

Клинико-лабораторные аспекты ранней диагностики менингеальной и менингоэнцефалитической форм клещевого энцефалита*

Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Спиридонова Э.А., Бурмистрова Т.Г., Проворова В.В.

Clinical and laboratory aspects of early diagnostics meningitis and meningoencephalitis induced by tick-borne encephalitis

Tolokonskaya N.P., Kazakova Yu.V., Spiridonova E.A., Burmistrova T.G., Provorova V.V.

*Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск
Муниципальная инфекционная клиническая больница № 1, г. Новосибирск
Институт региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, г. Новосибирск*

© Толоконская Н.П., Казакова Ю.В., Спиридонова Э.А. и др.

Клинические проявления раннего периода менингеальной и менингоэнцефалитической форм клещевого энцефалита имеют значительное сходство и не могут служить надежными критериями тяжести, прогноза и дифференцированной терапии. Выявленная в исследовании у большинства заболевших клещевым энцефалитом сочетанная соматическая патология дегенеративного характера, включающая чаще исходное поражение центральной нервной системы в условиях негативных изменений реактивности организма, рассматривается одним из ведущих мотивов обращения инфекции в болезнь. Вирус становится фактором агрессии при совокупности таких биологических причин меняющих эндобиоценоз организма, что важно в обосновании исцеляющей терапии.

Clinical displays of the early period of meningitis and meningoencephalitis induced by tick-borne encephalitis have significant similarity and can not serve as reliable criteria of weight, the forecast and differential to therapy. Mixed somatic pathology of degenerative nature, which was revealed in the study of the majority of patients with tick-borne encephalitis, more often including the initial central nervous system affliction under conditions of negative changes of organism reactivity, is regarded as one of the main reasons of infection conversion into disease. The virus becomes an aggression factor at such joint biological causes, changing endobiocenosis, which is of great importance for substantiation of curing therapy.

Регион Западной Сибири представляет собой природный очаг клещевого энцефалита (КЭ), что означает невозможность управления этой инфекцией человеком. Коренные или постоянные жители, подвергающиеся риску инфицирования вирусом клещевого энцефалита, и часто неоднократно, имеют значительную устойчивость к заболеванию (Жукова Н.Г. и соавт., 2002; Скрипченко Н.В., 2005). В то же время доля тяжелых очаговых форм КЭ в регионе возрастает, регистрируются летальные исходы (Гуляева С.Е. и соавт., 2002). Сутью медицинской проблемы остаются нерешенные вопросы прогнозирования характера течения болезни, что необходимо для дифференцированного подхода

к терапии на ранних стадиях КЭ. Совокупность причинных факторов планетарного и организменного уровня обуславли-

вает разное качество и тяжесть болезни людей, зараженных одним и тем же генотипом возбудителя (Леонова Г.Н., 2002). Стремление разобраться в истинных причинах, определяющих вариант и исход болезни, заставляет искать дополнительные мотивы трансформации биологических возможностей организма.

Цель исследования — изучить характер и взаимосвязь исходных видов соматической патологии в сопоставлении с клиникой острой фазы менингеальной и менингоэнцефалитической форм КЭ в совершенствовании ранней диагностики и прогноза.

В настоящей работе проведен общий клинико-эпидемиологический анализ 452 случаев менингеальной формы (МФ) КЭ у взрослых, находившихся в период 1998—2006 гг. на стационарном лечении в муниципальной инфекционной

клинической больницы № 1 г. Новосибирска. Диагноз во всех случаях подтвержден обнаружением антител класса иммуноглобулинов М (IgM) к вирусу клещевого энцефалита методом иммуноферментного анализа (ИФА). У 137 из этих пациентов, а также, для сравнения, в 47 в случаях с менингоэнцефалитической формой (МЭФ) болезни (за период 2003—2006 г.) была применена расширенная совокупная система клинического анализа, что включало наряду с изучением клинической картины острой фазы настоящего заболевания детальное изучение закономерностей и взаимосвязей различных видов патологии, не имеющих известного отношения к клещевому энцефалиту, в масштабе всей жизни пациентов (Чабанов Д.А., 2004; Литвинова М.А., 2005). Теоретической базой для такой клинической оценки послужила концепция гомотоксикологии (Reckeweg Н.-Н., 1976).

В соответствии с этим для установления взаимосвязи различных видов исходной патологии в оценке некоторых аспектов реактивности организма, эндогенной интоксикации и иммунитета в целом учитывались следующие факты:

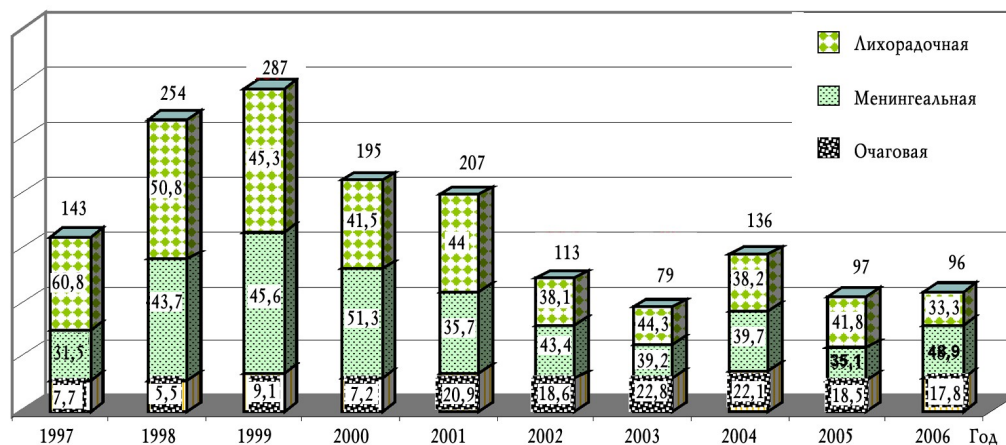
1. Характер и хронология любых острых заболеваний (в том числе эпизодов фебрильной температуры) в различные возрастные периоды.
2. Частота и характер хронических воспалительных заболеваний.
3. Частота и виды соматической патологии дегенеративного характера.
4. Заболевания нервной системы, предшествующие клещевому энцефалиту (черепно-мозговые травмы, сотрясе-

ния головного мозга, нейроинфекции, нарушения мозгового кровообращения различной этиологии и т.д.).

Во всех случаях исследование пациентов включало определение антител к вирусу клещевого энцефалита методом ИФА, общий анализ крови, дополненный лейкоцитарным индексом интоксикации, общий анализ мочи, изучение показателей спинномозговой жидкости.

В исследованиях 2003—2006 г. идентификация фрагментов РНК вируса клещевого энцефалита в сыворотке крови осуществлялась методом обратной транскрипции с последующей двухраундовой полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в лаборатории инфекционных заболеваний человека ИХБФМ СО РАН г. Новосибирск (С.Е. Ткачёв) в ранние сроки болезни у 195 из общего количества исследуемых пациентов. У 5 человек, заболевших МФ КЭ, идентифицирован дальневосточный генотип вируса (штамм Софьин) с высокой степенью гомологии (более 99%). Важно, что один и тот же генотип был выявлен у пациентов как с менингеальной, так и с другими клиническими вариантами болезни: инapparантной, лихорадочной и очаговыми формами болезни (Ткачёв С.Е. и соавт., 2004; Толоконская Н.П., Спиридонова Э.А., 2005; Ткачёв С.Е., Черницина Л.О., 2007).

Уровень общей заболеваемости КЭ, структура его клинических форм и качество самой болезни претерпевали существенные изменения в каждом из эпидсезонов. Так, в г. Новосибирск, насчитывающем 1,5 млн жителей, в период с 1990 по 2006 г. показатели варьировали от 5,5 на 100 тыс. населения (79 случаев в 2003 г.) до 26,8 (367 — в 1992 г.) (рисунок).



Заболеваемость клещевым энцефалитом и распределение его клинических форм в 1997—2006 гг. в г. Новосибирске

менингеальная форма при этом стабильно занимала ведущее место, составляя 35,1—51,3% от общего числа за-

болевших (в абсолютном выражении — от 31 до 131 случая в сезон), и развивалась преимущественно у взрослых паци-

ентов (от 81,9 до 91,7% больных МФ). Среди заболевших этой формой большую часть (61,3%) составили мужчины. Средний возраст исследуемых был ($44,7 \pm 17,6$) года. Возрастные группы 20—29 лет, 30—39 и 40—49 лет были представлены примерно в равных соотношениях (17; 16,6 и 17,3% соответственно). Наиболее существенной была доля пациентов в возрасте старше 60 лет, которая в среднем за все годы составила 25,9%, варьируя от 12,5 до 39,4% (в 2002 г.).

МФ КЭ, как и лихорадочная, характеризуется циклическим благоприятным течением, когда на основе саморегуляции организма болезнь, даже несмотря на тяжесть, имеет определенный временной масштаб и завершается полным выздоровлением. Однако в силу известных манифестных проявлений поражения центральной нервной системы МФ в раннем периоде приобретает существенное сходство с очаговыми формами КЭ, подразумевающими грубые нарушения в системе иммунитета организма в целом и чреватые неблагоприятными исходами. В целях поиска дополнительных клинических аргументов к их ранней оперативной дифференцировке характеристика МФ далее в работе представлена в сравнении с наиболее сходным с ней вариантом очаговых форм — менингоэнцефалитической.

Пик регистрации МФ в эпидсезоне, как правило, приходился на июнь (от 29,5 до 54,2%) и был сопряжен с преобладанием в то же время очаговых форм болезни (от 41,1 до 53,3% от их общего числа в сезон), в том числе (от 66,7 до 100% за сезон) летальных исходов. Это требовало в указанный период особой настороженности врачей, точности диагноза и прогноза при известных трудностях их ранней дифференциальной диагностики. Исключение составил 2006 г., когда пик заболеваемости МФ КЭ пришелся на июль (38,6%) при позднем завершении эпидсезона — отдельные случаи болезни были зафиксированы в октябре и ноябре.

Диагностика осложнялась тем, что в значительной части (38,7%) фактор передачи установить не удалось. Укусы клещей были зарегистрированы только у 50,4% заболевших МФ, еще у 10,9% — лишь нахождение клещей.

Инкубационный период при МФ КЭ, установленный у 61,3% пациентов, в большинстве случаев укладывался в классические 3 нед, в среднем составил ($11,9 \pm 8,2$) сут, при очаговых формах — ($9,3 \pm 7,4$) сут.

Наиболее частым вариантом как при МФ, так и очаговых формах был короткий инкубационный период (1—7 дней) (38,8 и 28,5% соответственно), причем в ряде случаев признаки КЭ появлялись уже через 1—2 дня после укуса клеща (у 7,1 и 4,1% соответственно). Также фактические

данные подтвердили возможность удлинения инкубационного периода у пациентов с МФ и очаговыми формами максимально до 39 дней (5,9 и 4,1% соответственно).

Сопоставление данных об экстренной профилактике КЭ с фактом заболевания выявило значительное возрастание среди взрослых заболевших доли лиц, получивших по правилам иммуноглобулин в первые 3 дня после укуса клеща, — от 6,2 до 25,7% за период с 2001 по 2006 г. (табл. 1). Эти данные согласуются с данными Центра гигиены и эпидемиологии в НСО по г. Новосибирску об увеличении числа получивших такую профилактику в общем числе заболевших с 8,8% в 2002 г. до 24,7% в 2005 г. Для сравнения: в 1996—1997 гг. по городу эта цифра не превышала 6%.

Таблица 1

Доля лиц, получивших экстренную профилактику противоклещевым иммуноглобулином, среди взрослых заболевших КЭ (по материалам МИКБ № 1 в 2001—2006 гг.)

| Год | Всего заболевших | Получившие профилактику, среди заболевших | | | |
|-------|------------------|---|------|--------------------------------|---|
| | | Общее число | | В том числе больных с МФ, абс. | В том числе больных с очаговыми формами, абс. |
| | | Абс. | % | | |
| 2001 | 113 | 7 | 6,2 | 2 | 1 |
| 2002 | 76 | 10 | 13,2 | 5 | 1 |
| 2003 | 72 | 13 | 18,1 | 2 | 2 |
| 2004 | 109 | 28 | 25,7 | 9 | 4 |
| 2005 | 72 | 18 | 25,0 | 5 | 7 |
| 2006 | 96 | 14 | 14,6 | 2 | 2 |
| Всего | 538 | 90 | 16,7 | 25 | 17 |

Среди больных, получивших иммуноглобулин, доля МФ КЭ варьировала от 14,3 до 50%, достигая максимума в 2004 г. Что особенно важно, этому соответствовала и значительная доля таких же случаев с тяжелой очаговой формой болезни. Например, в 2005 г. их было 7 из 18, что составляло 38,9% от числа заболевших, получивших профилактику иммуноглобулином.

МФ КЭ у всех 137 пациентов начиналась остро, однако в первые 3 дня в стационар поступило только 38% пациентов, а существенная часть больных — совсем в поздние сроки болезни (позже 8-го дня — 22,6%). Двухволновое течение болезни при МФ регистрировали в каждый из эпидсезонов — от 13,1 до 16%. Средняя степень тяжести МФ КЭ имела место у 71,5% больных, в остальных случаях (28,5%) болезнь была тяжелой.

Исследования подтвердили, что в раннем периоде острой фазы МФ КЭ имела значительное сходство с МЭФ и клинически характеризовалась сочетанием острого начала заболевания, фебрильной лихорадки (96,3%) и головной боли с первого дня болезни, которая носила чаще диффузный ха-

ракти и сопровождалась рвотой у 39,4% больных (54 человека) (табл. 2).

Повышение температуры, сходное по высоте при МФ КЭ ($38,9 \pm 0,6$) °С) и МЭФ КЭ ($38,8 \pm 0,75$) °С), регистрировали у всех пациентов, при этом в подавляющем большинстве случаев температура была фебрильной (96,4 и 93,6% соответственно). Температура выше 39,1 °С отмечалась несколько чаще при МФ КЭ, чем при МЭФ (29,9 и 23,4% соответственно). Если при среднетяжелой МФ лихорадка у большинства (74,5%) не превышала недели, варьируя от 3 до 16 дней, то в случаях с тяжелым течением МФ

была свыше недели у 36,9%, а при МЭФ — у 53,2% пациентов, варьируя от 5 до 23 дней.

При тяжелых формах КЭ (МФ и МЭФ) в сравнении со среднетяжелыми формами болезни головная боль имела диффузный характер ($G = -0,52$, $p < 0,01$) и к тому же была продолжительной ($p < 0,05$). Так, если при среднетяжелом варианте МФ у большинства пациентов (79,6%) головная боль купировалась к концу 2-й нед, то в случаях с тяжелым течением МФ и МЭФ у 40,9 и 49% она была упорной и сохранялась максимально до 27 дней.

Таблица 2

Характеристика и частота развития отдельных клинических симптомов в остром периоде МФ и МЭФ КЭ

| Основные клинические синдромы, симптомы | Абсолютная и относительная частота признака | | | | | | | |
|---|---|------|----------------------------------|------|------------------|-------|---------------------------|-------|
| | У больных МФ КЭ (n = 137) | | | | | | У больных МЭФ КЭ (n = 47) | |
| | В целом по группе (n = 137) | | С учетом степени тяжести болезни | | | | | |
| | | | Средняя (n = 98) | | Тяжелая (n = 39) | | | |
| Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % | |
| Общезначительный синдром: | | | | | | | | |
| Лихорадка: | | | | | | | | |
| 37—37,9 °С | 5 | 3,6 | 4 | 4,1 | 1 | 2,6 | 3 | 6,4 |
| 38—39 °С | 91 | 66,4 | 64 | 65,3 | 27 | 69,2 | 33 | 70,2 |
| 39,1—40,4 °С | 41 | 29,9 | 30 | 30,6 | 11 | 28,2 | 11 | 23,4 |
| 40,5 °С и выше | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Общемозговой синдром: | | | | | | | | |
| головная боль | | | | | | | | |
| Локализация: | | | | | | | | |
| диффузная | 102 | 74,5 | 69 | 70,4 | 33 | 84,6* | 41 | 87,2* |
| лобно-височная область | 35 | 25,5 | 29 | 29,6 | 6 | 15,4 | 6 | 12,8 |
| Интенсивность: | | | | | | | | |
| умеренная | 80 | 58,4 | 60 | 61,2 | 20 | 51,3 | 23 | 48,9 |
| выраженная | 57 | 41,6 | 38 | 38,8 | 19 | 48,7 | 24 | 51,1 |
| Рвота присутствовала | 54 | 39,4 | 39 | 39,8 | 15 | 38,5 | 27 | 57,4 |
| В том числе: | | | | | | | | |
| однократная | 22 | 16,1 | 16 | 16,3 | 6 | 15,4 | 15 | 31,9 |
| многократная | 32 | 23,4 | 23 | 23,5 | 9 | 23,1 | 12 | 25,5 |
| Менингеальный синдром: | | | | | | | | |
| ригидность затылочных мышц присутствовала | 81 | 59,1 | 48 | 49,0 | 33 | 84,6* | 39 | 83* |
| В том числе: | | | | | | | | |
| сомнительная | 15 | 10,9 | 9 | 9,2 | 6 | 15,4 | 7 | 14,9 |
| умеренная | 50 | 36,5 | 23 | 23,5 | 17 | 43,6 | 18 | 38,3 |
| выраженная | 33 | 24,1 | 16 | 16,3 | 10 | 25,6 | 14 | 29,8 |
| Симптом Кернига | 17 | 12,4 | 10 | 10,2 | 7 | 17,9 | 14 | 29,8* |
| Катаральный синдром ВДП | 65 | 47,4 | 47 | 48,0 | 18 | 46,2 | 23 | 48,9 |
| Гиперемия лица | 70 | 51,1 | 53 | 54,1 | 17 | 43,6 | 25 | 53,2 |

Примечание. n — количество обследованных; * — $p < 0,05$ — различия с аналогичным показателем МФ средней степени тяжести.

При МФ КЭ в первые 2 дня болезни рвота появилась лишь у 19 человек, у 24 пациентов — на 3—5-й дни болезни, еще в 11 случаях — до 8-го дня болезни и, таким образом, полностью отсутствовала у 60,6% обследованных пациентов. В

отличие от этого при МЭФ рвота наблюдалась значительно чаще (у 57,4%, или 27 человек), причем в половине этих случаев возникла уже в первые 2 дня болезни и у большинства была многократной.

Общим и важным признаком менингита для МФ и МЭФ являлась ригидность затылочных мышц, которую регистрировали у 59,1% больных МФ, достоверно ($p < 0,01$) чаще отмечая ее при тяжелых формах МФ и при МЭФ (84,6 и 82,9% соответственно). В 1—2-й дни болезни она была зарегистрирована при МФ только у 26,7% больных и становилась очевидной, как правило, позже: при тяжелой степени тяжести — на 3—4-й день заболевания, а при средней степени тяжести — на 5—6-й день (39,6% больных). Если ригидность затылочных мышц при среднетяжелом варианте МФ у большинства пациентов (52,1%) купировалась в течение 1—3 дней, то в случаях с тяжелым течением МФ и МЭФ у большинства (54,5 и 56,4%) сохранялась до недели ($p < 0,05$) и более (максимально до 12 дней) в 18,2 и 30,7% случаев соответственно. Симптом Кернига встречался значительно реже не только при МФ (12,4%), но даже при МЭФ (29,8%), хотя отличия между этими показателями были достоверны ($p < 0,01$). Продолжительность составляла 1—2 дня во всех группах.

Таким образом, клинические проявления болезни раннего периода острой фазы МФ и МЭФ не позволяли четко дифференцировать эти формы между собой, поэтому основным ориентиром в развитии МЭФ было появление очаговых симптомов. Важно, что в первые 3 дня болезни очаговые симптомы отмечены при МЭФ только у половины (45,7%) пациентов, наиболее часто в виде различных форм нарушения сознания, у большинства в виде заторможенности, в 4 случаях этому сопутствовала афазия. Только у 1 пациента развилась кома на 2-й день болезни. Вторым по частоте признаком более глубокого поражения ЦНС, свойственного МЭФ, была атаксия, которая зарегистрирована у 23 пациентов из 47, но только у 9 из них признак появился в первые 3 дня болезни. Важным дифференциально-диагностическим признаком было появление различного рода парезов. Из 7 зарегистрированных случаев моно- и гемипарезов конечностей только у 4 пациентов они возникли во 2—3-й дни болезни, у остальных — позже. Из 10 случаев пареза лицевого нерва также только 5 пришлось на первые 3 дня болезни. У 13 человек, или в 27,7% случаев, указанные симптомы поражения ЦНС по-разному сочетались между собой.

Вторая неделя болезни у пациентов с МФ характеризовалась значительной положительной динамикой — купировались температура у 71,5%, ригидность затылочных мышц у 87,6%, рвота — у 81,8% пациентов, сохранялись проявления астеновегетативного синдрома и головная боль (у 70,1%) со значительным уменьшением ее интенсивности. На 3-й нед

заболевания также доминировали проявления астеновегетативного синдрома (86% больных).

Таким образом, совокупность клинических симптомов раннего периода клещевого энцефалита, когда еще могут быть использованы в терапии шансы повлиять на прогноз болезни, часто не позволяла отличить его даже от других заболеваний и тем более определить его клиническую форму, тяжесть и прогноз. Это определяло необходимость целостной многофакторной клинической диагностики, выходящей за рамки частной нозологической формы и учитывающей в динамике закономерности и взаимосвязи различных видов патологии в масштабе жизни пациента, в поисках серьезных аргументов для дифференцированного планирования терапии при внешне сходной симптоматике болезни (Reckeweg Н.-Н., 1975; Литвинова М.А., 2005; Толоконская Н.П., Чабанов Д.А., 2007).

Согласно концепции гомотоксикологии эпизоды любых острых заболеваний с температурой выше 38 °С в анамнезе (острые респираторные заболевания (ОРЗ), острые кишечные инфекции и т.д.) учитывались как факты, свидетельствующие о сохранении организмом должной реактивности, способности к экскреции токсинов, и рассматривали как важный аргумент для прогнозирования способности организма к самоизлечению. Выявлено, что в течение длительного времени (последних 5 лет) до настоящего заболевания КЭ полностью отсутствовали какие-либо острые заболевания и эпизоды температуры выше 38 °С у большинства пациентов как с МФ, так и с МЭФ КЭ (68,8 и 53,8% соответственно), в частности, полностью отсутствовали эпизоды ОРЗ у 18,5 и 14,3% больных соответственно, а в остальных случаях они протекали на фоне нормальной температуры и часто имели затяжной характер, что отнесено к фактам негативных изменений реактивности организма (табл. 3).

Таблица 3

Факты исходного неблагополучия в соматическом статусе у заболевших КЭ

| Показатель | МФ | | МЭФ | |
|--|------|-------|------|------|
| | Абс. | Отн. | Абс. | Отн. |
| Отсутствие любых острых заболеваний и эпизодов температуры в течение последних 5 лет | 33 | 68,8 | 7 | 53,8 |
| В том числе: | | | | |
| отсутствие острых респираторных заболеваний в течение последних 5 лет | 10 | 18,5 | 3 | 14,3 |
| Наличие хронических воспалительных заболеваний | 71 | 98,6* | 14 | 66,7 |
| Наличие соматической патологии дегенеративного характера | 47 | 65,3 | 14 | 66,7 |

* $p < 0,05$ — различия с аналогичным показателем МЭФ болезни.

Интересно, что у пациентов со среднетяжелым течением МФ, не имевших температуру выше 38 °С на протяжении многих лет, температура в острой фазе КЭ была достоверно выше ($r = 0,45$; $p < 0,02$), а продолжительность головной боли была короче ($r = -0,45$; $p < 0,01$). У такой же категории пациентов с тяжелым течением МФ наблюдался достоверно высокий уровень ЛИИ ($G = 0,5$; $p < 0,03$) и относительное число нейтрофилов спинномозговой жидкости (СМЖ) ($r = 0,7$; $p < 0,01$).

При таком резком снижении в анамнезе острых воспалительных заболеваний у пациентов с МФ в подавляющем большинстве случаев (98,6%) у них отмечены различные хронические воспалительные заболевания, среди которых явно преобладала патология пищеварительной системы (имелась у 61,1%), что предполагает ущербность дезинтоксикационных механизмов. При МЭФ их частота была достоверно ниже (66,7%). Характер и хронология этих заболеваний, с одной стороны, является важным свидетельством качественных изменений в эндобиотозе и активности эндогенной микрофлоры, нарушениях иммунитета в целом, однако, с другой стороны, позволяет рассчитывать на значительный резерв организма к самоисцелению. Так, при МФ в сравнении с МЭФ достоверно чаще ($p < 0,05$) встречали хронический пиелонефрит, цистит, в 3,3 раза чаще регистрировали клинические проявления холецистита (30,6 и 9,2% соответственно); но в 3,4 раза реже — панкреатит (2,8 и 9,5% соответственно).

За относительным внешним клиническим благополучием, связанным с долгим отсутствием ярких проявлений каких-либо острых заболеваний, а при МЭФ у многих даже и видимых обострений хронических, у большинства пациентов сравниваемых форм КЭ (65,3 и 66,7% соответственно при МФ и МЭФ) обнаруживалась серьезная сочетанная соматическая патология с преобладанием дегенеративных процессов в органах и тканях (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, атрофический гастрит, артрозы, атеросклероз, катаракта, доброкачественные новообразования и др.). С одинаковой частотой, например, у заболевших МФ и МЭФ гипертоническая болезнь сочеталась с ИБС, аритмией, нарушением кровообращения. Для сравнения: при лихорадочной форме КЭ различные соматические заболевания дегенеративного характера имели место в 46,4% случаев, что значительно ниже, но тоже существенно.

Более того, установлено исходное поражение ЦНС у половины пациентов как с МФ, так и МЭФ (45,8 и 52,4%), для сравнения: у 37,7% в случаях с лихорадочной формой болезни. С одинаковой частотой при этих формах наблюдали сотрясение головного мозга (27,8; 23,8; 27,5% соответственно). Ишемический инсульт одинаково часто регистрировали при МФ и МЭФ (4,8; 4,5%) и в 1,5 раза реже в случаях с лихорадочной формой болезни (2,9%). Дисциркуляторная энцефалопатия — в 1,7 раза чаще при МЭФ (19%) в сравнении с МФ (11,1%) и в 4,4 раза чаще при лихорадочной форме (4,3%). Показатели исходного поражения ЦНС при МЭФ имели достоверные отличия в сравнении с таковыми при лихорадочной форме ($p < 0,05$). У пациентов с тяжелой МФ при исходном поражении ЦНС была выявлена большая продолжительность головной боли ($G = 0,49$; $p < 0,01$) и лихорадочного периода ($G = 0,4$; $p < 0,05$), а в случаях МЭФ — более высокий уровень ЛИИ ($G = 0,4$; $p < 0,04$).

Установленное длительное пребывание многих пациентов в условиях постоянного приема химических лекарств (гипотензивные, антибиотики, гормоны, противовоспалительные и т.д.) также предполагало грубые нарушения в системе саморегуляции организма и должно настораживать врача в отношении риска неблагоприятного исхода клещевого энцефалита. Факт установления в прошлом любых заболеваний дегенеративного характера подразумевает несомненное поражение клеточных ферментативных систем, нарушение соматической регуляции, что рассматривается как неблагоприятный аргумент для прогноза, а значит, организм требует серьезной поддержки даже при нетяжелых начальных проявлениях клещевого энцефалита в виде регулирующей терапии биологического характера, в первую очередь, в обеспечении должного уровня дезинтоксикации.

В общем анализе крови при МФ КЭ у 55,5% больных зарегистрировано нормальное содержание лейкоцитов ($(8,8 \pm 3,4) \cdot 10^9/\text{л}$), а у 48,9% пациентов МЭФ КЭ наблюдали лейкоцитоз ($(10,0 \pm 4,0) \cdot 10^9/\text{л}$). ЛИИ при МФ варьировал от 0,17 до 10,2 ($m \pm M = 2,9 \pm 2,1$), в то время как при МЭ — от 0,36—16,0 ($4,8 \pm 4,3$).

При тяжелых формах — МФ и МЭФ — ЛИИ у большинства больных (88,9 и 57,1% соответственно) был высоким с первых дней болезни и сохранялся таковым до 4—7-го дня (46,2; 65%). При МЭ в сравнении с МФ средней степени тяжести был более высоким лейкоцитоз ($G = 0,2$; $p < 0,03$), отражая, по-видимому, адекватный характер неспецифической клеточной защиты при более высоких ЛИИ ($r = 0,3$; $p < 0,01$) и

абсолютном содержании нейтрофилов ($r = 0,3$; $p < 0,01$; $G = 0,24$).

Плеоцитоз СМЖ при МФ КЭ составил ($143,3 \pm 166,3$) кл./мкл, варьируя от 10 до 1194 кл./мкл. При МЭ он был заметно выше и составил ($192,4 \pm 314,8$) кл./мкл, варьируя от 12 до 1722 кл./мкл (табл. 4). У большинства пациентов (59,2%) с МФ средней степени тяжести количество клеток в 1 мкл не превышало 100 как в ранние (1—3-й день), так и поздние (более 7 дней) сроки болезни, тогда как при тяжелых формах — МФ и МЭФ — преобладала доля пациентов с умеренно выраженным цитозом (от 100 до 500 кл./мкл) — 56,4 и 46,8% соответственно. Цитоз более 1 000 кл./мкл при тяжелой МФ и МЭФ был отмечен у 2,6, 4,3% больных соответственно.

Таблица 4

Показатели спинномозговой жидкости при менингеальной и менингоэнцефалитической формах КЭ

| Показатель ликвора | МФ | | МЭФ ($n = 47$) |
|----------------------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------|
| | Средняя степень ($n = 98$) | Тяжелая степень ($n = 39$) | |
| Цитоз, в 1 мм ³ | $98,8 \pm 110,9$ | $250,5 \pm 221,9^{**}$ | $192,4 \pm 314,8^*$ |
| Белок, г/л | $0,476 \pm 0,297$ | $0,416 \pm 0,226$ | $0,660 \pm 0,607$ |
| Лимфоциты, абс. | $57,5 \pm 100,7$ | $104,5 \pm 89,9$ | $94,1 \pm 157,1$ |
| Нейтрофилы, абс. | $44,5 \pm 40,7$ | $146,5 \pm 186,7^{**}$ | $129,2 \pm 214,9^*$ |

^{*}, ^{**} $p < 0,05$ — различия с аналогичным показателем среднетяжелой МФ.

С одинаковой частотой при среднетяжелом, тяжелом течении МФ и МЭ в ранние сроки болезни (1—6-й день) выявляли нейтрофильный или смешанный плеоцитоз, а на 2-й нед болезни при среднетяжелом течении МФ — лимфоцитарный плеоцитоз (68,2%). МФ тяжелой степени тяжести протекала с более выраженным плеоцитозом ($p < 0,01$) на 4—7-й день и 2-й нед болезни и более высоким содержанием нейтрофилов СМЖ в эти сроки, чем при среднетяжелой МФ ($p < 0,01$).

Выявлена тесная корреляция между ликворологическими данными и тяжестью течения МФ: более высокий уровень цитоза в ликворе ($r = 0,42$; $p < 0,01$) в сочетании с ростом абсолютного числа нейтрофилов СМЖ ($r = 0,41$; $p < 0,01$) при тяжелой МФ в сравнении с показателями при среднетяжелых формах болезни.

Количество белка в ликворе при МФ КЭ составило ($0,485 \pm 0,27$) г/л, варьируя от 0,12 до 1,26 г/л, при МЭ — ($0,660 \pm 0,607$) г/л, варьируя от 0,03 до 2,63 г/л. Обращает на себя внимание, что у большинства пациентов как со средней, так и с тяжелой степенью тяжести МФ и МЭФ уровень белка СМЖ на 1-й нед был до 0,5 г/л (48,7; 80; 43,2% больных соответ-

ственно), а на 2-й нед болезни при тяжелой МФ и МЭФ была отмечена тенденция к его росту ($(0,436 \pm 0,191)$ г/л, $(0,557 \pm 0,360)$ г/л соответственно).

Методом ИФА у всех заболевших МФ КЭ была исследована динамика антител класса IgM и IgG к вирусу КЭ. У большинства пациентов (89,1%) с МФ на 1-й нед болезни обнаруживали антитела класса IgM, чаще в высоком титре — 1 : 400—1 : 800 (у 82,5%), которые сохранялись таковыми длительно, до 2-й и 3-й нед болезни. Отрицательные результаты и реакции в низких титрах приходились преимущественно в 1-ю нед болезни у 17,5%, появление IgM у них было установлено на 10—14 день болезни. При очаговых формах уровень антител класса IgM в 1-ю нед болезни был так же высок — 84,8%. Обращает на себя внимание, что у 61,3% больных с МФ КЭ уже в первом исследовании выявляли наряду с IgM антитела класса IgG, причем у 40,9% в высоком титре (1 : 400—1 : 800). Столь раннее обнаружение IgG в литературе рассматривается как следствие предшествующей экстренной профилактики иммуноглобулином, однако, у 33,3% наших пациентов, получавших иммуноглобулин с профилактической целью, антитела класса IgG в этот срок как раз и не обнаруживались.

Выявлено, что у большинства пациентов с МФ на всех этапах исследования сочетались высокие титры антител как класса IgM, так и IgG (82,4 и 40,9% соответственно). Возможно, антитела класса IgM являются всего лишь маркером выраженности иммуновоспалительного процесса, однако в предупреждении тяжелого течения инфекции и летального исхода решающего значения не имеют.

Заключение

Клинические проявления раннего периода менингеальной и менингоэнцефалитической форм клещевого энцефалита имеют значительной сходство и не могут служить надежными критериями тяжести, прогноза и дифференцированной терапии. Вспомогательным критерием тяжелого поражения ЦНС при КЭ является сочетание высоких показателей уровня лейкоцитов периферической крови, ЛИИ и абсолютного содержания нейтрофилов СМЖ.

Формы КЭ с поражением ЦНС у пациентов развиваются преимущественно на фоне сочетанной соматической патологии дегенеративного характера, в том числе — исходного поражения ЦНС, что свидетельствует о глубоких нарушениях иммунитета в целом. При этом у большинства установлено отсутствие на протяжении последних 5 лет любых острых заболеваний и эпизодов лихорадки, что в совокупности рас-

ценивается негативными изменениями реактивности организма.

Сочетанная соматическая патология дегенеративного характера, имеющаяся у большинства, в комплексе с исходным поражением ЦНС в условиях негативных изменений реактивности организма должна рассматриваться врачом в качестве одного из ведущих мотивов, предрасполагающих формирование варианта течения инфекции, тяжести болезни и ее исхода. Вирус клещевого энцефалита в таком контексте становится лишь фактором дополнительной агрессии, катализатором действия совокупности причинных биологических факторов, происходящих из глубоких нарушений эндобиоценоза, саморегуляции и физического состояния организма в целом. Эти данные должны являться отправной точкой для выработки конкретной стратегии и тактики терапии клещевого энцефалита в виде регулирующей терапии биологического характера и, в первую очередь, обеспечения должного уровня дезинтоксикации. Факт установления в прошлом любых заболеваний дегенеративного характера подразумевает несомненное поражение клеточных ферментативных систем, нарушение соматической регуляции, а значит, организм требует серьезной поддержки даже при нетяжелых начальных проявлениях клещевого энцефалита. Следовательно, система мероприятий по максимально возможной защите человека от этой природной ин-

фекции должна строиться на основе глубокого понимания ее биологической сути и направлена на совершенствование механизмов адаптации к ней и максимально возможное nivelирование ущерба для здоровья.

Литература

1. *Вотяков В.И., Злобин В.И., Мишаева Н.П.* Клещевые энцефалиты Евразии // *Вопр. экологии, молекулярной эпидемиологии, нозологии, эволюции.* Новосибирск: Наука, 2002. 438 с.
2. *Гуляева С.Е., Квон Ю.В., Кирилук И.И. и др.* Клиника клещевого энцефалита в Приморском крае // *Клещевой энцефалит: Сборник статей к 65-летию открытия вируса клещевого энцефалита / Под ред. Г.Н. Леоновой.* Владивосток, 2002. С. 39—48
3. *Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплека Л.Е.* Клещевой энцефалит в Томской области. Томск: STT, 2002. 256 с.
4. *Иерусалимский А.П.* Клещевой энцефалит. Руководство для врачей. Новосибирск, Наука, 2001. 360 с.
5. *Леонова Г.Н.* Влияние молекулярно-генетических свойств штаммов вируса клещевого энцефалита на характер инфекционного процесса // *Бюл. СО РАМН.* 2002. № 2 (104). С. 30—35.
6. *Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Моргацкий Н.В. и др.* Клещевой энцефалит у детей (патогенез, клиника, диагностика, лечение): Пособие для врачей. СПб., 2005. 64 с.
7. *Чабанов Д.А.* Реактивность организма и эффективность антигемотоксической терапии хронического описторхоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2004. 30 с.
8. *Литвинова М.А.* Эффективность антигемотоксической терапии в сочетании с малыми дозами бильтрицида при хроническом описторхозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2005. 26 с.
9. *Reckeweg H-H.* Homeopathia Antihomotoxica. Bd I. Eine gesichtete Arzneimittellehre. Baden-Baden: Aurelia, 1991.