

Клинические рекомендации

КЛЕЩЕВОЙ ВИРУСНЫЙ ЭНЦЕФАЛИТ У ВЗРОСЛЫХ

МКБ 10: A84, A84.0, A84.1, A84.8, A84.9

Год утверждения (частота пересмотра): 2025 (пересмотр каждые 3 года)

Возрастная группа: взрослые

ID:

URL:

Профессиональные ассоциации:

Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени
академика В.И.Покровского (НАСИБ)

Утверждены

16.10.2025 г.

Председатель правления НАСИБ,
академик РАН


А.В.Горелов

Одобрено

Научно-практическим советом Министерства
Здравоохранения Российской Федерации
11.09.2025 г.

Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	7
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)	7
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	7
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..	12
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	12
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)..	13
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	15
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	22
2.1. Жалобы и анамнез	22
2.2. Физикальное обследование.....	23
2.3. Лабораторные диагностические исследования.....	24
2.4. Инструментальные диагностические исследования	26
2.5. Иные диагностические исследования	30
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	31
3.1. Этиотропное лечение	32
3.2. Патогенетическое лечение	34
3.3. Энтеральное питание.....	40
3.4. Парентеральное питание	40
3.5. Респираторная поддержка.....	40

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	40
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	41
6. Организация оказания медицинской помощи.....	45
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	46
Список литературы.....	50
Приложение А1 Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	58
Приложение А2 Методология разработки клинических рекомендаций	60
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	62
Приложение Б Алгоритмы действий врача.....	66
Приложение В. Информация для пациента	67
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	71

Список сокращений

ВВИГ - внутривенные иммуноглобулины
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
ВКЭ – вирус клещевого энцефалита
ГКС – глюкокортикостероиды
ДЭТА — диэтилтолуамид
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
д.м.н. – доктор медицинских наук
ИФА – иммуноферментный анализ
к.м.н. – кандидат медицинских наук
КТ – компьютерная томография
КЭ – клещевой энцефалит
ЛФК – лечебная физическая культура
МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации
МКБ – международная классификация болезней
НПВС - нестероидные противовоспалительные препараты
ОАК – общий анализ крови
ПЦР- полимеразная цепная реакция
РН- реакция нейтрализации
РНК - рибонуклеиновая кислота
СМП - спинномозговая пункция
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЦНС – центральная нервная система
ЭЭГ - электроэнцефалография
IgG – иммуноглобулин класса G
IgM – иммуноглобулин класса M
Тх1 - Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа
TBEV -Tick-borne encephalitis virus (вирус клещевого энцефалита)

Термины и определения

Алиментарный механизм передачи инфекции — механизм передачи инфекции, при котором проникновение возбудителя в восприимчивый организм происходит через рот, главным образом при употреблении сырого молока коров и коз (алиментарный путь).

Вирусемия, виремия — медицинское понятие, обозначающее состояние организма, при котором вирусы попадают в кровоток и могут распространяться по всему организму.

Инкубационный период — отрезок времени от момента попадания возбудителя в организм до проявления симптомов болезни.

Спинномозговая жидкость (лат. liquor cerebrospinalis, цереброспинальная жидкость, ликвор) — жидкость, постоянно циркулирующая в желудочках головного мозга, ликворопроводящих путях, субарахноидальном (подпаутинном) пространстве головного и спинного мозга.

Трансмиссивный механизм передачи инфекции — механизм передачи инфекции, при котором возбудитель инфекции находится в кровеносной системе и лимфе, передается при присасывании специфических и неспецифических переносчиков: кровососущего членистоногого (насекомого или клеща). Необходимо, чтобы переносчик переносил возбудителя непосредственно от источника инфекции к восприимчивому организму.

Энцефалит (лат. encephalitis — воспаление мозга) — группа заболеваний, характеризующихся воспалением головного мозга.

Природно-очаговые болезни — это четко очерченная группа заболеваний, характеризующаяся специфическими чертами эпидемического процесса. Это болезни диких животных, возбудители которых обладают полипатогенностью и могут передаваться человеку, вызывая у него заболевания.

Природный очаг болезни — это территория определенного ландшафта, где имеются восприимчивые теплокровные позвоночные, возбудитель, переносчики и при наличии благоприятных факторов окружающей среды осуществляется циркуляция возбудителя. Природные очаги существуют независимо от человека. В составе природного очага могут быть возбудители нескольких болезней, а также разные виды восприимчивых к этим болезням животных.

Антропоургические очаги — (созданные человеком) очаги, как сочлены природных очагов на территориях, освоенных человеком в пределах городов, деревень и других поселений.

Вирусифорность – количественное выражение зараженности вирусом популяции переносчика в определенный отрезок времени.

Изоляты (микробиол.) –: культура вирусов или других микроорганизмов, изолированная из какого-либо конкретного источника.

Цитокины – группа полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма (интерлейкины, интерфероны, колониестимулирующие факторы, хемокины, трансформирующие ростовые факторы и др.). К главным свойствам цитокинов, объединяющих их в самостоятельную систему регуляции, относится плеiotропизм и взаимозаменяемость биологического действия, индуцибельный (в основном) характер синтеза, отсутствие антигенной специфичности действия, саморегуляция продукции и формирование цитокиновой сети.

Микроглия – специализированный тип глиальных клеток центральной нервной системы, которые выполняют функции фагоцитов и играют важную роль в иммунном ответе и поддержании гомеостаза в мозге.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клещевой вирусный энцефалит - природно-очаговая вирусная инфекция, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией и поражением серого вещества головного мозга (энцефалит) и/или оболочек головного и спинного мозга (менингит и менингоэнцефалит) [1].

Заражение человека происходит трансмиссивным путём посредством присасывания вирусоформных клещей. Возможна алиментарная передача инфекции при употреблении в пищу сырого молока и молочных продуктов инфицированных коз и коров [2].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Вирус клещевого энцефалита (ВКЭ) относится к роду *Flavivirus* (группа В), входящему в семейство тогавирусов экологической группы арбовирусов [3-5].

По современным представлениям в пределах нозоареала выделяют три основных субтипа ВКЭ – возбудителя этой инфекции: дальневосточный, европейский (или западный) и сибирский. В последние годы описано еще два предполагаемых субтипа ВКЭ – Байкальский и Гималайский. Генотипы 4, 5 представлены не группами, а одиночными штаммами – 178-79 и 886-84. Все штаммы данной группы выделены на территории Восточной Сибири, в районах, где регистрируются тяжелые формы КЭ и отвечают критериям выделения в отдельные генотипы, установленным на основании степени геномных отличий. Согласно данным литературы, генотип 1 (дальневосточный субтип) встречается повсеместно на территории РФ, но преобладает на Дальнем Востоке. В Европе за пределами РФ штаммы генотипа 1 не выявлены. Штаммы генотипа 2 (европейский субтип) выявляются преимущественно в зарубежной Европе, Центральной и Северо-Западной частях России, на Алтае, в Приуралье, редко в Восточной Сибири, не обнаруживаются на Дальнем Востоке. Наиболее генетически гетерогенным и географически распространенным является сибирский генотип. Сибирский подтип вируса КЭ отличается от дальневосточного и европейского наличием аминокислоты лейцин (Leu, или L) в позиции 206 гена Е. В позиции 234 гена Е штаммы сибирского генотипа также имеют маркерные аминокислоты: гистидин (His, или H) или глутамин (Gln, или Q), что делит их на две подгруппы (азиатскую и восточноевропейскую) с прототипными штаммами

Васильченко и Заусаев. Установлено, что сибирский подтип ВКЭ устойчиво циркулирует в восточно-европейских регионах с 1943 года, а на Урале и в Сибири – с 1960 г. [6,20].

Вирионы ВКЭ имеют сферическую форму диаметром 50–60 нм. Внутренним компонентом является нуклеокапсид. Он окружен наружной липопротеидной оболочкой, в которую погружены шипы, состоящие из гликопротеида, обладающего гемагглютинирующими свойствами. Нуклеокапсид содержит однонитчатую РНК [5].

Вирус длительное время сохраняется при низких температурах (оптимальный режим минус 60°C и ниже), хорошо переносит лиофилизацию, в высушенном состоянии сохраняется много лет, но быстро инактивируется при комнатной температуре. Кипячение инактивирует его через 2 мин., а в горячем молоке при 60°C вирус погибает через 20 мин. Инактивирующим действием обладают также формалин, фенол, спирт и другие дезинфицирующие вещества, ультрафиолетовое излучение.

ВКЭ чаще всего переносится клещами вида *I. persulcatus* и *I. ricinus*. В некоторых очагах ВКЭ переносится клещами *H. concinna*, *D. silvarum*, *D. pictus* и др. [10]. Считается, что еще до 14 видов клещей являются носителями вируса в природе, но их эпидемическая роль невелика [5, 9]. Основным резервуаром вируса в природе являются его главные переносчики - иксодовые клещи [10]. Возможность трансвариальной передачи ВКЭ поддерживает постоянный уровень вирусофорности этих членистоногих. Дополнительным природным резервуаром вируса служат прокормители инфицированных клещей: многочисленные грызуны (полевая мышь, бурундук, заяц и др.), другие дикие и домашние животные, птицы. В природе вирус поддерживается постоянной циркуляцией по замкнутой цепи: клещи — прокормители (животные) — клещи [5]. Инфицирование человека для ВКЭ является биологически тупиковым направлением, поскольку вирус дальше не передается к другому организму и выходит из природной циркуляции [7, 11].

Для КЭ характерна строгая весенне-летняя сезонность забоеваемости, связанная с сезонной активностью переносчиков [7, 11, 12].

Инфицирование человека ВКЭ происходит во время кровососания голодных вирусофорных клещей. Наибольшее эпидемиологическое значение в передаче ВКЭ человеку имеют половозрелые особи (имаго) и меньшее - нимфальная стадия метаморфоза иксодовых клещей. При полном насыщении, при питании на резервуарных хозяевах, самка иксодовых клещей увеличивается в 80–120 раз. В настоящее время доказано, что репликация ВКЭ происходит в организме питающихся переносчиков, в связи с чем вирусофорность клещей, снятых с населения, всегда выше, чем вирусофорность клещей, снятых с лесных биотопов эндемичных регионов [13]. Кровососание самцов длится обычно

несколько часов и иногда остается незамеченным. Передача ВКЭ может происходить в первые минуты присасывания вирусиферного клеща к человеку.

Также наблюдается алиментарный путь заражения при употреблении сырого, содержащего вирус, молока инфицированных коз, коров, овец [3, 11].

Удаление клеща при сохранении «цементирующей пробки», содержащей вирус, по-видимому, полностью не устраняет передачу инфекции. При присасывании клеща происходит репликация вируса в месте внедрения (в эндотелии сосудов, п/к в клетчатку) развивается местная ограниченная воспалительная реакция (гиперемия, отек, некроз ткани). При местной реакции происходит расширение сосудов, способствующее распространению вирусов [4, 9].

Через 12-18 часов после присасывания вирус попадает в кровеносное русло, это *первая волна виремии*, она *кратковременна*, ее называют *резорбтивной*. Затем вирус проникает в ткани РЭС, где происходит его размножение. Это соответствует *инкубационному периоду болезни* (нет никаких клинических проявлений) [9].

Диссеминация вируса в организме происходит лимфогенно, гематогенно и периневрально. Возникновение менингеальных и менингоэнцефалитических синдромов происходит при гематогенном распространении возбудителя, а полиомиелитических – при лимфогенном. Поражение нервной системы возможно при центростремительном невральном распространения вируса через обонятельный тракт без стадии виремии.

ВКЭ тропен ко многим тканям организма, но излюбленной локализацией является *нервная система*. Широкая дисперсия вируса по ЦНС приводит к бурному развитию воспалительного процесса в нервной системе с определённым сгущением его в стволовой части и шейном отделе спинного мозга.

На пути продвижения вируса *препятствием* для него могут служить *мозговые оболочки*. Существенную защитную роль играет *гематоэнцефалический барьер*. В настоящее время теоретически и экспериментально обоснована морфологическая организация ГЭБ, включающая несколько уровней клеточных систем. Первый уровень - двухмембранный слой эндотелиоцитов, второй – базальная мембрана, имеющая фибриллярные и клеточные компоненты (перициты), третий – астроцитарная муфта, покрывающая 85-90% поверхности ГЭБ и образованная отростками астроцитов. Эндотелий ГЭБ разграничивает различающиеся как морфологически, так и функционально кровь и нервную ткань мозга[9].

При преодолении защитных барьеров вирус может поражать:

— оболочки головного мозга;

- кору головного мозга;
- подкорковые узлы;
- кору мозжечка;
- двигательные ядра продолговатого мозга;
- моста мозга;
- наиболее интенсивное поражение происходит в двигательных мотонейронах спинного мозга.

Таким образом, при поражении нескольких структур ЦНС, морфологически КЭ представляет собой **панэнцефаломиелит** (поражаются все уровни ЦНС) [5].

Предполагается, что гетерогенность антигенных свойств субтипов ВКЭ может определять преобладание того или иного пути попадания в ЦНС. Процесс репликации ВКЭ в ЦНС происходит преимущественно в нервных клетках, как в нейронах, так и в клетках глии. Размножение вируса сопровождается распадом и редукцией органелл клеток, вакуолизацией цитоплазмы, что в дальнейшем сопровождается деструкцией клеток с выходом органелл и вируса в межклеточное пространство. Кроме цитопатических механизмов гибели нейронов также наблюдают явления вирусиндуцированного апоптоза [14, 15, 16].

Ведущую роль в цепи патофизиологических процессов играют индуцированные возбудителем реакции, реализующие иммунные и воспалительные механизмы. В ответ на внедрение вируса происходит запуск систем **клеточного иммунитета**, в процессе которого активируются макрофаги, натуральные киллеры, антиген-специфичные цитотоксические Т-лимфоциты, и в ответ на антиген выделяются цитокины. При активации **гуморального иммунитета** происходит синтез антител В-лимфоцитами в плазме крови в ответ на появление чужеродных антигенов [9, 17-19].

При КЭ очень рано вырабатываются специфические антитела, но они не могут проникать через гематоэнцефалический барьер, и персистенция вируса может продолжаться.

Ведущую защитную роль играет именно клеточный иммунитет (Т-лимфоциты, в том числе Т-лимфоциты-хелперы 1-го и 2-го типа). На этом основании Т-хелперы получили название “дирижеры иммунного ответа”. Т-лимфоциты-хелперы 1-го типа (Тх1) продуцируют (секретируют) ИЛ-2, гамма-интерферон (γ-ИНФ) и другие провоспалительные цитокины, обладающие противовирусной активностью. Выделенные Тх1 цитокины активируют: макрофаги, которые, активируясь, также вырабатывают провоспалительные цитокины, усиливая воспалительный процесс, что способствует

уничтожению внутриклеточных патогенов.

Активная иммунная реакция клеточного типа ведет к элиминации вируса. Но, с другой стороны, вирус приводит к повреждению лимфоидной ткани, подавлению защитных сил. Таким образом, формируется вторичный иммунодефицит, на фоне которого прогрессирует воспалительная реакция в ЦНС [7].

Ранний дисбаланс продукции Th1/Th2 цитокинов, направленный в сторону Th2-цитокинов, является серьезной предпосылкой формирования выраженной иммуносупрессии, которая приводит к развитию очаговых форм КЭ [19]. Исследованиями д.м.н. Э.А. Кветковой было также отмечено, что КЭ в острый период заболевания в большинстве случаев сопровождается выраженным Т-дефицитом, глубина которого прямо коррелирует с тяжестью клинического течения [18].

Таким образом, иммуногенез определяет различие форм течения КЭ, поэтому прогностически неблагоприятным является дефицит Т-лимфоцитов, длительная циркуляция антител класса IgM и отсутствие или низкий титр антител класса IgG. После перенесенной болезни остается иммунитет, продолжительность которого зависит от многих факторов, в частности, от иммунного статуса пациента.

В патогенезе хронического течения имеют значение два основных процесса: персистенция вируса с сохранением репликации возбудителя на фоне вирусиндуцированных или генетически детерминированных нарушений механизмов иммунитета и развитие реактивных и аутоиммунных процессов. Методами молекулярной биологии доказана интеграция генома ВКЭ в геном мозговых клеток и его длительная, в течение многих лет, персистенция. ВКЭ проявляет пантропные свойства и персистирует в тех же отделах ЦНС и лимфатических узлах, где размножается в начальном периоде на этапе висцеральной и невральной фаз патогенеза. В настоящее время доказана персистенция вируса на фоне выраженного гуморального иммунитета, в основе которой лежит механизм нарушения финальных этапов сборки вирионов и расстройство естественного механизма сероконверсии. Длительное пребывание вируса, как правило, формирует латентное течение инфекции, протекающее без процессов репликации и цитопатогенного действия. Сохранение и распространение ВКЭ в ЦНС больного происходят в результате его репликации, при делении зараженных клеток и через межклеточные контакты. В настоящее время доказана способность штаммов, относящихся к двум субтипам (сибирскому и дальневосточному), вызывать хронический процесс [6,20].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В 2022 году уровень заболеваемости КЭ в Российской Федерации вырос по сравнению с предыдущим годом почти в 2 раза, составив 1,34 на 100 тыс. населения (в 2021 г. – 0,69 на 100 тыс. населения). Заболевание зарегистрировано в 48 субъектах, 60 смертей, что на 43 больше по сравнению с 2021 г. [21]. Основная масса заболеваний приходится на Уральский, Западно-Сибирский [22] и Восточно-Сибирский регионы. В этих регионах регистрируется 93 % всех случаев заболевания КЭ в Российской Федерации. В последнее время заболевания КЭ стали выявляться и среди населения ранее благополучных по этой инфекции Пензенской, Ярославской, Магаданской областей, Камчатского края, республики Коми и других территорий. Последнее время заболеваемость КЭ чаще стала регистрироваться среди городского населения. Расширился ареал распространения переносчиков КЭ на городские территории (парки, скверы, кладбища, новые жилые массивы). Численность больных хроническим КЭ официально до сих пор не регистрируется [11].

Из общего числа заболевших КЭ до 75–80 % больных составляют жители городов, заражение которых происходит в антропогенных очагах (пригородной зоне) во время поездок по бытовым причинам, связанным со сбором грибов, ягод, работой и отдыхом на природе, дачных участках. Присасывание клещей на человека может происходить не только в лесу, но и в домашних условиях. Клещи заносятся в дом на рабочей одежде, с домашними животными, букетом полевых цветов и т.д. Возможно переползание клещей среди пассажиров городского транспорта. В последнее время рост заболеваемости КЭ в России связан, возможно, не только с ростом численности неиммунного населения городов, часто контактирующего с природой, а также в какой-то степени объясняется и ростом показателей зараженности клещей вирусом [11].

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

A84 Клещевой вирусный энцефалит

A84.0 Дальневосточный клещевой энцефалит [русский весенне-летний энцефалит]

A 84.1 Центральноевропейский клещевой энцефалит

A 84.8 Другие клещевые вирусные энцефалиты

A84.9 Клещевой вирусный энцефалит неуточненный

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Общепринятой клинической классификации КЭ нет. «Методические указания по клинике, диагностике и лечению клещевого энцефалита» содержат последний пересмотр классификации острого периода КЭ вместе с Методическими указаниями «По лабораторной диагностике клещевого энцефалита», «По эпидемиологии и профилактике клещевого энцефалита».

Классификация острого периода КЭ представлена А.П. Иерусалимским в виде следующих форм [17]:

1. Лихорадочная;
2. Менингеальная;
3. Менингоэнцефалитическая (очаговая или диффузная);
4. Полиоэнцефалитическая;
5. Полиоэнцефаломиелитическая;
6. Полиомиелитическая;
7. Двухволновое течение с указанием формы второй волны.

Комментарии: Полагаем, что полирадикулоневритическая форма, которая ранее была включена в классификацию КЭ, в настоящее время с большей долей вероятности может быть отнесена к широко распространенному в РФ клещевому боррелиозу. Считаем, что с современных позиций классификация может быть дополнена включением инapparантной формы КЭ. Под этой формой, которая в литературе обозначается как латентная или субклиническая, понимается отсутствие клинических проявлений при обнаружении в крови РНК вируса методом ПЦР, антигена вируса или специфических антител методом ИФА. Именно эта форма возникает у подавляющего большинства первично инфицированных, определяя основной путь «проэпидемичивания» и формирования иммунитета. Иногда не выявленные формы инфекции могут завершаться длительной персистенцией вируса с последующим развитием первично- и вторично прогрессивного течения. Целесообразность выделения инapparантной формы болезни обосновывается возможностью проведения специфической профилактики и прогнозирования неблагоприятного течения КЭ.

Все клинические манифестные формы принято разделять на очаговые и неочаговые. К неочаговым относят лихорадочную и менингеальную форму, к очаговым – менингоэнцефалитическую, полиоэнцефалитическую, полиоэнцефаломиелитическую,

полиомиелитическую. По степени тяжести выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы, по течению – острое, прогрессивное и хроническое.

Из многочисленных классификаций хронического КЭ наиболее полной, отражающей все варианты его течения, является классификация К.Г. Уманского, В.Н. Коваленко, А.В. Субботина, Е.П. Деконенко (1984 г.).

Классификация хронических форм клещевого вирусного энцефалита [1, 23, 24]

1. Клинические формы

- 1.1. Гиперкинетическая (синдромы: эпилепсия Кожевникова, миоклонус-эпилепсия, гиперкинетический);
- 1.2. Амиотрофическая (синдромы : полиомиелитический, энцефалополиомиелитический, рассеянного энцефаломиелита, бокового амиотрофического склероза);
- 1.3. Редко встречающиеся синдромы, не относящиеся к формам 1.1 и 1.2.

2. Степень тяжести синдрома

- 2.1. Легкая (трудоспособность сохранена);
- 2.2. Средняя (инвалидность 3 группы);
- 2.3. Тяжелая (инвалидность 1 и 2 групп).

3. По времени возникновения хронического процесса

- 3.1. Инициальный прогрессивный (непосредственное продолжение острого КЭ);
- 3.2. Ранний прогрессивный (возникает в течение первого года после острого КЭ);
- 3.3. Поздний прогрессивный (возникает спустя год и более после острого КЭ);
- 3.4. Спонтанный прогрессивный (возникает без отчетливого острого КЭ).

4. По характеру течения хронического КЭ

- 4.1. Рецидивирующий;
- 4.2. Непрерывно прогрессирующий;
- 4.3. Абортивный.

5. Стадии заболевания

- 5.1. Начальная;
- 5.2. Нарастание (прогрессирование);
- 5.3. Стабилизация;
- 5.4. Терминальная.

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клинические проявления КЭ характеризуются выраженным полиморфизмом, что обусловлено нейротропным, висцеротропным, ангиотропным свойствами вируса и его способностью к длительной персистенции [25, 26].

Заболевание характеризуется острым, подчас внезапным началом со стремительным нарастанием общеинфекционных, общемозговых, менингеальных и реже очаговых симптомов и последовательностью проявлений патологических симптомов (стадийностью).

Стадийность соответствует следующим фазам развития болезни в острой стадии [4]:

- первая – этап заражения;
- вторая – инкубационный период;
- третья – продромальный период;
- четвертая – лихорадочный период;
- пятая – период ранней реконвалесценции;
- шестая – восстановительный период.

Склонность ВКЭ к длительной персистенции определяет развитие хронических прогрессивных форм заболевания.

Инкубационный (постэкспозиционный) период (от момента присасывания клеща до начала заболевания) варьирует от 1 до 35 дней, в большинстве случаев 7-12 дней [4, 27]. Просматривается четкая зависимость между продолжительностью инкубационного периода, клинической формой и тяжестью течения КЭ. Чем короче инкубационный период, тем тяжелее протекает заболевание [7, 17]. Более длительный инкубационный период регистрируется у пациентов, которым с целью постэкспозиционной профилактики вводили иммуноглобулин против клещевого энцефалита**.

У части больных началу заболевания предшествует короткий продромальный период, проявляющийся слабостью, недомоганием, разбитостью, головной болью [4]. В большинстве случаев продромальный период остается незамеченным. Заболевание начинается остро с появления озноба, сильной головной боли, головокружения, подъема температуры до 38-39°C, тошноты, рвоты [27]. Одновременно появляются боли в мышцах шеи, спины, поясничной области, конечностях. В этом же периоде могут наблюдаться фибрилляции и фасцикулярные подергивания в отдельных мышечных группах. Почти одновременно появляется общая мышечная слабость, чувство онемения чаще в какой-то одной конечности без видимых признаков двигательных нарушений. Возникают типичные

признаки раздражения мозговых оболочек в виде ригидности затылочных мышц и симптома Кернига. Весьма характерны для начального периода вегетативные дисфункции, проявляющиеся быстрой сменой окраски кожи, гипергидрозом, стойким разлитым дермографизмом, гидрофильностью кожи, лабильностью пульса и перепадами артериального давления. Брадикардия в начале заболевания более свойственна тяжелому течению болезни [7, 17].

Больные апатичны, вялы, сонливы, заторможены. У части больных отмечаются боли в животе, кратковременная диарея. Язык часто покрыт густым белым налетом. Это затрудняет в начальном периоде КЭ дифференциальную диагностику с острыми кишечными инфекциями.

Высокая температура держится обычно 5-8 дней, снижаясь полностью к 8-10 дню, иногда с последующим в течение 2-3 недель субфебрилитетом. Лихорадочный период может быть и значительно короче – до 2-3- дней, что свойственно более легкому течению заболевания. У части больных преимущественно при алиментарном инфицировании наблюдается двухволновая лихорадка. В этих случаях первая волна характеризуется подъемом температуры в течение 2-3 дней, затем следует период апиреksии продолжительностью от 3 до 10 дней, после чего возникает вторая волна, отличающаяся повторным подъемом температуры до более высоких цифр, чем при первой волне, и длительностью до 5-10 дней. Вторая волна в большинстве случаев протекает более тяжело за счет поражения ЦНС. При наиболее тяжелых формах КЭ заболевание может начинаться внезапной потерей сознания, появления бреда, резкого психомоторного возбуждения, судорожного синдрома или эпилептического припадка генерализованного или фокального типа [7, 17].

Лихорадочная форма

Развитие лихорадочной формы обусловлено висцеротропными свойствами вируса. Эта форма встречается в 30-50 % случаев. Внезапный подъем температуры до 38-39°C, общее недомогание и другие симптомы интоксикации делают эту форму КЭ сходной с рядом инфекционных заболеваний. Иногда интоксикация сопровождается явлениями менингизма, при этом воспалительные изменения в спинномозговой жидкости отсутствуют. Лихорадка продолжается от 1 до 6 дней. Эта форма заболевания является наиболее благоприятной по течению и прогнозу, и, как правило, заканчивается полным выздоровлением. Однако, у некоторых пациентов после выписки может сохраняться длительный астеновегетативный синдром [4, 17].

Диагноз устанавливается на основании эпидемиологических данных, наличия общепаразитарных проявлений болезни и лабораторного подтверждения.

Менингеальная форма

В структуре заболеваемости КЭ менингеальная форма составляет 50-60 %. Клиническая картина характеризуется сочетанием ведущих синдромов, присущих для менингитов с острым течением: синдрома интоксикации, менингеального, гипертензионного, изменений в спинномозговой жидкости. Начальные проявления при этой форме почти не отличаются от наблюдающихся при лихорадочной [4]. При одноволновом течении менингеальный синдром развивается на 1-5 день лихорадки, при двухволновом – может возникать уже на первой температурной волне и усиливаться на второй. Выраженность менингеальных симптомов зависит от степени тяжести заболевания. В клинической картине характерна головная боль различной интенсивности и локализации, боль в глазных яблоках, тошнота, рвота. С первых дней заболевания определяются ригидность затылочных мышц и симптом Кернига. У части больных появляются нарушения сознания в виде сомнолентности и психомоторного возбуждения, а также возможна очаговая симптоматика в виде лицевой асимметрии, незначительной девиации языка, легкого недоведения глазного яблока кнаружи, оживления сухожильных рефлексов, анизорефлексии свидетельствует о прогрессировании поражения ЦНС и развитии энцефалита. Регрессирует менингеальный симптомокомплекс к 8-20 дню, но может наблюдаться до 2 месяцев, сопровождаться длительной церебрастенией и внутричерепной гипертензией [4, 7, 17].

Изменения в спинномозговой жидкости характеризуются повышением внутричерепного давления от 250 до 300 мм вод.ст., также определяются воспалительные изменения, характерные для серозного менингита. Плеоцитоз преимущественно лимфоцитарный, колеблется от нескольких десятков до нескольких сотен клеток, чаще в интервале от 30 до 600 в 1 мкл. [4]. В первые дни заболевания плеоцитоз смешанный или нейтрофильный, но к концу 1 недели приобретает лимфоцитарный характер. Содержание белка умеренно повышено – до 0,66 г/л. Уровень глюкозы нормальный. В редких случаях наблюдаются гипергликокораксия и гипохлоридораксия. Санация спинномозговой жидкости наблюдается к 3-5 неделе, иногда патологические изменения могут сохраняться до нескольких месяцев.

Очаговые неврологические симптомы обусловлены распространенными по всей нервной системе альтеративно-экссудативными и дегенеративно-пролиферативными

изменениями, связанными с патогенным действием ВКЭ. Наиболее интенсивно поражаются моторные клетки передних рогов спинного мозга, двигательные ядра продолговатого мозга, коры головного мозга и мозжечка. Очаговые формы составляют сравнительно небольшую долю от всех форм заболевания, в большинстве случаев сочетаются с менингеальным синдромом. Эти формы, как правило, сопровождаются выраженным синдромом интоксикации и вегетативными расстройствами. Симптомы очагового поражения выявляются рано – при одноволновом течении на 1-4 день лихорадки, а при двухволновом – на 1-3 день второй волны. В отличие от других нейроинфекций (например, полиомиелит, лихорадка Западного Нила и т.д.) неврологическая симптоматика КЭ может нарастать 5-7 и более дней, а при раннем начале прогрессивности - в течение неопределенно долгого времени с постоянным или периодическими ремиссиями [17, 25].

Менингоэнцефалитическая форма

Менингоэнцефалитическая форма КЭ - одна из наиболее тяжелых форм КЭ. Может протекать как с диффузным, так и с очаговым поражением мозга. При диффузном менингоэнцефалите преобладают токсико-инфекционные, общемозговые, судорожные симптомы, расстройства сознания различной степени, вплоть до комы. При быстро нарастающей коме и судорожном статусе летальный исход может наступить на 2-4 сутки заболевания [4, 17, 25].

Очаговый менингоэнцефалит отличается развитием двигательных расстройств: спастических гемипарезов, гиперкинезов, атаксии, акинетико-ригидного синдрома. В отличие от периферических двигательных расстройств, центральные парезы восстанавливаются полностью или с небольшим дефектом в конце острого периода. Наиболее тяжело протекают случаи, когда на фоне гемипареза появляются постоянные локальные миоклонии, постепенно распространяющиеся от дистальных отделов конечностей (чаще кистей) на проксимальные, затем на лицо и всю паретическую половину тела. Миоклонии периодически резко усиливаются и перерастают в локальный или общий эпилептический припадок. В редких случаях возникает амиостатический синдром в виде гипомимии, брадикардии, с дальнейшим регрессом в течение 4-6 недель [4, 17].

В части случаев единственным проявлением менингоэнцефалитической формы могут быть мозжечковые расстройства, клинически проявляющиеся головокружением, рвотой, нистагмом, атаксией, мышечной слабостью, интенционным тремором [17].

Исходом менингоэнцефалитической формы являются остаточные явления в виде психических нарушений, длительной церебрастении, снижения памяти, интеллекта. Возможно формирование кожевниковской эпилепсии.

Полиоэнцефалитическая форма

Клиническая картина этой формы обусловлена преимущественным поражением стволовой части мозга, ядер черепно-мозговых нервов с участием мозжечка и его связей.

Клиническими особенностями этого варианта КЭ являются частое появление мозжечковых расстройств, бульбарного синдрома, характеризующегося дизартрией, дисфагией, дисфонией. Могут возникать фибрилляции языка, назолалия. Речь становится гнусавой, нечеткой, голос осиплым. При глотании наблюдается поперхивание, вытекание жидкой пищи через нос. При осмотре выявляется односторонний или двусторонний парез мягкого нёба. Реже развиваются глазодвигательные нарушения в виде брадикинезии взора, пареза взора, недостаточности конвергенции, анизокории, горизонтального нистагма [17].

Витальную опасность представляет поражение дорзальных ядер блуждающего нерва [7]. Связанные с этим поражением расстройства сопровождаются выраженным нарушением дыхания по центральному типу с изменением ритма (дыхание Чейн-Стокса), развитием сосудистого коллапса, острой сердечной недостаточности, что является основными причинами смерти. Летальный исход, как правило, наступает в первые дни болезни. В тех случаях, когда жизненно важные центры не вовлекаются в патологический процесс, прогноз относительно благополучный, хотя прогрессивное течение свойственно и этой форме. Иногда длительно, в течение года, сохраняется астенический синдром [17].

Полиоэнцефалитическая форма КЭ редко протекает изолированно, чаще она сочетается с полиомиелитической.

Полиомиелитическая форма

Развивается вследствие избирательного поражения серого вещества передних рогов спинного мозга, двигательных нейронов его шейного и верхне-грудного отделов [1]. Именно этой локализации поражения определяется типичная для КЭ клиническая картина, характеризующаяся развитием вялых параличей мышц шеи, преимущественно проксимальных отделов плечевого пояса и верхних конечностей. Поражение мышц шеи делает невозможным удержание головы в вертикальном положении. Этот синдром, получивший название синдрома «свисающей головы», является патогномоничным симптомом данной формы КЭ. При такой локализации поражения спинного мозга, нередко

оказывается парализованной мускулатура диафрагмы, иннервируемой диафрагмальным нервом, берущим начало от мотонейронов передних рогов на уровне 4 шейного сегмента спинного мозга. Сочетанное поражение мышц шеи и диафрагмы приводит к нарушению дыхания по периферическому типу, что представляет серьезную угрозу для жизни. Клинически паралич диафрагмы проявляется частым поверхностным дыханием с парадоксальным втягиванием живота на вдохе втяжением межреберий в нижних отделах грудной клетки. Двигательные нарушения имеют все признаки, свойственные переднероговой локализации поражения спинного мозга и характеризуются атонией, снижением или полным выпадением сухожильных и периостальных рефлексов, рано наступающей и резко выраженной атрофии мышц. Параличи плечевого пояса и мышц шеи чаще бывают ассиметричными. В некоторых случаях наряду с поражением передних рогов спинного мозга появляются симптомы, указывающие на заинтересованность задних и боковых рогов на этом же уровне – нарушение болевой и тактильной чувствительности по сегментарному типу. Развиваясь на 1-4 день первой лихорадочной волны или на 1-3 день второй волны, двигательные нарушения в мышцах шеи и плечевого пояса могут нарастать в течение нескольких дней, а иногда и до двух недель, с характерным вышеописанным общеинфекционным и вегетативным синдромом. Именно при этой форме КЭ наблюдаются наиболее выраженные проявления продромального периода с периодически наступающими фебрильными и фасцикулярными подергиваниями мышц шеи, конечностей, межреберных мышц, внезапное кратковременное возникновение слабости в какой-либо конечности с последующим развитием вялых параличей [4, 7].

Течение болезни всегда тяжелое, улучшение общего состояния наступает весьма медленно, часто без полного восстановления двигательных функций и с сохранением мышечной атрофии. С этой клинической формой часто связано прогрессирующее течение болезни.

Полиоэнцефаломиелитическая форма

Эта форма характеризуется очень тяжелым течением и высокой летальностью. Клиническая картина складывается из признаков, характерных для полиоэнцефалитического и полиомиелитического вариантов КЭ. При этом варианте КЭ преимущественная роль принадлежит поражению черепных нервов. Интенсивность их поражения в сочетании с параличом сердца и дыхания решает исход нейроинфекции. В редких случаях может развиваться картина панэнцефаломиелита с тотальным многоуровневым поражением всех ядер черепных нервов, судорожным синдромом,

атаксией. Заболевание протекает с высокой температурой в течение 7-8 дней с последующим длительным субфебрилитетом, и нарушением сознания различной степени. Острый период длится 4-6 недель. Регресс вялых параличей длительный и неполный, переход в хроническую прогрессирующую форму наиболее частый. Летальность достигает 20-30 % [17].

Клещевой энцефалит с двухволновым течением

Этот особый вариант развития острой инфекции начинается остро, с озноба, появления головной боли, тошноты, рвоты, головокружения, болей в конечностях, нарушения сна, вегетативных расстройств и характеризуется двухволновой лихорадкой. Первая лихорадочная волна продолжается 3-7 дней, характеризуется легким течением. Отмечаются слабо выраженные оболочечные симптомы. Изменения в спинномозговой жидкости не определяются [7, 23].

За первой волной следует период апиреksии, продолжительностью 7-14 дней. Вторая волна лихорадки начинается также остро, как и первая. Появляется тошнота, рвота, легкие менингеальные и очаговые симптомы поражения ЦНС. Наиболее характерно для этого варианта КЭ развитие менингеальной и менингоэнцефалитической форм без грубых очаговых двигательных поражений с вполне благоприятным исходом [11, 23].

Хроническое (прогрессирующее) течение клещевого вирусного энцефалита

В учении о хроническом КЭ продолжает оставаться много спорных вопросов, касающихся терминологии, классификации и частоты хронизации [23]. По срокам развития хронизации выделяют первично-прогрессирующую форму (впервые выявленную при отсутствии в анамнезе какой-либо острой формы КЭ) и вторично-прогрессирующую форму (как непосредственное продолжение любой острой формы КЭ либо в более поздний период после манифестной стадии) [1, 23].

Чаще всего прогрессирующее течение развивается в первый год после острого периода, иногда уже в течение первых 2-6 месяцев [23]. Трансформация в хроническую форму может возникать и много позже, через 5, 15 и даже 19 лет. Хроническое течение чаще развивается у лиц молодого возраста. Причиной такой трансформации по одним данным является длительная персистенция вируса КЭ, по другим - аутоиммунные процессы в ЦНС [23]. К факторам, провоцирующим возникновение прогрессирующей формы, могут быть отнесены интеркуррентные инфекции, закрытые черепно-мозговые травмы, алкоголизм и др [7].

Примеры формулировки диагноза КЭ:

- Клещевой энцефалит, лихорадочная форма, средняя степень тяжести
- Клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма, правосторонний гемипарез, тяжелое течение. Отек-набухание головного мозга. Продленная искусственная вентиляция легких
- Клещевой энцефалит, полиомиелитическая форма, вялый верхний монопарез слева, вялый парез мышц шеи, тяжелой степени тяжести
- Клещевой энцефалит, менингоэнцефалополиомиелитическая форма с развитием бульбарного синдрома, паралича глазодвигательных нервов, паралича мышц шеи, тетраплегии, тяжелое течение. Отек-набухание головного мозга.
- Клещевой энцефалит, менингоэнцефалополиомиелитическая форма, тяжелой степени, хроническое течение. Синдром левостороннего гемипареза. Симптоматическая фокальная эпилепсия. Гиперкинетический синдром.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерии установления диагноза клещевой вирусный энцефалит

Диагностика КЭ проводится на основании данных эпидемиологического и клинического анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и специальных методов обследования и направлена на определение нозологии и клинической формы, тяжести состояния, выявления осложнений и показаний к терапии.

2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется обратить внимание на анамнестические данные об остром начале болезни: внезапном подъеме температуры тела до 38-39°C после присасывания клеща, или указаний на пребывание в лесопарковых зонах (от 1 до 30 дней, в среднем 7-14 дней), возможно наличие продромального периода 1-2 дня: слабость, недомогание, разбитость, легкие боли в области мышц шеи и плечевого пояса, боли в поясничной области и чувство онемения, головная боль [4, 17]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется обратить внимание на сведения эпидемиологического анамнеза о пребывании в эндемичном очаге по КЭ в весенне-летний период (апрель-октябрь), сведения о присасывании/снятии клеща с животных, раздавливании клеща, употреблении в пищу сырого молока коз, овец, коров [4, 17]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется обратить внимание на наличие/отсутствие вакцинопрофилактики КЭ [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.2. Физикальное обследование

- Рекомендовано пациентам при подозрении на КЭ проведение физикального осмотра (прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный), с целью активного выявления основных клинических симптомов заболевания; осмотр начинают с оценки состояния кожных покровов и видимых слизистых оболочек: цвет (гиперемия лица, шеи), инъекция сосудов склер; обращают внимание на наличие общемозговой и/или очаговой симптоматики, наличие менингеальных знаков (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского, Бехтерева и др.), ассиметричных парезов черепных нервов, нистагма; дезориентацию в месте и во времени; наличие сомнолентии или психомоторного возбуждения; тремора рук, парезов или параличей конечностей, наличие псевдобульбарных расстройств (нарушение дыхания в виде бради- или тахипноэ, по типу Чейн-Стокса и др.) для диагностики степени тяжести и характера течения заболевания. Тяжесть церебрального повреждения коррелирует с оценкой по шкале Глазго. Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS) — международно признанный инструмент для объективной оценки уровня сознания у пациентов с инфекциями ЦНС. Баллы по шкале позволяют отслеживать динамику состояния пациента и принимать решения о необходимости интубации, нейровизуализации или перевода в ОРИТ (Приложение Г1) [4, 17]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано оценить жизненно-важные показатели – измерение частоты дыхания, артериального давления на периферических артериях, частоты сердцебиения, исследование пульса, термометрии общей для определения степени

тяжести заболевания, наличия осложнений и сопутствующих заболеваний. Для оценки тяжести органной недостаточности у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии используется Шкала SOFA — Sequential Organ Failure Assessment (Приложение Г2) [67].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

2.3.1 Неспецифическая лабораторная диагностика

- Рекомендовано выполнение общего (клинического) развернутого анализа крови с исследованием уровня эритроцитов, уровня лейкоцитов, уровня тромбоцитов в крови, с дифференцированным подсчетом лейкоцитов (лейкоцитарная формула) для диагностики, комплексной оценки степени тяжести болезни, своевременного выявления осложнений и неотложных состояний всем пациентам с подозрением на КЭ [4, 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано выполнение общего (клинического) анализа мочи для выявления наличия почечной дисфункции, декомпенсации сопутствующих заболеваний всем пациентам с подозрением на клещевой энцефалит [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.3.2 Специфическая лабораторная диагностика

- Рекомендовано определение антител класса М (IgM) к вирусу клещевого энцефалита в крови (с 3-4 дня болезни) с целью своевременного назначения этиотропной терапии, определение антител класса G (IgG) к вирусу клещевого энцефалита в крови (после 5-7 дня от начала заболевания) [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

***Комментарии:** анализ повторить в динамике через 10-14 дней от первого при отрицательном результате на определение антител класса G (IgG) к ВКЭ в крови для оценки сероконверсии.*

- Рекомендовано определение РНК ВКЭ (TBЕV) в крови и ликворе методом ПЦР (в ранние сроки заболевания для верификации диагноза, для дифференциальной

диагностики при невозможности исключить диагноз КЭ и при сомнительных результатах серологического скрининга (определения антител класса М (IgM) к вирусу клещевого энцефалита в крови и определения антител класса G (IgG) к вирусу клещевого энцефалита в крови) с диагностически значимой сероконверсией [3, 7, 26]. С целью дифференциальной диагностики менингеального/менингоэнцефалитического синдромов рекомендовано определение ДНК возбудителей инфекций, передающихся иксодовыми клещами (Определение ДНК возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* в крови методом ПЦР, определение ДНК анаплазмы фагоцитофиллум (*Anaplasma phagocytophilum*) в крови методом ПЦР, определение ДНК эрлихии мурис и эрлихии чаффенсис (*Ehrlichia muris*, *Ehrlichia chaffeensis*) в крови методом ПЦР).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств-5)

Комментарии: вирусологический метод исследования является наиболее достоверным, но достаточно трудоемким, в связи с чем его выполнение доступно вирусологическим лабораториям крупных научно-исследовательским учреждений. Вирусологическому исследованию подлежат сыворотка крови или 10 % суспензия сгустка крови в физиологическом растворе, а также спинномозговая жидкость.

2.3.3 Специальная лабораторная диагностика

- Рекомендовано выполнение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего белка в крови и исследование уровня альбумина в крови) у пациентов с КЭ для выявления наличия органной дисфункции, декомпенсации сопутствующих заболеваний и развития осложнений [4, 17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: биохимический общетерапевтический анализ крови не дает какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения имеют

определенное прогностическое значение, влияют на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования.

- Рекомендовано исследование кислотно-основного состояния и газов крови: исследование парциального давления кислорода в крови (PaO_2), исследование уровня углекислого газа в крови (PaCO_2), исследование уровня водородных ионов (pH) в крови, исследование уровня кислорода крови (pO_2), определение степени насыщения кислородом гемоглобина (SO_2), исследование уровня бикарбоната в крови (HCO_3), исследование уровня молочной кислоты в крови у пациентов с дыхательной и церебральной недостаточностью для комплексной оценки степени тяжести болезни, диагностики осложнений, неотложных состояний и обострения хронических заболеваний [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано проведение коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза): активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), определение протромбинового времени (по Квику), определение тромбинового времени в крови, исследование уровня фибриногена в крови пациентам с проявлениями геморрагического синдрома для комплексной оценки степени тяжести болезни и назначения терапии [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендовано исследование электролитного состава крови (исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня кальция в крови, исследование уровня магния в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови, исследование уровня хлоридов в крови) у пациентов с тяжелым и осложненным течением КЭ для комплексной оценки степени тяжести болезни, диагностики осложнений, неотложных состояний и обострения хронических заболеваний [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.4. Инструментальные диагностические исследования

- Рекомендовано выполнение спинномозговой пункции с последующим исследованием спинномозговой жидкости: общий (клинический) анализ

спинномозговой жидкости, микроскопическое исследование спинномозговой жидкости, подсчет клеток в счетной камере (определение цитоза), определение крови (эритроцитов) в спинномозговой жидкости, определение уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня хлоридов в спинномозговой жидкости, исследование уровня лактата, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости при появлении менингеальных знаков и общемозговой симптоматики при любых формах клещевых инфекций, при двухволновом течении КЭ (на второй волне) и микст-инфекции; при очаговых формах КЭ (при отсутствии угрозы дислокации/вклинения головного мозга), для дифференциальной диагностики менингеальной/менингоэнцефалитической формы КЭ с другими менингитами/менингоэнцефалитами [4, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарий:** Спинномозговая пункция выполняется в течение первых суток от момента установления вероятного диагноза КЭ при отсутствии противопоказаний. При КЭ наблюдается лимфоцитарный плеоцитоз (в первые дни заболевания плеоцитоз может быть смешанный или нейтрофильный), повышение белка до 0,66 г/л, содержание глюкозы нормальное [4].*

Проведение спинномозговой пункции возможно только при отсутствии противопоказаний, при их наличии исследование проводится после стабилизации состояния больного и купирования отека головного мозга.

Предикторы тяжелого течения КЭ: высокий уровень плеоцитоза в сочетании с преобладанием полинуклеаров, белково-клеточная диссоциация [28, 29, 30].

- Рекомендуется всем пациентам с КЭ при поражении оболочек и вещества головного мозга проведение повторной спинномозговой пункции с последующим проведением общего (клинического) анализа спинномозговой жидкости, цитологического исследования клеток спинномозговой жидкости и определение уровня белка в спинномозговой жидкости, исследование уровня хлоридов в спинномозговой жидкости, исследование уровня лактата, исследование уровня глюкозы в спинномозговой жидкости [4, 6].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии:** Выполнение спинномозговой пункции в динамике проводится на 7-10 сутки.*

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования глазного яблока для оценки ширины зрительного нерва при подозрении на внутричерепную гипертензию (отек головного мозга) при скрининге неотложного состояния [79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарий: Утолщение зрительного нерва с оболочками наблюдается при внутричерепной гипертензии, при прогрессировании которой визуализируется нарастание толщины нерва и сглаженность его очертаний, что совпадает с офтальмологическими признаками отека головного мозга. Мониторинг толщины зрительного нерва в динамике позволяет оценивать эффективность терапии, направленной на нормализацию внутричерепного давления и купирование отека головного мозга.

- Рекомендуется пациентам с КЭ проведение офтальмоскопии при подозрении на вовлечение оболочек головного мозга в воспалительный процесс перед проведением спинномозговой пункции [30].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).

Комментарии: Исследование глазного дна при офтальмоскопии позволяет выявить косвенные признаки внутричерепной гипертензии и отека головного мозга.

- Рекомендуется пациентам с менингоэнцефалитической или многоуровневой формой КЭ проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) для оценки функциональной активности головного мозга [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарии: ЭЭГ рекомендуется проводить пациентам с менингоэнцефалитической или многоуровневой КЭ в остром периоде заболевания. По оценке выраженности нарушений биоэлектрической активности головного мозга можно косвенно оценить признаки отека головного мозга; локальные изменения биоэлектрической активности указывают на очаговые нарушения в головном мозге; выявление паттернов эпилептиформной активности позволяет назначать/корректировать противосудорожную терапию. Выявление на ЭЭГ выраженной дезорганизации основного ритма, частых пароксизмов медленноволновой и эпилептиформной активности характерно для

прогредиентного течения КЭ с формированием эпилепсии Кожевникова и может являться прогностически неблагоприятным симптомом.

- Рекомендуется всем пациентам с очаговыми формами КЭ проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием [30, 32, 33, 62].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарий: Изменения на МРТ при КЭ представлены очагами воспалительной демиелинизации. Такие МРТ-паттерны, как воспалительные очаги в базальных ганглиях и, особенно, в таламусе характерны для КЭ. Локализация очагов помогает в проведении дифференциального диагноза с энцефалитами другой этиологии, в частности с энцефалитом, вызванным вирусом простого герпеса типов 1/2. Их обнаружение позволяет определить локализацию и распространенность поражения ЦНС. Обнаружение очагов острой воспалительной демиелинизации помогает в проведении дифференциального диагноза с поражениями ЦНС невоспалительного генеза. Для острого периода болезни характерны единичные или множественные гиперинтенсивные очаги воспаления в T2-режиме, в тяжелых случаях с перифокальным отеком и последующим развитием генерализованной или фокальной мозговой атрофии в периоде реконвалесценции и исходов заболевания.

- Рекомендуется пациентам с КЭ проведение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) головного мозга с внутривенным контрастированием [30,43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)

Комментарий: при отсутствии возможности проведения МРТ головного мозга, проводится МСКТ головного всем пациентам с очаговыми формами КЭ.

- Рекомендуется выполнение пульсоксиметрии с измерением SpO₂ пациентам с тяжелым течением КЭ для ранней диагностики респираторных нарушений, в том числе центрального генеза [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: пульсоксиметрия является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в респираторной поддержке и оценивать ее эффективность. Пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН) (SpO₂ менее 90%)

целесообразно исследование кислотно-основного состояния и газов крови с определением парциального давления кислорода в крови (PaO_2), исследование уровня углекислого газа в крови ($PaCO_2$), исследования уровня водородных ионов (pH) в крови, исследования уровня бикарбоната в крови (HCO_3), исследования уровня молочной кислоты в крови.

- Рекомендуется регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в стандартных отведениях пациентам при осложненном течении заболевания при наличии аускультативных изменений в сердце для уточнения нарушения функции проведения и трофики ткани сердца [4, 34].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии:** определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала QT) требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда назначаемых лекарственных препаратов.*

2.5. Иные диагностические исследования

- Рекомендуется консультация смежных специалистов пациентам в случаях подозрения на осложнения: прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный (при формах КЭ с поражением ЦНС) и при злокачественном течении судорожного синдрома и подозрении на Кожевниковскую эпилепсию, прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный (офтальмоскопия) для оценки внутричерепной гипертензии и отека головного мозга [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный пациентам с КЭ при прогрессировании общемозговой и очаговой симптоматики для перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

2.5.1. Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при КЭ проводят с тремя группами заболеваний: другими трансмиссивными инфекциями, передающимися иксодовыми клещами;

инфекционными заболеваниями с острым началом и выраженными общеинфекционными проявлениями; заболеваниями, сопровождающимися поражением нервной системы.

Дифференциальная диагностика КЭ представлена в **Приложении А3**.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

- Рекомендовано проводить лечение пациентов с КЭ в условиях стационара с целью своевременной диагностики заболевания и оказания специализированной помощи [20,17].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется осмотр, консультация врача-невролога повторный всем пациентам с КЭ с целью оценки неврологического статуса и своевременного выявления поражений нервной системы [6, 20, 17, 35].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется зондовое или парентеральное питание в соответствии с физиологическими потребностями у пациентов с КЭ, находящихся в условиях ОРИТ, при отсутствии сознания, и невозможности самостоятельного приема пищи [61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)

Комментарии: Организация диетического лечебного питания пациентов с КЭ при стационарном лечении в медицинских организациях проводится в соответствии с приказами Минздрава России от 05.08.2003 №330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации», от 21.06.2013 № 395н «Об утверждении норм лечебного питания» и от 23.09.2020 № 1008н «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием».

3.1. Этиотропное лечение

Этиотропное лечение включает в себя использование интерферонов, иммуноглобулинов специфических (АТХ код: J06BB), рибонуклеазы, противовирусных препаратов системного действия (код АТХ: J05). Для достижения максимальной эффективности требуется как можно более раннее их назначение [6, 36, 37, 40, 41, 42, 43, 64].

- Рекомендуется введение Иммуноглобулина против клещевого энцефалита** (код АТХ: J06BB12) при наличии симптомов виремии (лихорадочный синдром).

При лихорадочной форме КЭ – в разовой дозе 0,1 мл/кг массы тела в/м в течение 3-5 дней до регресса общинфекционного синдрома - улучшение общего состояния, исчезновение лихорадки. Курсовая доза препарата – не менее 21 мл [4, 7, 38].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

*Комментарии: В Российской Федерации с лечебной целью длительное время использовался иммуноглобулин против клещевого энцефалита**, содержащий специфические антитела к ВКЭ в титрах 1/80-1/160. Однако его эффективность в н.в. остается недостаточной, а необходимость использования - дискуссионной. Имеются сведения об утяжелении течения КЭ при использовании иммуноглобулина против клещевого энцефалита**. Поэтому препарат может быть использован только на этапе виремии, так как не проникает через гематоэнцефалический, тканевые и клеточные барьеры. При очаговых формах, особенно при поражении ствола головного мозга, высока опасность прогрессирования иммунопатологических реакций. Объективный критерий виремии – определение РНК TBEV в крови методом ПЦР.*

*При использовании иммуноглобулина против клещевого энцефалита** в терапии КЭ необходимо строго учитывать наличие противопоказаний.*

При ранней диагностике хорошие результаты дает применение препаратов интерферона (Иммуностимуляторы, код по АТХ: L03A) и других иммуностимуляторов (код по АТХ: L03AX).

- Рекомендуется назначение препаратов группы Интерферонов (Интерферон альфа-2b**) всем пациентам с КЭ с целью подавления размножения ВКЭ (не позднее 7 суток от начала заболевания) [26, 43, 64, 77, 79].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3).

Комментарии: При менингеальных формах применение иммуноглобулина против клещевого энцефалита** в комбинации с интерфероном альфа-2b** нецелесообразно, так как белки с молекулярной массой от 12,3-13,7 до 45-150 кД не способны проникать через ГЭБ, в эукариотические клетки и внеклеточные вирионы, следовательно, их возможное действие ограничивается поверхностями инфицированных клеток [6, 36].

Интерферон альфа-2b ** лиофилизат для приготовления суспензии для приема внутрь при лихорадочной и менингеальных формах КЭ, дозирование согласно инструкции [64]. При лихорадочной форме при наличии вiremии (обнаружение РНК ВКЭ в крови методом ПЦР) в сочетании с иммуноглобулином против клещевого энцефалита**. При менингеальных и очаговых формах #Интерферон альфа-2b** 500 тыс - 1 млн. ЕД в/м х 1-2 раза в сутки курсом до 10 дней [6, 43, 66, 71].

- Рекомендуется в комплексной терапии назначение противовирусных препаратов системного действия (#рибавирин**) всем пациентам с КЭ с целью подавления размножения ВКЭ (не позднее 7 суток от начала заболевания) [6,7,39, 65, 66, 79]. #Рибавирин** по 400мг х 2р/д per os курсом до 10 дней [6, 7, 39, 65, 66, 79].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: препарат #рибавирин** является ациклическим нуклеозидом, аналогом гуанозина. Широко используется как противовирусное средство при лечении геморрагической лихорадки с почечным синдромом (монотерапия), других флавивирусных инфекций (гепатит С совместно с рекомбинантным интерфероном альфа-2b**), в нерандомизированных исследованиях по лечению лихорадки Западного Нила, желтой лихорадки, лихорадки Денге. Представители семейства *Flaviviridae* имеют схожую антигенную структуру, общность морфологии вирионов и стратегии репликации [80]. Целесообразно использовать #рибавирин** в комбинации с интерфероном альфа-2b**[79]

- Рекомендуется назначение иммуностимуляторов (Другие иммуностимуляторы, код АТХ: L03AX) (Меглюмина акридонацетат**) пациентам с КЭ с целью подавления репродукции вируса [40-42].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: Курс лечения, согласно инструкции, состоит из 12 инъекций препарата с интервалом между инъекциями 48 ч (через день), разовая доза составляет 250-500 мг (1-2 ампулы).

- Рекомендуется назначение рибонуклеазы как препарата, обладающего протеолитической активностью, способного проникать внутриклеточно, деполимезировать РНК ВКЭ, задерживать репликацию ВКЭ [6, 36, 37, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Рибонуклеаза по 25-30 мг 6 раз в сутки внутримышечно; применение рибонуклеазы прекращают через 2 суток после достижения апирексии. При тяжелом течении менингеальной формы и при очаговых формах КЭ Рибонуклеазу целесообразно сочетать с интерфероном альфа-2b**, обладающими противовирусным действием.

Назначать Рибонуклеазу следует с учетом противопоказаний, указанных в инструкции по применению лекарственного препарата.

- Рекомендуется пациентам с КЭ назначение антибактериальных препаратов системного действия (Код АТХ: J01) с целью лечения инфекционных/септических осложнений: цефалоспоринов третьего поколения для парентерального применения: цефотаксим** (Код АТХ: J01DD01), цефтриаксон** (Код АТХ: J01DD04 Цефтриаксон), цефоперазон+сульбактам** Код АТХ: J01DD62 (Цефоперазон и ингибитор бета-лактамазы) [6, 66, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: пациентам при отсутствии очагов бактериальной инфекции назначение антибактериальных препаратов системного действия не показано. Антибактериальные препараты системного действия следует назначать только при клинко-лабораторном подтверждении коморбидного бактериального процесса, в случае микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза [6, 43].

3.2. Патогенетическое лечение

Объем и продолжительность курса патогенетической терапии и симптоматической терапии, выбор препаратов и дозы зависят от степени тяжести КЭ.

- Рекомендуется контроль водно-электролитного баланса. Предпочтительно энтеральное введение жидкостей, в том числе через назогастральный зонд. При

неэффективности энтерального возмещения, проведение инфузионной терапии [4, 43,56-60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Инфузионная терапия пациентам с КЭ проводится растворами, влияющими на водно-электролитный баланс (АТХ: В05ВВ) и ирригационными растворами (АТХ: В05С). Объем инфузионной терапии рассчитывается на основе суммы физиологических потребностей и патологических потерь и проводится для поддержания нормоволемии. В составе инфузионной терапии используют 0,9% раствор натрия хлорида**, раствор декстрозы**, растворы, влияющие на водно-электролитный баланс: Калия хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид**, меглюмина натрия сукцинат** как ангиотензивного [56-60].

При развитии симптомов внутричерепной гипертензии объем инфузионной терапии аналогичный, но возможно сочетание с ингибитором карбоангидразы, с «петлевыми» диуретиками (код по АТХ: С03С) и/или осмотическими диуретиками (код по АТХ: В05ВС, Растворы с осмодиуретическим действием). При развитии симптомов отека-набухания головного мозга растворы, влияющие на водно-электролитный баланс назначаются вместе с препаратами, обладающими коллоидно-осмотическим эффектом (код по АТХ: В05АА, Кровезаменители и препараты плазмы крови - альбумин человека**).

- Рекомендуется проведение дегидратационной терапии («петлевые диуретики», Маннитол**) пациентам с признаками внутричерепной гипертензии для профилактики и/или лечения отека головного мозга [4, 6, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется в состав патогенетической терапии включать препараты, обладающие комплексным действием (Код АТХ N07XX Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы), в том числе антиоксидантным, антигипоксическим, метаболическим, нейропротективным, ноотропным [15, 6, 43, 73-75].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств–5).

Комментарии: в острый период заболевания целесообразно использование комбинированного препарата #Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная

*кислота***, оказывающего многофакторное действие. Препарат оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное и энергокорректирующее действие, его применение в комплексной терапии нейроинфекций обусловлено компенсацией тканевой гипоксии, дезинтоксикацией, редукцией перекисного окисления липидов [4, 7]. Антиоксидантные, антигипоксические, и цитопротекторные свойства препарата нарушают патологические события, связанные с угнетением метаболизма ЦНС, развитием дыхательной и циркулярной гипоксии, приводящей к глубоким нарушениям тканевого метаболизма, изменяя кислотно-основное состояние, снижая активность системы свободно-радикальной защиты и активацию перекисного окисления липидов, предотвращая цитоллиз и гибель клеток организма. Препарат обладает антиишемическим действием, улучшает коронарный и мозговой кровоток, ограничивает зону некроза и улучшает метаболические процессы в ЦНС, восстанавливает сознание, рефлекторные нарушения и расстройства чувствительности. [73-75]. Препарат назначается в остром периоде заболевания. Способ лечения заключается в внутривенном капельном медленном введении 10 мл #Инозин+Никотинамид+Рибофлавин+Янтарная кислота** в 200 мл 5% раствора декстрозы** или 0,9 % раствора натрия хлорида** 1 раз в день в течение 7 дней. Скорость введения 3–4 мл/мин.

- Рекомендуется назначение других анальгетиков и антипиретиков (код АТХ: N02B) (Парацетамол**) пациентам с КЭ при повышении температуры тела выше 38°С для купирования лихорадки с учетом противопоказаний [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при выраженном болевом синдроме (выраженная головная боль, боли в мышцах, ломота в костях) возможно назначение Диклофенака**, Кетопрофена**.

- Рекомендуется всем пациентам с КЭ при развитии судорожного синдрома провести осмотр (консультацию) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный с целью определения показаний для перевода в ОРИТ [43, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется пациентам с КЭ при тяжелом течении заболевания и подозрении на отек головного мозга перевод/госпитализация в ОРИТ [3, 7, 17, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: одним из осложнений тяжелого течения КЭ является развитие отека головного мозга и судорожного синдрома, что является показанием для перевода пациента на ИВЛ, в том числе, при наличии показаний, на ИВЛ через постановку временной трахеостомы.

- Рекомендуется при наличии клинических и/или инструментальных признаков развития отека головного мозга - использование глюкокортикоидов (код АТХ: H02AB) [1, 4, 10].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: при отеке головного мозга показано введение глюкокортикоидов, предпочтительно дексаметазона**. При отеке головного мозга начальную дозу 10 мг вводят в/в, затем по 4 мг каждые 6 часов до купирования симптоматики (обычно в течение 12–24 часов). По истечении 2–4 дней дозу снижают и применение дексаметазона** постепенно прекращают в течение 5–7 дней. При остром отеке головного мозга проводят краткосрочную интенсивную терапию: взрослым нагрузочная доза составляет 50 мг в/в, затем на 1–3 день вводят по 8 мг каждые 2 часа, на 4-й день – 4 мг каждые 2 часа, на 5–8 день – по 4 мг каждые 4 часа, далее суточную дозу снижают на 4 мг/сут до полной ее отмены.

- Рекомендуется введение ВВИГ #Иммуноглобулин человека нормальный** пациентам с КЭ с тяжелым течением или при быстром прогрессировании очаговой неврологической симптоматики. Препарат назначается в качестве иммуномодулирующего средства [45,69,70,72,73]. #Иммуноглобулин человека нормальный** в суточной дозе 0,6-0,8 мг/кг массы тела в/в капельно в 1 или 2 приема, курсом 1-3 дня.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 2).

Комментарии: ВВИГ #Иммуноглобулин человека нормальный** назначается пациентам с КЭ по решению врачебной комиссии.

- Рекомендуется назначение антихолинэстеразных средств (Неостигмина метилсульфат**) пациентам с очаговыми формами клещевого энцефалита в ранний восстановительный период для профилактики вялых парезов/параличей при осложненном неврологическом течении [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Возможно назначение Ипидакрина как антихолинэстеразного средства (код АТХ: N06DA05) в дозе 20 мг 2-3 раза в день в течение 2-6 месяцев при наличии органических поражений ЦНС, сопровождающихся двигательными и/или когнитивными нарушениями .

- Рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов (код АТХ: B01AB Группа гепарина) по показаниям (постельный режим более 3 дней) пациентам с КЭ для профилактики тромбоэмболических осложнений при отсутствии противопоказаний [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется назначение противосудорожных препаратов (Противоэпилептические препараты, код АТХ: N03A) (вальпроевая кислота** (код АТХ: N03AG01) и/или карбамазепин** код АТХ: N03AF01) пациентам с тяжелым течением очаговых форм КЭ (судорожный синдром при органических заболеваниях мозга), при гиперкинетической форме КЭ с развитием эпилепсии Кожевникова, миоклонус-эпилепсии, эпилептического припадка генерализованного или фокального типа [4, 43]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется назначение ноотропных препаратов и прочих препаратов для лечения заболеваний нервной системы (Коды АТХ: N06BX Другие психостимуляторы и ноотропные препараты, N07AX Другие парасимпатомиметики, N07XX Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы) (пирацетам**, гопантеновая кислота, холина альфосцерат**, Этилметилгидроксипиридина сукцинат**) с 3-5 дня пациентам с КЭ с целью коррекции интеллектуально-мнестических и вторичных когнитивных нарушений, дисциркуляторной энцефалопатии (при менингеальных и очаговых формах с учетом индивидуальных проявлений) [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: ноотропные препараты (коды АТХ: N06BX, N07AX, N07XX) назначаются с острого периода и далее регулярно курсами в периодах ранней и

поздней реконвалесценции. Холина альфосцерат** следует вводить внутривенно капельно или внутримышечно медленно в суточной дозе 1000 мг в 2 приема; при внутривенном введении содержимое одной ампулы (4 мл) разводят в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида, скорость инфузии 60–80 капель в минуту; курс терапии составляет 10 дней. Этилметилгидроксипиридина сукцинат** рекомендуется назначать парентерально (в/в капельно или струйно) в дозе 200–500 мг 1–2 раза в день 14 дней, затем внутримышечно по 100 – 250 мг в сутки на протяжении последующих 2 недель.

- Рекомендуется всем пациентам с тяжелыми формами КЭ назначение комплекса витаминов группы В (Коды АТХ: Витамин В1 в комбинации с витаминами В6 и / или В12) в период ранней (3–5 день болезни) и поздней реконвалесценции для потенцирования действия ноотропных препаратов [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется назначение средств для глубокой седации (Снотворные и седативные средства код по АТХ: N05C): дексмететомидин (код АТХ: N05CM18) для седации в сознании, пропофол** (код АТХ: N01AX10) – для седации пациентов старше 16 лет, находящихся на ИВЛ [43, 76, 78].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 2).

- Рекомендуется назначение диазепама** (код АТХ: N05BA01) для снижения мышечного тонуса – пациентам с тяжелыми формами клещевого энцефалита, при признаках развивающегося ОНГМ для проведения нейро-вегетативной блокады [43, 76].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: доза, способ и кратность введения препаратов для глубокой седации определяются индивидуально врачом-анестезиологом-реаниматологом исходя из клинической картины заболевания, сопутствующей патологии, веса, с учетом дозирования согласно инструкции по применению лекарственных препаратов.

3.3. Энтеральное питание

Рекомендуется назначение энтерального/зондового питания пациентам с тяжелыми формами клещевого энцефалита для нутритивной поддержки по показаниям [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Расчет и тип питания в соответствии с клиническими рекомендациями по нутритивной поддержке

3.4. Парентеральное питание

- Рекомендуется назначение энтерального/зондового питания пациентам с тяжелыми формами клещевого энцефалита для нутритивной поддержки по показаниям [46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Расчет и тип питания в соответствии с клиническими рекомендациями по нутритивной поддержке.

3.5. Респираторная поддержка

- Рекомендуется проведение респираторной поддержки (оксигенотерапия, ИВЛ) пациентам с тяжелыми формами клещевого энцефалита, при развитии дыхательной недостаточности, при нарушении сознания [4, 43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: проводится по клиническим рекомендациям по респираторной поддержке.

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

- Рекомендуется проведение ЛФК (аппаратные статико-кинетические нагрузки) пациентам с полиомиелитической и другими очаговыми формами клещевого энцефалита в целях ранней реабилитации и предотвращения инвалидизации [47]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

- Рекомендуется проведение массажа при заболеваниях ЦНС: парализованной мускулатуры и пассивной гимнастики пациентам с полиомиелитической формой клещевого энцефалита в целях ранней реабилитации и предотвращения инвалидизации [43,47].

Для пассивной гимнастики - Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Для массажа - Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется проведение физиолечения пациентам с полиомиелитической формой клещевого энцефалита по истечении острого периода в целях ранней реабилитации и предотвращения инвалидизации [4]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

- Рекомендуется своевременный переход от интубации трахеи к постановке временной трахеостомы пациентам с тяжелыми формами клещевого энцефалита, находящимся в условиях ОРИТ [30]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

5.1 Специфическая профилактика

- Рекомендовано проведение вакцинации лицам, постоянно проживающим или временно находящимся на территориях эндемичных по КЭ с целью активной профилактики заболевания [5, 6, 8, 48-50]. Обязательной вакцинации подлежат контингенты из группы риска, работающие в эндемичных очагах (лесники, геологи; сотрудники баз отдыха, туризма, оздоровительных учреждений в неблагоприятных по клещевому энцефалиту районах) и дети, проживающие на эндемичной территории [7, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4).

Комментарий: Привитым против КЭ считается лицо, получившее законченный курс вакцинации и 1 (или более) ревакцинацию. Вакцинацию против КЭ проводят круглогодично в соответствии с медицинскими показаниями.

Вакцинопрофилактика проводится по 2 схемам - основной или экстренной. Основная схема специфической профилактики включает 2 вакцинации, которые необходимо провести в осенне-весенний период (ноябрь-март) с интервалом, в зависимости от вакцины от 1 до 7 мес. Затем через 5-12 мес. (в зависимости от вакцины) необходимо провести первую ревакцинацию. Трехкратное введение – это законченный курс вакцинации. Далее следуют отдаленные ревакцинации – 1 раз в 3 и более года.

При экстренной, или ускоренной, схеме вакцинации сокращается интервал между 1 и 2 вакцинацией до 2-х недель.

Таким образом, ревакцинация проводится через 1 год после 2 вакцинации и в последующем в рамках персонализации медицинского обслуживания населения на основе выявленной степени иммунологической защищенности вакцинированных против КЭ, длительности поствакцинального протективного иммунитета ревакцинацию каждого пациента следует проводить по индивидуальной схеме при титре антител в ИФА 1:400 – 1:100, не чаще чем 1 раз в 3 года.

Показателем эффективности вакцинопрофилактики является титр специфических антител в ИФА, РН и их авидность. Нижний порог защитного титра антител IgG в ИФА составляет 1:400, титр антител IgG 1:100 – нижний порог иммунологической памяти, при котором курс вакцинации можно продолжать. Такой уровень специфических антител способен обеспечить защиту пациентов на ранних стадиях инфицированности сразу после присасывания клеща, содержащего ВКЭ.

- Быстрая элиминация ВКЭ (спустя 1–2 сут.) может происходить у вакцинированных лиц с антителами в титрах более чем 1:400.
- При титре антител 1:800 и выше ближайшая и отдаленные ревакцинация могут быть отсрочены под контролем уровня иммунитета.
- Курс вакцинации можно проводить в течение всего года, в том числе и в летний период (эпидемический сезон), но не позднее, чем за 2 недели до посещения очага КЭ.
- В настоящее время отмечается смена циркулирующих субтипов ВКЭ на территории Евро-Азиатского ареала, доминирование до 70-100 % на отдельных эндемичных территориях сибирского генетического типа ВКЭ. Все отечественные

вакцины созданы на основе дальневосточных штаммов ВКЭ (генотип 1 штамм №205, штамм Софьин), зарубежные на основе штаммов европейского подтипа (генотип 2-штаммы «Neudoerfl» и K-23). Вакцины показали высокие протективные свойства против 3 генотипов ВКЭ. Полученные результаты оценки специфической активности (иммуногенности) вакцин для профилактики КЭ (группа J07BA - Вакцины для профилактики вирусных энцефалитов) свидетельствуют о различиях в защитных свойствах по отношению к штаммам разных генотипов, о преобладании гомологичной защиты против штаммов, совпадающих по генотипу с вакцинными штаммами [48, 49].

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы следующие отечественные вакцины, применяемые для профилактики клещевого энцефалита:

- Вакцина для профилактики клещевого энцефалита** (Код по АТХ: J07BA01), штамм ВКЭ №205, полученного путем репродукции его во взвешенной культуре клеток куриных эмбрионов, сорбированного на алюминия гидроксиде;
- Вакцина для профилактики клещевого энцефалита** (Код по АТХ: J07BA01), штамм ВКЭ Софьин, полученный путем репродукции в первичной культуре клеток эмбрионов кур и инактивированный формалином;
- Вакцина для профилактики клещевого энцефалита** (Код по АТХ: J07BA01) штамм ВКЭ Софьин, полученный путем репродукции в первичной культуре клеток эмбрионов кур, сорбированный на алюминия гидроксиде.
- Рекомендуется введение Иммуноглобулина против клещевого энцефалита** при присасывании вирусофорных клещей, не болевшим и не вакцинированным ранее людям, а также имеющим незавершённый или дефектный вакцинальный курс, в первые 72 часов после присасывания с целью экстренной профилактики КЭ. Иммуноглобулин против клещевого энцефалита** вводится внутримышечно однократно, в дозировке 0,1 мл/кг [4].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: Многовекторность действия специфических антител различается при их пред- и постэкспозиционном применении. Для профилактики лучше использовать высокотитражный иммуноглобулин против клещевого энцефалита** (титр не менее 1:160). Полноценная защита клеток от ВКЭ при профилактической схеме эксперимента наступает только при высокой концентрации антител (320

ед/мл), которую можно достичь у лиц, вакцинированных против КЭ [50].

- Рекомендуется назначение Йодофеназона внутрь лицам после присасывания клещей с целью профилактики клещевого энцефалита. Рекомендуемая схема: по 300 мг – 3 раза в день в течение первых 2-х дней; по 200 мг – 3 раза в день в течение следующих 2-х дней; по 100 мг – 3 раза в день в течение последующих 5-ти дней [43].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарий: При назначении препарата следует учитывать противопоказания. Применение йодофеназона целесообразно лицам, имеющим противопоказания к проведению вакцинации и применению иммуноглобулина против клещевого энцефалита**, назначаемых в целях специфической профилактики КЭ; лицам, ранее прошедшим полный курс вакцинации КЭ, в качестве дополнительной меры профилактики; при обращении пострадавших на поздних сроках (позже 3-4 дней) после присасывания клеща, когда введение иммуноглобулина против клещевого энцефалита** не показано; при отсутствии возможности проведения лабораторного исследования клеща. Допустимо доэкспозиционное применение препарата в период пребывания в местах, связанных с возможным присасыванием клещей [43,52,53].

5.2. Неспецифическая профилактика

- Рекомендуются неспецифические меры профилактики, которые сводятся к предупреждению присасывания клещей, а также к их раннему удалению [4, 54].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

5.3. Диспансерное наблюдение

- Рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста, диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-невролога всем реконвалесцентам клещевого вирусного энцефалита с поражением ЦНС в течение 1-3 лет [4, 55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

Комментарии: Диспансеризацию больных проводят совместно с врачом-неврологом. Периодичность наблюдения, дополнительные методы исследования, лечебные и реабилитационные мероприятия определяются врачом-неврологом совместно с другими специалистами согласно клиническим показаниям. Основание

для снятия с диспансерного учета - полное восстановление работоспособности, удовлетворительное самочувствие, отсутствие очаговой симптоматики с учетом нормализации лабораторно-инструментальных методов исследования.

- Рекомендуется: Определение антител класса М (IgM) и класса G (IgG) к вирусу клещевого энцефалита в крови через 3, 6, 12 месяцев от начала заболевания [4, 43].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии:** при сохранении через 6 месяцев после выписки IgM в сыворотке крови методом ИФА необходимо направить пациента в инфекционный стационар для исключения хронического течения КЭ.*

6. Организация оказания медицинской помощи

- Рекомендована госпитализация в стационар всех пациентов с подозрением на КЭ [43].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).
- Рекомендовано проведение медицинских мероприятий для контроля терапии - консультации врачей-специалистов (повторные): ежедневный осмотр врачом-инфекционистом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара; прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный, прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный (ежедневный осмотр в условиях ОРИТ с коррекцией неврологических проявлений); прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный с проведением офтальмоскопии (при подозрении на вовлечение оболочек головного мозга в воспалительный процесс перед проведением спинномозговой пункции); термометрия общая, измерение частоты сердцебиения (ЧСС), измерение частоты дыхания (ЧД), измерение артериального давления (АД) на периферических артериях, пульсоксиметрия, определение объема мочи - почасовое в течение первых суток (в условиях ОРИТ), затем ежедневное [43].
Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).
- Рекомендована выписка из медицинской организации при стойком улучшении клинической картины: нормализации температуры тела, отсутствии интоксикации,

регресса плеоцитоза в ликворе ниже 50-60 клеток, нормализации или значительном уменьшении неврологического дефицита [4, 43]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5).

***Комментарии:** при очаговых формах КЭ выписка пациента из стационара осуществляется не ранее 21 дня болезни после клинического выздоровления и нормализации основных показателей спинномозговой жидкости [4].*

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Возможные исходы и их характеристика (Табл. 1) [4, 6, 17]

Таблица 1. Возможные исходы и их характеристика

№	Исход	Характеристика исхода
1.	Восстановление здоровья	При остром течении заболевания полное купирование всех симптомов, отсутствие остаточных явлений, астении
2.	Выздоровление с полным восстановлением физиологического процесса или функции	При остром течении заболевания полное купирование всех симптомов, могут иметь место остаточные явления, астения
3.	Выздоровление с частичным нарушением физиологического процесса, функции или потери части органа	При остром течении заболевания практически полное купирование всех симптомов, однако имеют место остаточные явления в виде частичных нарушений отдельных функций или потеря части органа
4.	Выздоровление с полным нарушением физиологического процесса, функции или потерей части органа	При остром течении заболевания практически полное купирование всех симптомов, но имеет место полная потеря отдельных функций или утрата органа
5.	Ремиссия	Полное купирование клинических, лабораторных и инструментальных признаков хронического заболевания
6.	Улучшение состояния	Уменьшение выраженности симптоматики без излечения
7.	Стабилизация	Отсутствие положительной и отрицательной динамики при хроническом течении заболевания
8.	Компенсация функции	Частичное или полное замещение утраченной в результате болезни функции органа
9.	Хронизация	Формирование хронического течения инфекционного процесса

10.	Прогрессирование	Наращение симптоматики, появление новых осложнений, ухудшение течения процесса при остром или хроническом течении заболевания
11.	Отсутствие эффекта	Отсутствие видимого положительного ответа от проводимой терапии
12.	Развитие ятрогенных осложнений	Появление новых заболеваний или осложнений, обусловленных проводимой терапией
13.	Развитие нового заболевания, связанного с основным	Присоединение нового заболевания, появление которого этиологически или патогенетически связано с исходным заболеванием
14.	Летальный исход	Смерть в результате заболевания

Критерии оценки качества медицинской помощи

Критерии качества оказания помощи больным клещевым энцефалитом

№	Критерии качества	Оценка выполнения
I. Верификация диагноза		
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный с определением уровня нарушения сознания по шкале комы Глазго	Да/Нет
2.	Выполнен осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный при прогрессировании общемозговой и очаговой симптоматики для перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)	Да/Нет
3.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный при клинических формах КЭ с поражением ЦНС, при злокачественном течении судорожного синдрома и подозрении на Кожевниковскую эпилепсию	Да/Нет
4.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный (офтальмоскопия) в случаях подозрения на осложнения (внутричерепная гипертензия, отек головного мозга)	Да/Нет
5.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	Да/Нет
6.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня глюкозы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего белка в крови и исследование уровня альбумина в крови)	Да/Нет
7.	Выполнена коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза) пациентам с проявлениями геморрагического синдрома	Да/Нет

8.	Выполнена спинномозговая пункция (при отсутствии противопоказаний) с последующим исследованием спинномозговой жидкости при появлении менингеальных знаков и общемозговой симптоматики при любых формах клещевых инфекций, при двухволновом течении КЭ (на второй волне) и микст-инфекции; при очаговых формах КЭ (при отсутствии угрозы дислокации/вклинения головного мозга),	Да/Нет
9.	Выполнено определение РНК ТБЕV в крови и ликворе методом ПЦР в ранние сроки заболевания для верификации диагноза, для дифференциальной диагностики при невозможности исключить диагноз КЭ и сомнительных результатах серологического скрининга (определения антител класса М (IgM) к вирусу клещевого энцефалита в крови и определения антител класса G (IgG) к вирусу клещевого энцефалита в крови) с диагностически значимой сероконверсией	Да/Нет
10.	Выполнено определение антител класса М (IgM) к вирусу клещевого энцефалита в крови (с 3-4 дня болезни), определение антител класса G (IgG) к вирусу клещевого энцефалита (после 5-7 дня от начала заболевания)	Да/Нет
11.	Выполнено ультразвуковое исследование глазного яблока пациентам с тяжелым течением КЭ	Да/Нет
12.	Выполнена электроэнцефалография (ЭЭГ) пациентам с менингоэнцефалитической или многоуровневой формой КЭ	Да/Нет
13.	Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастированием всем пациентам с очаговыми формами КЭ	Да/Нет
14.	Выполнена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с внутривенным контрастированием пациентам с КЭ при отсутствии возможности проведения МРТ головного мозга	Да/Нет
II. Лечебные мероприятия		
15.	Назначен иммуноглобулин против клещевого энцефалита** при наличии виремии (лихорадочный синдром)	Да/Нет
16.	Назначены препараты группы Интерферонов (Интерферон альфа-2b**) всем пациентам с КЭ не позднее 7 суток от начала заболевания	Да/Нет
17.	Назначен в комплексной терапии противовирусный препарат системного действия (#рибавирин**) всем пациентам с КЭ с целью подавления размножения ВКЭ (не позднее 7 суток от начала заболевания)	Да/Нет
17.	Назначены другие иммуностимуляторы (Меглюмина акридонацетат**)	Да/Нет
18.	Назначена рибонуклеаза (при тяжелой менингеальной и очаговых формах КЭ)	Да/Нет
19.	Назначена инфузионная терапия (код по АТХ: B05BB, растворы, влияющие на водно-электролитный баланс, код по АТХ: B05C, ирригационные растворы) при неэффективности энтерального возмещения жидкости	Да/Нет
20.	Назначена дегидратационная терапия («петлевые диуретики», Маннитол**) при признаках внутричерепной гипертензии для профилактики и/или лечения отека головного мозга	Да/Нет

21.	Назначены глюкокортикоиды при признаках отека-набухания головного мозга	Да/Нет
22.	Назначены противоэpileптические препараты (вальпроевая кислота** (код АТХ: N03AG01) и/или карбамазепин** код АТХ: N03AF01) пациентам с тяжелым течением очаговых форм КЭ (судорожный синдром при органических заболеваниях мозга), при гиперкинетической форме КЭ с развитием эпилепсии Кожевникова, миоклонус-эпилепсии, эпилептического припадка генерализованного или фокального типа	Да/Нет
23.	Назначены ноотропные препараты и прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы (Коды АТХ: N06BX Другие психостимуляторы и ноотропные препараты, N07AX Другие парасимпатомиметики, N07XX Прочие препараты для лечения заболеваний нервной системы) (пирацетам**, гопантеновая кислота, холина альфосцерат**, Этилметилгидроксипиридина сукцинат**) с 3-5 дня (при менингеальных и очаговых формах с учетом индивидуальных проявлений)	Да/Нет
24.	Назначены антихолинэстеразные средства (Неостигмина метилсульфат**) при очаговых формах клещевого энцефалита в ранний восстановительный период	Да/Нет
25.	Назначены антибактериальные препараты системного действия для парентерального применения (Код по АТХ: J01DD, цефалоспорины третьего поколения – цефотаксим**, цефтриаксон**, цефоперазон+сульбактам**) при клинико-лабораторном подтверждении коморбидного бактериального процесса, в случае микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза	Да/Нет
26.	Назначены низкомолекулярные гепарины (АТХ: B01AB Группа гепарина) для профилактики тромбоэмболических осложнений (постельный режим более 3 дней) при отсутствии противопоказаний	Да/Нет
III. Специфическая профилактика		
27.	Назначен иммуноглобулин против клещевого энцефалита** в течение 72 часов после присасывания вирусофорного клеща не болевшим и не вакцинированным ранее людям, а также имеющим незавершенный или дефектный вакцинальный курс	Да/Нет
28.	Назначен йодофеназон лицам после присасывания клещей	Да/Нет

Список литературы

1. Романова К. А., Малкин А. А. Хроническая форма клещевого энцефалита: особенности клиники и диагностики (обзор литературы). Молодой ученый. 2019; № 22 (260): с. 248-250.
2. Калистратова Е. П., Орлова С. Н., Калистратов Н. В. Клинические случаи вирусного клещевого энцефалита с алиментарным путём инфицирования в Ивановской области. Вестник Ивановской медицинской академии. 2019; № 3: с. 59-61.
3. Ляпунова Н. А., Хаснатинов М. А., Данчинова Г. А. Оптимизация методики количественной ОТ-ПЦР для оценки концентрации геномной +РНК вируса клещевого энцефалита. Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). 2019; № 5: с. 116-121.
4. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - (Серия "Национальные руководства"). - DOI: 10.33029/9704- 6122-8-INB-2021-1-1104. - ISBN 978-5-9704-6122-8.
5. Тимонин А. В., Широкоступ С. В., Салдан И. П., Баландович Б. А. Современные представления о клещевом вирусном энцефалите и сибирском клещевом тифе. Уральский медицинский журнал. 2019; № 9(177): с. 94-100.
6. Клещевой энцефалит в XXI веке / Под ред. академика РАН В. И. Злобина. – М.: Наука, 2021. – 471 с
7. Кузнецова В. Г., Краснова Е. И., Патурина Н. Г. Клещевой энцефалит в клинической практике врача. Лечащий врач. 2015; № 1: с. 20.
8. Колясникова Н. М., Ишмухаметов А. А., Акимкин В. Г. Современное состояние проблемы клещевого энцефалита в России и мире. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2023; № 1: с. 104-123.
9. Valarcher J. F., Hägglund S., Juremalm M., Blomqvist G., Renström L., Zohari S., Leijon M., Chirico J. Tick-borne encephalitis. Rev Sci Tech. 2015 Aug;34(2):453-66.
10. Щучинова Л. Д., Злобин В. И. Организация профилактики клещевого энцефалита на высокоэндемичной территории Республики Алтай. Современные проблемы науки и образования. 2017; № 5: с. 63.
11. Аммосов А. Д. Клещевой энцефалит. Информационно-методическое пособие. Кольцово, 2006; 116 с.
12. Доброва Ю. А. Эпидемиологическая и клинико-лабораторная характеристика клещевого энцефалита у взрослых / Forcipe. 2022; № S3: с. 355.

13. Козлова И. В., Злобин В. И., Верхозина М. М., Демина Т. В., Джигоев Ю. П., Лисак О. В., Дорощенко Е. К., Хаснатинов М. А., Данчинова Г. А., Адельшин Р.В. Современные подходы к экстренной специфической профилактике клещевого энцефалита // *Вопр. вирусологии.* – 2007. – № 6. – С. 25-30.
14. Zajkowska J., Czupryna P., Pancewicz S., Adamczyk-Przychodzeń A., Kondrusik M., Grygorczuk S., Moniuszko A. Fatal outcome of tick-borne encephalitis — a case series. *Neurol Neu- rochir Pol* 2011; 45(4): 402–406, [https://doi.org/10.1016/S0028-3843\(14\)60113-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3843(14)60113-4).
15. Конькова-Рейдман А. Б. Клещевые нейроинфекции: клиническая характеристика, иммунопатогенез и новые фармакотерапевтические стратегии / *Терапевтический архив*, 2016. – Т. 88. - № 11. – С. 55-61.
16. Сомова Л.М., Погодина В.В. Патология нейроинфекций, вызываемых вирусами комплекса КЭ. Москва, 2018 г.
17. Иерусалимский А. П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей. Новосибирск, 2001; 258 с.
18. Кветкова Э.А. Вирусологические и иммунологические аспекты патогенеза клещевого энцефалита: Автореф. дисс. докт. мед. наук. Л., 1984; 35 с.
19. Крылова Н.В., Леонова Г.Н., Павленко Е.В., Запорожец Т.С., Смолина Т.П., Гажа А.К., Новиков Д.В., Ченцова И.В. Комплексная оценка состояния иммунной системы при различных формах клещевого энцефалита в остром периоде. *Медицинская иммунология*. 2012;14 (4-5): с. 313-320.
20. Злобин, В.И. Молекулярная эпидемиология клещевого энцефалита / В.И. Злобин, С.И. Беликов. – Иркутск: РИО ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 272 с.
21. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023; 368 с.
22. Shirokostup S.V., Lukyanenko N.V. Tick-borne encephalitis epidemiology in Western Siberia. *Natural and Technical Sciences*. 2021; 11(162):130-136.
23. Волкова Л.И. Проблемные аспекты хронизации клещевого вирусного энцефалита. *Медицинские новости*. 2023; №2: с. 9-14.
24. Конькова-Рейдман, А.Б. Клинико-лабораторные критерии прогрессивного течения клещевого энцефалита / А.Б. Конькова-Рейдман, Л.И. Ратникова // *Инфекционные болезни.* – 2006. – Т. 2, № 2. – С. 20–23.

25. Конькова-Рейдман, А.Б. Особенности патоморфоза клещевого энцефалита на Южном Урале./ А.Б. Конькова-Рейдман, В.И. Злобин/. Инфекционные болезни, 2014. - Т. 12. № 3. – С. 24-31.
26. Скрипченко Н.В., Иванова Г. П., Скрипченко Е. Ю. Эффективность противовирусной терапии и серотерапии клещевого энцефалита у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; № 7-2: с. 40-51.
27. Гольдфарб Л.Г. Лекция 1. Клещевой энцефалит в Кемеровской области. Сибирские исследования. 2020; № 1(3): с. 15-19.
28. Конькова-Рейдман, А.Б. Резистентность гематоэнцефалического барьера при клещевых нейроинфекциях / А.Б. Конькова-Рейдман, В.И. Злобин // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 7. – С. 37–40.
29. Проворова В.В. Значение эпидемиологических и клинических данных в раннем прогнозе при клещевом энцефалите. Автореферат дис. ...канд. мед. наук. Новосибирск, 2010: 24 с.
30. Неотложные состояния в неврологии и нейрохирургии : учеб.-метод. пособие / В. Я. Латышева [и др.] ; под ред. Н. Н. Усовой. – Гомель : ГомГМУ, 2020. – 102 с. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.
31. Надеждина, М. В. «Динамика биоэлектрической активности головного мозга при разных формах клещевого энцефалита». Альманах клинической медицины 4 (2001): 44-46.
32. Галунова А. Б. Клинико-нейровизуализационные особенности в оценке тяжести и исхода очаговых форм острого клещевого энцефалита : дисс.... кандидата медицинских наук : 3.1.24. – Екатеринбург, 2023. – 243 с.
33. Gadolinium Enhancement of Cauda Equina: A New MR Imaging Finding in the Radiculitic Form of Tick-Borne Encephalitis // S. Marjelund, A. Jaaskelainen, T. Tikkakoski [et al.] // Am. J. Neuroradiol.— 2006.— № 27.— P. 995–997
34. Суздальцев, А. А. и др. «Энцефалит клещевой». Диагностика и лечение наиболее распространенных инфекционных болезней . 2013. 64-67.
35. Lenhard T., Ott D., Jakob N. J., Pham M., Bäumer P., Martinez-Torres F., Meyding-Lamade U. Predictors, neuroimaging characteristics and long-term outcome of severe european tick-borne encephalitis: a prospective cohort study. PLoS One 2016; 11(4): e0154143, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154143>.
36. Морозова О.В. Проблемы и перспективы профилактики, диагностики и лечения клещевого энцефалита // Российский медицинский журнал, 2014; 20 (6): 26—31.

37. Goncharova E.P., Koroleva L.S., Silnikov V.N., Ternovoy V.A., Vlassov V.V., Zenkova M.A. Inactivation of the tick-borne encephalitis virus by RNA-cleaving compounds // *Journal of Molecular and Genetic Medicine*, 2011, Vol 5, 266-272.
38. Пожарищенская Д.А., Пьянкова Е.В. Клинические формы клещевого энцефалита, их исходы и последствия, возможности профилактики. Бюллетень Северного государственного медицинского университета. 2019; № 2(43): с. 39-40.
39. Леонова Г.Н., Майстровская О.С., Лубова В.А. Ингибирование репликации вируса клещевого энцефалита препаратами эпросартан и рибавирин in vitro и in vivo. Антибиотики и Химиотерапия. 2020;65(9-10):8-12. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-8-12>
40. Ратникова Л.И., Миронов И.Л., Ермакова Н.В. Циклоферон в комплексном лечении больных с лихорадочной и менингеальной формами клещевого энцефалита. Российский медицинский журнал. 2004; № 6: с. 16.
41. Печенкина Н.В., Стенько Е.А. Оценка эффективности применения меглюмина акридоната ("Циклоферона") при клещевом энцефалите. Известия высших учебных заведений. Уральский регион. 2017; № 1: с. 123-127.
42. Печенкина Н. В., Ратникова Л. И. Применение иммуностимуляторов в лечении больных клещевым энцефалитом. Известия высших учебных заведений. Уральский регион. 2019; № 3: с. 101-104.
43. Ильинских, Е. Н. Клещевой энцефалит : (Encephalitis acarinae) : Методическое пособие для врачей, интернов и клинических ординаторов : Е. Н. Ильинских, А. В. Лепехин, Л. В. Лукашова ... [и др.]. — Томск : СГМУ, 2015. — С. 28. — 15 с.
44. Wyatt J. et al. *Oxford Handbook of Emergency Medicine*. Fourth edition published. Oxford: Oxford University Press, 2012: 663–668.
45. Скепьян Е.Н. Клинико-фармакологические особенности применения препаратов нормального иммуноглобулина человека в практике врача. Медицинский журнал. 2023; № 3(85): с. 62-69.
46. Протоколы нутриционной поддержки больных (пострадавших) в интенсивной медицине / Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания. СПб.: 2017. - 99 с
47. Селютин А.В. Опыт проведения реабилитационных мероприятий в раннем восстановительном периоде клещевого энцефалита. Проблемы подготовки научных и научно-педагогических кадров: опыт и перспективы : Сборник научных трудов

- молодых ученых, посвященный Дню российской науки, Челябинск: Уральский государственный университет физической культуры, 2017; с. 145-150.
48. Морозова О.В., Бахвалова В.Н., Потапова О.Ф., Гришечкин А.Е., Исаева Е.И. Анализ соответствия четырех вакцинных штаммов современным изолятам вируса клещевого энцефалита сибирского типа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. №5 (66). С. 67-75.
 49. Афонина О.С., Терехина Л.Л., Бархалева О.А., Ладыженская И.П., Саркисян К.А., Воробьева М.С., Карганова Г.Г., Рукавишников А.В., Шевцов В.А., Бондарев В.П. Экспериментальное изучение перекрестного иммунного ответа на антигены штаммов вируса клещевого энцефалита разных генотипов у мышей Balb/c, иммунизированных различными вариантами вакцины клещевого энцефалита // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. №5 (78). С 88-96.
 50. Леонова Г.Н. Влияние специфической профилактики на инфекционную активность вируса клещевого энцефалита (обзор собственных исследований). Журнал инфектологии. 2022;14(1):43-52. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-1-43-52>.
 51. СанПиН 3.3686-21 "Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней" с 01.09.2021. <https://docs.cntd.ru/document/573660140>
 52. Никитин А.Я., Адаев Е.А., Полторацкая Т.Н. и др. Пространственно-временные особенности эпидемического процесса клещевого вирусного энцефалита на территории Томской области. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2023. Том 12, № 4, 20 С. 66-72.
 53. Худoley В.Н., Замятина Е.В., Кропоткина Е.А., Лукашова Л.В., Лепёхин А.В., Данчинова Г. А., Злобин В.И. Результаты исследования эпидемиологической эффективности йодантипирина как средства экстренной профилактики клещевого энцефалита // Бюллетень сибирской медицины. 2008. №5-2. С. 205-209.
 54. Halperin J.J. Viralecephalitis– Background, Arboviruses, and Enteroviruses. In: Halperin J.J., eds.: Encephalitis: diagnosis and treatment. NewYork: Informa Healthcare, 2008: 125-30.
 55. Надеждина М.В., Федчук Т.Н., Топоркова М.Г., Скульская Н.И., Махнёва Н.А. Когнитивные нарушения у реконвалесцентов с менингеальной формой клещевого энцефалита и микст-инфекцией. Бюллетень сибирской медицины. 2009; №8(1(2)): с. 54-58.
 56. Исаков В.А., Архипов Г.С., Коваленко А.Л., Туркин В.В. Терапия вирусных инфекций. Лечащий врач, 2000 №3 С. 57-59.

57. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин П.В. Адьювантная энергопротекция реамберином в практике интенсивной терапии и реанимации: эффективность по данным метаанализа (систематический обзор). *Анестезиология и реаниматология*. 2016; 61(4), С. 314-319.
58. Исаков В. А. и др. Патогенез и терапия серозных менингитов // *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. – 2006. – №. 35. – С. 32-36.
59. Малый В. П., Нартов П. В. Реамберин в комплексной терапии острых менингитов // *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. ИИ Мечникова*. – 2007. – №. 4. – С. 165-169.
60. Георгиянц М.А. и др. «Реамберин» в комплексной терапии менингитов // *Практическая медицина* №1 (40) -2010 – с. 136-139.
61. Захарычева, Т.А. Ближайшие и отдаленные исходы очаговых форм клещевого энцефалита с витальными нарушениями / Т.А. Захарычева [и др.] // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. - 2010. - № 17. - С. 200-203.
62. Pichler A., Sellner J., Harutyunyan G. et al. Magnetic resonance imaging and clinical findings in adults with tick-borne encephalitis. *J Neurol Sci*. 2017;375:266-269. <https://doi.org/10.1061/j.jns.2017.02.003>.
63. Мурадян К.Р., Сосновская О.Ю., Туркин А.М., Ошоров А.В., Савин И.А., Кравчук А.Д. Индекс диаметра зрительного нерва с оболочками (ДЗНО) в диагностике и прогнозировании внутричерепной гипертензии (ВЧГ) при отеке головного мозга. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А. Л. Поленова*. 2022;14(2):102-104.
64. Салабай Н.Ш., Чуйкова К.И. Клинико-лабораторные показатели при использовании комплексной терапии (иммуноглобулин и интерферон-α2в) у больных с менингеальной формой клещевого энцефалита. *Бюллетень сибирской медицины*. 2012;11(3):101-107. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2012-3-101-107>
65. Иванова Г.П. Рибавирин в терапии очаговых форм клещевого энцефалита / Г.П. Иванова, Н.В. Скрипченко, Н.В. Моргацкий, М.В. Иванова, А.А. Вильниц // *Человек и лекарство: Материалы XII Российского национального конгресса*. М. 2005: 395
66. Руководство по инфекционным болезням. Под ред. член-корр. РАМН профессора Ю.В. Лобзина. 4-е издание доп. и перераб. СПб: «Издательство Фолиант», 2011; 567-590.
67. Винсент Дж. Л., Де Мендонса А., Кантрен Ф., Морено Р., Такала Дж., Сутер П. М. и др. Использование шкалы SOFA для оценки частоты органной дисфункции/недостаточности в отделениях интенсивной терапии: результаты многоцентрового проспективного исследования. Рабочая группа по «проблемам,

- связанным с сепсисом» Европейского общества медицины интенсивной терапии. *Crit Care Med.* 1998;26:1793–800.
68. Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017;8:111-126.
 69. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Чечёткин А.В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения // Казанский медицинский журнал. - 2017. - Т. 98. - №5. - С. 775-783. doi: [10.17750/KMJ2017-775](https://doi.org/10.17750/KMJ2017-775)
 70. Клиническое применение иммуноглобулинов для внутривенного введения. Сборник научных статей. Выпуск 2. Нижегородское государственное предприятие по производству бактериальных препаратов МЗ РФ — фирма «ИмБио». Под ред. В.В. Анастасиева. Нижний Новгород: Из-во Нижегородской гос. мед. академии. 2003; 122 с.
 71. Кleshchевой энцефалит: Учебное пособие / Н.М. Колясникова, Н.А. Алешо, Н.Г. Политова; ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. – М.: ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 2022. – 138 с.
 72. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплека Л.Е. Кleshchевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). Томск: STT, 2002. 256 с.
 73. Селезнёва А.Г., Петрова А.Г. Опыт применения цитофлавина в составе комплексной терапии у больных клещевым энцефалитом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2012; 7: 68-69.
 74. Исаков В.А., Архипов Г.С., Аспель Ю.В. и др. Новый нейротрофикатор цитофлавин в терапии нейроинфекций. *Вестник СПб ГМА им. И.И. Мечникова* 2003; 1—2: 105—109.
 75. Цитофлавин. Сборник научных статей (2006—2007). СПб: ТактикСтудио 2008; 168.
 76. Анестезиология : национальное руководство / под ред. А. Г. Яворовского, Ю. С. Полушина. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2023. - 808 с. - ISBN 978-5-9704-7275-0, DOI: 10.33029/9704-7275-0-ANE-2023-1-808.
 77. Воробьёва Н. Н. и др. Применение препарата Реаферон-ЕС-Липинт для экстренной профилактики клещевого энцефалита //Земский врач. – 2012. – №. 2. – С. 25-29.
 78. Hughes C.G., Mailloux P.T., Devlin J.W. et al. Dexmedetomidine or Propofol for Sedation in Mechanically Ventilated Adults with Sepsis //N. Engl. J. Med., 2021 Apr 15;384(15):1424-1436. doi: 10.1056/NEJMoa2024922. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33528922; PMCID: PMC8162695
 79. Aletreby W., Alharthy A., Brindley P.G. et al. Optic Nerve Sheath Diameter Ultrasound for Raised Intracranial Pressure: A Literature Review and Meta-analysis of its Diagnostic

- Accuracy. J Ultrasound Med. 2022 Mar;41(3):585-595. doi: 10.1002/jum.15732. Epub 2021 Apr 24. PMID: 33893746.
80. Beigel JH. Antivirus therapy. Goldman-Cecil Medicine, Chapter. 2016; 360:2177-2185.

**Приложение А1 Состав рабочей группы по разработке
и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Горелов А.В.** - академик РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.
2. **Конькова-Рейдман А.Б.** - д.м.н. доцент, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ
3. **Миноранская Н.С.** - д.м.н. доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России
4. **Барсукова Д.Н.** - к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ Минздрава России
5. **Позднякова Л.Л.** – к.м.н., главный инфекционист Новосибирской области, главный врач ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница №1».
6. **Ульянова Я.С.** – к.м.н., заместитель главного врача по лечебной части ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница №1».
7. **Бурмистрова Т.Г.** – заслуженный врач РФ, заведующая отделением №7 ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница №1».
8. **Краснова Е.И.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных заболеваний ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.
9. **Проворова В.В.** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России
10. **Сизикова Е.А.** – врач-клинический фармаколог ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница №1».
11. **Томилин В.В.** – заведующий отделом внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница №1».
12. **Смирнова М.М.** - врач-инфекционист, эксперт отдела контроля качества и безопасности медицинской деятельности ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница №1».
13. **Аглетдинов Э.Ф.** – д.м.н., заместитель генерального директора АО «Вектор-Бест» по научной работе.

14. **Лях О.В.** – заместитель главного врача по КЭР ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница №1».
15. **Щукин М.М.** – врач- анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная клиническая больница №1».
16. **Чуланов В. П.** - д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и инновационному развитию ФГБУ НМИЦ Фтизиопульмонологии и инфекционных болезней МЗ РФ.
17. **Эсауленко Е.В.** - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.
18. **Новак К.Е.** - к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России.
19. **Усенко Д. В.** - д. м. н., руководитель образовательного центра, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2 Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врачи-инфекционисты;
2. Врачи-терапевты;
3. Врачи общей практики (семейные врачи).

Таблица П1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица П2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)

В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций.

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3 Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно правовых документов:

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
2. Федеральный закон от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации»
3. Приказ Минздравсоцразвития России от 23.07.2010 № 541н «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения» (раздел «Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения»)
4. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4"Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» (XX. Профилактика клещевого вирусного энцефалита.)
5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Вып. XIV- М.: «Эхо», 2013: 980 с.;
6. Приказ Минздрава России от 05.08.2003 № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации».
7. Приказ Минздрава России от 21.06.2013 № 395н «Об утверждении норм лечебного питания».
8. Приказ Минздрава России от 23.09.2020 № 1008 «Об утверждении порядка обеспечения пациентов лечебным питанием»
9. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.05.2007 № 28 «О дополнительных мерах по профилактике клещевого вирусного энцефалита»
10. Письмо Роспотребнадзора от 05.02. 2024 № 02/1775-2024-32 «О перечне эндемичных территорий по клещевому вирусному энцефалиту в 2023 году».

Таблица П4. Критерии тяжести лихорадочной формы КЭ

Критерии	Легкая	Средней тяжести	Тяжелая
Высота температуры тела	До 38 ° С	До 39,6 ° С	Выше 39,6 ° С
Продолжительность лихорадки	До 3-х дней	3- 7 дней	Более 7 дней

Таблица П5. Критерии тяжести менингеальной формы КЭ

Симптомы	Степень тяжести		
	Легкая	Средней тяжести	Тяжелая
Тошнота, рвота	Отсутствует	Однократная	Множественная
Менингеальные симптомы	Слабо выражены	Выраженные	Резко выражены
Цитоз (в 1 мл ликвора)	До 50 клеток	До 100 клеток	Более 100 клеток

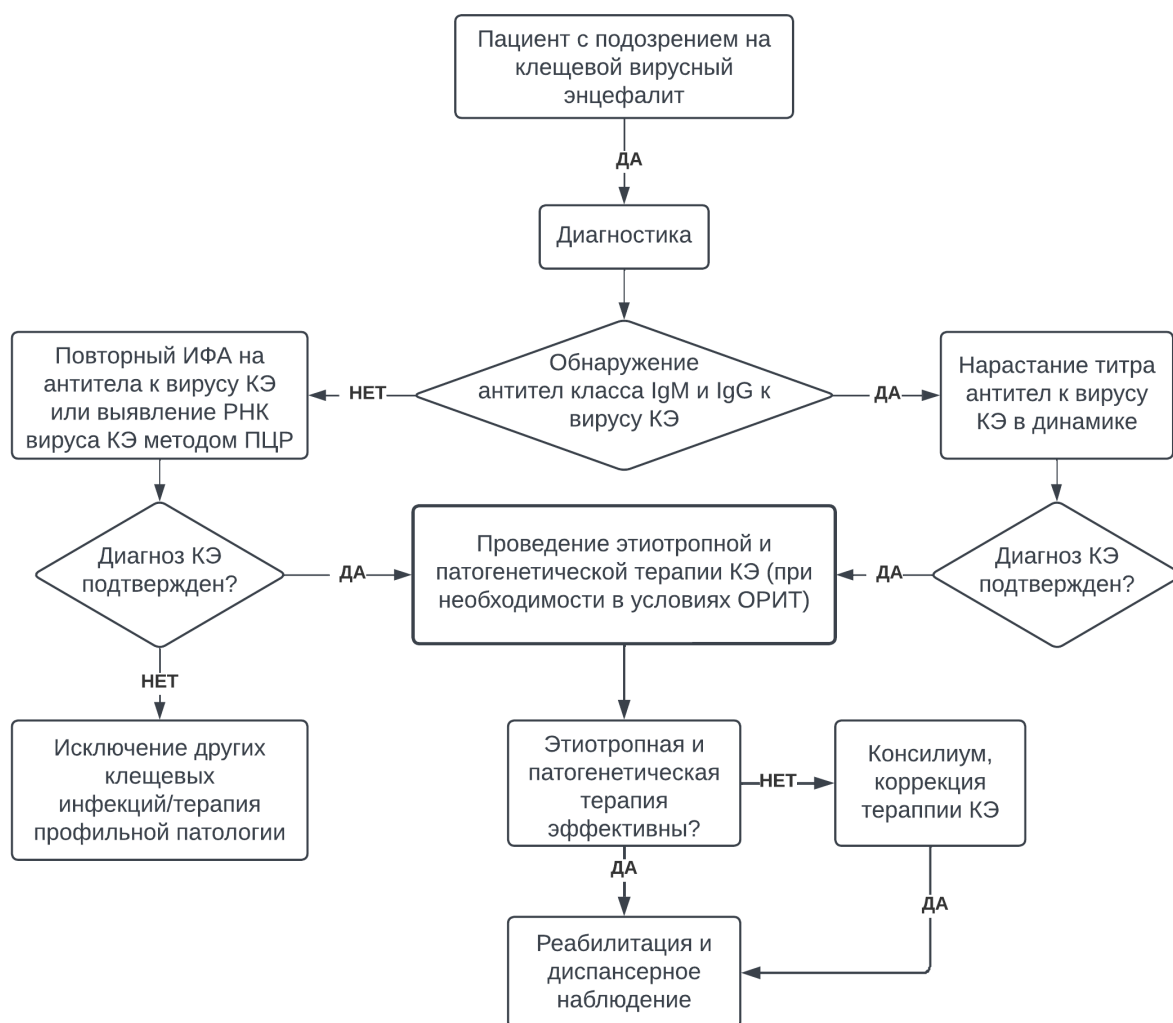
Таблица П6. Дифференциальная диагностика

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Критерии исключения диагноза
Клещевой риккетсиоз	Инкубационный период 1-20 дней, в среднем 3-5 дней. Температура 8-10 дней. Синдром инфекционного токсикоза выражен. Внешний вид больного характерен (яркая гиперемия лица, шеи, верхней трети туловища, пятнисто-папулезная яркая сыпь на туловище и конечностях). Нарушения сознания и психические расстройства (изредка сомнолентность, бред, галлюцинации). Умеренный лейкоцитоз с нейтрофилёзом, ускорение СОЭ.	Гиперемия лица, инъекция сосудов склер, с 4-5 дня пятнисто-папулезная экзантема. В 7-9 % сыпь может носить геморрагический характер (петехии). Наличие первичного аффекта в виде язвы, покрытой темной корочкой на инфильтрированном основании с участком гиперемии, безболезненного при пальпации. Регионарный лимфаденит. Лимфангит. Гепатоспленомегалия. Менингеальный синдром не характерен, но могут быть явления нейротоксикоза (головная боль, расстройство сна, вялость, заторможенность). Очаговые симптомы отсутствуют.
Омская геморрагическая лихорадка	Инкубационный период 1-10 дней, в среднем 5-7 дней. Температура фебрильная 5-7 дней, могут быть две волны. Синдром инфекционного токсикоза выражен. Внешний вид больного характерен (яркая гиперемия лица, шеи, верхней трети туловища). Поражение лимфоузлов не характерно.	Изменения со стороны слизистой ротоглотки «пылающий» зев, экзантема на мягком нёбе. На коже мелкие геморрагические высыпания. Характерны бронхиты, пневмонии. Менингеальный синдром не характерен. Нарушения сознания и психические расстройства не характерны. Очаговые симптомы отсутствуют. Лейкопения, нейтрофилез со сдвигом влево.

Клещевой боррелиоз	Инкубационный период 2-60 дней, в среднем 12 дней. Температура субфебрильная или фебрильная, 2-7 дней. Синдром инфекционного токсикоза умеренно выражен. Менингеальный синдром умеренно выражен. Возможны парезы черепных нервов: синдром Банварта (серозный менингит, одно- или двухстороннее поражение лицевого нерва, полинейропатия), паралич Белла (внезапная слабость или паралич мышц с одной стороны лица в связи с поражением лицевого нерва). Умеренный лейкоцитоз с нейтрофилёзом, ускорение СОЭ. ЦСЖ: Умеренный лимфоцитарный цитоз около 100 клеток в 1мкл.	Клещевая мигрирующая эритема (патогномоничный клинический признак), доброкачественная лимфоцитомы кожи. Мультисистемность поражений с вовлечением в патологический процесс нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца (Лайм-кардит), печени (Лам-гепатит). Характерна многоочаговость основных неврологических дефицитов с акцентом на периферическую нервную систему. Синдром Баннварта (менигорадикулоневрит). В стадии поздних органических поражений характерно развитие хронического атрофического акродерматита, инфекционного васкулита, боррелиозного энцефаломиелиита.
Лептоспироз	Инкубационный период 6-10 дней, в среднем 6-8 дней. Температура фебрильная 5-7 дней, могут быть две волны. Синдром инфекционного токсикоза выражен. Поражение лимфоузлов не характерно. Менингеальный синдром выражен. Нарушения сознания и психические расстройства от сомнолентности до комы. Высокий лейкоцитоз, нейтрофилёз, ускорение СОЭ. Смешанный или лимфоцитарный цитоз от 100 до 500 клеток в 1 мкл.	Яркая гиперемия зева, кровоизлияния на мягком нёбе, склерит. Пятнисто-папулезная и петехиальная сыпь, желтушность кожи и слизистых оболочек. С 3–7 дня болезни, выявляются симптомы поражения сердечно-сосудистой системы, печени, почек, легких, ЦНС, признаки генерализованного капилляротоксикоза. Менингеальный синдром в случае развития менингита появляется в конце 1-й – начале 2-й недели заболевания. Оболочечные симптомы выражены умеренно, сознание сохранено. При тяжелой форме в анализе крови - снижение эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов.
Лихорадка Западного Нила	Инкубационный период 1-8 дней, в среднем 3-4 дней. Температура фебрильная 2-14 дней, могут быть две волны. Синдром инфекционного токсикоза выражен. Внешний вид больного характерен. Поражение лимфоузлов не характерно. Поражения других органов и систем не характерны. Менингеальный синдром умеренно выражен. Нарушения сознания и психические расстройства от	Характерна инъекция сосудов конъюнктив глазных яблок. Температурная кривая в типичных случаях носит ремиттирующий характер с периодическими ознобами и повышенной потливостью. Характерны явления нейротоксикоза (сильная головная боль с преимущественной локализацией в области лба и глазниц, боли в глазных яблоках, генерализованные мышечные боли). Синдром серозного менингита (у 50 % больных) характеризуется диссоциацией между

	сомнолентности до комы. Лейкоцитоз, ускорение СОЭ. Смешанный или лимфоцитарный цитоз от 20 до 1000 клеток в 1 мкл	слабо выраженными оболочечными симптомами и отчетливыми воспалительными изменениями в ликворе. Характерна рассеянная очаговая неврологическая микросимптоматика. Собственно энцефалитические симптомы наблюдаются крайне редко. Может наблюдаться лейкопения.
Субарахноидальное кровоизлияние	Острая головная боль. Рвота, иногда судороги, менингеальный симптомокомплекс, психические расстройства (от небольшой спутанности, дезориентации до тяжелых психозов). Парезы черепных нервов, симптомы очагового поражения мозга (парезы конечностей, нарушения чувствительности, речевые расстройства).	Острая головная боль, возникающая внезапно, ощущается больным как «удар кинжалом». Боль вначале имеет локальный характер в области лба, затылка, затем становится разлитой, с локализацией в шее, спине, ногах. В остром периоде вслед за церебральными симптомами повышается температура до 38-39°C, но в отличие от КЭ, подъем отмечается не сразу, а лишь через 6-30 часов после кровоизлияния. Инсульт возникает внезапно, ему не свойственна цикличность течения с развитием инфекционного токсикоза в дебюте болезни. Двигательные и чувствительные нарушения при КЭ нестойки, их обратное развитие наблюдается в сравнительно раннем периоде болезни.
Опухоль головного мозга	Разлитая сильная головная боль, сопровождающаяся общемозговыми симптомами, появлением очаговой симптоматики, судорог.	Отличительными признаками опухолей являются: отсутствие интоксикации в начальном периоде болезни, торпидное течение на фоне проводимой терапии.

Приложение Б Алгоритмы действий врача



Приложение В. Информация для пациента

Клещевой энцефалит - это природно-очаговая вирусная инфекция, характеризующаяся лихорадкой, интоксикацией и поражением серого вещества головного мозга (энцефалит) и/или оболочек головного и спинного мозга (менингит и менингоэнцефалит).

Заражение человека происходит трансмиссивным путём после присасывания клеща. Возможна алиментарная передача инфекции при употреблении в пищу сырого молока и молочных продуктов инфицированных коз и коров.

Основные переносчики вируса клещевого энцефалита - иксодовые клещи - кровососущие членистоногие из семейства паразитиформных клещей (Acari). Распространены повсеместно. Типичными местами обитания иксодовых клещей являются смешанные, хвойные и лиственные леса с густым подлеском, хорошо развитым травяным покровом и подстилкой из опавшей гниющей листвы, где нет прямых лучей солнца и температура не превышает 20⁰С.

Следует помнить, что клещи обитают не только в лесах, но и в парках, и на садовых участках. Могут быть клещи и в городах: на газонах, в траве вдоль обочин дорог. Клещи могут быть занесены домой животными; на ветках, на дачных или лесных цветочных букетах, вениках или траве; на одежде, в которой Вы гуляли в лесу. Дома клещ может укусить любого члена семьи, причем даже несколько суток спустя.

Лучший способ профилактики клещевого энцефалита - защита от укусов клещей.

Когда наиболее опасны клещи?

Активизируются клещи в период с апреля по сентябрь - до первых заморозков. Пик активности приходится на май-июль, но укусы клещей возможны с апреля по октябрь. Когда почва прогревается до 5-7⁰ С, первые пострадавшие от присасывания клеща начинают обращаться за помощью.

Чем грозит присасывание клеща?

Попав на человека, клещ проникает под одежду и присасывается чаще всего в области шеи, груди, подмышечных впадинах, волосистой части головы, иногда в паховой области. При укусе клеща происходит заражение человека клещевым энцефалитом. Заражение человека происходит во время присасывания клеща. Скрытый (инкубационный) период длится 7-12 дней, реже – до 30 дней. Длительность инкубационного периода зависит от ряда причин: восприимчивости и устойчивости организма человека, от степени инфицированности клеща.

Развитие заболевания возможно по нескольким вариантам:

- лихорадочная форма заболевания протекает с высокой температурой тела, сильной головной болью, болями в мышцах с общетоксическими симптомами и отсутствием поражения нервной системы;
- другая форма заболевания характеризуется развитием менингита или энцефалита с появлением высокой лихорадки, сильных головных болей с рвотой и поражением головного мозга, например, в виде нарушения зрения, слуха, затруднений глотания, нарушения речи;
- третья форма развития заболевания протекает с развитием поражения нервной системы в виде параличей конечностей.

Мало, кто способен ощутить момент присасывания клеща, поскольку клещ хорошо обезболивает место укуса, поэтому всегда есть риск не заметить этот факт. При длительном пребывании в лесу необходимо проводить самоосмотры и взаимоосмотры. Следует особо обращать внимание на волосистые части тела, кожные складки, ушные раковины, подмышечные и паховые области.

Доказано, что клещ в поисках открытого места для присасывания ползет по одежде снизу вверх. Поэтому брюки необходимо заправлять в сапоги, а рубашку – в брюки. Манжеты рукавов должны плотно облегать запястья. Плечи и шея должны быть закрыты. Обязателен головной убор. Для отпугивания клещей обрабатывайте одежду репеллентами. На упаковке репеллента должна быть маркировка, подтверждающая эффективность против клещей.

Что делать, если имеется факт присасывания клеща?

В случае обнаружения присосавшегося клеща следует в максимально короткий срок обратиться в медицинское учреждение для его удаления с целью дальнейшего исследования клеща на вирусофорность, в зависимости от результата которой решить вопрос о целесообразности проведения экстренной специфической профилактики клещевого энцефалита посредством введения иммуноглобулина против клещевого энцефалита**.

При отсутствии возможности обратиться за помощью в медицинское учреждение клеща следует незамедлительно удалить самостоятельно. Существует несколько способов удаления клещей, отличающихся по видам используемых инструментов. Удобнее всего удалять клеща изогнутым пинцетом или зажимом. Клеща необходимо захватить как можно ближе к хоботку, аккуратно подтянуть, вращая вокруг своей оси до его извлечения. Резкие движения недопустимы, поскольку велика вероятность его разрыва.

Также клеща можно удалить при помощи нити, которую следует завязать как можно ближе к хоботку клеща и извлечь его, пошатывая в стороны и подтягивая вверх.

Возможно удаление клеща руками. Следует обхватить клеща пальцами как можно ближе к коже, при это рекомендуется надеть перчатки. Необходимо также потянуть и вращать клеща. Важно не допустить раздавливания клеща. Если удаление клеща производится без перчаток, после этого следует обязательно вымыть руки. Ранку необходимо обработать антисептиком.

Удаление клеща необходимо проводить с осторожностью, не сдавливая его тело, поскольку при этом возможно выдавливание содержимого клеща вместе с возбудителями болезней в ранку. Важно не разорвать клеща при удалении - оставшаяся в коже часть может вызвать воспаление и нагноение. При этом стоит учесть, что при отрыве головки клеща процесс инфицирования может продолжаться, так как в слюнных железах и протоках присутствует значительная концентрация вируса клещевого энцефалита.

Если при извлечении клеща оторвалась его головка, которая имеет вид черной точки, место присасывания необходимо обработать спиртом, а затем удалить головку стерильной иглой.

Не допустимо накладывать на присосавшегося клеща мазовые повязки или использовать масляные растворы.

После удаления клеща кожу в месте его присасывания необходимо обработать антисептиками (спиртовым раствором йода, спиртом, спиртовым раствором бриллиантового зеленого и др.). Наложения повязки, как правило, не требуется.

Руки и инструмент после удаления клеща надо тщательно вымыть.

При удалении клеща не следует:

- прикладывать к месту присасывания повязки, пропитанные едкими жидкостями (нашатырный спирт, бензин и др.);
- прижигать клеща;
- допускать резких движений при его извлечении;
- прикладывать к месту присасывания клеща различные компрессы;
- допускать раздавливание клеща.

Удаленного клеща следует поместить в небольшую герметично закрывающуюся емкость с влажной средой (смоченный в воде ватный тампон) и доставить в лабораторию для исследования клеща на предмет обнаружения возбудителей клещевых инфекций, в том числе РНК вируса клещевого энцефалита.

Профилактика клещевого энцефалита проводится в двух направлениях: плановая вакцинация и экстренная иммунопрофилактика иммуноглобулином против клещевого энцефалита**.

Экстренная иммунопрофилактика проводится в течение первых 72 часов после присасывания клеща.

Неспецифические меры профилактики заключаются в предупреждении присасывания клещей, а именно:

- избегать посещения мест обитания клещей (лесные биотопы с высокой травой, кустарником) в эпидемический сезон по клещевым инфекциям; в походах следует держаться троп;
- применять репелленты, содержащие ДЭТА или перметрин;
- надевать светлую одежду с длинными рукавами и штанинами, заправляя последние в длинные носки; носить головной убор;
- во время пребывания в лесу и по возвращении рекомендуется проводить само- и взаимоосмотры;

Приложение Г1-ГН Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала комы Глазго

Название на русском языке: Шкала комы Глазго

Оригинальное название: Glasgow Coma Scale

Источник: Teasdale G.M., Jennett B., 1974

Пирадов М.А., Супонева Н.А., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В., Ильина К.А., Юсупова Д.Г. и др. Шкала комы Глазго (Glasgow Coma Scale, GCS): лингвокультурная адаптация русскоязычной версии. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.

2021;10(1):91–99. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-91-99>

Тип: шкала оценки

Назначение: для оценки степени нарушения сознания и комы.

Содержание:

Признак	Баллы
1. Открывание глаз:	
спонтанное	4
на вербальную стимуляцию	3
на боль	2
нет реакции	1
2. Вербальная реакция:	
соответствующая	5
спутанная	4
бессвязные слова	3
нечленораздельные звуки	2
нет реакции	1
3. Двигательная реакция:	
выполняет словесные команды	6
локализует боль	5
реакция одергивания в ответ на боль	4
сгибание верхних конечностей в ответ на боль (поза декортикации)	3
разгибание верхних конечностей в ответ на боль	2
нет реакции	1

Ключ (интерпретация):

Начальная оценка по шкале комы Глазго коррелирует с тяжестью церебрального повреждения и прогнозом.

Шкала состоит из трёх тестов, оценивающих реакцию открывания глаз, а также речевые и двигательные реакции. За каждый тест начисляется определённое количество баллов. В тесте открывания глаз от 1 до 4, в тесте речевых реакций от 1 до 5, а в тесте на

двигательные реакции от 1 до 6 баллов.

Таким образом, шкала комы Глазго является важным критерием для оценки уровня сознания. Каждая отдельная реакция оценивается в баллах, а уровень сознания выражается суммой баллов по каждому из параметров. Самая низкая оценка — 3 балла, а самая высокая — 15 баллов. Оценка 8 баллов и ниже определяется как кома.

Оценка по шкале 3-5 баллов прогностически крайне неблагоприятна, особенно если она сочетается с широкими зрачками и отсутствием окуловестибулярного рефлекса.

Приложение Г2. Шкала SOFA

Оригинальное название: Sequential Organ Failure Assessment

(SOFA) Русское название: шкала SOFA

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29443733/>

Tee Y.S., Fang H.Y., Kuo I.M., Lin Y.S., Huang S.F., Yu M.C. Serial evaluation of the SOFA score is reliable for predicting mortality in acute severe pancreatitis. Medicine (Baltimore). 2018 Feb; 97(7): e9654. doi: 10.1097/MD.00000000000009654.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

Назначение: определение органной недостаточности

Показатели	Оценка				
	0	1	2	3	4
PaO ₂ /FiO ₂	>400	300-399	200-299	100-199	<100
Количество тромбоцитов в 1 мл	>150000	100000-149000	50000 - 99999	20000-49999	<20000
Билирубин сыворотки	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Среднее артериальное давление	>70 мм рт. ст.	<70 мм рт. ст. без использования вазопрессоров ¹	Использование любой дозы добутамина**. Допамин** <5 мкг/кг в минуту	Допамин** 5-15 мкг/кг в минуту. Адреналин** <0.1 мкг/кг в минуту. Норадреналин** <0.1 мкг/кг в минуту.	Допамин** > 15 мкг/кг в минуту. Адреналин** > 0.1 мкг/кг в минуту. Норадреналин* > 0.1 мкг/кг в минуту.
Оценка тяжести комы по Глазго	15	13-14	10-12	6-9	3-5
Креатинин сыворотки или диурез	Креатинин сыворотки <100 мкмоль/л	Креатинин сыворотки 100-170 мкмоль/л	Креатинин сыворотки 171-299 мкмоль/л	Креатинин сыворотки 300-400 мкмоль/л. Суточный диурез 200 - 499 мл	Креатинин сыворотки > 440 мкмоль/л. Суточный диурез < 200 мл

¹ - Адренергические и дофаминергические средства (код по АТХ: C01CA)

Ключ (интерпретация):

PaO₂ в мм. рт. ст. FiO₂ от 0.21 до 1.00.

Адренергические средства (Адренергические и дофаминергические средства, код по АТХ: C01CA) применялись хотя бы 1 час. Дозировка – в мкг/кг в минуту. 0 – наиболее оптимальный параметр, 4 – наиболее аномальный параметр.

Информация должна собираться и оцениваться 1 раз в сутки в течение всего времени нахождения пациента в отделении интенсивной терапии.

Среднее (системное) артериальное давление рассчитывается по формуле: САД = (АДсист + АДдиаст) / 3.

SOFA индекс равен сумме всех шести показателей.