

Клинико-патогенетические особенности острого периода микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового боррелиоза у детей

Бедарева Т.Ю.^{1,2}, Попонникова Т.В.², Галиева Г.Ю.¹, Вахрамеева Т.Н.^{1,3},
Пиневиц О.С.^{1,2}

Clinical-pathogenetic features during the acute period of mixed infection of tick-borne encephalitis and *Ixodidae borreliosis* in children

Bedareva T.Yu., Poponnikova T.V., Galiyeva G.Yu., Vakhrameyeva T.N.,
Pinevich O.S.

¹ ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница», г. Кемерово

² Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

³ МУЗ «Детская клиническая больница № 7», г. Кемерово

© Бедарева Т.Ю., Попонникова Т.В., Галиева Г.Ю. и др.

Исследована активность цитокинов и особенности гуморального звена иммунитета у детей в остром периоде микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового боррелиоза. Менингоэнцефалитическая форма сопровождалась задержкой продукции антител. Выявленные изменения цитокинового статуса могут быть использованы для оценки эффективности и коррекции проводимой терапии.

Ключевые слова: микст-инфекция, клещевой энцефалит, иксодовый боррелиоз, цитокины.

The activity of cytokines and features of humoral immunity response in acute period of mixed infection of tick-borne encephalitis and *Ixodidae borreliosis* in children was researched. The delay of production of antibodies is revealed at meningoencephalitis form. The revealed changes of cytokines status can be used for an estimation of efficiency and correction of spent therapy.

Key words: mixed infection, tick-borne encephalitis, borreliosis, cytokines.

УДК [616.998.25-002.954.2-06:[616.98:579.834.114]-036.11-07-092

Введение

Инфекции, передающиеся с укусом клеща, занимают одно из ведущих мест среди природно-очаговых заболеваний и представляют большую опасность для здоровья людей, поскольку болезнь часто приводит к длительной утрате работоспособности и инвалидизации [2, 4, 5, 16].

Результаты исследований последних лет показали возможность заражения людей одновременно двумя и более возбудителями, что требует разработки новых подходов к диагностике, лечению и профилактике в условиях эндемичных районов [5, 9, 10].

Исследование особенностей цитокинового статуса при инфекциях, передающихся с укусом клеща, приобретает особую актуальность в связи с формирующимися представлениями о роли цитокинов в патогене-

незе инфекционной патологии. Система цитокинов благодаря своим функциональным особенностям является неотъемлемой частью в развитии, течении и подавлении воспалительного процесса, изучение которой имеет значение для раскрытия патогенеза инфекций.

Цель исследования — изучение клинико-патогенетических особенностей острого периода микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового боррелиоза у детей.

Материал и методы

Группу исследования составили 39 больных в возрасте от 1 до 15 лет ((10,0 ± 0,8) года), находившиеся на лечении в клинике неврологии Кемеровской государственной медицинской академии в период эпиде-

мических сезонов 2004—2009 гг. Лихорадочная форма микст-инфекции выявлена у 16 (41%) детей, менингеальная форма — у 14 (35,9%), менингоэнцефалитическая — у 9 (23,1%) детей. Лихорадочная форма микст-инфекции у 12 (75%) детей имела одноволновое течение и у 4 (25%) человек — двухволновое. При менингеальной форме у 8 (57,1%) больных заболевание было двухволновое и у 6 (42,9%) человек — одноволновое. При менингоэнцефалитической форме микст-инфекции одноволновое течение заболевания выявлено у большинства пациентов — 7 (77,8%) детей. Двухволновое течение заболевания наблюдалось у 2 (22,2%) больных.

Распределение детей по группам проведено согласно возрастной периодизации, принятой в 1965 г. на 7-й Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (г. Москва).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых детей, отрицавших факт присасывания клеща.

Материалом для исследования служила сыворотка периферической крови. Забор материала для проведения серологического исследования и изучения концентрации цитокинов осуществлялся из локтевой вены в период разгара клинических проявлений (в первые 3—6 сут болезни) и через 14 сут.

Определение специфических антител (иммуноглобулинов (Ig) G) к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке крови выполняли методом иммуноферментного анализа при помощи стандартных диагностических наборов ДАКО (Дания). Антитела к вирусу клещевого энцефалита определяли в реакции торможения гемагглютинации с антигеном вируса иммуноферментным методом. Для оценки концентрации антител класса IgG к вирусу клещевого энцефалита в сыворотке крови больных использовалось отношение ЕД/мл; для оценки концентрации антител класса IgM к вирусу клещевого энцефалита и антител класса IgG к *Borrelia burgdorferi* (индекс Лайма) — коэффициент позитивности K_n , рассчитываемый по формуле: $K_n = OP_{ис} / OP_d$, где $OP_{ис}$ — оптическая плотность исследуемой сыворотки; OP_d — значение диагностической оптической плотности.

Определение концентрации цитокинов — интерферонов (ИФН) - α , - γ , интерлейкинов (ИЛ) -1, -1Ra, -6, -8, -10, -12, фактора некроза опухолей α (ФНО- α) в сыво-

ротке крови проводили с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Цитокин» (Россия), ООО «Вектор-Бест» (Россия) и R & D Systems, Wiesbaden (Германия) согласно инструкциям, прилагаемым к диагностическим наборам. Учет результатов производили на иммуноферментном анализаторе «Униплан» (Россия). Количество выражали в пикограммах на миллилитр.

Статистическую обработку клинического материала и полученных в ходе исследования данных выполняли в операционной среде Windows XP с использованием программ Excel, Origin. При математической обработке полученных результатов использовали t -критерий, угловой критерий Фишера ϕ , среднее арифметическое \bar{X} , стандартное отклонение S^2 , коэффициент вариации CV , ошибку среднего арифметического S .

Результаты и обсуждение

Концентрация ИЛ-1 α в сыворотке крови группы контроля составляла $(273,1 \pm 102,9)$ пг/мл. При общинфекционном синдроме микст-инфекции уровень ИЛ-1 α сохранялся стабильным в течение всего периода заболевания $((271,9 \pm 179)$ и $(274,9 \pm 156,1)$ пг/мл; $p > 0,05$). При менингеальной форме микст-инфекции выявлено снижение уровня ИЛ-1 α в дебюте заболевания $((254,0 \pm 145,1)$ пг/мл; $p > 0,05$) с повышением к 16—18-м сут заболевания $((267,3 \pm 187,9)$ пг/мл; $p > 0,05$), не достигая уровня группы контроля. Менингоэнцефалитическая форма микст-инфекции протекала на фоне незначительного снижения концентрации ИЛ-1 α в дебюте заболевания $((152,4 \pm 82,1)$ пг/мл; $p > 0,05$) без значительной динамики при повторном исследовании $((182,3 \pm 76,1)$ пг/мл; $p > 0,05$).

Кроме того, установлена корреляция уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 α , обладающего системным действием и являющегося индуктором синтеза острофазовых белков [8] и выраженности температурной реакции у больных с лихорадочной формой микст-инфекции ($p < 0,05$).

Увеличение концентрации ИЛ-1Ra относительно показателей контрольной группы $((20,0 \pm 12,4)$ пг/мл) наблюдалось у всех больных. Уровень ИЛ-1Ra при лихорадочной форме микст-инфекции оставался стабильным в течение всего периода заболевания — $(4\,619,9 \pm 81,5)$ пг/мл в период разгара и $(4\,522,8 \pm 171,3)$ пг/мл к периоду клинического выздоровле-

ния. При менингеальной форме концентрация данного цитокина составляла ($3\,416,7 \pm 804,3$) в дебюте заболевания с незначительным снижением в динамике — ($3\,293,4 \pm 858,2$) пг/мл. При менингоэнцефалитической форме установлен максимальный уровень ИЛ-1Ra — ($5\,721,0 \pm 768,3$) пг/мл в дебюте заболевания и $5\,974,3 \pm 1205,7$ при повторном исследовании.

Уровень ИЛ-6 в группе контроля составлял ($251,3 \pm 0,5$) пг/мл. При лихорадочной форме концентрация ИЛ-6 повышалась до ($308,9 \pm 11,2$) пг/мл ($p < 0,05$), снижаясь к периоду клинического выздоровления до ($259,5 \pm 7,9$) пг/мл. Менингеальная форма микст-инфекции протекала без изменения концентрации ИЛ-6 — ($313,6 \pm 13,2$) пг/мл в дебюте заболевания и ($301,9 \pm 11,2$) пг/мл при повторном исследовании. При менингоэнцефалитической форме зафиксировано повышение концентрации провоспалительного цитокина с ($261,4 \pm 3,7$) пг/мл в первые дни заболевания до ($279,4 \pm 5,1$) пг/мл при повторном исследовании. При этом выявлена корреляция концентрации ИЛ-6 и длительности лихорадочного периода ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что уровень ИЛ-6 в период разгара заболевания при всех клинических формах выше в сыворотке крови детей до 3 лет ($p < 0,05$). При этом установлена обратная корреляция выраженности общемозговых симптомов (интенсивная головная боль, тошнота, рвота, нарушения сознания различной степени тяжести) и возраста пациентов ($p < 0,05$). Однако общеинфекционные проявления у детей раннего возраста были менее продолжительны.

Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови контрольной группы составляла ($99,8 \pm 22,7$) пг/мл. При лихорадочной форме микст-инфекции уровень ИЛ-8 не отличался от такового в группе контроля ($96,9 \pm 19,1$) и ($88,2 \pm 8,3$) пг/мл в динамике заболевания). Менингеальная форма сопровождалась увеличением концентрации ИЛ-8 в период разгара ($124,7 \pm 32,5$) пг/мл без изменения в дальнейшем ($139,2 \pm 14,9$) пг/мл. При менингоэнцефалитической форме уровень ИЛ-8 незначительно повышался в течение заболевания (с $116 \pm 19,7$ до $128,4 \pm 24,7$) пг/мл).

Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-10 в группе контроля составлял ($1,4 \pm 0,4$) пг/мл. Лихорадочная и менингеальная форма микст-инфекции протекали на фоне увеличения концентрации ИЛ-10 в первые дни болезни ($13,4 \pm 4,1$) и ($12,1 \pm 3,2$) пг/мл соответственно; $p < 0,05$) с последующим снижением,

не достигающим нормальных значений ($4,8 \pm 0,8$) и ($6,1 \pm 1,3$) пг/мл). При менингоэнцефалитической форме установлено повышение уровня ИЛ-10 в динамике заболевания с ($7,8 \pm 1,6$) до ($13,4 \pm 2,1$) пг/мл ($p < 0,05$).

Концентрация ИЛ-12 в группе контроля составляла ($0,01 \pm 0,001$) пг/мл. При лихорадочной форме микст-инфекции наблюдалось увеличение уровня данного цитокина в период разгара заболевания ($16,5 \pm 2,8$) пг/мл со снижением к периоду клинического выздоровления ($7,1 \pm 2,0$) пг/мл. При менингеальной форме выявлено максимальное повышение уровня ИЛ-12 — ($16,5 \pm 2,8$) пг/мл ($p < 0,05$) и снижение его в динамике заболевания — ($5,5 \pm 1,1$) пг/мл. Менингоэнцефалитическая форма сопровождалась повышением уровня ИЛ-12 в дебюте заболевания до ($3,2 \pm 0,4$) пг/мл ($p < 0,05$) и снижением до ($0,4 \pm 0,2$) пг/мл при повторном исследовании.

ИФН-α в сыворотке крови детей группы контроля присутствовал в низких концентрациях — ($0,010 \pm 0,001$) пг/мл. При микст-инфекции зарегистрирован высокий уровень ИФН-α с первых дней болезни — ($14,7 \pm 2,3$) пг/мл при лихорадочной форме и ($11,0 \pm 1,2$) пг/мл при менингеальной форме, снижаясь по мере регресса клинических симптомов до ($6,5 \pm 1,1$) и ($5,1 \pm 1,3$) пг/мл соответственно. При менингоэнцефалитической форме инфекции концентрация ИФН-α повышалась до ($12,3 \pm 0,9$) пг/мл в период разгара без динамики в течение заболевания — ($11,9 \pm 2,1$) пг/мл. Концентрация ИФН-α больше у девочек ($10,4 \pm 3,2$) пг/мл, чем у мальчиков ($1,9 \pm 1,2$) пг/мл, в остром периоде инфекций, передающихся с укусом клеща ($p < 0,05$).

Концентрация ИФН-γ в сыворотке крови детей группы контроля составляла ($37,3 \pm 6,4$) пг/мл. Повышение уровня ИФН-γ зарегистрировано у пациентов в дебюте лихорадочной формы микст-инфекции ($245 \pm 13,7$) пг/мл. При повторном исследовании концентрация данного цитокина достигала уровня группы контроля ($46 \pm 16,1$) пг/мл. Менингеальная форма сопровождалась повышением уровня ИФН-γ в периоде максимальной выраженности клинических проявлений ($234,9 \pm 10,2$) пг/мл со снижением по мере регресса клинических проявлений ($45 \pm 9,8$) пг/мл. При менингоэнцефалитической форме микст-инфекции концентрация ИФН-γ достигала ($101,5 \pm 24,1$) пг/мл в периоде разгара и

(82,6 ± 7,7) пг/мл при повторном исследовании. В результате настоящего исследования максимальная концентрация ИФН-γ выявлена у детей 4—7 лет ($p < 0,05$), как у больных, так и в группе контроля.

ФНО-α в группе контроля не обнаружен. Лихорадочная форма протекала на фоне стабильного уровня ФНО-α ((3,1 ± 0,9) пг/мл в дебюте заболевания и (3,3 ± 1,1) пг/мл при повторном исследовании). При менингеальной форме концентрация ФНО-α также оставалась стабильной в течение всего периода заболевания ((3,7 ± 1,2) и (3,8 ± 0,8) пг/мл; $p > 0,05$). При менингоэнцефалитической форме установлен максимальный уровень ФНО-α в первые дни ((4,1 ± 1,2) пг/мл) без динамики в течение заболевания ((4,2 ± 0,8) пг/мл).

Сроки появления специфических антител к возбудителям были различны и зависели от клинической формы заболевания и возраста больных.

Динамики концентрации коэффициента позитивности IgM к вирусу клещевого энцефалита при одно- и двухволновом течении лихорадочной формы микст-инфекции не наблюдалось (9,3 ± 0,9 и 8,6 ± 1,1 в период разгара и 9,2 ± 0,5 и 8,9 ± 0,6 соответственно при повторном исследовании; $p > 0,05$). При этом зарегистрирована задержка формирования специфического иммунитета у 7 (46,6%) детей.

Уровень специфических IgG к вирусу клещевого энцефалита, обнаруженных у всех больных при одноволновом течении лихорадочной формы микст-инфекции, составлял (240,7 ± 39,7) ЕД/мл в период разгара без динамики при повторном исследовании — (241,4 ± 69,9) ЕД/мл. При двухволновом течении изменения в динамике заболевания также отсутствовали — (228,0 ± 34,7) ЕД/мл в период разгара и (236,9 ± 23,4) ЕД/мл при повторном исследовании. Следует отметить, что у детей раннего возраста уровень специфических IgG к вирусу клещевого энцефалита выше, чем в группе детей более старшего возраста ($r = -0,8$; $p < 0,01$).

Коэффициент позитивности IgM к вирусу клещевого энцефалита при одноволновом течении менингеальной формы микст-инфекции сохранялся стабильным в течение всего периода заболевания — 10,7 ± 0,2 в период разгара и 9,9 ± 0,3 через 14 сут ($p > 0,05$). При двухволновом течении менингеальной формы динамики IgM также не установлено — 10,5 ± 0,8 и 10,8 ± 0,6 ($p > 0,05$). При одноволновом течении менингеальной формы микст-инфекции концентрация IgG к

вирусу клещевого энцефалита составляла (134,5 ± 32,9) ЕД/мл в период разгара клинических проявлений, увеличиваясь до (313,8 ± 77,5) ЕД/мл ($p < 0,05$) при повторном исследовании. В динамике двухволнового течения заболевания также зафиксировано увеличение концентрации IgG — (230,0 ± 33,9) ЕД/мл в дебюте и (320,7 ± 43,6) ЕД/мл к периоду клинического выздоровления ($p > 0,05$). При менингеальной форме у 5 (33,3%) детей в дебюте заболевания специфические IgG к вирусу клещевого энцефалита не обнаружены.

Менингоэнцефалитическая форма микст-инфекции протекала на фоне низких показателей коэффициента позитивности IgM к вирусу клещевого энцефалита при одно- и двухволновом вариантах течения — 4,7 ± 1,7 и 5,2 ± 1,1 в дебюте заболевания, повышаясь в динамике до 10,5 ± 0,2 и 10,6 ± 0,9 соответственно ($p < 0,05$). У 4 детей (44,4%) отсутствовали специфические IgM в дебюте двухволнового течения заболевания.

Специфические противовирусные IgG в период разгара клинических проявлений отсутствовали у 2 (100%) пациентов в случае двухволнового течения и у 2 (28,5%) детей при одноволновом течении менингоэнцефалитической формы заболевания. В результате исследования зарегистрировано повышение уровня IgG с (17,5 ± 1,7) до (182,0 ± 32,5) ЕД/мл ($p < 0,05$) в течение одноволнового заболевания и до (121,5 ± 44,8) ЕД/мл при двухволновом течении.

Индекс Лайма при одноволновом течении лихорадочной формы микст-инфекции сохранялся стабильным на протяжении всего периода заболевания — 1,7 ± 0,3 и 1,4 ± 0,2 ($p > 0,05$). По мере течения двухволнового заболевания этот индекс незначительно снижался — 1,3 ± 0,2 в период разгара клинических проявлений и 1,2 ± 0,3 при повторном исследовании.

Индекс Лайма в дебюте менингеальной формы составлял 2,0 ± 0,6 при одноволновом и 1,9 ± 0,4 при двухволновом вариантах течения, снижаясь до 1,4 ± 0,2 и 1,6 ± 0,3 соответственно при повторном исследовании.

При одноволновом течении менингоэнцефалитической формы микст-инфекции индекс Лайма составлял 1,0 в дебюте заболевания без динамики при повторном исследовании — 0,9 ± 0,1. Двухволновое течение также сопровождалось стабильным уровнем индекса Лайма в течение всего периода заболевания — 1,0.

Необходимо отметить, что при менингоэнцефалитической форме раннее появление специфических IgG сопровождалось симптомами очагового поражения центральной нервной системы, более выраженными общемозговыми симптомами ($r = -0,6; p < 0,05$) и длительным общеинфекционным синдромом ($r = -0,7; p < 0,05$).

Острый период клещевой микст-инфекции у детей сопровождался изменением продукции цитокинов, имеющим прогностическое значение. Отличительной чертой менингоэнцефалитической формы инфекции явилось увеличение концентрации провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 в течение заболевания. Известно, что ИЛ-6 повышает продукцию кортизола [3]. Данный феномен, возможно, отчасти объясняет обнаруженное ранее [11] повышение содержания кортизола в крови в остром периоде клещевых микст-инфекций. Следует отметить, что у детей раннего возраста зафиксирована наиболее существенная активация секреции иммуносупрессивного гормона кортизола.

Одним из свойств ИЛ-6 выступает ингибирующее влияние на продукцию макрофагами ИЛ-1 и ФНО- α , обладающего проапоптогенным действием [13]. Этот механизм, вероятно, может служить фактором, способствующим возникновению хронического течения процесса, так как уровень ИЛ-6 повышается в динамике менингоэнцефалитической формы инфекций, после которой риск развития хронического течения заболевания выше [15].

В результате исследования у больных с очаговым поражением нервной системы установлено снижение концентрации индуктора интерфероногенеза ИЛ-1 α [12] и, как следствие, недостаточный уровень ИФН- γ , дефицит которого в остром периоде инфекции свидетельствует о слабой экспрессии цитотоксических клеток-продуцентов и, вероятно, является главным фактором иммунопатогенеза как очаговой формы острого периода, так и хронического течения заболевания [7].

Высокие значения концентрации ИЛ-1Ra в сыворотке крови в первые дни заболевания, увеличение данного показателя в динамике и минимальный уровень ИЛ-1 α могут служить критерием прогнозирования развития менингоэнцефалитической формы инфекции, передаваемой с укусом клеща. При данной форме микст-инфекции концентрация ИЛ-1Ra повышалась в динамике заболевания, при других клиниче-

ских формах — снижалась, не достигая нормальных значений.

Низкий уровень противовирусных IgG в дебюте менингоэнцефалитической формы инфекции и в ряде случаев их отсутствие в динамике, возможно, обусловлены недостаточной продукцией ИЛ-6 в период разгара у пациентов данной группы. Известно, что удаление гена *ИЛ-6* вызывает снижение образования IgG-ответа, активности цитотоксических Т-лимфоцитов при вирусных инфекциях [14].

При двухволновом течении менингеальной формы микст-инфекции определялась задержка формирования специфического гуморального иммунитета в сравнении с одноволновым течением, что соответствует данным литературы [1].

Раннее возникновение в крови специфических IgM к возбудителям микст-инфекции являлось благоприятным прогностическим признаком и соответствовало быстрому регрессу клинических признаков заболевания. Течение менингоэнцефалитической формы микст-инфекции происходило на фоне замедленной продукции IgM к вирусу клещевого энцефалита. При менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита и микст-инфекции наблюдался дефицит IgG, обладающих опсонизирующим действием [6], что, возможно, выступает одним из факторов, способствующих развитию хронического процесса.

Заключение

Обнаруженные в результате исследования изменения цитокинового статуса в остром периоде микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового боррелиоза имеют прогностическое значение и могут быть использованы для оценки эффективности и коррекции проводимой терапии.

Концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10) повышается в остром периоде и снижается в периоде ранней реконвалесценции микст-инфекции с легким течением. При менингоэнцефалитической форме установлено изменение цитокинового статуса в виде низкого уровня ИФН- γ и повышения концентрации провоспалительных цитокинов в динамике заболевания. Концентрация ИЛ-1Ra повышается в дебюте заболевания при всех клинических формах микст-инфекции, однако менингоэнцефалитическая форма сопровождается увеличением данного цитокина в динамике заболевания. При легком течении зафиксирована корреля-

ция концентрации ИЛ-1α и ИЛ-6 и выраженности общемозговых симптомов и общеинфекционного синдрома. Возрастные особенности цитокинового статуса заключаются в максимальной концентрации ИЛ-6 при всех клинических формах микст-инфекции в период разгара заболевания в сыворотке крови детей до 3 лет, максимальная концентрация ИФН-γ зарегистрирована у детей 4—7 лет. Обнаруженный дисбаланс цитокинового статуса при менингоэнцефалитической форме инфекции обосновывает применение иммуномодуляторов в остром периоде заболевания.

Литература

1. *Иерусалимский А.П.* Клещевой энцефалит. Новосибирск, 2001. 359 с.
2. *Иерусалимский А.П.* Как же лечить клещевой энцефалит? // Лечение нервных болезней. 2002. № 2 (7). С. 36—37.
3. *Кетлинский С.А.* Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. 2002. №2. С. 77—79.
4. *Коренберг Э.И.* Боррелиозы // Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. М.: Медицина, 1993. Т. 2. С.382—392.
5. *Коренберг Э.И.* Инфекции группы Лайм-боррелиоза — иксодовые клещевые боррелиозы в России // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 1996. № 3. С. 14—18.
6. *Маянский Д.Н., Урсов И.Г.* Лекции по клинической патологии: Руководство для врачей. Новосибирск, 1997. 249 с.
7. *Моргацкий Н.В., Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В.* Иммунопатогенетические особенности клещевого энцефалита у детей и новые подходы к терапии // Мед. иммунология. 2007. Т. 9. № 2—3. С. 235—236.
8. *Носик Н.Н.* Цитокины при вирусных инфекциях // Вопросы вирусологии. 2000. № 1. С.4—10.
9. *Пиневиц О.С.* Клиническая характеристика клещевых микст-нейроинфекций, ассоциированных с моноцитарным эрлихиозом человека у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2009. 24 с.
10. *Попова О.А.* Клинико-серологические критерии диагностики клещевого энцефалита у детей в Приморском крае: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2000. 25 с.
11. *Попонникова Т.В.* Системные воспалительные реакции при сочетанной инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2003. 38 с.
12. *Фрейдлин И.С.* Иммунная система и ее дефекты: руководство для врачей. СПб.: Полисан, 1998. 113 с.
13. *Фрейдлин И.С.* Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммуорегуляции // Иммунология. 2001. № 5. С. 4—7.
14. *Ярилин А.А.* Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. 1997. № 5. С. 7—13.
15. *Ierusalimskiy A.P.* Tick-Borne Encephalitis. A Hand-book for Physicians. Novosibirsk: Nauka, 2001. 359 с.
16. *Sigal L.H.* Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis // Annual Review of Immunology. V. 15. P. 63—92.

Поступила в редакцию 20.01.2010 г.

Утверждена к печати 17.03.2010 г.

Сведения об авторах

- Т.Ю. Бедарева** — врач-невролог отделения для детей с поражением ЦНС, психики и опорно-двигательного аппарата ГУЗ «Кемеровская ОКБ», аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики КГМА (г. Кемерово).
- Т.В. Попонникова** — д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики КГМА (г. Кемерово).
- Г.Ю. Галиева** — зав. отделением для детей с поражением ЦНС, психики и опорно-двигательного аппарата ГУЗ «Кемеровская ОКБ» (г. Кемерово).
- Т.Н. Вахрамеева** — врач-невролог МУЗ «Детская клиническая больница № 7», аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики КГМА (г. Кемерово).
- О.С. Пиневиц** — врач-невролог отделения для детей с поражением ЦНС, психики и опорно-двигательного аппарата ГУЗ «Кемеровская ОКБ», аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики КГМА (г. Кемерово).

Для корреспонденции

Бедарева Татьяна Юрьевна, тел. (384-2) 39-64-15, e-mail: bt528320@rambler.ru