

Эпидемия кори: как противостоять?

Несмотря на то что корь как заболевание известна уже более 2 тыс. лет, человечество по-прежнему не имеет этиотропной терапии от него. Если раньше корь расценивалась как исключительно детская инфекция, то в настоящее время случаи данного заболевания все чаще регистрируются у взрослых. В этом году в Украине, особенно в западных областях, резко увеличилось количество случаев кори. Министерство здравоохранения Украины создало оперативный штаб по реагированию на ситуацию с распространением кори для координации действий по предотвращению, локализации и ликвидации вспышек заболевания. Для получения подробной информации об эпидемиологической ситуации в Украине мы обратились к главному детскому инфекционисту МЗ Украины, заведующему кафедрой детских инфекционных болезней Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктору медицинских наук, профессору Сергею Александровичу Крамареву.



С.А. Крамарев

— С чем связано увеличение заболеваемости корью, которое наблюдается в настоящее время? Возможна ли связь с систематическим отказом от вакцинации?

— Корь является чрезвычайно контактно-вирусным заболеванием. Передача возбудителя происходит воздушно-капельным путем. Вирусы, которые в большом количестве содержатся в слюне, носовой слизи, легко распространяются в помещении при чихании и кашле. В закрытых помещениях инфекция распространяется быстро. Для предупреждения развития инфекции должно быть привито не менее 98% населения. Изменения иммунной структуры населения обуславливают периодические вспышки заболеваемости через 5-6 лет. Пик заболеваемости наблюдается в холодное время года, преимущественно в феврале — апреле. Ослабление иммунологической реактивности зимой обуславливает высокую восприимчивость к инфекции. Именно эти факторы и способствовали увеличению заболеваемости корью, которое отмечается сейчас.

Несоблюдение календаря прививок, отказ от вакцинации являются основными причинами возникновения эпидемических вспышек кори.

— Гарантирует ли вакцинация от кори полную защиту от вируса?

— Двукратная вакцинация гарантирует полную защиту от кори. Однако при нарушении графика прививок, однократном введении вакцины иммунитет постепенно снижается, и через 8-10 лет человек может заболеть корью. У привитых людей возможно возникновение легких и атипичных форм кори, которые сложно диагностировать. Однако вакцинация, даже однократная, предупреждает развитие тяжелых форм заболевания и его осложнений.

— Существуют ли способы профилактики кори во время эпидемии?

— Больной заразен в течение последних 48 ч инкубационного периода, весь катаральный период и 4 дня с момента появления сыпи. Если болезнь осложнилась пневмонией, энцефалитом, то больной считается заразным до 10-го дня с момента появления сыпи. Пациенты с иммунодефицитными состояниями заразны в течение всей болезни. Основным методом профилактики кори является плановая вакцинация. В Украине она проводится согласно календарю прививок живой коревой вакциной, содержащей аттенуированный вирус, вид которого зависит от компании-производителя. Вакцина может выпускаться в виде моновакцины или в виде комбинированной вакцины против кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы. Вакцинация против кори проводится детям в возрасте 12 мес, ревакцинация — в 6 лет.

Людям младше 30 лет, не привитым, не болевшим корью и не имеющим противопоказаний к вакцинации, вводится противокоревая вакцина не позднее чем через 72 ч с момента контакта

с больным корью. Вакцинация в более поздние сроки может быть не только неэффективной, но и вредной.

Средством экстренной профилактики кори служит нормальный человеческий иммуноглобулин. Он вводится детям в возрасте от 3 мес до 1 года, людям с иммунодефицитными состояниями, противопоказаниями к вакцинации живыми вакцинами, беременным не позднее 5 дней с момента контакта. В более поздний срок его эффективность сомнительна.

При возникновении случаев кори в детских учреждениях дети, которые контактировали с больным корью, изолируются в течение 9-17 дней с момента контакта, а дети, которые получили иммуноглобулин, — в течение 21 дня.

— Какие симптомы позволяют дифференцировать корь от других острых респираторных заболеваний?

— При проведении дифференциальной диагностики кори и других инфекционных заболеваний необходимо учитывать выраженность и характер катарального синдрома, сроки появления и характер сыпи, ее динамику, выраженность интоксикационного синдрома. Характерным патогномичным симптомом кори являются пятна Бельского-Филатова-Коплика, которые можно обнаружить уже на 2-е сутки от начала заболевания. Они представляют собой мелкие белесоватые пятнышки, не сливающиеся между собой, которые локализируются на слизистой оболочке щек и других слизистых оболочках. Однако следует учитывать, что эти проявления исчезают к моменту появления кожных высыпаний.

В первые дни заболевания, когда наиболее ярко выражены катаральный и общеинтоксикационный синдромы, дифференциальную диагностику проводят с гриппом, парагриппом и другими острыми респираторными инфекциями.

Характер и время появления высыпаний также помогают дифференцировать корь от других заболеваний. Сыпь при кори имеет пятнисто-папулезный характер. В 1-й день болезни она появляется на скулах, носу, подбородке и быстро распространяется на лоб и шею; на 2-й день сыпь появляется на туловище, бедрах, на 3-й — на стопах, руках и ногах. Иногда на верхушке элемента появляются геморрагии. В периоде высыпания корь следует дифференцировать в первую очередь с краснухой, аденовирусной инфекцией, менингококковой инфекцией, аллергодерматозом.

— Существуют ли особенности течения кори у детей первого года жизни?

— У малышей первого года жизни проявления кори такие же, как и у детей старшего возраста, хотя у некоторых младенцев, особенно у новорожденных, наблюдаются нетипичные формы заболевания. Катаральные явления, как правило, выражены слабо, температура тела может быть нормальной или субфебрильной, а высыпания — необильными,

мелкопятнистыми; может отсутствовать четкая этапность высыпаний. У детей этой возрастной группы часто возникают вторичные бактериальные осложнения, чаще всего пневмония, отиты, диарейный синдром, обусловленные действием как самого вируса кори, так и вторичной бактериальной флоры. После перенесенной в период новорожденности кори у ребенка не возникает специфического противокорьевого иммунитета, и при встрече с вирусом кори в дальнейшем возможно заболевание.

Корь у детей также может встречаться как врожденная инфекция и проявляться в виде задержки внутриутробного развития, подострого склерозирующего панэнцефалита, симптомы которого появляются в первые дни жизни ребенка. У беременной при инфицировании корью могут начаться преждевременные роды или аборт.

— Какие этапы включает лечение кори?

— Этиотропное лечение кори пока не разработано. Убедительного эффекта от применения противовирусных препаратов на сегодня не получено. Детям раннего возраста при тяжелых формах кори вводят человеческий иммуноглобулин. Основное лечение кори является ситуативным и симптоматическим. Антибиотикотерапия назначается только при наличии показаний, таких как хронические очаги инфекции, бактериальные осложнения, проведение иммуносупрессивной терапии на фоне кори.

С точки зрения профилактики вторичных осложнений немаловажными в лечении кори являются тщательный туалет полости рта после каждого приема пищи, промывание глаз теплой кипяченой водой. При признаках поражения нервной системы показано назначение глюкокортикоидов. При диарейном синдроме основное место в лечении занимают восполнение водно-электролитных потерь и щадящая диета.

Исследователями из США было доказано, что назначение детям, больным корью, витамина А уменьшает тяжесть заболевания и риск развития осложнений. Ретинол рекомендуется назначать детям старше 6 мес в комплексе с витамином С.

— Какие существуют специфические и неспецифические осложнения кори?

— Как известно, большинство летальных исходов в случае кори вызваны ее осложнениями. Последние чаще всего возникают у детей младше 5 лет и пациентов старше 20 лет. Наиболее тяжелыми осложнениями являются энцефалит и пневмония.

Осложнения при кори могут быть обусловлены действием самого вируса (ларинготрахеит, пневмония, энцефалит, серозный менингит, энтероколит, миокардит, перикардит, кератит, конъюнктивит, тромбоцитопеническая пурпура, безжелтушный гепатит) либо присоединением вторичной бактериальной инфекции (стоматит, гингивит,

отит, синусит, бронхит, пневмония, плеврит, инфекция мочевых путей, гастроэнтероколит).

Наиболее характерным при кори является поражение слизистых оболочек дыхательных путей, что приводит к развитию стенозирующего ларинготрахеита, пневмонии; желудочно-кишечного тракта (диарейный синдром), мочевых путей (интерстициальный нефрит). Очень серьезным осложнением этого заболевания является развитие коревых энцефалитов. Поражение головного мозга обусловлено взаимодействием специфических антител с клетками мозга с последующим развитием инфильтратов и геморрагий. Клинически энцефалит проявляется нарушением сознания, судорогами, очаговыми симптомами. У иммунокомпрометированных людей (ВИЧ-инфицированных, с онкогематологическими заболеваниями) встречается такая форма кори, как подострый склерозирующий энцефалит. Заболевание возникает через несколько недель или месяцев после перенесенной кори либо после вакцинации от нее, причем корь у таких пациентов сначала может проходить без появления сыпи или с нетипичными высыпаниями.

Возникновение вторичных бактериальных инфекций обусловлено иммуносупрессивным действием вируса кори. Наиболее частыми гнойно-воспалительными осложнениями являются пневмония, отиты, гаймориты, которые могут стать причиной развития вторичного менингита. Поражение легких протекает в виде очаговых пневмоний, однако возможно развитие медиастинита, гнойного плеврита.

— Какие специфические методы диагностики используются при кори?

— Во все периоды болезни в общем анализе крови обнаруживаются лейкопения, особенно значительная в период высыпаний; лимфоцитоз, эозинофилия, тромбоцитопения. При проведении цитологического исследования (цитоскопии) мазков мокроты, носового секрета обнаруживаются типичные для вируса кори многоядерные гигантские клетки. В течение периода высыпаний вирус кори можно выделить в крови, моче, слюне, но этот метод требует культивирования вируса, что является достаточно трудоемким процессом и недоступно в клинической практике. Для диагностики кори применяется метод иммуноферментного анализа, с помощью которого определяют специфические противокоревые иммуноглобулины — IgM (появляются в острый период заболевания) и IgG (появляются позже и определяются в крови в течение нескольких лет).

Подготовила Анастасия Лазаренко



АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ

Дж. Дж. Седжвар, отдел высокоопасных патогенов и патологии, Национальный центр по новым и зоонозным инфекционным заболеваниям, Центры по контролю и профилактике заболеваний, г. Атланта, США

Вакцины и неврологические заболевания

Среди открытий в медицинской науке, сделанных за историю человечества, вакцинация, несомненно, является одним из важнейших. Создание вакцин против различных инфекционных заболеваний позволило снизить заболеваемость и смертность во всем мире. Несмотря на то что вакцинация – относительно недавнее изобретение, сегодня с ее помощью в большинстве стран мира успешно контролируются 12 основных заболеваний и достигнута полная эрадикация еще одного – натуральной оспы. В то же время механизм, посредством которого вакцины проявляют свое действие, а именно стимуляция иммунной системы, несет в себе риск специфических побочных эффектов.

В настоящей статье рассмотрены различные неврологические инфекции, которые можно контролировать с помощью вакцин, а также проблема возникновения редких неврологических побочных эффектов, ассоциированных с вакцинацией.

Иммунология вакцин

Задача вакцинации — выработать антигенспецифический иммунный ответ против вирулентного инфекционного агента и при этом не вызвать истинного заболевания. Возможность достижения этого эффекта впервые была научно продемонстрирована Эдвардом Дженнером в XVIII в., который заразил 8-летнего мальчика материалом, содержащим вирус коровьей оспы, менее вирулентным по сравнению со смертельным вирусом натуральной оспы. Впоследствии мальчик был заражен полностью вирулентным материалом, полученным из пустулы больного натуральной оспой, однако заболевание у ребенка не развилось.

Вакцины создают иммунную защиту главным образом посредством стимуляции В-лимфоцитов и, за редким исключением, CD4+ Т-лимфоцитов (хелперов), направленной на продукцию антител, которые способны специфически связываться с токсином или эпитопом возбудителя. При использовании ряда живых аттенуированных вакцин параллельно с ответом В-лимфоцитов развивается ответ цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, приобретающих способность осуществлять киллинг инфицированных клеток. В итоге вакцинация приводит к образованию антигенспецифических антител класса IgG и таким образом защищает человека от инфекционного заболевания.

Существует множество различных типов вакцин, однако в целом их можно разделить на живые и неживые. Живые вакцины производят путем аттенуирования (ослабления) вирусов, вызывающих заболевание, путем последовательных пассажей в клетках или тканях животных, в результате чего возбудитель становится менее вирулентным к клеткам человека. Аттенуированный вирус сохраняет способность инфицировать клетки человека и воспроизводиться в них, однако вызывает лишь легкую или субклиническую инфекцию. Живые аттенуированные вакцины эффективно запускают мощную активацию иммунной системы и в целом обладают более высокой иммуногенностью по сравнению с неживыми вакцинами. Последние существуют в различных формах и могут содержать убитые целые вирусы или бактерии, белки, полисахариды, гликоконъюгаты и анатоксины (токсоиды). В случае неживых вакцин обычно требуется использование адъювантов — веществ, повышающих стимуляцию иммунной системы путем облегчения презентации антигена; в качестве адъювантов часто применяются соли алюминия. Убитые вакцины производят посредством инактивации микроорганизмов с помощью физического или химического воздействия, после которого возбудитель теряет заразность и способность к репликации. Белковые и полисахаридные вакцины содержат эпитопы — антигенные детерминанты, ассоциированные с микроорганизмом или токсином; эпитопы легко распознаются В-лимфоцитами и Т-хелперами,

в результате чего развивается специфический ответ IgG на эти введенные белки или полисахариды. В состав гликоконъюгированных вакцин входят чужеродные пептидные антигены, которые вызывают рекрутинг антигенспецифических CD4+ Т-лимфоцитов, формирующих Т-зависимый и, следовательно, более иммуногенный ответ антител. Токсоидные вакцины содержат бактериальные токсины, которые после химической обработки утратили патогенность, но остались иммуногенными. Современные технологии позволяют создавать вакцины на основе нуклеиновых кислот. Такие вакцины содержат ДНК, кодирующую антиген, которая захватывается клетками человека и проходит те же этапы, что и при естественной инфекции, либо непатоогенный вирусный «вектор», который используется для введения нуклеиновой кислоты в клетки человека.

Вакцины могут применяться в разных ситуациях. Одни вакцины назначаются в рамках стандартного календаря вакцинации детей с целью профилактики различных детских инфекций, другие — при подозрении на заражение определенным инфекционным агентом (например, вакцина против бешенства после укуса животного). Некоторые вакцины используются для контроля вспышек заболеваний, таких как тиф, менингококковая болезнь и холера. В США и Европе ряд вакцин назначается перед поездкой в регион, эндемичный по определенному патогену (например, вакцины против желтой лихорадки и японского энцефалита). Наконец, существуют вакцины, разработанные для применения в особых ситуациях и недоступные для широкого круга населения (например, вакцина против вируса веноульсского конского энцефалита — одного из семи стандартизированных биологических оружий).

Вирусные инфекции

Полиомирус

До создания вакцины полиовирус был ведущей причиной стойкой нетрудоспособности во всем мире. Полиомиелит — острая инфекция, вызываемая одним из трех серотипов вируса семейства Picornaviridae, который состоит из однонитевой ДНК и имеет свойства других энтеровирусов. Три антигенных серотипа (1, 2 и 3) обычно вызывают бессимптомную инфекцию или легкое фебрильное заболевание, сопровождающееся гастроинтестинальными симптомами, реже — асептическим менингитом. Наиболее тяжелым осложнением является поражение клеток передних рогов спинного мозга, что приводит к параличу конечностей и/или мышц, иннервируемых черепно-мозговыми нервами. Это осложнение развивается менее чем у 1% больных, но имеет инвалидизирующие последствия. Паралич обычно асимметричный, при этом проксимальная слабость выражена больше, чем дистальная; чувствительность не нарушена. Как правило, паралич сохраняется до конца жизни, однако может наблюдаться некоторое восстановление

функции. Иногда усугубление имеющейся слабости мышц или появление нового паралича может происходить спустя многие годы после острой полиовирусной инфекции; это явление называют постполиомиелитным синдромом. Причина развития данного синдрома не ясна, однако, по-видимому, она не связана с персистирующей инфекцией.

Учитывая тяжесть и инвалидизирующий характер заболевания, разработка полиовирусной вакцины считается одним из важнейших достижений здравоохранения. Установление тех фактов, что полиомиелит может вызываться тремя серотипами вируса с фекально-оральным путем передачи, репликация вируса осуществляется сначала в гастроинтестинальном тракте с последующим распространением в нервную систему и полиовирусная виремия предшествует развитию паралича, привело практически к одновременному созданию живой аттенуированной оральной вакцины (OPV) и инактивированной внутримышечной вакцины (IPV). Последняя была разработана Джоном Салком, лицензирована в США в 1955 г. и на протяжении многих лет во всем мире оставалась основным видом полиомиелитной вакцины. В первой половине 1960-х гг. широкое применение получила живая аттенуированная полиомиелитная вакцина, созданная Альбертом Сабином. Использование этих вакцин позволило быстро достичь контроля заболевания в большинстве регионов мира; в 1994 г. ВОЗ сообщила об эрадикации полиомиелита из Западного полушария. В настоящее время в США и большинстве других развитых стран применяется IPV. OPV, обычно в моновалентной форме, используется во всем мире в программах эрадикации полиовируса; способность этой вакцины инфицировать контактирующих с реципиентами и таким образом обеспечивать их непрямую вакцинацию считается в данных обстоятельствах преимуществом перед IPV. Сегодня можно говорить о полной эрадикации полиовируса в большинстве стран мира, однако до сих пор наблюдаются спорадические вспышки полиомиелита в Африке и некоторых регионах Азии.

Редким, но потенциально тяжелым осложнением вакцинации OPV является вакцинальное полиовирусное заболевание, предположительно развивающееся вследствие превращения штаммов полиовируса, содержащихся в аттенуированной вакцине, в штаммы с повышенной вирулентностью. Вакцинальное полиовирусное заболевание регистрируется с частотой 0,14 на 1 млн вакцинированных; наиболее высокий риск отмечается после введения первой дозы OPV, особенно у лиц с нарушенным иммунитетом.

Бешенство

Бешенство — острая, тяжелая, прогрессирующая и практически всегда фатальная инфекция центральной нервной системы (ЦНС), вызываемая лисса-вирусами — РНК-содержащими вирусами семейства Rhabdoviridae. Человек

заражается бешенством от животных, выделяющих вирус со слюной и другими биологическими жидкостями, чаще всего при укусе или нанесении повреждений когтями. На протяжении инкубационного периода, продолжающегося в среднем 1-3 мес, вирус путем аксонального транспорта из периферии перемещается в ЦНС — спинной мозг, ствол головного мозга и затем каудально. Заболевание вызывает тяжелое повреждение ЦНС с рабдоэнцефалитом, психозом и автономной нестабильностью. Через несколько дней или недель почти неизбежно наступает летальный исход. В редких случаях может развиваться паралитическая форма заболевания, приводящая к тяжелой периферической нейропатии и слабости конечностей при сохраненном сознании. Распространенность бешенства в Северной Америке и экономически развитых странах низкая, однако в большом количестве развивающихся стран продолжает оставаться значимой проблемой для здравоохранения.

Первые вакцины против бешенства создавались из живых аттенуированных или инактивированных фенолом вирусов, которые получали из нервной ткани кроликов, мышей, коз или овец. Однако присутствие в этих препаратах миелинизированной нервной ткани обуславливало неприемлемо высокую частоту развития неврологических заболеваний (так называемых нейропаралитических катастроф). В 1956 г. была разработана вакцина, полученная из неонатальной мозговой ткани мышей и не содержащая миелин, а через несколько лет появились вакцины, производимые из утиных яиц с развивающимся зародышем или клеточных культур, не содержащие нервной ткани. Эти вакцины ассоциируются со значительно более низкой частотой поствакцинальных осложнений и при этом имеют достаточную иммуногенность.

Вакцина против бешенства может использоваться как до заражения, так и после него в комбинации с антирабическим иммуноглобулином (RIG). Стандартные схемы пре- и постконтактной профилактики разработаны ВОЗ и включают серию инъекций с определенными интервалами; обычно применяется внутримышечный путь введения. Тем не менее в развивающихся странах с низким уровнем медицинской помощи и высокой распространенностью бешенства часто используются альтернативные схемы, подразумевающие меньшее количество инъекций и фармакоэкономически выгодный внутривенный путь введения. Эффективность вакцин, полученных из клеточных культур, считается высокой в случае как пре-, так и постконтактной профилактики, однако плацебо-контролируемые исследования по оценке эффективности не проводились.

Японский энцефалит

Арбовирусами называют представителей различных вирусных семейств, которые передаются человеку членистоногими. Арбовирусные заболевания клинически могут манифестировать неосложненной лихорадкой, однако арбовирусы могут вызывать и более тяжелые проявления, такие как геморрагическая лихорадка, артрит и неврологические осложнения.

Вирус японского энцефалита (JEV) — флавивирус, передающийся комарами, — является ведущей причиной энцефалита у детей в Южной и Юго-Восточной Азии. Возбудитель сохраняется в энзоотическом цикле, который включает комаров (переносчиков), птиц и свиней (хозяев-накопителей). Человек заражается при укусе комара — переносчика вируса.

После инкубационного периода, продолжающегося от 4 до 14 дней, у подавляющего числа пациентов возникает клинически бессимптомная инфекция или самостоятельно проходящая лихорадка. Однако примерно у 1 из 250 инфицированных развивается тяжелое неврологическое заболевание с асептическим менингитом, энцефалитом и передним миелитом. Летальность составляет в среднем 10%, однако эта цифра может недооцениваться. У выживших часто наблюдаются стойкие неврологические последствия заболевания, включающие судорожные припадки, энцефалопатию и двигательные расстройства. В эндемических регионах наиболее высокий риск неврологических осложнений имеют дети в возрасте до 15 лет и лица пожилого и старческого возраста.

Вакцинация оказалась крайне эффективной в контроле JEV. Первые JEV-вакцины были разработаны вскоре после обнаружения вируса в 1930-х гг. и представляли собой инактивированные препараты, получаемые из головного мозга мышей. Во II половине 1960-х гг. в Китае была создана и применена инактивированная вакцина, полученная из первичных почечных клеток хомяка. Недавно разработанная живая аттенуированная JEV-вакцина, содержащая штамм 14-14-2, продемонстрировала хорошую эффективность и безопасность. Преимуществом этой вакцины является достижение иммуногенности после применения всего одной дозы, в то время как другие JEV-вакцины должны вводиться трехкратно. Во многих эндемических странах внедрение программ вакцинации против JEV позволило значительно снизить заболеваемость японским энцефалитом. Вакцина против этого заболевания также используется в неэндемических регионах в отдельных группах пациентов, включая путешественников и военнослужащих, длительно пребывающих в эндемических областях, а также персонал лабораторий, работающий с вирусом.

Вирус ветряной оспы

Вирус ветряной оспы (VZV) — двунитевый ДНК-содержащий герпесвирус. В регионах с умеренным климатом первичное заражение VZV обычно происходит в детском возрасте. Заболевание распространяется воздушно-капельным путем и характеризуется лихорадкой с везикулярной сыпью. У детей первичная инфекция в большинстве случаев разрешается в пределах 1 нед без каких-либо последствий, однако могут развиваться и тяжелые внекожные проявления, в том числе пневмония, артрит и гепатит. Неврологические симптомы VZV-инфекции могут включать церебеллит с мозжечковой атаксией, частота которого у детей до 15 лет составляет 1 на 4 тыс. заболевших. Первичная VZV-инфекция также может вызывать энцефалит — значительно более редкое, но тяжелое неврологическое осложнение.

После первичного заражения VZV вызывает латентную инфекцию корешков черепно-мозговых и/или дорсальных сенсорных ганглиев, в которых ДНК вируса можно выявить с помощью полимеразной цепной реакции. Латентный VZV может периодически реактивироваться; если реактивация происходит на фоне снижения клеточного иммунитета ниже критического уровня, развивается симптомный опоясывающий герпес с ганглионитом, при котором повреждаются нейроны и поддерживающие их клетки. Симптомная реактивация сопровождается синдромом нейропатической боли в дерматоме, соответствующем пораженным дорсальным корешкам сенсорных ганглиев. Боль сохраняется от 3 до 7 дней и часто имеет стреляющий, ноющий или пульсирующий характер. В течение этого

периода VZV перемещается по пораженным нервам до места соединения дермы с эпидермисом, реплицируется в коже и вызывает характерную дерматомную сыпь. Последняя обычно ассоциируется с усугублением боли. Осложнения опоясывающего герпеса включают бактериальную суперинфекцию, поражение двигательных нервов (в т. ч. лицевого) с последующим параличом и поперечный миелит. В редких случаях herpes zoster может вызывать энцефалит, церебральную васкулопатию и инсульт. Наиболее частым осложнением заболевания является боль, сохраняющаяся после разрешения сыпи, — постгерпетическая невралгия. Заболеваемость опоясывающим герпесом увеличивается с возрастом и выше у пациентов с нарушенным иммунитетом.

Для производства живой аттенуированной вакцины во всем мире используется единственный вакцинный штамм VZV (Oka). Он может вводиться в виде монопрепарата или в составе комбинированной вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи (MMR). Вакцинация против первичной VZV-инфекции показана при различных ситуациях, и все больше стран включают ее в календарь рутинной вакцинации детей в возрасте от 9 до 12 лет. Согласно наблюдениям, вакцинный вирус может сохраняться в латентном состоянии в ганглиях и реактивироваться, вызывая herpes zoster. Риск этого осложнения вакцинации точно не установлен, однако у здоровых вакцинированных детей заболеваемость опоясывающим герпесом не увеличивается.

Факт того, что частота развития herpes zoster повышается с возрастом (вероятно, вследствие снижения клеточного иммунитета) и повторные случаи заболевания происходят редко, позволил предположить целесообразность применения VZV-вакцины для профилактики опоясывающего герпеса у пожилых людей. В клинических исследованиях бустерная вакцинация живой аттенуированной вакциной лиц данной возрастной группы способствовала повышению уровней VZV-специфических CD4+ Т-лимфоцитов, при этом кумулятивная частота herpes zoster среди вакцинированных была значительно ниже по сравнению с таковой у невакцинированных. Общая эффективность вакцины в профилактике опоясывающего герпеса и постгерпетической невралгии составила 51 и 67% соответственно. На основании этих результатов в декабре 2005 г. вакцина против herpes zoster была одобрена в США для применения у пациентов в возрасте 60 лет и старше, не имевших опоясывающего герпеса в анамнезе, для профилактики herpes zoster и его осложнений. В последующем Наблюдательный комитет по иммунизационной практике (ACIP) рекомендовал назначать вакцину всем пациентам в возрасте старше 60 лет независимо от наличия эпизода заболевания в анамнезе. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о высокой фармакоэкономической эффективности вакцины против herpes zoster, что проявляется в увеличении показателя QALY (количества лет жизни, стандартизированных по ее качеству) и уменьшении страданий, связанных с опоясывающим герпесом и постгерпетической невралгией.

Бактериальные инфекции

Менингококковая болезнь

Менингококк (Neisseria meningitidis) — грамотрицательная эндотоксинпродуцирующая бактерия, которая является одной из ведущих причин бактериального менингита у детей и взрослых молодого возраста. В США ежегодно диагностируется около 1 тыс. случаев менингококковой болезни, в Европе — около 8 тыс.,

причем в половине случаев выявляется менингит. К другим менингококковым синдромам относятся пневмония, артрит и сепсис. Несмотря на наличие эффективных антибиотиков, летальность от менингококковой болезни остается на уровне 10–15%.

Менингококковый менингит чаще всего характеризуется внезапным появлением лихорадки, головной боли, фотофобии и нарушения сознания; часто развиваются ранние припадки. Во многих случаях присутствует петехиальная или макулопапулезная сыпь. В спинномозговой жидкости обнаруживаются выраженный полиморфноядерный плеоцитоз и повышенная концентрация белка. Менингококковый менингит может иметь исключительно фульминантный характер с быстрым прогрессированием до оглушения и комы.

Менингококк колонизирует носоглотку человека, и около 10% мировой популяции является носителем этого микроорганизма; распространение происходит воздушно-капельным путем. К факторам риска развития тяжелого менингита относятся сопутствующая острая респираторная вирусная инфекция, воздействие табачного или другого дыма и проживание в тесных условиях (например, в студенческих общежитиях, казармах).

Патогенные формы менингококка разделяются на несколько серогрупп, отличающихся иммуногистохимическими свойствами бактериального капсулярного полисахарида. Группа А примечательна способностью вызывать крупные вспышки с быстрым распространением инфекции на обширные территории. Группы В, С и Y чаще ассоциируются со спорадическими случаями заболевания на ограниченных территориях. Недавняя эпидемия в Африке была вызвана группой W135, однако в США и Европе эта группа встречается относительно редко. Менингококковые вакцины могут быть конъюгированными и полисахаридными; последние, в свою очередь, — бивалентными (группы А и С), тривалентными (группы А, С и W135) и квадтивалентными (группы А, С, Y и W135). Полисахаридные вакцины вызывают ответ антител по Т-клеточнонезависимому механизму, вследствие чего более иммуногенны у детей старшего возраста и у взрослых, но низкоиммуногенны у младенцев. Недавно были разработаны конъюгированные менингококковые вакцины для групп А/С и А/С/Y/W135. В этих вакцинах бактериальный полисахарид конъюгирован с нетоксичными формами дифтерийного токсина или столбнячным анатоксином. Иммунный ответ на конъюгированные вакцины опосредуется Т-клетками, в связи с чем они высокоиммуногенны у младенцев, вызывают более быстрый и персистирующий иммунный ответ. Кроме того, применение таких вакцин ассоциируется со снижением частоты носительства менингококка в носоглотке вакцинированных. Эффективность конъюгированных вакцин в течение первого года после вакцинации приближается к 90%, а затем снижается.

Рекомендации по использованию менингококковой вакцины в разных странах отличаются. В США вакцинация против менингококковой инфекции рекомендуется детям в возрасте 11–12 лет с бустерной дозой в возрасте 16 лет, а также группам с повышенным риском развития менингококкового менингита, в том числе студентам первого курса, проживающим в общежитиях; путешественникам; микробиологам и призванным. В странах, в которых доступна квадтивалентная вакцина, ее применение более предпочтительно, чем использование полисахаридных вакцин. При крупных вспышках менингококковой болезни может применяться массовая вакцинация.

Токсогенные вакцины

Столбняк — заболевание, вызываемое экзотоксином грамположительной спорообразующей анаэробной бациллы Clostridium tetani. Этот микроорганизм широко распространен в окружающей среде; при попадании спор C. tetani в анаэробные условия, в частности создаваемые в инфицированных тканях или при колотых ранах, они превращаются в вегетирующие формы, вырабатывающие два экзотоксина. Тетаноспазм (столбнячный токсин) является нейротоксином, вызывающим клинические проявления заболевания. Посредством сложных механизмов тетаноспазм с места кожной инфекции проникает в нейромышечные соединения, а затем по двигательным аксонам путем ретроградного транспорта попадает в клетки передних рогов спинного мозга или ядра черепно-мозговых нервов. В конечном счете тетаноспазм посредством транссинаптического транспорта достигает ингибиторных вставочных нейронов спинного мозга и блокирует в них синаптическое высвобождение ингибиторных нейротрансмиттеров — глицина и ГАМК, что вызывает характерные тоническое сокращение мышц и судороги.

В зависимости от локализации входных ворот инфекции могут развиваться три клинических синдрома столбняка. Локализованный столбняк сопровождается мышечными спазмами в ограниченной области, прилегающей к месту заражения. Тем не менее большинство случаев столбняка являются генерализованными, при этом судороги жевательных и мимических мышц вызывают характерный тризм (сардоническую улыбку), развиваются стойкие генерализованные мышечные судороги и гиперрефлексия. Судороги могут возникать под действием внешних раздражителей, таких как резкий звук или тактильная стимуляция. Может развиваться автономная нестабильность, приводящая в кардиоваскулярной дисфункции и профузному пототделению. Цефалический столбняк обычно развивается при травмах головы и шеи. В отличие от генерализованного столбняка эта форма ассоциируется с множественными атоническими параличами черепно-мозговых нервов. В развивающихся странах наиболее распространенной формой заболевания является неонатальный столбняк, который возникает у новорожденных вследствие инфекции культи пуповины.

Прогноз столбняка зависит от формы заболевания и других факторов. Тяжелые судороги и автономная нестабильность обычно продолжаются от 1 до 4 нед, затем симптомы постепенно уменьшаются. В США при адекватной интенсивной терапии летальность составляет около 10%, однако в развивающихся странах этот показатель значительно выше.

Вакцины при других неврологических заболеваниях

В настоящее время на различных стадиях разработки находятся вакцины для профилактики и лечения других неврологических заболеваний. В клинических исследованиях II фазы изучается вакцина для применения при рассеянном склерозе. В настоящее время в испытаниях I фазы изучаются несколько вакцин для лечения опухолей ЦНС, которые содержат аутологические опухолевые клетки или трансформированные В-лимфобластоидные опухолевые клетки; разрабатываются новые и улучшенные вакцины против менингококковой болезни, энцефалита Западного Нила и ботулизма.

Продолжение следует.

Seminars in Neurology 2011; 31 (3): 338-355

Перевел с англ. Алексей Терещенко

