

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ ОЧАГОВЫХ ФОРМ КЛЕШЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА

А.А. Бондаренко¹, Е.А. Контякова¹, Е.Г. Тихомолова¹, И.В. Зыкова¹, Г.М. Зянчурина²,

¹ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»,

²ОГУЗ «Кировский Областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

Контякова Екатерина Леонидовна – e-mail: katyusha4343@rambler.ru

У 174 больных клещевым энцефалитом, находившихся на лечении в Кировской инфекционной клинической больнице с 2006 по 2009 г., проведен клинико-эпидемиологический анализ, который позволил разработать критерии прогноза течения заболевания на ранних сроках инфекционного процесса. У 72 пациентов выявлены особенности динамики ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-18 при различных формах нейроинфекции. Полученные данные могут быть использованы в качестве ранних прогностических маркеров течения заболевания.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, лихорадочная, менингеальная, очаговая формы, цитокины, иммунитет.

174 patients of tick-borne encephalitis were studied at Kirov Regional Teaching Hospital of Infectious Diseases between 2006 and 2009. Clinical epidemiological analysis was performed. The above analysis allowed to develop criteria of prediction for peculiarities of disease courses during early periods of infectious processes. 72 patients underwent investigation of cytokines that revealed peculiarities of dynamics of IL-2, IL-6, IL-10, IL-18 in different forms of neuroinfections. The results and findings can be used as early prediction markers of disease courses.

Key words: tick-borne encephalitis, feverish, meningeal, focal forms, cytokines, immunity.

Клещевой энцефалит (КЭ) является одной из самых распространенных природно-очаговых инфекций на территории России, в том числе и в Кировской области, где показатель заболеваемости ежегодно превышает среднероссийский в 3–7 раз [1, 2, 3].

В последние годы в некоторых регионах страны наблюдается утяжеление клинических проявлений современного КЭ [1, 4]. Подобная тенденция отмечается и в Кировской области [5]. Поэтому вопросы раннего прогнозирования характера течения КЭ остаются актуальными.

Известно, что разнообразие клинических форм КЭ связано как с циркуляцией различных серотипов вируса, так и с характером иммунного ответа организма [6, 7]. В настоящее время признаётся важная роль дисбаланса между Th1 и Th2 в патогенезе инфекционных заболеваний, в основе которого лежит изменение уровня регуляторных цитокинов. Ряд исследователей отметили различную направленность нарушений баланса медиаторов воспаления в зависимости от клинической формы болезни [6, 7, 8, 9]. Дальнейшее изучение динамики цитокинов при КЭ не только поможет уточнить некоторые аспекты патогенеза заболевания, но и даст возможность использовать их в качестве дополнительных критериев прогноза течения и исхода нейроинфекции.

Цель исследования: изучить клинико-эпидемиологические и иммунологические особенности очаговых форм КЭ.

Материалы и методы

Анализ клинико-эпидемиологических данных проводился у 174 пациентов с КЭ в возрасте от 16 до 81 года ($47,8 \pm 1,2$ лет), находившихся на лечении в Кировской инфекционной клинической больнице с 2006 по 2009 г. Мужчин было 114 (65,5 %), женщин – 60 (34,5 %).

Диагноз КЭ был поставлен на основании эпидемиологических данных (присасывание клеща или пребывание в лесу в сроки, соответствующие инкубационному периоду заболевания, а также употребление некипяченого молока коз),

клинической картины (симптомы интоксикации, менингеальный синдром, симптомы поражения вещества головного и/или спинного мозга) и серологических исследований (обнаружение специфических антител класса М к вирусу КЭ в крови методом ИФА).

Среди обследованных лихорадочная форма инфекции была зарегистрирована у 69 человек (39,7 %), менингеальная – у 45 (25,9 %), менингоэнцефалитическая – у 29 (16,7 %), полиоэнцефаломиелитическая – у 10 (5,7 %), полиомиелитическая и полиоэнцефалитическая формы – по 9 больных (5,2 %). Многоуровневое поражение нервной системы наблюдалось у 2 пациентов в виде менингоэнцефалополеоэнцефалитической формы (1,1 %) и у 1 в виде менингоэнцефалополеомиелитической (0,6 %).

Изучение цитокинового профиля проводилось в динамике у 72 пациента с разными формами КЭ. Большинство заболевших были мужчины (62,2 %). В первую группу включен 31 пациент с лихорадочной формой КЭ, средний возраст – $48,8 \pm 3$ года. Вторую группу обследованных составили 14 человек с менингеальной формой заболевания, средний возраст – $56,7 \pm 4,1$ года. Третья группа представлена 27 заболевшими очаговой формой нейроинфекции, средний возраст – $54 \pm 3,2$ года. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых доноров, проживающих на территории г. Кирова, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой, непривитые от КЭ и ранее им не болевшие. Забор материала (сыворотка крови) для определения концентрации цитокинов осуществлялся в период разгара клинических проявлений (1–7-й день болезни) и период реконвалесценции (18–20-й день болезни). Определение концентрации цитокинов (IL-2, IL-6, IL-10, IL-18) в сыворотке крови осуществляли с применением тест-систем ООО «Вектор-Бест».

Статистическая обработка проводилась с помощью компьютерных программ Biostat и Microsoft Excel. Использовались статистические показатели: средняя арифметическая (M), среднее квадратическое отклонение (σ),

относительный показатель структуры в % (Р), средние ошибки (m_m , m_p), коэффициенты корреляции (r). Средняя арифметическая и относительный показатель в статье приведены со средними ошибками ($M \pm m$; $P \pm m$, соответственно). Достоверность различий между средними показателями оценивалась по критерию Стьюдента (t) и критерию χ^2 .

Результаты и их обсуждение

Самая высокая заболеваемость КЭ регистрируется в центральных и северных районах Кировской области (70%), что характерно и для других регионов страны [10, 11]. Выявлены неблагополучные районы, относящиеся к подзонам средней и южной тайги, где среди заболевших ($n=78$) почти в половине случаев (47,4%) развивались очаговые формы нейроинфекции. Данный факт некоторые исследователи объясняют тем, что вирулентность штаммов вируса КЭ растет с юга на север [12].

На территории области доминирует трансмиссивный путь передачи инфекции. На долю алиментарного пути заражения пришлось 6,9% заболевших. Отсутствие факта присасывания клеща чаще встречалось у больных с очаговой формой заболевания по сравнению с пациентами с неочаговыми формами ($18,3 \pm 5,5\%$ и $7 \pm 2,4\%$; $p < 0,05$), что снижало настороженность больных в отношении возможного инфицирования, затрудняло раннюю диагностику и, соответственно, своевременное начало лечения. Выявлено, что для больных очаговыми формами КЭ по сравнению с пациентами с лихорадочными формами более характерны множественные укусы клещей ($18,9 \pm 6,4\%$ и $3,7 \pm 2,6\%$; $p < 0,05$). Другие исследователи также отметили, что тяжесть заболевания прямо пропорциональна количеству укусов, что, вероятно, связано с поступлением в организм большей дозы вируса [2, 13].

В ходе исследования выявлено, что у лиц старше 60 лет достоверно чаще развивались очаговые формы КЭ, чем лихорадочные ($33,3 \pm 6,1\%$ – $17,4 \pm 4,6\%$; $p < 0,05$), что согласуется с результатами других авторов [2, 14]. По социальному составу преобладали рабочие (54,3%). Значительная часть заболевших была представлена социально незащищенными слоями населения: пенсионерами и безработными (36,6%), что должно учитываться в дальнейшей стратегии лечебно-профилактических мероприятий.

Результаты исследования показали, что очаговые формы КЭ встречались достоверно чаще среди лиц, не проводивших экстренную профилактику по сравнению с пациентами получавших ее ($40,7 \pm 4,2\%$ – $23,5 \pm 7,4\%$; $p < 0,05$). Очаговые формы заболевания чаще развивались на фоне различной хронической патологии ($50,8 \pm 6,5\%$ – $26,1 \pm 4,1\%$; $p < 0,01$), на что указывают и другие авторы [1, 14]. Лихорадочные формы КЭ преобладали в группе пациентов, не имевших сопутствующих хронических заболеваний ($51,3 \pm 4,6\%$ – $16,9 \pm 4,9\%$; $p < 0,001$).

Длительность инкубационного периода при всех формах КЭ была практически одинаковой: при лихорадочной форме – $11,2 \pm 1,3$ дня, при менингеальной – $11,6 \pm 1,9$ дня и при очаговой – $13,8 \pm 1,6$ дня.

У всех больных наблюдалось развитие общеинфекционного синдрома. К особенностям общеинфекционного синдрома у лиц с очаговым поражением центральной нервной системы (ЦНС), по сравнению с пациентами с лихорадочной и менингеальной формами КЭ, можно отнести более про-

должительную слабость ($31,6 \pm 3,4$ дня – $16,2 \pm 1,5$ дня; $p < 0,001$ и $31,6 \pm 3,4$ дня – $17,9 \pm 1,8$ дня; $p < 0,001$) и отсутствие аппетита ($14,7 \pm 2,2$ дня – $5,6 \pm 1$ день; $p < 0,001$ и $14,7 \pm 2,2$ – $6,2 \pm 0,8$; $p < 0,001$), а также наличие артралгий ($46,7 \pm 6,5\%$ – $29 \pm 5,5\%$; $p < 0,05$; $46,7 \pm 6,5\%$ – $22,2 \pm 6,3\%$; $p < 0,01$). Миалгии преобладали у пациентов с очаговыми формами по сравнению с больными лихорадочными формами ($50 \pm 6,5\%$ – $30 \pm 5,5\%$; $p < 0,05$) и сохранялись в постлихорадочном периоде болезни. Чаще, чем у лиц с менингеальной формой КЭ, у пациентов с очаговыми формами зарегистрировано тахипноэ ($11,1 \pm 4,7\%$ – $33,3 \pm 6,1\%$; $p < 0,01$), что, возможно, являлось одним из ранних симптомов поражения нервной системы. Бледность кожных покровов наблюдалась только у больных с менингеальной (4,4%) и очаговой формой (10%), что могло быть проявлением гипоксического состояния при тяжелых формах КЭ. Максимальная выраженность общеинфекционного синдрома у пациентов с очаговыми формами описана и другими авторами [1, 2, 15].

Головная боль наблюдалась у всех больных с менингеальной формой КЭ, у 93,3% – с очаговыми формами и у 92,8% – с лихорадочными. Однако у пациентов с менингеальной и очаговой формами инфекции, в отличие от пациентов с лихорадочной формой КЭ, головная боль сохранялась дольше ($15,8 \pm 1,1$ – $9,9 \pm 1$; $p < 0,001$; $13,3$ – $9,9 \pm 1$; $p < 0,05$), достоверно чаще беспокоили тошнота ($66,7 \pm 7\%$ – $33,3 \pm 5,7\%$; $p < 0,001$; $55 \pm 6,4\%$ – $33,3 \pm 5,7\%$; $p < 0,05$) и рвота ($46,7 \pm 4,4\%$ – $10,1 \pm 3,6\%$; $p < 0,001$; $45 \pm 6,5\%$ – $10,1 \pm 3,6\%$; $p < 0,001$). В 10,1% случаев при лихорадочной форме заболевания выявлялись симптомы менингизма. У пациентов с очаговой формой КЭ менингеальные симптомы встречались реже, чем у пациентов с менингеальной формой заболевания ($75 \pm 5,6\%$ – $95,6 \pm 3,1\%$; $p < 0,01$), но сохранялись значительно дольше ($8,1 \pm 1,4$ дня – $4,4 \pm 0,6$ дня; $p < 0,05$). Появление на этом фоне психопатологических симптомов характеризовало развитие тяжелых очаговых форм нейроинфекции.

В результате динамического наблюдения за показателями периферической крови выявлено, что у лиц с поражением вещества головного и/или спинного мозга в отличие от больных с лихорадочными и менингеальными формами в первые дни болезни (с 1-го по 5-й день) отмечалось более выраженное повышение лейкоцитов ($8,9 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ – $5,9 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,001$ и $8,9 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ – $7,2 \pm 0,5 \times 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$), высокие значения сегментоядерных нейтрофилов ($74 \pm 2,2\%$ – $62,2 \pm 2,2\%$; $p < 0,001$ и $74 \pm 2,2\%$ – $66,3 \pm 3,2\%$; $p < 0,05$), а также относительная лимфопения ($15,5 \pm 2\%$ – $24,9 \pm 2\%$; $p < 0,001$ и $15,5 \pm 2\%$ – $22,6 \pm 2,6\%$; $p < 0,05$). Подобная тенденция встречалась и в других работах [1, 15].

Сравнительный анализ ликвора выявил более выраженные изменения у пациентов с очаговой формой КЭ по сравнению с больными менингеальной формой: высокий уровень цитоза ($241,8 \pm 41,6$ кл/мкл – $104,2 \pm 17,6$ кл/мкл; $p < 0,01$) чаще нейтрофильного или смешанного характера ($51,9 \pm 9,6\%$ и $22,7 \pm 2,2\%$; $p < 0,05$), высокий уровень белка, сохраняющийся на протяжении всего острого периода ($0,67 \pm 0,05$ г/л – $0,48 \pm 0,07$ г/л; $p < 0,05$ в первые 10 дней болезни и $0,6 \pm 0,1$ г/л – $0,34 \pm 0,07$ г/л; $p < 0,05$ с 21-го по 40-й день). Наличие более выраженных изменений в спинномозговой жидкости при очаговой форме КЭ отмечают и другие авторы [1, 2, 15].

Клинические проявления неврологических нарушений у больных с очаговыми формами заболевания зависели от уровня поражения ЦНС. У пациентов с менингоэнцефалитической формой ($n=29$) одними из первых были симптомы мозжечковой дисфункции (41,4%), судороги (27,6%) и психопатологический синдром (62,1%). К концу первой недели заболевания, на $7,1 \pm 1,3$ дня, регистрировалось нарушение сознания (58,6%), после чего начиналось бурное развитие основного ядра неврологической симптоматики: центральных парезов (17,2%), поражения черепных нервов (62,1%), тремора (58,6%).

У пациентов с полиомиелитической формой КЭ ($n=9$) появление неврологических нарушений в виде вялых парезов наблюдалось у 6 больных только на $8,7 \pm 3,7$ дня, у остальных – на второй волне лихорадки, при этом миалгии предшествовали двигательной дисфункции только в 3 случаях. Сегментарные нарушения чувствительности встречались у 3 больных, мозжечковые симптомы – у 4.

К особенностям современного полиоэнцефалитического синдрома ряд авторов относят частое сочетанное поражение различных стволовых структур, что прослеживалось и среди наших больных [1].

У пациентов с полиоэнцефалитической формой ($n=9$) в 7 случаях на $2,9 \pm 0,7$ дня болезни развивался верхнестволовой синдром в виде глазодвигательных нарушений; очаговое поражение каудального отдела наблюдалось у 5 больных в более поздние сроки (на $8 \pm 2,3$ дня болезни). При этом в 4 случаях бульбарным изменениям предшествовало нарушение сознания и в 1 – психопатологическая симптоматика. Поражение всех отделов продолговатого мозга наблюдалось у 3 человек. У 7 больных развивался мозжечковый синдром.

Клиническая картина больных с полиоэнцефаломиелитической формой ($n=10$) КЭ характеризовалась ранним (на $6,9 \pm 0,8$ день болезни) и частым вовлечением в процесс черепных нервов бульбарной группы – у 7 пациентов, с развитием бульбарного синдрома – у 4, завершившимся в 1 случае летально. Нарушение сознания развивалось у 7 пациентов на $15,1 \pm 5,4$ день болезни, у 6 сопровождаясь психопатологическими расстройствами. На фоне вышеперечисленных симптомов у всех больных появлялись мозжечковый синдром (на $8,3 \pm 4,3$ день) и вялые парезы (на $10,4 \pm 3,7$ день), в 4 случаях в виде грубых нарушений с развитием тетрапареза и пареза мышц шеи. У половины обследованных атрофические изменения мышц появлялись уже в острый период. Миалгии предшествовали двигательной дисфункции только у 2 больных.

Некоторые ученые отмечают появление среди очаговых форм многоуровневого поражения ЦНС, которое приводит к тяжелому течению острого периода и завершается либо летальным исходом, либо формированием выраженных неврологических нарушений [1]. Среди обследованных нами больных многоуровневые очаговые формы КЭ наблюдались у 3 пациентов, в клинической картине которых выявлены различные комбинации симптомов поражения структур головного и спинного мозга.

Таким образом, решающую роль в исходе очаговых форм болезни играют активность и локализация патологического процесса в ЦНС. Тяжелое течение и неблагоприятный исход в ранние сроки заболевания обусловлен развитием полио-

энцефалитического синдрома с сочетанным поражением различных уровней стволовых структур и энцефалитическими нарушениями.

В последние годы формируется представление о первоочередной роли системы цитокинов врожденного и приобретенного иммунитета в защите организма от инфекций. Нами были изучены особенности цитокинового профиля у больных с разными формами КЭ в период разгара и реконвалесценции.

Как известно, цитокины определяют направление дифференцировки CD4-клеток в Th1-, Th2-клетки и соответственно тип иммунного ответа. Активация Th1, секретирующих IL-2, IL-18 ведет к стимуляции, главным образом, функций Т-лимфоцитов и макрофагов и к развитию клеточного типа ответа, тогда как синтез Th2 IL-6, IL-10 стимулирует преимущественно гуморальное звено иммунитета [16]. Избыточная активация какого-либо из типов Т-хелперных клонов может направить иммунный ответ по одному из путей развития [7].

Динамика цитокинов у пациентов с очаговыми формами заболевания ($n=27$) имела ряд особенностей. В острый период нейроинфекции была выявлена низкая концентрация ИЛ-18 по сравнению с показателями пациентов с лихорадочной формой ($377,59 \pm 44,1$ пг/мл и $505,8 \pm 33,6$ пг/мл; $p < 0,05$) и здоровых лиц ($377,59 \pm 44,1$ пг/мл и $526 \pm 52,1$ пг/мл; $p < 0,05$); в динамике уровень ИЛ-18 достигал нормальных значений и был достоверно выше, чем при лихорадочной форме ($532 \pm 52,1$ пг/мл и $376,61 \pm 34,9$ пг/мл, $p < 0,05$), что, вероятно, свидетельствовало об элиминации антигена и восстановлении факторов естественной резистентности организма.

В результате динамического наблюдения за Th2-цитокинами у пациентов с очаговой формой инфекции выявлено, что в острый период регистрировалась гиперпродукция ИЛ-6 по сравнению со здоровыми ($12,85 \pm 5,5$ пг/мл и $0,48 \pm 0,09$ пг/мл; $p < 0,05$) на фоне нормального уровня ИЛ-10 ($11,41 \pm 2,8$ пг/мл) с сохранением в динамике высокой концентрации ИЛ-6 ($1,44 \pm 0,4$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и пациентами с другими формами заболевания ($p < 0,05$) и низким уровнем ИЛ-10 по сравнению с группой контроля ($6,28 \pm 2,6$ пг/мл и $12,3 \pm 1,25$ пг/мл; $p < 0,05$). Высокий уровень ИЛ-6 многие авторы также относят к критериям тяжелого течения патологического процесса [6, 17].

В ходе исследования обнаружена корреляционная зависимость между концентрациями цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 ($r = 0,6$; $p < 0,001$), между уровнем лейкоцитов у больных и концентрацией ИЛ-10 ($r = 0,6$; $p < 0,001$), что соответствует законам саморегуляции. Поэтому преобладание ИЛ-10 в период разгара у пациентов с очаговыми формами заболевания ($11,41 \pm 2,8$ пг/мл) по сравнению с пациентами с лихорадочными ($4,71 \pm 1,4$ пг/мл, $p < 0,001$) и менингеальными ($3,71 \pm 1,5$ пг/мл, $p < 0,001$) формами, характеризует направленность ИЛ-10 на подавление избыточной продукции провоспалительных цитокинов и ограничение воспалительной реакции. Некоторые исследователи выявили у пациентов с очаговыми формами КЭ повышение уровня цитокина ИЛ-10 к периоду реконвалесценции [6]. Противоречивые результаты могут быть обусловлены разным возрастным составом групп, а также влиянием региональных климато-географических условий на течение заболевания.

Недостаточную активность Th1-цитокинов в период разгара у пациентов с очаговыми формами нейроинфекции отмечают и другие авторы [6, 8].

У больных с менингеальной формой КЭ (n=14) в период разгара также регистрировалось незначительное повышение ИЛ-2 ($29,5 \pm 2,8$ пг/мл). При повторном исследовании уровня ИЛ-2, как и у пациентов с очаговыми формами, выявлено снижение концентрации цитокина ($27,5 \pm 3,2$ пг/мл). Уровень ИЛ-18 на протяжении всего инфекционного процесса оставался стабильным – $459,67 \pm 67,3$ пг/мл в период разгара клинических проявлений и $429,64 \pm 66,1$ пг/мл при повторном исследовании.

У пациентов с лихорадочной формой (n=31) в период разгара наблюдалось достоверно высокое содержание ИЛ-2 по сравнению с контрольными значениями ($31,9 \pm 2,1$ пг/мл и $26,6 \pm 1,66$ пг/мл; $p < 0,05$) и нормальный уровень ИЛ-18 ($505,8 \pm 33,6$ пг/мл). В динамике заболевания было обнаружено дальнейшее увеличение концентрации ИЛ-2 ($33,87 \pm 3,3$ пг/мл) и значительное снижение уровня ИЛ-18 ($376,61 \pm 34,9$ пг/мл) по сравнению с пациентами с очаговой формой заболевания ($p < 0,05$) и донорами ($p < 0,05$).

Другие авторы также отмечают, что динамика Th1-цитокинов у больных с лихорадочными и менингеальными формами существенно не изменялась или регистрировалась тенденция к их увеличению, больше выраженная при лихорадочных формах [6].

Изменения со стороны Th2-цитокинов у пациентов с лихорадочной и менингеальной формами нейроинфекции в остром периоде характеризовались высокими значениями провоспалительного цитокина ИЛ-6 ($5,06 \pm 2,1$ пг/мл и $5,5 \pm 2,7$ пг/мл, соответственно) и дефицитом ИЛ-10 ($4,71 \pm 1,4$ пг/мл и $3,71 \pm 1,5$ пг/мл). В период ранней реконвалесценции регистрировалось значительное снижение уровня ИЛ-6 ($1,03 \pm 0,4$ пг/мл и $0,43 \pm 0,1$ пг/мл, соответственно). Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови больных с лихорадочной формой КЭ к периоду реконвалесценции не отличалась от показателей группы контроля ($10,74 \pm 6$ пг/мл). У пациентов с менингеальной формой заболевания уровень ИЛ-10 в период реконвалесценции был ниже, чем у доноров ($4 \pm 1,4$ пг/мл и $12,3 \pm 1,25$ пг/мл; $p < 0,001$).

Таким образом, проведенные исследования установили отчетливую зависимость изменений в цитокиновом профиле сыворотки крови больных от формы и периода заболевания. Системный цитокиновый ответ Th1-типа в остром периоде выражен у больных лихорадочной и менингеальной формами КЭ. При очаговой форме инфекции в начальную стадию наблюдается дефицит наиболее эффективного в отношении вирусов клеточно-опосредованного иммунитета с активацией его только в фазу выздоровления. Полученные данные могут быть использованы в качестве дополнительных прогностических критериев течения заболевания.

Выводы

1. В последние годы в Кировской области наблюдается высокий удельный вес очаговых форм КЭ. Наиболее неблагоприятными регионами в отношении развития тяжелых форм заболевания являются районы области, относящиеся к подзонам средней и южной тайги.

2. Клинико-эпидемиологическими особенностями очаговых форм нейроинфекции являются: отсутствие факта присасывания клеща или множественные укусы клещей, возраст старше 60 лет, наличие сопутствующей хронической патологии, отсутствие экстренной специфической профилактики, появление на первой неделе заболевания психопатологических симптомов и тахипноэ; лейкоцитоз и относительная лимфопения в периферической крови; высокий уровень белка и нейтрофильный плеоцитоз в ликворе.

3. В качестве прогностически неблагоприятных иммунологических маркеров развития очаговой формы КЭ можно выделить низкое значение ИЛ-18 в фазу разгара заболевания и высокий уровень ИЛ-6 на протяжении всего острого периода.



ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале: клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Екатеринбург. 2009. С. 47.
2. Утенкова Е.О. Природно-очаговые инфекции в Волго-Вятском регионе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Омск. 2009. С. 37.
3. Fomsgaard A., Christiansen C.B., Bodker R. First identification of tick-borne encephalitis in Denmark outside of Bornholm. Eurosurveillance. 2009. № 36. V. 14.
4. Толоконская Н.П., Спиридонова Э.А., Казакова Ю.В. и др. К вопросу о формировании очаговых форм клещевого энцефалита. Тез. докл. Всероссийской науч. конф. Москва. 2007. 15-16 ноября. С. 122-123.
5. Бондаренко А.Л., Е.Л. Конякова, Е.Г. Тихомолова и др. Клиническая характеристика клещевого энцефалита в Кировской области. Инфекционные болезни. 2010. Т. 8. № 1. С. 83-87.
6. Бедарева Т.Ю., Попонникова Т.В., Доблер Г. и др. Особенности цитокинового статуса при клещевых нейроинфекциях у детей. Медицина в Кузбассе. 2008. № 5. С. 13-18.
7. Тер-Багдасарян Л.В. Прогностическое значение иммунологических показателей в ранней дифференциальной диагностике клинических форм клещевого энцефалита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск. 2002. С. 22.
8. Лагерева Ю.Г. Особенности цитокинового профиля Т-лимфоцитов при клещевом энцефалите и лайм-боррелиозе: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Екатеринбург. 2006. С. 23.
9. Karen L., Johnson N. et al. Transcriptional Upregulation of SOCS 1 and Suppressors of Cytokine Signaling 3 mRNA in the Absence of Suppressors of Cytokine Signaling 2 mRNA After Infection with West Nile Virus or Tick-Borne Encephalitis Virus. Vector-borne and zoonotic diseases. 2010. № 7. V. 10.
10. Лихачева Т.В. Распространение и эпидемическое проявление клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов: сравнительный анализ на примере Удмуртии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва. 2004. С. 21.
11. Щучинова Л.Д. Эпидемиологический надзор и контроль инфекций, передающихся клещами в Республике Алтай: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск. 2009. С. 18.
12. Болотин Е.И., Болотин Е.И., Горковенко Л.Е. Некоторые аспекты изучения структуры и функционирования очагов клещевого энцефалита юга Дальнего Востока. Паразитология. 1998. № 1. С. 32-37.
13. Надеждина М.В. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита, оптимизация лечения в остром периоде: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва. 2001. С. 40.
14. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: течение и исходы при использовании с лечебной и профилактической целью препаратов антител: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь. 2002. С. 35.
15. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Новосибирск: Государственная медицинская академия МЗ РФ. 2001. С. 360.
16. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета. Иммунология. 1995. № 3. С. 30-43.
17. Тимофеев А.В., Кондратьева Я.Ю., Орловский В.Г. и др. Изучение связи тяжести течения заболевания с концентрацией ИЛ-2 и ИЛ-6 в сыворотках крови больных клещевым энцефалитом. Терапевтический архив. 2002. № 11. С. 22-23.