ у людей, не выезжавших в эндемичные страны, были зарегистрированы в США, Германии и в других странах. У людей передача инфекции половым путем от мужчины к женщине может происходить независимо от того, протекает ли инфекция ZIKV у партнера-мужчины симптоматически или бессимптомно, и наблюдается чаще, чем передача от женщины мужчине или от мужчины мужчине. Хотя влияние передачи половым путем в регионах, где вирус является эндемичным, трудно оценить, 1% инфекций ZIKV, зарегистрированных в Европе и США, были переданы

половым путем (Wilder-Smith A et al, 2018). Описано, что РНК ZIKV может обнаруживаться в сперме методом ПЦР в течение 370 дней от начала заболевания, но выделение инфекционных вирусных частиц после 30 дней от начала заболевания происходит редко (Mead PS et al, 2018). Хотя у мужчин с ZIKV-инфекцией наблюдались изменения качества спермы, отрицательного влияния на мужскую фертильность не было показано (Joguet G et al, 2017).

6.3 Клиника

6.3.1 Лихорадка Зика у взрослых

Классическая ЛЗ, как и другие арбовирусные лихорадки, в большинстве случаев (от 50 до 80%) протекает бессимптомно. Симптоматическая инфекция ZIKV имеет инкубационный период от 3 до 14 дней и представляет собой легкое заболевание с продолжительностью от 2 дней до 1 недели, которое проявляется недомоганием, субфебрильной лихорадкой, пятнистопапулезной сыпью, артралгиями и миалгиями, конъюнктивитом. Проявления острой инфекции ZIKV схожи в разных возрастных группах, у обоих полов и у беременных.

Осложнения возникают нечасто, но если возникают, могут быть фатальными. Хотя ZIKV демонстрирует широкий клеточный тропизм, яркой особенностью клинических проявлений являются неврологические осложнения, возникающие в результате постинфекционного иммунного ответа или прямого вирусного нейротропизма: менингоэнцефалит, миелит, острый диссеминированный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре (СГБ).

Связь СГБ и ЛЗ впервые была выявлена в 2013–2014 гг. во Французской Полинезии. Там, по данным ВОЗ, у 74 пациентов после перенесенной ЛЗ наблюдали неврологические и/или аутоиммунные синдромы. 42 из них были классифицированы как СГБ. В 2015 г. подобные данные были получены в одной из провинций Бразилии: из 42 пациентов с СГБ 26 в недавнем анамнезе имели заболевание ЛЗ. Заболеваемость ZIKV-ассоциированным СГБ оценивается в 2–3 случая на 10 000 инфекций ZIKV, что аналогично риску, связанному с инфекцией, вызванной *Campylobacter* spp. Риск СГБ увеличивается с возрастом. Интервал между предшествующим заболеванием и началом СГБ составляет от 5 до 10 дней, что привело к предположению о сопутствующем параинфекционном процессе. Острая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, острая моторная аксональная нейропатия и синдром Миллера-Фишера (разновидность СГБ, характеризующаяся офтальмоплегией, атаксией и арефлексией) описаны с ZIKV-ассоциированным СГБ, но пропорции варьируют в зависимости от исследований и регионов. Несколько серий случаев показали, что прогноз СГБ, связанного с ZIKV, аналогичен таковому при других инфекционных или неинфекционных процессах; однако результаты исследования случай-контроль показывают, что ассоциированный с ZIKV СГБ приводит к более высокой заболеваемости и более частой нейропатии черепных нервов.

Другие аутоиммунные заболевания, такие как тромбоцитопеническая пурпура, также были связаны с инфекцией ZIKV.

6.3.2 Лихорадка Зика у плодов и младенцев

В 2015 г. была заподозрена ассоциация ZIKV с развитием микроцефалии у новорожденных при инфицировании беременных женщин. Наибольшее число таких случаев было выявлено во время эпидемии в Бразилии. Появление «нулевого пациента» с

микроцефалией, который родился в бразильском штате Пернамбуко у матери, зараженной ZIKV во время беременности, стало отправной точкой развития эпидемии. По состоянию на январь 2018 г. в Северной и Южной Америке было зарегистрировано более 3700 случаев врожденных пороков развития, связанных с инфекцией ZIKV.

Передача ZIKV от матери к плоду может происходить во всех триместрах беременности, независимо от того, является ли инфекция у матери симптоматической или бессимптомной. Хотя инфекция ZIKV в любом триместре беременности может вызвать врожденный синдром Зика (congenital Zika syndrome – CZS), наибольший риск при инфицировании в первом триместре.

По оценкам Romar L. et all (2018), во Французской Гвиане вертикальная передача происходит у **26%** матерей, инфицированных ZIKV, что соответствует проценту передачи, наблюдаемому при других врожденных инфекциях.

Среди плодов, подвергшихся воздействию ZIKV путем вертикальной передачи, поданным Romar L et all (2018) выкидыш наблюдается у **14%**, а тяжелые осложнения, совместимые с CZS - у **21%**. Неонатальная летальность в первую неделю жизни среди младенцев с CZS может достигать 4–7%. Кроме того, 45% плодов, подвергшихся воздействию ZIKV путем вертикальной передачи, не имеют признаков CZS в течение первой недели жизни. Отсутствие клинических и рентгенологических аномалий, указывающих на CZS при рождении, не исключает риска таких состояний, как судороги, потеря слуха, нарушение зрения, дисфагия и задержка развития в более позднем возрасте. Среди американских детей, родившихся от матерей, инфицированных ZIKV во время беременности и у которых не было выявлено врожденных дефектов, 9% имели по крайней мере одно отклонение в развитии нервной системы до достижения ими 2-летнего возраста, что подчеркивает необходимость долгосрочного наблюдения за детьми, рождены от матерей с ZIKV инфекцией.

Врожденный синдром Зика (congenital Zika syndrome – CZS). Хотя многие из признаков, рассматриваемых как часть CZS, могут быть вызваны другими инфекциями во время беременности, пять перечисленных ниже признаков редко наблюдаются при других инфекциях и являются типичными для CZS (рис.7):

- ✓ тяжелая микроцефалия, при которой череп частично разрушился
- ✓ уменьшение ткани головного мозга с определенным типом повреждения головного мозга, включая подкорковые кальцификаты
- ✓ повреждение задней части глаза, включая рубцевание желтого пятна и очаговые пигментные пятна на сетчатке
- ✓ врожденные контрактуры, например косолапость или артрогрипоз
- ✓ гипертонус, ограничивающий движения тела

Врожденная инфекция, вызванная ZIKV, также связана с другими аномалиями, включая, помимо вышеперечисленного, атрофию и асимметрию мозга, аномально сформированные или отсутствующие структуры мозга, гидроцефалию, гиперрефлексию, тремор, судороги, дисфункцию ствола мозга и дисфагию.

Сообщалось о глазных аномалиях, затрагивающих как переднюю, так и заднюю части глаза, у младенцев с врожденной инфекцией, вызванной ZIKV, с микроцефалией или другими аномалиями ЦНС и без них. Наиболее часто регистрируемые структурные аномалии глаза связаны с макулой (очаговая пигментная пятнистость, хориоретинальная атрофия) и зрительным нервом (гипоплазия или атрофия). Другие офтальмологические

находки, о которых сообщалось, включают другие поражения сетчатки (субретиальное кровоизлияние, гипопигментация, извилистость сосудов, аномальное завершение сосудов, очаговое расширение сосудов), врожденную глаукому, колобому радужки, микрофтальм, катаракту, подвывих хрусталика, внутриглазную кальцификацию.

Хотя инфекционные частицы ZIKV были обнаружены в грудном молоке, передача через молоко не подтверждена как способ передачи. В настоящее время ВОЗ рекомендует матерям с возможной или подтвержденной ZIKV инфекцией продолжать кормить грудью своих младенцев.



6.4. Диагностика. Поскольку клинические проявления острой ZIKV инфекции неспецифичны, окончательный диагноз основывается на детекции РНК ZIKV или серологическом тестировании, направленном на выявление IgM.

В период манифестной инфекции предпочтительным тестом является **ПЦР** в образцах сыворотки или цельной крови, полученных **в первые дни заболевания**, а также в моче. Рекомендуется анализ парных образцов крови и мочи, полученных в течение 2 недель после начала заболевания, учитывая потенциально длительную персистенцию РНК ZIKV в этих жидкостях. Хотя обнаружение РНК ZIKV является убедительным доказательством инфекции, отрицательный результат не исключает диагноза. Положительный ПЦР тест показывает присутствие РНК ZIKV, но не обязательно указывает на присутствие инфекционного агента. Следует отметить, что РНК ZIKV может быть обнаружена в течение более длительного периода во время беременности (среднее время детекции в сыворотке в 3 раза дольше в когорте беременных женщин в возрасте 18–39 лет в Пуэрто-Рико), хотя обнаружение может быть прерывистым.

Специфические АТ против ZIKV (IgM) с помощью ИФА могут быть выявлены *со второй по 12 недели* после появления симптомов. Интерпретация результатов ИФА осложняется ложноположительными тестами из-за перекрестной реактивности у лиц, подвергшихся воздействию других флавивирусов (например, DENV). Все положительные или сомнительные результаты ИФА должны быть подтверждены с помощью контрольного серологического анализа – реакции нейтрализации бляшкообразования (PRNT), который может выполняться только в высокоспециализированных референс-лабораториях и также может давать ложноположительные перекрестные результаты. Поэтому при интерпретации серологических результатов важно учитывать воздействие флавивирусов в прошлом (включая поездки в районы, где эти вирусы являются эндемичными) и данные о вакцинации.

Диагностика ZIKV инфекции у беременных и младенцев сопряжена с рядом проблем. Руководства рекомендуют комплексный алгоритм лабораторных и клинических исследований во время беременности. РНК ZIKV иногда кратковременно обнаруживается в крови у инфицированной беременной и плода, несмотря на наблюдение длительной виремии во время беременности. РНК ZIKV может быть обнаружена в околоплодных водах, но отрицательный результат не исключает диагноз, поэтому амниоцентез обычно не рекомендуется и должен использоваться в первую очередь для исключения других диагнозов у плода с пренатальными данными, соответствующими врожденной инфекции ZIKV. При интерпретации результатов ИФА следует помнить, что АТ IgM к ZIKV могут сохраняться в течение нескольких недель (до 12 недель), а у части пациентов и лет после заражения. Следовательно, обнаружение АТ IgM к ZIKV может не указывать на недавнюю инфекцию. Учитывая ограничения лабораторной диагностики, серийный ультразвуковой мониторинг плода является ключевым, но его эффективность зависит от доступности и опыта врача. МРТ плода может помочь в оценке.

Лабораторное подтверждение врожденной инфекции ZIKV у новорожденных крайне нечувствительно. При подозрении на CZS необходимо исключать и другие причины аномалий плода (инфекционные причины, такие как TORCH, а также генетические, токсические и метаболические нарушения).

6.5. Профилактика. На сегодняшний день не существует специфического противовирусного препарата, нацеленного на ZIKV.

За последние годы научное сообщество приложило значительные усилия для разработки вакцины против ZIKV. Исследования на макаках-резус предполагают, что адаптивный иммунный ответ, индуцированный ZIKV, защищает от повторного заражения гомологичным вирусом, что дает надежду на возможность разработки вакцины. К настоящему времени разработано более десятка вакцин-кандидатов против ЛЗ, все они находятся на разных стадиях испытаний. Так биологи из пенсильванского университета и их коллеги из Вистаровского института, Inovio Pharmaceuticals и GeneOne Life Science разработали ДНК-вакцину, которая показала высокую эффективность в первой фазе клинических испытаний, успешно инициировав синтез специфических АТ у испытуемых (исследование опубликовано в N Engl J Med 2021; 385:e35). Сотрудники университета Пенсильвании и Национальных институтов здоровья США с коллегами из других научных центров разработали вакцину на основе матричной РНК (мРНК), кодирующей премембранный и оболочечный гликопротеины (prM-E) штамма вируса ZIKV H/PF/2013 (исследование опубликовано в Nature 2017; 543, p. 248–251).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самойлова, Т. И. Арбовирусные инфекции в регионе Припятского Полесья / Т. И. Самойлова, Л. С. Цвирко // Вестник Полесского государственного университета // 2011. - № 1. - С.8-13.
2. Вакцины против клещевого энцефалита: документ по позиции ВОЗ Еженедельный эпидемиологический бюллетень 10 июня 2011 г., № 24. - 2011, № 86. – с. 241-256. – Доступен на: https://www.who.int/immunization/position_papers/PP_TBE_Jun2011_RU.pdf
3. Arnez M, Avsic-Zupanc T. Tick-borne encephalitis in children: an update on epidemiology and diagnosis // Expert Rev Anti-Infect Ther. – 2009, № 7. – P. 1251–1260.
4. Causes of febrile illnesses after a tick bite in Slovenian children / M. Arnez [et al.] // Pediatr Infect Dis J/ - 2003. № 22. – P/ 1078–1083.
5. Bröker, M After a tick bite in a tick-borne encephalitis virus endemic area: current positions about postexposure treatment / M/ Bröker, H.Kollaritsch // Vaccine/ - 2008, № 26. – P. 863-868.
6. Tick-borne encephalitis in Poland in years 1993-2008-epidemiology and clinical presentation. A retrospective study of 687 patients / P. Czupryna [et al.] // Eur J Neurol. – 2011, № 18. – P. 673-679.
7. One-year follow-up of tick-borne central nervous system infections in childhood / M.L. Engman [et al.] // Pediatr Infect Dis J/ - 2012, №31. – P. 570–574.
8. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) // Tick-borne encephalitis Annual Epidemiological Report for, 2019. - Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-TBE-2019.pdf>.
9. Tick-borne encephalitis in Styrian children from 1981 to 2005: a retrospective study and a review of the literature / P. Fritsch [et al.] // Acta Pediatr. – 2008, № 97. – P. 535–538.
10. Tick-borne encephalitis in childhood: rare or missed? / M. E. Hansson [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J., 2011. –Vol. 30, № 4. – P. 355 –357.
11. Heinz, F. X. Flaviviruses and their antigenic structure / F/ X/ Heinz, K. Stiasny // J Clin Virol. – 2012, № 55. – P. 289-295.
12. Holzmann, H. Diagnosis of tick-borne encephalitis / H. Holzmann // Vaccine. – 2003, № 21. - Suppl 1: S36-S40. Kaiser R. Tick-borne encephalitis (TBE) in Germany and clinical course of the disease // Int. J. Med. Microbiol. – 2002, V.291 (Suppl. 33)/ - P. 58-61.
13. Tick-borne meningoencephalitis in a 6-week-old infant / T. Iff [et al.] // Eur J Pediatr. – 2005, Vol. 164? № 12. – P. 787–88.
14. Tick-borne encephalitis in a 17-day-old newborn resulting in severe neurologic impairment / N. Jones [et al.] // Pediatr Infect Dis J. - 2007, № 26. – P. 185–186.
15. Effect of acute Zika virus infection on sperm and virus clearance in body fluids: a prospective observational study / G. Joguet [et al.] // Lancet Infect Dis. – 2017, № 17. – P. 1200-1208.
16. Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination / I. Kleiter [et al.] // Infection. – 2007, № 35. – P. 26-29.
17. Comparison of tick-borne encephalitis between children and adults-analysis of 669 patients / K. Krawczuk [et al.] // J Neurovirol, 2020. - Vol. 26, № 4. – P. 565–571.
18. Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000 / G. Lesnjar [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J., 2003. – Vol. 22, № 7. – P. 612-617.
19. Tick-borne encephalitis in Slovenia from 2000 to 2004: comparison of the course in adult and elderly patients / M. Logar [et al.] // Wien Klin Wochenschr. – 2006, № 118. - P. 702-707.

20. Ludolfs, D. Highly specific detection of antibodies to tick-borne encephalitis (TBE) virus in humans using a domain III antigen and a sensitive immune complex (IC) ELISA / D. Ludolfs, M. Reinholz, H. Schmitz // *J Clin Virol.* – 2009, № 45. – P. 125-128.
21. Tickborne encephalitis in an area of high endemicity in lithuania: disease severity and long-term prognosis / A. Mickiene [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2002, № 35. – P. 650-658.
22. Zika virus shedding in semen of symptomatic infected men / Mead P.S. [et al.] // *N Engl J Med.* – 2018, № 378. – P. 1377-1385.
23. Musso D. Zika Virus Infection — After the Pandemic / D. Musso, A.I. Ko, D. Baud // *N Engl J Med.* – 2019. – V. 381. – P.1444-1457.
24. Public health in the Republic of Belarus. An official statistics collection, 2019. - Available at: <http://med.by/content/stat/stat2019/2019-1.pdf>
25. Pan American Health Organization. Zika cases and congenital syndrome associated with Zika virus reported by countries and territories in the Americas, 2015–2018 : cumulative cases as of 5 January 2018 (https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12390:zika-cumulative-cases&Itemid=42090&lang=en. opens in new tab).
26. Maternal-fetal transmission and adverse perinatal outcomes in pregnant women infected with Zika virus: prospective cohort study in French Guiana / L. Pomar [et al.] // *BMJ.* – 2018, № 363. – P. 4431-4431.
27. Růžek, D. May early intervention with high dose intravenous immunoglobulin pose a potentially successful treatment for severe cases of tick-borne encephalitis? / D. Růžek, G. Dobler, H.H. Niller // *BMC Infect Dis.* – 2013. – P. 13-306.
28. The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis / A. Saksida [et al.] // *J Clin Virol.* – 2005, № 33. – P. 331-335.
29. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children / H. Schmolck [et al.] // *J Child Neurol.* – 2005, № 20. – P. 500–508.
30. Quantitative determination of IgM antibodies reduces the pitfalls in the serodiagnosis of tick-borne encephalitis / K. Stiasny [et al.] // *J Clin Virol.* – 2012, № 54. – P. 115-120.
31. Neurologic, neuropsychologic, and electroencephalographic findings after European tick-borne encephalitis in children / H. Schmolck [et al.] // *J Child Neurol*, 2005. - Vol. 20, № 6. – P. 500–508.
32. EAN consensus review on prevention, diagnosis and management of tick-borne encephalitis / P. Taba [et al.] // *European J of Neurology.* – 2017. – P. 1–21.
33. TBE in Lithuania: epidemiological aspects and laboratory diagnosis / D. Vaisviliene [et al.] // *Int. J. Med. Microbiol.* - 2002, V. 291 (Suppl. 33). – P. 179-181.
34. Vu, D.M. Chikungunya Virus / D. M. Vu, D. Jungkind, A. Desiree // *Clin Lab Med.* – 2017, № 37. – P. 371-382.
35. Wilder-Smith A, Chang CR, Leong WY. Zika in travellers 1947–2017: a systematic review / A Wilder-Smith, C.R. Chang, W. Y. Leong // *J Travel Med*, 2018. – Vol. 25, № 1.

Учебное издание

Оскирко Анна Николаевна

АРБОВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Учебно-методическое пособие

В авторской редакции

Подписано в печать 29.12.2021. Формат 60х84/16. Бумага «Снегурочка».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,38. Уч.- изд. л. 2,68. Тираж 50 экз. Заказ 151.

Издатель и полиграфическое исполнение –
государственное учреждение образования «Белорусская медицинская
академия последипломного образования».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 3/1275 от 23.05.2016.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3, кор.3.