

УДК:616.831-002-022:578.833.2Flavivirus:001.8
DOI: 10.62963/2073-2899-2025-49-71-76

ДЛИТЕЛЬНАЯ ПЕРСИСТЕНЦИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Т.А. Захарычева^{1,2}, А.С. Широкова³, И.П. Пиотрович⁴

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Российская Федерация, Хабаровск;

²ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Российской Федерации, Хабаровск;

³КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства Хабаровского края, Российской Федерации, Хабаровск;

⁴ООО «МедикЪ», Российской Федерации, Хабаровск

В статье представлены результаты многолетних наблюдений за 97 пациентами, перенесшими различные клинические формы клещевого энцефалита с длительным периодом IgM-антителообразования. Последнее может свидетельствовать о персистенции вируса в организме человека в виде латентной инфекции. Обсуждаются возможные причины такого состояния, в том числе и вторичный (вирус-опосредованный) иммунодефицит. Также рассматривается вопрос важности анамнеза жизни и анамнеза заболевания в процессе дифференциальной диагностики остаточных явлений клещевого энцефалита и прогрессирования симптомов (хронизации процесса).

Ключевые слова: клещевой энцефалит, ближайшие и отдаленные исходы, многолетний катамнез, специфический иммунитет, иммунодефицит, коморбидные заболевания.

Для цитирования: Захарычева Т.А., Широкова А.С., Пиотрович И.П. Длительная персистенция возбудителя клещевого энцефалита в организме человека // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2025. №49. С.71-76. DOI: 10.62963/2073-2899-2025-49-71-76

LONG-TERM PERSISTENCE OF THE TICK-BORNE ENCEPHALITIS AGENT IN THE HUMAN BODY

Т.А. Zakharycheva^{1,2}, A.S. Shirokova³, I.P. Piotrovich⁴

¹The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

²FSBI «Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology» Rospotrebnadzor, Khabarovsk, Russia

³Postgraduate Institute for Public Health Workers of the Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

⁴ООО "MEDIK" Khabarovsk, Russia

The article presents the results of long-term observations of 97 patients who had suffered various clinical forms of tick-borne encephalitis (TBE), with a long period of IgM antibody formation. The latter may indicate the persistence of the virus in the human body. Possible causes of this condition are discussed, including secondary (virus-mediated) immunodeficiency. The importance of life history and disease history in the process of differential diagnosis of residual effects of tick-borne encephalitis and progression of symptoms (chronization of the process) is also considered. The issue of the importance of life history and disease history in the process of differential diagnosis of residual effects of tick-borne encephalitis and progression of symptoms (chronization of the process) is also considered.

Key words: tick-borne encephalitis, immediate and long-term outcomes, long-term catamnesis, specific immunity, immunodeficiency, comorbid diseases.

For citation: Zakharycheva T.A., Shirokova A.S., Piotrovich I.P.long-term persistence of the tick-borne encephalitis agent in the human body// Far Eastern journal of infectious pathology. 2025. №49. Р. 71-76.. DOI: 10.62963/2073-2899-2025-49-71-76

В XXI веке освоение Дальнего Востока является национальным приоритетом России. Поэтому вновь приобретают актуальность такие природно-очаговые инфекции, как клещевой энцефалит (КЭ), и относительно новые для отечественного здравоохранения иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ). Это обусловлено полиморфным и порой крайне неблагоприятным течением заболеваний, с непредсказуемыми исходами, а также тем, что их возбудители способны длительно персистировать в организме человека и вызывать хронизацию процесса.

На рубеже ХХ – ХХI веков в нашей стране, в связи с изменением климата, условий проживания и отдыха населения, отмечался подъем заболеваемости клещевыми инфекциями и, соответственно, происходило накопление новых эпидемиологических, клинических и иммунологических данных о них [1, 2, 3].

Вместе с тем до настоящего времени остаются дискуссионными такие вопросы, как предрасположенность и резистентность к заболеваниям, наличие разных клинических форм инфекций (от инаппаратных - клинически непроявленных до паралитических), исходы инфицирования (полная элиминация возбудителя из организма человека, бессимптомное носительство, хроническое течение) и вероятность адекватного ответа на лекарственную терапию [4, 5, 6, 7].

Известно, что персистенция – это способность микроорганизмов, включая бактерии и вирусы, выживать и сохраняться в организме хозяина в течение длительного времени, несмотря на лечение. Данный феномен был обнаружен в конце 70-х годов ХХ в. и считается универсальным и закономерным явлением. С позиции убиквитарности - повсеместного распространения возбудителей инфекционных заболеваний в биосфере и способности существовать в самых разнообразных условиях окружающей среды - персистенция способствует функциональной адаптационной перестройке организма человека. Дальнейшее развитие патологического процесса, в том числе острые и хронические инфекционные поражения нервной системы (НС), является «патологией персистенции» или болезнями адаптации. Причина – иммунная недостаточность макроорганизма (человека), которая может быть первичной (наследственной) или вторичной, вследствие тропности целого ряда возбудителей (например: КЭ, ВИЧ, COVID-19) к иммунной системе. Персистенция микроорганизмов может проявляться в трех основных вариантах: в виде **латентной инфекции** (КЭ, герпес, корь, краснуха, полиомиелит и др.) – без выработки инфекционных частиц или с репродукцией и выделением возбудителя во внешнюю среду; **хронической инфекции** - патологический процесс поддерживается и развивается, есть симптомы заболевания, периоды обострений и ремиссий (КЭ, ИКБ); **медленной инфекции** (персистенция агентов - вирусов, вирионов, прионов), для которой характерны многомесячный или многолетний инкубационный период, медленное, но неуклонное развитие симптомов заболевания и всегда летальный исход [8].

Клиническое выздоровление при КЭ не совпадает с прекращением патологического процесса в ЦНС, в связи с чем, у реконвалесцентов могут отмечаться рецидивы, прогрессирование заболевания в стадии выздоровления, развитие хронических форм инфекции с формированием синдромов полиомиелитического, полиэнцефаломиелитического, гиперкинетического, бокового амиотрофического склероза и их различных сочетаний [9].

Лабораторные исследования крайне важны в диагностике инфекционных болезней, проведении этиотропной терапии и контроле над эффективностью лечения. Общепризнано, что при инфекциях составной частью и показателем иммунологической реактивности организма является продукция антител, в связи с чем, при КЭ и ИКБ в настоящее время используется иммуноферментный анализ (ИФА). Он позволяет выявить в материале от пациента (кровь, ЦСЖ) антиген или антитела – иммуноглобулины различных классов. Реже используют иммунный blotting и полимеразную цепную реакцию (ПЦР). В свою очередь, диспансерное наблюдение пациентов с КЭ и ИКБ предусматривает регулярное исследование в крови уровня специфических антител – иммуноглобулинов классов M и G (IgM-а/т и IgG-а/т,) - в иммуноферментном анализе и определение РНК / ДНК методом ПЦР на протяжении первых 6 мес., а в последующем – по показаниям [10, 11].

Цель настоящего исследования – изучение ближайшего и отдаленного катамнеза у больных, перенесших КЭ, с длительным периодом IgM-антителообразования.

Материалы и методы. С 1992 по 2005 гг. верифицировано 97 пациентов, перенесших различные формы КЭ, у которых в крови длительно выявлялись IgM-а/т к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ). Последующее проспективное наблюдение осуществлялось до 2024 г.

Результаты и обсуждение. Возраст пациентов на момент начала исследования колебался в диапазоне «21 - 73 года» ($M=56,5\pm6,7$ лет). Традиционно наблюдались гендерные различия – в выборке преобладали мужчины (75,7 %).

Среди клинических форм острого периода заболевания чаще (81,5 % случаев) регистрировались непаралитические – стертая (лихорадочная) и менингеальная, в то время как удельный вес паралитических (очаговых) форм составил 18,5 %. Давность заболевания на момент начала исследования составила от 1 года до 32 лет.

У всех обследованных лиц в крови выявлялись а/т к ВКЭ методом ИФА: IgG-а/т в титрах 1:100 – 1:600 и IgM-а/т в титрах 1:100 (79,4%) и 1:200 - 1:800 (20,6 %), что свидетельствовало о перsistенции возбудителя в организме.

Особенностями анамнеза жизни пациентов этих пациентов, по результатам нашего исследования, являлись следующие. Во-первых, отягощенный преморбидный фон – наличие в 100% случаев энцефалопатии, чаще сочетанного генеза, - перинатальной, дисциркуляторной, травматической, токсической, что указывает на дефект гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и способствует развитию аутоиммунного воспаления в ЦНС [12]. Во-вторых, высокая катамнестическая коморбидность, включавшая от трех до семи сопутствующих заболеваний – артериальную гипертензию, патологию желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата и почек, хроническую обструктивную болезнь легких, цереброваскулярные заболевания, ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет II типа, доброкачественную гиперплазию предстательной железы, онкопатологию, что оказывало неблагоприятное влияние на течение и исходы имевшейся патологии, взаимно отягощая ее [13].

У всех пациентов, перенесших очаговые формы КЭ, отмечались церебрастенические жалобы, в отсутствии жалоб – прогрессирование неврологических симптомов – двигательных, чувствительных, когнитивных. Выраженная стойкая постинфекционная церебральная астения включала головные боли при незначительной умственной и физической нагрузке, пребывании на солнце и в душном помещении; повышенную раздражительность, бессонницу, несистемное головокружение, рассеянное внимание. Клинические и параклинические признаки хронизации процесса, по данным электронейромиографии (ЭНМГ) и электроэнцефалографии (ЭЭГ), отсутствовали. В неврологическом статусе, помимо неврологического дефицита, в 100% случаев определялась выраженная вегетативная дисфункция, а в случаях полиомиелитических форм инфекции с вялыми парезами мышц рук и шеи - выраженные вегетативно-трофические нарушения на верхних конечностях, нестабильность позвоночно-двигательных сегментов шейного отдела позвоночника со вторичными неврологическими синдромами, включая транзиторные ишемические атаки и инсульты в вертебробазилярном бассейне.

Пациентов, перенесших непаралитические формы КЭ, беспокоили повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания и ухудшением памяти (100 % случаев), а в их неврологическом статусе выявлялись выраженная вегетативная дисфункция с преобладанием симпатикотонии (97,4 %) и микроочаговые неврологические симптомы (87,2 %).

Отдаленные исходы представлены ниже. В процессе естественного старения и от тяжелых сопутствующих соматических заболеваний летальный исход наступил у 46 из обследованных больных (47,4 % случаев). Судьба 27 пациентов (27,8%) не известна в связи с их убытием за пределы Хабаровского края. Пять пациентов (5,2 %) умерли в период пандемии COVID-19 от новой коронавирусной инфекции. В шести случаях (6,2 %) диагностирована онкопатология, в том числе в одном – опухоль головного мозга.

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент М., 37 лет, инженер. Госпитализирован с подозрением на прогредиентное течение КЭ с **жалобами** на общую слабость, быструю утомляемость, тревогу за дочь 14 лет, которую (после смерти супруги) воспитывал вместе с большой матерью.

Анамнез: Семейный анамнез не отягощен. Менингеальная форма КЭ в возрасте восьми лет. Закончил 10 классов, технический вуз с военной кафедрой, выезжал на военные сборы, физические нагрузки переносил удовлетворительно. Ухудшение самочувствия около 3-х месяцев.

В неврологическом статусе: астено-депрессивный синдром, негрубая вегетативная дисфункция. Симптомов очагового поражения нервной системы нет. Обследование на КЭ: IgM-а/т - 1:400, IgG-а/т - 1:200. В процессе диагностического поиска прогредиентное течение КЭ исключено, но выявлен рак легкого с множественными метастазами, информацию о котором пациент скрывал. Летальный исход через 1,5 мес.

Среди основных причин полиморфизма клинических форм заболеваний (от клинически не-проявленных до тяжелых, с летальными исходами) рассматривают особенности микро- и макроорганизмов. Например, для КЭ – это такие свойства вируса, как его вирулентность (высокая или низкая в зависимости от генотипа возбудителя - дальневосточный, урало-сибирский или западный - европейский), инфицирующая доза, путь заражения (трансмиссивный или алиментарный), и такие особенности человека, как проницаемость гематоэнцефалического и гематоневрального барьера и иммуногенетика (индивидуальный тип иммунного ответа) [7].

Известны, по крайне мере, пять патогенетических особенностей flaviviruses, к которым относится возбудитель КЭ. Во-первых, размножаясь в эффекторных иммунных клетках, вирусы **«кускозывают» от иммунного надзора**. Во-вторых, они **воздействуют на систему цитокинов** и влияют на иммунный ответ и исход инфекции, что реализуется ее разрешением или хронизацией. В-третьих, **мутации в генах хемокиновых рецепторов** (CCR5), с помощью которых вирусы проникают в клетку, способствуют заражению и развитию тяжелых форм инфекции. Эти мутации, в свою очередь, имеют этнические и расовые особенности. В-четвертых, блокирование лигандов хемокинового рецептора CCR5 препятствует развитию **феномена антителозависимого усиления инфекционности возбудителя**[6]. И, наконец, в-пятых, они вызывают **иммунодефицит**, выраженность и

продолжительность которого коррелирует с тяжестью заболевания и зависит от преморбидных особенностей пациента. У жителей Хабаровского края, перенесших КЭ, в течение 3-х лет в 100% случаев формируется стойкий специфический иммунный ответ. Его особенность - продолжительное (до 5 лет и более) сохранение специфических IgM-а/т более чем у половины обследованных пациентов, подтверждающее персистирование вирусного антигена в организме [5, 14].

Заключение. Длительная персистенция ВКЭ в организме, с обнаружением IgM-а/тнтиел, наблюдалась у пациентов с исходным иммунным дефектом, преморбидным поражением нервной системы и наличием коморбидности. Феномен длительной персистенции не проявляет себя клинически (бессимптомное носительство). В то же время полиморбидность хронических заболеваний воспалительного генеза (в том числе аутоиммунного) может свидетельствовать о роли дополнительного негативного влияния вируса на иммунную систему макроорганизма и требует дополнительного изучения.

Литература

1. Лесняк О.М. Лайм-боррелиоз. – Екатеринбург, 1999. – 226 с.
2. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит // Рук-во для врачей. – Новосибирск, 2001. – 360 с.
3. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). – Томск: СТТ, 2002. – 256 с.
4. Образцова Р.Г., Волкова Л.И., Дроздова Л.И. и др. Патоморфоз острого клещевого энцефалита на Среднем Урале / Под ред. Р.Г. Образцовой, Л.И. Волковой. – Екатеринбург: Изд-во УрГСХА, Уральское изд-во, 2008. – 228 с.
5. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра. – Хабаровск, 2014. – 248 с.
6. Патология нейроинфекций, вызываемых вирусами комплекса клещевого энцефалита: монография-атлас / Л.М. Сомова [и др.]; под ред. д-ра мед. наук, проф., член-корр. РАН А.А. Ишмухаметова – М.: ООО «СИНТЕРИЯ», 2018. – 360 с.
7. ЭВОЛЮЦИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА (С МОМЕНТА ОТКРЫТИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ПО НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ) / Под ред. д.м.н., проф., академика РАН В.В. Погодиной и д.м.н., проф., член-корр. РАН А.А. Ишмухаметова. Тверь: ООО «ТФП», 2021. – 344 с.
8. Уманский К.Г. Куда ведут спорные вопросы. Проблемы нейровирусных болезней. М., «С-инфо», 1993. - 72 с.
9. Шаповал А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита. – Ленинград: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1976. - 176 с.
10. Инфекционные болезни: учебник / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. – 704 с.
11. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. Руководство для врачей. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. – 424 с.
12. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: Руководство для врачей. 2-е изд. СПб: Элби-СПб., 2011. - 583 с.
13. Системный анализ коморбидности в неврологии. Практические рекомендации / В.А. Жданов, М.М. Лапкин, Р.А. Зорин, Б.Ю. Володин. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2-22. – 176 с.
14. Прянишникова Г.А. Состояние нервной системы у лиц, перенесших клещевой энцефалит в Хабаровском крае: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2009. – 25 с.

Сведения об ответственном авторе:

Захарычева Татьяна Адольфовна – д.м.н., профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО ДВГМУ МЗ РФ, г. Хабаровск, тел. +7-962-501-82-19, e-mail: dolika@inbox.ru. (<https://orcid.org/0000-0002-8520-6133>)