

Т.Ю. Бедарева¹, Т.В. Попонникова²,
Г.Ю. Галиева¹, Т.Н. Вахрамеева³

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОСТРОГО ПЕРИОДА ИНФЕКЦИЙ, ПЕРЕДАЮЩИХСЯ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ, У ДЕТЕЙ

1ГУЗ Кемеровская областная клиническая больница, Кемерово;
2ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, Кемерово;
3МУЗ Детская клиническая больница №7, Кемерово

Клещевой энцефалит и иксодовый боррелиоз, передающиеся с укусом клещей рода *Ixodes*, широко распространены на территории Сибири. Ежегодно, среди заболевших дети составляют до 20 - 30% [2, 3, 10], однако, сложившаяся в последние десятилетия система профилактики, диагностики и лечения инфекций не ориентирована на особенности иммунопатогенеза заболеваний у детей, что требует совершенствования с учётом современных представлений.

Цитокины, продуцируемые клетками иммунной системы и выполняющие функции её медиаторов, обеспечивающие межклеточную кооперацию, позитивную и негативную иммунорегуляцию играют важную роль в формировании иммунного ответа [9]. Результаты работ по изучению роли дисбаланса продукции цитокинов на течение клещевых инфекций противоречивы и не раскрывают разнообразие клинических проявлений заболевания [4, 7, 11, 13, 14]. Исследования особенностей цитокинового статуса у детей с инфекциями, передаваемыми с укусом клеща немногочисленны [1, 5, 6], а на примере микстинфекций с поражением нервной системы не проводились.

Цель исследования - изучение клинико-патогенетических особенностей острого периода инфекций, передающихся с укусом клеща, у детей.

Материал и методы. Группу исследования

составили 199 больных с различными клиническими формами серологически подтверждённых клещевых инфекций, находившихся на лечении в клинике неврологии Кемеровской государственной медицинской академии в период эпидемических сезонов 2004-2009гг.

Материалом для исследования явилась сыворотка периферической крови. Забор материала для проведения серологического исследования и определения концентрации цитокинов осуществлялся из локтевой вены в период разгара клинических проявлений (в первые 3 - 6 дней болезни) и через 14 дней.

Определение специфических антител (IgG, IgM) к *B.burgdorferi* и вирусу клещевого энцефалита в парных сыворотках крови проводилось методом ИФА при помощи стандартных диагностических наборов.

Определение концентрации цитокинов – интерферон- α (ИФН- α), ИФН- γ , интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-1Ra, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, фактор некроза опухоли (ФНО- α) в сыворотке 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. Учёт результатов производили на иммуноферментном анализаторе "Униплан" (Россия). Количество выражали в пикограммах на миллилитр (pg/ml).

Результаты и обсуждение. Средний возраст больных составил $8,1 \pm 0,3$ года (от 1 до 15 лет). При этом возраст мальчиков – $8,8 \pm 0,4$ года, девочек – $6,8 \pm 0,7$ лет ($t = -3,0$, $p < 0,01$). В возрастной структуре больных преобладали дети 4 - 7 лет – 66 (33,2%). Детей 8 - 12 лет в группе исследования - 63 (31,7%), пубертатного периода – 56 (28,1%), детей раннего возраста - 14 (7%).

Этиологическая структура представлена клещевым энцефалитом - 81 больной (40,7%), иксодовым клещевым боррелиозом - 79 (39,7%), и их сочетанием – 39 (19,6%). Лихорадочная форма клещевого энцефалита диагностирова-

на у 31 ребёнка (38,3%), менингеальная форма - у 31 (38,3%), менингоэнцефалитическая форма - у 19 (23,4%). В структуре иксодового клещевого боррелиоза доминирующим был общинфекционный синдром (70 детей, 88,6%). Невропатия лицевого нерва встречалась у 4 детей (5,1%), серозный менингит - у 5 человек (6,3%). Лихорадочная форма микстинфекции выявлена у 16 детей (41%), менингеальная форма - у 14 (35,9%), менингоэнцефалитическая - у 9 (23,1%).

В результате проведенного исследования в группе больных с лихорадочной формой иксодового боррелиоза выявлено повышение уровня ИЛ-1 α до $424,2 \pm 187$ pg/ml в сравнении с группой контроля - $273,1 \pm 102,9$ pg/ml, с последующим снижением по мере клинического выздоровления до $134,8 \pm 101,1$ pg/ml. В случае невропатии лицевого нерва боррелиозной этиологии повышение уровня данного цитокина было незначительным - $284,2 \pm 124,2$ pg/ml ($p > 0,05$). В динамике заболевания концентрация ИЛ-1 α несколько снижалась - $256,2 \pm 167,8$ pg/ml. При менингеальной форме иксодового клещевого боррелиоза концентрация ИЛ-1 α в сыворотке крови составляла $268 \pm 98,1$ pg/ml в дебюте заболевания и $274,3 \pm 116,2$ pg/ml при повторном исследовании.

Уровень ИЛ-1 α при лихорадочной форме клещевого энцефалита несколько снижался в период разгара заболевания ($167,0 \pm 131$ pg/ml, $p > 0,05$) с незначительным повышением к периоду клинического выздоровления ($171,9 \pm 109$ pg/ml, $p > 0,05$). Менингеальная форма клещевого энцефалита также протекала на фоне снижения уровня концентрации данного цитокина в разгар клинических проявлений ($178,0 \pm 127$ pg/ml) с повышением в динамике заболевания ($198,3 \pm 112,1$ pg/ml). При менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита выявлено изменение цитокинового профиля в виде снижения ИЛ-1 α до $116,1 \pm 91,1$ pg/ml с незначительным повышением, не достигающим уровня контрольной группы в динамике - $138,2 \pm 14,1$ pg/ml ($p > 0,05$).

В случае общинфекционного синдрома микстинфекции уровень ИЛ-1 α был стабилен в течение всего периода заболевания ($271,9 \pm 179$ pg/ml и $274,9 \pm 156,1$ pg/ml, $p > 0,05$). При менингеальной форме микстинфекции выявлено снижение уровня ИЛ-1 α в дебюте заболевания ($254 \pm 145,1$ pg/ml, $p > 0,05$) с повышением к 16 - 18 дню заболевания ($267,3 \pm 187,9$ pg/ml, $p > 0,05$), не достигая уровня группы контроля. Менингоэнцефалитическая форма микстинфекции протекала на фоне незначительного снижения концентрации ИЛ-1 α в дебюте заболевания ($152,4 \pm 82,1$ pg/ml, $p > 0,05$), без значительной динамики при повторном исследовании ($182,3 \pm 76,1$ pg/ml, $p > 0,05$).

В настоящем исследовании выявлена корреляция уровня провоспалительного цитокина ИЛ-1 α , являющегося индуктором синтеза острофазовых белков (фибриноген, С-реактивный белок, α 1-антитрипсин, сывороточный амилоид-А и др.) и выраженности температурной реакции у больных с лихорадочной формой клещевой инфекции ($p < 0,05$).

Увеличение уровня концентрации ИЛ-1Ra выше показателей контрольной группы ($20,0 \pm 12,4$ pg/ml) выявлено у всех больных. В группе пациентов с общинфекционным синдромом иксодового боррелиоза уровень ИЛ-1Ra достигал $3736,8 \pm 463,2$ pg/ml, снижаясь до $2677,3 \pm 578$ pg/ml в динамике заболевания. Невропатия лицевого нерва боррелиозной этиологии протекала на фоне повышения ИЛ-1Ra в дебюте заболевания до $2425,9 \pm 1267,4$ pg/ml без динамики при повторном исследовании - $2214 \pm 897,1$ pg/ml. В разгар клинических проявлений менингеальной формы иксодового боррелиоза уровень данного цитокина повышался до $2802,3 \pm 1098,2$ pg/ml, в дальнейшем снижаясь до $2174,3 \pm 1079,1$ pg/ml.

При лихорадочной форме клещевого энцефалита выявлено повышение уровня ИЛ-1Ra в дебюте заболевания ($2710,5 \pm 1204,3$ pg/ml) и уменьшение его концентрации в периоде ранней реконвалесценции ($467,9 \pm 234,8$ pg/ml). Менингеальная форма клещевого энцефалита

сопровождалась увеличением концентрации ИЛ-1Ra в динамике заболевания с $3493,2 \pm 394,6$ pg/ml до $3876,5 \pm 649,6$ pg/ml. Максимальные значения данного показателя получены в группе пациентов с менингоэнцефалитической формой клещевого энцефалита - $4869,3 \pm 112,1$ pg/ml с тенденцией к повышению в динамике заболевания - $5028,3 \pm 406,1$ pg/ml ($p > 0,05$).

Уровень ИЛ-1Ra при лихорадочной форме микстинфекции оставался стабильным в течение всего периода заболевания - $4619,9 \pm 81,5$ pg/ml в период разгара и $4522,8 \pm 171,3$ pg/ml в периоде клинического выздоровления. При менингеальной форме микстинфекции концентрация данного цитокина составляла $3416,7 \pm 804,3$ в дебюте заболевания и $3293,4 \pm 858,2$ pg/ml в динамике заболевания. При менингоэнцефалитической форме микстинфекции выявлен максимальный уровень ИЛ-1Ra - $5721 \pm 768,3$ pg/ml в дебюте заболевания и $5974,3 \pm 1205,7$ при повторном исследовании.

В результате настоящего исследования содержание провоспалительного цитокина ИЛ-1 α в группе контроля достоверно выше в сыворотке крови детей 4 - 7 лет. Следует отметить, что у девочек в группе контроля концентрация ИЛ-1 α выше, чем у мальчиков ($t=5,6$, $p=0,001$), однако у детей с инфекциями, передающимися с укусом клеща, подобных результатов не обнаружено. Таким образом, выявленные 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 клещевом энцефалите, протекающем в виде менингеальной формы, и менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита и микстинфекции выявлено увеличение концентрации ИЛ-1Ra в дебюте заболевания и при повторном исследовании. При других клинических формах выявлено уменьшение концентрации данного цитокина в динамике заболевания, не достигающее нор-

мальных значений.

При общенфекционном синдроме боррелиозной этиологии концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови в период разгара повышалась относительно нормы ($251,3 \pm 0,5$ pg/ml) до $314,9 \pm 19,1$ pg/ml ($p < 0,05$). По мере регресса симптомов интоксикации уровень ИЛ-6 снижался до $262,2 \pm 9,2$ pg/ml. Невропатия лицевого нерва протекала на фоне увеличения концентрации ИЛ-6 в разгар заболевания до $301,1 \pm 11,2$ pg/ml, не достигая уровня контрольной группы при повторном исследовании - $288,1 \pm 15,1$ pg/ml. Подобные результаты получены и в случае менингеальной формы иксодового боррелиоза - $302,6 \pm 11,8$ pg/ml и $286,2 \pm 9,8$ pg/ml.

При лихорадочной форме клещевого энцефалита уровень ИЛ-6 не отличался от показателя в контрольной группе на всем протяжении болезни ($250,3 \pm 0,9$ pg/ml и $247,1 \pm 1,1$ pg/ml, $p > 0,05$). При клещевом энцефалите, протекающем в виде менингеальной формы, выявлено повышение уровня ИЛ-6 ($257,9 \pm 6,9$ pg/ml, $p > 0,05$), с последующим снижением в динамике заболевания до уровня группы контроля ($251,3 \pm 0,8$ pg/ml). Менингоэнцефалитическая форма клещевого энцефалита протекала на фоне нормальных показателей содержания ИЛ-6 в дебюте заболевания ($248,9 \pm 5,4$ pg/ml). Отличительной чертой этой формы клещевого энцефалита явилось увеличение концентрации данного цитокина в динамике ($272,9 \pm 1,9$ pg/ml, $p < 0,05$).

При общенфекционном синдроме микстинфекции уровень ИЛ-6 повышался до $308,9 \pm 11,2$ pg/ml ($p < 0,05$), в дальнейшем снижаясь до $259,5 \pm 7,9$ pg/ml. Менингеальная форма микстинфекции протекала без изменения концентрации ИЛ-6 в течение заболевания - $313,6 \pm 13,2$ pg/ml в дебюте заболевания и $301,9 \pm 11,2$ pg/ml при повторном исследовании. При менингоэнцефалитической форме микстинфекции выявлено повышение концентрации провоспалительного цитокина с $261,4 \pm 3,7$ pg/ml в первые дни заболевания до $279,4 \pm 5,1$ pg/ml при повторном исследовании.

Необходимо отметить, что уровень ИЛ-6 при всех этиологических вариантах и клинических формах клещевых инфекций в период разгара заболевания выше в сыворотке крови детей до 3 лет ($p < 0,05$). При этом, выявлена обратная корреляция выраженности общемозговых симптомов (интенсивная головная боль, тошнота, рвота, нарушение сознания различной степени тяжести) и возраста пациентов ($p < 0,05$).

Известно, что экзогенное введение гидрокортизона или дексаметазона ингибирует повышение содержания ИЛ-6 в крови [8]. Данный феномен, вероятно, можно использовать в случае менингоэнцефалитической формы инфекции, протекающей с повышением уровня провоспалительных цитокинов, в том числе ИЛ-6 в динамике заболевания, что особенно актуально для детей раннего возраста.

При лёгком течении инфекций, передающихся с укусом клеща (лихорадочная форма клещевого энцефалита и микстинфекции, невралгия лицевого нерва и общинфекционный синдром боррелиозной этиологии), выявлена корреляция повышения уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, оказывающего системное действие, и выраженности общинфекционного синдрома в дебюте заболевания ($p < 0,05$).

Концентрация ИЛ-8 в сыворотке крови контрольной группы составила $99,8 \pm 22,7$ pg/ml. Общинфекционный синдром боррелиозной этиологии протекал на фоне повышения уровня ИЛ-8 в разгар заболевания ($180,3 \pm 47,5$ pg/ml, $p < 0,05$) с незначительным повышением в динамике ($190 \pm 36,1$ pg/ml). При невралгии лицевого нерва боррелиозной этиологии выявлено увеличение концентрации ИЛ-8 в дебюте заболевания ($167,2 \pm 25,9$ pg/ml) и при повторном исследовании ($183 \pm 21,1$ pg/ml). При менингеальной форме боррелиоза концентрация данного цитокина в разгар заболевания и к периоду клинического выздоровления не отличалась от показателей группы контроля ($95,8 \pm 15,1$ pg/ml и $92,6 \pm 9,4$ pg/ml в динамике заболевания, $p > 0,05$).

Лихорадочная и менингеальная форма клещевого энцефалита протекали на фоне уменьшения концентрации ИЛ-8 в дебюте заболевания ($40,6 \pm 4,3$ pg/ml и $67,1 \pm 8,6$ pg/ml), с незначительным повышением в динамике ($53,9 \pm 2,1$ pg/ml и $85,2 \pm 12,1$ pg/ml соответственно). При менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита уровень ИЛ-8 оставался стабильным в течение всего периода заболевания ($71,2 \pm 6,5$ pg/ml и $68,4 \pm 5,7$ pg/ml).

При общинфекционном синдроме микстинфекции уровень ИЛ-8 не отличался от группы контроля ($96,9 \pm 19,1$ pg/ml и $88,2 \pm 8,3$ pg/ml в динамике заболевания). Менингеальная форма микстинфекции протекала на фоне повышения концентрации ИЛ-8 в период разгара ($124,7 \pm 32,5$ pg/ml), без изменения в дальнейшем ($139,2 \pm 14,9$ pg/ml). При менингоэнцефалитической форме микстинфекции уровень ИЛ-8 незначительно повышался в течение заболевания ($116 \pm 19,7$ pg/ml и $128,4 \pm 24,7$ pg/ml).

Уровень провоспалительного цитокина ИЛ-10 в группе контроля составил $1,4 \pm 0,4$ pg/ml. При общинфекционном синдроме боррелиозной этиологии концентрация ИЛ-10 повышалась до $17,1 \pm 2,9$ pg/ml ($p < 0,05$), снижаясь в динамике заболевания до $3,1 \pm 0,23$ pg/ml. При невралгии лицевого нерва концентрация ИЛ-10 составляла $14,1 \pm 2,3$ pg/ml в период разгара, снижаясь до $1,6 \pm 1,2$ pg/ml к периоду клинического выздоровления. При менингеальной форме иксодового боррелиоза выявлено уменьшение концентрации ИЛ-10 в динамике заболевания с $11,9 \pm 2,5$ pg/ml до $1,8 \pm 0,9$ pg/ml при повторном исследовании.

При лихорадочной форме клещевого энцефалита выявлено повышение уровня ИЛ-10 ($2,2 \pm 0,2$ pg/ml, $p < 0,05$), с последующим снижением не достигающим уровня группы контроля ($2 \pm 0,3$ pg/ml). Концентрация ИЛ-10 в сыворотке крови больных при менингеальной форме клещевого энцефалита повышалась в дебюте заболевания ($3,6 \pm 0,7$ pg/ml), и снижалась к периоду клинического выздоровления ($1,9 \pm 0,9$ pg/ml). В случае менингоэнцефалитической

формы клещевого энцефалита в первые дни болезни уровень ИЛ-10 несколько превышал норму ($3,3 \pm 0,8$ pg/ml), однако в динамике выявлено его значительное увеличение ($16,2 \pm 1,1$ pg/ml, $p < 0,05$).

Микстинфекция в виде общинфекционного синдрома и менингеальной формы также протекала на фоне увеличения концентрации ИЛ-10 в первые дни болезни ($13,4 \pm 4,1$ pg/ml и $12,1 \pm 3,2$ pg/ml соответственно, $p < 0,05$), с последующим снижением, не достигающим нормальных значений ($4,8 \pm 0,8$ pg/ml и $6,1 \pm 1,3$ pg/ml). При менингоэнцефалитической форме микстинфекции выявлено повышение уровня ИЛ-10 в динамике заболевания с $7,8 \pm 1,6$ pg/ml до $13,4 \pm 2,1$ pg/ml ($p < 0,05$).

Концентрация ИЛ-12 в группе контроля составила $0,01 \pm 0,001$ pg/ml. Общинфекционный синдром боррелиозной этиологии протекал без изменения уровня ИЛ-12 в динамике заболевания ($0,3 \pm 0,2$ pg/ml, $p > 0,05$). При невралгии лицевого нерва боррелиозной этиологии уровень ИЛ-12 достигал $6,2 \pm 0,7$ pg/ml в разгар заболевания, снижаясь до $0,4 \pm 0,3$ pg/ml к периоду клинического выздоровления. Менингеальная форма иксодового боррелиоза протекала без изменения уровня данного цитокина в динамике заболевания – $0,2 \pm 0,1$ pg/ml.

Отличительной чертой лихорадочной формы клещевого энцефалита явилось увеличение уровня ИЛ-12 с $0,2 \pm 0,1$ pg/ml до $10 \pm 0,8$ pg/ml в динамике заболевания. В группе больных с менингеальной формой клещевого энцефалита выявлено увеличение концентрации ИЛ-12 до $9,8 \pm 7,6$ pg/ml в разгар заболевания, с последующим снижением до $2,4 \pm 2$ pg/ml. Менингоэнцефалитическая форма клещевого энцефалита протекала на фоне повышения уровня ИЛ-12 до $2,1 \pm 0,8$ pg/ml в дебюте заболевания, и снижения в динамике заболевания до $0,6 \pm 0,2$ pg/ml.

При общинфекционном синдроме микстинфекции выявлено увеличение уровня данного цитокина в период разгара – $16,5 \pm 2,8$, со снижением к периоду клинического выздоровле-

ния – $7,1 \pm 2,0$ pg/ml. При менингеальной форме выявлено максимальное повышение уровня данного цитокина – $16,5 \pm 2,8$ pg/ml ($p < 0,05$), и снижение его в динамике заболевания – $5,5 \pm 1,1$ pg/ml. При менингоэнцефалитической форме микстинфекции уровень ИЛ-12 повышался в дебюте заболевания до $3,2 \pm 0,4$ pg/ml ($p < 0,05$), снижаясь до $0,4 \pm 0,2$ pg/ml при повторном исследовании.

ИФН- α в сыворотке крови контрольной группы присутствовал в низких концентрациях ($0,01 \pm 0,001$ pg/ml). При общинфекционном синдроме боррелиозной этиологии отмечено значительное повышение данного показателя ($47,1 \pm 15,2$ pg/ml) с тенденцией к последующему снижению в периоде ранней реконвалесценции ($32 \pm 17,2$ pg/ml). При невралгии лицевого нерва боррелиозной этиологии уровень ИФН- α достигал $5,3 \pm 1,9$ pg/ml, с незначительным снижением к периоду клинического выздоровления – $3,4 \pm 1,3$ pg/ml. В группе больных с менингеальной формой иксодового боррелиоза выявлено повышение уровня ИФН- α в период разгара ($25,1 \pm 6,2$ pg/ml) и уменьшение в течение заболевания ($12,8 \pm 4,1$ pg/ml).

Лихорадочная форма клещевого энцефалита протекала без изменения уровня ИФН- α в течение заболевания – $1,7 \pm 0,2$ pg/ml в дебюте и $1,7 \pm 0,9$ pg/ml при повторном исследовании. При менингеальной форме клещевого энцефалита незначительное повышение уровня ИФН- α было стабильным в течение заболевания – $1,6 \pm 0,9$ pg/ml в период разгара клинических проявлений и $1,6 \pm 0,8$ pg/ml при повторном исследовании. При менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита уровень ИФН- α достигал $15,5 \pm 1,9$ pg/ml, с незначительным ($p > 0,05$) уменьшением в динамике заболевания – $14,7 \pm 1,1$ pg/ml.

При микстинфекции в сыворотке крови больных выявлен высокий уровень ИФН- α с первых дней болезни – $14,7 \pm 2,3$ pg/ml при лихорадочной форме и $11 \pm 1,2$ pg/ml при менингеальной, снижаясь по мере регресса клинических симптомов до $6,5 \pm 1,1$ pg/ml и $5,1 \pm 1,3$ pg/ml.

ml соответственно. При менингоэнцефалитической форме микстинфекции концентрация ИФН-α повышалась до 12,3±0,9 pg/ml в период разгара, без динамики в течение заболевания – 11,9±2,1 pg/ml.

Интересным представляется тот факт, что концентрация ИФН-α больше у девочек (10,4±3,2 pg/ml), чем у мальчиков (1,9±1,2 pg/ml) в остром периоде инфекций, передающихся с укусом клеща (p<0,05).

Динамика концентрации ИФН-γ также варьировала в зависимости от этиологического варианта и клинической формы заболевания. При общинфекционном синдроме боррелиозной этиологии отмечено значительное повышение содержания ИФН-γ в крови (204±40,8 pg/ml, p<0,05) в сравнении с группой контроля – 37,3±6,4 pg/ml, со снижением в динамике заболевания (123,8±13,6 pg/ml). Максимальная концентрация цитокина выявлена в дебюте невралгии лицевого нерва – 451,9±46,1 pg/ml. К периоду клинического выздоровления концентрация ИФН-γ достигала 234±46,1 pg/ml. При менингеальной форме иксодового боррелиоза уровень ИФН-γ составлял 224,7±32,8 pg/ml в разгар заболевания и 39,5±6,9 pg/ml в динамике.

Лихорадочная форма клещевого энцефалита протекала на фоне стабильного уровня ИФН-γ – 52,1±12,1 pg/ml в день обращения и 50,8±8,2 pg/ml к периоду клинического выздоровления. При менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита уровень ИФН-γ несколько повышался в период разгара клинических про-

явлений (76,8±16,2 pg/ml), с тенденцией к снижению в течение заболевания (54,1±2,9 pg/ml). Менингеальная форма клещевого энцефалита сопровождалась повышением уровня данного цитокина в дебюте заболевания (214,5±10,3 pg/ml). При повторном исследовании концентрация ИФН-γ в сыворотке крови уменьшалась, приближаясь к показателям группы контроля (43,1±10,4 pg/ml).

Повышение концентрации ИФН-γ выявлено у пациентов в дебюте лихорадочной формы микстинфекции (245±13,7 pg/ml). При повторном исследовании концентрация данного цитокина достигала уровня группы контроля (46±16,1 pg/ml). Менингеальная форма микстинфекции сопровождалась повышением уровня ИФН-γ в период максимальной выраженности клинических проявлений (234,9±10,2 pg/ml), со снижением к периоду ранней реконвалесценции (45±9,8 pg/ml). При менингоэнцефалитической форме микстинфекции концентрация ИФН-γ составляла 101,5±24,1 pg/ml в период разгара и 82,6±7,7 pg/ml 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. Интересен тот факт, что дети 4 - 7 лет страдают клещевым энцефалитом реже (16,7%), чем иксодовым боррелиозом (61,1%) и микстинфекцией (22,2%) (рис. 1).

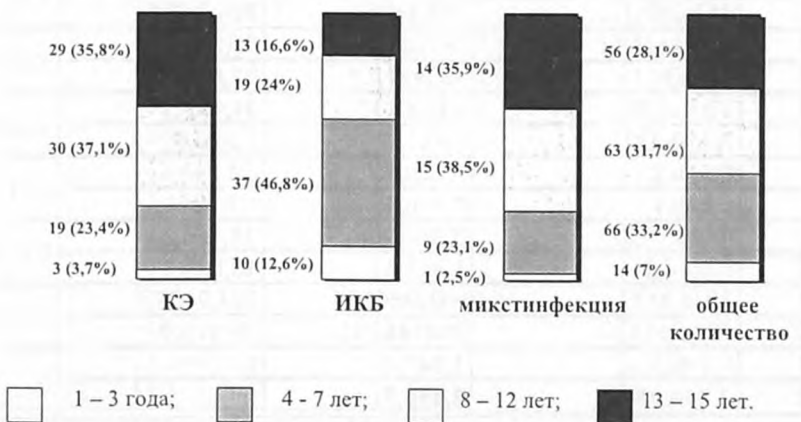


Рис. 1. Возрастная структура обследованных детей

ФНО-α в группе контроля выявлен не был. При общинфекционном синдроме иксодового боррелиоза уровень ФНО-α повышался в течение заболевания с $0,9 \pm 0,5$ pg/ml до $2,3 \pm 0,9$ pg/ml. Невропатия лицевого нерва боррелиозной этиологии также сопровождалась повышением уровня данного цитокина в динамике заболевания - $1,8 \pm 1,1$ pg/ml и $2,4 \pm 0,7$ pg/ml при повторном исследовании. При менингеальной форме иксодового боррелиоза в сыворотке крови ФНО-α не определялся.

Тихорадочная форма клещевого энцефалита протекала на фоне повышения уровня цитокина с $0,2 \pm 0,1$ pg/ml в дебюте заболевания до $4,8 \pm 0,5$ pg/ml в периоде клинического выздоровления. Уровень ФНО-α при менингеальной форме клещевого энцефалита в дебюте заболевания составил $1,2 \pm 0,8$ pg/ml, несколько увеличиваясь по мере регресса клинических симптомов заболевания - $2,0 \pm 0,9$ pg/ml. Менингоэнцефалитическая форма клещевого энцефалита сопровождалась стабильным уровнем ФНО-α в течение всего периода заболевания - $1,2 \pm 0,5$ pg/ml и $1,8 \pm 0,7$ pg/ml при повторном

исследовании.

Микстинфекция в виде общинфекционного синдрома протекала на фоне стабильного уровня ФНО-α ($3,1 \pm 0,9$ pg/ml в дебюте заболевания и $3,3 \pm 1,1$ pg/ml при повторном исследовании). При менингеальной форме концентрация ФНО-α также оставалась стабильной в течение всего периода заболевания ($3,7 \pm 1,2$ pg/ml и $3,8 \pm 0,8$ pg/ml, $p > 0,05$). При менингоэнцефалитической форме микстинфекции выявлен максимальный уровень ФНО-α в первые дни ($4,1 \pm 1,2$ pg/ml), без динамики в течение заболевания ($4,2 \pm 0,8$ pg/ml).

Одним из свойств ИЛ-6 является ингибирующее влияние на продукцию макрофагами ИЛ-1 и ФНО-α, обладающего проапоптогенным действием [8]. Этот механизм, вероятно, может служить фактором, способствующим возникновению хронического течения процесса, т.к. уровень ИЛ-6 повышается в динамике менингоэнцефалитической формы инфекций, риск развития хронического течения заболевания после которой выше [12].

Таблица 1

Содержание цитокинов (pg/ml) в сыворотке крови пациентов в динамике острого периода иксодового клещевого боррелиоза

клиническая форма		общинфекционный синдром	невропатия лицевого нерва	менингеальная форма	контроль
ИЛ-1	1	$424,2 \pm 187$	$284,2 \pm 124,2$	$268 \pm 98,1$	$273,1 \pm 102,9$
	2	$134,8 \pm 101,1$	$256,2 \pm 167,8$	$274,3 \pm 116,2$	
ИЛ-1Ra	1	$3736,8 \pm 463,21$	$2425,9 \pm 1267,4$	$2802,3 \pm 1098,2$	$20 \pm 12,4$
	2	$2677,3 \pm 578,12$	$2214 \pm 897,1$	$2174,3 \pm 1079,1$	
ИЛ-6	1	$314,9 \pm 19,11$	$301,1 \pm 11,2$	$302,6 \pm 11,8$	$251,3 \pm 0,5$
	2	$262,2 \pm 9,212$	$288,1 \pm 15,1$	$286,2 \pm 9,8$	
ИЛ-8	1	$180,3 \pm 47,51$	$167,2 \pm 25,9$	$95,8 \pm 15,1$	$99,8 \pm 22,7$
	2	$190 \pm 36,11$	$183 \pm 21,1$	$92,6 \pm 9,4$	
ИЛ-10	1	$17,1 \pm 2,91$	$14,1 \pm 2,3$	$11,9 \pm 2,5$	$1,4 \pm 0,4$
	2	$3,1 \pm 0,232$	$1,6 \pm 1,2$	$1,8 \pm 0,9$	
ИЛ-12	1	$0,3 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,7$	$0,1$	$0,01 \pm 0,001$
	2	$0,3 \pm 0,1$	$0,4 \pm 0,3$	$0,1$	
ИФН-α	1	$47,1 \pm 15,21$	$5,3 \pm 1,9$	$25,1 \pm 6,2$	$0,01 \pm 0,001$
	2	$32 \pm 17,21$	$3,4 \pm 1,3$	$12,8 \pm 4,1$	
ИФН-γ	1	$204 \pm 40,81$	$451,9 \pm 41,21$	$224,7 \pm 32,8$	$37,3 \pm 6,4$
	2	$123,8 \pm 13,61$	$234 \pm 46,112$	$39,5 \pm 6,9$	
ФНО-α	1	$0,9 \pm 0,5$	$1,8 \pm 1,1$	0	0
	2	$2,3 \pm 0,91$	$2,4 \pm 0,7$	0	

Примечание: 1- $p < 0,05$ в сравнении с группой контроля;

2 - $p < 0,05$ в сравнении с первым исследованием.

Таблица 2

Содержание цитокинов (pg/ml) в сыворотке крови пациентов в динамике острого периода клещевого энцефалита

клиническая форма		лихорадочная форма	менингеальная форма	менинго-энцефалитическая форма	контроль
ИЛ-1	1	167,0±131	178,0±127	116,1±91,1	273,1±102,9
	2	171,9±109	198,3±112,1	138,2±14,1	
ИЛ-1Ra	1	2710,5±1204,31	3493,2±394,61	4869,3±112,11	20±12,4
	2	467,9±234,81	3876,5±649,61	5028,3±406,11	
ИЛ-6	1	250,3±0,9	257,9±6,9	248,9±5,4	251,3±0,5
	2	247,1±1,1	251,3±0,8	272,9±1,91	
ИЛ-8	1	40,6±4,3	67,1±8,6	71,2±6,5	99,8±22,7
	2	53,9±2,1	85,2±12,1	68,4±5,7	
ИЛ-10	1	2,2±0,21	3,6±0,7	3,3±0,8	1,4±0,4
	2	2±0,3	1,9±0,9	16,2±1,112	
ИЛ-12	1	0,2±0,1	9,8±7,61	2,1±0,8	0,01±0,001
	2	10±0,812	2,4±22	0,6±0,2	
ИФН-α	1	1,7±0,2	1,6±0,9	15,5±1,91	0,01±0,001
	2	1,76±0,9	1,63±0,8	14,7±1,11	
ИФН-γ	1	52,1±12,1	214,5±10,31	76,8±16,2	37,3±6,4
	2	50,8±8,2	43,1±10,42	54,1±2,9	
ФНО-α	1	0,2±0,1	1,2±0,8	1,2±0,5	0
	2	4,8±0,512	2,0±0,9	1,8±0,7	

Примечание: 1- p<0,05 в сравнении с группой контроля;

2 - p<0,05 в сравнении с первым исследованием.

Таблица 3

Содержание цитокинов (pg/ml) в сыворотке крови пациентов в динамике острого периода микстинфекции

клиническая форма		лихорадочная форма	менингеальная форма	менинго-энцефалитическая форма	контроль
ИЛ-1	1	271,9±179	254±145,1	152,4±82,1	273,1±102,9
	2	274,9±156,1	261,3±187,9	182,3±76,1	
ИЛ-1Ra	1	4619,9±81,51	3416,7±804,31	5721±768,31	20±12,4
	2	4522,8±171,31	3293,4±858,21	5974±1205,71	
ИЛ-6	1	308,9±11,21	313,6±13,21	261,4±3,7	251,3±0,5
	2	259,5±7,912	301,9±11,21	279,4±5,1	
ИЛ-8	1	96,9±19,1	124,7±32,5	116±19,7	99,8±22,7
	2	88,2±8,3	139,2±14,9	128,4±24,7	
ИЛ-10	1	13,4±4,11	12,1±3,2	7,8±1,6	1,4±0,4
	2	4,8±0,81	6,1±1,3	13,4±2,1	
ИЛ-12	1	12,4±3,11	16,5±2,81	3,2±0,4	0,01±0,001
	2	7,1±2,01	5,5±1,12	0,4±0,2	
ИФН-α	1	14,7±2,31	11±1,21	12,3±0,91	0,01±0,001
	2	6,5±1,112	5,1±1,312	11,9±2,11	
ИФН-γ	1	245±13,71	234,9±10,21	101,5±24,1	37,3±6,4
	2	46±16,12	45±9,82	82,6±7,7	
ФНО-α	1	3,1±0,91	3,7±1,2	4,1±1,2	0
	2	3,3±1,11	3,8±0,8	4,2±0,8	

Примечание: 1- p<0,05 в сравнении с группой контроля;

2 - p<0,05 в сравнении с первым исследованием.

Выводы. Острый период клещевых инфекций у детей сопровождается изменением продукции цитокинов, что имеет прогностическое значение. Выявленные изменения этиологически неспецифичны и имеют особенности в зависимости от клинической формы заболевания. Концентрация провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10) повышается в остром периоде и снижается в периоде ранней реконвалесценции клещевых инфекций с лёгким течением. При менингоэнцефалитической форме выявлено 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 формах клещевых инфекций, однако менингоэнцефалитическая форма сопровождается увеличением данного цитокина в динамике заболевания.

При лёгком течении клещевых инфекций выявлена корреляция концентрации ИЛ-1 α и ИЛ-6 и выраженности общемозговых симптомов и общеинфекционного синдрома.

Возрастные особенности цитокинового статуса заключаются в максимальной концентрации цитокина ИЛ-6 при всех этиологических вариантах и клинических формах клещевых инфекций в период разгара заболевания в сыворотке крови детей до 3 лет, максимальная концентрация ИФН- γ выявлена в сыворотке крови детей 4 - 7 лет.

Выявленный дисбаланс цитокинового статуса при менингоэнцефалитической форме инфекций, передаваемых с укусом клеща, обосновывает применение иммуномодуляторов в остром периоде заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильева, Ю.П. Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей [Текст] / Ю.П. Васильева // Автореф. канд. мед. наук. - Санкт-Петербург. - 2003.
2. Воронкова, Г.М. Состояние проблемы клещевых инфекций в Хабаровском крае [Текст] / Г.М. Воронкова, Т.А. Захарычева // Бюллетень сибирского отделения РАМН. - 2007. - №4. - С. 82 - 88.
3. Дружинина, Т.А. Природно-очаговые инфекции, передаваемые иксодовыми клещами, в Ярославской области. Эпидемиологические аспекты [Текст] / Т.А. Дружинина, В.В. Погодина, Н.Г. Бочкова, Г.В. Ющенко, С.А. Мелюк, Л.В. Скородумова, Т.П. Бармотина // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. - 2003. - №2. - С. 50 - 52.
4. Зима, А.П. Дисбаланс продукции и рецепции ИЛ-2 и ИЛ-4 при длительной ангиогенезии вируса клещевого энцефалита [Текст] / А.П. Зима, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, О.Б. Жукова, Н.Г. Жукова, А.В. Лепехин, Т.Т. Радзивил // Медицинская иммунология. - 2008. - Т. 10. - № 4 - 5. - С. 389 - 396.
5. Иванова, Г.П. Разработка клинико-лабораторной диагностики и лечения иксодового клещевого боррелиоза у детей [Текст]: автореф. канд. мед. наук / Г.П. Иванова - Санкт-Петербург. - 1998.
6. Моргацкий, Н.В. Иммунопатогенетические особенности клещевого энцефалита у детей и новые подходы к терапии [Текст] / Н.В. Моргацкий, Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко // Медицинская иммунология. - 2007. - Т.9. - № 2 - 3. - С. 235 - 236.
7. Тимофеев, А.В. Изучение связи тяжести течения заболевания с концентрацией ИЛ-2 и ИЛ-6 в сыворотках крови больных клещевым энцефалитом [Текст] / А.В. Тимофеев, Я.Ю. Кондратьева, В.Г. Орловский, Г.П. Куржуков, В.Б. Локтев, Г.Г. Карганова // Терапевтический архив. - 2002. - № 11. - С. 22 - 23.
8. Титов, В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) [Текст] / В.Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. - 2003. - №12. - С. 3 - 10.

9. Фрейдлин, И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции [Текст] / И.С. Фрейдлин // Иммунология. - 2001. - № 5. - С. 4 – 7.
10. Ястребов, В.К. Клещевой энцефалит в Сибири: эпидемиология, сочетанность природных очагов [Текст] / В.К. Ястребов // Бюллетень СО РАМН. - 2007. - № 4. - С. 89 - 93.
11. Kenefick, K.B. *Borrelia burgdorferi* stimulates release of interleukin-1 activity from bovine peripheral blood monocytes [Text] / K.B. Kenefick, J.A. Lederer, R.F. Schell, C.J. Czuprynski // *Infection and immunity*. - 1992. - Vol. 60. - No. 9. - p. 3630 – 3634.
12. Poponnikova, T.V. Specific Clinical and Epidemiological features of tick-born encephalitis in Western Siberia [Text] / T.V. Poponnikova // *J. of Med. Microbiol.* – 2006. – V. 296(S1). – P. 59 – 62.
13. Thomas, V. Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and the agent of human granulocytic ehrlichiosis alters murin immune responses, pathogen burden, and severity of Lyme arthritis [Text] / V.Thomas, J. Anguita, S.W Barthold., E. Fikrig // *Infect. Immune*. - 2001. - V. 69. - № 5. - P. 3359-3371.
14. Pedra, H.F. c-Jun NH2-Terminal Kinase 2 inhibits gamma interferon production during *Anaplasma phagocytophilum* infection [Text] / H.F. Pedra, J. Mattner, J. Tao, S.M. Kerfoot, R.J. Davis, R.A. Flavell, Ph.W. Askenase, Zh. Yin, E. Fikrig // *Infection and immunity*. - 2008. - Vol. 76. - № 1. - p. 308 – 316.

Л.И.Волкова*, **О.П.Ковтун****,
А.Б.Галунова*

КЛИНИКА ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА НА СРЕДНЕМ УРАЛЕ

*ГУЗ «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

**ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия

Изучению клиники острых и хронических форм клещевого энцефалита за 70-летний период с момента открытия вируса были посвящены многочисленные публикации. В настоящее время доказаны региональные особенности течения заболевания, связанные с эпидемиологическими, социально-экономическими особенностями региона, спецификой циркулирующего штамма вируса КЭ. Изучение клинических особенностей КЭ в одном эндемичном регионе доказало возможность патоморфоза клиники заболевания [1, 2, 3]. В последние годы во многих эндемичных регионах России выявляется значительное превалирование легких – лихорадочных и менингеальных форм заболевания, уменьшается частота развития классических очаговых форм болезни, характеризующих КЭ, как тяжелую нейроинфекцию. Несмотря на положительные изменения клинической картины ОКЭ, сохраняющийся высокий уровень инвалидизации и смертности, обусловленный как развитием тяжелых очаговых форм заболевания, так и хронического течения болезни, определяет актуальность изучения клинических особенностей этих форм заболевания с целью поиска адекватной тактики ведения больных в острый период болезни и выработке мер по профилактике хронического течения клещевого энцефалита.

Материалы и методы. Изучение клинических особенностей острых форм КЭ основано на собственном наблюдении 361 больного с острой формой КЭ, получавших лечение в Об-