

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА

Е. А. Иоанниди, В. Г. Божко, В. П. Смелянский, Е. Т. Божко

**Кафедра инфекционных болезней с эпидемиологией,
тропической медициной ВолгГМУ;
Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт**

Лихорадка Западного Нила (ЛЗН) – зоонозная природно-очаговая арбовирусная инфекция с трансмиссивным механизмом передачи возбудителя, проявляющаяся в виде острого лихорадочно-интоксикационного синдрома, в тяжелых случаях заболевания характеризуется поражением ЦНС с развитием серозного менингита, реже – менингоэнцефалита и острого вялого паралича (код по МКБ-10 А92.3.). Возбудитель ЛЗН принадлежит семейству *Flaviviridae*, роду *Flavivirus* и входит в антигенный комплекс японского энцефалита, к которому относятся вирусы Алфай, Каципакоре, Коутанго, Усуту, японского энцефалита, энцефалитов Сент-Луис и долины Муррея. В соответствии с классификацией патогенных для человека микроорганизмов вирус Западного Нила (ВЗН) относится ко II группе патогенности. На основании различия нуклеотидных и аминокислотных последовательностей различают не менее пяти генотипов ВЗН. В Российской Федерации преимущественно циркулирует ВЗН I генотипа. Помимо этого в Астраханской и Волгоградской областях выделен II генотип ВЗН. IV генотип ВЗН обнаружен в Краснодарском крае [6]. Вирус хорошо сохраняется в замороженном и высушенном состоянии, погибает при температуре выше 56 °С в течение 30 минут.

ЛЗН имеет широкое географическое распространение, включая Африку, Евразию и Америку. Последняя четверть XX и начало XXI века характеризуются значительным расширением нозоареала ВЗН как в Европейских странах, так и в России. Основным источником и резервуаром ВЗН в природных биоценозах являются дикие птицы водного и околородного комплексов, в антропогенных биоценозах – синантропные птицы. В природе ВЗН поддерживается в эпизоотическом цикле, включающим его передачу между птицами и комарами, однако в этот цикл в результате

укусов инфицированных комаров могут также включаться люди, лошади и некоторые другие млекопитающие. С перелетными птицами вирус перемещается на значительные расстояния, что может обусловить вспышки заболевания как в тропических странах, так и в регионах мира с умеренным климатом. Основными переносчиками вируса являются кровососущие орнитофильные комары, преимущественно рода *Culex*. Не исключается роль в передаче вируса и некоторыми другими видами комаров из рода *Aedes* и *Anopheles*, а также иксодовыми и аргазовыми клещами. В отдельных случаях инфицирование людей происходит при переливании крови, но также возможна передача вируса внутрилабораторно, при грудном вскармливании и трансплантации органов. На территории юга Российской Федерации ЛЗН имеет летне-осеннюю сезонность, обычно эпидсезон длится с июля по октябрь. Пик заболеваемости совпадает с максимальной численностью и инфицированностью комаров – основных переносчиков ВЗН. В частности, в 2010 г. подъем заболеваемости в РФ пришелся на август-сентябрь (95 % заболевших) [6]. К группе повышенного риска заражения относятся, лица, занятые сельскохозяйственной деятельностью, в том числе на дачных и приусадебных участках, а также те, кто проживает или посещает территории с высокой численностью комаров: рыбаки, охотники. Заражение людей в антропоургических очагах связано с популяциями комаров, обитающих в городской черте и в подвалах жилых домов [5].

В настоящее время Волгоградская область является природно-очаговой территорией по ЛЗН [2, 4]. Возбудитель ЛЗН был занесен на территорию области перелетными птицами из природных очагов африканского континента. В 1999 г. в Волгоградской области впервые была зарегистрирована крупная вспышка ЛЗН (380 больных), в последующие

годы отмечено снижение заболеваемости с периодическими эпидемическими подъемами в 2007, 2010 и 2012 гг. (63, 413 и 210 случаев заболевания соответственно).

Клиническая картина ЛЗН

Инкубационный период от 2 до 3 недель. Чаще 3–8 дней. Лихорадка Западного Нила характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. По нашим наблюдениям и согласно анализу отечественной и зарубежной литературы, при инфицировании человека в большинстве случаев развиваются субклинические, т. е. бессимптомные формы инфекции (до 80 % случаев).

При манифестном течении ЛЗН в зависимости от выраженности клинических синдромов принято выделять несколько клинических вариантов течения заболевания:

ЛЗН без поражения ЦНС – гриппоподобная форма и гриппоподобная форма с нейротоксикозом (менингизмом);

ЛЗН с поражением ЦНС – менингеальная форма в виде серозного менингита и менингоэнцефалитическая форма.

При гриппоподобной и наиболее часто встречаемой форме инфекции клиническая картина характеризуется острым началом с повышения температуры до 38–40 °С, иногда выше в течение нескольких часов и интоксикационного синдрома: озноб, головная боль, боль в глазных яблоках, генерализованная миалгия, артралгии, резкая общая слабость. Продолжительность лихорадочного периода составляет от 2–3 до 10–12 суток, в среднем – 5–7 дней. После нормализации температуры тела длительно сохраняется астенический синдром (общая слабость, бессонница, ослабление памяти). При объективном осмотре у отдельных больных выявлялась полиморфная пятнисто-папулезная сыпь.

При гриппоподобной форме с нейротоксикозом (менингизмом) головная боль достаточно интенсивная, сопровождается тошнотой, рвотой, выявляются признаки поражения ЦНС в виде головокружения, атаксии, ригидности затылочных мышц, но при этом отсутствуют патологические изменения при исследовании цереброспинальной жидкости.

При менингеальной форме заболевание также начинается остро, однако с 3–4-го дня, иногда и позже резко усиливалась головная

боль, присоединяются тошнота, рвота с выявлением менингеальных симптомов, преимущественно в виде ригидности затылочных мышц. При люмбальной пункции определяются изменения в спинномозговой жидкости, 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. Заболевание в большинстве случаев характеризуется среднетяжелым течением и благоприятным исходом.

Менингоэнцефалитическая форма ЛЗН характеризуется крайне тяжелым течением, развитием менингоэнцефалита с грубыми общемозговыми расстройствами, очаговыми поражениями ЦНС, резкой заторможенностью с последующей потерей сознания, развитием глубокой мозговой комы. Среднетяжелые и тяжелые формы ЛЗН чаще развиваются у лиц старше 50 лет. Особенно при наличии неблагоприятного преморбидного фона в виде хронических сопутствующих заболеваний органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. Летальность у больных с тяжелыми формами менингоэнцефалита достигает 40 %, в среднем – 5–10 %.

Диагностика ЛЗН

Клиническая диагностика sporadических случаев затруднительна. В алгоритме предварительного диагноза учитывается наличие гриппоподобного заболевания, с учетом возможности стертых, атипичных форм заболевания, либо нейроинфекции в июне-октябре, эпидемиологического анамнеза – взаимосвязи заболевания с укусами комаров при выезде на природу, проживании на даче, у открытых водоемов и т. д. В эпидемический сезон больные, находящиеся на амбулаторном и стационарном лечении по поводу менингитов, менингоэнцефалитов, лихорадок неустановленной этиологии и с другими симптомами, подозрительными на ЛЗН, подлежат обследованию на наличие вируса и специфических антител к нему.

Лабораторная диагностика

Для лабораторного подтверждения клинического диагноза ЛЗН проводится исследование клинического материала больных (кровь, спинномозговая жидкость) и секционного

материала (печень, легкие, селезенка, почки, головной и спинной мозг, кровь). Отбор проб, доставка и исследование материала проводится в соответствии с действующими санитарными правилами [5].

Лабораторная диагностика ЛЗН проводится методом твердофазного иммуноферментного анализа (ТИФА) с целью выявления специфических антител класса М (IgM) и класса G (IgG), методом ОТ-ПЦР (полимеразная цепная реакция) для детекции РНК ВЗН и при необходимости проводится вирусологическое исследование для выделения ВЗН в соответствии с действующими инструкциями [3]. Клинический диагноз ЛЗН считают подтвержденным при выделении инфекционного агента, идентифицированного как вирус ЛЗН; при выявлении ТИФА IgM в одной сыворотке в титре, равном или выше 1:800; при обнаружении в исследуемых образцах специфического фрагмента РНК вируса ЛЗН. При одновременном исследовании парных сывороток крови на наличие IgG к вирусу ЛЗН диагноз считают подтвержденным при 4-кратном увеличении титра. Отсутствие нарастания титра антител указывает на наличие анамнестических антител.

При оценке результатов серологического исследования необходимо учитывать, что IgM в спинномозговой жидкости появляются на 3-и–5-е сутки от начала клинических проявлений болезни, а в сыворотке крови – на 2–3 дня позже (при тяжелых формах течения болезни). При легком течении ЛЗН IgM в сыворотке крови определяют со 2–5-го дней болезни.

Дифференциальная диагностика ЛЗН без поражения ЦНС проводится с гриппом, острыми респираторно-вирусными инфекциями (ОРВИ), другими инфекционными заболеваниями с лихорадочным синдромом – малярией, риккетсиозами, арбовирусными инфекциями (лихорадка Денге, Чикунгунья и др.).

Грипп, в отличие от ЛЗН, характеризуется менее продолжительным лихорадочным периодом на фоне ларинготрахеита. ОРВИ отличается от ЛЗН присутствием катарального синдрома при более выраженной интоксикации и высокой лихорадки. Нельзя не отметить и различия сезонности в проявлении ЛЗН и респираторно-вирусных инфекций.

При малярии в отличие от ЛЗН лихорадка имеет интермитирующий характер с пароксизмами и периодами апиреksии, гепатоспленомегалией, анемией, иногда с желтухой.

Клиническая картина лихорадки Денге, прежде всего классический вариант ее течения, весьма сходна с ЛЗН. Однако следует подчеркнуть, что данная инфекция может быть только завозной на территории Волгоградской области из тропических регионов мира.

К тому же для тяжелых форм Лихорадки Денге, в отличие от ЛЗН, характерно присоединение геморрагического синдрома и, безусловно, главным аргументом в дифференциации могут быть специфические методы лабораторной диагностики.

Крым-Конго лихорадка отличается от ЛЗН развитием геморрагического синдрома, отсутствием изменений в спинномозговой жидкости, в гемограмме с 3–5-го дня отмечается лейко- и тромбоцитопения.

При ЛЗН с поражением ЦНС дифференциальная диагностика проводится с серьезными менингитами и менингоэнцефалитами вирусной этиологии: энтеровирусным менингитом, герпетическим энцефалитом; бактериальными менингитами и менингоэнцефалитами: туберкулезным менингитом, менингитами другой этиологии (менингококковый, пневмококковый и др.). При сходстве в неврологической симптоматике решающее значение в дифференциации играют исследование ликвора, серологические методы лабораторной диагностики, ПЦР, в отдельных случаях использование КТ и МРТ головного мозга.

Лечение лихорадки Западного Нила

Больные с ЛЗН госпитализируются по клиническим показаниям: лихорадка при температуре свыше 39 °С в сочетании с интоксикацией, интенсивной головной болью, тошнотой или рвотой, менингеальным синдромом, расстройством сознания, другими неврологическими нарушениями в сочетании с лихорадкой. Больные с глубоким нарушением сознания, генерализованными судорогами, нарушением функций госпитализируются в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

В настоящее время в мире нет эффективных средств противовирусной терапии

для лечения ЛЗН. Использование альфа-интерферонов, рибавирина, по нашим наблюдениям и по данным литературы, не подтверждают их эффективности в терапии ЛЗН [6, 7].

Нами накоплен определенный опыт лечения ЛЗН индуктором интерферона – циклофероном. Полученные результаты свидетельствуют о клинической эффективности и безопасности схемы терапии ЛЗН, включающей в качестве этиотропного препарата «Циклоферон», и позволяют рекомендовать его для лечения этого заболевания [1]. Циклоферон обычно назначали при среднетяжелом и тяжелом течении ЛЗН внутримышечно по 2,0 мл 12,5%-го раствора 1–2-й дни, затем через день в течение 7–10 дней. При легком течении перорально по 250 мг 2 раза в день в течение 5–7 дней.

При отеке-набухании головного мозга и церебральной гипертензии применяют фуросемид (лазикс) взрослым 20–60 мг в сутки, детям – 0,5–1,0 мг/кг массы в сутки с обязательной компенсацией потерь жидкости и поддержанием нормального объема циркулирующей крови. В случаях тяжелого течения (кома, нарушение дыхания, генерализованные судороги) назначают дополнительно дексаметазон (дексазон) в дозе 0,25–0,5 мг/кг в сутки в течение 2–4 суток. Дезинтоксикационная терапия и компенсация потерь жидкости осуществляются путем внутривенных инфузий полиионных растворов (оптимальный раствор «трисоль»), поляризирующей смеси и коллоидных растворов (10%-го раствора альбумина, криоплазма, реоглюман) в соотношении 2 : 1. Оптимальный суточный объем вводимой жидкости, включая пероральное и зондовое введение, 3–4 л для взрослых и 100 мл/кг для детей. Для борьбы с гипоксией используются ингаляции кислорода через назальные катетеры. По показаниям: чрезмерная одышка (ЧД в 2,5 и более раз выше нормы) или частота дыхания (в два раза меньше нормы), стойкая гипоксия (PaO_2 менее 70 мм рт. ст.), гипокапния ($PaCO_2$ менее 25 мм рт. ст.) или гиперкапния ($PaCO_2$ более 45 мм рт. ст.), кома, генерализованные судороги – больные переводятся на ИВЛ. Проводится коррекция электролитных нарушений и осмолярности крови.

По индивидуальным показаниям назначают противосудорожные, седативные препараты, антиоксиданты, средства, улучшающие мозговой кровоток (пентоксифиллин и др.), при наличии вторичных бактериальных осложнений – антибиотики широкого спектра действия, предпочтительно с учетом их чувствительности к микрофлоре.

Больным показано энтерально-парентеральное питание, включая комплекс витаминов и микроэлементов, полноценный уход (профилактика гипостатической пневмонии, пролежней, контроль стула и диуреза).

Выписка больных проводится после стойкой нормализации температуры, купирования неврологических нарушений и санации ликвора.

Минимальная продолжительность стационарного лечения для больных с нейротоксикозом – 10 суток, серозным менингитом – 20 суток, менингоэнцефалитом – 30 суток.

После выписки из стационара пациенты с неврологическими нарушениями подлежат диспансерному наблюдению у невролога до полного восстановления трудоспособности и регресса неврологических симптомов заболевания.

Профилактические мероприятия

Проведение санитарно-гигиенических и противоэпидемических мероприятий по профилактике ЛЗН осуществляются в зависимости от результатов эпидемиологического надзора на территории и сопровождаются разработкой и реализацией комплексного плана профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Приоритетными направлениями такого плана являются:

1. Лечебно-профилактические:

- выявление больных ЛЗН (пассивный и активный методы);
- забор материала и лабораторное исследование на наличие специфических антигенов и антител к ВЗН;
- симптоматическое лечение больных;
- эпидемиологическое обследование очага;
- диспансерное наблюдение за переболевшими.

2. Противокомариные и противоклещевые мероприятия (включая энтомологические наблюдения).

3. Снижение популяции синантропных птиц – прокормителей комаров-переносчиков

в населенных пунктах за счет уничтожения их кормовых баз (ликвидация неорганизованных свалок мусора), разрушения мест гнездования и т. п.

4. Санитарно-просветительная работа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иоанниди Е. А., Чернявская О. А., Божко В. Г. // Научно-медицинский журнал. – 2013. – № 4 (40). – С. 38–42.

2. Мананков В. В., Алексеев В. В., Смелянский В. П. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2011. – № 4. – С. 45–49.

3. Методические указания 4.2.30009-12. Методы контроля. Биологические микробные факторы. Порядок организации и проведения лабораторной диагностики лихорадки Западного Нила для лабораторий территориального, регионального и федерального уровней (Дата введения 2012-03-29).

4. Путинцева Е. В., Антонов В. А., Смелянский В. П. и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – № 2. – С. 33–39.

5. Санитарно-эпидемиологические правила 3.1.7.3107-13. Профилактика лихорадки Западного Нила.

6. Смелянский В. П., Алексеев В. В., Липницкий А. В. и др. // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 9. – С. 75–78.

7. West Nile virus – Multistate (Europe) – Monitoring season 2014 [Internet]. Communicable Disease Threats Report (CDTR), Week 47, 16–22 November 2014 [cited 21 Nov 2014]. – P. 4–5. The European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Available from. – URL. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publicacions/Publicacions/communicable-disease-threats-report-22-nov-2014.pdf>