

УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОРДЕНА ТРУДОВОГО
КРАСНОГО ЗНАМЕНИ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

На правах рукописи

КОВТУН
Ольга Петровна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ,
ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗА
КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И БОРРЕЛИОЗА У ДЕТЕЙ

14. 00. 09 - Педиатрия
14. 00. 13 - Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:
заслуженный деятель науки России,
доктор медицинских наук,
профессор В.В.Фомин
доктор медицинских наук,
профессор В.В.Скрябин

Екатеринбург, 1997

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Введение	6
Глава 1. Обзор литературы	16
1.1 Клиника, течение, состояние иммунитета при клещевом энцефалите у детей	16
1.1.1 Клинические формы, особенности течения болезни . . .	16
1.1.2 Катамнестические исследования	24
1.1.3 Иммунология клещевого энцефалита	29
1.1.4 Современная стратегия этиотропного лечения	33
1.2 Клиника, течение, состояние иммунитета при клещевом боррелиозе у детей	43
1.2.1 Клинические формы и исходы болезни	43
1.2.2 Иммунологические исследования	50
1.2.3 Принципы антибактериальной терапии	53
1.3 Клинико-лабораторные аспекты развития синдрома эндогенной интоксикации при различной патологии	55
1.4 Патогенетические механизмы взаимодействия эндокринной и иммунной систем при детских нейроинфекциях.	59
Глава 2. Общая характеристика больных и методов обследования . .	63
2.1 Характеристика клинического материала	63
2.2 Серологические методы	67
2.3 Иммунологические методы	68
2.4 Эндокринологические методы	70
2.5 Биохимические методы	70
2.6 Электрофизиологические методы	71
2.7 Методы оценки синдрома эндогенной интоксикации	72
2.8 Статистическая обработка результатов	73
Глава 3. Клинико-лабораторная характеристика, течение, исходы клещевого энцефалита у детей	74
3.1 Клиника острого периода и течение заболевания	74
3.2 Клинические особенности болезни в зависимости от приви- тости, преморбидного фона, серопротекции и возраста. . .	81
3.3 Результаты инструментального обследования детей в остром периоде заболевания	93

3.4	Состояние периферической крови и ликвора	96
3.5	Анализ результатов биохимических исследований	109
3.6	Общая характеристика гормонального спектра	112
3.7	Оценка параметров эндогенной интоксикации в различные периоды болезни	114
3.8	Исходы клещевого энцефалита у детей	118
3.8.1	Анализ результатов клинического обследования реконвалесцентов	118
3.8.2	Оценка данных электрофизиологических исследований у детей, перенесших клещевой энцефалит . . .	121
3.8.3	Прогностическая значимость вакцинации, возраста, преморбидного фона, серопротекции и волнообразного течения в формировании исходов болезни	123
Глава 4.	Характеристика иммунной системы у детей в различные периоды клещевого энцефалита	126
4.1	Состояние неспецифического иммунитета в динамике болезни и периоде реабилитации	126
4.2	Характеристика специфического иммунитета в остром периоде заболевания и на этапах реабилитации	132
4.3	Анализ показателей специфического иммунитета по результатам исследования ликвора	140
4.4	Характеристика иммунитета у детей, привитых и непривитых против клещевого энцефалита	143
4.5	Оценка параметров иммунитета у больных, получивших и не получивших серопротекцию	149
4.6	Состояние иммунной системы при одно- и двухволновом течении заболевания	155
4.7	Прогностическая значимость иммунологических исследований при клещевом энцефалите у детей	162
Глава 5.	Клинико-лабораторная характеристика, течение, исходы различных форм клещевого энцефалита у детей	166
5.1	Структура клинических форм болезни	166
5.2	Клинико-лабораторная характеристика и исходы лихорадочной формы	167
5.2.1	Клиника острого периода и течение болезни	167
5.2.2	Анализ электрофизиологических данных	170
5.2.3	Состояние периферической крови, ликвора, гормонального фона и КОС	171
5.2.4	Характеристика иммунного ответа	174

5.2.5 Исходы лихорадочной формы болезни	180
5.3 Клинико-лабораторная характеристика и исходы менингеальной формы клещевого энцефалита	181
5.3.1 Клиническая картина и течение болезни	181
5.3.2 Оценка результатов инструментального обследования.	186
5.3.3 Характеристика периферической крови, ликвора, гормонального фона и КОС	188
5.3.4 Состояние иммунитета при менингеальной форме	192
5.3.5 Исходы менингеальной формы болезни	197
5.4 Клинико-лабораторная характеристика и исходы очаговых форм клещевого энцефалита	198
5.4.1 Клинические особенности очаговых форм болезни	198
5.4.2 Анализ результатов электрофизиологических исследований	201
5.4.3 Состояние периферической крови, ликвора, гормонального фона и КОС	203
5.4.4 Характеристика иммунного ответа	209
5.4.5 Исходы очаговых форм	217
5.5 Клинико-лабораторная характеристика и исходы полиомиелитической формы клещевого энцефалита	219
5.5.1 Клиника начального периода и течение болезни	219
5.5.2 Анализ результатов электрофизиологического обследования	222
5.5.3 Характеристика иммунитета	224
5.6 Клинико-лабораторная характеристика и исходы менингоэнцефалитической формы клещевого энцефалита	229
5.6.1 Клиника и течение заболевания	229
5.6.2 Результаты инструментального обследования	231
5.6.3 Состояние иммунитета при менингоэнцефалитической форме болезни	232
5.7 Клинико-лабораторная характеристика и исходы энцефалитической формы клещевого энцефалита	236
5.7.1 Клиническая картина острого периода и течение болезни	236
5.7.2 Особенности клиники различных очаговых форм клещевого энцефалита у детей	240
5.7.3 Оценка результатов инструментального обследования в остром периоде болезни	243
5.7.4 Характеристика иммунитета при энцефалитической форме заболевания	245

5.7.5 Особенности специфического иммунитета по данным исследования ликвора при различных очаговых формах . . .	249
5.7.6 Исходы болезни у детей, перенесших очаговые формы клещевого энцефалита	250
5.8 Клинико-лабораторная характеристика и течение полиоэнцефалитической формы клещевого энцефалита у детей	252
5.8.1 Клиника острого периода и течение болезни	252
5.8.2 Результаты электрофизиологического обследования . .	255
5.8.3 Характеристика специфического иммунного ответа при полиоэнцефалитической форме	256
Глава 6. Клинико-лабораторная характеристика, течение, исходы клещевого боррелиоза у детей	257
6.1 Клиника начального периода, течение, исходы клещевого боррелиоза у детей	257
6.1.1 Клиника и течение болезни	257
6.1.2 Клинические особенности болезни с учетом возраста, преморбидного состояния детей и волнообразного течения	260
6.1.3 Характеристика периферической крови, ликвора, электрофизиологических и биохимических исследований . .	261
6.1.4 Оценка гормонального статуса больных	266
6.1.5 Анализ параметров эндогенной интоксикации в различные периоды болезни	268
6.1.6 Исходы клещевого боррелиоза	270
6.2 Клинические формы клещевого боррелиоза у детей	272
6.2.1 Клинико-лабораторная характеристика и исходы эритематозной формы	272
6.2.2 Клинико-лабораторная характеристика и исходы нейроборрелиоза	283
6.2.3 Клинико-лабораторная характеристика и исходы безэритематозной формы	288
Глава 7. Характеристика иммунитета при клещевом боррелиозе у детей	291
7.1 Состояние иммунитета при клещевом боррелиозе у детей в остром периоде и периоде реабилитации	291
7.2 Анализ параметров иммунитета у детей с отягощенным и неотягощенным анамнезом жизни	294
7.3 Оценка специфического иммунитета у больных в различные периоды болезни	297
7.4 Характеристика иммунитета при эритематозной форме	

заболевания	299
7.5 Состояние иммунитета при безэритематозной форме болезни	300
7.6 Характеристика иммунитета при нейроборрелиозе	303
7.7 Состояние специфического иммунитета при различных формах клещевого боррелиоза у детей	307
7.8 Прогностическая значимость иммунологических показателей	308
 Глава 8. Клинико-иммунологическая оценка эффективности лечения клещевого энцефалита и боррелиоза у детей	 309
 8.1 Клинико-иммунологическая оценка эффективности лечения клещевого энцефалита у детей	 309
8.1.1 Сопоставление методов этиотропной терапии острого периода заболевания	309
8.1.2 Оценка эффективности методов этиотропного лечения менингеальной формы болезни	312
8.1.3 Сравнительная оценка методов этиотропного лечения очаговых форм клещевого энцефалита	314
8.1.4 Состояние иммунитета у больных клещевым энцефалитом при различных методах терапии	315
8.1.5 Оценка эффективности применения реаферона у реконвалесцентов заболевания	321
8.1.6 Анализ эффективности применения методов иммуномодулирующей терапии в периоде реабилитации	323
 8.2 Клинико-иммунологическая оценка эффективности лечения клещевого боррелиоза у детей	 327
8.2.1 Сопоставление методов этиотропной терапии	327
8.2.2 Характеристика иммунитета больных при различных методах антибактериальной терапии	331
8.2.3 Исходы болезни при различных методах этиотропного лечения	336
 Заключение	 338
 Выводы	 388
 Практические рекомендации	 391
 Литература	 393

СОКРАЩЕНИЯ

АГА	- антигемагглютинины
АФ	- активность фагоцитоза
БА	- биоэлектрическая активность
ЗФ	- завершенность фагоцитоза
ИКК	- иммунокомпетентные клетки
Ифб	- фагоцитарный индекс
Ифм	- фагоцитарное число
ИФН	- интерферон
КБ	- клещевой боррелиоз
КОС	- кислотно-основное состояние
КСР	- кристаллоскопия плазмы
КЭ	- клещевой энцефалит
МРТ	- магнитно-резонансная томография мозга
ППП	- показатель преломления плазмы
РЕА	- реаферон
РНК	- рибонуклеаза
СМЖ	- спинно-мозговая жидкость
СМП	- среднемолекулярные пептиды
ССА	- связывающая способность альбумина
cT ₃	- свободный трийодтиронин
cT ₄	- свободный тироксин
СЭИ	- синдром эндогенной интоксикации
Тфр	- теофиллинрезистентные лимфоциты
Тфч	- теофиллинчувствительные лимфоциты
ЦИК	- циркулирующие иммунные комплексы
ЦНС	- центральная нервная система
ЭКГ	- электрокардиография
ЭМГ	- электромиография
ЭХОЭГ	- эхоэнцефалография
ЭФ	- эффективность фагоцитоза
ЭЭГ	- электроэнцефалография
Ig	- иммуноглобулины
IND	- интегральный индекс интоксикации
INT	- индекс паракоагуляции
IAPAPL	- индекс антипротеазной активности плазмы

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы среди природноочаговых инфекций у детей значительно возрос удельный вес клещевого энцефалита (КЭ) и клещевого боррелиоза (КБ). Повышение заболеваемости, общность источников и механизмов инфицирования, разнообразие клинических форм, высокий риск персистенции возбудителей и хронизации инфекций, несовершенство прогностических критериев и мер профилактики диктуют необходимость изучения этой патологии в едином контексте с задачами современной медицины [21, 23, 27, 58, 93, 140, 161, 173, 182, 221, 243, 348, 363, 371, 386, 398].

Приоритет в изучении КЭ как новой нозологической формы нейроинфекций по праву принадлежит российским ученым. Основателем научного направления школы невропатологов по разработке проблемы КЭ как краевой патологии Среднего Урала является заслуженный деятель науки, профессор Д.Г.Шефер. В работах Д.Г.Шефера, С.С.Магазаник и их последователей освещены клинические формы, особенности течения инфекции в Уральском регионе.

Очередной подъем заболеваемости КЭ в г. Екатеринбурге регистрируется с 1990 г. За это время наибольшее число заболевших отмечалось в 1993 г. - 32,4 на 100 тыс. населения, однако в 1996 г. уровень заболеваемости увеличился в 2 раза и составил 63,0 на 100 тыс. населения, превысив в 20 раз средние показатели по России, причем среди больных доля детей возросла в 6 раз. В настоящее время КЭ вполне обоснованно можно отнести к числу инфекций, занявших приоритетное место в структуре заболеваний нервной системы у детей. За прошедшие шесть десятилетий с момента начала изучения КЭ достаточно подробно описаны этиология, эпидемиология, клиника заболевания, разработана стратегия этиотропного лечения [10, 93, 140, 161, 166, 173, 182, 210, 241, 242, 245, 258].

Открытие возбудителя болезни Лайма - *Borrelia burgdorferi*, состоялось сравнительно недавно, в 1982 году, хотя заболевание было известно и

описано клиницистами значительно раньше. Выделение других самостоятельных генотипов спирохеты - *Borrelia garinii* и *Borrelia afzelii* подтвердило клиническое многообразие КБ. Доказано, что естественная инфицированность иксодовых клещей боррелиями превышает их зараженность вирусом КЭ в 2 - 4 раза, поэтому заболеваемость боррелиозом и микст-инфекциями потенциально может быть выше, чем КЭ.

Эпидемиологическая ситуация последних лет указывает на повсеместную распространенность КБ. Достаточно сказать, что в г. Екатеринбурге число заболевших боррелиозом в 1996 г. составило 34,5 на 100 тыс. населения, что в 4 раза выше уровня 1995 г., в том числе, заболеваемость среди детей увеличилась в 7 раз. Современный период характеризуется накоплением эмпирического материала по описанию эпидемиологических особенностей, клинических вариантов заболевания, вопросов серологической верификации и этиотропной терапии [36-39, 70, 107, 129-133, 310, 353, 384, 390, 397, 399, 415, 420].

Широкая распространенность заболеваний, высокая восприимчивость детского населения, сложности подбора адекватного лечения подтверждают актуальность этой проблемы для современной медицины. Многие аспекты этих инфекций остаются недостаточно изученными до настоящего времени. Разноречивы мнения исследователей относительно классификации и структуры клинических форм КЭ и КБ у детей. Требуют изучения особенности течения заболеваний с учетом возраста, преморбидного состояния пациентов и других факторов, определяющих частоту и длительность симптомов болезни.

До сих пор немногочисленны литературные сведения по частоте и длительности отдаленных последствий КЭ и КБ у детей, не разработаны критерии прогнозирования исходов, выделения групп риска по формированию хронической формы инфекций.

Заболеваемость клещевым энцефалитом и
клещевым боррелиозом в г. Екатеринбурге на 100 тыс. населения

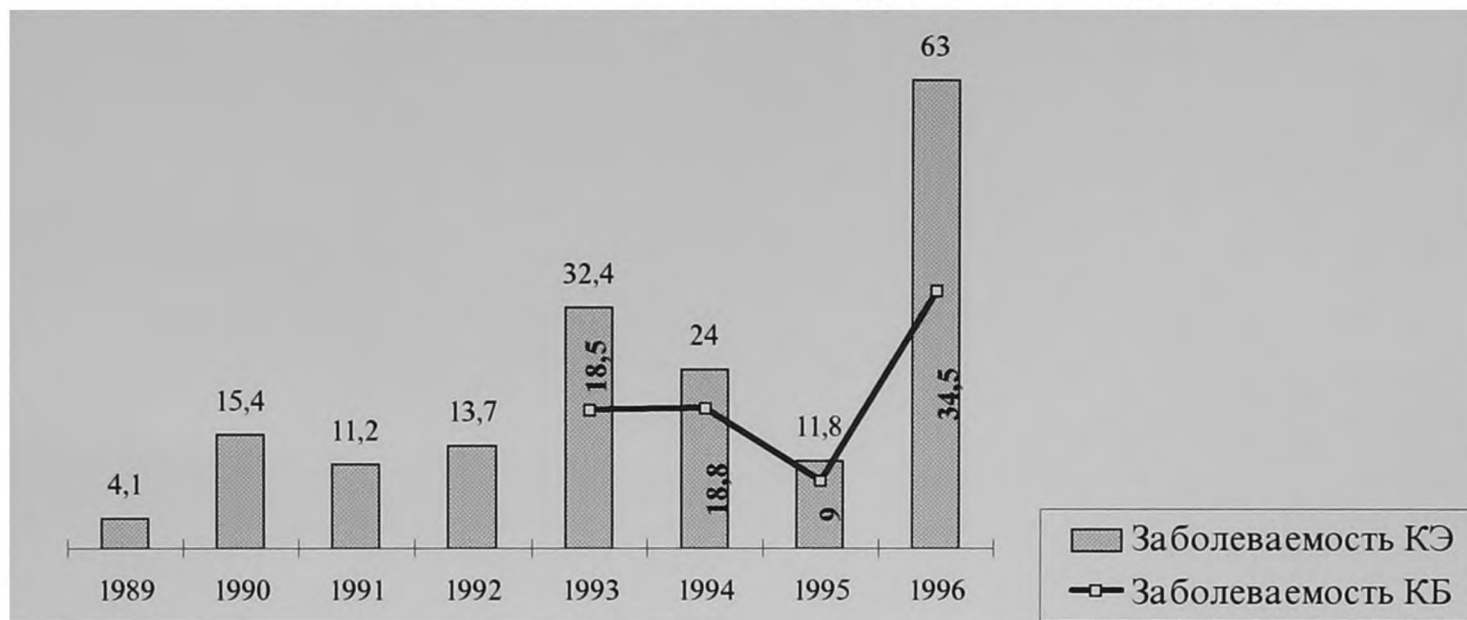


Рис. 1

Примечание. В таблице приводятся данные Центра профилактики инфекционных заболеваний г. Екатеринбурга

Вместе с тем, проблема реабилитации реконвалесцентов КЭ и КБ по своей социальной значимости вышла за пределы педиатрии и невропатологии, является предметом обсуждения широкого круга врачей [9, 11, 59, 68, 84, 148, 171, 261, 282].

Обоснованность этиотропной терапии при данных заболеваниях не вызывает сомнений у клиницистов, однако общепринятое традиционное лечение не всегда предупреждает развитие остаточных явлений. Значительные трудности возникают у педиатров при выборе лекарственных средств и курсовых доз, поскольку общие рекомендации по лечению не адаптированы к детскому возрасту. С этих позиций необходимо создание и внедрение новых технологий в терапию КЭ и КБ, повышающих ее эффективность, уменьшающих риск персистенции возбудителей, хронизации заболевания, инвалидизации детей.

Рассматриваемые заболевания представляют теоретический и практический интерес с точки зрения разработки концепции болезни, понимания единых универсальных патофизиологических механизмов функционирования различных систем - иммунной, нервной, эндокринной и естественной детоксикации, изучения общих и частных закономерностей патогенеза КЭ и боррелиоза у детей в остром периоде и периоде реабилитации. Научные исследования в этом направлении единичны, чаще всего носят фрагментарный характер и не касаются особенностей детского возраста.

ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ. Целью настоящего исследования явилось создание научно-обоснованной концепции патогенеза клещевого энцефалита и боррелиоза у детей, разработка новых технологий этиотропного лечения и прогнозирования исходов болезни в целях уменьшения частоты отдаленных последствий и риска хронизации инфекций.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие задачи:

1. изучить клинику, течение лихорадочной, менингеальной и очаговых форм КЭ у детей, выявить особенности клинической картины в зави-

симости от возраста, преморбидного фона, предшествующей вакцинации против КЭ, серопротекции, одно- и двухволнового варианта заболевания;

2. изучить клинику, течение клещевой мигрирующей эритемы, нейроборрелиоза и безэритематозной формы КБ у детей с учетом возраста, преморбидного состояния, одно- и двухволнового варианта болезни;

3. выявить удельный вес и длительность остаточных явлений после перенесенных инфекций по данным диспансерного наблюдения реконвалесцентов в течение 1 года;

4. оценить глубину и степень заинтересованности нервной и сердечно-сосудистой систем с помощью ЭХОЭГ, ЭМГ, ЭЭГ, МРТ и ЭКГ на острооте инфекций и в периоде реабилитации;

5. выявить закономерности неспецифического и специфического иммунного ответа при КЭ и КБ у детей в остром периоде и в течение 1 года периода диспансеризации в зависимости от клинической формы болезни, возраста и преморбидного фона пациентов;

6. определить функциональное состояние щитовидной железы, гипофиза, надпочечников по уровню сТ₃, сТ₄, ТТГ и кортизола при различных клинических формах заболеваний с учетом возраста и преморбидного фона больных;

7. изучить интенсивность катаболических процессов, состояние систем естественной детоксикации организма в остром периоде и в отдаленные сроки КЭ и КБ у детей;

8. сопоставить эффективность различных методов терапии КЭ и разработать новую технологию лечения острого периода болезни;

9. оценить методы иммуномодулирующей терапии, использованные в периоде реабилитации, и создать новую технологию противорецидивного лечения для детей групп повышенного риска по формированию длительных иммунологических расстройств и хронической формы КЭ;

10. сопоставить клинико-иммунологическую эффективность различных методов антибактериального лечения острого периода КБ у детей;

11. оценить прогностическую значимость стартовых иммунологических, серологических, биохимических, биофизических и оптикополяризационных показателей в формировании исходов заболеваний;

12. изучить взаимосвязи между иммунной, эндокринной и системой регуляции естественной детоксикации для углубления представлений о патогенезе заболеваний.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. В настоящей работе раскрыты особенности формирования неспецифического и специфического иммунного ответа при различных формах клещевого энцефалита и боррелиоза у детей. Выявленные отклонения иммунитета в виде Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопении, снижения концентрации ЦИК, НСТ - теста, нарастания комплемента, Ig E, активности фагоцитоза и титра специфических антител подтверждают заинтересованность всех звеньев иммунной системы в патогенезе заболеваний и единство механизмов иммунологической перестройки. В остром периоде инфекций независимо от их этиологии образуются кооперативные связи между Т- и В-лимфоцитами, их субпопуляциями и клетками системы фагоцитоза: при КЭ угнетению клеточного иммунитета сопутствует низкая, а при КБ, напротив, возрастающая активность фагоцитирующих клеток. Этот факт доказывает различия фагоцитарной активности нейтрофилов при изучаемых инфекциях. Развитие КЭ и КБ у детей сопровождается высокой концентрацией Ig E, что подчеркивает значение реактинового механизма в формировании патологии. Установлены общие и частные закономерности антителообразования при КЭ у детей. Сопоставлена кинетика антител на уровне гематоэнцефалического барьера - в крови и СМЖ. Несмотря на автономность становления иммунологических реакций в ЦНС общие тенденции накопления специфических антител едины и взаимосвязаны: повышение содержания Ig M и Ig G в крови сопровождается нарастанием их концентрации в ликворе. Принципиально новым направлением ис-

следований явилось изучение интенсивности катаболических процессов и состояния систем естественной детоксикации. В отличие от ранее опубликованных работ впервые показано, что развитие КЭ и КБ у детей сопровождается универсальным каскадом патофизиологических процессов, приводящих к биохимическим, биофизическим, гемореологическим и оптико-поляризационным отклонениям биологических сред, накоплению продуктов биodeградации, нарушению регуляции системы их элиминации, полиорганным реакциям повреждения. Установленные иммунологические и метаболические нарушения сохранялись в течение 12 мес. реабилитации и составляли патогенетическую основу формирования остаточных явлений, повышая риск персистенции возбудителей и прогрессирования болезни. Острый период инфекций характеризовался дисфункцией эндокринной системы: при КЭ у детей повышался уровень тиреоидных гормонов - сТ₃, сТ₄, а при КБ, напротив, снижалось содержание сТ₄. При очаговых формах КЭ понижалась по сравнению со здоровыми детьми концентрация кортизола, а при нейроборрелиозе - ТТГ и сТ₄. На основании проведенного комплекса клинических, иммунологических, эндокринологических, метаболических и электрофизиологических исследований в работе впервые представлены патогенетические закономерности развития и течения различных форм КЭ и боррелиоза у детей.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ. В работе представлены структура клинических форм и особенности течения КЭ и КБ у детей в современный период, показано влияние возраста, преморбидного состояния, серо-профилактики на частоту и длительность симптомов болезни. Доказана эффективность предшествующей вакцинации против КЭ и ее влияние на течение инфекции, формирование специфического и неспецифического иммунного ответа. На основании полученных данных по диспансеризации реконвалесцентов установлен удельный вес и длительность остаточных явлений после перенесенных инфекций, выделены группы риска, угрожаемые по формированию функциональных и органических повреждений ЦНС, хро-

нической формы болезни, длительных нарушений иммунного и метаболического гомеостаза. Эти материалы позволят педиатрам и невропатологам дифференцированно подходить к вопросам реабилитации, инвалидизации детей и выбора адекватного лечения. Разработаны лабораторные критерии, позволяющие уже в остром периоде по стартовым иммунологическим, серологическим показателям и параметрам СЭИ прогнозировать исход болезни. Создана новая технология этиотропного лечения острого периода КЭ у детей, включающая назначение титрованного Ig и реаферона. Применение реаферона в терапии КЭ дает отчетливый клинический и иммуномодулирующий эффект: метод позволил сократить в 1,4 раза длительность лихорадки, менингеальных и неврологических симптомов, уменьшить частоту возникновения церебрастении в 2 раза, функциональных и органических нарушений ЦНС в 5 раз, полностью восстановить показатели иммунитета к 1 году реабилитации. Доказана целесообразность применения реаферона в сочетании с серотерапией и ГБО для лечения детей групп риска по формированию хронической формы болезни. Метод позволил достигнуть клинико-иммунологической эффективности у 75,0% реконвалесцентов и уменьшить риск хронизации инфекции. Обосновано использование магнитотерапии и тимогена у реконвалесцентов КЭ, имеющих длительные нарушения клеточного иммунитета. Разработанный метод способствовал повышению содержания Т- и Тфч-лимфоцитов до возрастной нормы. Сопоставлены антибактериальные средства пенициллинового, цефалоспоринового и тетрациклинового ряда в лечении КБ у детей и рекомендованы с позиции клинико-иммунологической эффективности наиболее целесообразные препараты.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ:

1. Клещевой энцефалит и боррелиоз у детей имеют общие закономерности иммунологической перестройки, характеризующиеся снижением содержания Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов, концентрации ЦИК, НСТ-теста,

повышением уровня комплемента, Ig E, активности фагоцитоза и титра специфических антител.

2. Развитие изучаемых инфекций сопровождается универсальным каскадом патофизиологических процессов, приводящих к биохимическим, биофизическим, гемореологическим и оптикополяризационным отклонениям биологических сред, накоплению продуктов метаболизма, расстройству регуляторных функций.

3. Изменения иммунологических, катаболических и детоксикационных процессов взаимосвязаны, сохраняются у реконвалесцентов заболеваний в течение 1 года реабилитации и составляют патогенетическую основу причин возникновения остаточных явлений. Дисбаланс в системе иммунитета, обусловленный изменением количества клеточных и фагоцитарных факторов защиты, приводит к повышению концентрации среднемолекулярных пептидов, показателя кристаллоскопии плазмы, нарастанию эндогенной интоксикации.

4. Включение реаферона в комплекс этиотропного лечения острого периода КЭ у детей в сочетании с традиционной серотерапией патогенетически обосновано, уменьшает длительность ведущих симптомов болезни, частоту отдаленных последствий, восстанавливает показатели клеточного иммунитета. Проведение реаферонотерапии в периоде реконвалесценции КЭ для детей групп риска снижает вероятность хронизации заболевания.

5. Стартовый уровень иммунологических, серологических и биохимических показателей имеет прогностическое значение, определяет частоту выявления церебрастении и органических повреждений ЦНС в отдаленные сроки болезни.

6. Тяжесть клинических форм КЭ у детей, степень иммунологических, эндокринологических и метаболических отклонений, частота органических повреждений ЦНС в анамнезе и риск хронизации инфекции сопряжены с высокой концентрацией в остром периоде болезни специфических Ig M в крови и ликворе.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Клиника, течение, состояние иммунитета при клещевом энцефалите у детей

1.1.1 Клинические формы и особенности течения болезни

Клещевой энцефалит (КЭ) занимает приоритетное место в структуре вирусных нейроинфекций. Это заболевание, по мнению большинства исследователей, характеризуется преимущественным поражением ЦНС, частотой инвалидизирующих последствий и высоким риском хронизации инфекции [21, 23, 27, 58, 93, 140, 161, 173, 182, 221, 243].

Клещевой энцефалит отличается многообразием клинических вариантов болезни: от легких инapparантных до тяжелых форм, сопровождающихся поражением оболочек, вещества головного и спинного мозга. Патогенетическое единство всех форм заболевания обусловлено тропизмом вируса к нервной системе и сопряжено с возможной трансформацией каждой из них в хронические формы [221, 222, 237, 260, 264].

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что на современном этапе не существует общепризнанной классификации заболевания. Подавляющее большинство авторов в остром периоде выделяют лихорадочную (Л), менингеальную (М) и очаговую формы болезни. Невропатологи помимо перечисленных описывают очаговую форму дифференцировано, с учетом топоики поражения нервной системы, различая при этом менингоэнцефалитическую (Мэ), полиоэнцефаломиелитическую (Пэм), полиомиелитическую (П), энцефалитическую (Э), полиоэнцефалитическую (Пэ), полирадикулоневритическую (Прн) и другие сочетанные многоуровневые формы [33, 47, 140, 173, 237, 245]. По степени тяжести клиницисты выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую формы, последние две, как правило, характеризуют степень вовлечения в патологический процесс ЦНС. Инфекционисты и эпидемиологи вносят в классификацию принцип, учитываю-

щий течение болезни: острое, подострое, затяжное, хроническое (первично- и вторично - прогрессивное). По нашему мнению, наиболее рационально учитывать в классификации КЭ три принципа: тип формы болезни, тяжесть и течение. Частота клинических форм КЭ по данным различных авторов представлена в таблице 1.1.1.1, в т.ч. у детей, отмечены *).

Таблица 1.1.1.1

Частота клинических форм клещевого энцефалита						
Авторы, год	Клинические формы, %					
	Л	М	Мэ	Пэ	Э	Пэм
*Г.Г.Ванеева, 1969	19,1	59,2	21,7			
*Н.Н.Боднянская и др., 1972	19,9	66,9	очаговые - 13,2			
*Э.П.Харитонов, 1977	8,0	87,1	очаговые - 4,9			
*Э.М.Суздальницкая и др., 1982	56,0	38,0	6,0			
*В.Б.Бабинцев и др., 1988	30,1	68,6	1,3			
*М.Н.Сорокина и др., 1989	33,9	28,3	24,5			13,3
*Л.В.Боброва, 1991	29,0	37,6	22,6	7,5		3,2
*Н.М.Окулова, 1994	11,1	23,8	36,5	1,6	4,8	14,3
А.Г.Панов, 1956		30,3	15,4			47,1
Д.С.Футер, 1965		40-50				
М.Б.Цукер, 1975		40-50				
R. Ackermann et al., 1986		53,8				
А.Н.Шаповал, 1980	5-9	45-70	очаговые - до 10			
А.И.Чукавина, 1988	32,1	56,5	10,3		1,1	
Н.Ф.Муляр и др., 1990	35,2	50,0	8,2		6,6	
С.Е.Гуляева, 1991		33,5	очаговые - 66,5			
Т.К.Рысинская, 1991	40,7	53,1	очаговые - 6,2			

Среди всех больных КЭ на долю детей приходится 20,4 - 53,1% [23, 58, 161, 245, 258, 308]. На протяжении многих лет заболеванию свойственна весенне-летняя сезонность, трансмиссивный путь заражения, возрастная вос-

приимчивость детей школьного возраста и лиц мужского пола [10, 13, 16, 298, 324, 422].

Современные особенности течения заболевания исследователи связывают с ландшафтно-географическими различиями регионов, со снижением среди населения иммунной прослойки к вирусу КЭ. Доказано, что на Урале, в Сибири, на Дальнем Востоке КЭ протекает значительно тяжелее и чаще формирует хронические формы [33, 58, 82, 89, 110, 121, 209, 232, 242].

Особенности клинической картины заболевания, по мнению [188, 189], определяют пути инфицирования и локализация укуса клеща. В частности, при алиментарном заражении в отличие от трансмиссивного в начальном периоде болезни в 1,5 раза чаще наблюдается рвота, больше продолжительность лихорадки и в 2 раза реже отмечаются проявления токсикоза и менингеальные симптомы. Несмотря на разноречивость литературных данных по вопросу о зависимости течения болезни от места укуса клеща вероятностный анализ, приведенный Э.М.Суздальницкой, 1982 [211] показал, что укус вблизи лимфатического узла коррелирует с более тяжелыми формами КЭ. Кроме того, при множественных укусах клещей погибает 42,9% детей в возрасте до 8 лет против 10,6% при единичных, большая вероятность развития тяжелых форм и летальных исходов при укусах в голову и шею ребенка [169].

Несмотря на сходство клинической картины заболевания у взрослых и детей течение КЭ в детском возрасте имеет свои отличия. Исследовательских работ в этом плане немного, они носят чаще всего фрагментарный и описательный характер. Одни авторы считают, что у детей превалирует лихорадочная форма, которая встречается до 56,0% [211]. Другие исследователи наиболее распространенной в детском возрасте считают менингеальную форму, которая регистрируется, по мнению [10, 242, 265], до 87,1% случаев. Третьи обращают внимание на особую тяжесть клинических проявлений заболевания и большую частоту по сравнению со взрослыми очаговых форм, судорожного синдрома, двухволнового течения [10, 60, 166, 210]. Ис-

следования показывают, что удельный вес очаговых форм значительно варьирует от 1,3 до 57,2%, чаще других регистрируется в детском возрасте менингоэнцефалитическая форма.

Заболевание у детей всегда начинается остро, клиническая картина разворачивается стремительно. Продромальные признаки не характерны и указания о них единичны - недомогание, периодически возникающая головная боль, миалгии [243], хотя при тщательном опросе предвестники болезни могут отмечаться у 32,0% взрослых пациентов [257, 258]. Инкубационный период продолжается от 1 до 68 дней, чаще всего от 1 до 23 дней, составляя в среднем 7 - 11 дней. Ряд авторов установили зависимость между периодом инкубации и формой болезни: более короткий период наблюдается при лихорадочной форме и самый продолжительный - при менингеальной форме с двухволновым течением [242, 243].

Заболевшие дети вначале становятся беспокойными, затем это состояние сменяется оглушенностью, сонливостью, заторможенностью. При осмотре лицо и шея у 21,1% больных гиперемизированы, у 14,6% отмечается бледность кожного покрова, а у большинства пациентов кожа сохраняет обычную окраску. Обращает на себя внимание инъекция сосудов склер, иногда насморк, кашель, першение в горле, гиперемия слизистых зева. У 17,8% больных наблюдаются боли в животе, увеличение печени, желудочно-кишечные расстройства. С первых дней болезни у 57,0% детей регистрируется тахикардия, у 27,6% - сосудистая гипотония, иногда глухость сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца [161, 243].

К числу наиболее постоянных клинических симптомов острого периода относят такой симптом, как лихорадка. Высота температурной кривой обычно достигает 39° С, примерно у половины больных превышает этот уровень. Период лихорадки, как правило, короткий, средняя его продолжительность составляет 3-7 дней. Длительность лихорадки у детей обычно короче, чем у взрослых, хотя у школьников отмечается более длительный температурный период по сравнению с дошкольниками [242].

Особенностью начального периода КЭ у детей является двухволновый тип лихорадочной кривой, причем частота этого клинического признака варьирует от 14,6 до 86,1% [10, 60, 161]. Средняя продолжительность первой волны не превышает 4-х дней, а второй - 7 дней, период апиреksии колеблется от 2 до 20 и даже 30 дней, в среднем составляет 8 - 9 дней.

Возникновение общемозговых и менингеальных симптомов в большинстве случаев совпадает со второй волной лихорадки и свидетельствует о поражении нервной системы. При повторном повышении температуры проявления токсикоза выражены резче, состояние детей значительно ухудшается [60]. В этот период у 51,3 - 94,1% больных наблюдается интенсивная головная боль и многократная рвота, реже - головокружение, тошнота [210]. Менингеальные симптомы определяются у 43,5 - 92,0% детей и сохраняются в течение 1 - 30 дней, в среднем 7 - 9 дней, реже - две либо четыре недели, причем выраженность менингеального комплекса не всегда коррелирует с тяжестью состояния [10].

Практически одновременно у больных появляются неврологические симптомы, главным образом, церебрального характера - атаксия, гемипарезы, нарушение тонуса, анизорефлексия, поражение черепных нервов, судороги, расстройство сознания. При всей их многоликости именно эти симптомы определяют тяжесть состояния детей, уровень и степень заинтересованности ЦНС. Более детально описываются нарушения нервной системы, выявленные при обследовании 980 детей Э.П. Харитоновой, 1977 [242, 243]: изменения психической сферы от легкой оглушенности до церебральной комы регистрируются у 15,6% пациентов, судороги - у 3,8%, горизонтальный нистагм - у 2,7%, гемипарезы - 4,4%, парезы ЧМН 7 пары - у 24,0%, 9 пары - у 16,3%, 3 пары - у 2,2%.

Наиболее распространена среди детей, как следует из таблицы 1.1.1, менингоэнцефалитическая форма, на долю которой приходится до 36,5% случаев КЭ в детском возрасте. Эта форма протекает в двух вариантах: первый из них проявляется виде диффузного менингоэнцефалита с выра-

женными общеинфекционными, общемозговыми нарушениями и часто с рассеянной, преходящей микросимптоматикой очагового поражения ЦНС, а второй - в виде очагового менингоэнцефалита, который отличается от первого заинтересованностью корковых структур, белого вещества полушарий и подкорковых образований. Очаговый менингоэнцефалит характеризуется развитием спастических гемипарезов, гиперкинезов, атаксии, эпилептических припадков [210, 245]. Не исключено, что в ряде случаев формы очагового менингоэнцефалита трактуются как энцефалитические формы.

Важно отметить, что у детей в 2 раза чаще, чем у взрослых встречаются спастические параличи, гиперкинетические формы [42, 210, 166]. Отдельные авторы подчеркивают [210, 239], что на остроте КЭ у 34,0 - 50,0% детей наблюдаются судорожные пароксизмы. Кроме того, заболевание у 11,3% больных дебютирует с эпилептического припадка. По данным М.Ф.Гаришиной, 1977 [43] в структуре гиперкинетических форм у 61,1% детей наблюдается эпилепсия Кожевникова, у 15,2% - эпилепсия Джексона и миоклонические судороги без общих эпи-припадков, у 9,5% - другие гиперкинезы.

По мнению А.Н. Шаповала, 1980 [258] поражение серого вещества спинного мозга и ядер ствола при КЭ отражают следующие варианты заболевания. При доминирующих бульбарных нарушениях развивается полиоэнцефалитическая форма, которая у детей регистрируется редко - до 1,6% [169]. Вторым вариантом является классическая полиомиелитическая форма с изолированным поражением передних рогов спинного мозга преимущественно шейного утолщения, реже - более низких сегментов с вялыми проксимальными параличами или парезами верхних конечностей, мышц шеи, плечевого пояса. Эта форма КЭ в детском возрасте встречается редко - 4,4% [140], а у взрослых пациентов не превышает 1,5 - 5,7% [140]. Третий вариант описывается как полиоэнцефаломиелитическая форма (вялые парезы, параличи ЧМН ядерного типа, пирамидные симптомы, нарушения чув-

ствительности). Частота этой формы у детей достигает 14,3%, а у взрослых - до 47,1% [173].

Описанная клиническая картина обычно сопровождается воспалительными изменениями ликвора, чаще в виде клеточно - белковой диссоциации. Уровень плеоцитоза варьирует от 15 до 800×10^6 клеток/л, в основном, не превышает 200×10^6 клеток/л. Для острого периода характерен лимфоцитарный профиль клеток, смешанный характер плеоцитоза встречается, в основном, в первые дни болезни [141, 159, 160, 161, 243, 252]. Содержание белка в СМЖ повышается умеренно, до 600 мг/л. Как правило, первая волна КЭ протекает с нормальным цитозом, а вторая - с повышенным, однако у части больных и в этот период болезни цитоз остается в пределах нормы. Доказано, что при трансмиссивном пути заражения плеоцитоз и уровень белка всегда выше, чем при алиментарном инфицировании [189]. В процессе болезни плеоцитоз обычно нарастает, санация ликвора происходит на третьей-четвертой неделе от начала заболевания, иногда задерживается до 1,5 месяцев. Есть сообщения, что плеоцитоз в ликворе может сохраняться до 6 месяцев и более [242].

Изменения периферической крови обычно свойственны начальному периоду болезни. У большинства детей количество лейкоцитов соответствует норме, лейкоцитоз отмечается у 15,5 - 24,9% больных, количество нейтрофилов увеличивается за счет палочкоядерных клеток. Изменения в формуле крови проявляются лейкопенией у 31,7 - 39,4%, эозинофило- и лимфоцитопенией. Ускорение СОЭ наблюдается у 68,5 - 77,8% детей, составляя в среднем $28,6 \pm 0,7$ мм/час. Картина периферической крови зависит от путей инфицирования. При трансмиссивном заражении по сравнению с алиментарным в 10 раз чаще регистрируется лейкоцитоз и только в 1,5 - 2 раза чаще - лейкопения и палочкоядерный сдвиг [189].

Зависимость между тяжестью клинических проявлений и степенью нарушений нервной системы прослеживается в большинстве исследовательских работ, проведенных с помощью электрофизиологических методов. В

остром периоде КЭ по данным реоэнцефалографии (РЭГ) увеличивается кровенаполнение головного мозга, снижается тонус церебральных сосудов [195, 240, 254]. При обследовании методом кардиоинтервалографии и ЭКГ у 76,4% больных в возрасте от 4 до 14 лет определяются вегетативные расстройства с преобладанием симпатических влияний: повышение АД, тахикардия, тахипноэ. У 10,9% пациентов наблюдается ваготония со снижением АД. Значительное напряжение адаптивных механизмов отмечается при среднетяжелой менингеальной форме КЭ, а при тяжелой - неадекватная перестройка симпатических и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы [115]. По результатам обследования, представленным Н.Г.Грищенко, 1972 [56] в острый период болезни у 41,3% детей отмечается очаговое увеличение электропроводности кожи в верхне-шейном отделе (С₄ - С₆) и у 42,9% - асимметрия показателей, что в совокупности указывает на развитие патологических процессов в отдельных сегментах спинного мозга. Результаты электромиографии (ЭМГ) свидетельствуют о том, что у всех больных независимо от клинических форм регистрируются переднероговые нарушения [260]. Электроэнцефалографические исследования (ЭЭГ) подтверждают наличие у 97,5% обследованных изменений ЭЭГ диффузного характера и у 66,0% по данным эхоэнцефалографии (ЭХОЭГ) - признаки церебральной гипертензии [254, 336, 355].

Острый период КЭ, как подтверждают многочисленные исследования, отличается благоприятное течение [10, 235, 242, 248]. В особенности это касается лихорадочной и менингеальной форм. Симптомы болезни регрессируют у большинства детей в течение 2 - 12 дней, реже период реконвалесценции задерживается до 18-25 дней. Однако санация СМЖ наступает позднее. В связи с этим, сроки болезни подвержены большой вариабельности. Наиболее тяжело болезнь протекает при очаговых формах, летальные исходы регистрируются чаще всего при бульбарных и бульбо - спинальных поражениях.

Таким образом, в клинической картине КЭ у детей на первый план выступает синдром поражения ЦНС, определяющий тяжесть состояния и характер ведущих клинических симптомов. Особенность острого периода болезни заключается в том, что у 44,0 - 92,0% детей КЭ протекает в форме классической нейроинфекции. В детском возрасте проявления токсикоза, церебральной гипертензии, менингеальных и очаговых симптомов не всегда соответствуют степени выраженности плеоцитоза в СМЖ. Несмотря на быстрое обратное развитие признаков болезни у большинства детей отсутствует параллелизм клинических, ликворологических и электрофизиологических данных, что затрудняет выделение единых критериев выздоровления и длительности заболевания .

1.1.2 Катамнестические исследования

Проблема реабилитации детей, перенесших острые нейроинфекции, вызывает серьезную озабоченность у врачей различных специальностей [9, 11, 59, 68, 84, 134, 148, 171, 261, 282, 345]. Известно, что 70,0 - 80,0% детской инвалидности связано в настоящее время с заболеваниями нервной системы [24].

Среди клиницистов утвердилось мнение о том, что КЭ у детей протекает тяжелее, чем у взрослых, однако восстановление после перенесенной болезни наступает значительно быстрее [23, 27, 86, 241, 210].

Изучению исходов КЭ посвящены многочисленные наблюдения [140, 212, 221, 254, 258,]. Данные клинических осмотров в различных регионах России свидетельствуют о высокой частоте последствий заболевания [258]. Так, в Хабаровском крае спустя год после перенесенного КЭ жалобы предъявляли 91,2% пациентов, в Кемеровской области - 73,0%, в Пермской - 89,2%, в Ленинградской области - 74,0% реконвалесцентов. Через 2 года после болезни жалобы сохранялись у 64,3% осмотренных, а через 3 года - у 51,8%. Общеизвестно, что существует прямая зависимость между перенесенной формой КЭ и исходом болезни. Однако эта закономерность не всег-

да правомочна. Из 220 больных, перенесших стертую и менингеальную формы, в дальнейшем имели инвалидизирующие последствия 2,3% реконвалесцентов и у 1,4% из них в период от 5 месяцев до 3 лет наблюдения сформировалась хроническая форма болезни [257, 258, 260]. Очевидно, любая форма КЭ сопряжена с риском персистенции вируса и хронизации инфекции [222].

По данным катамнестического обследования жалобы среди взрослых многолики, но в числе наиболее распространенных следует назвать головную боль, слабость, снижение работоспособности и т.д. При клиническом осмотре регистрируются разнообразные отклонения [258], в том числе нарушения обоняния (76,0%), зрения (4,8%), слуха (10,7%), расстройство чувствительности (19,8%), вялые парезы, в основном, мышц плечевого пояса и шеи (17,2%), спастические парезы, чаще гемипарезы (15,0%), эпилептиформные припадки (8,0%), эпилепсия Кожевникова (60,9%), снижение интеллекта (4,0%).

Приведенные данные анализа исходов КЭ у взрослых в целом согласуются с результатами катамнестических исследований у детей (табл. 1.1.2.1). Наиболее углубленное клиническое изучение последствий заболевания проведено у 186 детей в Пермской области за период диспансерного наблюдения от 1 года до 8 лет [241]. Среди реконвалесцентов болезни преобладали дети, перенесшие менингеальную форму (69,4%).

Через 1 год после заболевания было осмотрено 33 чел., частота жалоб в этот период составляла 63,6%. Чаще всего детей беспокоили головная боль (85,7%), снижение успеваемости в школе (42,9%), судороги (6,1%). Отклонения со стороны нервной системы регистрировались от 3 до 18,2% в виде парезов ЧМН(7, 9, 3 пар), горизонтального нистагма. У 14,3% из них заболевание приобрело хроническое течение.

Через 2 года обследовано 44 ребенка, частота жалоб церебрастенического характера уменьшилась практически в 2 раза, составив 36,4%. Через 3 года после инфекции считали себя здоровыми 57,1% переболевших.

В период наблюдения от 4 до 8 лет жалобы имели соответственно от 23,8 до 44,4% детей. Итак, спустя 8 лет после острого периода КЭ выздоровление наступило у 60,7% реконвалесцентов. Среди отклонений регистрировались отставание в развитии (2,7%), снижение интеллекта (2,2%), нарушение памяти (3,8%), снижение успеваемости (11,8%), судороги (3,8%). Прогрессирующее течение у детей встречалось редко - лишь в 0,4% случаев.

Таблица 1.1.2.1

Частота остаточных явлений у детей, перенесших клещевой энцефалит

Авторы	Остаточные явления в % и сроки наблюдения	
	1 год	позднее
Г.Г.Ванеева, 1969	85,0	31,4
Н.Н.Боднянская, 1972		35,7
Э.П.Харитоновна, 1977	63,6	36,4
А.В.Зотов, 1977	91,4	56,4
Р.З.Даутова, 1977		26,7
М.Н.Сорокина и др., 1989		50,0-75,0

Среди остаточных явлений наиболее часто у детей выявляется церебральный синдром, по мнению [86], он достигает на 1 году диспансеризации 91,4%, на втором году частота его выявления уменьшается в 1,5 раза - 56,4%, а через 4 года жалобы определяются в 6 раз реже по сравнению с ранним периодом и составляют 15,4%. Изменения со стороны ЦНС выявлялись у 8,2-9,8% обследованных, прогрессирующее течение установлено у 1,6% реконвалесцентов.

Согласуются с приведенными данными итоги наблюдения за 115 детьми в возрасте с 2 до 16 лет в период Г.Г. Ванеевой, 1969 [27]. На первом году диспансеризации после осмотра были признаны здоровыми только 15,0% пациентов, остальные дети предъявляли жалобы на головную боль, слабость, утомляемость, снижение успеваемости в школе. Эпилептические припадки регистрировались у 10,4% пациентов. В неврологическом статусе

отмечались различные отклонения: парезы ЧМН (3, 7, 12 пары) - у каждого третьего ребенка, горизонтальный нистагм - у 18,3%, снижение слуха и зрения - у 1,7-4,3% обследованных. Важно заметить, что у 44,0% детей, перенесших энцефалитическую форму, через 4-5 месяцев после болезни развивалась эпилепсия Кожевникова и у 4,0% - эпилепсия Джексона. При повторных осмотрах через 1-2 года число здоровых детей возрастало в 4,5 раза и составляло 68,6%, у остальных реконвалесцентов наблюдались очаговые органические симптомы и нарушения рефлекторно-двигательной сферы.

По данным клиники нейроинфекций ЛНИИДИ [210] исход болезни сопряжен с перенесенной формой КЭ. Благоприятные исходы чаще всего наблюдаются среди реконвалесцентов лихорадочной формы. У детей, перенесших менингеальную форму, в 2/3 случаев в течение 2-3 лет после выписки сохраняется церебрастенический синдром. У половины больных, перенесших менингоэнцефалитическую форму, даже через 2 года регистрируются органические симптомы поражения головного мозга - атаксия, гемипарезы, нарушения поведения, памяти и внимания. После полиоэнцефаломиелитической формы КЭ у всех детей сохранялись вялые парезы.

Систематизированный материал по катamnестическому обследованию 432 детей и подростков г.Свердловска за период с 1959-1969 г.г., представленный Н.Н.Боднянской и др., 1972 [23] позволил уточнить структуру исходов КЭ в нашем регионе. Исследования доказали, что у 64,3% детей после перенесенного заболевания наступает полное выздоровление. У остальных пациентов определялись психопатологические и неврологические нарушения, проявления церебрастении. Эпи-синдром установлен у 11% обследованных, чаще в виде кожевниковской эпилепсии, возникающей в разные сроки после острой стадии болезни от 6 месяцев до 7 лет. Выраженные интеллектуально-мнестические нарушения наблюдались у 4%, неврологические расстройства обнаружены у 35,7% человек: гипертензионный синдром, ги-

перкинезы, остаточные явления параличей и парезов, вегетативные нарушения.

При формировании хронических форм КЭ течение болезни может быть длительным, от 5 месяцев до 33 лет и более [140,212,222], непрерывно прогрессирующим или рецидивирующим, заканчиваться стабилизацией состояния либо летальным исходом [43, 153]. Для детского возраста, по мнению большинства исследователей, прогрессивное течение не характерно, хотя возникновение гиперкинетических форм, в том числе кожевниковской эпилепсии, свойственно 42,0 - 56,6% лиц детского и юношеского возраста [43, 140]. Трансформация острой формы в хроническую в 55,0% случаев приходится на первые 6 месяцев после острого периода, на второе полугодие - 25,0%, у остальных - на последующие 3 - 5 лет [212]. Доля прогрессивных форм заболевания по различным регионам России составляет в среднем 2,0%, реже 7,0 - 14,0%. Развитие прогрессивного течения в 76,0% случаев связано с перенесенной очаговой формой, в 12,0% - с менингеальной, в 4,5% - с лихорадочной формой и в остальных случаях острый период болезни отсутствовал [222]. В формировании прогрессивных форм КЭ приоритетная роль принадлежит персистирующему вирусу на фоне сформировавшейся иммунологической недостаточности [93, 174, 222, 258].

Проблема прогнозирования исходов КЭ не утратила своей актуальности и сегодня. Интерес представляют клинико-иммуногенетические исследования, проведенные Л.О.Черницыной, 1990 [248-249] у населения Западной Сибири, в которых проанализирована связь между HLA-фенотипом и последствиями КЭ. Установлено, что при учете двух антигенов HLA, пола и возраста удается прогнозировать у 71,4% обследованных благоприятный исход и у 91,3% - неблагоприятный исход КЭ с хронизацией процесса.

Обобщая результаты катамнестического наблюдения за реконвалесцентами КЭ, следует сказать, что эта инфекция у 32,7 - 85,0% детей приводит к формированию остаточных явлений, среди которых первостепенное

значение по частоте имеет церебрастенический синдром, на втором месте - последствия органического происхождения, и на третьем - хронические формы. Проанализированные литературные материалы диктуют необходимость диспансерного наблюдения в течение 2-3 лет детей, перенесших заболевание. В большинстве случаев лихорадочные формы КЭ завершаются выздоровлением, менингеальные формы способствуют длительной церебрастении. Каждый второй ребенок, перенесший очаговую форму болезни, имеет риск развития хронической формы. Исследования, опубликованные в литературе, в основном, базируются на клинических данных. Совершенствование клинико-лабораторных критериев прогноза, комплексный подход к решению этой проблемы расширят представления об исходах КЭ и патогенетических механизмах их формирования в детском возрасте.

1.1.3 Иммунология клещевого энцефалита

Большинство работ, посвященных иммунологии КЭ, касаются изучения механизмов формирования специфического и неспецифического гуморального иммунитета как в клинике, так и на экспериментальной модели острых и хронических форм заболевания [72, 90, 92, 93, 94, 182, 191]. Немногочисленные данные, представленные в литературе, касаются изучения Т- и В-систем иммунитета при КЭ [93, 126, 167, 225, 226].

Тип иммунного ответа формируется в 1-ые сутки инфекции, коррелирует с последующим развитием патологического процесса и формой заболевания. Так, высоко вирулентные штаммы вируса КЭ вызывают в первые сутки сильную антигенную стимуляцию преимущественно Т-лимфоцитов при слабо выраженной реакции антителообразующих клеток и низких показателях неспецифической резистентности [181]. Подострое течение ассоциируется со слабой специфической сенсибилизацией в первые дни, которая затем нарастает на фоне слабо выраженной реакции антителообразования.

Динамические исследования иммунитета, проведенные в остром периоде КЭ [81, 93, 167, 190, 193, 227], доказывают наличие транзиторного

иммунодефицита при всех формах заболевания. Этот феномен сопровождается снижением в 1,5 - 2,5 раза относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов. По данным Э.А.Кветковой, 1984 [93] нормализация показателей клеточного иммунитета наступает при лихорадочной форме к 35 дню, а при формах, протекающих с поражением ЦНС, только через 2 года после болезни. При этом Т-клетки сохраняют способность индуцировать гиперчувствительность замедленного типа (ГЗТ) как к вирусу, так и к мозговой ткани. Автор отмечает наличие прямой корреляционной связи между степенью дефицита Т-лимфоцитов, уровнем ГЗТ и тяжестью клинических проявлений, что подчеркивает значение клеточного иммунитета и аутоиммунных реакций в патогенезе КЭ. Глубокий дефицит Т-лимфоцитов и высокий уровень ГЗТ к вирусу и ткани мозга прогностически неблагоприятен, длительная иммунологическая реабилитация потенциально опасна с точки зрения возможной хронизации инфекции на фоне вторичного иммунодефицита. Избирательное поражение Т-системы иммунитета при остром КЭ исследователи связывают, с одной стороны, с размножением возбудителя в тимусе, регулирующем процессы созревания, дифференцировки и функциональной активности Т-лимфоцитов, а с другой, - с изменением рецепторных структур Т-лимфоцитов, пораженных вирусом [93, 103, 182].

При оценке иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток у больных КЭ, по данным [81, 103, 167], наблюдается разнонаправленные изменения: при выраженном дефиците Т-хелперов в период разгара заболевания, содержание Т-супрессоров, напротив, повышается. Эти изменения носят функциональный характер и существенно не отражаются на активности В-лимфоцитов, хотя уровень Т-хелперов не достигает нормальных величин в течение трех месяцев после болезни. Активация Т-супрессоров, вероятно, связана с неадекватным образованием антител, обусловленным поликлональной дифференцировкой В-клеток [167].

Вирус КЭ способен вызывать поражения цитогенетического аппарата не только Т-лимфоцитов, но и естественных киллеров (ЕК), приводя тем

самым к снижению их цитотоксичности. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что при всех формах заболевания активность ЕК снижается по сравнению с уровнем здоровых. Однако у больных стертой формой показатели были почти в 5 раз выше, чем у больных очаговой формой и в 2 раза выше уровня больных менингеальной формой [81].

Сходные данные о стойком снижении уровня Т-лимфоцитов получены при обследовании детей, больных КЭ [2, 167]. В первые дни болезни у пациентов наблюдается резкое снижение количества тимусзависимых лимфоцитов, их функциональной активности на фоне увеличения концентрации Ig M, Ig G. Восстановление параметров клеточного иммунитета не наступает в течение 30 дней. Содержание В-лимфоцитов, как правило, превышает нормативный уровень на протяжении острого периода и периода реабилитации.

Отражением состояния В-лимфоцитов служат показатели гуморального иммунитета. Острый период КЭ, по мнению большинства исследователей, сопровождается нарастанием в течение трех недель концентрации всех классов плазменных Ig и постепенным снижением их к периоду реконвалесценции [93, 191]. Более высокое содержание Ig M, Ig G, Ig A регистрировалось у больных очаговыми, нежели лихорадочной и менингеальной формами.

Динамика образования специфических антител прослежена в остром периоде КЭ и через 1, 2, 3 и 10 лет после заболевания [93, 177]. Антитела выявляли в сыворотке крови больных с 4-го дня, переключение синтеза Ig M на синтез Ig G отмечали на 21 день, в дальнейшем уровень Ig G сохранялся у реконвалесцентов на протяжении 10 лет в титре $6,0 \pm 0,27 \log_2$. Содержание Ig M оставалось высоким в течение трех месяцев, через 1 год титр составлял $3,6 \pm 0,25 \log_2$, а через 10 лет - $0,8 \pm 0,13 \log_2$. Следует подчеркнуть, что при КЭ гуморальный ответ характеризовался длительной продукцией IgM-антител у переболевших. Этот феномен дисиммуноглобулинемии авторы расценивают как один из механизмов персистенции вируса [93, 182].

Высокий и длительно сохраняющийся уровень Ig M-антител является предпосылкой образования непрочных, легко диссоциирующих иммунных комплексов, из которых при определенных условиях освобождается инфекционный вирус [176, 180].

Участие иммунных комплексов (ИК) в развитии патологического процесса при клещевом энцефалите изучено до настоящего времени недостаточно. Массивное поступление антител в кровоток способствует образованию значительного количества комплексов антиген-антитело [91, 196, 213]. На экспериментальном материале показано, что интенсивное отложение ИК при КЭ происходит в ткани дна 4 -го желудочка и по ходу сильвиева водопровода, этому предшествует падение концентрации комплемента в крови. Внутримозговая локализация ИК, очевидно, обусловлена тропизмом вируса к нервной ткани.

Оценке неспецифической реактивности у больных КЭ посвящены единичные исследования, встречаются указания на значительное снижение титров пропердина, лизоцима в остром периоде КЭ [57].

Результаты изучения особенностей антителообразования в спинномозговой жидкости свидетельствуют о том, что титр антител в ликворе больных КЭ обычно ниже в 2 раза, чем в крови [62, 93, 144, 215]. Период циркуляции вирусной РНК и инфекционного вируса в СМЖ достигает 8 недель [180]. Наиболее высокий уровень антител отмечается при очаговой и менингеальной формах КЭ. Интересен тот факт, что частота обнаружения противовирусных антител у больных с поражением мозга составляет 86,6-100%, а у пациентов с лихорадочной формой - только 33,3-50% [93]. Очевидно, уровень специфических антител в ликворе зависит от тяжести патологического процесса, проницаемости гематоэнцефалического барьера и величины титров антител в крови [62].

В настоящее время уточняется роль интерферона (ИФНа) в формировании иммунного ответа. Острые вирусные инфекции в большинстве случаев сопровождаются значительным повышением уровня циркулирующего

ИФНа наряду с глубоким подавлением ИФН-продуцирующей способности лимфоцитов [40, 41]. Отсроченная или сниженная продукция эндогенного ИФНа может привести к хронизации заболевания либо прогрессированию вирусной инфекции [55]. По данным [225-227] у больных КЭ снижена способность лейкоцитов крови к образованию альфа- и гамма-ИФНа, что сочетается с повышенным содержанием сывороточного ИФНа. Глубина возникающих нарушений обратно пропорциональна длительности течения болезни и степени отклонений клеточного иммунитета.

Среди факторов иммунной системы неоднозначно оценивается роль фагоцитоза [139, 238]. Электронно-микроскопические исследования [72] свидетельствуют о неэффективности фагоцитоза при КЭ, поскольку доказано, что вирус может репродуцироваться в макрофагах и разноситься ими по организму, более того в очаге поражения авторами не обнаружен фагоцитоз вирионов.

Таким образом, КЭ сопровождается значительными нарушениями всех звеньев иммунной системы. Наиболее характерные изменения касаются клеточного иммунитета и проявляются длительной Т-лимфопенией, снижением хелперной популяции клеток, уменьшением концентрации ЕК и интерферонообразующей функции лейкоцитов.

1.1.4 Современная стратегия этиотропного лечения

Лечение КЭ - это активно разрабатываемая проблема, направленная на интенсивный поиск средств, повышающих эффективность терапии и способствующих благоприятному течению острого периода болезни и периода реабилитации [29, 35, 49-53, 83, 224-227].

Терапия острого и хронического КЭ строится на следующих принципах: 1) элиминация вируса и вирусной РНК, локализующихся в ЦНС и органах системы иммунитета; 2) коррекция вторичного иммунодефицита, вызванного морфологическим и функциональным поражением иммунной системы; 3) поддержание специфического гуморального иммунитета; 4) сти-

муляция неспецифической резистентности организма; 5) предупреждение активации персистирующего вируса [181, 183].

Долгие годы единственным средством этиотропного лечения оставались специфические препараты, в том числе противоклещевой Ig. Однако до сих пор проблема серотерапии является объектом научных разработок, направленных на определение защитных свойств Ig, степени и характера их влияния на иммунный ответ. Многолетний опыт использования серотерапии, как базисного метода лечения КЭ, убедительно доказывает значительное преимущество человеческого донорского Ig по сравнению с гетерогенным гипериммунным лошадиным, а также Ig, приготовленным из абортной и плацентарной крови женщин, проживающих в эндемичных по КЭ регионах [137]. Применение специфических препаратов с лечебной целью оказалось недостаточно эффективным, поскольку антитела не обладают непосредственной активностью в отношении вируса, расположенного внутриклеточно, не проникают через гематоэнцефалический барьер, а действие их ограничено кровяным руслом и тканевой жидкостью [48-50]. Вируснейтрализующие антитела не попадают в ликворные пространства мозга, и вирус, защищенный гематоэнцефалическим барьером, продолжает размножаться в нервных клетках. Более того, отдельные наблюдения показывают, что введение серопрепаратов в первые дни болезни в ряде случаев приводит к подавлению гуморального иммунного ответа [17, 93, 177, 178]. У больных, лечившихся гомологичным иммуноглобулином, длительность вирусемии нередко достигала 42-49 дней, в то время как у не получавших серопрепараты, она определялась до 27 дня болезни. Следовательно, в условиях пассивной иммунизации сохранялась возможность персистенции вируса КЭ [214]. Существует альтернативное мнение об иммуномодулирующем действии специфической терапии [71, 93, 175, 190]. Оказывается, при назначении гомологичного гамма-глобулина с низким титром противовирусных антител (1:20 - 1:40), пассивно введенные Ig выявить в периферической крови больных не удастся, при этом у них наблюдается стимуля-

ция активной продукции специфического IgM, уровень которого достоверно превышает соответствующие показатели у нелеченных пациентов. Напротив, у больных, получавших Ig в высоких дозах, в течение трех недель определяли пассивно введенные антитела, кроме того, наблюдалась депрессия функции В-лимфоцитов, достоверно низкий уровень нейтрализующих антител и антигемагглютининов (АГА). Это положение было четко продемонстрировано в экспериментальном опыте на мышах: животным вводился серопрепарат через сутки после инокуляции вируса. В течение двух недель у них обнаруживались пассивные антитела, а продукция собственных постинфекционных антител начиналась лишь на третьей неделе при существенном преобладании до 40-го дня Ig M [93], причем инфекционный процесс приобретал черты хронического течения. Самое распространенное объяснение феномена торможения иммуногенеза при пассивной иммунизации сводится к предположению о связывании введенными антителами вируса и снижении силы антигенного раздражения. Иммунодепрессивный эффект, обусловленный введением серопрепаратов, привлекает пристальное внимание исследователей не только в связи со сложностью лабораторной диагностики в таких случаях, но и с возникающей при этом реальной возможностью длительной персистенции вируса в организме на фоне подавленного гуморального иммунного ответа.

Таким образом, специфическая серотерапия, по мнению исследователей, оказывает двоякий эффект: высокоактивные препараты замедляют синтез специфических антител, чем создают условия для хронизации, а гомологичные препараты с низким титром, напротив, стимулируют продукцию Ig M и повышают уровень клеточного иммунитета. Не удастся констатировать единства в оценке влияния серопрепаратов на иммунный статус больного, хотя большинство врачей по клиническим и иммунологическим критериям положительно оценивают эффективность серотерапии.

В настоящее время не существует единого мнения относительно схем применения Ig. В официальных руководствах дозы серопрепаратов регла-

ментированы, их рекомендуется назначать в первые три дня болезни в курсовой дозе 18-30 мл. В практической деятельности врачи нередко вводят Ig на протяжении всего периода лихорадки или до улучшения клинического состояния больных [258]. Разработанная Т.А.Захарычевой, 1993 [83] новая технология использования противоклещевого Ig с титром антител 1:80 - 1:160 предполагает следующую схему введения препарата взрослым: при менингеальной форме инфекции - 30-60 мл в течение 5 дней, при очаговых формах - от 60 до 108 мл за 5 - 6 дней лечения. Проведенные исследования доказывают, что препарат, вводимый в разных дозах и в разные сроки заболевания, оказывает положительный клинический эффект, способствует восстановлению показателей клеточного иммунитета и не угнетает гуморальный иммунитет [28, 29].

В 70-ые годы в результате успешного развития молекулярной биологии было установлено, что источником генетической информации вируса является его нуклеиновая кислота. Это открыло новые возможности воздействия на размножение вирусов с помощью нуклеаз - ферментов, деполимеризующих фосфодиэфирные связи нуклеиновой кислоты вируса. Экспериментальные исследования на животных показали, что нуклеазы способны проникать в клетки, при этом не оказывать повреждающего, цитотоксического, мутагенного и антимитотического эффекта.

В настоящее время накоплен значительный опыт клинического применения рибонуклеазы (РНК) в педиатрии, при нейроинфекциях и, в частности, при КЭ [142, 202, 218, 219]. Препарат назначают по 2,5-3 мг/кг в сутки внутримышечно (по 30 мгх6 раз в день), есть публикации по внутривенному и эндолюмбальному применению РНК-зы. В работах [48-53] было убедительно доказано достоверное преимущество РНК-зы перед противоклещевым Ig. При назначении РНК-зы в 2 раза быстрее исчезали проявления инфекционного токсикоза, регрессировали менингеальные симптомы, санировалась спинно-мозговая жидкость, отсутствовала вторая волна лихорадки. Особого внимания заслуживают исходы заболевания. Так, пока-

затели летальности при лечении РНК-зой очаговых форм составили 19%, тогда как при лечении иммуноглобулином - 50%, парезы и параличи наблюдались соответственно - в 7% и 30%, выздоровление наступало в 62% против 12% [48-53, 219].

В последние годы уточняются механизмы лечебного действия нуклеаз. Результаты экспериментальных работ показали, что РНК-за воздействует на органы иммуногенеза, активируя на ранних сроках реакции клеточного, гуморального иммунитета и факторы неспецифической резистентности, что приводит к гиперплазии коркового вещества тимуса, миграции лимфоцитов в мозговой слой, увеличению объема Т-зависимой паракортикальной зоны в лимфатических узлах и бласттрансформации клеток плазмоцитарного ряда [165]. Известно, что гематоэнцефалический барьер ограничивает поступление веществ большой молекулярной массы из кровотока в паренхиму мозга. Оказалось, что экзогенная РНК-за в нативной и конъюгированной форме проникает в головной мозг и сыворотку крови посредством увеличения пор между эндотелиоцитами, максимальная ее активность обнаруживается через 3,5-5 часов после введения и остается достаточно высокой в течение 24 часов как в крови, так и в ткани мозга [218]. Известно, что парентеральное введение в организм чужеродных нуклеиновых кислот индуцирует активность сывороточных эндогенных нуклеаз. При КЭ содержание РНК-зы в крови и ликворе достоверно возрастает по сравнению со здоровыми, степень повышения концентрации фермента обратно пропорциональна тяжести клинических форм. Следовательно, введение экзогенных нуклеаз способствует усилению естественного механизма противовирусной защиты, хотя и не всегда предотвращает развитие вирусемии и второй волны заболевания [244].

Новым перспективным направлением в терапии КЭ является назначение препаратов интерферона (ИФНа). Клинические и иммунологические эффекты применения ИФНов подтверждают многочисленные наблюдения при лечении детей с различной патологией - внутриутробными инфекция-

ми, бактериальными пневмониями, хроническим гепатитом, нейроинфекциями, онкогематологическими заболеваниями, синдромом приобретенного иммунодефицита и др. как в нашей стране [6, 7, 16, 45, 61, 65-67, 69, 73, 76, 79-81, 85, 95-96, 100, 101, 112, 122, 151, 155-157, 163, 208, 216, 228, 229, 250], так и за рубежом [267, 278, 301, 302, 304, 312, 341, 349, 361, 374, 383, 369, 400, 413]. Анализ показателей интерферонового статуса выявил несовершенство функционирования системы ИФНа в детском возрасте и четкую взаимосвязь тяжести инфекционного процесса с нарушениями функций этой системы [146-147].

Продуцентами ИФНа в организме являются лимфоциты и клетки моноцитарно-макрофагального ряда. Они обладают способностью отвечать синтезом ИФНа трех антигенных типов (α , β , γ) в ответ на стимуляцию практически любым индуктором. Основным достоинством ИФНов, в том числе, реаферона - генно-инженерного α -2-интерферона, является универсальность, выраженная тканевая специфичность, широкий спектр иммуномодулирующей и противовирусной внутриклеточной активности. Установлено, что ИФНы не воздействуют непосредственно на вирус. Только после соединения ИФНа с рецепторами на поверхности клеток наступает депрессия группы генов, локализующихся у человека в хромосоме 21. Это сопровождается формированием, по крайней мере, 12 новых внутриклеточных белков, в несколько раз возрастает синтез двух ферментов - 2,5a-синтетазы и латентной эндонуклеазы, оказывающих противовирусное действие. Сам ИФН в больших дозах способен инициировать образование эндогенного ИФНа, создавая, так называемый, прайминг - эффект.

Влияние ИФНа на иммунную систему носит многоплановый характер: большие дозы подавляют гуморальный иммунитет, а малые дозы, наоборот, стимулируют его активность. ИФН воздействует на многочисленные механизмы клеточного иммунитета: угнетает сенсбилизацию и пролиферацию лимфоцитов и в то же время усиливает активность макрофагов, эффекторных элементов. Увеличивая антителозависимую цитотоксичность

всего в 2 раза, ИФН усиливает при этом активность естественных киллеров в 20 раз [73, 75, 80], выравнивает соотношение популяции CD4/CD8 лимфоцитов [96], вызывает повышение хелперной субпопуляции Т-лимфоцитов [155, 156], все это позволяет отнести ИФНы к лимфокинам - медиаторам клеточного иммунитета [31].

Важная роль в патогенезе вирусных заболеваний принадлежит естественным киллерам (ЕК), они выполняют функцию линии первой защиты - элиминации вирусов. При исходно низких показателях ЕК реаферон увеличивает их содержание в 3 раза. Нарастание концентрации ЕК и нормализация соотношения CD4/CD8 способствуют более быстрому выздоровлению и уменьшают число осложнений [81, 155, 156].

В публикациях, посвященных сведениям о полифункциональности системы ИФНа, появляются данные о нейроэндокринных эффектах этих белков [74]. Известно, что ИФН может вызывать АКТГ-подобное увеличение гормонов надпочечников, угнетение продукции тестостерона, модуляцию синтеза инсулина. Наиболее интересны сведения о тесной взаимосвязи систем ИФНа и опиоидных пептидов, регулирующих процесс интерферогенеза. Реаферон связывает опиоидные рецепторы мозга, вызывая эндорфиноподобный эффект. Локальное введение ИФНа в различные области мозга крыс изменяет активность нейронов коры, мозга, гипоталамуса и гипоталамуса. Следовательно, ИФНы играют важную роль в обеспечении взаимосвязей между нейроэндокринной и иммунной системами.

Повышению эффективности противовирусной защиты в 14 раз способствовала разработанная *in vitro* схема сочетания реаферона с двумя антиоксидантами: витаминами Е и С. Помимо этого метод лечения способствовал выделению 1,2 - интерлейкинов, бласттрансформации лимфоцитов и нормализации соотношения Е-РОЛ и М-РОЛ [146]. Так, при лечении пневмонии хламидийной этиологии у недоношенных детей установлено, что назначение реаферона и антиоксидантов увеличивает образование гамма-ИФНа в 3,6 раза, нормализует соотношение Т- и В-лимфоцитов,

способствует завершенности фагоцитоза, уменьшает длительность антибиотикотерапии, частоту переливаний крови и плазмы, в 2-2,6 раза уменьшает риск внутрибольничного инфицирования, в 1,5-2 раза - летальность среди новорожденных [65, 147, 157]. Более того, при терапии хламидийной инфекции у 100 детей в возрасте от 1 года до 12 лет реафероном в сочетании с антибиотиком отмечено, что фагоцитарная активность в таких случаях выше, чем при введении тималина [256].

В настоящее время в литературе имеются убедительные сведения о положительном эффекте от применения ИФНов при лечении нейроинфекций, в том числе КЭ [25, 31, 224-227, 236]. Первоначально в эксперименте при заражении мышей летальной дозой вируса использование ряда отечественных индукторов ИФНа в сочетании с вакциной повышало до 70% выживаемость животных [16]. В 1987 году были опубликованы сведения о комплексной терапии α -ИФНом 30 больных с тяжелыми вирусными энцефалитами и энцефаломиелитами различной этиологии, в связи с чем отмечено снижение летальности с 50% до 13,2% [206]. У большинства пациентов при этом уже на третий день уменьшались симптомы интоксикации, к 10-му дню терапии у 94% из них наступала санация ликвора. Реаферон (РЕА) использовался в лечении острого периода серозных менингитов, в результате чего клинические симптомы болезни исчезали в 2 раза быстрее [31]. При лечении 68 больных менингоэнцефалитами различной природы наибольший клинический эффект от назначения РЕА получен при использовании препарата в дозе 2 млн МЕх2 раза в сутки в течение 10 дней. Полное выздоровление наступило у 94,1%, увеличилось содержание Т-лимфоцитов и уровня ИФНа в сыворотке крови [25, 236].

Достаточно убедительно показана целесообразность назначения РЕА у 136 больных менингеальной формой КЭ [224-227]. Препарат применялся по 1 млн. МЕ 2 раза в день внутримышечно в течение 7 дней ежедневно, повторное введение осуществлялось с интервалом 72 часа - на 10, 13, 16 и 19 день от первичного назначения (курсовая доза составляла 18 млн МЕ). Од-

новременно проводили специфическую терапию противознцефалитным Ig с титром антител 1:160 в течение трех дней, назначали витамины С и Е. Результаты наблюдений свидетельствуют о раннем вовлечении системы ИФ-На в патологический процесс: уже в первые дни болезни повышалось содержание сывороточного ИФНа, уменьшалась способность лейкоцитов к образованию α - и γ -ИФНа, причем доказано наличие тесной корреляции между степенью формирующегося иммунодефицита и глубиной угнетения ИФН-генеза. Назначение РЕА сокращало длительность ведущих клинических симптомов болезни, стимулировало активность ЕК, однако вызывало кратковременное снижение α -ИФН-генеза. При двухволновом течении болезни угнетение собственного ИФН-генеза носило более выраженный и стойкий характер, стало быть, апробированный курс ИФНотерапии при ежедневном применении угнетает альфа-и гамма-ИФНообразование, что требует дальнейшего поиска схем лечения.

Более высокие дозы РЕА рекомендуют В.Г.Орловский и др., 1993 [170], назначая одновременно с препаратом (3 млн МЕ один раз в сутки в течение 10-12 дней) противоклещевую плазму с титром антител 1:500 и выше до 300 мл в сутки у взрослых пациентов, в результате чего средний срок лечения больных сокращался на 12%. Относительно использования противознцефалитной иммунной плазмы публикации единичны. По мнению Т.К.Рысинской, 1989 [190], ежедневное в течение трех дней введение плазмы от 100 до 150 мл с титром антител 1:80 - 1:320 оказалось эффективнее использования специфического Ig: ни у одного пациента не наблюдалось перехода острой формы КЭ в хроническую.

Важно подчеркнуть, что врачи разных специальностей до настоящего времени не имеют единых критериев выбора доз и длительности применения ИФНов. Это положение касается и проблемы лечения КЭ у детей.

С каждым днем появляются новые методы лечения заболевания: опробирован индуктор ИФНа ридостин [34], препарат 4-йодантипирин, обладающий противовоспалительным, антивирусным, иммуностимули-

рующим и интерфероногенным действием [185]. Опыт применения 4-йодантипирина свидетельствует о целесообразности использования препарата в терапии лихорадочных и менингеальных форм КЭ. Клинико-иммунологический эффект заключался в сокращении острого периода болезни, восстановлении параметров клеточного и гуморального иммунитета, активации естественных и антителозависимых киллеров.

Среди оригинальных экспериментальных исследований, посвященных проблеме лечения КЭ и коррекции нарушений иммунитета, следует выделить работы по изучению эффективности гормонов тимуса - это Т-активин и ИСВ (иммуностимулирующее вещество из тимуса серого кита), а также тритерпеновых глюкозидов морского происхождения (КМ). Наиболее перспективным препаратом оказалось ИСВ из тимуса серых китов, которое на модели белых беспородных мышей вызывало защитный эффект у 60% животных при заражении высоковирулентными штаммами вируса КЭ [138]. Следует подчеркнуть, что ряд исследователей, считают нецелесообразным назначение левамизола и препаратов тимуса в острый период КЭ [138, 190, 197].

Мощным средством подавления персистенции вируса КЭ в тканях мозга являются миелопептиды - биорегуляторные молекулы костно-мозгового происхождения. Об этом свидетельствует снижение частоты вирусной персистенции у обезьян в 25 раз. Сходный эффект дает сочетанное применение вакцины и миелопептидов [183].

Итак, на современном этапе этиотропное лечение КЭ в детском возрасте предполагает проведение серотерапии в сочетании с нуклеазами либо индукторами ИНФа. Клиницисты в своей практической деятельности отдают предпочтение реаферону - препарату с противовирусной и иммуномодулирующей активностью.

1.2 Клиника, течение, состояние иммунитета при клещевом боррелиозе у детей

1.2.1 Клинические формы и исходы болезни

В последние годы клещевые боррелиозы (КБ) занимают одно из первых мест среди природноочаговых инфекций и представляют собой целую группу самостоятельных заболеваний, этиологически связанных с тремя генотипами спирохет - *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii* [107-108]. В литературе и по настоящее время многие авторы перечисленные заболевания считают болезнью Лайма или Лайм - боррелиозом [107]. Природные очаги КБ распространены повсеместно и тесно связаны с ареалами циркуляции иксодовых клещей, вот почему этой инфекции, также как и КЭ, присущи общие эпидемиологические черты (весенне-летняя сезонность, трансмиссивный путь заражения). Современные исследования подтверждают, что естественная инфицированность клещей боррелиями в 10 - 20 раз превышает зараженность их вирусом КЭ и колеблется в отдельных регионах от 12,2 до 66,0% , что подчеркивает большую вероятность микст - инфекций [63, 98, 108, 125, 150, 158, 172, 187, 310, 390], вероятно, заболеваемость КБ в 2 - 4 раза превышает таковую при КЭ [8, 107, 102, 127, 129].

Клещевой боррелиоз (Лайм-боррелиоз) сегодня рассматривается как полисистемное заболевание, которое характеризуется преимущественным поражением кожи, нервной системы, сердца, опорно-двигательного аппарата и склонностью к хроническому течению [64, 107, 124, 127, 132, 305, 309, 327, 353, 384, 397, 399, 415, 420]. Полиморфизм клинических проявлений заболевания, нерешенные вопросы патогенеза, диагностики, лечения привлекают к этой проблеме внимание многих специалистов, однако эта патология в детском возрасте освещена в литературе недостаточно.

Инкубационный период при КБ продолжается, по мнению большинства авторов, 8 - 12 дней, нередко встречаются указания на длительность периода инкубации до 3-х недель [5], иногда от 2 до 85 дней [223].

Классический вариант КБ представлен по литературным сведениям тремя стадиями болезни [107, 132, 204, 309]. В первую, локализованную стадию, на коже в месте присасывания клеща возникает эритематозное пятно - мигрирующая эритема. Вторая стадия, стадия диссеминирования боррелий, развивается спустя 1 месяц от дебюта инфекции и проявляется разнообразными неврологическими (менингит, энцефалит, миелит, менингоградикуло-неврит Баннварта, параличи черепно-мозговых нервов) и кардиологическими (миокардит, атриовентрикулярная блокада, перикардит) нарушениями. В третью стадию, стадию персистенции, через 2 - 6 месяцев от начала болезни, наблюдаются хронические поражения кожи, суставов и ЦНС.

Среди клинических вариантов острого периода 50,0 - 90,0% занимает эритематозная форма заболевания [109, 113, 223, 322, 337]. Наиболее частым, иногда и единственным, клиническим маркером этой формы является клещевая мигрирующая эритема (КМЭ) - это инфильтративное или кольцевидное пятно, которое возникает в месте укуса клеща и достигает 20 - 50 см в диаметре, в последующем центр эритемы постепенно бледнеет [36, 37, 70, 98, 113, 133, 259, 262]. Часто КМЭ называют "золотым стандартом" и используют в качестве основного диагностического критерия [5]. Возникновение КМЭ сопровождается у 50,0% - 94,0% больных признаками общеинфекционного синдрома: подъемом температуры, слабостью, повышенной утомляемостью, головной болью, нарушением сна и местными изменениями - болезненностью, припухлостью, зудом. Лихорадочный период непродолжителен, составляет в среднем 1 - 3 дня, реже 7 - 9 дней [30]. На этом фоне у 40,0 - 57,0% детей появляется полиаденопатия, по отдельным данным - до 72,2% [113, 114, 359]. В центре пятна иногда авторы отмечают везикулы, напоминающие рожистое воспаление либо простой герпес [98]. Эритема исчезает в течение 3 - 5 дней в большинстве случаев бесследно при своевременной антибиотикотерапии, иногда оставляя за собой шелушение, пигментацию, петехии [130, 259, 262]. Рецидив болезни в виде вторичной эритемы возникает у 6,1 - 12,0% больных.

При гистологическом исследовании биопсийного материала кожи [37, 379] в ранней стадии КМЭ морфологические изменения выявляются как в эпидермисе, так и в сосочковом слое в виде набухания коллагеновых волокон, эндотелия сосудов, развития клеточной инфильтрации дермы, состоящей преимущественно из лимфоидных клеток и гистиоцитов.

Поражение ЦНС при КБ встречается у 15,0 - 48,0% заболевших, чаще у 15,0 - 17,0% , иногда до 94,0% [5, 12, 88, 129-131, 295, 313, 317]. При этом первоначально появляются симптомы заинтересованности периферической нервной системы в виде миалгий, невралгий, плексалгий, корешковых моно- и полиневритических расстройств. Это радикулонейропатии, удельных вес которых среди неврологических нарушений составляет 81,5% [132]. При клещевом нейроборрелиозе наиболее часто у детей регистрируется лимфоцитарный менингит [131, 326, 368, 369]. Нередко радикулонейропатии сочетаются с серозным воспалением мозговых оболочек, давая клиническую картину менингорадикулонеурита [273, 317, 320]. Сочетанные поражения нервной системы являются отличительной особенностью клещевого боррелиоза у детей [70, 279]. Ряд авторов описывают моновевриты, возникающие на стороне укуса клеща [113], менингополирадикулонеурит (синдром Баннварта), реже - поперечный миелит или энцефалит. На втором месте по частоте неврологических расстройств находится нейропатия лицевого нерва (5,0 - 55,0%), причем эта патология относится к числу наиболее характерных для детского возраста [22, 70, 132, 281, 307, 325, 410].

При анализе ЭМГ у 102 больных в возрасте от 4 до 78 лет с поражением ЦНС у 75,0% из них, в том числе у детей, регистрируется интерференционный тип кривой с наличием денервационных потенциалов в виде "корешковых", у 37,3% обследованных появляются "фасцикуляции", свидетельствующие о вовлечении мотонейронов передних рогов спинного мозга, у 54,9% пациентов - "залповая" активность, обусловленная заинтересованностью подкорковых структур [113-114].

Ряд авторов отмечают на остроте заболевания у части больных нейроофтальмологические проявления в виде менингита с отеком зрительного нерва, оптического неврита, нейроретинита, иридоциклита, орбитального миозита [276, 331, 340, 357, 393, 417].

В ликворе в этот период наблюдается умеренный плеоцитоз лимфоцитарного характера при нормальном либо повышенном содержании белка, однако изменения количественного состава ликвора регистрируются у только у 15,0-27,5% больных [70, 88]. Двигательные нарушения исчезают через 13 - 18 дней [114], санация СМЖ наступает в течение 3-4-х недель.

Признаки поражения сердца развиваются у 5 - 28,0% больных [5, 30, 39, 132, 203]. В детском возрасте есть указания на изменения со стороны сердечно-сосудистой системы до 80,0% [109]. Наиболее частыми симптомами являются нарушения проводимости - транзиторные атриовентрикулярные блокады, включая поперечную блокаду сердца. Выделяют и другие формы поражения сердца, такие, как нарушения внутрижелудочковой проводимости (9,0-20,0%), расстройство ритма (18,0-23,0%), миокардит (5,0-23,0%) с развитием недостаточности кровообращения, эндокардит, дилатационная кардиомиопатия [203, 204, 294, 412]. Примечательно, что при изучении биоптатов миокарда у больных КБ выявляются морфологические изменения - фокальный некроз, лимфоцитарная инфильтрация кардиомиоцитов, а после специальной окраски видны свободно лежащие боррелии. У детей кардиопатии проявляются расширением границ сердца, приглушенностью сердечных тонов, наличием систолического шума, снижением АД, изменениями ЭКГ [70], иногда Лайм-кардит может быть единственным проявлением болезни [397].

Оценивая результаты ЭКГ, следует сказать, что у больных КБ чаще всего отмечаются нарушения сердечного ритма (43,9%), отклонения проводимости регистрируются у 24,4% обследованных, изменения миокарда - у 19,5%, гипертрофия левого желудочка - у 7,3%. Описанные отклонения но-

сят, по мнению [223, 397, 419], преходящий характер, поскольку после этиотропного лечения у 90,3% пациентов отмечается положительная динамика.

Клинические симптомы нарушения опорно-двигательного аппарата появляются у 20,0-26,9% заболевших уже в раннюю стадию инфекции [132, 275, 283, 285, 293, 297, 328, 402, 411]. В этой группе больных наиболее часто встречаются миалгии (66,0%), боли в суставах (43,0%), артрит (4,5%). Отмечена зависимость продолжительности артрита от возраста детей: у дошкольников клиническая картина сохранялась на протяжении 4-х недель, а у подростков 13 - 15 лет - до 22 недель, в целом, прогноз течения артрита для детей благоприятен [387]. Риск формирования хронического Лайм-артрита связывают с наличием DR₂ и DR₄ системы HLA [385, 394, 404].

Среди безэритематозных форм встречаются в эндемичных очагах примерно у 20,8% населения гриппоподобные состояния с клиникой ОРВИ и положительными титрами антител к боррелии [299]. В раннюю стадию болезни у 27,0% обследованных выявляется повышение трансфераз и проявления субклинического Лайм-гепатита [342].

В периферической крови у большинства больных наблюдается нормоцитоз, у 50,0% больных - умеренное ускорение СОЭ до 20 мм/час, относительный и абсолютный лимфоцитоз, эозинофилия.

Итак, обобщая вышеизложенное, следует сказать, что основными клиническими формами КБ в детском возрасте являются: клещевая мигрирующая эритема; серозный менингит; моно- и полирадикулоневриты (изолированные невриты лицевого и тройничного нервов, сегментарные радикулоневриты, синдром Баннварта); сочетанные поражения нервной системы с эритемой, артралгиями, кардиопатией [70].

В целом, КБ у взрослых и детей протекает доброкачественно и завершается благоприятным исходом [113, 351]. После перенесенной инфекции отмечаются астеновегетативные реакции в виде нарушения сна, гипервозбудимости, эмоциональной лабильности [70]. Публикации, посвященные катamnестическим исследованиям у детей, единичны. В частности, по дан-

ным [22, 370, 412], через 6 -12 месяцев после болезни все дети, перенесшие КБ, были здоровы.

По литературным данным, спустя несколько недель или месяцев после болезни у 4,0% больных [322] возникает лимфоцитомы кожи - опухолевидное образование либо узел на мочке уха (излюбленная локализация у детей). Для более поздних стадий болезни характерно специфическое кожное поражение - хронический атрофический акродерматит, возникающий у 11,1% больных [303, 322, 406]. Статистика показывает, что у 30,0 - 40,0% больных с этой патологией есть указания в анамнезе на укус клеща и развитие КМЭ. Эта воспалительная фаза персистирует годами и приводит к выраженной атрофии кожи, напоминающей очаговую склеродермию, в биоптатах кожи выявляются воспалительные инфильтраты, состоящие из Т-, В-лимфоцитов, клеток CD₄ [277].

Типичным поздним признаком клещевого нейроборрелиоза, по опыту E.L. Logigian, 1996 [356], является хроническая энцефалопатия в виде умеренных нарушений памяти и снижения способности к обучению. Второе наиболее частое проявление - преобладающая сенсорная полирадикулонейропатия, реже встречается энцефаломиелит или лейкоэнцефалит. Хроническое поражение периферической нервной системы развивается в среднем через 16 мес. от начала инфекции, поражение ЦНС - в среднем через 26 мес. после дебюта болезни. Однако интервал от КМЭ до начала хронических неврологических расстройств варьирует от 1 мес. до 14 лет. Восстановление после нейроборрелиоза наступает не всегда [314]. По мнению R.E. Fernandes et al., 1990 [300, 340, 368, 376, 388], нейроборрелиоз рассматривается как хроническое заболевание, сопровождающееся по данным МРТ массивными внутричерепными повреждениями, формированием у 25,0-43,0% пациентов патологических очагов в белом веществе и стволовых структурах мозга, иногда мозгового васкулита, ишемии [272, 354, 364].

После возникновения КМЭ более чем у половины больных возникают симптомы распространения инфекции и только у трети наступает выздоров-

вление. В то же время персистенция инфекции и хронизация процесса развивалась лишь у пятой части обследованных. Исчезновение симптомов болезни наблюдается у 91,0% больных и четко ассоциируется с ранней антибиотикотерапией [5].

Сведения о катamnестическом наблюдении за реконвалесцентами КБ в литературе практически отсутствуют. Более детальная расшировка исходов болезни проведена по итогам диспансеризации 113 пациентов [223]. Автор показал, что у 10,6% переболевших последствия острого периода расцениваются как органические повреждения (поражения кожи, нарушения сердечного ритма, артрит) и у 16,8% - как функциональные. Через 6 мес. остаточные явления были обнаружены только у 8,0% из всей диспансерной группы. У 4,4% обследованных изменения оказались стойкими и расценивались как переход в хроническую форму. Интерес представляют исследования Р.К. Coyle et al., 1994 [289] у пациентов, перенесших КБ и имеющих проявления синдрома хронической усталости, мозговой дисфункции. Оказалось, что у 69,0% реконвалесцентов в крови и у 54,0% из них в ликворе определяются специфические антитела к боррелии, что подчеркивает риск хронизации инфекции.

Таким образом, в клинической картине КБ у детей доминирующее положение занимает эритематозная форма, сопровождающаяся развитием КМЭ и кратковременного общеинфекционного синдрома. Среди безэритематозных форм в детском возрасте чаще всего регистрируется нейроборрелиз в виде лимфоцитарного менингита и нейропатии лицевого нерва. В целом, заболевание характеризуется гладким течением, завершается выздоровлением, а хронические формы в детском возрасте встречаются крайне редко. Вместе с тем, следует отметить, что в литературе сведения о катamnестическом наблюдении за детьми, перенесшими КБ, единичны, отсутствуют данные о структуре исходов болезни, рекомендациях по диспансеризации детей.

1.2.2 Иммунологические исследования

В основе диагностики КБ лежат клиничко - эпидемиологические и серологические критерии. Эритематозные формы, как правило, в практической деятельности врача при постановке диагноза сомнений не вызывают. Безэритематозные формы наиболее сложны в диагностике и требуют абсолютной серологической либо бактериологической верификации [179]. В результате клиничко - серологических сопоставлений удастся выявить следующие варианты течения КБ: 1) латентный боррелиоз со специфическим гуморальным ответом; 2) острый боррелиоз - серопозитивный и серонегативный; 3) типичный хронический боррелиоз с нарастанием специфических антител к возбудителю [203].

В качестве базовой серологической реакции для определения специфических антител к боррелии в большинстве клиник используют (Н-РИФ) - реакцию непрямой иммунофлюоресценции с корпускулярным антигеном *Borrelia burgdorferi*. Результаты обследования больных КБ, по данным различных клиник, представлены в табл. 1.2.2.1

Как следует из таблицы 1.2.2.1, серологическое обследование больных в остром периоде заболевания наиболее современными методами позволяет определить антитела менее, чем у 50,0% обследуемых. Единичные исследования демонстрируют высокий процент нарастания титра - до 81,0%, однако при этом необходимо учитывать сроки обследования больных и постановочные реакции. К примеру, применение методов ELISA, Immunoblotting подтверждают диагноз в 88,2 - 99,0% случаев [113, 338, 350, 395]. Информативность серологических методик четко зависит от сроков исследования [5]. Так, в 1-ую стадию болезни специфические антитела определяются у 42,0 - 50,0%, во 2-ую стадию - у 79,0 - 88,0% и в 3-ью стадию - у 93,0 - 100% пациентов [266, 316].

Известно, что специфические Ig M к боррелии достигают максимума в сыворотке крови к 3 - 6 неделям заболевания, чаще на 30 - 35 день, сменя-

ясь затем на Ig G, поэтому на ранних сроках у половины пациентов серологические исследования могут быть отрицательными [63, 107, 378].

Таблица 1.2.2.1

Результаты серологического обследования больных
клещевым боррелиозом (по данным Н-РИФ)

Авторы	Кол-во обслед-ных	Кол-во положи- тельных проб, %	Титры
Л.Н.Кравчук, 1989	160	43,1	1:40 и >
Л.И.Мотеюнас и др., 1989	163	16,0	1:40 - 1:160
Н.Д.Пиценко и др., 1989	80	10,0	1:20 и >
Н.Н.Воробьева и др., 1992	553	17,9	1:40 и >
Л.П.Антыкова и др., 1993	727	39,0	
Г.М.Волегова и др., 1993	320	19,0	1:40 и >
А.Н.Усков, 1993	255	47,1	1:40 и >
К.С.Иванов и др., 1994	165	81,0	1:20 - 1:640

Большинство авторов диагностическим считают титр антител 1:40 и более. Другая часть исследователей принимает во внимание все положительные титры - 1:20 и выше, поскольку больным рано назначается антибактериальная терапия, способствующая элиминации возбудителя, а значит, и влияющая на процесс антителообразования. Отсроченное появление Ig G и длительная циркуляция Ig M, может быть обусловлена недостаточной реакцией Т-хелперов на переход от продукции Ig M к Ig G. Находки возбудителя в биоптатах кожи, синовиальной жидкости нечасты [284], а в крови обнаруживается спирохета у 28,6% обследуемых [127, 266], в ликворе - у 16,7-90,6% [286, 335, 377, 423]. После перенесенной инфекции специфические Ig G сохраняются длительно - от 1,5 лет до 23 лет и более [314, 315, 327, 347, 409].

На основании вышеизложенного следует сказать, что при КБ процесс накопления специфических антител имеет свои особенности: их максималь-

ная концентрация появляется в сыворотке крови больных только после 30-го дня болезни, поэтому отрицательные результаты серологических исследований не исключают инфицирования боррелиозом. Внедрение новых, высоко чувствительных методов исследования таких, как ИФА, ELISA, несомненно, расширят наши представления о механизмах формирования специфического иммунитета при КБ.

Изучению состояния иммунного статуса больных, в том числе детей, посвящены единичные публикации. По мнению [77], при КБ отмечается стойкий дисбаланс иммунной системы, наблюдается достоверное снижение по сравнению с нормой содержания Т-, В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, особенно в первые дни болезни. В последующем, показатели клеточного иммунитета стабилизируются, начинают восстанавливаться, однако уровня здоровых людей не достигают до 60-го дня от начала инфекции. В гуморальном звене иммунитета отмечается нарастание Ig М только на первой неделе болезни, концентрация Ig G и Ig A увеличивается до 40-го дня. Несмотря на положительные тенденции в динамике иммунологических показателей Т-лимфопения сохранялась все периоды болезни.

Существует и другая точка зрения о характере иммунологических нарушений при КБ [223]. В частности, в этой работе показано, что в период разгара болезни на фоне Т-лимфоцитоза наблюдается снижение функциональной активности лимфоцитов. Изменение показателей клеточного иммунитета и неспецифической резистентности (трансферрина, преальбумина, альфа-2-макроглобулина, С₃-комплемента) коррелирует со степенью тяжести заболевания. Повышение содержания в крови больных Ig М и Ig А отмечается в период манифестных проявлений болезни, тогда как повышение Ig G наблюдается только к 3-ему мес. от начала инфекции.

При хронических формах КБ, в частности, при обследовании 37 больных с атрофическими изменениями кожи [199] у 48,6% из них обнаружены антитела к боррелии. В иммунном статусе пациентов регистрировалось повышение Ig G, Ig E, концентрации ЦИК на фоне снижения коли-

чества супрессорной популяции Т-лимфоцитов. В работе S. Douthett et al., 1990 [296] доказано участие в патогенезе заболевания аутоиммунных механизмов. Авторы рекомендуют наряду с базисной антибиотикотерапией проводить иммунокоррекцию.

Таким образом, при КБ отмечаются нарушения клеточного и гуморального иммунитета как в остром периоде заболевания, так и в отдаленные сроки. Эта проблема требует дальнейшего накопления фактического материала и углубления теоретических и клинических знаний о механизмах формирования иммунологической защиты при КБ.

1.2.3 Принципы антибактериальной терапии

Проблема лечения КБ остается актуальной для практического здравоохранения с позиции выбора адекватных этиотропных средств, учета их фармакокинетики, чувствительности, дозы и сроков назначения препаратов [87, 126, 205, 274, 291, 339, 365, 387, 405].

Длительная персистенция боррелий в организме обуславливает трансформацию болезни из одной стадии в другую и формирование хронических форм КБ. Среди нелеченных больных 2-ая стадия развивается в 8,0-15,0% случаев, тогда как 3-ья - уже в 60,0% [87]. Результаты этиотропного лечения, по данным литературы, не всегда были удачными, так как у отдельных больных возникали рецидивы болезни, поздние осложнения, хронизация процесса [401]. Вместе с тем, необходимость применения антибиотиков при КБ сегодня не вызывает сомнений [271, 292, 323, 332, 334].

Антибиотикотерапия при КМЭ использовалась еще в 40-60-е годы, когда этиология эритемы была неизвестной, хотя уже тогда отмечалась эффективность пенициллина [323]. По данным многочисленных исследований *in vitro*, боррелия менее чувствительна к препаратам 1-ого поколения цефалоспоринов, однако высоко активны в отношении возбудителя цефалоспорины 2-ой и 3-ьей генерации [332-334, 358, 380], тетрациклины, макролиды, полусинтетические пенициллины.

Большинство исследователей в лечении КБ, особенно у детей, используют пенициллин, связи с его доступностью и достаточной эффективностью, способностью проникать через гематоэнцефалический барьер. Тетрациклины применяют в педиатрии ограниченно, обычно у детей старше 8-летнего возраста, поскольку препарат негативно влияет на формирование костной ткани и зубной эмали [217]. Цефалоспорины чаще всего лечат детей, страдающих нейроборрелиозом и хроническими формами заболевания. Обычно в детском возрасте рекомендуют следующие суточные дозы антибиотиков [271, 346]. На ранней стадии болезни с клиникой КМЭ применяют бензилпенициллин, амоксициллин, феноксиметилпенициллин (оспен) в обычных терапевтических дозах из расчета 50-100 мг/кг массы курсом 10-14 дней. Отсутствие серологического подтверждения диагноза в случае убедительных клинических данных требует проведения антибактериального лечения. При наличии признаков диссеминации курс лечения этими же препаратами увеличивается до 21-30 дней, показаны цефалоспорины 2-3-го поколений. Во 2-ой и 3-ей стадиях КБ лечение больных нередко осуществляется в специализированных отделениях по профилю ведущей патологии [319, 375, 391, 395].

В работе [126] оценивается эффективность антибактериальных препаратов у трех групп больных с КМЭ, леченных тетрациклином (27 чел.), доксициклином (20 чел.) и цефуроксим аксетилом (23 чел.) на протяжении 10 дней. В период лечения, а также при катamnестическом посещении через 3, 6 и 12 месяцев после болезни пациентам проводилось клиническое и серологическое обследование. Лечение, по мнению авторов, считалось эффективным, если признаки КБ исчезали к концу курса антибактериального лечения, при этом не отмечалось четырехкратного нарастания титра специфических антител. С этих позиций более адекватным оказался цефуроксим - 73,8%, применение доксициклина давало эффективность 60,0%, а тетрациклина - 51,9%, хотя статистически значимого различия авторами не по-

лучено. Следует подчеркнуть, что любая антибактериальная терапия в ряде случаев не препятствует генерализации инфекции.

При наличии клинических признаков диссеминации инфекции регос назначают более пролонгированный курс лечения, составляющий 28-30 дней, парентеральные цефалоспорины, в частности, цефтриаксон вводят не менее 14 дней [365, 396], рекомендуют азитромицин [407, 408]. Такой метод лечения, по данным авторов, не вызывает хронизации заболевания.

Итак, анализ литературных данных по лечению КБ свидетельствует о том, что ранняя антибактериальная терапия является в большинстве случаев залогом выздоровления и благоприятного исхода заболевания. Спектр лекарственных средств, активных в отношении боррелий, ежегодно пополняется, поэтому необходимы дальнейшие исследования по разработке патогенетически обоснованной терапии КБ и клинических, серологических, иммунологических критериев оценки ее эффективности.

Проблема поиска объективных критериев оценки адекватности лечения, прогнозирования исхода заболевания, уменьшения риска развития отдаленных последствий перенесенных заболеваний у детей сегодня особенно актуальна. Решение этих задач требует создания новых технологий в диагностике, лечении и реабилитации КБ.

1.3 Клинико-лабораторные аспекты развития синдрома эндогенной интоксикации при различной патологии

Современное понимание природы заболевания сводится к разработке концепции болезни как общебиологической категории [54, 120, 145]. Одним из объектов патофизиологических исследований организма являются типовые процессы, сопутствующие любому соматическому, инфекционному, хирургическому и другому заболеванию. К таким патологическим феноменам относится синдром эндогенной интоксикации (СЭИ). Под СЭИ понимают проявления различных патологических состояний, неоднородных по этиологии и тяжести, но обусловленных накоплением в тканях и биологи-

ческих жидкостях образующихся в организме эндотоксинов [201]. Основу современной концепции СЭИ составляет процесс эндогенизации типовых каскадных реакций организма в ответ на действие первичного патогена [15, 20, 119, 135, 136, 143, 145, 152]. По мнению авторов, агрессивными компонентами могут быть продукты естественного обмена в высоких концентрациях; активированные ферменты, способные повреждать ткани; медиаторы воспаления; класс среднемолекулярных веществ различной природы; перекисные продукты; ингредиенты нежизнеспособных тканей; компоненты комплемента; бактериальные экзо- и эндотоксины. Важно подчеркнуть и тот факт, что эндотоксикоз может быть вызван не только нарастанием содержания конкретных веществ, но и нарушением равновесия между веществами-антигонистами.

Возникновение и развитие СЭИ является интегративным фактором, в котором участвует множество патогенетических механизмов: гипоксия, расстройство микроциркуляции, энергетический дефицит, мембранопатологические процессы, рецепторные нарушения, изменение внутриклеточной сигнализации и деятельности генома, накопление множества промежуточных субстанций патологического обмена веществ, развитие синдрома вторичного иммунодефицита [116, 164]. Большое значение в формировании СЭИ имеет воздействие бактериальных и экзогенных токсинов, являющихся триггерами в каскадных реакциях образования эндогенных медиаторов липидной и белковой природы (тромбоксан, простаглицлин, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, интерлейкины, фактор некроза опухоли и др.), которые в супервысоких концентрациях вызывают системные патологические реакции [117, 118, 145, 168, 198, 202, 344, 416, 421]. На фоне нарастающего эндотоксикоза формируется полиорганная недостаточность.

Комплексное динамическое изучение факторов, отражающих выраженность катаболических реакций и функционирование систем естественной детоксикации организма при разнообразной патологии позволяет вы-

явить новые диагностические возможности клинико-лабораторных критериев СЭИ, прогнозировать характер течения заболевания [116, 119].

С целью объективной оценки СЭИ коллективом авторов был использован при обследовании 1195 детей с различной патологией и степенью тяжести состояния комплекс биохимических, гемореологических, биофизических и оптико-поляризационных показателей, отражающих выраженность катаболических реакций [4, 14, 119]. С помощью теории распознавания образов и многомерной статистики авторами была построена функциональная модель, включающая параметры наибольшей информативной значимости для оценки СЭИ и отражающие системный подход в характеристике клеточных, гуморальных, мембранных, молекулярных механизмов нарушения обменных процессов в разные периоды заболеваний (показатели приводятся в главе 2).

Для больных, находящихся в критическом состоянии характерны показатели эндотоксикограммы, относящиеся к 3-4-ой степени тяжести СЭИ: значительное снижение связывающей способности альбумина, показателя преломления плазмы, индекса антипротеазной активности, повышение концентрации растворимых фибрин-мономерных комплексов, среднемoleкулярных пептидов (СМП), концентрации жидкокристаллических структур плазмы.

В целом, анализ параметров эндотоксикограмм убедительно доказывает, что их изменения носят универсальный характер и зависят не столько от этиологии заболевания, сколько от степени тяжести больного. Наиболее ярко эта зависимость прослеживается в группе погибших детей, что подчеркивает общепатологическую направленность танатогенеза и дает основание предложить угрозометрическую шкалу для оценки степени тяжести СЭИ, эффективности проводимого лечения и исхода заболевания [117, 118, 149, 246]. За последние годы метод интегративной оценки СЭИ широко внедряется в педиатрии, в частности при терапии сепсиса, перитонита, гемолитико-уремического синдрома, пневмонии, гипоксического поражения

ЦНС, онкогематологических заболеваний т.д. И все же особую актуальность определение СЭИ имеет в клинике инфекционных заболеваний.

В настоящее время появляются публикации, освещающие эту проблему при нейроинфекциях у детей. Так, определение содержания СМП в спинно-мозговой жидкости при бактериальных гнойных менингитах у детей [3] показало, что в остром периоде заболевания уровень СМП увеличивается в ликворе в 2-3 раза по сравнению с контролем, причем нормализация СМП коррелирует с санацией ликвора - это является объективным критерием эффективности терапии и прогноза болезни.

Интерес представляет изучение параметров эндотоксикоза и иммунной системы [186]. Авторы подчеркивают, что при наличии высокого уровня СМП крови, в 3-5 раз превышающего нормативы, изменения системы иммунитета проявляются развитием Т-иммунодефицита и аутоиммунных процессов.

В литературе имеются единичные публикации, оценивающие нарушения в системе гомеостаза при КЭ с помощью гемореологических показателей. Острый период болезни характеризовался, по данным [194, 253], изменениями, соответствующими 1-ой стадии ДВС-синдрома, причем отклонения были более выраженными при менингеальной и очаговых формах заболевания. На раннем этапе КБ, в период развития КМЭ, констатируются гемостазиологические сдвиги, характерные для состояния гиперкоагуляции [38, 270]. Обнаруженное при гистологическом исследовании кожи большое количество лаброцитов с дегрануляцией способствует освобождению биологически активных веществ и вовлечению в патологический процесс сосудисто-тромбоцитарного звена.

Анализ имеющихся литературных данных позволяет сделать вывод о том, что определение параметров СЭИ представляет собой новое перспективное направление медицины, позволяющее уточнить отдельные патогенетические механизмы нарушений гомеостаза, определить резервные адаптационные возможности организма, оценить эффективность проводимой

терапии и на основании лабораторных критериев прогнозировать исход заболевания. Более того, при КЭ и КБ подобные исследования ранее не использовались и это обстоятельство послужило поводом для проведения настоящей работы.

1.4 Патогенетические механизмы взаимодействия

эндокринной и иммунной систем при детских нейроинфекциях

Последнее десятилетие характеризуется интенсивным изучением механизмов взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем [1, 19, 99, 111, 123, 263].

Особое внимание исследователей на протяжении многих лет привлекают глюкокортикоидные гормоны. Это связано с участием их в адаптационных процессах, со способностью глюкокортикоидов модулировать иммунологические реакции и с широким использованием их в клинической практике [78]. Вместе с тем, оценка роли конкретного эндокринного фактора в целостном организме чрезвычайно трудна, поскольку одновременно возникает цепь взаимосвязанных изменений различных гормональных систем.

Доказано, что большие фармакологические дозы глюкокортикоидных гормонов вызывают торможение гуморального и клеточного иммунного ответа. Однако в экспериментальных работах показано, что кортизол может двояко влиять на гуморальный ответ: низкие дозы необходимы для нормального развития продукции антител, а высокие концентрации приводят к торможению. Механизмы стимулирующего влияния глюкокортикоидов на синтез Ig не совсем ясны, предполагается, что они угнетают функции Т-супрессоров, модулируют продукцию лимфокинов, чем и стимулируют антителообразование.

Важной стороной действия больших доз глюкокортикоидных гормонов, во многом определяющей тормозящее влияние на клеточный и гуморальный ответ, является их способность угнетать процессы пролиферации,

снижать ответ лимфоцитов на Т- и В-клеточные митогены, подавлять продукцию интерлейкина 1 и 2.

Лимфоциты рассматриваются многими как клетки-мишени для действия глюкокортикоидных гормонов, которые способны существенно угнетать их функции. Показано, что лимфоциты тимуса обладают более высокой чувствительностью к глюкокортикоидам, чем клетки селезенки и костного мозга. Как хелперные, так и супрессорные популяции Т-лимфоцитов, чувствительны к угнетающему действию глюкокортикоидов [51]. Приведенные данные свидетельствуют о способности глюкокортикоидных гормонов существенно изменять рецепторные функции иммунокомпетентных клеток, которые играют важную роль в реализации иммунных процессов.

Гормоны щитовидной железы - тироксин (Т₄) и трийодтиронин (Т₃), причем Т₃ активнее в 5-10 раз Т₄, влияют на функцию многих органов и тканей, особенно на процессы белкового обмена, что крайне важно для детского возраста [26, 46]. Главным фактором регуляции функции щитовидной железы является тиреотропный гормон (ТТГ). Работами отечественных авторов показана роль функционального состояния ЦНС, главным образом, ретикулярной формации в передаче сигналов из ЦНС к щитовидной железе.

Гормоны щитовидной железы называют метаболическим стимулятором системы иммунитета, активируют более 100 ферментных систем, способствуя синтезу белка, ускоряют образование антител, интерферона, гормонов белковой природы, выделяемой тимусом, повышают эффективность фагоцитоза [251]. В дальнейших исследованиях было показано стимулирующее влияние тиреоидных гормонов на Т-клеточное звено иммунитета: стойкое снижение Т-лимфоцитов отмечено при гипотиреозе и аутоиммунном тиреоидите, тогда как при гипертиреоидных состояниях регистрировался выраженный Т-лимфоцитоз. В единичных работах подтверждается стимулирующее влияние тиреоидного комплекса на функцию естественных киллеров и В-лимфоцитов [18].

Действие желез внутренней секреции нельзя рассматривать обособленно, без учета воздействия других эндокринных органов. Так, например, кортизол понижает синтез и секрецию тиреоидных гормонов, адреналин может усиливать и подавлять функцию щитовидной железы. На функцию коры надпочечников постоянно влияет гипофиз. При экспериментальных исследованиях установлено, что удаление железы всегда приводит к атрофии пучковой зоны коры надпочечников, где вырабатываются глюкокортикоиды.

Изучению проблемы взаимодействия иммунной и эндокринной систем при нейроинфекциях у детей посвящены единичные исследования. Так, в работе М.А.Червякова, 1980 [247] оценивалось содержание кортикостероидов в биологических жидкостях при менингитах у детей. Оказалось, что в остром периоде серозных и гнойных менингитов повышается по сравнению с нормой содержание кортикостероидных гормонов в крови и ликворе и сохраняются на таком уровне в периоде поздней реконвалесценции. Тем самым, автор делает вывод о нецелесообразности применения кортикостероидов в терапии серозных и гнойных нейроинфекций, исключая гипертоксические формы менингококковой инфекции. Более глубоко и детально проанализированы взаимосвязи параметров иммунитета и гормонов гипофиза, надпочечников, щитовидной железы в работах В.В. Фомина и соавт., 1991 [234], С.Н. Козловой, 1993 [99] у здоровых детей, а также при менингококковой, энтеровирусной инфекциях, эпидемическом паротите и бактериальных менингитах. Обобщение собственных данных позволило авторам определить варианты защитно - приспособительных реакций у здоровых детей и больных острыми нейроинфекциями, уточнить значение каждой из систем в поддержании иммунного и эндокринного гомеостаза, определить тактику лечения и прогноза.

Резюмируя представленные данные, следует подчеркнуть, что эндокринная система участвует в эффекторной передаче сигналов от мозга к органам и клеткам, реализующим иммунологические функции организма.

Переключение нервных механизмов на эндокринные происходит посредством активации продукции релизинг-факторов в ЦНС, стимуляции синтеза и выброса тропных гормонов гипофизом. Словом, гормоны играют роль трансммиттеров в реализации взаимодействия нервной и иммунной систем. С этих позиций дальнейшее изучение этой проблемы позволит углубить наши представления о патогенетических механизмах развития нейроинфекционных заболеваний у детей.

В заключении следует сказать, что проблема природноочаговых инфекций у детей остается актуальной для современной медицины. Широкая распространенность КЭ и КБ, полиорганность повреждения, вероятность длительного персистирования возбудителей и хронизации инфекции послужили мотивацией для проведения настоящей работы, основанием для дальнейшего изучения патогенетических механизмов болезни с целью разработки более совершенных методов этиотропного лечения, уменьшающих риск формирования отдаленных последствий.

Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДОВ ОБСЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинического материала

В работе представлены материалы по изучению результатов клинико - статистического и лабораторного обследования 253 больных клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом. Дети были госпитализированы в 1992-1995 г.г. в отделение нейроинфекций городской детской инфекционной больницы № 4 г. Екатеринбурга, клиническую базу кафедры детских инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральской государственной медицинской академии. Диспансерное наблюдение 135 реконвалесцентов осуществлялось в течение двух лет периода реабилитации.

Первая группа пациентов состояла из 134 больных КЭ. Вторую группу обследуемых детей составили 119 больных КБ. Клещевой боррелиоз, также как и клещевой энцефалит, относится к числу природноочаговых инфекций, которые имеют общие эпидемиологические черты: единых переносчиков заболевания - иксодовых клещей; весенне - летнюю сезонность; доминирующий трансмиссивный путь инфицирования.

Дети поступали в клинику с апреля по сентябрь, в период максимальной биологической активности клещей, эпидсезон ежегодно продолжался 5 - 6 месяцев. Максимальное количество пациентов как при КЭ (95,5%), так и при КБ (89,1%) поступало на диагностику заболеваний в весенне - летний период года (май, июнь, июль), пик заболеваний приходился на июнь - 42,5% и 43,7% (рис. 2).

В возрастной структуре больных КЭ доминировали дети старшего возраста 8 - 14 лет (60,5%), дошкольники 3 - 7 лет встречались в 2 раза реже (33,6%), пациенты первых двух лет жизни занимали только 5,2% и один ребенок (0,7%) был в возрасте 6 месяцев (рис.3).

Характеристика сезонности клещевого энцефалита
и клещевого боррелиоза у детей

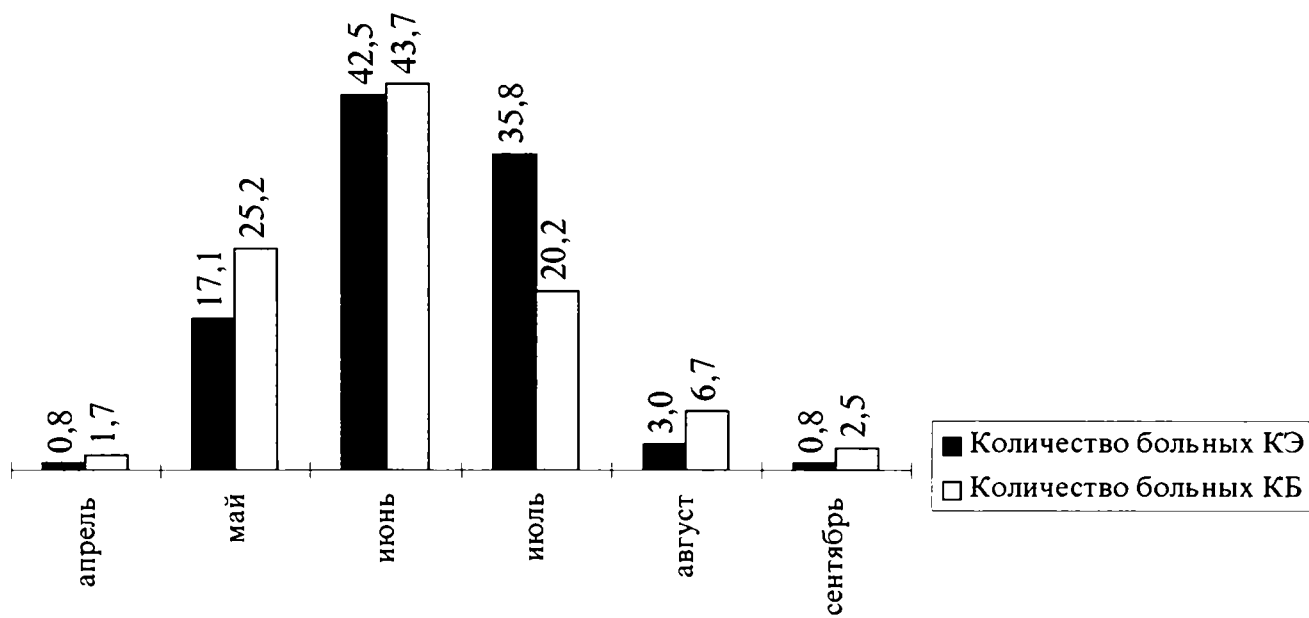


Рис.2

При КБ отмечались свои возрастные особенности, в частности, наибольшую долю среди заболевших составили дети дошкольного возраста - 52,1%, школьники занимали 39,5%, пациенты в возрасте от одного до трех лет - 8,4%. По нашим данным, дети первого года жизни не болели КБ. Среди всех больных преобладали мальчики - 67,8% и 59,7%, в то время как девочки регистрировались в 1,5 - 2 раза реже.

Трансмиссивный путь инфицирования удалось установить у 72,4% больных КЭ против 93,3% при КБ ($p < 0,001$). Очевидно, трансмиссивный путь заражения является доминирующим при КЭ и единственным путем при КБ. Среди наблюдаемых детей самый ранний случай укуса клеща зафиксирован 13 апреля, наиболее поздний - 29 августа. Максимальное количество укушенных регистрировалось в мае - июне, составляя соответственно 81,6% и 77,5%. Алиментарное заражение, связанное с употреблением сырого козьего молока, предполагалось только у больных КЭ - 12 чел. (9,0%), у остальных пациентов механизм заражения остался неуточненным. Следует подчеркнуть, что указания в анамнезе на факт укуса клеща чаще присутствовали у больных лихорадочной формой (93,1%), нежели среди детей, заболевших менингеальной и очаговыми формами КЭ (71,3%); $p < 0,05$. При КБ факт укуса клеща чаще выявлялся при клещевой мигрирующей эритеме (95,7%), чем при нейроборрелиозе (61,5%); $p < 0,05$.

Из числа укушенных клещами профилактическую дозу противоэнцефалитного Ig получил 61 больной КЭ (62,9%), причем препарат вводился в среднем на второй - третий день с момента обнаружения клеща - $2,3 \pm 0,3$ дня. Исследования показали, что трети пациентов не проводилась серо-профилактика заболевания. При КБ специфический Ig вводился 70,6% детей. Анамнестические данные свидетельствуют о том, что при КБ обнаруживали и удаляли клеща на третьи - четвертые сутки с момента присасывания - $3,0 \pm 0,3$ дня.

Возрастная структура больных клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом

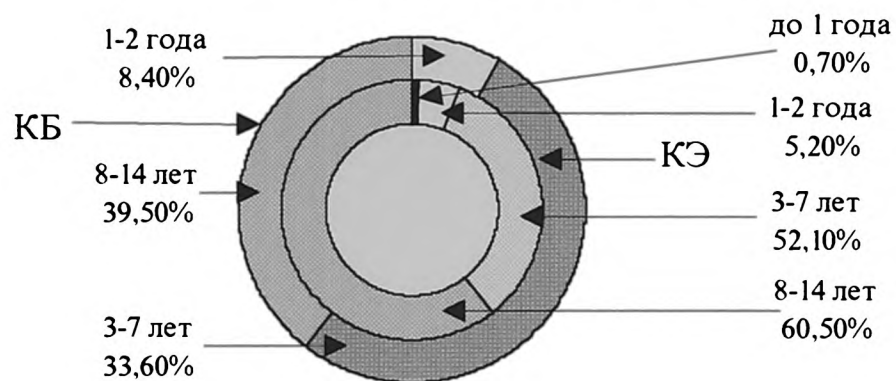


Рис.3

Среди 134 больных КЭ большинство пациентов оказалось невакцинированным против данной инфекции - 93,3%, привитые дети составили лишь 6,7%.

По сведениям из анамнеза жизни неблагоприятный преморбидный фон отмечен у 107 больных КЭ (79,9%) и у 66 пациентов, страдающих боррелиозом (55,5%). Вполне очевидно, что отягощающие анамнестические данные в 1,5 раза чаще регистрировались среди заболевших КЭ ($p < 0,001$). Первое место по частоте факторов риска принадлежит резидуальной неврологической патологии (80,4% и 83,3%): последствия перинатального повреждения ЦНС, сформированный гипертензионный синдром, невротические расстройства, перенесенные ранее нейроинфекции, черепно-мозговые травмы и др. Второе место занимали функциональные кардиопатии - 16,8% и 28,8%, на третьем месте - гастроэнтерологическая патология (14,0% и 15,2%) и хронические очаги инфекции (14,0% и 15,2%).

С целью уточнения этиологии и патогенеза заболеваний детям проводился комплекс серологических, иммунологических, эндокринологических исследований на базе городского Центра лабораторной диагностики болезней матери и ребенка (глав. врач, канд. мед. наук Я.Б.Бейкин).

2.2 Серологические методы

Серологическое обследование больных и реконвалесцентов заболеваний осуществлялось одновременно на КЭ и КБ. Всего выполнено 1692 исследования. Первую пробу крови забирали при поступлении, вторую и последующие - с интервалом в 10 - 14 дней, в катамнезе - через 3, 6, 12 месяцев, у части детей - через 18, 24 месяца после болезни. Для диагностики КЭ применяли метод иммуно - ферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем Екатеринбургского НИИ вирусных инфекций, при этом проводили скрининговый тест на обнаружение Ig M, далее определяли титр специфических Ig M и Ig G в сыворотке крови. Уровень антигемагглютининов в крови регистрировали в реакции торможения гемагглютинации (РТГА).

Метод исследования спинно - мозговой жидкости был аналогичным. Из современных методов выявления специфических антител ИФА является наиболее перспективным, имеет ряд преимуществ перед классическими вирусологическими тестами: прост в исполнении, высоко чувствителен и специфичен [154, 162, 184, 230, 231, 255]. Обследование больных с подозрением на КБ проводилось в реакции непрямой иммунофлюоресценции (Н-РИФ) с корпускулярным антигеном боррелий, использовался диагностикум НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи, г. Москва.

2.3 Иммунологические методы

Состояние иммунного статуса оценивалось у 212 больных по тестам второго уровня после подсчета лейкоцитарного профиля периферической крови, взятой в день забора проб для иммунологического исследования [44, 97, 128, 176, 233]. Всего выполнено 637 иммунологических исследований. Показатели периферической крови здоровых детей приводятся в табл. 2.3.1.

Содержание Т - лимфоцитов определялось в реакциях спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана (Е-РОК), В - лимфоцитов - в реакциях с эритроцитами мыши (М-РОК). Из нагрузочных проб применялся тест с теофиллином для последующего выделения теофиллинрезистентных (Тфр) и теофиллинчувствительных (Тфч) популяций лимфоцитов. Содержание сывороточных Ig классов М, А, G определяли методом иммунодиффузии в агаровом геле по G.Mancini (1965), а содержание Ig Е - методом ИФА с помощью тест - систем "Техносума". Уровень комплемента (CH_{50}) исследовался методом Е.А. Cabat (1968) в условных единицах гемолитической активности по 50% гемолизу эритроцитов. Концентрацию ЦИК определяли антигенспецифическим методом V. Hashova (1979) в модификации Ю.А.Гриневич, А.М. Алферова в единицах экстинции с помощью спектрофотометрии на СФ-46. Параметры иммунитета больных сопоставлялись с результатами обследования здоровых детей табл. 2.3.2.

Таблица 2.3.1

Показатели периферической крови здоровых детей

Воз- раст (лет)	n	Показатели периферической крови ($M \pm m \times 10^9$ л)									
		Лейкоциты		Лимфоциты		Моноциты		Нейтрофилы		Эозинофилы	
		M	m	M	m	M	m	M	m	M	m
3-7	25	6,80	0,24	3,20	0,18	0,35	0,05	3,12	0,21	0,26	0,03
8-14	25	6,17	0,24	2,70	0,14	0,32	0,04	2,91	0,17	0,28	0,03

Примечание. У здоровых детей 3-7 лет СОЭ составляла $10,53 \pm 0,58$ мм/час, у детей 8-14 лет - $8,79 \pm 0,12$ мм/час (по Е.Д.Гольдбергу и Р.М.Тарловой)

Таблица 2.3.2

Иммунологические показатели здоровых детей ($M \pm m \times 10^9$ л)

Воз- раст (лет)	n	Показатели иммунитета									
		Тл		Вл		Тфр		Тфч		ЦИК	
		M	m	M	m	M	m	M	m	M	m
3-7	25	1,56	0,11	0,34	0,04	0,95	0,07	0,62	0,06	52,7	4,7
8-14	25	1,42	0,09	0,33	0,05	0,96	0,06	0,53	0,04	81,7	5,1
		НСТ		АФ		Ифб		Ифм		ЗФ	
3-7	25	16,67	1,6	75,1	1,6	6,84	0,30	8,87	0,27	0,31	0,01
8-14	25	20,25	1,4	81,3	2,38	8,93	0,69	10,69	0,61	0,37	0,02
		Ig A		Ig G		Ig M		Ig E			
3-7	25	0,82	0,11	8,55	0,55	0,79	0,08	30,9	2,7		
8-14	25	1,28	0,1	10,9	0,41	1,22	0,12	30,9	2,7		

Напряженность окислительно - восстановительных процессов в нейтрофилах оценивалась при помощи реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-теста). Изучение поглотительной и переваривающей функции сегментоядерных нейтрофилов проводили по методу В.М.Бермана - Е.М.Славской (1958) в модификации Е.А.Олейниковой (1981), при этом рассчитывали активность фагоцитоза (АФ), фагоцитарный индекс (Ифб),

фагоцитарное число (Ифм), завершенность (ЗФ) и эффективность (ЭФ) фагоцитоза.

2.4 Эндокринологические методы

В остром периоде заболевания у 77 больных изучался уровень тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), свободного тироксина (сТ₄), свободного трийодтиронина (сТ₃) и кортизола в лаборатории радиоиммунологии с помощью спектрометра “Ultragamma-1280” фирмы “LKB-Wallase” (Швеция). В качестве тест-систем использовались отечественные коммерческие наборы ИБОХ АН РФ, а также наборы зарубежных фирм “Bys-Santes” (ФРГ), “Amercham” (Англия). Нормативные параметры изучаемых гормонов у здоровых детей представлены в табл. 2.4.1, методы их определения подробно изложены в инструктивных материалах, поэтому считаем возможным не описывать ход выполнения анализов.

Таблица 2.4.1

Содержание гормонов у здоровых детей

Гормоны	Возраст и содержание гормонов					
	3-7 лет			8-14 лет		
	п	М	m	п	М	m
ТТГ (мМЕ/л)	49	1,90	0,10	16	1,68	0,11
сТ ₃ (пмоль/л)	50	7,16	0,13	16	5,22	0,14
сТ ₄ (пмоль/л)	50	22,68	0,45	16	15,76	0,92
Кортизол (нмоль/л)	33	374,5	18,23	35	415,09	22,47

2.5 Биохимические методы

Кислотно - основной состав (КОС) крови определяли в автоматическом газоанализаторе марки “Automatic Blood Jassystem” фирмы AVL 993, позволяющем при заданной температуре, уровне гемоглобина и атмосферном давлении рассчитывать ряд параметров, характеризующих постоянство внутренней среды организма. В качестве нормативных значений ис-

пользованы показатели КОС здоровых детей [200], которые приведены в таблице 2.5.1.

Таблица 2.5.1

Показатели кислотно - основного состояния здоровых детей
(по Р.А.Мейтиной, 1966)

Воз- раст (лет)	n	Параметры КОС									
		pH		pCO ₂		BE		BB		TCO ₂	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
3-7	45	7,42	0,02	32,0	0,40	-0,98	0,20	44,10	1,20	22,30	0,30
8-14	46	7,41	0,003	34,6	0,70	-2,0	0,20	44,50	1,45	22,70	0,50

В остром периоде заболеваний и периоде реабилитации у детей определялся ряд биохимических тестов: билирубин и его фракции (в норме до 20,5 мкмоль/л), активность аланиновой (0,1 - 0,68 ед), аспарагиновой (0,1 - 0,45 ед) аминотрансфераз, тимоловая проба (0 - 4 ед), серомукоид (0,130 - 0,210 ед), С - реактивный белок, содержание натрия ($148,8 \pm 1,8$ мэкв/л) и калия ($4,57 \pm 0,04$ мэкв/л) в сыворотке крови.

2.6 Электрофизиологические методы

С целью объективной оценки глубины и степени поражения ЦНС в остром периоде заболевания и периоде реабилитации у больных проведены электрофизиологические исследования [84], включающие методы эхоэнцефалографии (ЭХОЭГ), глобальной электромиографии (ЭМГ), электроэнцефалографии (ЭЭГ), магнитно-резонансной томографии мозга (МРТ), а также рентгенографию черепа, осмотр глазного дна. Состояние сердечно - сосудистой системы оценивалось с помощью электрокардиографии (ЭКГ). Объем выполненных исследований представлен в табл. 2.6.1

Таблица 2.6.1

Количество электрофизиологических исследований

Метод исследования	Количество обследований и периоды болезни			
	Клещевой энцефалит		Клещевой боррелиоз	
	острый	отдаленный	острый	отдаленный
ЭХОЭГ	94	90	75	57
ЭМГ	63	85	18	37
ЭЭГ	39	70	11	14
ЭКГ	73	43	70	41
МРТ	7	11		

2.7 Методы оценки синдрома эндогенной интоксикации

Изучение показателей СЭИ проводилось у 36 больных в остром периоде КЭ и КБ и у 44 детей в отдаленные сроки заболевания. Работа выполнялась в лаборатории эндогенной интоксикации и гемореологии Областной детской клинической больницы № 1 (зав. лабораторией, канд. мед. наук Г.А. Вершинина; научный руководитель, канд. мед. наук, доцент Н.Н. Кузнецов). Оценивались следующие показатели:

- общее количество тромбоцитов, 10^9 в л ;
- показатель преломления цитратной плазмы (ППП) без и с добавлением ингибитора протеаз - биофизическая характеристика скорости преломления света при прохождении через жидкость, $(ППП-1,34) \cdot 1000$;
- индекс антипротеазной активности плазмы (IAPAPL) ;
- концентрация среднемолекулярных пептидов (СМП) - биохимическая характеристика накопления эндогенных токсинов при измерении длины волны 254 нм, е.о.п. ;
- связывающая способность альбумина сыворотки крови (ССА) - это отношение эффективной концентрации альбумина к общей его концентрации ЭКА / ОКА, % ;

- кристаллоскопия плазмы в поляризованном свете без и с добавлением ингибитора (КСП), в баллах ;

- интегральный паракоагуляционный тест (INT), включающий этаноловый, протаминсульфатный и ортофенантролиновый тесты.

Статусметрическая объективизация СЭИ выражалась интегральным индексом интоксикации (IND), разработанным Н.Н.Кузнецовым и соавт. [116-119].

Для сопоставления параметров СЭИ больных обследовано 150 здоровых детей и составлены нормативные показатели (табл. 2.7.1)

Таблица 2.7.1

Параметры СЭИ у здоровых детей

Показатели	М	m	Показатели	М	m
Тромбоциты	229,25	2,2	ЭКА/ОКА	95,07	0,68
Паракоагуляция	отриц., 0		КСП	2,47	0,12
ППП	80,2	0,24	ИИИ	3,96	0,06
IAPAPL	-3,5	0,05	СМП (254)	0,240	0,001

2.8 Статистическая обработка результатов

Анализ результатов выполненных исследований проводился на персональной IBM - 486 с помощью пакета прикладных программ "Microsoft Word", "Microsoft Access", "Microsoft Excel" при использовании традиционных методов вариационной статистики: расчет средних величин, среднеквадратичных отклонений, коэффициентов корреляций, log средней геометрической титра антител, построение корреляционной матрицы. Показатель достоверности различий определяли по t - критерию Стьюдента, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Единицы измерений приведены в системе СИ.

Глава 3. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТКА, ТЕЧЕНИЕ, ИСХОДЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ

3.1 Клиника острого периода и течение заболевания

Клиника и течение КЭ изучены у 134 больных. Заболевание у детей обычно начиналось остро, внезапно. Инкубационный период у большинства заболевших составлял $9,5 \pm 0,7$ дней, колебания были значительными - от 1 до 32 дней. В 1-й день с момента присасывания клеща в клинику поступило 5,6% больных, в течение последующих 7 дней - 53,9%, позже 14 дней - 36,0% и в более поздние сроки - 7,9% пациентов. Для большинства детей средний срок госпитализации приходился на вторую неделю КЭ и составлял $8,2 \pm 0,6$ дней. При приеме в клинику у 70,2% больных состояние оценивалось средней тяжести, у 26,1% оно было тяжелым и только у 3,7% - удовлетворительным.

Дебют этой инфекции у всех больных сопровождался лихорадкой. В течение первых суток температура достигала максимальных цифр у 85,1% заболевших: у половины детей она повышалась до 39°C , у трети больных температура тела поднималась до 40°C . Значительно реже, только у 14,2% детей, лихорадка не превышала 38°C и лишь у одного ребенка была субфебрильной. Наличие озноба в ранние сроки заболевания отмечали 2,2% больных. Основные клинические симптомы раннего периода КЭ, характеризующие изменения в состоянии и самочувствии детей, представлены в табл.3.1.1, рис. 4.

Таким образом, начальные проявления КЭ у детей определяли, как правило, общеинфекционные симптомы: острейшее начало, подъем температуры до фебрильных цифр, вялость, адинамия, бледность кожного покрова, катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей. Эти признаки болезни, возникающие через инкубационный период после укуса клеща, были ведущими и служили в большинстве случаев показанием для госпитализации пациентов.

Таблица 3.1.1

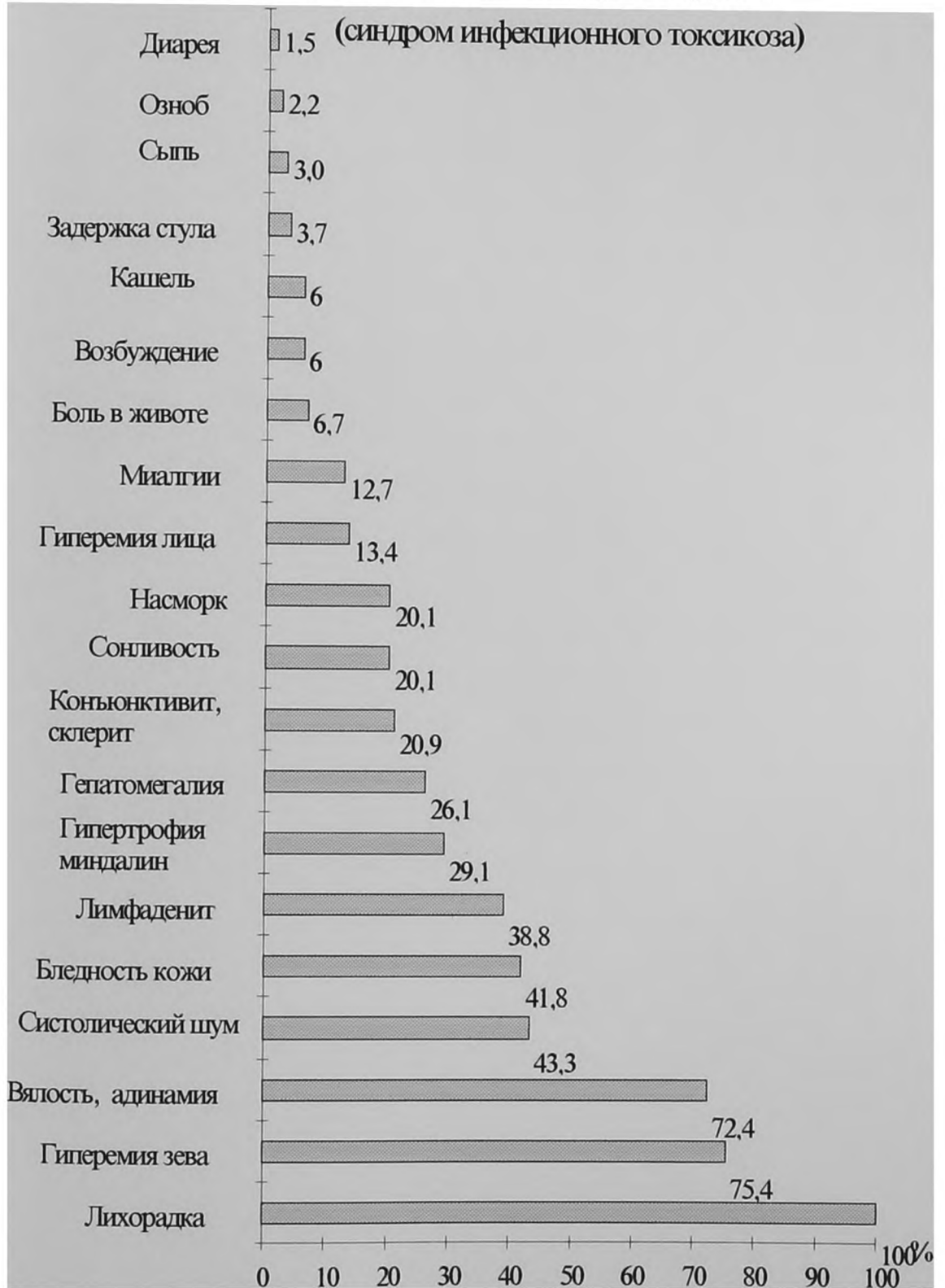
Частота клинических симптомов при клещевом энцефалите у детей

Клинические симптомы	n	%	Клинические симптомы	n	%
Температура, °С :	134	100	Конъюнктивит	28	20,9
37,0	1	0,7	Сонливость	27	20,1
38,0	19	14,2	Насморк	27	20,1
39,0	65	48,5	Гиперемия лица	18	13,4
40,0	49	36,6	Миалгии	17	12,7
Гиперемия зева	101	75,4	Боль в животе	9	6,7
Вялость, адинамия	97	72,4	Кашель	8	6,0
Систолический шум	58	43,3	Возбуждение	8	6,0
Бледность кожи	56	41,8	Задержка стула	6	3,7
Полиаденит	52	38,8	Сыпь	4	3,0
Гипертрофия миндалин	39	29,1	Озноб	3	2,2
Гепатомегалия	35	26,1	Диарея	2	1,5

В последующие дни температура тела у большей части больных оставалась на высоких цифрах, кратковременно снижаясь лишь при назначении антипиретических средств. Такой непрерывный одноволновый тип лихорадочной кривой был типичен для 67,2% заболевших, в отличие от него у 32,8% детей наблюдался 2-х либо 3-х волновый тип лихорадки.

Спустя несколько часов, иногда дней от начала болезни в клинической картине появлялись неврологические симптомы. Нередко при волнообразном течении, именно на 2-ой волне лихорадки, у детей возникали признаки поражения ЦНС (табл. 3.1.2; рис. 5). На первый план по частоте неврологических расстройств выступали симптомы церебральной гипертензии. Жалобы на головную боль предъявляли 88,8% больных, характеризуя ее как интенсивную, резкую, иногда невыносимую.

Клиническая картина клещевого энцефалита у детей



Приступы головной боли не имели четкой локализации, сопровождались головокружением, реже тошнотой, светобоязнью, болью в глазных яблоках. Менее постоянным симптомом была рвота, наблюдавшаяся у 52,2% детей. Рвота носила повторный, но чаще многократный характер, принося кратковременное облегчение. Остро возникающие нарушения ликвородинамики способствовали появлению у 61,9% больных менингеальных симптомов. Менингеальный комплекс у подавляющего большинства был диссоциированным и только у трети детей представлял полный набор симптомов (ригидность затылочных мышц, симптомы Кернига, Брудзинского).

Очаговые неврологические симптомы при КЭ у детей отличались многообразием. На фоне выраженных признаков токсикоза, нарастающей церебральной гипертензии, раздражения мозговых оболочек неврологические симптомы нарастали и становились нередко первостепенным, решающим критерием в оценке тяжести заболевания. При всей их многоликости чаще других у детей определялись, такие симптомы, как горизонтальный нистагм, равномерная гиперрефлексия, парезы мышц черепно-мозговых нервов : сглаженность и асимметрия носогубных складок (7 пара ЧМН по центральному типу), разница глазных щелей, нарушение конвергенции, косоглазие (3, 6 пары), девиация и тремор языка (12 пара), в наиболее тяжелых случаях - нарушение глотания, поперхивания, снижение глоточного, кашлевого рефлексов, дисфония (9, 10, 12 пары). Эти симптомы отражали, в большей мере, стремительное повышение внутричерепного давления, гемо- и ликвородинамические расстройства. В большинстве случаев они были нестойкими и регрессировали в период стабилизации общего состояния. У части детей на пике лихорадки и тяжести токсикоза появлялась клиника отека мозга с развитием у 10,4% больных приступа генерализованных судорог. У 3,0% заболевших регистрировались судороги мимической мускулатуры лица, которые обычно купировались самостоятельно. Для большинства больных это был единственный эпизод, но нередко судорожные пароксизмы повторялись неоднократно.

Таблица 3.1.2

**Клинические симптомы поражения
центральной нервной системы при клещевом энцефалите у детей**

Клинические симптомы	n	%	Клинические симптомы	n	%
Головная боль	119	88,8	Двигательные нарушения:	17	12,7
Менингеальные с-мы	83	61,9	монопарез	5	3,7
Рвота:	70	52,2	верхний парепарез	3	2,2
многократная	36	26,9	гемипарез	7	5,2
повторная	34	25,3	тетрапаралич	2	1,5
Горизонтальный нистагм	62	46,3	Судороги генерализов.	14	10,4
Гиперрефлексия	52	38,8	Вегетативные рас-ва	14	10,4
Парезы мышц ЧМН:			Гипотония мышц верх.кон.	11	8,2
7 пара по центр. типу	40	29,9	Патологические рефлексy	11	8,2
3 пара	32	23,9	Нарушение речи	10	7,5
12 пара	12	9,0	Клонус стоп	6	4,5
6 пара	10	7,5	Тазовые расстройства	5	3,7
9-10 пары	9	6,7	Гипорефлексия	5	3,7
Мозжечковые нарушения	24	17,9	Анизорефлексия	4	3,0
Общ. мышечн. гипотония	21	15,7	Гиперестезия	4	3,0
Помрачнение сознания:	20	14,9	Судороги лицевых мышц	4	3,0
кома	8	6,0	Двигательное возбуждение	4	3,0
сопор	5	3,7	Нарушение чувствит-ности	2	1,5
оглушенность	7	5,2	Трофические рас-ва	1	0,7

Клиническая картина клещевого энцефалита
у детей
(синдром поражения ЦНС)

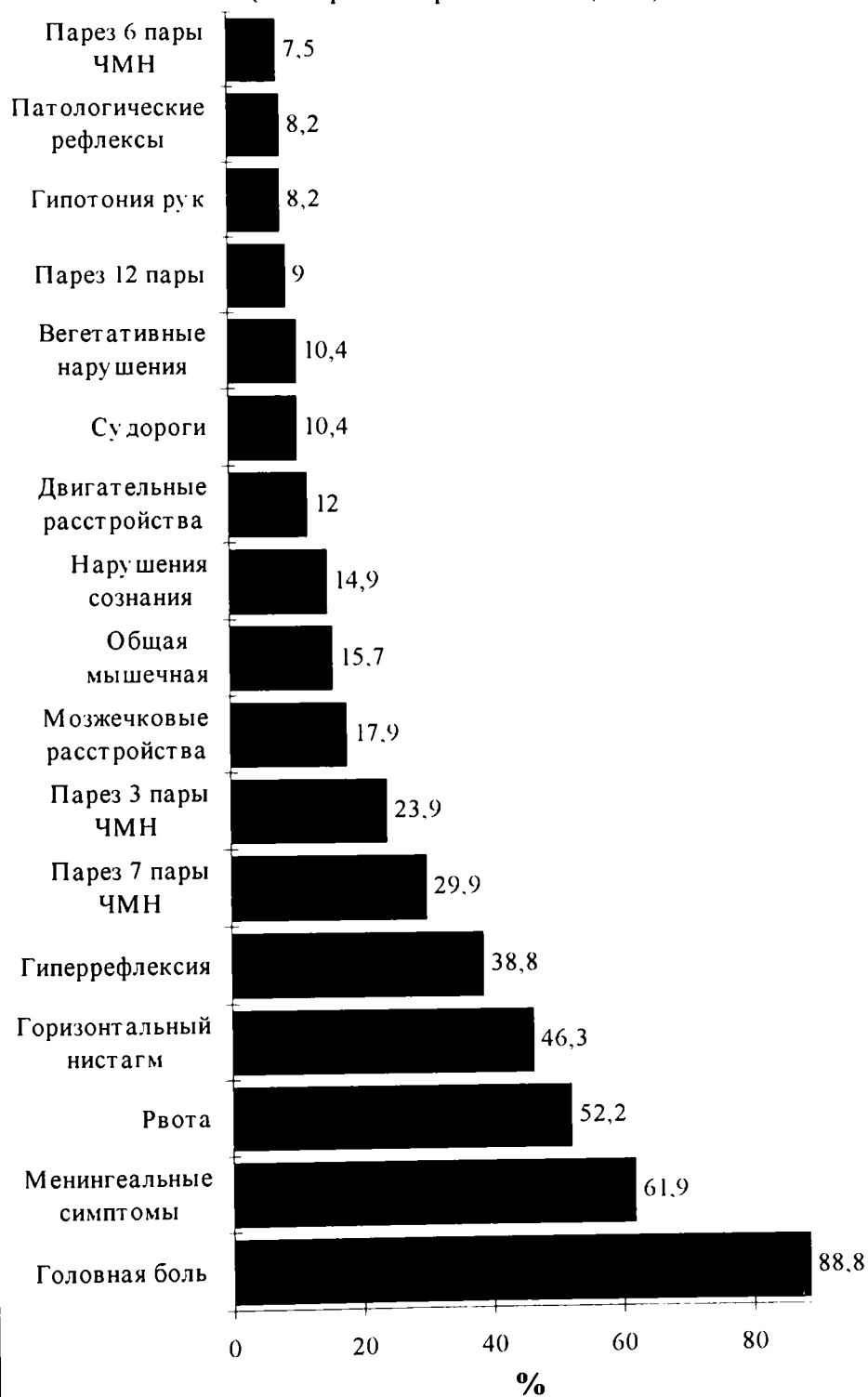


Рис.5

Приступ судорог, как правило, завершался помрачением сознания, степень его нарушения была различной: от оглушенности, сопора до церебральной комы 1-3 степени. О наличии четких энцефальных расстройств свидетельствовали у 17,9% больных мозжечковые нарушения: неуверенность походки, головокружение, неустойчивость в позе Ромберга, нечеткость выполнения координаторных проб. Заинтересованность высших мозговых функций при КЭ подтверждали следующие симптомы: возникновение моторной афазии у 7,5% больных, кратковременное речевое и двигательное возбуждение, неадекватность поведения, чрезмерная расторможенность, неуправляемость детей.

В период разгара болезни, как следует из таблицы 3.1.2, нарушения двигательной сферы возникали у 12,7% больных, чаще это были гемипарезы по центральному типу с повышением сухожильных рефлексов, нередко с наличием патологических рефлексов и клонуса стоп. Наиболее характерное для КЭ поражение верхних конечностей и мышечной массы плечевого пояса проявлялось монопарезом и парапарезом рук, особенно проксимальных отделов на фоне диффузной гипотрофии мышц спины. Как правило, это были периферические парезы с классической триадой симптомов: гипорефлексией, гипотонией, частичной гипотрофией.

Острый период КЭ у большинства детей отличался благоприятным течением. Лихорадочный период продолжался в среднем $9,7 \pm 0,6$ дня, хотя этот срок был достаточно вариабельным с колебаниями от 1 до 44 дней. С нормализацией температуры заметно улучшалось самочувствие детей: восстанавливался аппетит, исчезали жалобы, больные становились более активными, эмоциональными. Катаральные явления угасали к 5-7 дню. В целом, проявления инфекционного токсикоза регрессировали в течение $11,3 \pm 0,3$ дней, однако этот период мог быть весьма коротким, составляющим 1 день, и достаточно продолжительным - до 38 дней. Длительность ведущих клинических симптомов болезни отражена в табл. 3.1.3.

Таблица 3.1.3

Длительность ведущих клинических симптомов болезни

Клинические симптомы	Длительность симптомов в днях				
	n	M	m	min	max
Лихорадка	134	9,7	0,6	1	44
Головная боль	119	6,7	0,5	1	30
Синдром токсикоза	134	11,3	0,6	1	38
Неврологические симптомы	134	10,6	0,8	1	72
Менингеальные симптомы	83	11,1	0,7	1	30
Рвота	70	2,3	0,2	1	8

Особенность острого периода КЭ заключалась в волнообразности течения заболевания. У трети детей отмечалось два или три подъема температуры, сопровождавшихся нарастанием токсикоза, ухудшением состояния. Обычно 1-ая волна лихорадки продолжалась в среднем $4,0 \pm 0,3$ дня, затем следовал период апиреksии - от 4 до 12 дней, и вновь регистрировалось повышение температуры, продолжавшееся более длительное время, - $7,1 \pm 0,9$ дней ($p < 0,05$), и, наконец, 3-ья волна была примерно равна 1-ой, составляя в среднем $4,6 \pm 1,0$ дня.

Таким образом, острый период КЭ у детей характеризовался многообразием клинических проявлений болезни, с преимущественными признаками поражения ЦНС на фоне ярко выраженного инфекционного токсикоза. Заболевание у большинства детей протекало благоприятно и завершалось выздоровлением.

3.2 Клинические особенности болезни в зависимости от привитости, преморбидного фона, серопротекции и возраста больных

В зависимости от привитости детей против КЭ нами было выделено две группы больных. В первую вошли 9 детей - это 6,7% от общего количества больных, которые к моменту заболевания получили вакцинальный

комплекс из двух прививок против КЭ без последующей ревакцинации. Вторую группу составили непривитые дети - 125 чел. (93,3%).

Среди вакцинированных преобладали больные старше 8-летнего возраста, они поступали в стационар, в основном, в июне - в период максимального подъема инфекции. Трансмиссивный путь заражения имели 6 чел., все дети получили профилактическую дозу противоклещевого Ig. Инкубационный период болезни у привитых детей оказался более продолжительным и составил $11,7 \pm 1,2$ дней по сравнению с непривитыми - $9,5 \pm 0,7$ ($p < 0,05$).

Вакцинированные дети болели различными формами КЭ (рис.6), среди которых преобладали лихорадочные формы - 55,6%, у одного больного была менигоэнцефалитическая (11,1%), у другого - энцефалитическая форма (11,1%) и у двух - полиомиелитическая (22,2%) форма. У непривитых детей лихорадочная форма болезни наблюдалась в 3 раза реже - 19,2% ($p < 0,01$).

При анализе связи между предшествующей вакцинацией и последующей формой заболевания, было установлено, что доля привитых среди больных лихорадочной формой была наибольшей и составила 17,2%, в то время как среди форм, протекающих с поражением ЦНС - лишь 3,8% ($p < 0,05$). Таким образом, привитые дети в 4,5 раза чаще болели наиболее легкими лихорадочными формами КЭ (рис. 7).

Сопоставление клинических симптомов болезни в группах сравнения показало, что синдром инфекционного токсикоза был более выражен у непривитых детей. Такие симптомы, как конъюнктивит, склерит, гепатомегалия, боль в животе чаще регистрировались именно среди этой категории больных ($p < 0,05$).

Наиболее яркие отличия были получены при сравнении длительности ведущих симптомов болезни у привитых и непривитых детей.

Клинические формы клещевого энцефалита у привитых детей

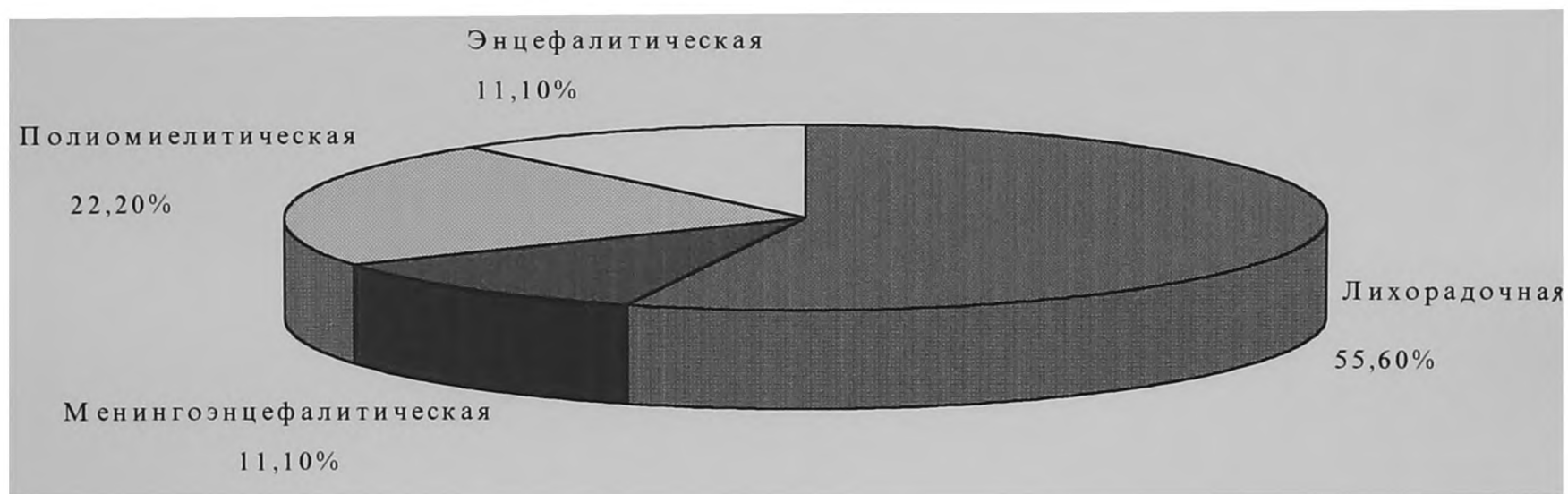


Рис. 6

Прежде всего следует отметить, что у вакцинированных больных лихорадочный период был в 2 раза короче и проявления токсикоза исчезали в 2 раза быстрее. Несмотря на наличие очаговых форм среди привитых отчетливая разница была обнаружена по длительности неврологических симптомов: у вакцинированных больных они регрессировали в 1,5 раза быстрее, чем у непривитых (табл. 3.2.1, рис.8).

Таблица 3.2.1

Длительность ведущих симптомов болезни и привитость детей

Клинические симптомы	Длительность симптомов и привитость детей						
	Привитые			Непривитые			p
	n	M	m	n	M	m	
Лихорадка	9	5,4	1,3	125	10,0	0,6	<0,001
Синдром токсикоза	9	5,3	1,4	125	11,6	0,7	<0,001
Неврологические с-мы	9	7,4	2,1	125	10,8	0,9	<0,05
Менингеальные с-мы	4	10,0	3,3	79	11,1	0,7	>0,05
Рвота	4	2,0	0,7	66	2,3	0,2	>0,05
Головная боль	9	6,7	3,0	110	6,7	0,5	>0,05

Очевидно, проводимая вакцинация защищает детей от развития тяжелых форм болезни. В случае инфицирования у привитых детей в 4,5 раза меньше риск заболеть менингеальной и очаговыми формами КЭ. Привитые пациенты переносят заболевание значительно легче, нежели непривитые дети.

Для сопоставления клиники начального периода болезни и преморбидного состояния детей нами было выделено две группы больных: с отягощенным преморбидным фоном - 107 чел. и неотягощенным - 27 чел.

Формы клещевого энцефалита и характеристика привитости детей



Рис. 7

Клинические особенности клещевого энцефалита в зависимости от привитости детей

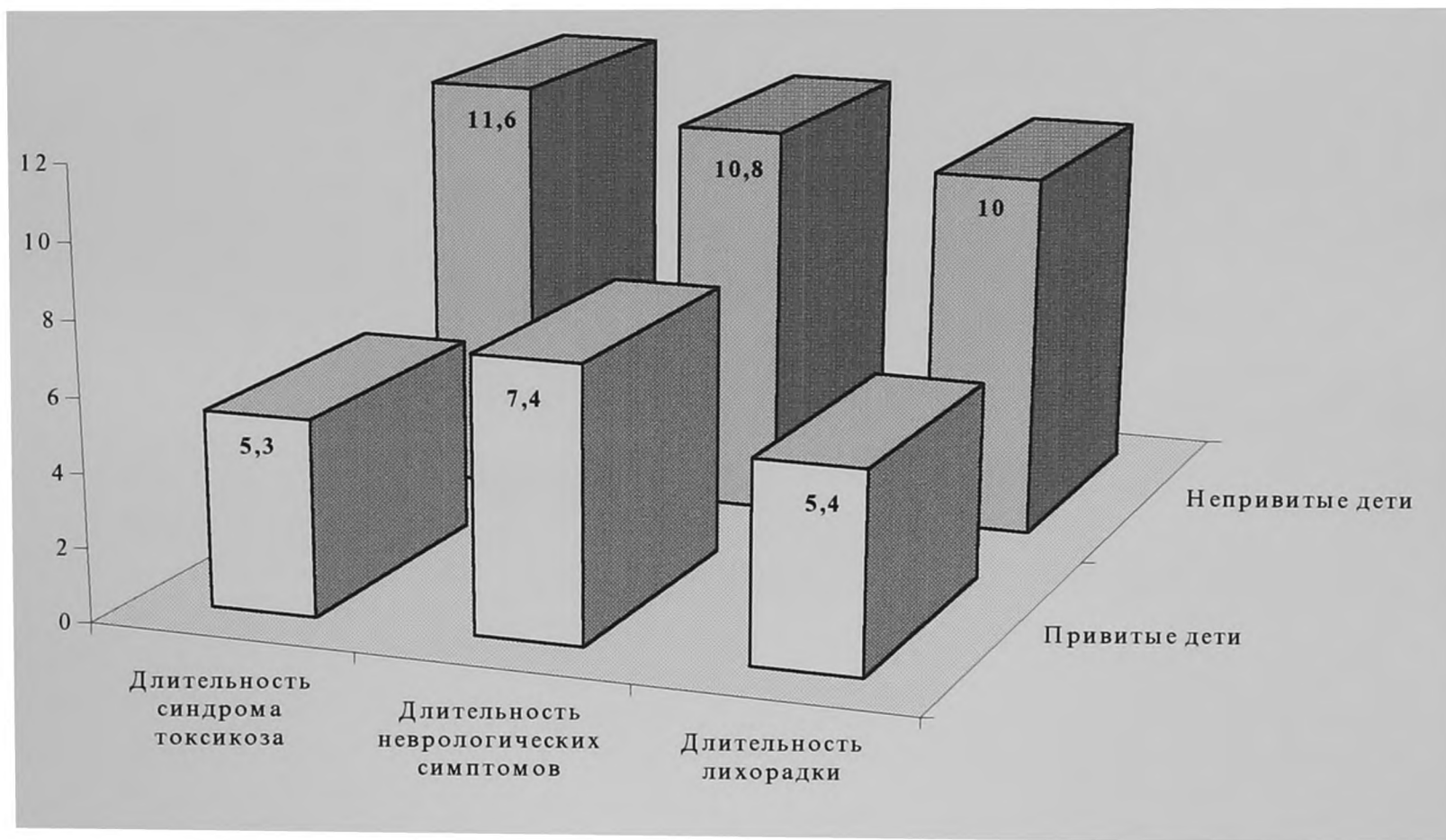


Рис.8

Среди заболевших КЭ преобладали дети (79,9%) с различными отягощающими факторами в анамнезе. По отягощенному преморбидному фону наибольшую группу риска составили дети с резидуальной неврологической патологией - 62,7%. В результате проведенных исследований установлена связь между исходным состоянием детей и развившейся формой заболевания. Оказалось, что дети с отягощенным фоном чаще болели ($p<0,01$) нейроинфекционными формами КЭ. Так, среди больных лихорадочными формами детей с неблагоприятным анамнезом было 62,1%, а среди заболевших менингеальной и очаговыми формами таких детей оказалось в 1,4 раза больше - 84,8% (рис. 9). Более того, у больных, страдающих очаговыми формами, неблагоприятный анамнез встречался в 89,4% случаев, что в 1,4 раза чаще, чем среди детей, заболевших лихорадочной формой этой инфекции ($p<0,02$).

При сопоставлении клиники, в частности, общеинфекционных симптомов, нам не удалось определить существенных отличий среди сравниваемых больных. Частота признаков инфекционного токсикоза была одинаковой. Единственная разница состояла в том, что у детей с отягощенным преморбидным фоном, наряду с другими симптомами, чаще регистрировались катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей ($p<0,05$). Среди признаков поражения ЦНС у детей с отягощенным анамнезом чаще отмечались парезы мышц ЧМН (отводящего, в основном), гиперестезия, судороги мимической мускулатуры, речевое и двигательное возбуждение ($p<0,05$), что может указывать на большую частоту изменений нервной системы именно в данной категории больных. По длительности ведущих симптомов болезни в сравниваемых группах нами также не было найдено достоверных различий.

Таким образом, при заражении детей вирусом КЭ исходный преморбидный фон определяет в дальнейшем форму заболевания.

Клинические формы клещевого энцефалита и
отягощенный преморбидный фон

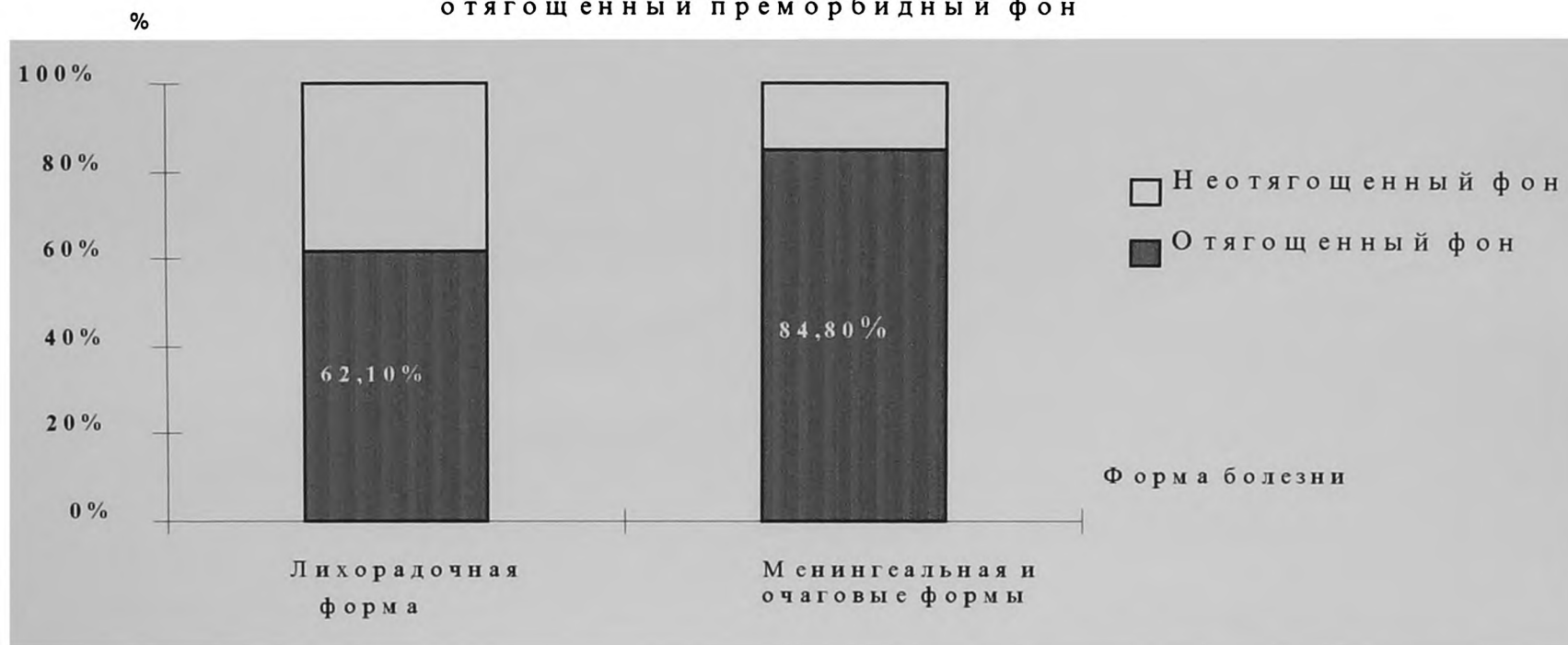


Рис. 9

Поскольку среди фоновых состояний доминировала резидуальная неврологическая патология (последствия перинатального повреждения нервной системы, сформированный гипертензионный синдром, неврозы и т.д.), то у данной категории больных, возможно, ранее существовали ликвородинамические нарушения, что повлияло на проницаемость гематоэнцефалического барьера. В связи с этим, у детей с отягощенным анамнезом больше вероятность заболеть тяжелой формой этой инфекции, как правило, протекающей с поражением ЦНС.

При изучении клиники начального периода КЭ нами была выявлена следующая закономерность, позволившая поделить всех больных на две группы. В первую вошли 90 детей, имеющих одноволновое течение болезни. Вторая группа состояла из 44 больных, у которых регистрировалось двух либо трехволновое течение. Каждая волна сопровождалась очередным подъемом температуры, нарастанием токсикоза, возникновением или прогрессированием неврологических расстройств. Очевидно, для КЭ у детей более типично одноволновое течение болезни, встречавшееся у 67,2% больных, когда ведущие симптомы заболевания дебютируют одновременно. Двух- и трехволновое течение встречалось у 33,8% пациентов.

Сравнение частоты общеинфекционных симптомов показало, что значительных отличий по признакам инфекционного токсикоза при волнообразном течении в обеих группах нами не найдено. Различия определялись лишь по частоте обнаружения полиаденита, конъюнктивита, склерита. Эти симптомы чаще регистрировались среди детей с двухволновым течением ($p < 0,05$). По частоте неврологических расстройств в группах сравнения были получены некоторые отличия. В частности, среди детей, имеющих двухволновой вариант заболевания, чаще отмечались парезы мышц ЧМН (глазодвигательного, отводящего), изменение сухожильных рефлексов в виде гиперрефлексии, а также гипотония мышц верхних конечностей, вегетативные нарушения ($p < 0,05$).

Таблица 3.2.2

Длительность ведущих симптомов заболевания
при волнообразном течении

Клинические симптомы	Длительность симптомов и течение болезни						
	Одноволновый			Двухволновый			p
	n	M	m	n	M	m	
Лихорадка	90	8,0	0,6	44	13,0	1,0	<0,001
Головная боль	78	5,5	0,5	40	9,1	1,0	<0,001
Рвота	43	2,0	0,2	27	2,8	0,4	<0,05
Менингеальные с-мы	57	10,1	0,8	26	13,3	1,3	<0,05
Синдром токсикоза	90	9,0	0,7	44	16,1	1,2	<0,001
Неврологические с-мы	90	9,3	0,9	44	13,2	1,7	<0,05

По нашим данным, характер течения болезни определял продолжительность периода клинического выздоровления при КЭ у детей. Как следует из таблицы 3.2.2, если болезнь протекала по варианту двухволнового течения, то длительность всех ведущих симптомов увеличивалась в 1,5 раза, а значит, и увеличивался срок острого периода. Это касалось длительности лихорадки, проявлений церебральной гипертензии, неврологических симптомов. Следует подчеркнуть, что при двухволновом течении клинические проявления заинтересованности нервной системы также были более значительными.

Среди всех больных КЭ число укушенных клещами составило 97 чел. (72,4%). В связи с укусом профилактическая доза противоязвенного Ig была введена из них 61 чел., что больше половины - 62,9%. Наибольшее количество детей, получивших серопротективную, оказалось в группе больных лихорадочной формой - 62,1%. В то же время среди больных менингеальной и очаговыми формами доля детей, имевших серопротективную, была значительно меньшей - 43 из 105 чел. (41,0%), рис. 10.

Следовательно, проведение пассивной профилактики этой инфекции путем введения противоклещевого иммуноглобулина в низких титрах (1:20 - 1:40) в ранние сроки после присасывания клеща имеет важное значение для развития в дальнейшем формы заболевания. Как показали исследования, своевременная серопротекция способствует возникновению более легких вариантов болезни, уменьшая тем самым риск развития тяжелых форм, протекающих с поражением ЦНС в 1,5 раза ($p < 0,05$).

Сопоставление клинической картины заболеваний, длительности ведущих симптомов не выявило достоверных различий в группах детей, получивших и не получивших серопротекцию ($p > 0,05$). Различия были найдены по частоте отдельных неврологических симптомов. Патологические рефлексы, горизонтальный нистагм, анизорефлексия были более характерны для группы больных, не имевших пассивной иммунизации ($p < 0,05$).

Значит, раннее введение укушенным клещами профилактических доз титрованного противоклещевого Ig в случае заболевания предохраняет детей от поражения нервной системы.

Возрастной аспект больных КЭ был представлен следующим образом: примерно две трети - 81 чел. (60,4%) занимали дети школьного возраста, 8-14 лет, дошкольники, 3-7 лет - 49 чел. (36,6%), и наименьший удельный вес приходился на детей раннего возраста, первых двух лет жизни - 4 чел. (3,0%). С целью выявления особенностей клиники и течения КЭ в зависимости от возраста больные были поделены на две группы. В первую из них вошли дети 3-7 лет, а во вторую группу - 8-14 лет. В связи с малочисленностью третья группа больных не была взята в разработку.

Как показали исследования, клиника начального периода не зависела от возраста больных. Инфекция всегда начиналась остро, с общеинфекционных симптомов, определяющих картину болезни.

Клинические формы клещевого энцефалита у детей в зависимости от наличия
серопротекции

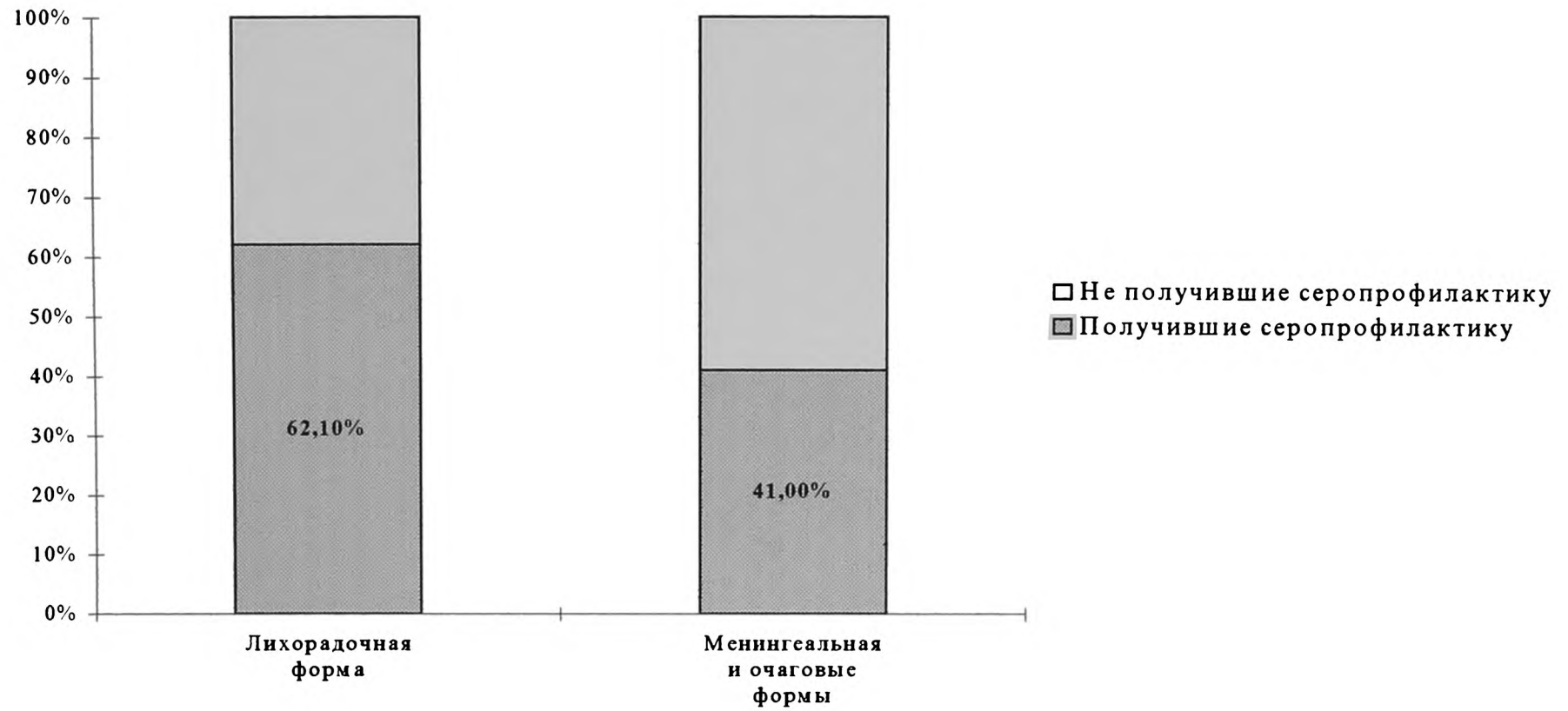


Рис. 10

Несмотря на сходство многих клинических проявлений нам удалось отметить некоторые различия в частоте общепаразитарных симптомов. У детей дошкольного возраста по сравнению со школьниками чаще регистрировались такие симптомы, как полиаденит, гиперемия зева, боль в животе ($p < 0,05$). Однако тяжесть КЭ обычно определяли клинические признаки поражения ЦНС. С этой точки зрения существенной разницы в сравниваемых группах по частоте неврологических симптомов нам получить не удалось. Впрочем, некоторые признаки имели все же отличия: парезы мышц ЧМН (глазодвигательного, отводящего), равномерное повышение сухожильных рефлексов обычно наблюдались среди детей 3-7 лет ($p < 0,05$), а у больных школьного возраста в отличие от дошкольников чаще встречались расстройства речи ($p < 0,05$). Проявления церебральной гипертензии, менингеального синдрома регистрировались одинаково часто в обеих группах больных ($p > 0,05$). Более того, и по длительности ведущих клинических симптомов достоверных различий у детей различных возрастных категорий не было ($p > 0,05$). Клиника и течение КЭ у детей дошкольного и школьного возраста была сходной и не имела принципиальных различий.

3.3 Результаты инструментального обследования детей в остром периоде заболевания

В остром периоде заболевания детям проводилось комплексное электрофизиологическое обследование, включающее ЭХОЭГ, ЭМГ, ЭЭГ, ЭКГ. Всего выполнено 298 исследований.

Характер ликвородинамических нарушений и степень выраженности внутричерепной гипертензии оценивали у 114 больных по данным ЭХОЭГ. Оказалось, что в остром периоде КЭ у 85,1% детей отмечались проявления ликворной гипертензии: у 56,2% из них регистрировались умеренные признаки гиперпродукции СМЖ, а у 28,9% - резко выраженные, о чем свидетельствовали размеры желудочковой системы мозга. Ширина 3-го желудочка увеличивалась до $7,36 \pm 0,24$ мм (при норме для детей от 3 до 13 лет -

6,5 мм), колебания размеров были существенными: от 7,1 до 7,65 мм. Боковые желудочки имели одинаковые размеры, составляя в среднем $2,39 \pm 0,1$ мм (при норме 2,3 мм). Такие данные ЭХОЭГ, как дополнительная пульсация сигналов, расщепление и смещение М-ЭХО относительно срединных структур встречались реже.

В остром периоде инфекции у 39 пациентов осмотрено глазное дно. Офтальмоскопические признаки застойных явлений на глазном дне были обнаружены у четверти больных (25,6%), а именно, извитость и сужение артерий, полнокровие и насыщение вен, что в большей мере отражало состояние острой ликворной и венозной гипертензии. По результатам краниографии 66,7% больных из 48 обследованных имели рентгенологические критерии гипертензионного синдрома: усиление рисунка пальцевых вдавлений на костях свода черепа, истончение костной пластинки, остеопороз спинки турецкого седла, избыточная кальцинация швов, расширение диплоических вен.

По данным глобальной ЭМГ второй тип БА (по Ю.С.Юсевич), свойственный поражению передних рогов спинного мозга, отмечался у 71,4% пациентов из 63 обследованных. Оценивалась суммарная БА мышечных волокон с помощью поверхностных электродов при полном произвольном расслаблении мышцы в состоянии покоя и при активном сокращении. В структуре выявленных отклонений значительную долю занимали нарушения со стороны верхних конечностей - 58,7%. Изменения определялись преимущественно с мышц плечевого пояса - плеча, предплечий, чаще всего выявлялось двухстороннее поражение, указывающее на заинтересованность шейного утолщения спинного мозга. Изолированно с мышц нижних конечностей - голени, задней группы бедра второй тип БА наблюдался только у 12,7% больных.

Исследование функциональной активности головного мозга методом ЭЭГ выполнено у 39 детей. Полученные результаты свидетельствовали о том, что у 94,9% пациентов доминировали различного рода нарушения.

Определяя основной ритм ЭЭГ, следует сказать, что у 84,6% обследованных регистрировалась дизритмия альфа, тета, реже дельта, бета и гамма волн. Ритм был регулярным у 7,7%, десинхронным - у 5,1% и уплощенным - у 2,6% больных, другие варианты ЭЭГ, а именно, гиперсинхронный и низко-амплитудный встречались редко. В остром периоде заболевания у 89,7% детей наблюдался дезорганизованный тип ЭЭГ, из них у 69,2% изменения носили диффузный характер. Среди них регистрировались признаки заинтересованности стволовых структур, условные феномены снижения порога судорожной готовности. Легкие, умеренные нарушения выявлены у 49,0% обследованных, к ним отнесены признаки раздражения отделов мозга, снижение функционального состояния головного мозга, асимметрия α -ритма, регуляторные изменения и др. У каждого пятого ребенка (20,5%), как показали данные ЭЭГ, на фоне дезорганизации зарегистрированы локальные нарушения в виде патологического фокуса медленных волн, зафиксированных в затылочных либо височных областях.

В период выраженных клинических проявлений болезни изучена деятельность сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ у 82 чел. В результате проведенного анализа установлено, что у 90,2% заболевших обнаружены отклонения показателей ЭКГ. Среди выделенных нами нарушений преобладали расстройства сердечного ритма, отмеченные на остроته заболевания у 87,8% пациентов. Причем, у половины из них регистрировалась синусовая аритмия с тенденцией к брадикардии, а у 22,0% наблюдалась синусовая аритмия с тенденцией к тахикардии и у остальных отмечалась резко выраженная синусовая аритмия. Описанные нарушения ритма, как правило, сочетались с другими отклонениями со стороны сердечно-сосудистой системы. По данным ЭКГ практически у четверти больных наблюдались диффузные изменения миокарда (25,6%), нарушения сократительной способности сердца в виде удлинения электрической систолы желудочков описаны у 9,8% детей, реже встречалась неполная блокада правой ножки пучка Гиса (7,3%), признаки перегрузки отделов сердца (8,6%).

Таким образом, электрофизиологические исследования подтвердили, что КЭ у детей сопровождается полиорганным повреждением, высокой частотой регистрируемых отклонений со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. К числу наиболее характерных изменений отнесены следующие: диффузное поражение различных отделов ЦНС, дизритмия и дезорганизация мозговых структур, развитие острой ликворной гипертензии и расширение желудочковой системы, признаки заинтересованности передних рогов шейного отдела спинного мозга, расстройство сердечного ритма и нарушения метаболических процессов в миокарде.

3.4 Состояние периферической крови и ликвора

Состояние периферической крови изучено у 134 детей в различные сроки заболевания и в зависимости от возраста (табл. 3.4.1).

В остром периоде КЭ у большинства детей наблюдались гематологические сдвиги в виде лейкоцитоза, нейтрофилеза, моноцитоза ($p < 0,001$), причем количество клеток превышало возрастную норму в 1,5 раза, СОЭ увеличивалась в 2-2,5 раза. Одновременно у больных отмечались лимфо- и эозинофилопения ($p < 0,001$). Периферическая кровь соответствовала картине острого воспаления с преимущественным раздражением нейтрофильно-макрофагального звена. В дальнейшем, на 11-20 день болезни, сохранялись прежние гематологические отклонения: лейкоцитоз, нейтрофилез, ускорение СОЭ, лимфо- и эозинофилопения ($p < 0,05$), однако степень этих нарушений была меньшей по сравнению с ранее описанной, количество моноцитов уже в этот период приближалось к норме ($p > 0,05$). Далее, на третьей-четвертой неделе болезни (21-30 день), в период клинического выздоровления и регресса ведущих симптомов, в картине крови у большинства детей отмечалось восстановление до возрастных норм практически всех показателей, за исключением двух: абсолютного количества нейтрофилов и СОЭ, которые, по-прежнему, превышали нормативы здоровых детей. Последующие исследования, проведенные в более поздние сроки (31-60 день), показыва-

ли, что в этот период параметры белой крови полностью нормализуются ($p > 0,05$). При наблюдении реконвалесцентов КЭ в течение 1 года реабилитации (исследования 7-9) в показателях гемограмм нами не выявлено отклонений от нормы. Как следует из таблицы 3.4.1, у больных дошкольного возраста в течение всего острого периода инфекции (1-60 день) не наблюдалось лейкоцитоза, моноцитоза крови ($p < 0,05$), остальные параметры гемограмм были типичны для КЭ.

При сопоставлении картины крови у детей в зависимости от привитости их против КЭ нами были выявлены определенные различия. У вакцинированных пациентов весь период болезни не наблюдалось лейкоцитоза, нейтрофилеза, моноцитоза (табл.3.4.2). У другой группы детей, не получивших прививки, напротив, в гемограммах были все изменения, присущие этой инфекции: лейкоцитоз, нейтрофилез, эозинофилопения, лимфопения, ускорение СОЭ ($p < 0,05$), за исключением моноцитоза. Весь период реабилитации картина крови соответствовала возрастной норме.

Очевидно, вакцинация влияет не только на клинику и течение заболевания, но и определяет характер гематологических изменений. У привитых пациентов наблюдались лимфопения, эозинофилопения, умеренное ускорение СОЭ при отсутствии лейкоцитоза, нейтрофилеза и моноцитоза.

Сравнение данных периферической крови проведено среди больных с неотягощенным и неотягощенным анамнезом (табл. 3.4.2). Оказалось, что общее отличие в группах сравнения состояло в том, что больные с неотягощенным фоном имели менее острый характер гематологических отклонений. В анализах крови у них не регистрировались столь характерные для другой группы сдвиги - лейкоцитоз и моноцитоз ($p < 0,05$).

Более того, у больных дошкольного возраста (3-7 лет) с благополучным анамнезом в стартовых показателях в отличие от других количество лимфоцитов и нейтрофилов крови соответствовало возрастной норме ($p > 0,05$).

Таблица 3.4.1

Картина периферической крови у больных клещевым энцефалитом различного возраста

Возраст	№	n	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
3-7 лет	1	37	8,32	0,80	0,1*	0,03	5,38*	0,76	2,35*	0,18	0,51	0,06	22,95*	2,20
	2	36	7,64	0,37	0,25	0,04	4,11*	0,41	2,85	0,15	0,41	0,04	20,08*	2,34
	3	35	7,37	0,42	0,25	0,04	3,95*	0,38	2,76	0,15	0,34	0,04	20,89*	2,07
	5	9	6,03	0,37	0,27	0,06	2,45*	0,22	2,99	0,25	0,30	0,05	16,33	3,92
	7	19	6,17	0,36	0,27	0,04	2,62	0,22	2,99	0,35	0,26	0,03	7,79	0,72
	8	15	6,27	0,30	0,28	0,06	2,66	0,24	3,05	0,25	0,25	0,03	10,93	2,30
	9	15	6,29	0,34	0,20	0,03	2,91	0,29	2,87	0,20	0,28	0,05	7,67	1,45
8-14 лет	1	62	7,97*	0,52	0,1*	0,02	5,69*	0,51	1,68*	0,09	0,42*	0,03	23,44*	1,69
	2	63	7,10*	0,43	0,15*	0,02	4,40*	0,43	2,14*	0,12	0,40	0,04	17,75*	1,50
	3	44	6,34	0,31	0,21*	0,03	3,31*	0,28	2,40	0,16	0,40	0,04	16,30*	1,78
	5	18	5,67	0,41	0,35	0,07	2,66	0,33	2,38	0,17	0,31	0,04	13,44*	2,27
	7	26	5,84	0,27	0,24	0,05	2,72	0,19	2,57	0,17	0,32	0,04	8,42	1,13
	8	27	5,86	0,26	0,24	0,04	2,62	0,18	2,66	0,17	0,28	0,03	7,26	0,75
	9	23	5,80	0,26	0,19	0,03	2,85	0,23	2,47	0,17	0,27	0,03	6,09	0,53

* - достоверные различия при сопоставлении показателей периферической крови больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Лимфопения, как характерный признак заболевания, наблюдалась у пациентов школьного возраста (8-14 лет) независимо от их преморбидного состояния, а также в первые 10 дней у дошкольников с отягощенным фоном ($p < 0,05$). Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами заболевания показало, что достоверных различий в показателях крови в эти сроки у детей рассматриваемых групп нами не установлено ($p > 0,05$).

Итак, фоновое состояние детей влияет на стартовые показатели периферической крови. У больных с благополучным анамнезом гемограммы практически совпадали с таковыми у здоровых детей. Это касается, в первую очередь, пациентов 3-7 -летнего возраста. У больных школьного возраста этой же группы наряду с отсутствием лейкоцитоза, моноцитоза наблюдался в первые 10 дней абсолютный нейтрофилез ($p < 0,02$), сменяющийся в дальнейшем на нейтропению ($p < 0,02$).

Особенностью КЭ, как было отмечено ранее, является склонность к волнообразному течению. Нами проанализирована картина крови при одноволновом и двухволновом течении заболевания (табл. 3.4.3). Как показали исследования, минимальные изменения в анализах крови были отмечены при первом, одноволновом варианте. Среди дошкольников отклонения от нормы зарегистрированы только на 1-10 день инфекции, когда наблюдались все характерные сдвиги, кроме лейкоцитоза. Последующие исследования не отличались от показателей здоровых детей. При двухволновом течении у такого же возраста больных в первые 10 дней отмечены нейтрофилез, лимфопения, ускорение СОЭ ($p < 0,05$).

У детей школьного возраста в стартовых показателях крови определялись типичные для КЭ изменения при обоих вариантах болезни. Важно отметить следующее, что при двухволновом течении у больных школьного возраста характерные гематологические сдвиги возникали позже, на 11-20 день инфекции.

Таблица 3.4.2

Картина периферической крови при клещевом энцефалите у детей в зависимости от их привитости

	№	n	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
Привитые дети	1	8	7,33	1,36	0,09*	0,03	4,75	1,22	2,01*	0,29	0,46	0,12	17,38*	2,30
	2	5	6,88	1,38	0,08*	0,03	3,76	1,3	2,62	0,51	0,39	0,08	15,8	4,00
	4	7	5,51	0,32	0,31	0,08	1,88*	0,17	3,12	0,36	0,18	0,06	8,14	1,06
	7	4	6,03	1,0	0,07*	0,03	3,04	0,75	2,74	0,59	0,15*	0,03	11,0	4,71
	9	5	6,83	0,63	0,13*	0,07	2,63	0,27	3,69	0,46	0,29	0,10	7,00	2,68
Непривитые дети	1	55	7,97*	0,56	0,09*	0,02	5,76*	0,55	1,62*	0,09	0,41	0,03	24,15*	1,86
	2	59	7,18*	0,45	0,16*	0,03	4,50*	0,45	2,11*	0,12	0,40	0,04	17,78*	1,58
	4	25	5,28*	0,22	0,23	0,04	2,57	0,17	2,19*	0,16	0,27	0,04	13,24*	1,70
	7	22	5,89	0,29	0,25	0,06	2,76	0,21	2,56	0,17	0,35	0,04	7,77	1,07
	9	21	5,67	0,25	0,19*	0,03	2,84	0,25	2,36	0,15	0,26	0,03	5,95	0,55

* - достоверные различия при сопоставлении параметров крови больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Таблица 3.4.3

Характеристика периферической крови при клещевом энцефалите у детей
с отягощенным и неотягощенным анамнезом

Фон	Возраст	№	п	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
				М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
Отяго- щенный ный	3-7 лет	1	29	8,77*	0,96	0,13*	0,04	5,75*	0,92	2,35*	0,20	0,51*	0,06	24,41*	2,56
		2	29	7,97*	0,42	0,29	0,05	4,28*	0,48	2,91	0,18	0,47	0,05	20,93*	2,76
		3	28	7,49	0,48	0,25	0,04	3,84	0,45	2,93	0,17	0,37	0,04	21,57*	2,29
		4	22	6,45	0,28	0,34	0,06	2,79	0,34	2,97	0,22	0,26	0,02	14,36*	1,74
		7	15	6,39	0,41	0,32	0,05	2,58	0,27	3,19	0,42	0,28	0,04	7,53	0,77
		8	11	6,40	0,30	0,28	0,07	2,70	0,24	3,12	0,32	0,25	0,04	11,64	3,02
		9	9	6,41	0,42	0,17	0,03	3,03	0,40	2,95	0,28	0,23	0,03	9,00	2,20
Неотя- гощен- ный	3-7 лет	1	8	6,68	1,26	0,03*	0,01	4,03	1,09	2,34	0,42	0,52	0,15	17,63	3,93
		2	7	6,27	0,62	0,07*	0,03	3,40	0,77	2,61	0,30	0,19*	0,02	16,57	3,80
		3	7	6,89	0,84	0,23	0,08	4,42	0,67	2,06*	0,26	0,18*	0,03	18,14	5,01
		4	6	6,23	1,40	0,29	0,21	2,37	0,80	3,27	0,29	0,26	0,14	18,00	4,04
		7	5	4,60	1,40	0,12*	0,06	2,40	0,54	1,84	0,75	0,19*	0,01	9,50	2,50
		8	5	5,90	1,19	0,27	0,11	2,36	0,97	3,03	0,47	0,21*	0,02	8,67	3,71
		9	4	5,83	0,68	0,24	0,10	2,39	0,38	2,77	0,41	0,38	0,16	4,25	1,49

Таблица 3.4.3 (продолжение)

Фон	Возраст	№	п	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
				М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
Отяго- щенный	8-14 лет	1	49	8,06*	0,61	0,10	0,02	5,71	0,59	1,76	0,10	0,41	0,03	24,16	1,96
		2	52	7,07	0,45	0,17	0,03	4,37	0,45	2,14	0,13	0,40	0,05	18,06	1,66
		3	39	6,41	0,34	0,21	0,04	3,47	0,31	2,30	0,18	0,41	0,04	17,44	1,91
		4	24	5,36*	0,22	0,24	0,04	2,55	0,18	2,28	0,16	0,27	0,04	13,79	1,72
		7	23	5,79	0,30	0,24	0,06	2,69	0,21	2,57	0,18	0,31	0,04	7,78	1,03
		8	23	5,90	0,30	0,26	0,04	2,73	0,20	2,59	0,18	0,28	0,03	7,52	0,87
		9	19	5,82	0,31	0,20	0,03	2,95	0,26	2,37	0,19	0,28	0,04	5,89	0,58
Неотя- гощен- ный	8-14 лет	1	13	7,64	0,99	0,05	0,01	5,62	0,98	1,37	0,17	0,44	0,07	20,69	3,28
		2	11	7,25	1,27	0,10	0,02	4,53	1,36	2,14	0,30	0,43	0,06	16,27	3,61
		3	5	5,76	0,37	0,18	0,06	2,12	0,20	3,12	0,34	0,33	0,04	7,40	2,14
		4	5	4,85*	0,39	0,28	0,12	2,30	0,21	2,09	0,36	0,16	0,08	7,50	1,26
		7	5	6,50	0,50	0,03	0,03	3,32	0,52	2,75	0,82	0,41	0,22	15,00	10,00
		8	5	5,47	0,87	0,12	0,10	1,73	0,27	3,10	0,66	0,30	0,16	5,67	1,20
		9	5	5,63	0,38	0,08	0,06	2,25	0,33	3,04	0,17	0,24	0,02	6,00	1,53

* - достоверные различия при сопоставлении параметров периферической крови больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Кроме этого, необходимо подчеркнуть, что именно у детей 8-14 лет при двухволновом варианте КЭ практически весь острый период сохранялась стойкая лимфопения ($p < 0,05$). Катамнестические исследования крови у реконвалесцентов сравниваемых групп подтвердили положение о том, что именно среди детей школьного возраста через 12 мес. после болезни регистрировались такие отклонения гемограмм, как лейкопения и лимфопения ($p < 0,05$).

Изучены гемограммы детей в зависимости от проведения серопротекции по поводу укуса клеща. Как было описано ранее, 37,1% заболевших КЭ, не вводился с профилактической целью титрованный Ig. Сопоставление результатов периферической крови показало, что значимых различий в показателях гемограмм сравниваемых групп на протяжении острого и реабилитационного периодов КЭ нами не обнаружено. Проведение серопротекции не влияет на характер гематологических сдвигов.

Следовательно, в остром периоде КЭ у детей происходят выраженные изменения периферической крови, проявляющиеся лейкоцитозом, нейтрофилезом, моноцитозом, эозинофило- и лимфопенией, ускорением СОЭ. В динамике болезни эти изменения полностью нивелировались и в период диспансеризации соответствовали показателям здоровых детей. Картина крови в начале заболевания определялась возрастом, преморбидным фоном, предшествующей вакцинацией, характером течения болезни. Чем был старше ребенок, тем типичнее была характеристика периферической крови. Отсутствием лейкоцитоза, моноцитоза отличались гемограммы у детей дошкольного возраста и ранее вакцинированных против КЭ. При двухволновом течении болезни, особенно у детей старше 8-летнего возраста, длительно регистрировалась лимфопения.

Таблица 3.4.4

Характеристика периферической крови у детей при различных вариантах течения клещевого энцефалита

Течение болезни	Возраст	№	n	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
				М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
Одно- волно- вое	3-7 лет	1	28	8,39*	0,88	0,09*	0,03	5,41*	0,86	2,39*	0,22	0,54*	0,06	23,25*	2,41
		2	24	6,90	0,34	0,26	0,04	3,33	0,39	2,91	0,18	0,38	0,05	14,83	2,13
		3	17	7,07	0,73	0,25	0,05	3,63	0,64	2,74	0,24	0,31	0,03	14,94	2,66
		4	11	6,25	0,46	0,46	0,11	2,36	0,38	2,96	0,30	0,28	0,04	14,64	2,51
		7	7	6,23	0,79	0,25	0,08	2,97	0,48	2,76	0,84	0,26	0,05	7,71	1,19
		8	6	6,30	0,41	0,38	0,11	2,89	0,41	2,70	0,30	0,26	0,05	12,17	2,48
		9	8	5,83	0,37	0,21	0,05	2,26*	0,21	2,99	0,31	0,32	0,08	5,25	0,86
Двух- волно- вое	3-7 лет	1	9	8,09	1,96	0,14	0,06	5,28	1,71	2,23*	0,28	0,42	0,11	22,00*	5,35
		2	12	9,12*	0,73	0,22	0,09	5,68*	0,83	2,73	0,29	0,47	0,09	30,58*	4,26
		3	18	7,65	0,43	0,24	0,05	4,26*	0,44	2,78	0,21	0,36	0,06	26,50*	2,56
		4	14	6,57	0,36	0,23	0,05	3,04	0,46	3,04	0,26	0,24*	0,02	14,93*	2,15
		7	10	6,14	0,46	0,33	0,06	2,27*	0,20	3,21	0,36	0,27	0,05	7,80	0,98
		8	8	6,29	0,50	0,21	0,06	2,44	0,34	3,40	0,39	0,23	0,04	10,13	4,03
		9	5	6,88	0,65	0,18	0,03	3,75	0,49	2,75	0,34	0,19*	0,05	11,20	3,79

Таблица 3.4.4 (продолжение)

Течение болезни	Возраст	№	n	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
				М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
Одно- волно- вое	8-14 лет	1	51	8,16*	0,57	0,08	0,02	5,83*	0,55	1,73*	0,10	0,44*	0,03	23,78*	1,75
		2	48	6,41	0,40	0,18	0,03	3,62	0,40	2,25*	0,14	0,37	0,03	15,46*	1,23
		3	28	5,74	0,30	0,20	0,04	2,70	0,27	2,47	0,24	0,35	0,04	13,32	1,52
		4	15	5,17*	0,27	0,18	0,05	2,40	0,18	2,33	0,19	0,24	0,05	11,73	1,92
		7	17	5,92	0,33	0,25	0,07	2,66	0,23	2,74	0,19	0,33	0,06	8,06	1,24
		8	15	6,17	0,37	0,24	0,07	2,90	0,28	2,67	0,26	0,28	0,05	7,73	1,21
		9	14	5,97	0,35	0,19	0,04	2,81	0,24	2,67	0,22	0,27	0,04	5,64	0,65
Двух- волно- вое	8-14 лет	1	11	7,07	1,36	0,12	0,05	5,01	1,35	1,45	0,18	0,32	0,06	21,82	5,21
		2	15	9,33*	1,14	0,07	0,02	6,89	1,09	1,79	0,16	0,51	0,13	25,07	4,55
		3	16	7,38	0,59	0,22	0,07	4,39	0,53	2,27	0,17	0,48	0,08	21,50	3,84
		4	13	5,42*	0,29	0,32	0,06	2,65	0,26	2,16	0,23	0,28	0,06	14,23	2,49
		7	8	5,69	0,56	0,16	0,07	2,91	0,40	2,27	0,33	0,31	0,05	9,00	2,71
		8	11	5,41	0,39	0,25	0,04	2,23	0,18	2,63	0,24	0,28	0,04	6,73	0,86
		9	8	5,48	0,42	0,16	0,04	2,93	0,52	2,08	0,23	0,28	0,06	6,38	0,92

* - достоверные различия при сопоставлении параметров периферической крови у больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Изучение СМЖ проводилось у 112 больных КЭ в остром периоде заболевания (1-60 день). В первые дни болезни (1-10 день) ликвор у большинства детей вытекал под повышенным давлением, струей, макроскопически представлял бесцветную прозрачную жидкость. Клеточный состав его характеризовался нарастанием цитоза смешанного характера, среднее число клеток составляло $151,11 \pm 21,5 \times 10^6$ в л с числом нейтрофилов, достигающих 45,2%. Уровень сахара в спинно-мозговой жидкости при всех исследованиях оставался нормальным (табл. 3.4.5).

Таблица 3.4.5

Характеристика состава спинно-мозговой жидкости
при клещевом энцефалите у детей

№ иссл.	n	Цитоз		Нейтр. %	Белок		Сахар	
		М	m		М	m	М	m
1	70	151,11	21,50	45,24	487,75	31,93	3,01	0,24
2	65	84,69	10,65	31,78	454,17	25,14	2,68	0,25
3	65	71,02	11,03	16,56	450,28	30,45	3,43	0,35
4	50	29,00	3,75	10,47	342,06	21,15		
5	15	35,40	7,98	21,20	332,67	41,84		
6	10	16,80	3,31	3,70	389,38	48,72		

К концу первого месяца течения инфекции (21-30 день) в ликворе сохранялся серозный характер воспаления: плеоцитоз и белок оставались на прежнем уровне, однако удельный вес нейтрофилов уменьшился в 2 раза. В дальнейшем наблюдалось достоверное снижение по сравнению с предшествующим исследованием плеоцитоза в 2,5 раза и уровня белка в 1,3 раза ($p < 0,05$). В этот период в большинстве случаев регистрировалась санация СМЖ. Однако у части больных признаки воспаления в ликворе исчезали значительно позже, на 50 - 60 день КЭ, при этом белок оставался превышающим нормальные значения ($p < 0,05$).

Итак, в остром периоде КЭ у детей СМЖ характеризовалась смешанным плеоцитозом, повышением белка и нормальным уровнем сахара. Санация ликвора у большинства больных наступала не ранее 31-40 дня от начала инфекции, значительно отставая от динамики клинических симптомов. Изучение ликворологических данных доказало, что при КЭ формируется подострое течение воспалительного процесса в оболочках мозга: в период отсутствия жалоб и клинических проявлений остроты инфекции в ликворе сохранялся лимфоцитарный плеоцитоз на фоне умеренного повышения белка.

Проанализировано состояние СМЖ у детей различных возрастных групп: 3-7 лет и 8-14 лет. Достоверной разницы по клеточному составу, содержанию сахара и белка нами не получено ($p > 0,05$). Можно подчеркнуть единственное, что у больных дошкольного возраста быстрее наступала нормализация уровня белка (41-50 день), а у детей более старшего возраста его содержание оставалось повышенным ($p < 0,05$).

Сопоставление характеристик ликвора у больных с отягощенным преморбидным фоном и благополучным анамнезом показало, что фоновое состояние детей не влияет на уровень плеоцитоза и белка. Эти показатели в обеих группах соответственно составляли - $146,43 \pm 23,01 \times 10^6$ в л против $173,75 \pm 60,01 \times 10^6$ в л и содержанию белка - $463,7 \pm 30,68$ против $600,0 \pm 108,76$ мг/л ($p > 0,05$). Поскольку в структуре отягощающих факторов анамнеза больных превалировала резидуальная неврологическая патология, то более низкие показатели плеоцитоза и белка ликвора именно в этой группе детей, возможно, связаны с большей степенью ликворной гипертензии, а стало быть, и с большим разведением СМЖ.

Изучен состав ликвора у больных, получивших и не получивших серопротекцию в связи с укусом клеща. Оказалось, что введение титрованного Ig не влияет на характер СМЖ больных. Стартовые показатели плеоцитоза у детей, которым вводился Ig, составляли $130,13 \pm 46,39 \times 10^6$ в л, в то время как у противоположной группы пациентов плеоцитоз был равен в

среднем $161,38 \pm 22,84 \times 10^6$ в л ($p > 0,05$), соответственно и белок был в первой группе ниже, чем во второй, но без достоверной разницы.

Проведено сравнение результатов исследования ликвора у больных в зависимости от привитости их против КЭ. Установлено, что вакцинированные дети в первые дни болезни имели меньшую степень воспалительных изменений в ликворе, нежели непривитые. В первой группе цитоз был в 3 раза меньше, чем во второй, составляя $52,5 \pm 23,96 \times 10^6$ в л против $160,36 \pm 23,1 \times 10^6$ в л ($p < 0,001$), уровень белка оставался одинаковым. Санация СМЖ наступала в одни и те же сроки.

Нами проанализированы ликворологические данные при одно- и двухволновом течении КЭ (табл. 3.4.6).

Таблица 3.4.6

Характеристика состава спинно-мозговой жидкости
при различных вариантах течения заболевания

Течение болезни	№	n	Цитоз		Нейтр.	Белок		Сахар	
			М	m		М	m	М	m
Одно- волновое	1	62	<u>162,27</u>	23,72	46,37	<u>505,20</u>	34,98	3,01	0,24
	2	38	74,13	14,58	17,66	<u>490,70</u>	35,09	2,43	0,29
	3	42	<u>41,71</u>	6,84	10,45	411,43	24,87		
Двух- волновое	1	8	<u>64,63</u>	25,82	36,50	<u>356,88</u>	53,12	3,22	0,45
	2	27	99,56	15,24	51,67	<u>404,11</u>	33,54	3,20	0,20
	3	23	<u>124,52</u>	25,29	28,23	521,22	71,88		

162,27 - достоверные различия при сопоставлении показателей ликвора при одно- и двухволновом течении заболевания

В первые дни развития инфекции (1-10 день) количество клеток и белка СМЖ оказалось в 1,5 - 2 раза выше среди больных с одноволновым течением ($p < 0,001$), в последующем, цитоз и концентрация белка снижались. Другая картина наблюдалась при двухволновом течении болезни. Плеоцитоз ликвора нарастал медленно, достигая пика к 21-30 дню болезни, пре-

вышая в 2 раза стартовые значения ($p < 0,05$) и в 3 раза показатели плеоцитоза при одноволновом течении болезни ($p < 0,05$). При дальнейших исследованиях разница не была достоверной.

Таким образом, при КЭ у детей в СМЖ независимо от возраста, преморбидного фона отмечался смешанный либо нейтрофильный плеоцитоз со значительным повышением белка. Проведенная вакцинация против КЭ в случае болезни уменьшает степень воспалительных изменений в ликворе у привитых детей. Одно- и двухволновый характер течения болезни определяет и своеобразие ликворологических данных.

3.5 Анализ результатов биохимических исследований

Одним из основных констант гомеостаза является кислотно-основное состояние (КОС), которое изучено у 44 больных КЭ в остром периоде инфекции (табл. 3.5.1).

Таблица 3.5.1

Характеристика кислотно-основного состояния у больных клещевым энцефалитом в остром периоде заболевания

№ иссл.	n	pH		pCO ₂		BE		BB		TCO ₂	
		M	m	M	m	M	m	M	m	M	m
1	22	7,41	0,01	40,49*	1,26	1,09	0,62	49,32*	0,79	26,4*	0,85
2	10	7,43	0,02	37,65	2,29	0,73	1,11	48,69*	1,12	25,0*	1,23
3	12	7,42	0,01	38,34*	1,50	0,58*	0,54	48,55*	0,55	25,2*	0,78

* - достоверные различия при сопоставлении параметров КОС больных и здоровых детей ($p < 0,05$).

В первые дни заболевания (1-10 день), как следует из табл. 3.5.1, у большинства детей регистрировались однотипные изменения, характеризующиеся увеличением парциального напряжения и общего содержания углекислого газа (pCO₂, TCO₂), нарастанием суммарных буферных оснований (BB) при нормальных параметрах pH и BE ($p < 0,05$). Важно подчеркнуть, что парциальное напряжение кислорода (pO₂), как правило, было ни-

же средних значений нормы (85-110 мм рт. ст.) и составляло в первые дни болезни от 63,6 до 70,5 мм рт. ст. При дальнейших исследованиях, на 11-20 и 21-30 день болезни, изменения КОС, сформированные в начальные сроки, сохранялись на прежнем уровне ($p < 0,05$).

Следовательно, в период манифестных клинических проявлений КЭ у детей чаще всего определялись компенсированные метаболические нарушения, более свойственные дыхательному ацидозу. Отмеченная тенденция к накоплению в крови кислых продуктов обмена в условиях умеренной гипоксии создавала очевидные предпосылки для развития ацидоза.

Существенные отличия отмечены при сопоставлении параметров КОС у больных с различными вариантами заболевания. Оказалось, что у пациентов с двухволновым течением КЭ, рН крови на протяжении 20 дней болезни было достоверно выше возрастной нормы и уровня рН при одноволновом течении ($p < 0,05$), сдвиг отмечался в сторону субкомпенсированного алкалоза. Положительная динамика в виде нормализации содержания водородных ионов (рН) наблюдалась только на 4-ой неделе инфекции. Помимо этого, зарегистрированы отличия по накоплению pCO_2 в крови. Этот показатель всегда был выше при одноволновом варианте болезни, нежели при двухволновом. Установлен общий характер метаболических сдвигов по таким параметрам, как ВВ и TCO_2 , - они превышали уровень здоровых детей в сравниваемых группах одинаково часто, практически весь острый период болезни. В период регресса клинических симптомов в обеих группах не наблюдалось восстановления показателей КОС.

Таким образом, для КЭ характерны метаболические нарушения, которые носят в большинстве своем компенсированный характер, сопровождаясь накоплением CO_2 , снижением pO_2 и напряжением буферных систем.

Проанализированы биохимические показатели крови (содержание АСТ, АЛТ, тимоловой пробы) у 39 детей в динамике заболевания. У 59,0% больных средние значения этих параметров соответствовали норме в различные сроки болезни (1-30 день). Синдром цитолиза был выявлен у 41,0%

пациентов и наблюдался в среднем в течение $20,8 \pm 2,72$ дней. Уровень АСТ составил $0,95 \pm 0,08$ ед, АЛТ - $0,83 \pm 0,09$ ед, что в 1,2-1,4 раза выше предельных значений, при этом тимоловая проба оставалась в пределах нормы - $2,46 \pm 0,86$ ед. Параллельное обследование на маркеры гепатитов оказалось отрицательным. Следовательно, почти у половины обследованных больных отмечалась гиперферментемия на протяжении 3-х недель заболевания, что является доказательством полиорганности и распространенности реакций повреждения при КЭ у детей. Проведенные исследования трансаминазной активности у реконвалесцентов заболевания на этапах реабилитации в течение 12 мес. после перенесенной инфекции не выявили отклонений от нормы.

У 13 больных КЭ в остром периоде и катамнезе оценивался уровень серомукоида и С-реактивного белка. Установлено, что в первые 3 недели развития инфекции (1-20 день) в сыворотке крови больных увеличивалась в 1,5 раза концентрация серомукоида до $0,32 \pm 0,08$ ед (при норме до 0,210 ед), С-реактивный белок чаще находился в пределах нормальных значений либо повышался незначительно. На 4-ой неделе заболевания (21-30 день) и в более поздние сроки (31-60 день) количество серомукоида приближалось к норме, составляя в среднем $0,24 \pm 0,02$ ед. В отдаленный период заболевания (3-6 мес. после болезни) вновь отмечено нарастание серомукоида до уровня острого периода - $0,34 \pm 0,13$ ед, хотя в дальнейшем, к 12 мес. диспансеризации его содержание восстанавливалось до показателей здоровых детей - $0,18 \pm 0,02$ ед.

Таким образом, при КЭ у детей на остроте заболевания отмечены признаки развития воспалительного синдрома, обусловленные повышением серомукоида и С-реактивного белка. Интенсивность этих изменений оказалась более выраженной в остром периоде и сохранялась в течение $13,0 \pm 3,62$ дней, нормализация показателей наступала к 12 мес. реабилитации.

Одной из стабильных характеристик гомеостаза детского организма считается водно-солевой обмен. Нами изучено содержание в сыворотке крови больных основных катионов внеклеточной и внутриклеточной жидкости - натрия и калия у 15 больных. Результаты проведенных исследований констатировали, что в остром периоде КЭ уровень натрия и калия был ниже возрастных нормативов ($p < 0,05$). В стартовых параметрах крови содержание натрия составило $142,83 \pm 1,92$, калия - $3,98 \pm 0,17$ ммоль/л, на четвертой неделе - соответственно $139,83 \pm 1,53$ и $3,95 \pm 0,18$ ммоль/л.

Итак, течение КЭ у детей сопровождалось нарушениями электролитного состава крови в виде снижения концентрации натрия и калия во внеклеточной жидкости, что способствовало возникновению гипоосмолярности плазмы и внутриклеточных обменных нарушений. Натрий и калий находятся в состоянии стойкого динамического равновесия между собой и буферными системами организма, поэтому длительная гипокалиемия является предрасполагающим фактором в развитии метаболических расстройств.

3.6 Общая характеристика гормонального спектра

Содержание гормонов передней доли гипофиза (ТТГ), щитовидной железы (cT_3 , cT_4) и надпочечников (кортизола) изучено у 44 больных в остром периоде КЭ (табл. 3.6.1).

Проведенные исследования показали, что уровень ТТГ в процессе болезни не претерпевал существенных изменений, оставаясь в пределах показателей здоровых детей ($p > 0,05$). Изменения гормонального фона, в основном, касались содержания свободного трийодтиронина (cT_3) и свободного тироксина (cT_4). С первых дней от начала инфекции до периода стабилизации клинических признаков у большинства больных наблюдался значительный рост количества свободного тироксина в сыворотке крови ($p < 0,001$).

Таблица 3.6.1.

Характеристика эндокринного профиля при клещевом энцефалите у детей

№ иссл.	n	ТТГ		СТЗ		СТ4		Кортизол	
		М	m	М	m	М	m	М	m
1	15	1,46	0,25	4,96	0,37	21,91*	1,32	596,87	101,31
2	13	1,80	0,28	5,82	0,74	19,41*	1,64	418,54	33,86
3	22	1,80	0,19	6,42*	0,41	20,01*	0,77	376,90	23,00
4	20	1,97	0,21	7,10*	0,56	17,81	0,87	353,80	27,61

* - достоверные различия при сопоставлении уровня гормонов больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Нормализация сТ₄ наступала только в конце острого периода, на 31-40 день, при этом его уровень в крови снижался в 1,2 раза по сравнению с исходным ($p < 0,02$). Содержание сТ₃ в первые три недели болезни оставалось в пределах нормы, повышаясь только к 4-ой недели от начала инфекции.

Колебания кортизола на фоне болезни оказались наиболее существенными: от 181 до 1700 нмоль/л. В начале КЭ уровень кортизола повышался до $596,87 \pm 101,31$ нмоль/л, но различия с нормой были не достоверными ($p > 0,05$). При дальнейших исследованиях нами установлено, что содержание кортизола быстро стабилизировалось, и к 31-40 дню отмечено достоверное снижение его количества по сравнению со стартовым в 1,7 раза ($p < 0,02$).

Таким образом, КЭ у детей сопровождался дисбалансом гормонального фона с преобладающей активностью гормонов щитовидной железы. Концентрация свободного тироксина и трийодтиронина чаще всего превышала уровень здоровых детей, причем нормализация сТ₄ наступала в конце острого периода болезни.

Рассмотрены возрастные аспекты содержания гормонов у больных КЭ: 3-7 лет и 8-14 лет. Материалы представлены в табл. 3.6.2

Таблица 3.6.2

**Характеристика эндокринного профиля у больных
клещевым энцефалитом в возрастном аспекте**

Возр.	№ иссл.	n	ТТГ		СТЗ		СТ4		Кортизол	
			М	m	М	m	М	m	М	m
3-7 лет	1	7	1,27	0,30	5,22	0,81	21,25*	1,33	559,14	123,97
	2	4	1,53	0,43	5,15	1,35	16,40	3,20	393,50	44,02
	3	10	1,76	0,28	6,95	0,78	19,27	1,58	361,40	37,25
	4	10	1,99	0,24	8,05*	0,44	19,08*	1,19	352,80	45,93
8-14 лет	1	8	1,63	0,41	4,80	0,36	22,35*	2,11	629,88	163,18
	2	9	1,92	0,36	5,99	0,89	20,42*	1,88	429,67	45,95
	3	12	1,84	0,27	5,99	0,38	20,50*	0,78	391,00	29,03
	4	10	1,94	0,35	6,15	0,94	16,12	0,95	354,80	33,30

* - достоверные различия при сопоставлении уровня гормонов у больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Проведенные исследования подтвердили, что на всем протяжении болезни при оценке уровня ТТГ, СТЗ, СТ4 и кортизола нами не было получено достоверных различий у больных сравниваемых возрастных категорий ($p > 0,05$). Следует подчеркнуть, что не установлено также разницы по содержанию гормонов в зависимости от преморбидного фона, серопротекции заболевания, привитости против КЭ и вариантов течения болезни ($p > 0,05$).

3.7 Оценка параметров эндогенной интоксикации в различные периоды болезни

Изучены лабораторные признаки СЭИ в остром периоде КЭ у 21 ребенка и у 26 детей в периоде реабилитации, обследованных через 6 и 12 мес. после болезни.

В первые дни заболевания (1-10 день) у большинства больных наблюдалось умеренное понижение по сравнению с нормой количества тромбо-

цитов, а в последующем - кратковременное повышение их количества. Изменение количества тромбоцитов указывало на развитие гемореологических расстройств. При катamnестическом обследовании, спустя 6 и 12 мес. после болезни содержание тромбоцитов чаще всего соответствовало норме (табл. 3.7.1).

Одним из критериев суммарного содержания продуктов метаболизма и степени эндогенной интоксикации является концентрация среднемолекулярных пептидов (СМП). По нашим данным, уровень СМП интенсивно нарастал в сыворотке крови в течение первых трех недель острого периода заболевания и достигал нормы только в период реабилитации. Процесс накопления метаболитов сопровождался уменьшением связывающей способности альбумина ($ССА=ЭКА/ОКА$). Так, на остроте заболевания уровень ССА в 1,5 раза был ниже показателей здоровых детей. Более того, тенденции, сформированные в первые недели развития инфекции, сохранялись и через 6, 12 мес. после болезни.

Показатель преломления плазмы (ППП), как биофизическая константа характеристик плазмы и скорости преломления света, оказался величиной постоянной, соответствующей норме, как в остром периоде, так и периоде ранней реабилитации (6 мес. после болезни). Исключение составили реконвалесценты КЭ, обследованные через 12 мес. диспансеризации. Именно в этой группе детей уровень ППП оказался ниже параметров нормы.

Оценочным тестом степени протеолиза и тяжести состояния детей служит характеристика кристаллоскопии плазмы (КСП). В период манифестных проявлений болезни (1-20 день) при КЭ у детей в отличие от здоровых показатель КСП повышался в 3 раза. К 6 мес. восстановительного периода происходит достоверное снижение показателя КСП по сравнению со стартовым значением ($p<0,05$).

Таблица 3.7.1.

Характеристика параметров СЭИ при клещевом энцефалите у детей в
остром периоде и периоде реабилитации

№	n	Параметры гомеостаза															
		INT		Тромбоциты		СМП		ЭКА/ОКА		ППП		КСП		IAPAPL		IND	
		M	m	M	m	M	m	M	m	M	m	M	m	M	m	M	m
1	12	2,0*	0,46	210,3*	15,73	0,26*	0,01	68,33*	4,78	78,83	2,75	8,25*	1,63	-2,33*	1,36	10,1*	0,85
2	13	1,0*	0,44	253,7*	18,56	0,28*	0,02	64,75*	3,99	79,77	1,71	5,46*	1,11	-2,77*	1,04	9,35*	0,65
8	9	1,56*	0,41	220,56	18,89	0,24	0,008	65,52*	3,24	81,67	2,85	3,0	1,11	-1,33*	1,01	8,93*	0,67
9	12	0,5*	0,29	215,83	9,40	0,24	0,008	71,63*	2,02	77,5*	2,64	5,75*	0,86	-2,5*	1,51	7,63*	0,46
ХР.	8	0,84*	0,32	191,9*	12,48	0,27*	0,01	61,44*	1,63	79,88	2,44	4,5*	1,44	-2,38*	0,78	9,69*	0,28

* - достоверные различия при сопоставлении параметров гомеостаза у больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Однако через 1 год после болезни показатель КСП вновь превышал нормативный уровень в 2 раза. На этом фоне индекс антипротеазной активности (IAPAPL) на всех этапах обследования оставался ниже нормы.

Объективным критерием, отражающим степень метаболических нарушений является интегральный индекс интоксикации (IND). Как видно из таблицы 3.7.1, с первых дней заболевания этот показатель повышается в 2,5 раза и существенно снижается по сравнению с начальным уровнем лишь в отдаленные сроки болезни ($p < 0,05$), хотя значений нормы не достигает.

Таким образом, в остром периоде КЭ у детей регистрируются значительные нарушения гомеостаза, сопровождающиеся накоплением метаболитов в виде среднемолекулярных пептидов, нарастанием содержания тромбоцитов, показателя кристаллоскопии плазмы, интегрального индекса интоксикации на фоне снижения связывающей способности альбумина. Важно подчеркнуть, что выявленные отклонения сохранялись у реконвалесцентов заболевания длительный период и не восстанавливались до нормы спустя 6 и 12 мес. после перенесенной инфекции.

Особую группу среди реконвалесцентов КЭ составили дети, принадлежащие по клиническим и лабораторным критериям к группе риска по хроническому течению болезни (табл. 3.7.1, ХР.). Исследование параметров СЭИ проводилось у них спустя 1 год после острого периода болезни. Выявленные изменения касались всех показателей эндотоксикограммы, кроме ППП, и характеризовались снижением количества тромбоцитов, ССА, показателей антипротеазной активности плазмы и одновременным нарастанием СМП, КСП. Очевидно, длительная персистенция вируса приводит не только к угнетению иммунной системы ребенка, а также к стойким нарушениям физико - химических констант клеточных структур, уменьшают резервные возможности организма по утилизации метаболитов. Проведенные исследования могут служить дополнительным прогностическим критерием, определяющим исход КЭ у детей.

Нами сопоставлены стартовые значения показателей эндотоксикозограммы и отдаленных последствий болезни. Оказалось, что прогностическое значение имеет начальный уровень СМП. При стартовой концентрации $\text{СМП} > 0,25$ е.о.п. (М - σ здоровых детей) через 12 мес. после болезни у пациентов чаще регистрировались тяжелые инвалидизирующие повреждения ЦНС органического характера ($p < 0,05$).

При оценке исходов болезни и уровня ССА нами установлено, что существует прямая корреляционная связь между содержанием ССА и последствиями КЭ. Так, при значениях $\text{ССА} < 86,73\%$ (М - σ здоровых детей) у реконвалесцентов заболевания чаще определялись органические нарушения ЦНС ($p < 0,05$).

Следовательно, чем выше стартовое содержание в крови среднемолекулярных пептидов и ниже связывающая способность альбумина, тем значительнее степень нарушений элиминации метаболитов и риск тяжелых повреждений ЦНС.

3.8 Исходы клещевого энцефалита у детей

3.8.1 Анализ результатов клинического обследования реконвалесцентов

После перенесенного заболевания под наблюдением находился 71 ребенок с различными формами КЭ. В сроке 3 мес. после острого периода осмотрено 46 чел., через 6 мес. - 44 ребенка, спустя 1 год - 44 чел. и через 2 года - 14 пациентов.

Проведенный опрос родителей по оценке состояния здоровья их детей показал, что в ранние сроки реабилитации (3 мес. после заболевания) жалобы церебрастенического характера имели 76,1% осмотренных. Жалобы отличались многоликостью: преходящие головные (40,0%) и мышечные боли (28,6%) преимущественно в вечернее время, повышенная утомляемость (37,1%). Родители чаще отмечали раздражительность (68,6%), плаксивость детей, расторможенность, агрессивность (34,3%), расстройство сна (22,9%),

страх, боязливость (20,0%), реже - проблемы в усвоении отдельных предметов и снижение успеваемости (17,1%), появившийся энурез (5,7%).

Через 6 мес. после заболевания существенной динамики не отмечалось, в эти сроки предъявляли жалобы 30 детей из 44 осмотренных (68,2%), при этом уменьшилась 1,5 раза частота головной боли (43,2%), дети стали менее раздражительны (34,1%), более спокойными, уравновешенными, однако сохранялась повышенная утомляемость (36,4%), у части детей снижение успеваемости в школе (13,6%). У четырех реконвалесцентов (9,1%) наблюдались гиперкинезы - частое мигание, подергивание плеч, у одного ребенка периодически возникало онемение пальцев кистей.

Спустя 1 год наблюдалась отчетливая положительная динамика в самочувствии реконвалесцентов, в это время по сравнению с ранним периодом ($p < 0,01$) уменьшалось количество детей, имеющих церебрастению - 19 чел. из 44 обследованных (43,2%). У большинства детей реже наблюдалась головная боль (36,8%), улучшилась успеваемость. Вместе с тем, у 42,1% детей родители отмечали несдержанность, вспыльчивость, агрессивность, у каждого пятого - ночной энурез, у одного ребенка впервые появились судороги на фоне острой вирусной инфекции и у двоих детей (10,5%) родители заметили избыточное прибавление массы тела.

Через 2 года после болезни синдром церебрастении сохранялся у половины реконвалесцентов - у 7 из 14 осмотренных детей (50,0%).

При клиническом осмотре в ранний восстановительный период (3 мес.) после перенесенного КЭ в неврологическом статусе у 73,9% пациентов преобладали отклонения функционального характера: равномерное повышение сухожильных рефлексов, расширение рефлексогенных зон, непостоянный установочный горизонтальный нистагм, гипергидроз ладоней и стоп и т.д. У 8,7% отмечались последствия болезни органического характера в виде геми- и моноплегии, гипотрофии отдельных групп мышц со снижением силы в конечностях, мозжечковой недостаточности, фасцикулярных и мышечных пароксизмов. При измерении уровня АД только у

трети детей регистрировалась артериальная гипо- либо гипертония, у большинства показатели АД соответствовали возрастной норме. В соматическом статусе у половины детей определялась бледность кожного покрова, выслушивался систолический шум в сердце, у трети обследованных наблюдалась гепатомегалия. Дальнейшие наблюдения показали, что через 6 мес. диспансеризации у каждого пятого ребенка (20,5%) не выявлялось патологии со стороны нервной системы, у 75,0% преобладали функциональные и у 4,5% - органические повреждения. Параметры АД соответствовали возрастным нормативам (76,2%), у пятой части обследованных определялась гипотония и у одного пациента - артериальная гипертония.

В более поздние сроки восстановительного периода (через 1 год) число здоровых детей увеличилось до 29,5%, удельный вес функциональных нарушений приблизился к половине (54,5%), а последствия органического происхождения возросли до 15,9%. По данным тонометрии (22 чел.) нормальное АД регистрировалось у 63,6% детей, вегето-сосудистые расстройства, склонность к гипотонии отмечалась у 31,8% и у одного ребенка - АД превышало возрастную норму.

Из числа осмотренных в отдаленные сроки болезни (2 года после острого периода) удельный вес детей с органическими повреждениями нервной системы составил 28,6%, с функциональными отклонениями соответственно - 42,9% и на долю здоровых детей приходилось 28,6%.

Таким образом, среди исходов клещевого энцефалита в детском возрасте в ранний реабилитационный период у 76,1% детей доминировал церебрастенический синдром, на фоне которого у 73,9% присутствовали легкие резидуальные последствия со стороны нервной системы. Проявления церебрастении существенно уменьшались к 1 году диспансеризации. В отдаленный восстановительный период, через 2 года после болезни, 50% реконвалесцентов не имели жалоб и 28,6% - патологии со стороны нервной системы.

3.8.2 Оценка данных электрофизиологических исследований у детей, перенесших клещевой энцефалит

Комплексное электрофизиологическое обследование детей, перенесших КЭ, позволяющее объективно оценить функциональное состояние нервной системы проводилось в установленные сроки наблюдения: через 3, 6, 12, 24 мес. после болезни (табл. 3.8.2.1).

Таблица 3.8.2.1

Результаты электрофизиологического обследования реконвалесцентов клещевого энцефалита

Сроки обслед.	Методы обследования и частота патологических отклонений в %							
	ЭХОЭГ		ЭМГ		ЭЭГ		ЭКГ	
	n	%	n	%	n	%	n	%
3 мес.	32	65,6	32	71,9	26	88,5	24	75,0
6 мес.	27	70,4	19	63,2	16	93,7	11	63,6
12 мес.	25	60,0	26	69,2	20	95,0	8	50,0
24 мес.	6	50,0	8	75,0	8	100,0		

По данным ЭХОЭГ проявления внутричерепной гипертензии, регистрируемые через 3 мес. после болезни, отмечены у большей части реконвалесцентов (65,6%), далее удельный вес этой патологии увеличивался до 70,4%, а к 1 году диспансеризации вновь уменьшался до 60,0%. Спустя 2 года после острого периода нарушения ликвородинамики головного мозга с проявлениями церебральной гипертензии наблюдались у 50,0% реконвалесцентов.

Анализ выполненных ЭМГ показал, что признаки переднероговой заинтересованности, соответствующие 2-му типу БА, выявлялись с верхних конечностей у большинства обследованных и не зависели от сроков наблюдения, при этом только у трети детей ЭМГ соответствовала норме.

Как следует из таблицы 3.8.2.1, у большинства обследованных детей как в ранние, так и поздние сроки реабилитации, определялись изменения

на ЭЭГ. Регистрируемые отклонения, в основном, носили диффузный характер. Если в первые 3 мес. диспансеризации эти изменения составляли 65,4%, то к 6 мес. они нарастали до 81,3%, уменьшаясь к 1 году восстановительного периода до 65,0% и достигая к 2 годам наблюдения - 62,5%. Более грубые нарушения ЭЭГ, прежде всего, локального генеза с признаками снижения порога судорожной готовности, формирования фокуса патологической активности мозга определялись в ранние сроки у 23,1% обследованных, через 6 мес. - у 12,5%, к 1 году - у 30,0% и к 2 годам диспансеризации - у 37,5% реконвалесцентов.

У части пациентов в период катамнестического наблюдения исследовано состояние сердечно-сосудистой системы с помощью ЭКГ. Оказалось, что в ранние сроки диспансеризации у детей, как и в остром периоде болезни, преобладали нарушения сердечного ритма (75,0%), чаще всего в виде синусовой брадиаритмии. Через полгода после перенесенного заболевания эти отклонения отмечались у 63,6%, а в отдаленные сроки - только у половины (50,0%). При этом доля ЭКГ, не имеющих отклонения, увеличивалась с 12,5% до 37,5% к 1 году реабилитации.

Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) мозга использован нами в период реабилитации у 11 детей. Из них 6 чел. (54,5%) были отнесены к группе риска по формированию хронической формы заболевания на основании обнаружения в сыворотке крови Ig M к вирусу КЭ, у остальных детей отмечались тяжелые формы болезни с инвалидизирующими последствиями. Патология по данным МРТ была установлена у 81,8% обследованных, в том числе связанная с нервной системой, и только у 2 пациентов томограммы соответствовали норме. В структуре выявленных отклонений чаще всего регистрировались воспалительные заболевания пазух носа (45,5%), а именно: гайморит, этмоидит, сфеноидит. Второе место по частоте занимали врожденные либо приобретенные аномалии нервной системы (36,4%): у двух детей найдена ликворная киста, у третьего ребенка - наружная гидроцефалия и у четвертого - низкое расположение миндалин моз-

жечка, синдром Чиари 1. Изменения в белом веществе головного мозга в виде одиночных очагов демиелинизации обнаружены у 3 реконвалесцентов (27,3%). Далее на рис. 11 представлены результаты МРТ у ребенка Е., 5 лет, перенесшего энцефалитическую форму КЭ и обследованного спустя 9 мес. после острого периода. Данные МРТ: очаг демиелинизации в левой теменной доле, признаки конвекситального арахноидита, двухсторонний гайморит; ЭМГ - непостоянная БА 2-го типа с левой икроножной мышцы, с мышц левого и правого предплечья отсутствует состояние мышечного расслабления, регистрируются постоянные тикоподобные сокращения; ЭЭГ - выраженные диффузные изменения с признаками дисфункции систем регуляции, поражения стволовых структур, условными феноменами снижения порога судорожной готовности. С учетом жалоб, результатов клинического и электрофизиологического обследования больной оформлена инвалидность. Исход болезни - хроническая форма КЭ, джексоновская эпилепсия. Рис. 12 демонстрирует данные МРТ у ребенка 12 лет, переболевшего полиомиелитической формой КЭ и обследованного через 7 мес. после перенесенной инфекции. Заключение МРТ: очаг демиелинизации в белом веществе правой лобной доли, расположенный паравентрикулярно.

Итак, проведенные МРТ- исследования доказали, что наличие демиелинизирующего поражения белого вещества головного мозга в сочетании с клиническими, иммунологическими данными можно считать дополнительным объективным критерием подтверждения хронизации КЭ.

Таким образом, комплексное электрофизиологическое обследование детей, перенесших КЭ, позволило более полно представить структуру исходов заболевания. После перенесенной инфекции к 12 мес. реабилитации выздоровление наступало у 29,5% детей, церебрастения сохранялась у 43,2%, отклонения со стороны ЦНС регистрировались у 70,5% детей, в том числе у 15,9% из них - органические повреждения нервной системы. После 1 года реабилитации по результатам ЭХОЭГ 60,0% реконвалесцентов имели проявления церебральной гипертензии, 69,2% детей - признаки поражения дви-

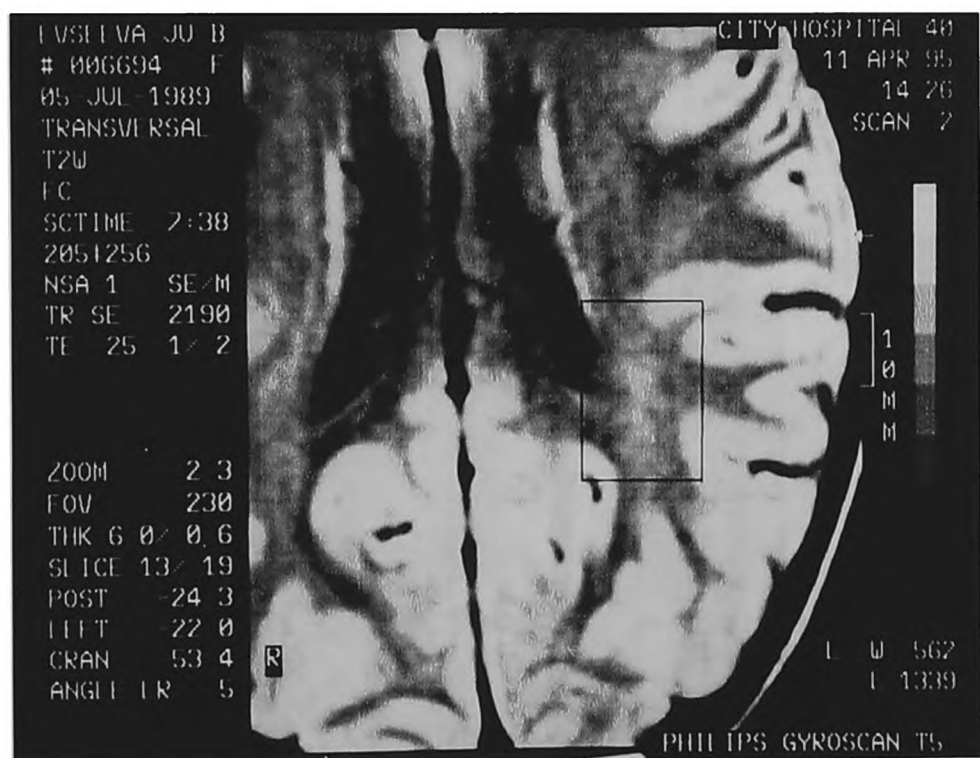
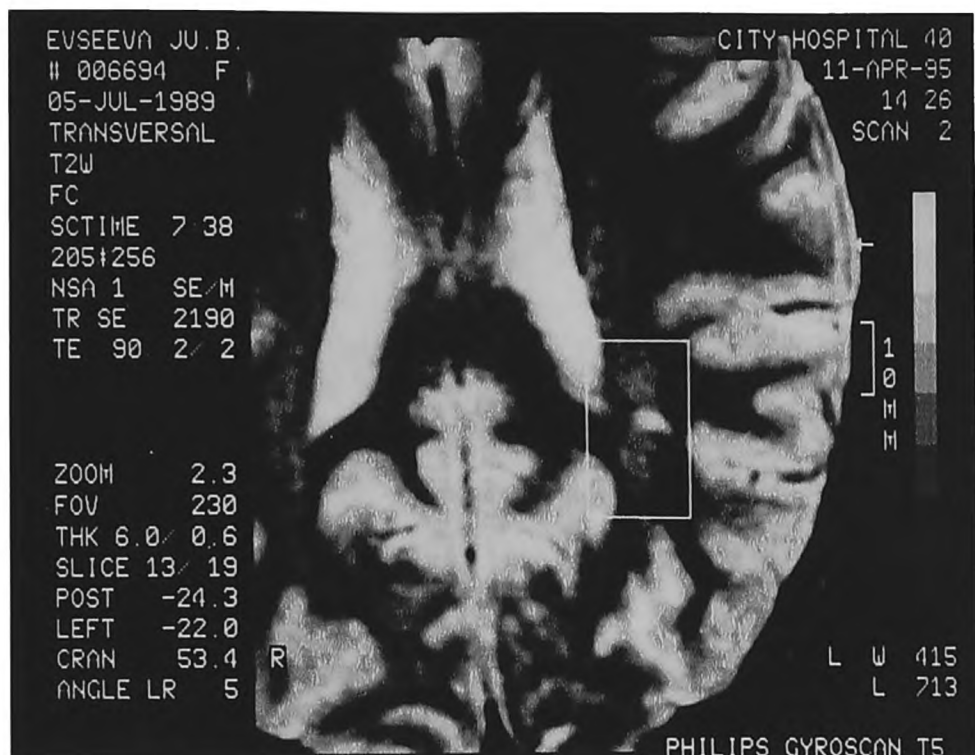


Рис. 11 Результаты МРТ б-ной Е., 5 лет: очаг демиелинизации в левой теменной доле. Признаки конвексительного арахноидита. Обследована через 9 мес. после КЭ.

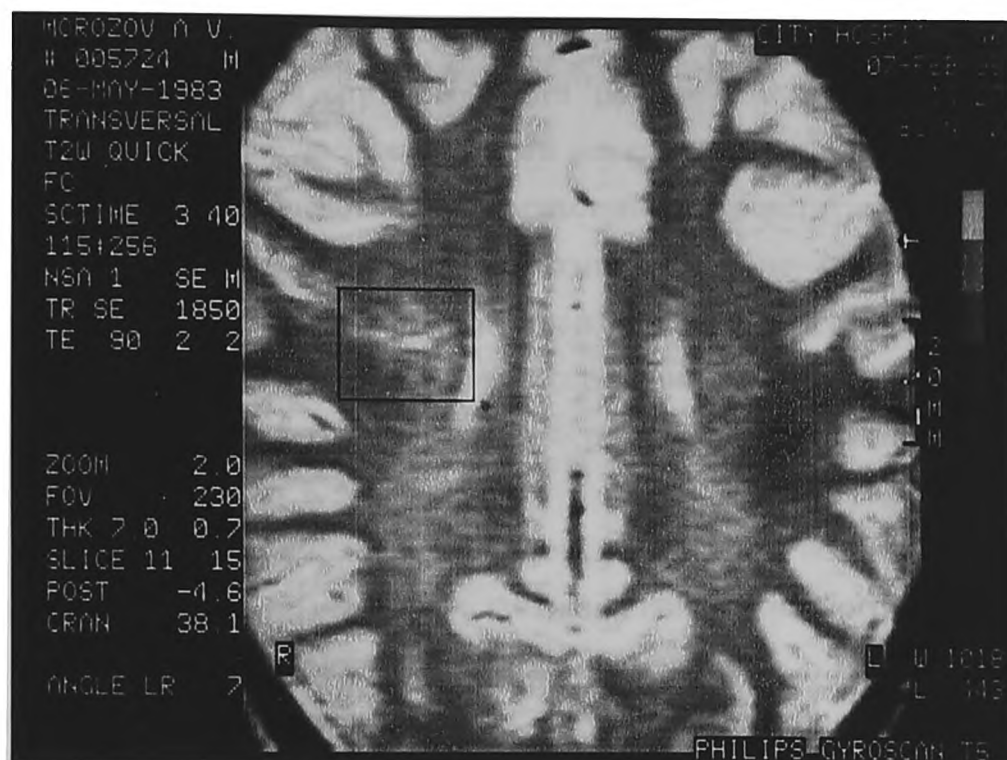


Рис. 12. Результаты МРТ 6-ного М., 11 лет: очаг демиелинизации в белом веществе правой лобной доли. Обследован через 7 мес. после КЭ.

гательных мотонейронов спинного мозга по данным глобальной ЭМГ, 30,0% пациентов - нарушения БА мозга локального характера по заключениям ЭЭГ и 50,0% обследованных - расстройства вегетативной нервной системы в виде отклонений сердечного ритма по заключениям ЭКГ и 27,3% - очаги демиелинизации в белом веществе головного мозга. Клинические, иммунологические, инструментальные исследования, длительность течения болезни (свыше 6 мес.) позволили у 13,6% реконвалесцентов диагностировать хроническую форму КЭ.

3.8.3 Прогностическая значимость вакцинации, возраста, преморбидного фона, серопрофилактики и волнообразного течения в формировании исходов болезни

В работе сопоставлены исходы КЭ в зависимости от привитости детей. Установлено, что предшествующая вакцинация не влияла на частоту церебрастенического синдрома в анамнезе. Вместе с тем, отмечены различия по результатам клинического осмотра реконвалесцентов: спустя 12 мес. после болезни у 9,3% непривитых детей регистрировались органические последствия со стороны ЦНС, у привитых - они отсутствовали ($p < 0,001$).

Нами проанализировано влияние преморбидного фона на исходы болезни. Оказалось, что в период реабилитации дети с отягощенным преморбидным состоянием в 2 раза чаще имели жалобы церебрастенического характера, нежели пациенты с благоприятным исходным состоянием (61,7% против 33,3%; $p < 0,01$). При сопоставлении результатов клинического осмотра достоверных различий нами не получено.

Изучены исходы заболевания у пациентов 3-7 лет и 8-14 лет. Установлено, что у реконвалесцентов дошкольного возраста в ранние сроки реабилитации церебрастенический синдром выявлялся у 63,2%, в то время как у школьников - в 84,6% ($p > 0,05$). Через 6 мес. после болезни дети 8-14 лет жалобы имели в 78,9% случаев, что в 1,5 раза чаще, чем пациенты 3-7 лет ($p < 0,05$). В отдаленные сроки диспансеризации через 2 года после острого

периода церебрастенический синдром регистрировался одинаково часто - 47,4% против 44,7%.

Сопоставлены исходы КЭ с учетом серопротекции в анамнезе. Исследования показали, что введение титрованного Ig не оказывало влияния на частоту церебрастенического синдрома в катаннезе. Отличия получены при анализе результатов неврологического осмотра. Дети, получившие титрованный Ig, через 1 год после болезни в 4 раза реже имели тяжелые остаточные явления органической природы в отличие от детей, не получивших серопротекцию 5,0% против 23,8%, $p < 0,01$.

Оценивалось влияние одно- и двухволнового течения КЭ на исходы болезни. В результате проведенного анализа установлено, что церебрастенический синдром в ранние сроки реабилитации регистрировался при одноволновом течении у 15 детей из 24 осматриваемых (62,5%), а при двухволновом течении - у 17 пациентов из 19 обследованных (89,5%); $p < 0,02$. Далее, через 6 и 12 мес. после инфекции, частота выявления церебрастении была одинаковой, составляя соответственно 44,8% и 33,3%. Однако в отдаленные сроки, через 2 года наблюдения, жалобы имели при первом варианте болезни 4 ребенка из 5 осматриваемых (80,0%), а при втором - 1 ребенок из 7 обследованных (14,3%); $p < 0,01$. На основании корреляционного анализа доказана прямая зависимость формирования длительной церебрастении с одноволновым течением КЭ ($r = 0,66$; $p < 0,001$). Более того, при оценке неврологического статуса реконвалесцентов оказалось, что именно при данном варианте болезни через 2 года после острого периода дети с органическими повреждениями нервной системы встречаются в 6 раз чаще (7 чел. из 29 осматриваемых), чем при двухволновом (1 чел. из 24 обследованных), что соответственно составляет 24,1% против 4,2% ; $p < 0,05$.

Следовательно, такие факторы, как вакцинация против КЭ в анамнезе, неотягощенный преморбидный фон, дошкольный возраст больных, серопротекция, двухволновое течение уменьшают риск формирования отдаленных последствий и способствуют благоприятному исходу болезни.

Глава 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНИТЕТА КРОВИ И ЛИКВОРА ПРИ КЛЕЩЕВОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ У ДЕТЕЙ

4.1 Состояние неспецифического иммунитета крови в динамике болезни и периоде реабилитации

Характеристика клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета изучена у 126 детей в динамике КЭ и в периоде реабилитации. Исследования проводились в остром периоде с интервалом 10 дней - 1-10, 11-20, 21-30, 31-40, 41-50, 51-60 день болезни (1-6 исследования) и периоде диспансеризации через 3, 6, 12, 24 мес. после перенесенной инфекции (7-10 исследования).

Как следует из таблицы 4.1.1, в первые дни заболевания при КЭ происходят значительные изменения в клеточном звене иммунитета: в сыворотке крови детей в 2-3 раза снижается количество Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов ($p < 0,001$). Эта закономерность прослеживается по результатам всех дальнейших исследований. В период клинического выздоровления, исчезновения основных проявлений болезни (11-60 день) восстановления параметров клеточного иммунитета до уровня возрастной нормы не наблюдается. Очевидно, при КЭ происходит не только перераспределение и миграция ИКК из иммунных органов в очаг воспаления, но и непосредственное воздействие вируса на клеточные факторы иммунологической защиты, что приводит, возможно, к изменению рецепторного аппарата лимфоцитов и формирует длительную иммунодепрессию.

При сопоставлении показателей гуморального иммунитета возрастные различия оказались более отчетливыми. У пациентов 3-7 лет болезнь протекала на фоне гипериммуноглобулинемии М, превышающей возрастную норму в 1,5-2 раза, что соответствовало формированию первичного иммунного ответа. Содержание Ig М оставалось на таком уровне через 3 и 12 мес. после болезни ($p < 0,05$). У пациентов 8-14 лет в дебюте КЭ уровень Ig G, Ig А всегда был выше, чем у детей 3-7 лет, что отражает вторичный характер иммунного ответа.

Концентрация Ig E у больных всех возрастов во все периоды наблюдения в 3-4 раза превышала показатели здоровых детей ($p < 0,001$).

В начальный период КЭ в сыворотке крови больных отмечалось нарастание уровня комплемента. У детей 3-7 лет содержание комплемента всегда было выше нормальных значений ($p < 0,05$), в то время как у пациентов 8-14 лет - только в течение первых 40 дней заболевания. Циркуляция вируса, антител стимулировали интенсивное образование иммунных комплексов, их концентрация соответствовала норме у больных дошкольного возраста, а у детей 8-14 лет - на всех этапах обследования оставалась на низких значениях ($p < 0,001$). Вероятно, образовавшиеся ЦИК, кратковременно находятся в русле крови и быстро фиксируются на эндотелии сосудов, базальных мембранах клеток.

Состояние фагоцитарной активности крови характеризовалось возрастными особенностями. В первую очередь следует отметить, что активность фагоцитоза у детей 3-7 лет была повышена в течение всего острого периода и периода реконвалесценции (1-12 мес.), при этом эффективность фагоцитоза превышала норму только в первые дни инфекции (1-10 день) и в первые месяцы диспансеризации (1-3 мес.). У детей 8-14 лет изменения в показателях фагоцитоза не отличались стабильностью, в большей мере нарушения касались НСТ-теста, фагоцитарного числа, завершенности фагоцитоза, чаще эти показатели были ниже нормы ($p < 0,05$).

Таким образом, в остром периоде КЭ у детей наблюдались существенные отклонения всех звеньев иммунитета. На основании проведенных исследований нами выявлены общие закономерности иммунного ответа: снижение количества Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов, повышение содержания комплемента, Ig E, активности фагоцитоза при снижении концентрации ЦИК, НСТ-теста. Эти изменения, в большинстве своем, сохранялись у больных длительное время и не восстанавливались до нормы к моменту выписки их из стационара.

Таблица 4.2.1

Характеристика иммунитета при клещевом энцефалите в зависимости от возраста больных

Воз- раст	№	п	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
			М	т	М	т	М	т	М	т	М	т	М	т	М	т
3-7 лет	1	25	0,77*	0,11	0,11*	0,02	0,49*	0,09	0,29*	0,04	15,84	2,11	49,80	4,61	53,44*	1,39
	2	27	0,92*	0,08	0,11*	0,02	0,61*	0,06	0,32*	0,04	17,40	2,67	64,84	10,62	52,69*	1,30
	3	25	0,73*	0,06	0,09*	0,02	0,52*	0,05	0,21*	0,02	13,40	2,11	53,24	5,72	53,69*	1,31
	4	18	<u>1,02</u> *	0,11	0,10*	0,02	0,70*	0,09	0,32*	0,04	18,50	3,97	52,94	8,10	52,59*	1,68
	7	19	1,04*	0,15	0,13*	0,04	0,74	0,10	0,32*	0,05	13,21	1,60	34,47	6,31	45,06*	1,65
	8	15	<u>1,19</u> *	0,13	0,14*	0,02	0,82	0,09	0,36*	0,06	9,93*	1,67	37,80*	4,25	45,08*	1,55
	9	15	1,07*	0,10	0,10*	0,02	0,71*	0,08	0,36*	0,04	13,27	2,98	45,85	6,69	49,29*	1,85
8-14 лет	1	31	0,55*	0,07	0,10*	0,03	0,38*	0,05	0,18*	0,03	13,28*	1,60	63,71*	5,58	55,64*	1,43
	2	39	0,74*	0,06	0,08*	0,01	0,48*	0,04	0,26*	0,03	15,92	2,12	65,26	8,09	52,70*	1,38
	3	35	0,69*	0,08	0,09*	0,01	0,44*	0,05	0,25*	0,03	13,35*	1,88	58,21*	6,91	52,28*	1,31
	4	21	<u>0,72</u> *	0,09	0,12*	0,02	0,47*	0,07	0,25*	0,03	13,86*	2,87	49,24*	5,08	52,62*	2,33
	7	26	0,91*	0,08	0,09*	0,01	0,64*	0,06	0,28*	0,03	14,42*	1,47	47,15*	4,71	45,47	1,23
	8	27	<u>0,85</u> *	0,08	0,12*	0,02	0,58*	0,05	0,28*	0,04	11,47*	1,70	45,11*	4,61	43,80	1,32
	9	23	0,99*	0,11	0,11*	0,02	0,67*	0,07	0,32*	0,05	15,45	2,94	53,50	9,18	48,32	1,68

Таблица 4.2.1 (продолжение)

Воз- раст	№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
3-7 лет	1	25	<u>9,54</u>	0,77	1,08*	0,10	<u>0,84</u>	0,10	82,72*	15,79	89,5*	5,74	15,27	3,61	14,12	4,00	0,37	0,07	464,5*	129,7
	2	27	<u>9,98</u>	0,65	1,21*	0,09	<u>0,95</u>	0,08	74,14*	19,77	80,60	8,86	9,37	1,84	7,37	1,61	0,41	0,06	257,6	85,87
	3	25	11,1*	0,88	1,27*	0,15	<u>0,89</u>	0,08	121,60*	35,96	91,0*	4,87	8,45	0,89	8,03	0,98	0,36	0,05	292,3	82,91
	4	18	9,83	0,80	1,38*	0,14	0,97	0,16	98,72*	24,35	85,3*	4,67	8,49	1,80	7,35	1,73	0,30	0,03	194,67	62,07
	7	19	9,60	0,55	1,10*	0,12	1,04	0,14	76,56*	17,86	89,1*	1,83	9,04	0,76	8,12	0,76	0,33	0,02	235,4*	26,7
	8	15	8,83	1,11	<u>1,05</u>	0,14	<u>0,90</u>	0,12	63,05	19,59	83,1*	2,49	9,45	1,43	7,80	1,11	0,39	0,06	244,69	38,9
	9	15	<u>9,23</u>	0,55	1,33*	0,17	1,23	0,18	95,31*	20,95	85,4*	3,99	9,52	1,54	9,47	1,36	0,31	0,01	267,54	52,72
8-14 лет	1	31	<u>12,6*</u>	0,75	1,43	0,15	<u>1,49</u>	0,16	149,27*	37,94	88,12	2,83	10,35	0,98	9,27	0,96	0,34	0,02	304,82	49,75
	2	39	<u>11,9</u>	0,67	1,48	0,11	<u>1,31</u>	0,11	121,99*	27,12	88,5	3,48	10,29	0,29	9,09	0,39	0,3*	0,01	241,30	18,96
	3	35	10,5	0,50	1,31	0,09	<u>1,31</u>	0,11	143,80*	27,58	92,0*	2,07	11,10	1,44	10,40	1,51	0,35	0,04	373,75	107,5
	4	21	11,3	1,05	1,38	0,14	1,39	0,17	145,28*	46,24	87,0	2,38	8,99	0,84	8,29	0,77	0,33	0,04	233,00	34,65
	7	26	10,48	0,77	1,15	0,07	1,0*	0,10	108,02*	34,78	82,28	3,36	8,58*	0,75	7,36	0,80	0,35	0,02	231,11	30,72
	8	27	14,45	3,19	<u>1,59</u>	0,16	<u>1,28</u>	0,12	115,45*	34,00	81,37	3,44	7,12*	0,69	6,17*	0,75	0,3*	0,01	173,1*	27,12
	9	23	<u>11,57</u>	0,71	1,35	0,15	1,20	0,13	89,87*	18,70	87,05	3,50	8,42*	0,94	7,68	0,96	0,3*	0,01	207,84	27,44
	10	11	11,55	0,67	1,10	0,19	1,3	0,19	79,94*	20,58	89,7*	3,28	9,90	0,97	9,02	1,05	0,32	0,02	265,60	34,68

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета здоровых и больных детей ($p < 0,05$);

В периоде ранней реабилитации, спустя 3 мес. после болезни, изменения иммунитета были практически идентичны острому периоду: в сыворотке крови детей по сравнению со здоровыми, по-прежнему, определялась Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопения ($p < 0,001$). Вместе с тем, следует отметить, что появились положительные тенденции в характеристике клеточного иммунитета, а именно, в отличие от стартового уровня в период ранней реабилитации наблюдалось достоверное нарастание количества Т-, Тфр-лимфоцитов ($p < 0,02$). На этом фоне у пациентов появлялась дисиммуноглобулинемия со снижением содержания Ig A ($p < 0,05$), повышением Ig E ($p < 0,02$) при нормальном уровне Ig G и Ig M. Содержание ЦИК, как обычно, было ниже нормы ($p < 0,001$), хотя уровень комплемента полностью нормализовался. Кроме того, важно подчеркнуть, что в эти сроки оставались прежними нарушения фагоцитоза: НСТ-тест, Ифм были ниже показателей здоровых детей ($p < 0,05$).

Дальнейшие исследования иммунитета у реконвалесцентов КЭ показали, что через 6 мес. после инфекции дисбаланс в иммунной системы сохранялся. В этот период не достигали нормального уровня параметры клеточного иммунитета, концентрация ЦИК ($p < 0,001$), Ig E ($p < 0,05$). Более значительные сдвиги произошли в фагоцитарном звене: показатели Ифм, Ифб, ЗФ, НСТ-тест оказались ниже нормы ($p < 0,05$).

В период поздней реабилитации, через 12 мес. и 24 мес. после острого периода, отмеченные ранее отклонения иммунитета сохранялись и не восстанавливались до показателей здоровых детей ($p < 0,001$), хотя некоторые из них и были достоверно выше исходного уровня, прежде всего, количество Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов ($p < 0,05$). В гуморальном звене иммунитета отчетливых изменений нами не зарегистрировано, содержание основных классов антител - Ig A, Ig M, Ig G соответствовало норме, а Ig E, как и прежде, в 2,5 раза превышало уровень здоровых детей ($p < 0,05$). Среди параметров фагоцитоза отличались от нормы отдельные показатели, в том числе, была повышена АФ и снижена ЗФ ($p < 0,05$).

Динамика содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций при клещевом энцефалите у детей
в различные периоды заболевания

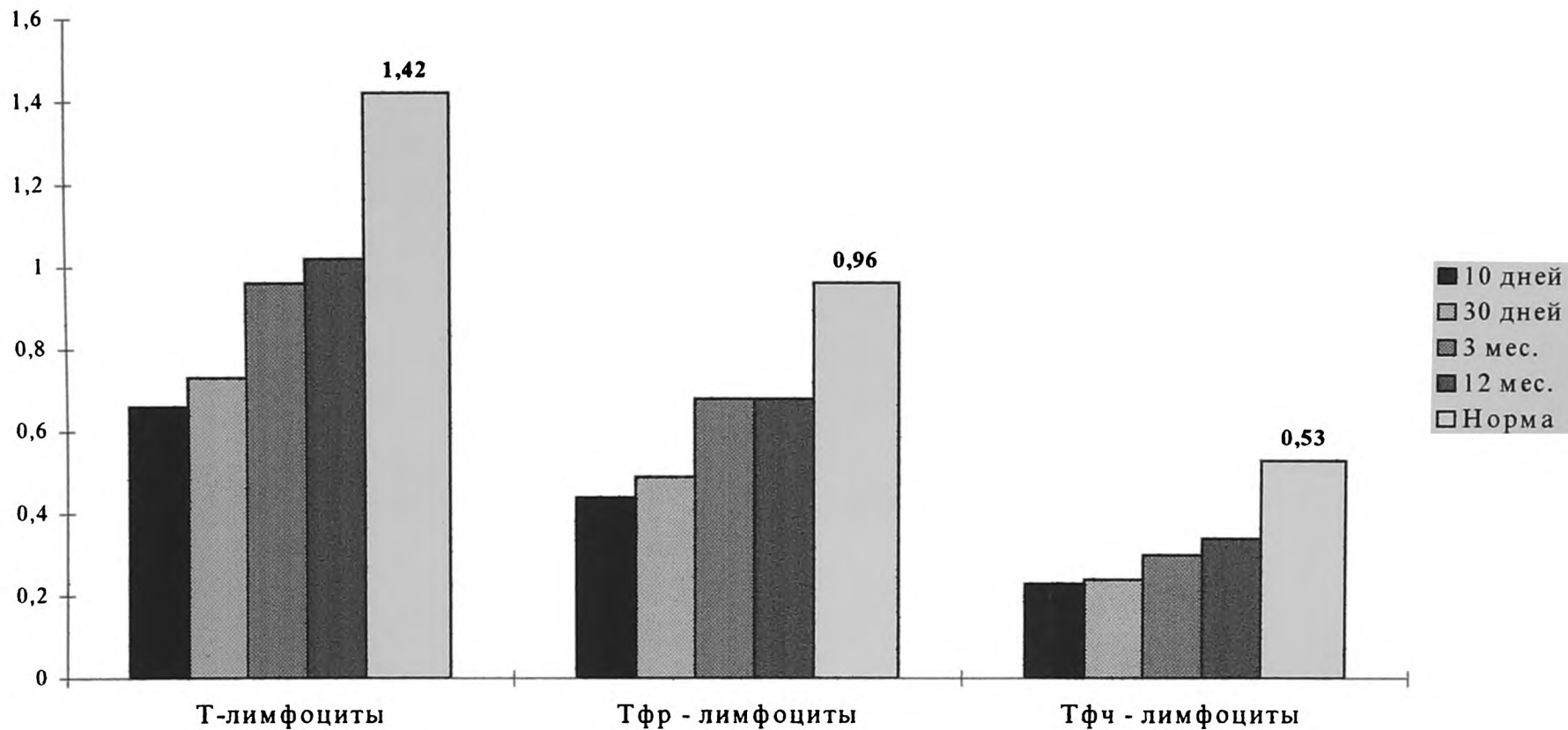


Рис.13

Итак, анализ результатов катamnестического обследования реконвалесцентов позволяет сделать вывод о том, что дети, перенесшие КЭ, имеют длительные нарушения иммунного статуса, выявляемые в течение 2-х лет диспансерного наблюдения. Наибольшие изменения касаются клеточного звена иммунитета: у большинства пациентов весь период реабилитации наблюдается снижение количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций. В гуморальном звене, как в остром периоде, так и в периоде диспансеризации, основные отклонения связаны с высоким содержанием в сыворотке крови реактивных антител - Ig E, что подчеркивает значение аллергии, аутоиммунных процессов в формировании патологии. Изменения показателей фагоцитоза носили мозаичный характер: в остром периоде болезни отмечалось повышение активности фагоцитоза, снижение НСТ-теста, а в отдаленные сроки - снижение фагоцитарного числа и завершенности фагоцитоза, что подтверждает заинтересованность всех звеньев иммунитета в развитии заболевания.

4.2 Характеристика специфического иммунитета

в остром периоде заболевания и на этапах реабилитации

Состояние специфического иммунитета изучено у 134 больных с определением в сыворотке крови титров Ig M, Ig G и антигемагглютининов (АГА) к вирусу КЭ по данным ИФА и РТГА в остром периоде болезни (исследования 1-6) и в период реабилитации на протяжении 2-х лет наблюдения (исследования 7-10). Программа изучения напряженности специфического иммунитета предполагала предварительное скрининг-исследование сывороток крови на наличие Ig M.

В первые дни заболевания (1-10 день) специфические антитела класса Ig M выявлялись у половины детей (табл. 4.2.1), причем следует отметить, что у 7,8% больных из числа положительных результатов антитела обнаруживались в 1-2-ой день от начала инфекции.

Динамика содержания ЦИК, комплемента и IgE при клещевом энцефалите у детей
в различные периоды заболевания

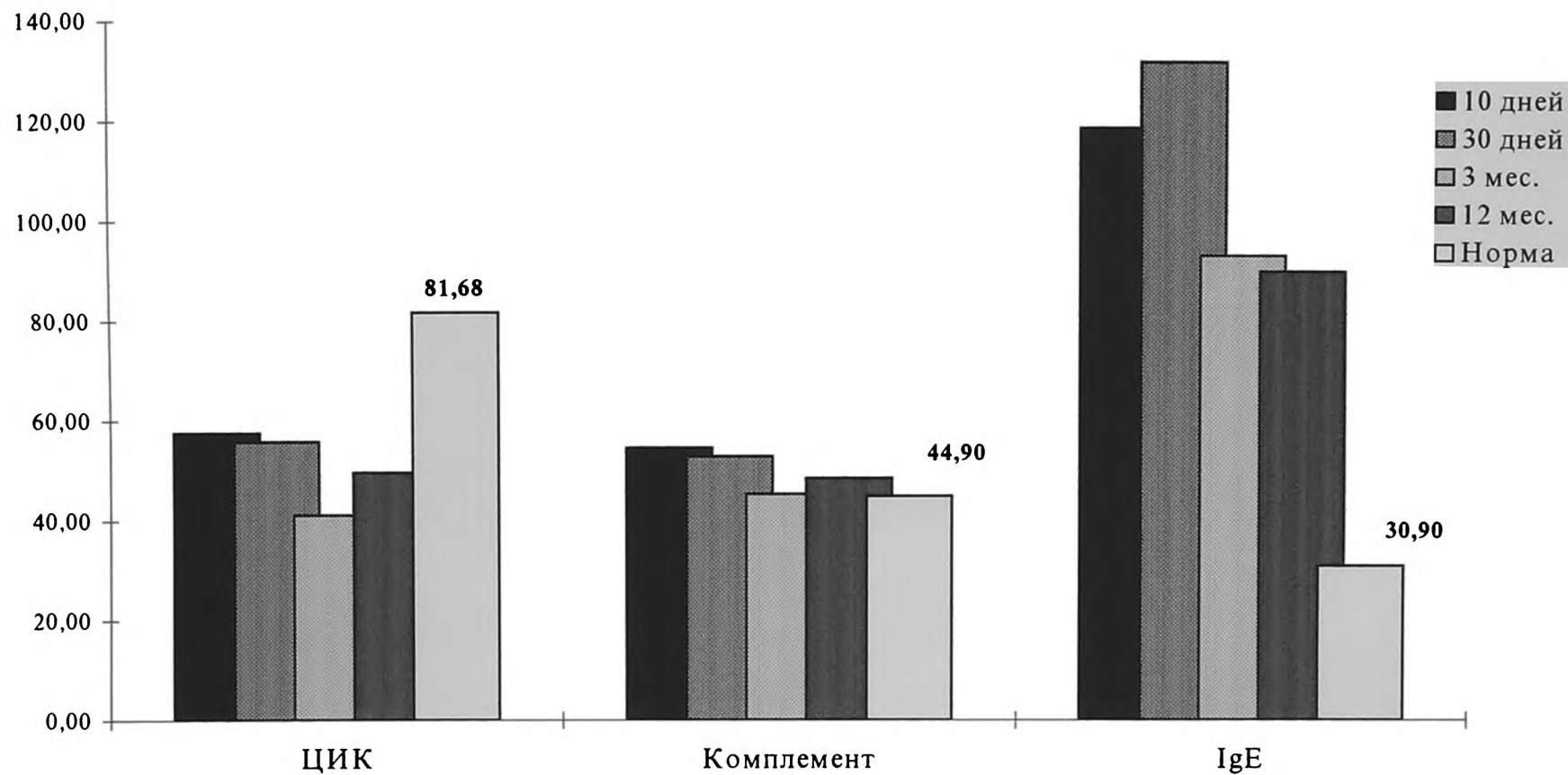


Рис.14

При повторном исследовании (11-20 день) увеличивалась в 1,5 раза частота обнаружения Ig M в сыворотке крови ($p < 0,001$). Концентрация антител достигала пика на 21-30 день заболевания у 83,1% обследованных. При дальнейшем наблюдении регистрировалось постепенное снижение уровня Ig M, хотя у трети больных на 51-60 день течения инфекции в сыворотке крови еще обнаруживались антитела. Этот факт свидетельствовал о том, что в период регресса клинических проявлений заболевания вирус КЭ, возможно, сохраняется в организме. В период катamnестического наблюдения содержание IgM продолжало снижаться. Через 3 мес. после болезни антитела регистрировались уже у каждого пятого ребенка, что в 2,6 раза реже, чем в начале заболевания ($p < 0,001$).

Таблица 4.2.1

Частота определения IgM в сыворотке крови

больных клещевым энцефалитом по результатам скрининг- теста ИФА

№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M		№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M	
		n	%			n	%
1	93	51	54,8	6	6	2	33,3
2	105	87	82,9	7	39	8	20,5
3	83	69	83,1	8	37	4	10,8
4	52	32	61,5	9	38	6	15,8
5	20	9	45,0	10	13	1	7,7

В сроке 6 мес. после перенесенного КЭ специфические Ig M определялись только у каждого десятого из числа обследованных детей. К 1 году диспансерного наблюдения антитела обнаруживались у 15,8%, через 2 года от начала диспансеризации доля реконвалесцентов, имеющих Ig M в сыворотке крови, уменьшилась в 2,7 раза и составила 7,7%.

Таким образом, ИФА является высоко информативным методом, позволяющим в ранние сроки верифицировать КЭ у детей. Антитела к вирусу КЭ по-

являлись в сыворотке крови детей уже в первый день болезни и определялись с максимальной частотой на 11-30 день острого периода. У третьей части больных признаки наличия вируса регистрировались длительное время. Именно эта группа детей в период отсутствия манифестных клинических проявлений болезни и выписки из стационара должна представлять группу риска по формированию хронического варианта КЭ. Следовательно, определение Ig M методом ИФА дает возможность с помощью серологических тестов прогнозировать исход заболевания. Риск развития хронической формы КЭ к 12 мес. диспансеризации, по нашим данным, составляет 15,8% . Это было 6 реконвалесцентов из 38 детей, из которых четыре ребенка обследованы МРТ. Патология выявлена у двух пациентов: у одного - очаг демиелинизации в белом веществе мозга правого полушария, у другого - ликворная киста правой лобной доли. Совокупность клинических, серологических и МРТ-критериев позволила поставить хроническую форму болезни у одного ребенка из 6 подозреваемых (16,7%).

Динамика нарастания специфических антител- Ig M, Ig G и антигемагглютининов показана в табл. 4.2.2.

Анализируя содержание Ig M в различные периоды болезни, следует сказать, что средняя геометрическая титра антител увеличивалась в 1,7 раза по сравнению со стартовыми значениями (1:20) в период с 11 по 20 день болезни ($p < 0,001$). Максимальный уровень Ig M приходился на 21-30 день - $3,81 \pm 0,41 \log_2$ (титр 1:80). Следовательно, у большинства больных наблюдалась сероконверсия с четырехкратным нарастанием титра антител. Прогрессирующее снижение Ig M отмечалось весь дальнейший период, самые минимальные концентрации определялись, как показали исследования, на этапах диспансеризации.

Более стремительно нарастал титр специфических Ig G, особенно в первые недели болезни - 11-30 день по сравнению со стартовым значением ($p < 0,05$), далее темп прироста антител уменьшился.

Содержание специфических антител в сыворотке крови при
клещевом энцефалите у детей (средняя геометрическая титра антител $\log_2$)

№ иссл.	п	Ig M		Ig G		РТГА	
		М	m	М	m	М	m
1	93	1,98	0,32	1,83	0,32	2,14	0,21
2	105	3,44	0,35	2,95	0,36	3,57	0,19
3	83	3,81	0,41	4,11	0,43	3,37	0,23
4	52	2,60	0,52	4,27	0,53	3,54	0,32
5	20	2,35	0,86	5,65	0,86	3,70	0,52
6	6	1,83	1,17	5,83	1,19	2,50	0,81
7	39	1,31	0,43	6,56	0,42	2,59	0,34
8	37	0,62	0,30	3,97	0,62	0,76	0,26
9	38	0,39	0,22	3,89	0,55	1,45	0,28
10	13	0,38	0,38	5,15	1,04	2,38	0,70

На 31-40 день болезни содержание Ig G всегда было выше уровня Ig M ($p < 0,05$). В острый период заболевания, на момент стихания клинических симптомов (41-50 и 51-60 дни), титр специфических Ig G оказался наиболее высоким и достиг значения 1:320. Максимальный уровень антител выявлялся только в период диспансерного наблюдения, спустя 3 мес. после болезни, когда средняя геометрическая составляла $6,56 \pm 0,42 \log_2$ (титр 1:640).

Динамика нарастания АГА характеризовалась довольно монотонной кривой, хотя после первых 10 дней болезни отмечалось существенное увеличение титра антител по сравнению со стартовым ($p < 0,001$). Максимальная концентрация АГА в сыворотке крови детей наблюдалась на 41-50 день от начала инфекции, составляя $3,7 \pm 0,52 \log_2$ (титр 1:80), при этом стартовые показатели в среднем не превышали уровня 1:20. Дальнейшие исследования показали, что в период реабилитации происходит постепенное снижение концентрации антител.

Спустя 1 год после болезни средние титры составляли Ig M=0, Ig G=1:80, АГА=1:10; через 2 года - Ig M=0, Ig G=1:160, АГА=1:20.

Таким образом, проведенные серологические исследования выявили закономерности формирования специфического иммунитета при КЭ у детей. Динамика накопления антител соответствовала первичному иммунному ответу: в начале болезни в сыворотке крови появлялись Ig M и достигали пика на 21-30 день, к 41-50 дню заболевания нарастала концентрация антигемагглютининов и только к 3 мес. реабилитации выявлялись наиболее высокие значения Ig G.

Проанализирована динамика образования специфических антител у больных КЭ 3-7 лет (51 чел.) и 8-14 летнего возраста (83 чел.). Как видно из таблицы 4.2.3, частота обнаружения Ig M не зависела от возраста детей. Наиболее убедительные различия получены при обследовании реконвалесцентов. Оказалось, что после перенесенного заболевания у школьников чаще, чем у дошкольников обнаруживались Ig M в катамнезе ($p < 0,001$). У пациентов 3-7 лет ни в одном случае не зарегистрированы Ig M к вирусу КЭ в отдаленные сроки болезни.

Следовательно, при КЭ у детей независимо от возраста концентрация ранних антител одинаково высока, особенно на 3-4-ой неделе заболевания. Реконвалесценты старших возрастных групп (8-14 лет) чаще принадлежат к лицам с положительным скрининговым тестом на наличие Ig M.

Характеристика специфического гуморального иммунитета по возрастным категориям представлена в табл. 4.2.4, из которой следует, что наибольшие значения средней геометрической титра Ig M, определялись у дошкольников и школьников в одни и те же сроки - 21-30 день заболевания. При сравнении данных показателей на всех этапах обследования достоверных различий нами не получено ($p < 0,05$).

Частота обнаружения Ig M в сыворотке крови больных
различных возрастных категорий по данным скрининг-теста ИФА

Воз- раст	№ иссл.	Всего. обсл.	Наличие Ig M		Воз- раст	№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M	
			п	%				п	%
3-7 лет	1	31	16	51,6	8-14 лет	1	61	34	55,7
	2	37	28	75,7		2	65	57	87,7
	3	36	29	80,6		3	44	37	84,1
	4	19	13	68,4		4	31	19	61,3
	5	9	4	44,4		5	17	7	41,2
	7	15	0	<u>0</u>		7	23	8	<u>66,7</u>
	8	12	1	<u>8,5</u>		8	26	4	<u>15,4</u>
	9	14	0	<u>0</u>		9	23	4	<u>17,4</u>

66,7 - достоверные различия при сопоставлении частоты обнаружения Ig M у детей 3-7 лет и 8-14 лет ($p < 0,05$)

В динамике образования поздних антител класса G отмечены особенности у больных различного возраста. Прежде всего, следует отметить, что у дошкольников пик Ig G приходился на 31-40 день болезни, в то время как у школьников он регистрировался позже - в сроке 3 мес. реабилитационного периода.

Антигемагглютинины в минимальных титрах выявлялись у детей с первых дней болезни. Максимальная концентрация антител регистрировалась у дошкольников на 31-40 день. В отличие от них у больных школьного возраста отмечено два подъема концентрации антител, а именно, на 11-20 и 41-50 день от начала инфекции. Кроме того, у больных старше 8 лет титры АГА, как правило, были выше, чем у детей младшего возраста ($p < 0,05$). Итак, у детей дошкольного возраста максимальные значения титра антител практически совпадали, чаще всего синтез Ig M достигал пика на 21-30 день, а максимум Ig G и АГА появлялся несколько позже - на 31-40 день. У школьников были отмечены

отличительные особенности антителообразования: почти одновременно нарастали Ig M и антигемагглютинины и гораздо позднее отмечалось наиболее высокое содержание Ig G.

Таблица 4.2.4

Характеристика специфического иммунитета у больных различных возрастных категорий (средняя геометрическая титра антител $\log_2$)

Воз- раст	№ иссл.	п	Ig M		Ig G		РТГА	
			М	м	М	м	М	м
3-7 лет	1	31	2,16	0,59	1,65	0,52	1,84	0,40
	2	37	3,73	0,57	3,27	0,58	<u>2,92</u>	0,34
	3	36	4,11	0,62	4,22	0,60	3,47	0,29
	4	19	3,42	0,91	5,63	0,91	4,32	0,49
	5	7	2,00	1,31	5,57	1,53	3,71	0,84
	6	2	2,50	2,50	7,00	0,00	4,00	0,00
	7	15	0,00	0,00	5,53	0,76	<u>1,73</u>	0,44
	8	12	0,58	0,58	3,08	0,95	0,50	0,29
	9	14	0,00	0,00	2,93	0,83	1,00	0,35
8-14 лет	1	61	1,92	0,39	1,95	0,41	2,33	0,25
	2	65	3,34	0,46	2,91	0,47	<u>3,95</u>	0,21
	3	44	3,57	0,57	4,07	0,64	3,25	0,34
	4	31	2,26	0,66	3,52	0,66	3,16	0,42
	5	13	2,54	1,15	5,69	1,08	3,69	0,68
	6	4	1,50	1,50	5,25	1,80	1,75	1,03
	7	23	2,22	0,67	7,17	0,48	<u>3,04</u>	0,46
	8	25	0,64	0,36	4,40	0,79	0,88	0,36
	9	23	0,65	0,36	4,22	0,71	1,57	0,39

2,92 - достоверные различия при сопоставлении титра антител у больных 3-7 лет и 8-14 лет ($p < 0,05$)

4.3 Состояние специфического иммунитета

спинно-мозговой жидкости у больных клещевым энцефалитом

Исследование ликвора методом ИФА на содержание Ig M, Ig G выполнено у 54 больных в остром периоде болезни 1- 50 день. Схема изучения специфического иммунитета была прежней, предварительно проводился скрининг на наличие Ig M, а далее осуществлялась постановка методик по определению количественных значений антител.

Результаты скрининговых тестов показали, что специфические Ig M появлялись в ликворе с первых дней болезни (табл. 4.3.1).

Таблица 4.3.1

Частота обнаружения специфических Ig M в ликворе у больных клещевым энцефалитом

№. иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M		№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M	
		n	%			n	%
1	13	7	53,8	4	17	11	64,7
2	25	13	52,0	5	8	2	25,0
3	28	17	60,7				

Наибольшая частота обнаружения Ig M в СМЖ наблюдалась в период с 31 до 40 дня от начала инфекции. Начиная с 41-50 дня их содержание стремительно уменьшалось по сравнению с периодом пика ($p < 0,05$).

Нами сопоставлены концентрации Ig M в сыворотке крови и ликворе больных. Оказалось, что в первые 10 дней болезни Ig M обнаруживались с одинаковой частотой ($p > 0,05$), на 11-20 день в крови содержание Ig M резко повышается, превышая их уровень в ликворе в 1,5 раза ($p < 0,01$). Эта разница сохраняется до 30 дня болезни ($p < 0,05$), а далее концентрации выравниваются и не имеют достоверных различий.

Динамика нарастания Ig M, Ig G в ликворе представлена в табл. 4.3.2.

Таблица 4.3.2

Содержание специфических антител в ликворе
у больных клещевым энцефалитом

№ иссл.	n	Ig M		Ig G	
		M	m	M	m
1	13	1,46	0,46	0,54	0,31
2	25	1,68	0,37	1,16	0,35
3	28	1,68	0,31	1,29	0,29
4	17	1,65	0,43	1,18	0,49
5	8	0,75	0,53	2,63	0,82

Как следует из таблицы 4.3.2, уровень Ig M в первые дни болезни в СМЖ определялся в минимальных титрах, максимум антител регистрировался на 11-20 день (титр 1:20) и удерживался на этом уровне до 31-40 дня. Кривая нарастания специфических Ig M оказалась довольно монотонной, колебания титров были невелики. Концентрация Ig G увеличивалась в ликворе постепенно, более того, у большинства детей в первом исследовании Ig G в спинно-мозговой жидкости не определялись. Пик Ig G отмечался на 41-50 день, средняя геометрическая составляла $2,63 \pm 0,82 \log_2$ (титр 1:40). Следовательно, в динамике болезни по содержанию Ig G в ликворе у большинства детей наблюдалась сероконверсия.

При сравнении результатов серологического исследования крови и ликвора нами установлено, что концентрация Ig M в крови была в 2 раза выше по сравнению с ликвором только в период разгара болезни на 11-30 день ($p < 0,001$). Относительно содержания Ig G важно подчеркнуть следующее, что уровень Ig G в крови всегда был в 3 - 3,5 раза выше, чем в ликворе ($p < 0,001$).

Динамика нарастания специфического иммунитета в спинно-мозговой жидкости (средняя геометрическая титра антител $\log_2$)

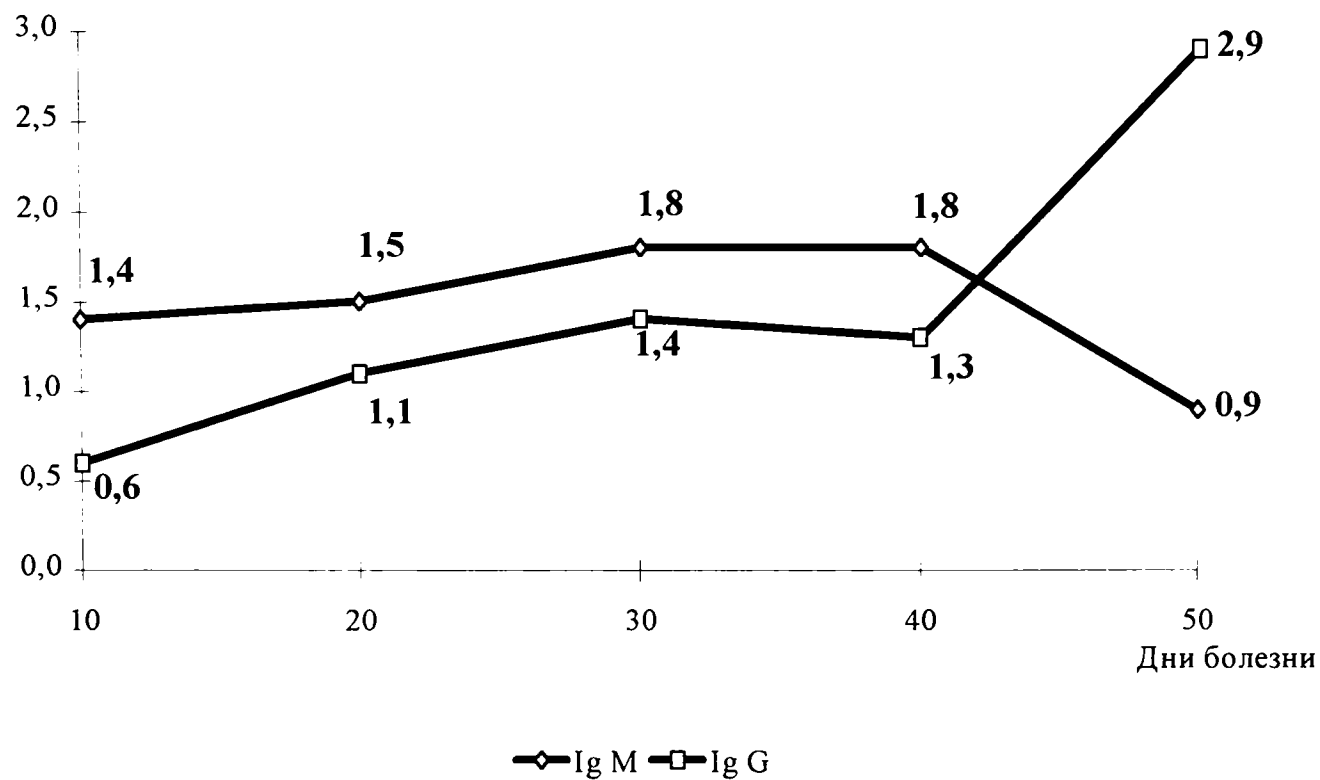


Рис. 15

Таким образом, состояние специфического иммунитета ликвора по сравнению с кровью характеризовалось меньшей напряженностью антителообразования. В остром периоде КЭ у детей концентрация Ig M была в 2 раза, а Ig G в 3 раза ниже, чем в сыворотке крови.

4.4 Характеристика иммунитета у детей,

привитых и непривитых против клещевого энцефалита

Изучено состояние иммунитета в остром периоде и в динамике заболевания у детей в зависимости от привитости их против КЭ (табл. 4.4.1).

Сопоставление иммунограмм в этих двух группах выявило наличие общих закономерностей иммунного ответа у вакцинированных и невакцинированных больных. В первые дни заболевания у пациентов обеих групп наблюдалось снижение в 2 раза показателей клеточного иммунитета ($p < 0,001$), повышение концентрации комплемента, Ig E, активности фагоцитоза, снижение НСТ-теста ($p < 0,05$) при нормальном уровне Ig A, Ig G. Перечисленные изменения регистрировались длительно, на протяжении всего острого периода. Наряду со сходством отмечено ряд различий в сравниваемых группах, в частности, по стартовым показателям иммунитета. Прежде всего, у привитых детей содержание Ig M в сыворотке крови оказалось достоверно ниже возрастной нормы и уровня Ig M у непривитых больных ($p < 0,01$). Далее, у привитых пациентов концентрация ЦИК весь период болезни соответствовала возрастной норме ($p > 0,05$).

Катамнестические исследования иммунитета у реконвалесцентов КЭ также позволили выявить особенности иммунного ответа у детей в зависимости от проведенной вакцинации. Нами установлено, что в отдаленные сроки болезни, через 12 мес. после перенесенной инфекции, у привитых детей наблюдалось восстановление до нормы количества Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов ($p > 0,05$), в то время как у непривитых больных в этот период сохранялась Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопения ($p < 0,001$).

Таблица 4.4.1

Характеристика параметров иммунитета у больных, привитых и непривитых против клещевого энцефалита

Боль- ные	№	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
При- витые	1	5	0,74*	0,21	0,21	0,13	0,55*	0,16	0,20*	0,06	20,80	3,61	67,20	7,00	56,52*	2,95
	2	7	0,84*	0,13	0,07*	0,02	0,52*	0,09	0,31*	0,07	9,00*	3,03	82,57	31,30	54,41*	3,65
	4	5	<u>1,23</u>	0,22	0,10*	0,05	0,77	0,14	0,48	0,09	4,40*	0,98	65,00	15,33	48,04	4,09
	7	4	1,01*	0,19	0,08*	0,03	0,71	0,17	0,30	0,05	9,50*	1,85	48,75	19,60	49,00	5,66
	9	4	1,47	0,38	0,13*	0,03	0,90	0,20	0,58	0,19	8,25*	3,94	54,75	14,80	48,97	3,36
Не- при- витые	1	51	0,65*	0,07	0,09*	0,01	0,42*	0,05	0,23*	0,03	13,81*	1,36	56,55*	4,10	54,47*	1,07
	2	64	0,82*	0,05	0,10*	0,01	0,54*	0,04	0,29*	0,02	17,48	1,91	62,36*	5,74	53,03*	0,97
	4	36	<u>0,83*</u>	0,08	0,11*	0,01	0,56*	0,06	0,27*	0,03	16,82	2,50	49,63*	4,60	52,93*	1,48
	7	39	0,96*	0,09	0,12*	0,02	0,67*	0,06	0,30*	0,03	14,62*	1,21	41,41*	4,13	45,06	0,98
	9	35	1,01*	0,07	0,11*	0,01	0,68*	0,06	0,33*	0,03	15,24	2,23	52,47*	6,74	48,73	1,37

Таблица 4.4.1 (продолжение)

Боль- ные	№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
При- витые	1	5	10,26	1,31	<u>0,86*</u>	0,12	1,40	0,31	62,03	46,37	80,5	17,5	10,7	4,76	9,46	5,70	0,37	0,09	367,5	301,5
	2	7	10,93	1,54	1,26	0,12	1,49	0,26	124,6*	35,94	92,5*	2,5	10,7	0,59	9,96	0,85	0,30	0,02	268,5	6,50
	4	5	14,32	2,45	1,52	0,29	1,92	0,50	129,9*	43,76	80,7	13,2	10,2	0,6	8,89	0,8	0,36	0,04	298,7	112,4
	7	4	8,53	1,48	1,10	0,21	1,00	0,47	70,58	44,15	83,0	3,89	9,98	0,77	8,14	0,66	0,35	0,03	300,1	89,6
	9	4	15,13	2,76	1,25	0,41	1,93	0,41	50,65	33,79	84,0	4,64	7,02	0,69	5,95	0,77	0,33	0,02	170,5	32,0
Не- при- витые	1	51	11,33	0,61	<u>1,31</u>	0,11	1,18	0,11	124,5*	23,82	89,2*	2,32	11,4	1,14	10,3	1,15	0,34	0,02	331,8	47,6
	2	64	11,06	0,49	1,37	0,08	1,15	0,08	104,7*	19,78	85,5	3,65	9,91	0,60	8,41	0,58	0,34	0,02	248,2	29,5
	4	36	10,68	0,70	1,38	0,11	1,19	0,13	119,4*	28,27	85,7	2,50	8,47	1,04	7,68	0,91	0,32	0,03	204,2	38,6
	7	39	10,02	0,54	1,10	0,07	0,98*	0,08	95,89*	25,00	85,6	2,18	8,89	0,54	7,78	0,56	0,35	0,02	242,4	20,9
	9	35	10,58	0,53	1,29	0,11	1,20	0,11	94,12*	14,22	87,5*	2,50	9,11	0,88	8,58	0,86	0,31	0,01	240,1	28,8

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($p < 0,05$) ;

1,23 - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета привитых и непривитых детей ($p < 0,05$)

В параметрах гуморального иммунитета значительных сдвигов не отмечалось, однако у вакцинированных пациентов содержание комплемента, ЦИК, Ig E в катамнезе восстанавливалось до нормы. У невакцинированных, напротив, сохранялся высокий уровень Ig E, сниженное количество ЦИК, НСТ-теста, Ig A ($p < 0,05$). По фагоцитарной активности крови выделенные группы больных существенных различий не имели.

Таким образом, предшествующая вакцинация против КЭ, в случае заболевания, влияет на формирование иммунного ответа. У привитых детей в отличие от непривитых выявлены различия по клеточным и гуморальным факторам иммунитета. Во-первых, вакцинированные больные восстанавливали количество Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов к 12 мес. диспансеризации. Во-вторых, у привитых детей уровень неспецифических Ig M, первоначально был ниже и достигал нормальных значений только к 11-20 дню, при этом концентрация Ig A и Ig G всегда оставалась нормальной. По всей видимости, именно эта категория пациентов отвечает на антигенное раздражение по варианту вторичного иммунного ответа. И наконец, в третьих, у привитых больных, возможно, были выражены в меньшей степени иммунокомплексные процессы, поскольку весь период болезни и период реконвалесценции количество ЦИК соответствовало норме, быстрее наступала нормализация уровня комплемента, Ig E.

Сопоставлены показатели специфического иммунитета у привитых и непривитых детей. При оценке скрининговых тестов на содержание Ig M выявлено, что в целом количество положительных результатов (табл. 4.4.2) у вакцинированных больных значительно меньше, чем у невакцинированных. В частности, в период максимальной концентрации Ig M (11-20 день) и позже на 31-40 день получены достоверные различия по содержанию антител ($p < 0,02$), свидетельствующие о том, что среди привитых концентрация Ig M всегда в 2 - 4 раза меньше, чем среди непривитых больных. Более того, к 12 мес. диспансеризации положительных результатов среди привитых пациентов не было обнаружено.

Содержание Т-лимфоцитов и их субпопуляций при клещевом энцефалите у детей в различные периоды заболевания в зависимости от привитости

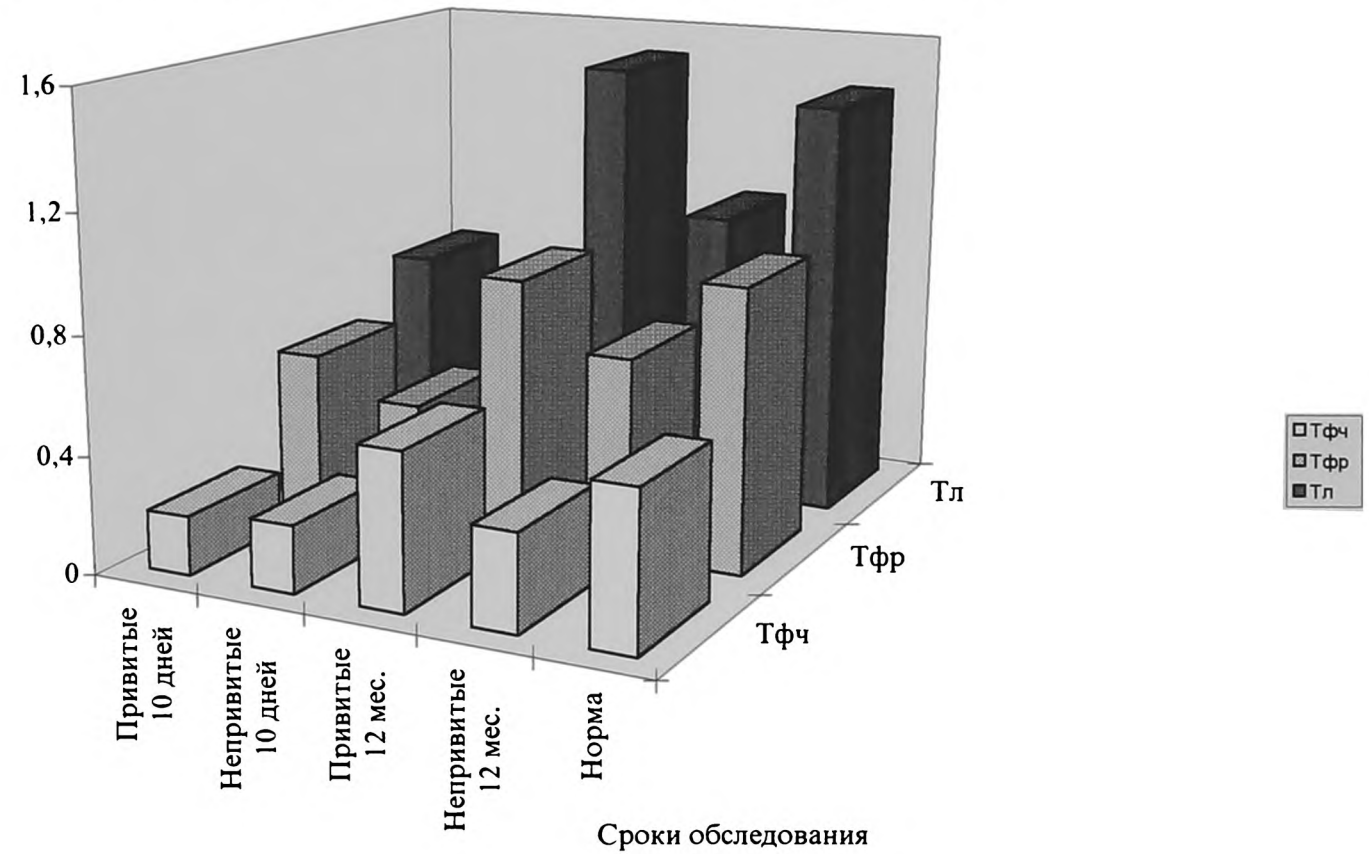


Рис.16

Таблица 4.4.2

Частота выявления специфических Ig M при
клещевом энцефалите в зависимости от привитости детей

При- витые	№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M		Непри- витые	№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M	
			п	%				п	%
	1	8	3	37,5		1	85	48	56,5
	2	9	4	<u>44,4</u>		2	100	85	<u>85,0</u>
	4	6	1	<u>16,7</u>		4	47	31	<u>66,0</u>
	7	4	1	25,0		7	35	7	20,0
	9	6	0	0		9	37	4	10,8

44,4 - достоверные различия при сопоставлении частоты выявления Ig M у привитых и непривитых детей ($p < 0,05$)

Динамика содержания Ig G, Ig M и АГА в сравниваемых группах больных приведена в таблице 4.4.3.

Таблица 4.4.3

Содержание специфических антител при
клещевом энцефалите в зависимости от привитости детей

Больные	№ иссл.	п	Ig M		Ig G		РТГА	
			М	м	М	м	М	м
Приви- тые	1	8	2,13	1,04	<u>5,38</u>	1,61	3,50	0,65
	2	9	1,60	1,60	<u>6,40</u>	1,69	4,80	0,58
	4	6	2,00	2,00	4,80	2,13	3,20	1,36
	7	4	2,00	2,00	5,25	1,93	2,75	1,49
	9	6	0,00	0,00	4,25	2,66	0,75	0,75
Непри- витые	1	85	1,96	0,34	<u>1,49</u>	0,29	2,01	0,22
	2	100	3,53	0,36	<u>2,78</u>	0,36	3,51	0,19
	4	47	2,66	0,54	4,21	0,55	3,57	0,33
	7	35	1,23	0,43	6,71	0,42	2,57	0,35
	9	37	0,41	0,23	3,84	0,56	1,49	0,29

5,38 - достоверные различия при сопоставлении титра антител привитых и непривитых детей ($p < 0,05$)

Оказалось, что с первых дней заболевания титр Ig G у вакцинированных больных превышал его уровень у непривитых детей в 1,4 раза ($p < 0,001$), различие сохранялось и на 11-20 день заболевания ($p < 0,02$). В дальнейшем, при катamnестическом обследовании, титры Ig G выравнивались и уже не имели существенных различий. Концентрация АГА при всех исследованиях была практически одинаковой в обеих группах, однако различие состояло лишь в том, что пик этих антител у привитых определялся несколько раньше, на 31-40 день, чем у непривитых - на 41-50 день заболевания.

Таким образом, выявлены особенности специфического гуморального ответа у детей в зависимости от привитости их против КЭ. Во-первых, у привитых больных чаще отсутствовали в сыворотке крови Ig M, что затрудняло своевременную диагностику заболевания. Во-вторых, у привитых пациентов титр Ig G в остром периоде заболевания всегда был выше по сравнению с непривитыми. Очевидно, у детей в связи с предшествующей вакцинацией при повторной встрече с антигеном вируса КЭ происходит быстрая смена Ig M на Ig G по варианту вторичного иммунного ответа.

4.5 Оценка параметров иммунитета у больных, получивших и не получивших серопротифилактику

Проведено сопоставление иммунограмм у детей с учетом проведения серопротифилактики КЭ (табл. 4.5.1). Анализ результатов иммунологического обследования показал, что введенный с профилактической целью титрованный Ig не оказывал влияния на показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета. В обеих группах регистрировались идентичного рода изменения, характерные для данной инфекции. Единственное различие состояло в напряженности Ig G в период катamnестического наблюдения.

Таблица 4.5.1

Характеристика параметров иммунитета у больных, получавших и не получавших серопротекцию

Введение Ig	№	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
	1	27	0,65*	0,10	0,09*	0,02	0,43*	0,08	0,22*	0,03	14,2*	1,79	53,4*	5,86	53,9*	1,63
	2	33	0,88*	0,07	0,10*	0,02	0,60*	0,05	0,30*	0,03	17,41	2,72	68,09	9,66	53,7*	1,27
	3	21	0,77*	0,08	0,11*	0,02	0,54*	0,06	0,24*	0,03	14,86	2,67	59,1*	6,56	51,3*	1,82
	4	16	0,84*	0,12	0,10*	0,01	0,59*	0,10	0,24*	0,03	16,29	3,51	56,2*	9,10	54,1*	1,82
	7	14	1,07	0,19	0,17*	0,05	0,76	0,13	0,33*	0,08	12,4*	1,58	44,6*	7,95	44,42	1,59
	8	14	1,12	0,14	0,13*	0,03	0,78	0,10	0,33*	0,05	10,7*	2,06	44,4*	6,36	46,82	1,29
	9	16	1,13*	0,11	0,10*	0,02	0,76	0,08	0,37*	0,04	14,50	2,65	45,5*	6,75	47,69	1,79
Отсутствие Ig	1	29	0,67*	0,09	0,11*	0,03	0,44*	0,06	0,23*	0,04	14,7*	1,90	61,3*	4,89	55,4*	1,23
	2	38	0,77*	0,06	0,09*	0,01	0,48*	0,04	0,28*	0,03	15,89	2,33	61,2*	7,50	52,7*	1,36
	3	37	0,67	0,07	0,08*	0,01	0,44*	0,04	0,22*	0,03	13,6*	1,68	54,7*	6,54	53,6*	1,08
	4	25	0,92*	0,10	0,11*	0,02	0,58*	0,07	0,34	0,04	14,64	3,02	48,8*	4,66	51,2*	1,95
	7	29	0,91*	0,08	0,08*	0,01	0,63*	0,06	0,28*	0,02	15,0*	1,50	40,9*	4,77	45,91	1,30
	8	23	0,87*	0,09	0,12*	0,02	0,59*	0,06	0,28*	0,05	11,9*	1,82	40,4*	3,94	41,86	1,40
	9	23	1,01*	0,11	0,12*	0,02	0,66*	0,07	0,36*	0,05	14,50	3,03	56,8*	8,83	49,49	1,74

Таблица 4.5.1 (продолжение)

Введение	№	п	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
Ig	1	27	10,27	0,76	1,21	0,11	1,08	0,17	146,8*	51,18	89,14	3,17	9,85	1,05	8,79	1,00	0,31	0,01	251,0	38,2
	2	33	10,8	0,74	1,43	0,09	1,18	0,08	120,6*	37,33	86,75	2,50	9,04	0,90	7,85	0,77	0,36	0,04	233,8	23,5
	3	21	10,98	1,02	1,41	0,16	1,08	0,10	92,8*	18,89	90,75	4,03	9,64	1,19	9,15	1,30	0,34	0,04	306,8	66,8
	4	16	10,53	0,83	1,51	0,18	1,05	0,17	141,34	52,55	86,67	4,67	7,29	1,31	6,44	1,46	0,31	0,02	185,0	63,0
	7	14	11,6	1,10	1,21	0,11	0,98	0,12	126,51	69,6	90,9	1,83	9,20	0,59	8,40	0,62	0,36	0,03	271,4	25,0
	8	14	9,70	1,44	1,39	0,19	1,14	0,16	129,45	68,4	89,2	2,51	11,4	1,80	10,0	1,43	0,31	0,01	280,1	42,7
	9	16	<u>9,51</u>	0,50	1,16	0,15	1,11	0,14	85,34	24,0	84,0	5,92	8,85	1,59	8,58	1,57	0,33	0,02	250,7	59,4
Отсут ствие Ig	1	29	12,12	0,82	1,33	0,16	1,31	0,13	100,3*	15,60	88,00	3,44	12,0	1,53	10,9	1,58	0,36	0,03	377,4	67,2
	2	38	11,26	0,60	1,29	0,11	1,20	0,12	95,15*	13,93	86,00	5,95	10,9	0,52	9,26	0,69	0,31	0,02	265,6	45,4
	3	37	10,33	0,53	1,22	0,10	1,09	0,10	165,58*	36,16	92,57	1,59	10,5	1,66	9,80	1,67	0,37	0,04	381,7	142,4
	4	25	11,50	1,02	1,32	0,11	1,43	0,18	106,19*	21,35	84,67	2,91	10,2	0,73	8,92	0,69	0,32	0,07	233,0	40,0
	7	29	9,03	0,48	1,05	0,09	0,98	0,10	79,05*	14,42	81,06	3,17	8,48	0,80	7,14	0,82	0,34	0,01	214,2	30,00
	8	23	13,58	3,73	1,43	0,18	1,07	0,10	84,52*	16,73	79,41	3,46	6,60	0,45	5,50	0,45	0,38	0,04	177,6	29,89
	9	23	<u>12,11</u>	0,86	1,37	0,15	1,39	0,16	90,61*	16,19	88,55	1,72	8,85	0,89	8,11	0,88	0,31	0,01	222,	25,97

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($p < 0,05$) ; 9,51 - достоверные различия при сопоставлении показателей иммунитета у детей, получавших и не получавших серопротекцию

Оказалось, что дети, не получившие профилактической дозы Ig, имели через 12 мес. после острого периода более высокий уровень Ig G по сравнению с детьми, которым был введен Ig.

Одновременно изучалась характеристика специфического гуморального ответа в сравниваемых группах больных. В остром периоде КЭ частота обнаружения Ig M по скрининг-тесту была одинаковой (табл. 4.5.2).

Таблица 4.5.2

Частота выявления Ig M в сыворотке крови больных
в зависимости от серопротекции в анамнезе

Введе- ние	№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M		Отсут- ствие	№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M	
			n	%				n	%
Ig	1	45	21	46,7	Ig	1	48	30	62,5
	2	51	41	80		2	54	46	85,2
	3	38	29	76,3		3	45	40	88,9
	4	20	12	60		4	32	20	62,5
	5	4	2	50		5	16	7	43,8
	7	11	1	9,1		7	28	7	25
	8	12	1	8,3		8	25	3	12
	9	18	0	<u>0</u>		9	20	4	<u>20</u>
	10	4	0	0		10	9	1	11,1

20 - достоверные различия при сопоставлении частоты выявления Ig M у детей в зависимости от наличия серопротекции ($p < 0,05$)

Вместе с тем, при обследовании через 1 год после перенесенной инфекции было выявлено, у больных, не получивших профилактическую дозу противоклещевого Ig, чаще, чем в сравниваемой группе детей, определялись специфические Ig M. Средняя геометрическая титра Ig M в стартовых сыворотках крови в обеих группах имела одинаковые значения (табл. 4.5.3). Отличия возникали в сроке 21-30 день болезни, когда обычно регистрировался пик антител. В группе пациентов, не получивших профилактику, титр Ig M оказался в 1,6 раза выше, чем в противоположной группе ($p < 0,05$).

Таблица 4.5.3

Содержание специфических антител при клещевом энцефалите у детей
в зависимости от профилактического введения Ig

Введе- ние Ig	№ иссл.	n	Ig M		Ig G		РТГА	
			M	m	M	m	M	m
	1	45	1,51	0,44	1,07	0,36	<u>1,62</u>	0,33
	2	51	3,00	0,49	<u>2,24</u>	0,47	3,27	0,27
	3	38	<u>2,89</u>	0,55	<u>2,92</u>	0,58	<u>2,74</u>	0,34
	4	20	2,05	0,75	3,95	0,87	3,25	0,55
	7	11	0,64	0,64	6,09	1,01	1,82	0,71
	8	12	0,42	0,42	5,00	1,18	0,25	0,18
	9	18	0,00	0,00	3,56	0,82	1,33	0,44
	10	4	0,00	0,00	3,75	2,25	1,75	0,75
Отсут- ствие Ig	1	48	2,42	0,47	2,54	0,50	<u>2,63</u>	0,26
	2	54	3,85	0,50	<u>3,63</u>	0,53	3,85	0,26
	3	45	<u>4,58</u>	0,57	<u>5,11</u>	0,60	<u>3,91</u>	0,29
	4	32	2,94	0,71	4,47	0,68	3,72	0,40
	7	28	1,57	0,54	6,75	0,44	2,89	0,37
	8	25	0,72	0,40	3,48	0,71	1,00	0,37
	9	20	0,75	0,41	4,20	0,76	1,55	0,37
	10	9	0,56	0,56	5,78	1,15	2,67	0,97

2,89 - достоверные различия при сопоставлении титра антител у детей в при
наличии и отсутствии в анамнезе серопрофилактики ($p < 0,05$)

Возможно, это связано с большей концентрацией вируса в крови в тех случаях, когда серопрофилактика отсутствовала. Подобные тенденции отчетливо прослеживались по динамике Ig G и АГА. Максимум Ig G отмечался в группах сравнения в одни и те же сроки, в период реабилитации. Однако наиболее высокие концентрации антител чаще всего встречались среди больных, которым не вводилась профилактическая доза Ig. Это более характерно для первых 30 дней болезни ($p < 0,05$). При обследовании в пе-

риод реабилитации различий не было получено. Оценка динамики АГА показала, что в течение первого месяца заболевания у детей, не получивших пассивную иммунизацию, титр антител чаще был выше ($p<0,02$).

Нами выявлена зависимость напряженности иммунитета в ликворе от введения профилактической дозы противоклещевого Ig (табл. 4.5.4). Как следует из таблицы 4.5.4, дети, не получившие серопротекцию в связи с укусом клеща, имели титр Ig M в 4 раза выше, нежели больные, ее получившие ($p<0,01$). По скрининговому тесту ранние антитела в ликворе в 3,5 раза чаще обнаруживались именно среди этой категории детей ($p<0,001$), составляя на 11-20 день 73,3% против 20%.

Таблица 4.5.4

Частота выявления специфических Ig M в ликворе у больных
в зависимости от проведения серопротекции в анамнезе

Введе- ние Ig	№. иссл.	n	Наличие Ig M		Отсут- ствие Ig	№. иссл.	n	Наличие Ig M	
			n	%				n	%
	1	6	3	50,0	ИГ	1	7	4	57,1
	2	10	2	<u>20,0</u>		2	15	11	<u>73,3</u>
	3	7	6	<u>85,7</u>		3	21	11	<u>52,4</u>
	4	10	7	70,0		4	7	4	57,1
	5	4	0	0		5	4	2	50,0

20,0 - достоверные различия при сопоставлении частоты выявления Ig M у больных в зависимости от предшествующей серопротекции ($p<0,05$)

Описанные закономерности прослеживались и по содержанию специфических антител в ликворе (табл. 4.5.5). Оказалось, что в группе пациентов, не получавших серопротекцию, содержание Ig G, как правило, было в 5 раз выше, чем в сравниваемой группе детей ($p<0,02$).

Таким образом, введение титрованного Ig в связи с укусом клеща, возможно, способствует нейтрализации вируса на ранних этапах его проникновения, что определяет низкий титр специфических Ig M в крови и ликворе, уменьшает риск хронизации инфекции, но не влияет на стартовые

показатели иммунитета. Меньшая доза антигенного воздействия, очевидно, приводит к торможению синтеза специфических и неспецифических Ig G.

Таблица 4.5.5

Содержание специфических антител в ликворе у больных
в зависимости от наличия серопротекции в анамнезе

Введение Ig	№ иссл.	n	Ig M		Ig G	
			M	m	M	m
	1	6	1,17	0,54	<u>0,00</u>	0,00
	2	10	<u>0,60</u>	0,40	<u>0,30</u>	0,30
	3	7	1,86	0,51	1,43	0,43
	4	10	1,50	0,54	<u>0,20</u>	0,13
Отсутствие Ig	1	7	1,71	0,75	<u>1,00</u>	0,53
	2	15	<u>2,40</u>	0,49	<u>1,73</u>	0,51
	3	21	1,62	0,38	1,24	0,37
	4	7	1,86	0,74	<u>2,57</u>	1,00

0,60 - достоверные различия при сопоставлении уровня специфических антител у больных в зависимости от серопротекции

4.6 Состояние иммунной системы при одно- и двухволновом течении заболевания

Для большинства больных КЭ, как было показано ранее, свойственно одноволновое течение болезни, при котором ведущие клинические признаки возникали одновременно. При таком варианте заболевания характеристика иммунитета в остром периоде и на этапах реабилитации была идентична инфекции в целом (табл. 4.6.1).

При двухволновом варианте КЭ стартовое содержание Т-, В-лимфоцитов было в 1,5-1,7 раза ниже ($p < 0,01$), чем при одноволновом, а количество Тфр- и Тфч-лимфоцитов оказалось одинаковым. Установленные тенденции не зависели от возраста больных ($p > 0,05$).

Таблица 4.6.1

Характеристика параметров иммунитета при различных вариантах течения болезни

Течение	№	п	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
Одно- вол- новое	1	45	<u>0,70*</u>	0,08	<u>0,11*</u>	0,02	0,46*	0,06	0,25*	0,03	<u>15,44*</u>	1,53	57,91*	4,48	54,69*	1,16
	2	48	0,88*	0,06	0,09*	0,01	0,57*	0,04	0,32*	0,03	15,37*	1,67	66,27*	8,56	51,38*	1,11
	3	32	0,68*	0,06	0,09*	0,02	0,46*	0,05	0,21*	0,03	12,00*	1,77	53,58*	7,70	51,17*	1,30
	7	24	0,99*	0,13	0,11*	0,03	0,69*	0,09	0,30*	0,04	13,74*	1,52	42,04*	4,86	45,35	1,42
	8	20	0,86*	0,09	0,11*	0,02	0,60*	0,06	0,26*	0,04	13,21*	2,07	39,70*	3,97	45,96	1,22
	9	23	<u>1,25</u>	0,11	0,11*	0,02	<u>0,82</u>	0,07	<u>0,43</u>	0,05	<u>10,35*</u>	1,51	58,24*	9,53	49,56	1,79
	10	4	<u>1,10</u>	0,11	0,1*	0,05	0,77	0,09	0,32*	0,06	<u>7,75*</u>	2,17	39,25*	4,40	54,03*	4,26
Двух- вол- новое	1	11	<u>0,48*</u>	0,07	<u>0,06*</u>	0,01	0,33*	0,04	0,16*	0,04	<u>10,45*</u>	1,81	55,82*	6,42	54,51*	2,02
	2	23	0,71*	0,07	0,09*	0,02	0,47*	0,05	0,24*	0,02	19,18	4,22	60,87*	6,05	56,83*	1,48
	3	26	0,74*	0,09	0,09*	0,01	0,49*	0,05	0,25*	0,04	16,46	2,27	59,31*	5,25	54,82*	1,34
	7	19	0,93*	0,09	0,11*	0,02	0,66*	0,07	0,29*	0,03	14,61*	1,73	42,16*	7,06	45,53	1,48
	8	17	1,08*	0,13	0,14*	0,03	0,73	0,09	0,35*	0,05	9,25*	1,51	44,53*	5,80	41,12	1,63
	9	16	<u>0,81*</u>	0,08	0,11*	0,01	<u>0,54*</u>	0,06	<u>0,27*</u>	0,04	<u>20,87</u>	4,25	45,00*	6,17	47,59	1,68
	10	7	<u>0,78*</u>	0,09	0,16*	0,04	0,56*	0,07	0,21*	0,05	<u>17,14</u>	3,38	42,00*	7,66	45,33	2,38

Таблица 4.6.1 (продолжение)

Течение	№	п	Ig G		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
Одно- вол- новое	1	45	11,1	0,62	1,28	0,11	1,26	0,12	115,4*	24,78	90,29*	2,49	11,4	1,36	10,5	1,41	0,35	0,02	346,5	54,61
	2	48	11,3	0,59	1,33	0,09	1,11	0,09	99,74*	22,14	87,00	3,62	9,84	0,81	8,65	0,87	0,35	0,04	257,3	40,55
	3	32	9,68	0,55	1,26	0,10	1,11	0,11	110,7*	17,11	92,17*	3,08	9,88	1,41	9,28	1,52	0,37	0,06	332,0	101,8
	7	24	9,09	0,58	1,12	0,09	0,99	0,12	115,7*	37,98	83,67	3,50	8,63*	0,83	7,49	0,86	0,38	0,02	255,4	34,1
	8	20	13,1	4,36	1,57	0,18	1,10	0,09	121,8*	54,80	79,62	4,45	8,75	1,54	7,26	1,22	0,34	0,02	203,23	36,65
	9	23	11,0	0,93	1,40	0,15	1,40	0,14	87,39*	18,08	87,62	3,28	8,55	0,79	7,67	0,84	0,32*	0,01	213,81	24,28
	10	4	10,2	1,63	1,15	0,25	1,15	0,30	95,28*	32,53	90,00	5,67	11,2	2,01	10,3	2,24	0,30*	0,01	282,00	67,45
Двух- вол- ное	1	11	11,8	1,48	1,24	0,19	0,96	0,22	140,1*	31,25	84,57	5,57	11,0	1,94	9,53	1,90	0,33	0,03	312,71	98,75
	2	23	10,4	0,75	1,40	0,14	1,35	0,14	118,6*	32,58	85,43	6,38	10,2	0,68	8,52	0,45	0,32	0,01	241,00	28,51
	3	26	11,7	0,83	1,33	0,14	1,05	0,11	165,9*	46,92	91,22*	3,20	10,1	1,38	9,57	1,41	0,35	0,03	342,67	96,39
	7	19	10,9	0,86	1,08	0,11	0,97	0,11	63,56	15,16	86,00	2,86	8,88	0,71	7,76	0,77	0,32*	0,01	214,96	24,63
	8	17	11,0	1,01	1,24	0,19	1,09	0,16	82,64*	16,46	86,21	2,39	8,04	0,82	7,08	0,87	0,37	0,05	227,00	37,77
	9	16	11,0	0,47	1,13	0,14	1,09	0,17	90,84*	19,98	86,00	2,49	9,38	1,69	9,29	1,55	0,31*	0,01	262,83	57,69
	10	7	12,2	0,51	1,31	0,27	1,41	0,26	54,69	25,22	90,00	4,32	8,40	0,68	7,69	0,90	0,31*	0,01	218,67	33,67

* - достоверные различия при сопоставлении параметров фагоцитоза больных и здоровых детей ($p < 0,05$);

0,7 - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета при одно- и двухволновом течении болезни

Отличия получены также по уровню НСТ-теста, который был ниже в группе детей с двухволновым вариантом болезни ($p < 0,05$), чаще у пациентов дошкольного возраста ($p < 0,05$). По характеристике гуморальных факторов защиты различия состояли в стартовом уровне иммуноглобулинов: Ig G - $9,98 \pm 0,86$ г/л против $7,25 \pm 1,05$ г/л, Ig A - $0,9 \pm 0,11$ г/л против $0,5 \pm 0,17$ г/л ($p < 0,05$). Словом, при двухволновом течении болезни чаще наблюдались более низкие значения показателей, чем при одноволновом ($p < 0,05$) - эта закономерность преимущественно регистрировалась у детей 3-7-летнего возраста. Показатели фагоцитоза достоверной разницы не имели.

Наиболее значимые различия зарегистрированы при катamnестическом обследовании реконвалесцентов. Установлено, что дети, перенесшие одноволновый вариант заболевания, имели к 12 мес. диспансеризации восстановление до нормы показателей клеточного иммунитета, хотя при этом сохранялось повышение в сыворотке крови Ig E, снижение ЦИК ($p < 0,05$). У больных с двухволновым течением КЭ, по-прежнему, отмечалась Т-, Тфр-, Тфч-лимфопения ($p < 0,01$). Более того, и через 24 мес. реабилитации количество Т-лимфоцитов, НСТ-тест, концентрация Ig E, ЦИК не достигали возрастной нормы ($p < 0,05$). Причем, перечисленные отклонения иммунной системы были присущи, в основном, детям старшего возраста, 8-14 лет, именно в этой возрастной группе отмечены более низкие показатели популяций Т-клеток по сравнению с больными 3-7 летнего возраста ($p < 0,01$).

Оценка скрининговых тестов по наличию Ig M в сыворотках крови сравниваемых групп показала, что при двухволновом течении заболевания частота обнаружения Ig M в первом исследовании в 2,8 раза реже ($p < 0,001$), чем при одноволновом течении (табл. 4.6.2).

Максимум антител регистрировался в обеих группах при повторных исследованиях, причем именно при двухволновом варианте во второй сыворотке крови в отличие от первой в 4 раза чаще появлялись специфические антитела ($p < 0,001$), и средняя геометрическая титра Ig M оказалась достоверно выше, нежели при одноволновом течении ($p < 0,01$).

Таблица 4.6.2

Частота выявления Ig M в сыворотке крови больных
при различных вариантах течения клещевого энцефалита

Течение болезни	№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M		Течение болезни	№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M	
			n	%				n	%
Одно- волновое	1	79	48	<u>60,8</u>	Двух- волновое	1	14	3	<u>21,4</u>
	2	73	58	79,5		2	32	29	90,6
	3	47	38	80,9		3	36	31	86,1
	4	26	14	<u>53,8</u>		4	26	18	<u>69,2</u>
	5	6	2	33,3		5	14	7	50,0
	7	20	6	30,0		7	19	2	10,5
	8	18	2	11,1		8	19	2	10,5
	9	23	2	8,7		9	15	2	13,3
	10	6	1	16,7		10	7	0	0

60,8 - достоверные различия при сопоставлении частоты выявления Ig M у больных с различными вариантами течения ($p < 0,05$)

По содержанию Ig G существенных различий нами не было получено (табл. 4.6.3). Уровень АГА в стартовых показателях крови при одноволновом течении был выше, чем при двухволновом ($p < 0,001$), а в катамнезе через 1 год после болезни, напротив, оказался ниже ($p < 0,01$). В период первого подъема антител уровень Ig M был в 6 раз выше, чем при двухволновом течении ($p < 0,001$). Помимо этого, частота обнаружения Ig M при данном варианте болезни также была выше, составляя 68,0% против 39,0% ($p < 0,01$).

Нами установлены различия по содержанию специфических антител в СМЖ при одно- и двухволновом течении заболевания (табл. 4.6.4). Максимальная концентрация Ig M в ликворе при одноволновом течении возникала раньше, на 11-20 день, затем кратковременно снижалась и вновь повышалась до прежнего уровня на 31-40 день. Параллельная оценка напряжен-

ности специфического иммунитета крови и ликвора выявила особенности в динамике антител. Установлена обратно пропорциональная зависимость, присущая двухволновому течению.

Таблица 4.6.3

Содержание специфических антител в сыворотке крови детей

при различных вариантах течения болезни

Течение болезни	№ иссл.	n	Ig M		Ig G		РТГА	
			М	m	М	m	М	m
Одно- волновое	1	79	2,18	0,36	2,03	0,35	<u>2,38</u>	0,23
	2	73	<u>2,77</u>	0,39	3,05	0,45	3,66	0,22
	3	47	3,64	0,55	4,57	0,60	3,43	0,33
	4	26	1,88	0,71	3,69	0,81	3,31	0,49
	5	6	3,33	2,12	5,50	2,14	4,17	1,14
	7	20	1,95	0,71	6,25	0,71	2,75	0,54
	8	18	0,67	0,46	4,06	0,93	0,89	0,43
	9	23	0,43	0,30	3,70	0,67	<u>0,78</u>	0,23
	10	6	0,83	0,83	<u>7,17</u>	0,48	3,50	1,02
Двух- волновое	1	14	0,86	0,59	0,71	0,71	<u>0,79</u>	0,42
	2	32	<u>4,97</u>	0,66	2,72	0,60	3,38	0,36
	3	36	4,03	0,60	3,50	0,61	3,31	0,31
	4	26	3,31	0,75	4,85	0,70	3,77	0,42
	5	14	1,93	0,87	5,71	0,89	3,50	0,58
	7	19	0,63	0,44	6,89	0,44	2,42	0,41
	8	19	0,58	0,40	3,89	0,85	0,63	0,30
	9	15	0,33	0,33	4,20	0,98	<u>2,47</u>	0,54
	10	7	0,00	0,00	<u>3,43</u>	1,66	1,43	0,87

2,77 - достоверные различия частоты обнаружения Ig M в сыворотке крови детей при различных вариантах течения болезни ($p < 0,05$)

Таблица 4.6.4

Содержание специфических антител в ликворе
при различных вариантах течения клещевого энцефалита

Течение болезни	№ иссл.	n	Ig M		Ig G	
			M	m	M	m
Одно- волновое	1	10	1,40	0,56	0,70	0,40
	2	15	<u>2,53</u>	0,48	<u>1,80</u>	0,52
	3	18	1,94	0,33	<u>1,67</u>	0,41
	4	6	2,50	0,92	2,50	1,23
Двух- волновое	1	3	1,67	0,88	0,00	0,00
	2	10	<u>0,40</u>	0,31	<u>0,20</u>	0,20
	3	10	1,20	0,63	<u>0,60</u>	0,27
	4	11	1,18	0,40	0,45	0,21

2,53- достоверные различия при сопоставлении напряженности специфического иммунитета при одно- и двухволновом течении заболевания

Если в крови концентрация Ig M была выше, то в ликворе, напротив, в эти же сроки достоверно ниже, чем при одноволновом течении. По Ig G такой зависимости не найдено.

Итак, течение болезни определяет характер иммунологических изменений. У детей с двухволновым течением КЭ по сравнению с одноволновым в остром периоде болезни был ниже уровень Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов, концентрация антигемагглютининов, специфических Ig M в крови и ликворе.

Обобщая результаты иммунологического обследования, следует сказать, что нами установлены особенности формирования иммунного ответа при КЭ у детей и влияние возраста, серопротекции, предшествующей вакцинации, варианта течения болезни на показатели неспецифической и специфической защиты.

4.7 Прогностическая значимость иммунологических исследований при клещевом энцефалите у детей

По результатам серологического обследования реконвалесцентов была выделена группа детей, имеющих антитела класса Ig M к вирусу КЭ в катамнезе, наличие которых не исключало персистирования вируса и повышало риск хронизации заболевания. Всего в период диспансеризации обследован на различных этапах наблюдения 71 ребенок. Из них положительный скрининговый тест на обнаружение Ig M имели 11 детей (15,5%). Это были преимущественно мальчики (81,8%) в возрасте от 8 до 14 лет, перенесшие заболевание в форме нейроинфекции, при этом на долю менингеальной формы приходилось 36,4%, а удельный вес очаговых форм оказался выше - 63,6% (энцефалитическая - 18,2%, полиомиелитическая - 36,4%, менингоэнцефалитическая - 9,1%). Реконвалесцентов лихорадочной формы среди них не зарегистрировано.

По итогам серологического обследования установлено, что в ранний период реабилитации (3 мес. после болезни) специфические антитела класса Ig M определялись у 8 детей из 39 обследованных (20,5%), в течение 6 мес. диспансеризации Ig M обнаруживались у 4 из 37 пациентов (13,2%) и на протяжении 12 мес. - у 6 детей из 38 чел. (15,8%), и наконец, до 2 лет наблюдения - у 1 ребенка из 13 обследованных (7,7%). Средняя геометрическая титра антител составила $6,1 \pm 0,46$ (1/320), колебания титра оказались значительными от 1:160 до 1:2560.

Таким образом, серологическое обследование реконвалесцентов КЭ позволило выделить среди детей группу риска (15,8%) по развитию хронического течения заболевания.

Нами проведена оценка стартового уровня специфических Ig M, Ig G и последствий заболевания. Прежде всего, исследования подтвердили наличие прямой корреляционной связи между низкими титрами Ig M в начале болезни и частотой остаточных явлений. При содержании Ig M=0 в стартовых сыворотках крови больных (1-10 день) в ранние сроки реабилитации (3

мес. после острого периода) среди этой группы детей в 4 раза реже регистрировались отклонения со стороны неврологического статуса ($r=0,35$; $p<0,05$) по сравнению с пациентами, имеющими среднюю геометрическую титра Ig M $=5,0 \log_2$ и выше. Более того, в отдаленные сроки периода диспансеризации (через 2 года) у больных с низким стартовым уровнем Ig M в 3 раза реже определялись повреждения ЦНС органического характера ($r=0,34$; $p<0,05$). Нами не получено корреляционной зависимости формирования церебрастении от концентрации антител класса Ig M.

Следовательно, низкий уровень Ig M в первые дни развития инфекции независимо от сроков наблюдения в катамнезе чаще всего ассоциируется с благоприятным исходом болезни. Так, при низких стартовых титрах Ig M по клиническим критериям выздоровление наступало у 34,1% реконвалесцентов, в то время как при более высоких титрах - только у 8,6% ($p<0,01$).

Анализ стартовых значений Ig G и прогноза болезни показал, что начальные титры специфических Ig G связаны с развитием церебрастенического синдрома. В первые 3 мес. реабилитации частота жалоб у детей с низким (Ig G=0) и высоким (средняя геометрическая титра Ig G $=5,0 \log_2$ и более) содержанием антител была одинаковой, составляя соответственно 60,0% и 64,3%. Отчетливые различия зарегистрированы в поздний восстановительный период (через 2 года после болезни). Дети, имеющие низкие стартовые значения Ig G=0 в первые 10 дней заболевания на 2 году наблюдения в 3 раза чаще предъявляли жалобы церебрастенического характера (55,0% против 18,2% $p<0,05$). Кроме этого, установлена прямая корреляционная связь низких титров Ig G=0 на старте с возникновением длительного церебрастенического синдрома ($r=0,4$; $p<0,05$).

Значит, низкий стартовый уровень специфических Ig G чаще всего сопряжен с неблагоприятным прогнозом, связанным с длительной церебрастенией после перенесенной инфекции.

Иммунологические исследования, проведенные у больных КЭ в остром периоде болезни и периоде реабилитации, свидетельствовали о том, что после перенесенного заболевания у детей длительно сохранялись нарушения клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета.

На основании проведенного анализа иммунологических данных нами установлено, что после болезни у части детей наблюдалось стойкое снижение содержания Т-лимфоцитов. Оказалось, что через 3 мес. после острого периода количество пациентов, имеющих уровень Т-лимфопении ниже значения $0,92 \times 10^9$ в л (М-σ) составило 23 чел. из 46 обследованных (50,0%), через 6 мес. - 20 чел. из 42 детей (47,6%), к 1 году диспансеризации их количество уменьшилось незначительно - 16 чел. из 39 пациентов (41,0%) и в более поздний восстановительный период, через 2 года после болезни, их насчитывалось 5 чел. из 12 обследованных (41,7%).

Таким образом, проведенные иммунологические исследования позволили выделить среди реконвалесцентов заболевания группу риска по Т-клеточному иммунодефициту. Удельный вес детей, имеющих стойкое снижение Т-лимфоцитов в катамнезе, составил 41,0% к 12 мес. реабилитации.

Нами дана прогностическая оценка отдельным иммунологическим показателям. Сопоставлен стартовый уровень Т-лимфоцитов с исходами болезни. В результате анализа установлена прямая корреляционная зависимость содержания Т-лимфоцитов в первые дни заболевания (1-10 день от начала инфекции) и частоты возникновения церебрастении в катамнезе. Доказано, что при низком уровне $Tл = 0,92 \times 10^9$ в л и ниже церебрастенический синдром на протяжении 1 года реабилитации регистрировался у 6 чел. из 14 обследованных (42,9%), а при значениях Т-лимфоцитов, превышающих эти параметры, проявления церебрастении отсутствовали у всех 4 осмотренных детей ($r=0,4$; $p<0,05$).

Обратная закономерность выявлена при оценке корреляционной зависимости количества $Tл = 0,92 \times 10^9$ в л и более и прогноза болезни. Обнаружена прямая корреляционная связь стартового Т-лимфоцитоза и неблагоприятного исхода болезни.

благоприятного исхода КЭ: чем выше был уровень Т-лимфоцитов, тем чаще в отдаленные сроки реабилитации регистрировались у реконвалесцентов повреждения нервной системы органического происхождения. При низких стартовых показателях Т-лимфоцитов эти последствия наблюдались у 1 из 16 обследованных (6,3%), в то время как при высоких значениях в 7 раз чаще, а именно, у 2 детей из 5 осмотренных (40,0%), $r=0,41$; $p<0,05$.

Значит, стартовый уровень Т-лимфоцитов является прогностическим критерием исхода КЭ: Т-лимфопения способствовала развитию длительного церебрастенического синдрома в катамнезе, а Т-лимфоцитоз, напротив, коррелировал с тяжелыми инвалидизирующими последствиями.

Дальнейшие исследования показали, что обнаружена прямая корреляционная зависимость стартового уровня ЦИК и остаточных явлений болезни. При низкой концентрации ЦИК < 55 ед у детей на всех этапах наблюдения чаще отмечались благоприятные исходы (37 чел. из 37 осмотренных) и, наоборот, при высоком содержании ЦИК в сыворотке крови (более 55 ед) регистрировались, как правило, органические нарушения ЦНС (6 чел. из 23 осмотренных) $r=0,4$; $p<0,001$. Зависимости уровня ЦИК и выявления церебрастении установить нам не удалось.

Значит, стартовый уровень ЦИК влиял на прогноз КЭ. Низкое содержание ЦИК коррелировало с выздоровлением, тогда как высокий уровень ЦИК - с высоким риском инвалидизирующих последствий со стороны ЦНС. Корреляционной зависимости стартовых значений Ig E и исхода КЭ нами не установлено.

Глава 5. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА У ДЕТЕЙ

5.1 Структура клинических форм клещевого энцефалита у детей

Среди клиницистов до настоящего времени нет единой классификации КЭ. В своей практической деятельности нами была использована классификация, в основу которой положен принцип многоуровневого поражения ЦНС с учетом типа, тяжести, течения болезни, клинических и электрофизиологических результатов обследования (табл.5.5.1).

В структуре клинических форм КЭ у детей наибольший удельный вес занимали формы, протекающие с преимущественным поражением ЦНС -78,4% , среди которых превалировали очаговые формы - 49,3%, на долю лихорадочной формы приходилось только 21,6%.

Таблица 5.1.1

Структура клинических форм клещевого энцефалита у детей

Формы болезни	n	%
Лихорадочная	29	21,6
Менингеальная	39	29,1
Очаговые:	66	49,3
Полиомиелитическая	32	23,9
Энцефалитическая	17	12,7
Менингоэнцефалитическая	13	9,7
Полиоэнцефалитическая	4	3,0

Следовательно, КЭ в детском возрасте, по-прежнему, остается тяжелой нейроинфекцией, наиболее частым вариантом которой следует считать менингеальную форму, встречавшуюся у 29,1% заболевших. Среди очаговых форм самой распространенной, по нашим данным, была полиомиелитическая форма - 23,9%.

5.2 Клинико-лабораторная характеристика и исходы лихорадочной формы

5.2.1 Клиника острого периода и течение болезни

Лихорадочная форма КЭ была зарегистрирована у 29 детей. Больные поступали в стационар в большинстве случаев на $3,0 \pm 0,4$ день заболевания, 82,8% из них - в состоянии средней тяжести, а состояние 17,2% пациентов расценивалось удовлетворительным. Сроки болезни при направлении детей в стационар оказались различными: в первые 3 дня от начала инфекции было госпитализировано 69,0% и примерно каждый третий ребенок (31,0%) поступал в более поздние сроки, на 4-9 день.

Заболевание у всех больных начиналось остро. У 51,7% детей температура повышалась внезапно до 39°C и только у трети из них она достигала 38°C . Одновременно с лихорадкой появлялись общеинфекционные симптомы: дети жаловались на вялость, слабость, головную боль. При осмотре пациентов отчетливо определялся катаральный синдром: гиперемия и зернистость слизистых зева, гипертрофия миндалин, насморк, пальпировались увеличенными лимфатические узлы (табл. 5.2.1.1).

В начальный период болезни у части детей отмечались отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы. В первые три дня разгара инфекции у 61,5% появлялась тахикардия, сменяющаяся на 4-5 день брадикардией, при этом у 44,8% больных выслушивался систолический шум на верхушке сердца. Уровень АД у 81,3% детей оставался в пределах возрастной нормы, лишь у 18,7% регистрировалась артериальная гипотония.

Для острого периода лихорадочной формы КЭ отклонения со стороны нервной системы не являлись типичными симптомами болезни. Возникновение их у небольшой части больных, как правило, было сопряжено с фоновым состоянием детей, у которых на высоте токсикоза появлялись кратковременные клинические признаки ликворной гипертензии и раздражения мозговых оболочек.

Клинические формы клещевого энцефалита у детей

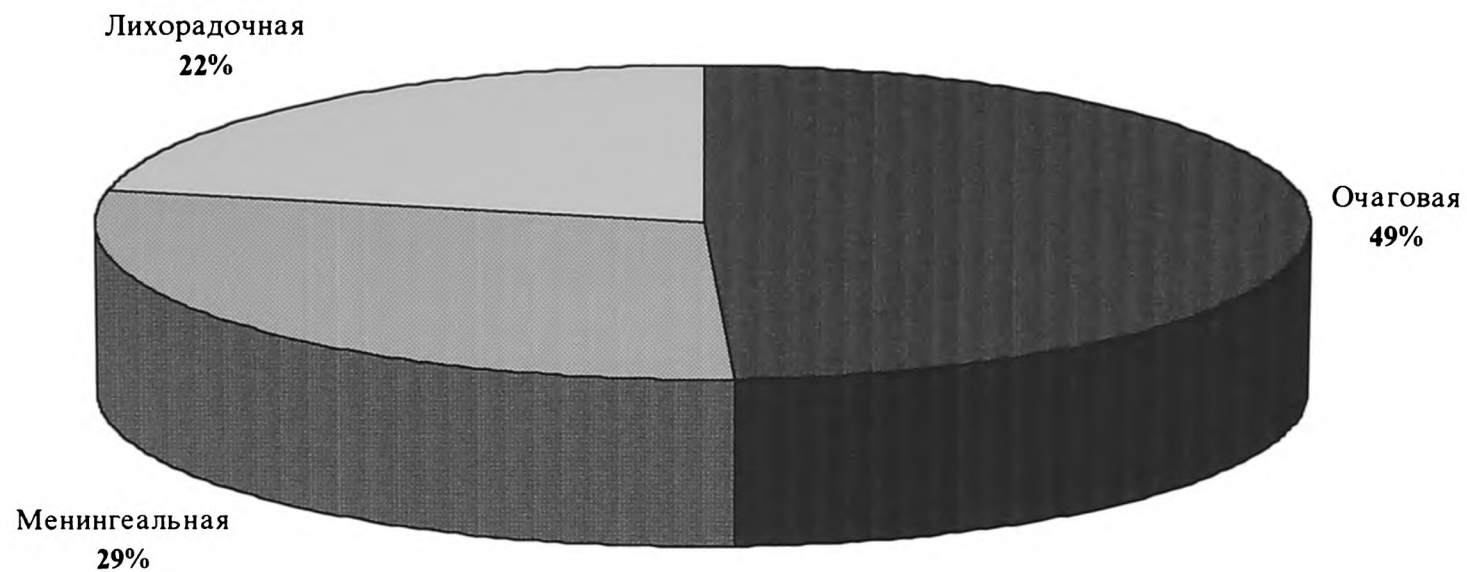


Рис.17

Таблица 5.2.1.1

Клиническая характеристика лихорадочной формы заболевания

Клинические симптомы	n	%	Клинические симптомы	n	%
Температура, °С:	29	100	Менингеальные с-мы	8	27,6
37,0	1	3,5	Горизонтальный нистагм	8	27,6
38,0	10	34,5	Рвота	5	17,2
39,0	15	51,7	Гепатомегалия	4	13,8
40,0	3	10,3	Бледность кожи	4	13,8
Головная боль	21	72,4	Миалгия	3	10,3
Вялость	17	58,6	Боль в животе	3	10,3
Систолический шум	13	44,8	Кашель	3	10,3
Полиаденит	12	41,4	Озноб	2	6,9
Гипертрофия миндалин	12	41,4	Сыпь	2	6,9
Насморк	10	34,5	Сонливость	2	3,5

Сочетание таких симптомов, как головная боль, рвота, менингеальный комплекс, гиперрефлексия, горизонтальный нистагм служили основанием для диагностической люмбальной пункции, однако воспалительных изменений в ликворе нами не было обнаружено ни в одном случае. Более того, у подавляющего большинства детей отсутствовали отклонения в неврологическом статусе.

Лихорадочной форме болезни, по нашим данным, было свойственно благоприятное течение. Ведущие клинические симптомы регрессировали у большинства детей в течение 4-5 дней (табл.5.2.1.2). Лихорадочная кривая у 10,3% больных характеризовалась двумя либо тремя подъемами температуры, продолжавшимися от 3 до 5 дней. Головная боль, рвота, менингеальный симптомы наблюдались на остро́те заболевания и, как правило, исчезали в течение 2-3 дней.

Таблица 5.2.1.2

Длительность ведущих клинических симптомов
при лихорадочной форме заболевания

Клинические симптомы	Длительность симптомов в днях				
	n	M	m	min	max
Лихорадка	29	4,2	0,5	1	11
Головная боль	21	2,5	0,2	1	5
Рвота	4	1,5	0,3	1	2
Менингеальные симптомы	8	2,6	0,8	1	6
Синдром токсикоза	29	4,2	0,5	1	12

Таким образом, клиническая картина лихорадочной формы характеризовалась умеренно выраженным токсикозом и катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей. Наиболее типичными симптомами необходимо считать следующие: острое начало, лихорадка, вялость, головная боль, гиперемия слизистых зева. Клиническое выздоровление при лихорадочной форме КЭ наступало у детей к 5 дню от начала инфекции.

5.2.2 Анализ данных электрофизиологического обследования

Среди больных лихорадочной формой КЭ у 20 детей была выполнена ЭХОЭГ. Оказалось, что у всех обследованных регистрировались признаки внутричерепной гипертензии, причем у 90,0% из них наблюдалась легкая или умеренная гипертензия и резко выраженная - только у 10,0%. Размеры 3-его желудочка составляли $7,1 \pm 0,18$ мм, а боковые - правый и левый соответственно как $2,3 \pm 0,1$ и $2,41 \pm 0,1$ мм. По данным рентгенографии черепа у 2 из 6 обследованных детей (33,3%) определялись на краниограммах признаки хронического гипертензионного синдрома.

Следовательно, при лихорадочной форме КЭ в период ярких клинических проявлений болезни у всех детей регистрировались признаки возновения ком-

пенсированного синдрома внутричерепной гипертензии. Причем, доля детей, имевших в анамнезе хронический гипертензионный синдром, оказалась в 2 раза меньшей, чем среди всей группы больных.

Исследования ЭКГ выполнены у 9 пациентов. Следует сказать, что у 88,8% из числа обследованных регистрировались односторонние отклонения, касающиеся изменения сердечного ритма в виде выраженной синусовой аритмии с тенденцией к брадикардии. Картина ЭКГ, соответствующая норме, выявлена у одного больного. В целом, при данной форме заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались минимальные отклонения функционального характера.

5.2.3 Состояние периферической крови, ликвора, гормонального фона и КОС

Проанализирована динамика показателей периферической крови у больных лихорадочной формой КЭ (табл.5.2.3.1).

В начальном периоде болезни (1-10 день) в гемограммах у пациентов дошкольного возраста отмечались лейко-, лимфо- и эозинофилопения ($p < 0,05$). На второй декаде болезни (11-20 день) показатели периферической крови восстанавливались до нормы. У детей школьного возраста в стартовых параметрах наблюдались лимфопения и умеренное ускорение СОЭ, других отклонений от нормативных значений не установлено. Изучение результатов гемограмм в отдаленные сроки болезни показало, что картина крови у реконвалесцентов лихорадочной формы соответствовала показателям здоровых детей.

Ликвор исследован у 10 больных, среднее число клеток составило $2,00 \pm 0,26 \times 10^6$ в л, уровень белка соответствовал норме - $225,56 \pm 19,73$ мг/л.

Таким образом, у заболевших лихорадочной формой КЭ наблюдалась лимфопения, нормальный уровень лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов, СОЭ в периферической крови и отсутствие признаков воспаления в ликворе.

Таблица 5.2.3.1

Характеристика периферической крови при лихорадочной форме болезни

Возраст	№	п	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
3-7 лет	1	10	4,89*	0,75	0,08*	0,03	2,41	0,51	2,29*	0,41	0,33	0,12	11,60	2,12
	2	8	7,14	0,80	0,27	0,11	2,93	0,65	3,63	0,39	0,32	0,06	11,75	2,03
	7	4	6,83	1,39	0,23	0,12	2,86	0,69	3,50	1,39	0,22*	0,02	8,50	2,06
	9	5	5,88	0,57	0,22	0,08	2,39*	0,27	2,84	0,45	0,40	0,12	5,00	1,58
8-14 лет	1	15	5,09	0,56	0,12	0,06	2,70	0,52	1,78*	0,11	0,45	0,06	14,00*	1,81
	2	10	5,43	0,64	0,14	0,03	2,67	0,55	2,26	0,29	0,34	0,04	10,90	1,93
	7	3	5,87	0,81	0,24	0,17	3,05	0,45	2,35	0,52	0,17*	0,06	14,00	5,57
	9	5	5,50	0,30	0,23	0,18	2,23*	0,10	2,83	0,07	0,22	0,04	4,00	0,01

* - достоверные различия при сопоставлении параметров периферической крови больных и здоровых детей (p<0,05)

Как показали исследования (табл. 5.2.3.2), у пациентов, заболевших лихорадочной формой КЭ, содержание изучаемых гормонов в сыворотке крови, в основном, соответствовало уровню здоровых детей, за исключением количества $сТ_4$, которое превышало норму в 1,3 раза ($p < 0,05$). Достоверных различий с показателями гормонов, регистрируемых при других формах, нами не получено ($p > 0,05$).

Таблица 5.2.3.2

Характеристика эндокринного профиля при лихорадочной форме

n	ТТГ		СТЗ		СТ4		Кортизол	
	М	m	М	m	М	m	М	m
7	2,03	0,47	6,14	0,59	20,63*	1,93	440,57	71,74

* - достоверные различия при сопоставлении содержания гормонов больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Оценка КОС при лихорадочной форме КЭ у детей представлена в табл. 5.2.3.3.

Таблица 5.2.3.3

Характеристика газового состава крови по данным КОС
при лихорадочной форме заболевания

n	рН		рСО ₂		ВЕ		ВВ		ТСО ₂	
	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
9	7,40	0,02	41,48*	2,58	0,47*	0,72	48,4*	0,74	25,82*	1,00

* - достоверные различия при сопоставлении результатов КОС больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Итак, проведенные исследования показали, что метаболические нарушения присущи лихорадочной форме КЭ, у пациентов отмечалось повышение парциального напряжения $СО_2$, $ТСО_2$, увеличение ВВ ($p < 0,05$), показатели рН и ВЕ не менялись, при этом содержание $О_2$ оставалось ниже значений здоровых детей.

5.2.4 Характеристика иммунного ответа

Изучено состояние иммунитета у больных лихорадочной формой КЭ в различные периоды заболевания и реабилитации. Возрастных отличий в характеристике иммунитета при данной форме нами не обнаружено, в качестве нормы использованы показатели здоровых детей 8-14 лет.

С первых дней КЭ у детей наблюдались типичные для данной инфекции изменения иммунитета (табл. 5.2.4.1): Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопения регистрировалось в течение 20 дней ($p < 0,05$). К 30 дню от начала инфекции содержание Тфч-лимфоцитов повышалось до уровня здоровых, а количество Т-, В-, Тфр-лимфоцитов оставалось ниже нормы ($p < 0,05$). Катамнестическое обследование реконвалесцентов лихорадочной формы показало, что через 3 мес. после болезни в подавляющем большинстве случаев показатели клеточного иммунитета восстанавливались до нормы. В дальнейшем, спустя 6 мес. после острого периода, вновь наблюдалась кратковременная Тфр-, Тфч-лимфопения с последующим нарастанием показателей к 12 мес. диспансерного наблюдения до уровня здоровых детей.

В гуморальном звене иммунитета в начальном периоде содержание Ig G, Ig M и Ig A отличалось постоянством, показатели имели стабильный уровень как в остром периоде, так и на протяжении всех этапов реабилитации. Дисиммуноглобулинемия отмечена лишь на 11-20 день инфекции, в виде кратковременного снижения уровня Ig A ($p < 0,05$). Содержание Ig E, в отличие от других, было повышено, но разница со здоровыми оказалась не достоверной ($p > 0,05$), истинное нарастание реагиновых антител наблюдалось позже, к 3 мес. реабилитации. Изменения ЦИК и комплемента носили типичный характер, содержание комплемента всегда было выше, а ЦИК - ниже возрастного уровня на всех этапах наблюдения.

Таблица 5.2.4.1

Характеристика параметров иммунитета при лихорадочной форме заболевания

№	п	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	13	0,66*	0,17	0,09*	0,02	0,50*	0,14	0,16*	0,03	17,31	2,65	44,54	8,23	51,22*	1,74
2	12	0,94*	0,10	0,11*	0,02	0,65*	0,10	0,33*	0,04	23,40	6,46	58,92	18,76	51,72*	1,65
3	5	0,82*	0,34	0,05*	0,02	0,54*	0,19	0,28	0,16	14,60	2,96	39,00*	7,46	52,88*	2,57
7	8	1,09	0,33	0,17*	0,07	0,74	0,21	0,35	0,12	13,57*	2,73	30,63*	9,12	44,49	2,46
8	5	0,86*	0,15	0,18*	0,05	0,61*	0,11	0,24*	0,05	11,00*	3,82	35,40*	5,46	44,64	2,23
9	8	1,16	0,15	0,14*	0,04	0,75	0,11	0,42	0,06	9,25*	1,83	52,88	10,71	47,03	2,49

Таблица 5.2.4.1 (продолжение)

№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	13	11,2	1,40	0,98	0,13	1,02	0,15	81,74	25,44	74,0	6,66	9,77	2,32	7,54	2,41	0,31	0,03	192,0	91,9
2	12	9,61	0,83	1,09	0,17	0,81*	0,10	73,26	32,51	88,5	6,50	7,52	3,78	6,93	3,87	0,36	0,09	194,0	81,0
3	5	9,38	1,76	0,78	0,23	1,04	0,39	130,9*	34,41	81,9	2,99	9,00	1,21	7,70	0,98	0,41	0,04	230,8	75,6
7	8	8,55	0,61	0,89	0,15	0,91	0,21	115,4*	32,12	82,0	3,39	9,37	0,84	7,76	0,97	0,44	0,06	297,8	69,9
8	5	9,20	0,87	1,34	0,12	1,16	0,42	73,43	43,39	82,5	5,68	9,93	3,32	8,41	2,97	0,3*	0,01	215,2	70,9
9	8	8,05	0,91	1,51	0,36	0,96	0,19	92,21	32,93	88,5	2,90	9,24	1,17	8,14	1,02	0,29*	0,01	209,5	27,9

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($<0,05$);

Среди фагоцитарных показателей крови чаще всего отмечалось снижение завершенности фагоцитоза и НСТ-теста как в ранние сроки острого периода КЭ, так и значительно позднее, через 6 и 12 мес. после болезни ($p < 0,05$).

Итак, при лихорадочной форме заболевания у детей регистрировались характерные для КЭ в целом преимущественные отклонения клеточного звена иммунитета, при этом стартовые показатели снижались в 2-3 раза по сравнению с нормой. Болезнь развивалась на фоне гипериммуноглобулинемии класса Е, при высоком содержании комплемента, низкой концентрации в сыворотке крови ЦИК. Фагоцитарное звено иммунитета при этой форме было заинтересовано в меньшей степени. К 12 мес. диспансерного наблюдения у большинства реконвалесцентов лихорадочной формы восстанавливалось до нормы количество ИКК: Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов, но сохранялись незначительные нарушения фагоцитоза в виде снижения показателя завершенности и НСТ- теста.

Серологическое обследование на содержание специфических Ig М, Ig G и АГА проведено в остром периоде болезни и катамнезе в течение 12 мес. диспансеризации. Исследования показали, что в первые дни болезни (1-10 день) Ig М по скрининг-тесту определялись только у каждого пятого ребенка (21,4%), а при повторном обследовании на 11-20 день - уже в 3 раза чаще ($p < 0,05$), табл. 5.2.4.2.

Таблица 5.2.4.2

Частота обнаружения специфических Ig М при
лихорадочной форме клещевого энцефалита

№ иссл.	Всего. обсл.	Наличие Ig М		№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig М	
		п	%			п	%
1	28	6	21,4	7	7	0	0
2	28	18	64,3	8	5	0	0
3	10	6	60,0	9	8	0	0

Именно в эти сроки у больных регистрировалась максимальная напряженность Ig M и АГА в сыворотке крови, концентрация антител повышалась стремительно, превышая стартовый уровень в 4 раза ($p < 0,02$). Далее титр Ig снижался, и при обследовании в катамнезе ни у одного из реконвалесцентов лихорадочной формы не выявлялись антитела, принадлежавшие классу Ig M. Динамика нарастания антител по данным ИФА представлена в таблице 5.2.4.3.

Таблица 5.2.4.3

Содержание специфических антител в сыворотке крови больных
лихорадочной формой клещевого энцефалита

№ иссл.	п	Ig M		Ig G		РТГА	
		М	m	М	m	М	m
1	28	0,61	0,34	2,00	0,64	1,14	0,33
2	28	2,50	0,66	2,07	0,60	2,75	0,34
3	10	2,00	1,03	3,60	1,27	2,40	0,73
7	7	0,00	0,00	4,43	1,21	2,14	0,67
8	5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,33	0,23
9	8	0,00	0,00	3,63	1,50	1,25	0,62

В начале болезни содержание всех классов Ig у больных лихорадочной формой оказалось примерно одинаковым: Ig M и АГА регистрировались в титре 1:10, а Ig G - 1:20. Максимальный уровень Ig M появлялся после 10 дня от дебюта инфекции, составляя $2,5 \pm 0,66$ (титр 1:40). В дальнейшем содержание антител уменьшалось в 2 раза и соответствовало уровню 1:20, а далее наблюдалось прогрессирующее снижение Ig M до нулевых значений (рис. 16). Нарастание Ig G происходило более постепенно, пик антител отмечался в сроке 3 мес. после болезни, превышая стартовый уровень в 2 раза ($p > 0,05$).

Динамика нарастания специфического иммунитета у
больных клещевым энцефалитом (лихорадочная форма) в
различные периоды заболевания

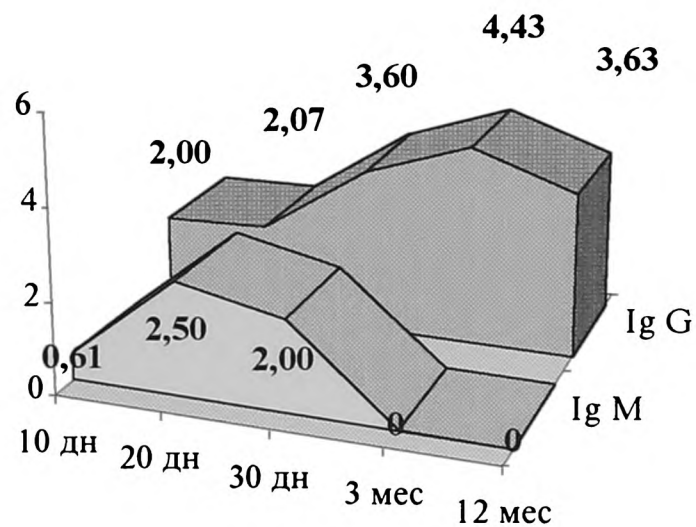


Рис. 18

Следовательно, при лихорадочной форме КЭ максимальная концентрация Ig M и АГА появлялась на 11-20 день заболевания, содержание Ig G достигало пика значительно позднее, спустя 3 мес. после острого периода. Скрининговый тест на наличие специфических Ig M позволил верифицировать диагноз при однократном обследовании у 21,4% больных, а при повторном - у 64,3% детей. После перенесенной инфекции у реконвалесцентов лихорадочной формы в течение 1 года сохранялись специфические Ig G в титре 1:80 и антигемагглютинины - в титре 1:10.

5.2.5 Исходы лихорадочной формы болезни

На диспансерном наблюдении находилось 14 реконвалесцентов КЭ, перенесших лихорадочную форму болезни. Катамнестические исследования показали, что в ранние сроки восстановительного периода жалобы церебралстенического характера регистрировались у половины из 8 осмотренных детей (50,0%), что в 1,6 раза реже по сравнению с реконвалесцентами форм КЭ, протекающих с поражением ЦНС (81,6%). Через 6 мес. после болезни эти показатели составили 40,0% против 71,8% ($p>0,05$). По истечении 1 года реабилитации было осмотрено 9 детей, перенесших лихорадочную форму и 35 пациентов, переболевших нейроинфекционными формами КЭ. Частота выявления церебралстении в этот период соответственно равнялась 33,3% против 45,7%.

Следовательно, после перенесенного КЭ в форме нейроинфекции церебралстенический синдром в катамнезе регистрировался в среднем в 1,5 раза чаще, чем после лихорадочной формы заболевания.

По результатам клинического обследования нами установлено, что через 3 мес. после острого периода реконвалесценты менингеальной и очаговых форм КЭ в 2,5 раза чаще имели отклонения со стороны неврологического статуса, чем пациенты, перенесшие лихорадочную форму - 92,1% против 37,5% ($p<0,01$). Последующее наблюдение показало, что к 1 году диспансеризации нарушения ЦНС функционального характера встречались в 1,6 раза чаще в первой группе пациентов - 71,4%, чем во второй - 44,4%

($p > 0,05$), что обусловлено нарастанием физической и интеллектуальной нагрузки у детей к концу учебного года. Однако отчетливые различия выявлены по частоте регистрации органических последствий болезни. Если у каждого пятого из реконвалесцентов менингеальной и очаговых форм (20,0%) отмечались тяжелые повреждения нервной системы, то у детей, переболевших лихорадочной формой они не наблюдались ($p < 0,01$).

Результаты клинического обследования согласуются с электрофизиологическими данными. Так, через 3 мес. после болезни ЭХОЭГ- признаки внутричерепной гипертензии регистрировались у 66,7%, через 12 мес. - только у 33,3%. Исследования с помощью глобальной ЭМГ проведены у 9 чел., ЭЭГ- у 3 детей, во всех случаях патологии не выявлено.

Таким образом, наиболее благоприятной в плане отдаленных последствий болезни является лихорадочная форма КЭ, при которой выздоровление наступает к 12 мес. реабилитации у 55,6% детей, восстанавливаются до возрастной нормы показатели клеточного иммунитета и отсутствуют в катамнезе специфические Ig M - серологические критерии персистирования вируса. Перенесенный КЭ в форме нейроинфекции повышает риск формирования длительного церебрастенического синдрома, повреждений ЦНС органического характера, Т-клеточного иммунодефицита.

5.3 Клинико-лабораторная характеристика и исходы менингеальной формы клещевого энцефалита

5.3.1 Клиническая картина и течение болезни

Наиболее распространенным вариантом КЭ у детей являлась менингеальная форма, диагностированная нами у 29,1% больных. В клинике заболевания с первых дней доминировали два синдрома: инфекционного токсикоза и поражения ЦНС. Дети поступали в стационар на второй неделе от начала инфекции, в среднем на $8,1 \pm 1,1$ день, что значительно позднее по сравнению с лихорадочной формой ($p < 0,05$). При госпитализации состоя-

ние 94,9% заболевших было среднетяжелым и только у 5,1% пациентов оценивалось тяжелым.

Начало болезни у всех детей было типичным для КЭ - бурное, внезапное появление симптомов без предшествующей продромы. Температура тела стремительно повышалась до 39⁰ С и практически у каждого третьего ребенка (30,8%) достигала уже в первые дни 40⁰ С (табл. 5.3.1.1).

Таблица 5.3.1.1

Частота общепаразитарных симптомов
при менингеальной форме клещевого энцефалита

Клинические симптомы	n	%	Клинические симптомы	n	%
Температура, °С:	39	100	Гипертрофия миндалин	9	23,1
38,0	5	12,8	Гиперемия лица	6	15,4
39,0	22	56,4	Насморк	5	12,8
40,0	12	30,8	Сонливость	4	10,3
Гиперемия зева	30	76,9	Миалгия	4	10,3
Вялость, адинамия	28	71,5	Обложенность языка	4	10,3
Бледность кожи	19	48,7	Задержка стула	3	7,7
Систолический шум	16	41,0	Диарея	2	5,1
Полиаденит	14	35,9	Сыпь	2	5,1
Склерит, конъюнктивит	14	35,9	Озноб	1	2,6
Гепатомегалия	12	30,8	Боль в животе	1	2,6

При осмотре детей обращали на себя внимание выраженные признаки токсикоза: бледность кожного покрова либо яркая, гиперемизированная окраска лица, шеи, туловища, а также катаральные явления - конъюнктивит, склерит, насморк. В эти сроки существенно страдало самочувствие детей: 71,5% из них были вялы, адинамичны, отказывались от еды. К числу наиболее постоянных симптомов можно отнести изменения в зеве в виде разлитой гиперемии задней стенки глотки, мягкого неба, гипертрофии миндалин, которые отмечались у 76,9% больных. Увеличенные лимфатиче-

ские узлы преимущественно шейной группы пальпировались у 35,9% детей, нередко лимфаденопатия наблюдалась на стороне укуса клеща. К проявлениям общего токсикоза следует причислить и болевой синдром - миалгии, артралгии, боль в животе. В начальном периоде болезни у части детей нарушалась деятельность желудочно-кишечного тракта: снижался аппетит, отмечалась задержка стула, реже - диспепсические расстройства, при этом у 30,8% пальпировалась увеличенная печень, выступающая на 1-3 см из-под края реберной дуги.

В первые дни заболевания при наличии общеинфекционных симптомов у части детей регистрировались отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы: у 61,9% больных отмечалась тахикардия и у 41,0% выслушивался в области верхушки сердца систолический шум.

С развитием токсикоза часто одновременно либо несколько дней спустя у большинства заболевших возникали признаки нарастающей церебральной гипертензии, менингеального синдрома, которые приобретали в последующем ведущее значение в клинике заболевания и определяли тяжесть состояния детей (табл. 5.3.1.2). При менингеальной форме двухволновое течение болезни регистрировалось у 33,3% пациентов, когда именно на второй волне лихорадки появлялись признаки поражения ЦНС.

Среди общемозговых симптомов чаще других наблюдались рвота и головная боль. Головная боль обычно носила разлитой характер, усиливалась при движении глазных яблок, поворотах головы, при шуме и ярком свете, иногда приступ головной боли сопровождался головокружением. Рвота была отмечена у 71,8% детей, у большей части из них она повторялась многократно, обычно более 3 раз, а у каждого четвертого ребенка не превышала трех раз. Нередко характерной была поза больных: дети предпочитали лежать на боку, с подтянутыми к животу ногами и закрытыми глазами.

Таблица 5.3.1.2

**Клинические признаки синдрома поражения ЦНС
при менингеальной форме клещевого энцефалита**

Клинические симптомы	n	%	Клинические симптомы	n	%
Головная боль	38	94,9	Общая мыш. гипотония	4	10,6
Менингеальный ком-кс:	31	79,5	Вегетативные нарушения	4	10,6
полный	5	12,8	Гипотония мышц пл. пояса	4	10,6
диссоциированный	26	66,7	Мозжечковые расстр-ва	3	7,7
Рвота:	28	71,8	Головокружение	2	5,2
повторная	10	25,6	Угнетение брюшн. рефл.	1	2,6
многократная	18	46,2	Боль в глазных яблоках	1	2,6
Горизонтальный нис-гм	16	41,0	Анизорефлексия	1	2,6
Гиперрефлексия	10	25,6	Гипорефлексия	1	2,6
Парезы мышц ЧМН:					
7 пара по цетр. типу	5	12,8			
3 пара	2	5,1			
12 пара	1	2,6			

При выраженной внутричерепной гипертензии у 41,0% детей определялся горизонтальный нистагм, у 25,6% - равномерное повышение сухожильных рефлексов, у 20,5% - отклонения со стороны ЧМН (чаще глазодвигательного и лицевого), диффузная мышечная гипотония, у 10,3% больных отмечалась гипотония мышц плечевого пояса без снижения силы и сухожильных рефлексов верхних конечностей, у 7,7% детей регистрировались отклонения при выполнении координаторных проб и у 2,6% были угнетены брюшные рефлексы. Следует подчеркнуть, что эти нарушения в большинстве своем имели нестойкий, преходящий характер, тенденцию к быстрому обратному развитию. В этот период возникали и расстройства вегетативной нервной системы: у 15,4% отмечалась гиперемия кожи лица, у 10,3% - гипергидроз ладоней и стоп. Уровень АД у большинства больных

соответствовал показателям возрастной нормы, хотя у 40,7% регистрировалась артериальная гипотония и только у 3,7% детей - артериальная гипертония.

Таким образом, в начальном периоде менингеальной формы КЭ можно выделить следующие ведущие симптомы, определяющие клинику болезни: лихорадка, головная боль, менингеальный комплекс, рвота, гиперемия слизистой зева. Эти признаки встречались в дебюте инфекции наиболее часто, сочетание их позволяет заподозрить заболевание.

Острый период болезни в целом протекал благополучно. Обычно к 10 дню состояние детей было удовлетворительным. Общеинфекционные симптомы у подавляющего большинства больных наблюдались в течение $10,2 \pm 1,0$ дней. Катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей исчезали к 3-7 дню. Лихорадочный период при менингеальной форме продолжался в среднем $8,8 \pm 0,5$ дня в случае непрерывного типа лихорадки. Колебания лихорадочного периода были значительными, самый короткий не превышал 3 дня, а самый продолжительный составлял 17 дней: до 7 дней температура была повышенной у 20,5%, 7 - 9 дней - 28,2%, 10 - 11 дней - 15,4%, примерно у трети больных - еще длительнее. При 2-х волновом варианте болезни нормализация температуры наступала в сроке от 6 до 17 дней.

Общемозговые симптомы, такие как, рвота и головная боль, были кратковременны. Рвота наблюдалась в среднем 1-2 дня, в течение 3-5 дней отмечалась только у 5,1% больных и как исключение у одного ребенка не прекращалась в течение 6 дней. Жалобы на головную боль обычно предъявляли дети на протяжении 4-7 дней, а у каждого четвертого ребенка она сохранялась более длительное время, а именно 8-11 дней, иногда 14-18 дней. Менингеальные симптомы определялись у больных от 4 до 26 дней. Длительность основных симптомов при данной форме КЭ представлена в табл. 5.3.1.3.

Таблица 5.3.1.3

**Длительность клинических симптомов
при менингеальной форме клещевого энцефалита у детей**

Клинические симптомы	Длительность симптомов в днях				
	n	M	m	min	max
Лихорадка	39	8,8	0,5	3	17
Головная боль	38	6,1	0,5	1	18
Менингеальные симптомы	31	10,2	0,9	4	26
Рвота	28	1,9	0,2	1	6
Синдром токсикоза	39	10,3	0,9	3	30
Неврологические симптомы	39	8,4	0,7	1	20

Итак, для менингеальной формы КЭ характерно гладкое течение острого периода болезни: лихорадочный период продолжался 8 дней, общемозговые симптомы регрессировали в течение 2-6 дней, менингеальный комплекс был отрицательным к 10 дню от начала нейроинфекции.

5.3.2 Оценка результатов инструментального обследования

Состояние ликвородинамики головного мозга по данным ЭХОЭГ изучено у 34 детей. При анализе полученных данных установлено, что умеренные признаки развития внутричерепной гипертензии регистрировались практически у половины больных (47,1%), в то время как наиболее выраженные проявления церебральной гипертензии отмечались у трети обследованных (32,3%), что в 3 раза чаще, чем при лихорадочной форме ($p < 0,05$). Только у пятой части детей (20,6%) на остроте болезни параметры ЭХОЭГ соответствовали норме. Размеры 3-его желудочка составляли $7,14 \pm 0,16$ мм, боковые желудочки мозга увеличивались в размерах одинаково: правый - до $2,57 \pm 0,1$ и левый - до $2,5 \pm 0,09$ мм.

Рентгенография черепа была сделана 13 больным. Удельный вес краниограмм, имеющих отклонения от нормы, составил 84,6%, что в 2,5 раза

чаще по сравнению с лихорадочной формой ($p < 0,05$). Осмотр глазного дна проведен у 8 чел. Данные офтальмоскопии, соответствующие норме, регистрировались в 62,5% случаев.

Очевидно, степень ликворной гипертензии при менингеальной форме оказалась более выраженной, нежели при лихорадочной форме КЭ. Следует отметить, что у 79,4% детей болезнь сопровождалась отчетливыми расстройствами гемо- и ликворообращения головного мозга. Как показали рентгенографические исследования, нейроинфекция в большинстве случаев развивалась при наличии в анамнезе сформированной гипертензии, что, безусловно, влияло на течение заболевания и определяло проницаемость гематоэнцефалитического барьера.

Методом ЭМГ обследовано 14 чел., из них отклонений не установлено у 57,1% пациентов. Второй тип БА наблюдался у 6 больных (42,9%) и только с мышц нижних конечностей (икроножных и задней группы мышц бедра). По нашим данным, при менингеальной форме КЭ не отмечалось электрофизиологических и клинических признаков поражения двигательных мотонейронов спинного мозга, регистрируемых с мышц верхних конечностей.

Состояние функциональной активности головного мозга оценивалось по результатам ЭЭГ, записанным в остром периоде КЭ у 8 больных. У 87,5% обследованных отмечены легкие диффузные изменения регуляторного характера, с раздражением мозга, асимметрией α -ритма, дизритмией и дезорганизованным типом ЭЭГ. Локальной патологической активности и признаков снижения порога судорожной готовности у обследованных детей нами не обнаружено.

Следовательно, полученные данные ЭЭГ, свидетельствовали о наличии легких диффузных изменений в ЦНС, присущих менингеальной форме.

Оценка результатов ЭКГ в остром периоде болезни проведена у 22 детей. Исследования показали, что для большей части заболевших было характерно нарушение ритма, определяемого у 81,8% детей. Обычно реги-

стрировалась синусовая аритмия с тенденцией к брадикардии (36,4%), одинаково часто - синусовая тахикардия (22,7%) и выраженная синусовая аритмия (22,7%). Нарушение сократительной способности миокарда отмечено у 13,6%, умеренные признаки перегрузки левых отделов сердца описаны у 9,1% , диффузные изменения миокарда регистрировались у 27,3% больных. Последний признак может служить достоверным отличием по частоте нарушений со стороны сердца при менингеальной и лихорадочной формах ($p < 0,05$).

Итак, при менингеальной форме КЭ наиболее часто по данным ЭКГ отмечались нарушения сердечного ритма. Для данной формы в отличие от лихорадочной более характерно присутствие отклонений со стороны сердечной мышцы метаболического характера.

5.3.3 Характеристика периферической крови, ликвора, гормонального фона и КОС

Результаты гемограммы изучены у 39 больных менингеальной формой клещевого энцефалита в двух возрастных группах: с 3 до 7 лет и с 8 до 14 лет. Наиболее характерные отклонения в анализах крови (табл. 5.3.3.1) регистрировались у детей дошкольного возраста в начале заболевания (1-10 день) - лейкоцитоз, нейтрофилез, моноцитоз, лимфопения, ускорение СОЭ. У больных старше 8 лет количество лейкоцитов сразу соответствовало возрасту, а в сроке 31-40 день, на втором месяце болезни, наблюдалась лейкопения ($p < 0,05$). С первых дней в формуле крови преобладали нейтрофилы ($p < 0,05$), абсолютное содержание лимфоцитов уменьшалось в 1,5 раза ($p < 0,001$), а количество моноцитов не отличалось от нормы, СОЭ была ускоренной в среднем до $25,47 \pm 3,06$ мм/час. Начиная с 11-20 дня нейтрофилез быстро сменялся на нормоцитоз, а в дальнейшем - на нейтропению.

Таблица 5.3.3.1

Характеристика периферической крови при менингеальной форме заболевания

Возраст	№	n	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
3-7 лет	1	12	9,15*	0,45	0,18	0,07	5,87*	0,72	2,42*	0,31	0,62*	0,07	25,50*	3,1
	2	10	7,76	0,94	0,19	0,06	4,64	1,02	2,54*	0,26	0,35	0,1	16,1	5,04
	3	12	6,49	0,37	0,28	0,05	3,43	0,32	2,47*	0,21	0,30	0,05	15,67	3,07
	4	7	6,41	0,72	0,31	0,07	2,56	0,53	3,20	0,42	0,29	0,05	12,57	2,73
	7	5	5,92	0,38	0,29	0,03	3,02	0,55	2,33	0,43	0,25	0,08	7,00	1,10
	8	5	6,50	0,50	0,26	0,1	2,46	0,49	3,56	0,39	0,18*	0,03	7,60	2,2
	9	3	5,67*	0,52	0,13*	0,01	2,35	0,58	2,96	0,48	0,18*	0,03	6,33	0,67
8-14 лет	1	17	7,51	0,98	0,06*	0,02	5,42*	0,96	1,60*	0,13	0,36	0,06	25,47*	3,06
	2	21	7,00	0,65	0,24	0,06	4,20	0,68	2,05*	0,18	0,45	0,06	19,05*	2,58
	3	17	6,03	0,38	0,25	0,07	3,27	0,43	2,06*	0,2	0,42	0,06	17,12*	2,83
	4	11	4,92*	0,38	0,23	0,06	2,30	0,29	2,13*	0,19	0,23	0,05	10,55	1,48
	7	8	5,66	0,46	0,36	0,1	2,82	0,32	2,11*	0,26	0,35	0,08	9,50	2,7
	8	7	5,04*	0,50	0,34	0,1	2,19*	0,29	2,15*	0,2	0,24	0,05	6,71	0,7
	9	8	5,91	0,48	0,22	0,06	3,32	0,47	2,03*	0,2	0,29	0,06	6,38	0,8

* - достоверные различия при сопоставлении параметров периферической крови больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Самые длительные по времени изменения наступали в лимфоцитарном спектре, содержание лимфоцитов не восстанавливалось до показателей здоровых детей в течение 40 дней. Изменения в картине крови, сложившиеся в остром периоде, отчетливо прослеживались на этапах реабилитации.

Следовательно, менингеальная форма КЭ протекала на фоне снижения количества лимфоцитов периферической крови, особенно среди детей старшего возраста, 8-14 лет. Для этой формы только в первые дни развития инфекции (1-10 день) характерны нейтрофилез, моноцитоз, ускорение СОЭ. Лейкоцитоз встречался не всегда и лишь у детей 3-7 лет. Гематологические сдвиги у большинства пациентов, перенесших эту инфекцию, сохранялись длительно, на протяжении 1 года диспансеризации.

В остром периоде болезни СМЖ при менингеальной форме КЭ характеризовалась нейтрофильным плеоцитозом и повышением белка. Динамика ликворологических данных представлена в таблице 5.3.3.2.

Таблица 5.3.3.2

Характеристика состава спинно-мозговой жидкости
при менингеальной форме заболевания

№ иссл.	n	Цитоз		Нейтрофилы %	Белок	
		М	m		М	m
1	26	154,27	22,77	53,81	486,80	42,53
2	23	76,30	19,28	33,70	441,13	36,27
3	26	64,12	14,70	12,69	405,88	39,10
4	21	21,95	2,23	8,48	336,33	31,43
5	5	11,00	2,00	0,00	235,00	53,46

Санация СМЖ у большинства детей наступала медленно: на 41-50 день болезни у всех детей клеточный состав ликвора и содержание белка соответствовали норме.

Для всех форм, протекающих с поражением ЦНС, включая менингеальную, изменения в параметрах КОС по своей картине полностью совпадали. В остром периоде болезни у детей отмечалось повышение pCO_2 , ВВ и TCO_2 , изменения носили компенсированный характер (табл. 5.3.3.3).

Таблица 5.3.3.3

Характеристика КОС при менингеальной форме заболевания

п	рН		pCO_2		BE		ВВ		TCO_2	
	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
8	7,41	0,00	40,36*	1,00	1,28	0,42	49,3*	0,43	26,34*	0,59

*- достоверные различия при сопоставлении КОС у больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Нами проведена оценка средних значений ТТГ, $сТ_3$, $сТ_4$ и кортизола у больных менингеальной формой КЭ независимо от сроков обследования (табл. 5.3.3.4). Отклонения гормонального фона, как видно из таблицы, показанной ниже, прежде всего касались уровня $сТ_3$ и $сТ_4$. В процессе развития инфекции у большинства больных в отличие от здоровых детей повышалось в 1,3 раза содержание гормонов щитовидной железы ($p < 0,02$). Сравнение уровня гормонов при менингеальной форме с другими позволило выявить достоверные различия только в количестве ТТГ. Уровень ТТГ при менингеальной форме, по нашим данным, совпадал с нормой, но был существенно ниже уровня, отмеченного при менингоэнцефалитической форме ($p < 0,01$).

Таблица 5.3.3.4

Характеристика эндокринного профиля при менингеальной форме клещевого энцефалита у детей

п	ТТГ		$сТ_3$		$сТ_4$		Кортизол	
	М	м	М	м	М	м	М	м
18	1,72	0,20	6,89*	0,60	19,05*	1,06	361,83	25,92

*- достоверные различия при сопоставлении уровня гормонов у больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Таким образом, для острого периода менингеальной формы КЭ характерно повышение в сыворотке крови свободного тироксина и трийодтиронина.

5.3.4 Состояние иммунитета при менингеальной форме

Результаты динамического иммунологического обследования больных менингеальной формой КЭ представлены в табл.5.3.4.1, достоверных возрастных различий нами не установлено.

В остром периоде заболевания (1-60 день) отмечалось снижение абсолютного количества Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов ($p < 0,05$), эти показатели не достигали уровня здоровых детей в течение 12 мес. реабилитации.

В гуморальном звене иммунитета прослеживались те же тенденции, что и при других формах, уровень Ig A, Ig M, Ig G соответствовал норме. Содержание Ig E превышало уровень здоровых детей уже к 30 дню болезни и не восстанавливалось до нормативных значений весь период диспансеризации ($p < 0,05$). Концентрация ЦИК в сыворотке крови была на всех этапах обследования сниженной, а комплемента - повышенной по сравнению с нормой ($p < 0,05$).

При оценке параметров фагоцитоза отмечено, что его активность (АФ) была повышена практически весь острый период и период реабилитации ($p < 0,05$). В сроке 6 мес. диспансеризации у детей наблюдалось снижение фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, НСТ- теста и к 12 мес. завершенности фагоцитоза ($p < 0,05$).

Таким образом, при менингеальной форме у детей регистрируются отклонения клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета, совпадающие с общими закономерностями формирования иммунного ответа при КЭ. Эти изменения, как правило, выявляются в дебюте заболевания и, в дальнейшем, регистрируются в периоде ранней и поздней реабилитации.

Таблица 5.3.4.1

Характеристика параметров иммунитета у больных менингеальной формой клещевого энцефалита

№	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НС Т		ЦИК		Комп	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	17	0,77*	0,12	0,09*	0,02	0,45*	0,07	0,32*	0,06	11,94*	2,43	60,06*	5,84	55,19*	1,97
2	20	0,81*	0,10	0,11*	0,02	0,51*	0,06	0,30*	0,05	13,15*	2,78	73,42	11,31	51,98*	1,48
3	18	0,61*	0,07	0,09*	0,01	0,41*	0,05	0,20*	0,03	14,71*	2,79	50,35*	6,00	52,59*	1,60
4	12	0,86*	0,13	0,11*	0,02	0,56*	0,09	0,29*	0,05	23,67	5,44	39,75*	4,75	51,88*	1,05
5	5	0,87*	0,25	0,06*	0,01	0,49*	0,15	0,38	0,15	13,33*	4,48	54,67*	11,85	48,03	3,17
7	13	0,81*	0,10	0,07*	0,02	0,54*	0,09	0,27*	0,03	16,50	2,60	43,62*	7,53	48,12	1,76
8	12	0,89*	0,14	0,10*	0,02	0,67*	0,11	0,22*	0,03	12,91*	2,91	38,58*	4,71	43,58	1,83
9	11	0,88*	0,14	0,12*	0,03	0,60*	0,10	0,27*	0,05	17,60	4,86	43,70*	8,54	47,80	1,46

Таблица 5.3.4.1 (продолжение)

№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	17	11,38	0,96	1,39	0,23	1,28	0,28	134,9	54,79	87,0	5,14	11,0	1,49	9,69	1,33	0,38	0,04	350,29	72,01
2	20	11,90	1,10	1,39	0,18	1,16	0,17	77,77	27,67	90,8*	3,29	10,9	0,58	9,87	0,64	0,33	0,03	304,50	55,0
3	18	11,12	0,80	1,22	0,12	0,97	0,13	142,5*	48,42	95,5*	2,25	10,2	1,68	9,73	1,69	0,29*	0,01	266,0	37,19
4	12	12,33	1,02	1,27	0,19	1,25	0,25	126,7*	40,66	87,3*	1,76	9,15	1,81	8,55	1,06	0,26*	0,01	178,5*	14,5
5	5	16,83	5,13	0,80	0,20	1,67	0,92	116,17	44,67	87,0*	1,55	9,0	1,88	8,46	1,03	0,33	0,01	243,77	36,0
7	13	9,16	0,99	1,11	0,12	1,03	0,15	95,77*	24,20	89,6*	2,85	9,48	1,06	8,60	1,07	0,33	0,01	252,60	35,34
8	12	10,19	0,92	1,05	0,22	0,9*	0,07	110,6*	28,24	80,70	6,15	7,4*	0,91	6,28*	0,99	0,41	0,07	229,50	50,34
9	11	11,58	1,11	1,17	0,13	1,01	0,14	98,65*	27,35	89,0*	2,70	10,5	2,20	10,0	2,22	0,30*	0,01	279,44	78,85

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($<0,05$)

Высокое содержание комплемента, Ig E, низкий уровень ЦИК подтверждают участие иммунокомплексного механизма, антител реагинового типа в патогенезе заболевания.

Динамика накопления специфических антител показана в таблице 5.3.4.2. По результатам скрининговой оценки серологических тестов крови выявлено, что у 65,4% заболевших менингеальной формой КЭ, Ig M определяются на 1-10 день от начала инфекции, это в 3 раза чаще, чем при лихорадочной форме ($p < 0,05$).

Таблица 5.3.4.2

Частота обнаружения специфических Ig M в сыворотке крови больных при менингеальной форме клещевого энцефалита

№. иссл	Всего обсл.	Наличие Ig M		№. иссл	Всего обсл.	Наличие Ig M	
		n	%			n	%
1	26	17	65,4	5	5	0	0
2	29	26	89,7	7	11	2	18,2
3	23	19	82,6	8	11	2	18,2
4	17	11	64,5	9	10	2	20,0

При повторном исследовании (11-20 день) по наличию Ig M диагноз удалось подтвердить у 89,7% пациентов. Дальнейшее обследование демонстрировало уменьшение концентрации антител, их количество в период ранней реабилитации составило 18,2%, что в 5 раз ниже по сравнению с максимальным уровнем ($p < 0,001$). Из таблицы 5.3.4.3 следует, что пик Ig M регистрировался у больных менингеальной формой на 11-20 день и сохранялся на этом уровне в течение 30 дней. В последующем отмечалось снижение титра Ig M, однако у каждого пятого из числа обследованных антитела обнаруживались через 12 мес. после болезни. Важно отметить, что стартовое содержание Ig M при данной форме было в 4 раза, а АГА в 2,5 раза выше по сравнению с лихо-

радочной ($p < 0,05$). Антигеммагглютинины достигали пика на 11-20 день и на протяжении 40 дней удерживались на прежнем уровне. В катамнезе содержание этих антител было минимальным, составляя через 1 и 2 года наблюдения титр 1:10. Концентрация Ig G в сыворотке крови, как и при других формах, повышалась до максимальных значений только в период катамнестического обследования. К 1 году диспансеризации Ig G достигали уровня 1:80, оставаясь этом уровне через 2 года реабилитации.

Таблица 5.3.4.3

Содержание специфических Ig M в сыворотке крови больных
менингеальной формой клещевого энцефалита

№ иссл.	n	Ig M		Ig G		РТГА	
		M	m	M	m	M	m
1	26	2,31	0,70	1,42	0,54	2,92	0,36
2	29	3,38	0,70	2,45	0,60	3,83	0,30
3	23	3,39	0,77	3,96	0,75	3,70	0,35
4	17	1,65	0,76	3,41	0,84	3,82	0,56
5	5	0,00	0,00	4,00	1,70	3,20	0,97
7	11	1,00	0,67	6,00	0,65	2,00	0,60
8	11	1,18	0,80	2,73	0,95	1,45	0,71
9	10	1,00	0,67	3,90	1,11	1,00	0,42

Итак, с помощью ИФА диагноз менингеальной формы КЭ удастся установить у 89,7% больных в течение 20 дней от начала заболевания. Исследования доказали, что уровень специфического иммунитета при данной форме всегда выше, чем при лихорадочной. После перенесенного заболевания у детей определялся постинфекционный иммунитет в течение 2-х лет, соответствующий титру Ig G 1:80 и АГА - 1:10, совпадающий по содержанию с титром реконвалесцентов лихорадочной формы. Каждый пятый ребенок, заболевший менингеальной формой, через 1 год после КЭ имел в сыворотке крови специфические Ig

М, что подтверждало риск трансформации менингеальной формы в хроническую форму КЭ.

5.3.5 Иходы менингеальной формы болезни

Среди наблюдаемых нами реконвалесцентов КЭ 21 ребенок перенес менингеальную форму заболевания. В ранние сроки реабилитации (3 мес.) было осмотрено 13 детей, большинство из которых (69,2%) предъявляли жалобы на раздражительность, плаксивость, повышенную утомляемость и т.д. При дальнейшем наблюдении, через 6 мес. после болезни церебрастенический синдром регистрировался у 69,2% пациентов. В отдаленные сроки периода реабилитации спустя 1 и 2 года после перенесенного КЭ церебрастения сохранялась у 8 из 15 осмотренных пациентов (53,3%).

При клиническом наблюдении реконвалесцентов в различные сроки диспансеризации преобладали отклонения со стороны ЦНС функционального характера: через 3 мес. они регистрировались у 69,2%, а через 1-2 года - у 66,7%. Причем, в период поздней реабилитации у трети пациентов (33,3%) патологии нервной системы не определялось, у остальных регистрируемые отклонения носили нестойкий, преходящий характер. Тяжелых органических повреждений нервной системы в анамнезе нами не выявлено.

Значит, после менингеальной формы болезни на протяжении 2-х лет у половины детей сохранялась церебрастения на фоне функциональных отклонений со стороны нервной системы. По результатам диспансерного наблюдения выздоровление наступало у 33,3% реконвалесцентов менингеальной формы КЭ.

С помощью метода ЭХОЭГ внутричерепная гипертензия в первые месяцы диспансеризации выявлялась у 6 из 7 обследованных детей (85,7%). В дальнейшем, нарушения ликвородинамики носили компенсированный характер. Через 6 мес. после болезни изменения по данным ЭХОЭГ отмечались у 6 из 10 чел.(60,0%), а спустя 1-2 года - только у 3 из 8 пациентов (37,5%). Обследование реконвалесцентов менингеальной формы методом ЭМГ показало, что 2-ой

тип определялся в начале диспансеризации у половины детей (50,0%), к 12-24 мес. - лишь у трети (33,3%). По результатам ЭЭГ нами установлено, что у всех детей, переболевших менингеальной формой, через 2 года отмечались отклонения на ЭЭГ, однако в подавляющем большинстве (75,0%) они носили диффузный характер и только у 2 из 8 обследованных детей (25,0%) обнаруживались условные феномены снижения порога судорожной готовности.

Итак, результаты электрофизиологического обследования реконвалесцентов менингеальной формы согласуются с клиническими данными. В поздний восстановительный период болезни у 53,3% детей сохранялся церебрастенический синдром при наличии у 66,7% пациентов минимальных отклонений со стороны ЦНС. Стойкий церебрастенический синдром объяснялся наличием у 75,0% реконвалесцентов диффузных нарушений биоэлектрической активности головного мозга и наличием у 37,5% детей признаков внутричерепной гипертензии.

5.4 Клинико-лабораторная характеристика и исходы очаговых форм клещевого энцефалита

5.4.1 Клинические особенности очаговых форм болезни

Сопоставлена клиническая картина острого периода больных менингеальной (39 чел.) и очаговыми формами КЭ (66 чел.).

Прежде всего в сравниваемых группах оказались различными сроки инкубационного периода: больные очаговыми формами имели более короткий период инкубации, составивший $6,4 \pm 0,8$ дней по сравнению с детьми, заболевшими менингеальной формой, - $10,9 \pm 2,0$ дней ($p < 0,05$). Очевидно, чем тяжелее форма болезни, тем короче инкубационный период КЭ. Эта закономерность прослеживается и в оценке состояния пациентов, поступающих в стационар. Среди больных очаговыми формами оказался в 10 раз выше коэффициент тяжести - 50,0% против 5,1% ($p < 0,001$).

Общеинфекционные симптомы, как показали исследования, в обеих группах были представлены одинаково часто, поэтому достоверных различий нами не обнаружено. Заболевание во всех случаях начиналось остро, с лихорадки, вялости, адинамии. Однако у больных очаговыми формами среди ранних признаков заболевания в 3 раза чаще отмечалась сонливость детей в отличие от больных менингеальной формой ($p < 0,05$). Следует подчеркнуть, что двухволновое течение КЭ регистрировалось при очаговых формах в 42,4% случаев.

Среди клинических симптомов поражения ЦНС в сопоставляемых группах многие признаки встречались одинаково часто. Однако у больных очаговыми формами в 2 раза чаще отмечалось повышение сухожильных рефлексов ($p < 0,001$), в 4 раза чаще - мозжечковые расстройства и парезы ЧМН ($p < 0,001$). У детей, страдающих менингеальной формой, нами не были зарегистрированы такие очаговые неврологические симптомы, как судороги, расстройство сознания, двигательные нарушения, патологические рефлексы. Эти симптомы были характерны только для больных с очаговыми формами КЭ ($p < 0,001$), что свидетельствовало о непосредственной заинтересованности мозговых структур. При сопоставлении этих двух групп не оказалось различий и по степени выраженности признаков церебральной гипертензии, менингеальных симптомов: головная боль, рвота, менингеальный комплекс, горизонтальный нистагм у всех больных встречались с одинаковой частотой. Наиболее характерные различия были получены при сравнении длительности ведущих клинических симптомов (табл. 5.4.1.1; рис. 17).

Итак, несмотря на сходство клинической картины менингеальной и очаговых форм, имеются отчетливые различия по срокам инкубационного периода, тяжести поражения нервной системы и длительности ведущих симптомов болезни.

Клинические особенности течения менингеальной и очаговых форм клещевого энцефалита у детей

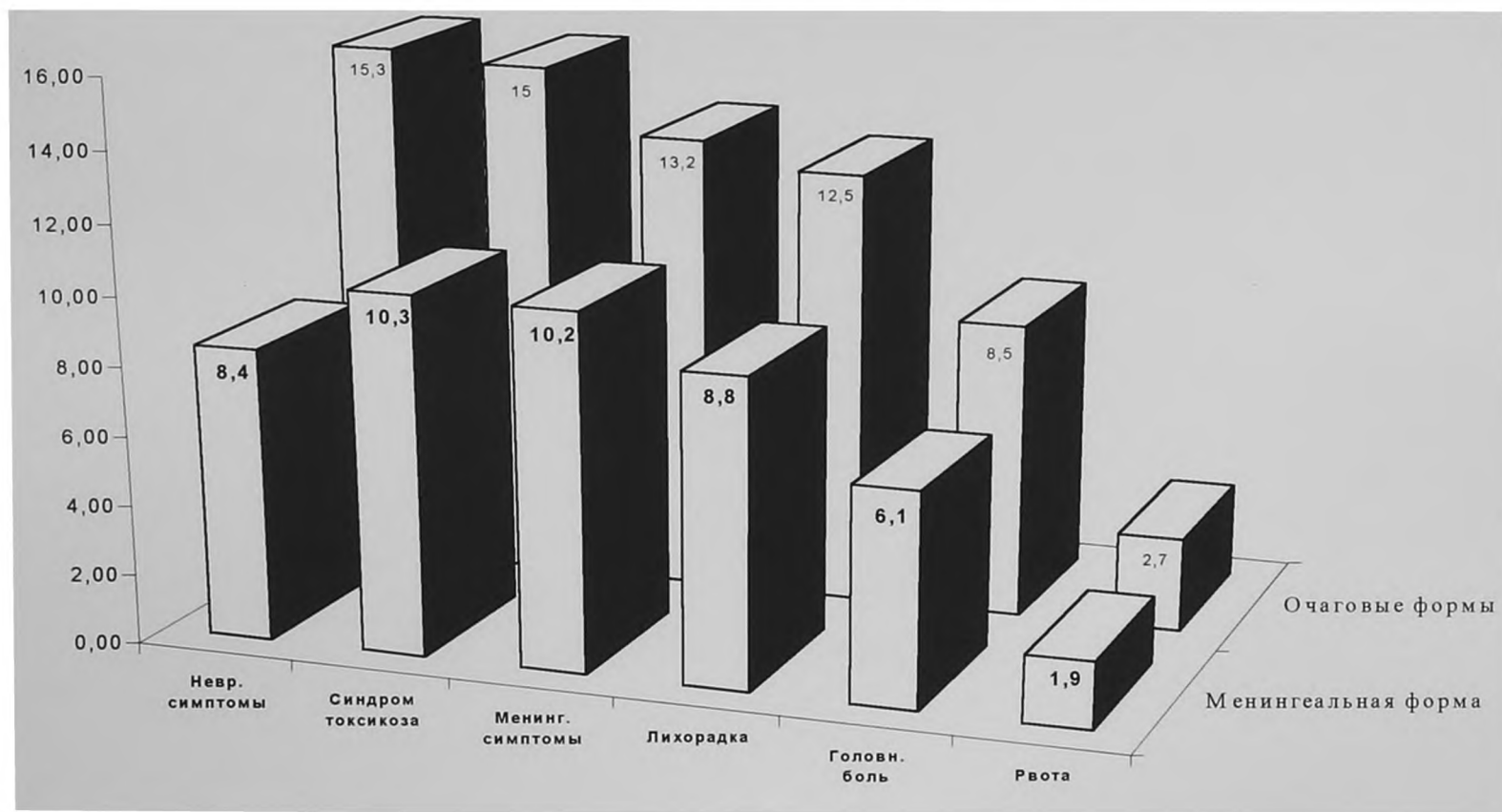


Рис. 19

Клиника очаговых формах КЭ у детей отличалась большей длительностью общеинфекционных, менингеальных, общемозговых и неврологических симптомов по сравнению с менингеальной формой, что определяло особенности течения острого периода заболевания.

Таблица 5.4.1.1

Длительность ведущих симптомов болезни при менингеальной и очаговых формах клещевого энцефалита у детей

Клинические симптомы	Длительность симптомов и формы болезни						
	Менингеальная			Очаговые			p
	n	M	m	n	M	m	
Лихорадка	39	8,8	0,5	66	12,5	0,9	<0,001
Головная боль	38	6,1	0,5	60	8,5	0,8	<0,01
Рвота	28	1,9	0,2	38	2,7	0,3	<0,05
Менингеальные с-мы	31	10,2	0,9	44	13,2	0,9	<0,05
Синдром токсикоза	39	10,3	0,9	66	15,0	0,9	<0,001
Неврологические с-мы	39	8,4	0,7	66	15,3	1,3	<0,001

5.4.2 Анализ результатов электрофизиологических исследований

Состояние ликвородинамики головного мозга оценивалось по результатам ЭХОЭГ, выполненным у 60 больных. При сравнении степени выраженности церебральной гипертензии нами установлено, что при очаговых формах у 83,3% детей в остром периоде КЭ наблюдалась внутричерепная гипертензия: у половины из них изменения имели умеренный и у трети - резко выраженный характер. Яркая выраженная церебральная гипертензия одинаково часто регистрировалась при менингеальной и очаговых формах ($p > 0,05$), то при лихорадочной форме, по сравнению с очаговыми, она встречалась в 3 раза реже ($p < 0,01$). Размеры 3-его желудочка, как показали исследования, не зависели от формы болезни ($p > 0,05$), составляя в среднем $7,38 \pm 0,14$ мм. Боковые желудочки мозга

(правый и левый) оказались тоже равных размеров - $2,32 \pm 0,05$ мм и не имели при изучаемых формах достоверной разницы.

Рентгенография черепа, сделанная 29 детям в период клинических проявлений заболевания, указывала на наличие у преобладающего большинства из них (65,5%) хронического гипертензионного синдрома и только у трети больных краниограммы соответствовали норме. Глазное дно осматривалось у 31 пациента, в 77,4% случаев определялась нормальная офтальмоскопическая картина. Достоверных различий по частоте обнаруженных отклонений при очаговых формах по сравнению с другими нами не выявлено ($p > 0,05$).

Исследование БА мозга проведено у 31 пациента, при этом отклонения ЭЭГ были обнаружены у 96,8% детей, на фоне дезорганизации и дизритмии доминировали изменения диффузного характера (64,5%) и у каждого четвертого ребенка отмечались локальные нарушения БА нейрональных структур (25,8%) в виде фокуса патологической активности, условных феноменов снижения порога судорожной готовности, встречавшихся в 5 раз чаще при очаговых формах КЭ по сравнению с менингеальной ($p < 0,001$).

Из числа больных очаговыми формами КЭ 49 чел. обследованы в остром периоде инфекции с помощью глобальной ЭМГ. Второй тип БА с мышц верхних конечностей регистрировался у 75,5% детей, что характерно именно для очаговых форм болезни ($p < 0,001$). Описания ЭМГ, соответствующие норме, наблюдались в 3 раза реже по сравнению с менингеальной формой КЭ ($p < 0,01$).

По заключениям ЭКГ, выполненным у 51 пациента, удалось установить, что отклонения ритма сердечных сокращений при очаговых формах регистрировались также часто, как и при других - 90,2% ($p > 0,05$): выраженная аритмия наблюдалась у 43,1%, синусовая аритмия с тенденцией к тахикардии - у 25,5%, чаще всего у детей отмечалась синусовая аритмия с тенденцией к брадикардии - 43,1%. Изменения со стороны миокарда были выявлены у 29,4% больных, причем, при менингеальной форме частота этого признака была такой же ($p > 0,05$),

зато по сравнению с лихорадочной формой в 4,8 раза чаще ($p < 0,001$). Такие проявления ЭКГ, как преобладание электрической активности отделов сердца, перегрузка их, удлинение систолы желудочков встречались при очаговых и менингеальной формах одинаково часто ($p > 0,05$), хотя достоверно чаще при очаговых в отличие от лихорадочной ($p < 0,05$). Кроме того, ЭКГ-признаки в виде блокады правой ножки пучка Гиса оказались более характерны для острого периода очаговых форм КЭ, нежели для менингеальной и лихорадочной форм ($p < 0,05$).

Таким образом, нарушения ликродинамики головного мозга на остrote заболевания присутствовали при всех формах КЭ, однако более значительные расстройства церебральной гипертензии были характерны для менингеальной и очаговых форм. Несмотря на диффузный характер поражения вещества головного мозга, свойственного в целом КЭ, более грубые нарушения ЭЭГ были типичны для очаговых форм заболевания. ЭМГ-признаки, свидетельствующие о заинтересованности передних рогов шейного утолщения спинного мозга, с наибольшей частотой регистрировались при очаговых формах КЭ. И наконец, регистрируемые отклонения со стороны сердечно-сосудистой системы по данным ЭКГ, подтверждают, что в большей мере они присущи всем формам, протекающим с заинтересованностью ЦНС, а именно, для менингеальной и очаговых форм. Это касается не только расстройств ритма сердечных сокращений, но и нарушений сократительной функции миокарда, состояния сердечной мышцы и, отчасти, его проводящей системы.

5.4.3 Состояние периферической крови, ликвора, гормонального фона и КОС при очаговых формах

Анализ гемограмм при менингоэнцефалитической, полиомиелитической, энцефалитической, полиоэнцефалитической формах показал, что принципиальных различий в характеристике крови при этих формах КЭ не выявлено ($p > 0,05$). Общие закономерности, свойственные заболеванию в целом, просле-

живаются при каждой из них. Более высокий стартовый уровень гематологических показателей отмечен при менингоэнцефалитической форме. В частности, количество лейкоцитов, нейтрофилов, моноцитов в 2 раза превышало норму, хотя в дальнейшем происходило стремительное снижение всех показателей. Ниже приводятся результаты исследования периферической крови у 66 больных с очаговыми формами (табл. 5.4.3.1).

Таким образом, наиболее значительные сдвиги в периферической крови при очаговых формах КЭ происходят у детей 8-14 лет, в основном, с 1 по 20 день заболевания. При сравнении стартового уровня лимфоцитов у пациентов 3-7 и 8-14 лет нами получены достоверные различия ($p < 0,001$), свидетельствующие о том, что лимфопения была более выраженной у больных старшего возраста. В динамике заболевания, на 11-20 день, эта разница сохранялась ($p < 0,05$). Начиная с третьей недели инфекции, намечались отчетливые положительные тенденции к нормализации всех показателей. При катamnестическом обследовании реконвалесцентов очаговых форм КЭ у большинства из них происходит восстановление параметров периферической крови до возрастной нормы.

Развитие воспалительного процесса в ЦНС подтверждали результаты исследования СМЖ при очаговых формах КЭ. С первых дней заболевания у детей наблюдалось значительное повышение числа клеток в ликворе, преимущественно нейтрофильного профиля (52,0%), нарастание белка по сравнению с нормой в 2,5 раза (табл. 5.4.3.2), при нормальном уровне сахара.

Таблица 5.4.3.1

Характеристика параметров периферической крови при очаговых формах заболевания

Возраст	№	n	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
3-7 лет	1	15	9,93	1,71	0,06*	0,03	6,97*	1,62	2,33*	0,26	0,54	0,09	28,47*	3,75
	2	18	7,79*	0,42	0,26	0,06	4,34*	0,52	2,68*	0,17	0,49*	0,05	26,00*	3,14
	3	20	7,90	0,61	0,22	0,05	4,25	0,60	2,95	0,22	0,35	0,05	24,20*	2,69
	4	16	6,41	0,33	0,32	0,09	2,87	0,42	2,86	0,22	0,25	0,02	16,25*	2,09
	5	8	6,16	0,39	0,28	0,07	2,54	0,23	3,00	0,28	0,32	0,05	18,00	4,02
	7	10	6,04	0,44	0,28	0,07	2,33*	0,17	3,12	0,36	0,28	0,05	7,90	1,04
	9	7	6,86	0,54	0,22	0,04	3,51	0,47	2,86	0,25	0,25	0,04	10,14	2,70
8-14 лет	1	30	9,67*	0,75	0,09*	0,03	7,33*	0,72	1,68*	0,16	0,43*	0,04	27,00*	2,58
	2	32	7,69*	0,69	0,10*	0,02	5,08*	0,68	2,16*	0,18	0,39	0,06	19,03*	2,27
	3	26	6,60	0,45	0,18*	0,03	3,38	0,39	2,62	0,24	0,40	0,05	15,85*	2,41
	4	17	5,52*	0,20	0,25	0,05	2,65	0,17	2,33	0,21	0,28	0,05	14,41*	2,30
	5	14	6,02	0,48	0,35	0,09	2,89	0,41	2,42	0,20	0,33	0,05	12,50	2,35
	7	15	5,93	0,39	0,18	0,07	2,61	0,28	2,86	0,21	0,33	0,05	6,73	0,71
	9	13	5,78	0,36	0,17	0,04	2,66	0,26	2,69	0,24	0,26	0,04	6,23	0,79

Таблица 5.4.3.2

Характеристика состава спинно-мозговой жидкости
при очаговых формах болезни

№ иссл.	n	Цитоз		Нейтр. %	Белок		Сахар	
		М	m		М	m	М	m
1	34	192,56	37,93	52,00	557,85	49,46	3,10	0,28
2	41	91,27	12,94	31,49	468,03	34,02	2,68	0,25
3	39	75,62	15,66	19,21	479,87	43,30	3,66	0,32
4	29	34,10	6,14	11,96	346,21	28,95		
5	12	41,50	9,18	26,50	357,08	48,83		
6	8	17,25	4,02	4,63	365,83	63,09		

Анализируя состав ликвора при всех формах КЭ в отдельности следует сказать, что достоверной разницы в стартовых показателях цитоза и содержания белка нами не получено ($p > 0,05$). Сроки санации СМЖ не зависели от формы заболевания.

Изучены параметры КОС при очаговых формах КЭ (табл. 5.4.3.3).

Таблица 5.4.3.3

Характеристика газового состава крови по данным КОС
при различных очаговых формах заболевания

Форма болезни	n	pH		pCO ₂		BE		BV		TCO ₂	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
КЭмэ	3	7,38	0,02	40,80*	0,86	-0,6	1,07	47,33	1,10	24,90*	0,87
КЭп	10	7,43	0,02	37,54	1,56	0,43*	0,63	48,4*	0,64	24,84*	0,58
КЭполио	3	7,5*	0,03	29,63	5,84	1,20	2,43	49,17	2,46	23,03	3,53
КЭэ	11	7,42	0,02	40,41*	1,42	1,61	1,30	50,1*	1,63	27,10*	1,69

* - достоверные различия при сопоставлении результатов КОС больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Рассматривая динамику КОС при отдельных очаговых формах, следует сказать, что более сбалансированные показатели газового состава крови отмечались при полиомиелитической форме, поскольку уровень $p\text{CO}_2$ совпадал с нормативным ($p>0,05$). Сдвиг pH в сторону алкалоза, относительно высокое содержание $p\text{O}_2$ в отличие от других форм было зарегистрировано при полиоэнцефалитической форме. Этот факт объясняется тем, что больные длительное время находились на ИВЛ.

Проанализировано состояние гормонального статуса у больных, страдающих очаговыми формами КЭ (табл. 5.4.3.4).

Таблица 5.4.3.4

Характеристика эндокринного профиля при очаговых формах болезни

№ иссл.	n	ТТГ		СТ ₃		СТ ₄		Кортизол	
		М	m	М	m	М	m	М	m
1	8	1,16	0,27	4,84	0,63	22,08*	1,00	733,50	170,57
2	7	1,61	0,43	5,08	1,05	20,78	3,21	456,00	56,02
3	13	1,97	0,24	5,92	0,35	19,49*	0,88	405,25	29,90
4	17	1,94	0,22	6,76*	0,58	18,16	0,98	345,00*	25,99

*- достоверные различия при сопоставлении уровня гормонов у больных и здоровых детей ($p<0,05$)

Проведенный анализ показал, что у большинства пациентов при очаговых формах болезни отсутствовали изменения в содержании ТТГ. Уровень сТ_3 повышался на 31-40 день, по сравнению с нормой и начальным уровнем ($p<0,02$). Количество сТ_4 оказалось повышенным в течение 30 дней ($p<0,01$), а в дальнейшем снижался по сравнению со стартовым значением в 1,2 раза ($p<0,02$). Главное отличие характеристики гормонального фона при очаговых формах состояло в том, что содержание кортизола в период регресса клинических симптомов болезни оказалось ниже уровня здоровых детей ($p<0,05$). Сопоставле-

ние динамики содержания гормонов при менингеальной и очаговых формах не выявило значимых различий ($p>0,05$).

Очевидно, при очаговых формах болезни отмечено нарушение функции щитовидной железы и надпочечников, что проявилось нарастанием свободного тироксина, трийодтиронина и снижением уровня кортизола.

Изучена характеристика гормонального фона у больных различными очаговыми формами КЭ (табл. 5.4.3.5)

Таблица 5.4.3.5

Характеристика эндокринного профиля
при различных очаговых формах клещевого энцефалита у детей

Форма болезни	n	ТТГ		СТЗ		СТ4		Кортизол	
		М	m	М	m	М	m	М	m
КЭмэ	6	2,75*	0,31	6,66	0,76	18,32	1,02	430,00	28,77
КЭп	27	1,76	0,16	5,99	0,46	19,73*	0,95	395,00	21,35
КЭэ	10	1,38	0,29	6,08	0,45	20,33*	1,51	461,90	99,54

*- достоверные различия при сопоставлении уровня гормонов у больных и здоровых детей ($p<0,05$)

Полиомиелитическая форма болезни, как показали исследования, сопровождалась повышением содержания в сыворотке крови свободного тироксина в 1,3 раза в отличие от нормы ($p<0,01$). Другие параметры гормонального статуса, как правило, совпадали с нормативами здоровых детей. При сопоставлении с другими формами нами установлено различие лишь по уровню ТТГ. Оказалось, что содержание ТТГ в сыворотке крови больных полиомиелитической формой в большинстве случаев не отличалось от нормы и только было ниже уровня, установленного при менингоэнцефалитической форме ($p<0,02$).

Энцефалитическая форма характеризовалась, как и прочие, преимущественным повышением в сыворотке крови концентрации свободного тироксина в 1,3 раза ($p<0,02$) при нормальном содержании остальных параметров гормо-

нального статуса. Отличие состояло лишь в уровне ТТГ по сравнению с менингоэнцефалитической формой ($p < 0,02$).

На основании выполненных исследований нами установлено, что при менингоэнцефалитической форме КЭ отмечен наиболее высокий в отличие от других уровень тиреотропного гормона ($p < 0,02$). Все остальные показатели находились в пределах нормы.

Ввиду малочисленности обследованных из числа больных полиоэнцефалитической формой ($n=2$) нами не сделана статистическая обработка результатов. Однако можно подчеркнуть то, что определены тенденции изменения гормонального фона этой группы детей. Прежде всего, среди этой категории больных отмечался наиболее низкий уровень ТТГ ($0,6 \pm 0,4$ мМЕ/л), что в 2,8 раза ниже уровня здоровых детей ($p < 0,02$) и низкое содержание cT_3 по сравнению с нормой ($p < 0,02$).

Таким образом, нами выявлены единые механизмы гормональных нарушений при КЭ у детей, свидетельствующие о заинтересованности передней доли гипофиза, щитовидной железы. Одной из констант гормонального фона больных необходимо считать повышение содержания свободного тироксина. Эта особенность присуща лихорадочной, полиомиелитической и энцефалитической формам инфекции. Менингоэнцефалитическая форма, одна из всех форм, при которой не наблюдалось отклонений функций щитовидной железы. Однако именно при данной форме регистрировалось повышение уровня ТТГ. Полиоэнцефалитическая форма, как одна из самых тяжелых клинических форм, характеризовалась угнетением функций гипофиза и щитовидной железы.

5.4.4 Характеристика иммунного ответа при очаговых формах клещевого энцефалита

Анализ иммунограмм, выполненных в остром периоде заболевания и на различных этапах реабилитации, продемонстрировал наличие у данной катего-

рии больных общих закономерностей иммунного ответа, свойственных КЭ в целом (табл. 5.4.4.1).

Во-первых, у детей, заболевших очаговыми формами, наиболее выраженные изменения иммунного статуса обнаружены в клеточном звене иммунитета. Стартовые показатели Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов оказались в 2,5-3 раза ниже возрастных норм ($p < 0,001$). В динамике заболевания отмечено нарастание параметров клеточного иммунитета в 2 раза, но ни в периоде выздоровления (31-60 день), ни в периоде ранней (3 мес.) и поздней (6-24 мес.) реабилитации восстановления выявленных отклонений не отмечено. Снижение всех популяций ИКК регистрировалось длительно, в течение 2-х лет диспансерного наблюдения.

Во-вторых, состояние гуморального иммунитета характеризовалось, как и при других формах, стабильным уровнем всех классов иммуноглобулинов - Ig A, Ig M, Ig G на протяжении различных этапов острого периода и реабилитации. Содержание Ig E в первые дни развития инфекции был выше нормативных значений в 4 раза ($p < 0,001$), в дальнейшем, спустя 3 мес. после болезни наблюдалось кратковременное снижение его количества, но в сроке 6 и 12 мес. наблюдения уровень Ig E, по-прежнему, превышал норму.

При очаговых формах КЭ у большинства больных в сыворотке крови концентрация комплемента была повышена в течение 40 дней ($p < 0,05$), количество ЦИК оказалось сниженным на всех этапах обследования ($p < 0,05$), что подтверждало единство патогенетических механизмов развития заболевания.

В третьих, относительно фагоцитарного звена иммунитета важно отметить следующее: в остром периоде при очаговых формах у детей повышалась активность фагоцитоза ($p < 0,05$), более существенные изменения показателей наступали в период катamnестического обследования.

Таблица 5.4.4.1

Характеристика иммунитета у больных очаговыми формами клещевого энцефалита

№	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	26	0,58*	0,08	0,12*	0,03	0,39*	0,06	0,20*	0,03	14,65*	1,86	62,3*	5,77	56,03*	1,46
2	36	0,78*	0,06	0,08*	0,01	0,51*	0,04	0,27*	0,03	17,66	2,30	60,6*	7,86	53,88*	1,51
3	38	0,78*	0,07	0,10*	0,01	0,51*	0,05	0,26*	0,03	12,95*	1,79	60,5*	6,55	53,08*	1,25
4	26	0,82*	0,08	0,11*	0,01	0,54*	0,06	0,27*	0,03	12,12*	2,02	57,0*	6,20	52,98*	2,20
5	17	0,76*	0,10	0,08*	0,02	0,52*	0,07	0,25*	0,04	15,29	5,08	69,37	6,21	48,06	2,68
6	10	0,85*	0,12	0,05*	0,01	0,50*	0,07	0,35*	0,06	9,33*	2,52	70,0	12,92	49,8	2,93
7	25	1,0*	0,08	0,11*	0,02	0,73*	0,06	0,30*	0,03	13,16*	1,23	43,2*	5,20	44,14	1,26
8	25	1,04*	0,10	0,13*	0,02	0,68*	0,06	0,37*	0,05	10,00*	1,41	45,8*	5,00	44,50	1,40
9	20	1,04*	0,12	0,08*	0,01	0,69*	0,08	0,35*	0,05	15,20	2,93	51,5*	10,57	49,44	2,05
10	9	0,98*	0,13	0,12*	0,03	0,69*	0,08	0,29*	0,07	12,67*	2,92	34,4*	4,29	44,68	2,57

Таблица 5.4.4.1 (продолжение)

№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	26	11,17	0,83	1,35	0,13	1,23	0,12	121,72*	24,08	93,18*	1,71	11,89	1,80	11,23	1,84	0,33	0,02	364,7	74,9
2	36	11,10	0,59	1,41	0,09	1,28	0,10	126,21*	29,47	82,00	6,26	9,96	0,64	7,99	0,52	0,34	0,04	222,9	29,7
3	38	10,56	0,63	1,39	0,11	1,20	0,09	126,20*	26,67	90,18*	2,83	9,99	1,22	9,35	1,27	0,38	0,03	368,0	96,1
4	26	10,02	0,85	1,45	0,12	1,20	0,14	116,12*	35,20	85,50	3,86	8,54	1,19	7,39	1,21	0,36	0,03	231,5	48,6
5	17	11,09	1,49	1,58	0,15	2,26	1,06	140,68*	47,96	84,40	5,78	10,19	1,68	8,29	0,92	0,29*	0,01	201,7	29,2
6	10	11,96	1,78	1,35	0,27	1,21	0,30	227,33*	80,83	60,67	30,4	7,33	3,66	6,58	3,30	0,27	0,14	244,0	122
7	25	10,93	0,70	1,19	0,09	1,02	0,11	83,93	37,13	82,59	3,36	8,25*	0,69	7,08	0,74	0,34	0,02	207,6	25,8
8	25	14,18	3,51	1,57	0,17	1,26	0,13	98,64	35,33	82,78	1,99	8,02*	0,99	6,79*	0,80	0,32*	0,01	184,1*	27,1
9	20	11,11	0,56	1,34	0,15	1,37	0,16	84,95*	18,72	84,22	4,33	7,84*	0,90	7,57	0,83	0,32*	0,01	211,7	27
10	9	11,74	0,68	1,22	0,24	1,31	0,20	90,93*	23,57	87,00	3,72	10,05	1,22	8,96	1,35	0,32	0,02	257,1	45,0

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Таким образом, развитие очаговых форм КЭ сопровождается значительным угнетением всех популяций иммунорегуляторных клеток (Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов). Эти нарушения сохраняются в течение 2-х лет восстановительного периода и приводят к формированию иммунокомпроментированности детей. Анализ особенностей иммунного ответа у больных 3-7 и 8-14 лет при очаговых формах КЭ не выявил возрастных отличий.

Проведена оценка напряженности специфического иммунитета у больных очаговыми формами КЭ. По результатам скрининг - обследования детей на наличие Ig М (табл. 5.4.4.2) видно, что у 71,8% больных очаговыми формами антитела появлялись в крови на 1-10 день заболевания.

Таблица 5.4.4.2

Частота обнаружения специфических Ig М в сыворотке крови больных
очаговыми формами клещевого энцефалита

№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig М		№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig М	
		п	%			п	%
1	39	28	71,8	6	6	2	33,3
2	48	43	89,6	7	21	6	28,6
3	50	44	88,0	8	23	2	9,5
4	32	21	65,6	9	20	2	10,0
5	15	9	60,0	10	10	1	10,0

В последующие 10 дней регистрировался пик антител, позволяющий обнаружить Ig М у 89,7% пациентов. Острый период болезни завершался в большинстве случаев клиническим выздоровлением, однако у трети детей в момент выписки сохранялись Ig М в сыворотке крови. Сопоставление представленных данных с результатами обследования больных, страдающих менингеальной формой КЭ, показало, что частота выявления Ig М была практически на всех сроках болезни и периода реабилитации одинаковой как при менингеальной, так и при очаговых формах заболевания ($p > 0,05$). Иная картина наблюдалась при анализе данных скринингового обследо-

ния на наличие Ig M при очаговых и лихорадочной формах КЭ. Оказалось, что частота обнаружения Ig M при очаговых формах уже при первом исследовании (1-10 день) была в 3 раза выше, чем при лихорадочной форме ($p < 0,001$). В период максимальной концентрации уровень Ig M превышал таковой при лихорадочной форме в 1,4 раза ($p < 0,05$). В сроке 3 мес. после болезни эта тенденция сохранялась ($p < 0,02$).

Динамика антителообразования при очаговых формах представлена в табл. 5.4.4.3

Таблица 5.4.4.3

Содержание специфических антител в сыворотке крови
у больных очаговыми формами клещевого энцефалита

№ иссл.	n	Ig M		Ig G		РТГА	
		М	m	М	m	М	m
1	39	2,74	0,53	1,97	0,49	2,33	0,35
2	48	4,02	0,51	3,77	0,59	3,90	0,30
3	50	4,36	0,52	4,28	0,59	3,42	0,31
4	32	3,34	0,72	4,94	0,71	3,59	0,40
5	15	3,13	1,08	6,20	0,99	3,87	0,62
6	6	1,83	1,17	5,83	1,19	2,50	0,81
7	21	1,90	0,70	7,57	0,49	3,05	0,49
8	23	0,43	0,30	5,09	0,79	0,48	0,23
9	20	0,25	0,25	4,00	0,71	1,75	0,43
10	10	0,50	0,50	5,40	1,23	2,80	0,84

Из таблицы 5.4.4.3 следует, что максимальное содержание антител регистрировалось в такие же сроки, как и при всех формах КЭ, протекающих с поражением ЦНС. Пик антител класса Ig M приходился на 21-30 день, а Ig G - на период катamnестического наблюдения (3 мес. после болезни). Титр АГА достигал максимального уровня дважды: на 11-20 и 41-50 день болезни. По содержанию всех классов специфических Ig при сравнении

очаговых и менингеальной форм достоверных различий нами не установлено ($p > 0,05$). Однако сопоставление концентрации антител при лихорадочной и очаговых формах показало, что стартовые титры Ig M и АГА всегда были выше при очаговых формах ($p < 0,02$). Эта тенденция прослеживалась и на 11-20 день болезни ($p < 0,02$). Содержание Ig G имело достоверную разницу в сравниваемых группах только в период максимального уровня, спустя 3 мес. после перенесенной инфекции ($p < 0,02$).

Таким образом, при очаговых формах КЭ закономерности образования специфических антител сходны с таковыми при всех формах болезни, протекающих с поражением ЦНС. Стартовый уровень антител всегда был выше, чем при лихорадочной форме болезни. После перенесенной инфекции у 10,0% реконвалесцентов спустя 1-2 года после острого периода регистрировались Ig M, признак персистенции вируса и возможного прогрессирования заболевания. У большинства детей, обследованных в катамнезе, в течение 2-х лет сохранялся постинфекционный иммунитет со средним титром Ig G 1:160 и АГА 1:40. Эти титры превышали в 2 раза уровень антител после перенесенной лихорадочной и менингеальной форм КЭ.

Изучение напряженности специфического иммунитета в СМЖ у детей, заболевших очаговыми формами КЭ, показано в таблице 5.4.4.4.

Таблица 5.4.4.4

Частота выявления специфических Ig M в ликворе
при очаговых формах клещевого энцефалита

№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M	
		n	%
1	10	7	70,0
2	16	7	43,8
3	18	13	72,2
4	15	10	66,7
5	8	2	25,0

При проведении скрининг-теста на наличие Ig M положительные результаты в первые дни заболевания (1-10 день) были выявлены у 70,0% обследованных. При повторном исследовании частота обнаружения антител уменьшалась в 1,5 раза, а затем вновь возрастала до прежнего уровня. В период клинического выздоровления (41-50 день болезни) концентрация Ig M в ликворе снижалась в 2,7 раза по сравнению с предыдущим исследованием ($p < 0,05$).

Динамика нарастания Ig M, Ig G в ликворе (табл. 5.4.4.5) существенно не отличалась от таковой при заболевании в целом. Однако следует отметить то, что при очаговых формах, максимальная концентрация Ig M регистрировалась в период дебюта инфекции (1-10 день), чего не наблюдалось при всех формах, протекающих с поражением ЦНС.

Таблица 5.4.4.5

Содержание специфических антител в ликворе
при очаговых формах клещевого энцефалита

№ иссл.	n	Ig M		Ig G	
		M	m	M	m
1	10	1,90	0,53	0,70	0,40
2	16	1,63	0,53	1,38	0,49
3	18	1,83	0,35	1,56	0,41
4	15	1,53	0,41	1,13	0,54
5	8	0,75	0,53	2,63	0,82

Одновременно проведено сопоставление напряженности иммунитета крови и ликвора при очаговых формах. Оказалось, что титры Ig M и Ig G в сыворотке крови всегда были выше по сравнению с ликвором ($p < 0,02$). Исключение составили только результаты исследования на 1-10 день болезни, когда титр Ig M в крови и ликворе не имел достоверных различий.

Таким образом, при очаговых формах КЭ напряженность специфического иммунитета в крови всегда была выше, чем в ликворе. В сроке болез-

ни 41-50 день наблюдалась смена ранних антител на более поздние, именно в этот период титр Ig M значительно снижался, в то время как стремительно повышался уровень Ig G в СМЖ.

5.4.5 Исходы очаговых форм болезни

На диспансерном наблюдении находилось 36 детей, перенесших очаговые формы КЭ. Проведенные исследования показали, что церебрастенический синдром в ранние сроки реабилитации (через 3 мес.) при очаговых формах был выражен особенно ярко и практически присутствовал у 88,0% осмотренных. Интенсивность жалоб незначительно уменьшалась в течение первого полугодия до 73,1%. Существенная положительная динамика наблюдалась к 1 году реабилитации, когда проявления церебрастении по сравнению с ранними сроками уменьшались в 2 раза - 41,7% ($p < 0,001$) и у 50,0% реконвалесцентов жалобы сохранялись в течение 2-х лет. Достоверных различий по частоте церебрастенического синдрома в анамнезе после перенесенной менингеальной и очаговых форм болезни нами не установлено.

По результатам неврологического осмотра пациентов нами выявлено, что доля функциональных расстройств нервной системы уменьшалась параллельно угасанию признаков церебрастении, составляя в 3 мес. - 88,0%, в 6мес. - 76,9%, достигая к 1 году диспансеризации 45,8%, а к 2 годам - уже 30,0%. Однако на этом фоне отчетливо нарастала частота обнаружения тяжелых поражений нервной системы. Если остаточные явления органического характера отмечались в ранний восстановительный период у 12,0%, то в более поздние сроки, через 1 год - 29,2%, 2 года в 2,6 раза чаще - у 32,4% реконвалесцентов ($p < 0,05$). Следовательно, очаговая форма чаще, чем менингеальная и лихорадочная приводят к возникновению тяжелых остаточных явлений ($p < 0,05$).

Таким образом, церебрастенический синдром у 50,0% реконвалесцентов очаговых форм КЭ определялся в течение 2-х лет диспансеризации, на фоне которого у трети детей формировались инвалидизирующие по-

следствия болезни. По итогам диспансерного наблюдения у детей, перенесших очаговые формы КЭ, выздоровление наступало к 12 мес. реабилитации у 25,0%, к 2 годам - у 30,0% реконвалесцентов.

Помимо опроса и осмотра большей части детей в отдаленные сроки болезни проведено комплексное электрофизиологическое обследование. Данные ЭХОЭГ показали, что церебральная гипертензия в первые 3 мес. наблюдения отмечалась у 59,1% реконвалесцентов, регистрируясь в течение 6 мес. - у 78,6%, 1 года - у 73,3% и даже через 2 года определялась у 70,0% реконвалесцентов. Это в 1,6 раза чаще, чем у детей, переболевших менингеальной формой (37,5%). По результатам ЭМГ можно сказать, что признаки поражения передних рогов спинного мозга отмечались при очаговых формах довольно часто, достигая в ранний период 85,0%, а к 1 году - у 93,3%, 2 годам - у 90,5%. Более того, сопоставляя частоту патологических отклонений по данным ЭМГ, регистрируемых при менингеальной и очаговых формах в отдаленные сроки, следует отметить, что признаки поражения шейного утолщения спинного мозга встречались при очаговых формах в 2,8 раза чаще, чем при менингеальной ($p < 0,001$). Анализ ЭЭГ реконвалесцентов очаговых форм выявил следующее, что на фоне дизритмии и дезорганизации ритмов признаки локального поражения вещества головного мозга наблюдались к 3 мес. реабилитации - у 26,3%, к 12 мес. - 33,3%, к 2 годам наблюдения у 38,9% детей. Изменения ЭКГ регистрировались в виде нарушений сердечного ритма у 60,0% пациентов, другие отклонения носили нестойкий характер. По результатам МРТ из 11 обследованных очаги демиелинизации в белом веществе головного мозга были обнаружены только среди реконвалесцентов очаговых форм КЭ (27,3%).

Итак, итоги наблюдения за детьми, перенесшими очаговые формы КЭ, свидетельствуют о высокой частоте тяжелых последствий болезни, приводящих к длительной церебрастении, формированию у 70,0% церебральной гипертензии, заинтересованности двигательных мотонейронов спинного мозга у 90,5%, возникновению локальных поражений мозга у 38,9% ,

очагов демиелинизации в веществе мозга у 27,3% и к инвалидизации 32,4% реконвалесцентов в связи с тяжелыми повреждениями ЦНС.

5.5 Клинико-лабораторная характеристика и исходы полиомиелитической формы клещевого энцефалита

5.5.1 Клиника начального периода и течение болезни

Эта форма КЭ наблюдалась у 32 детей. В постановке диагноза помимо эпидемиологических, клинических, серологических данных существенное значение имели результаты электрофизиологического обследования. Заболевание во всех случаях начиналось остро, у 90,6% детей с подъема температуры до 39-40° С. Клинические признаки инфекционного токсикоза определяли тяжесть состояния больных в первые дни инфекции. Среди дебютирующих симптомов полиомиелитической формы необходимо выделить следующие: лихорадка, вялость, гиперемия зева - эти признаки обычно выступали на первый план болезни. Многообразие симптомов начального периода, многоликость жалоб детей отражены в табл.5.5.1.1.

К проявлениям инфекционного токсикоза рано присоединялись признаки церебральной гипертензии. Помимо лихорадки одним из постоянных симптомов болезни была головная боль, которая регистрировалась у 90,6% больных, а рвота и менингеальные симптомы отмечались только у половины детей.

Основанием для выделения полиомиелитической формы служили клинические симптомы поражения ЦНС - гипотония, диффузная гипотрофия мышц верхних конечностей и плечевого пояса, наличие периферических моно- и парапарезов (табл.5.5.1.2). Неврологические симптомы, свидетельствующие о поражении двигательных клеток передних рогов шейного утолщения спинного мозга, клинически выявлялись не всегда отчетливо. Наиболее достоверным критерием считалась ЭМГ-диагностика, подтвердившая у 100% больных этой группы наличие 2-го типа БА, регистрируемого с мышц верхних конечностей.

Таблица 5.5.1.1

Частота общеинфекционных симптомов
при полиомиелитической форме заболевания

Клинические симптомы	n	%	Клинические симптомы	n	%
Температура, °С:	32	100	Гиперемия лица	8	25,0
38,0	3	9,4	Сонливость	7	21,9
39,0	15	46,9	Насморк	7	21,9
40,0	14	43,7	Склерит	6	18,9
Гиперемия зева	28	87,5	Гепатомегалия	5	15,6
Вялость	23	71,9	Миалгия	5	15,6
Бледность кожи	15	46,9	Боль в животе	3	9,4
Полиаденит	14	43,7	Кашель	3	9,4
Систолический шум	14	43,7	Возбуждение	2	6,3

Характерные нарушения двигательной сферы в виде моно- и парапарезов рук по клиническим критериям обнаружены у 25,0% больных, при этом у 18,8% детей наблюдалась диффузная гипотония мышц плечевого пояса. Классический вариант полиомиелитической формы с четкой гипотонией, гипорефлексией, прогрессирующей гипотрофией преимущественно проксимальных отделов мышц правой руки, сопутствующей гипотрофией мышц спины, шеи, груди был зарегистрирован у одного больного (3,1%).

Таким образом, на фоне общеинфекционных, общемозговых, менингеальных и очаговых симптомов при полиомиелитической форме КЭ появлялись уже в ранние сроки признаки переднерогового поражения спинного мозга, что и отличало данный вариант болезни от всех остальных.

Острый период заболевания у большинства детей закончился выздоровлением. Общеинфекционные симптомы сохранялись около 2-х недель (табл.5.5.1.3). Непрерывный (одноволновый) тип лихорадочной кривой отмечался у 53,1% детей, в то время как 2-х волновый вариант регистрировался у значительной части больных - 46,9%.

Таблица 5.5.1.2

Клинические признаки синдрома поражения ЦНС
при полиомиелитической форме заболевания

Клинические симптомы	n	%	Клинические симптомы	n	%
Головная боль	29	90,6	Мозжечковые нарушения	7	21,9
Рвота	19	59,4	Гипотония мышц верх. кон.	6	18,8
Менингеальные с-мы	18	56,3	Нарушение сознания:	5	15,6
Горизонтальный нис-гм	18	56,3	церебральная кома	1	3,1
Гиперрефлексия	16	50,0	оглушенность	4	12,5
Парезы мышц ЧМН:			Двигательное возбуждение	4	12,5
3 пара	13	40,6	Патологические рефлексy	4	12,5
7 пара по центр. типу	12	37,5	Вегетативные нарушения	3	9,4
6 пара	6	18,8	Судороги лицевых мышц	3	9,4
12 пара	3	9,4	Угнетение брюшных рефл.	2	6,3
монопарез руки	3	15,6	Гиперестезия	1	3,1
верхний парапарез	5	9,4	Тазовые нарушения	1	3,1

Именно поэтому большинство заболевших полиомиелитической формой госпитализировались в клинику в более поздние сроки, в среднем на $10,7 \pm 1,5$ дней, так как неврологические симптомы обычно возникали на второй волне лихорадки. Первая лихорадочная волна наблюдалась $4,9 \pm 0,7$ дней, а вторая, в отличие от нее, была в два раза продолжительнее ($p < 0,05$).

Симптомы внутричерепной гипертензии чаще всего исчезали в течение первых 10 дней болезни. Неврологические симптомы у подавляющего большинства детей регрессировали в течение 12-13 дней, однако отличались существенными колебаниями.

Таблица 5.5.1.3

**Длительность ведущих клинических симптомов
при полиомиелитической форме заболевания**

Клинические симптомы	Длительность симптомов, дни				
	n	M	m	min	max
Лихорадка	32	12,0	1,3	1	34
Головная боль	29	8,0	1,2	1	29
Рвота	19	2,4	0,3	1	5
Синдром токсикоза	32	13,8	1,3	3	30
Неврологические симптомы	32	13,3	1,6	1	50
Менингеальные симптомы	18	12,1	1,4	5	26

5.5.2 Анализ результатов электрофизиологического обследования

Состояние ликвородинамики оценивалось у 32 больных. Результаты ЭХОЭГ свидетельствовали о том, что в остром периоде болезни гипертензия была резко выраженной у 31,2% и умеренно выраженной - у 43,8% детей. Следует подчеркнуть, что в отличие от лихорадочной формы при полиомиелитической резко выраженная гипертензия встречалась в 3 раза чаще ($p < 0,05$). Размеры 3-его желудочка составляли $7,34 \pm 0,2$ мм, боковых желудочков соответственно - правого $2,26 \pm 0,06$ и левого $2,27 \pm 0,07$ мм. Они были достоверно меньше, чем при менингеальной форме КЭ ($p < 0,05$).

При осмотре глазного дна у пациентов редко обнаруживалась патология, только у 8,3% из 12 осмотренных, у остальных детей офтальмоскопическая картина глазного дна соответствовала норме. Краниграфия проведена в остром периоде у 16 больных. Признаки хронического гипертензионного синдрома зарегистрированы у 62,5% обследованных.

По данным глобальной ЭМГ обследовано 30 пациентов. По нашим данным, у всех больных регистрировался 2-ой тип БА с мышц верхних конечностей, в том числе у 47,7% и с мышц нижних конечностей. Причем, у

63,3% пациентов отмечалось двухстороннее поражение, у 43,3% одновременное вовлечение мышц плеча и предплечья.

Состояние функциональной активности головного мозга изучено у 16 детей. Анализ полученных данных подтвердил, что при полиомиелитической форме КЭ, как и при других, в подавляющем большинстве случаев (93,7%) регистрировались отклонения от нормы по данным ЭЭГ. Общий тип ЭЭГ отражал диффузный характер поражения головного мозга. Основную долю среди обследованных составили пациенты с дезорганизованными диффузными нарушениями в ЦНС (75,0%), патологическая локальная активность волн была зарегистрирована у 2 больных (12,5%) в центрально-височной и затылочной областях. Чаще всего отмеченные изменения носили выраженный характер (68,8%), трактовались как грубые диффузные нарушения с поражением стволовых структур мозга. У единичных пациентов регистрировались такие отклонения, как условные феномены снижения порога судорожной готовности, снижение уровня функционального состояния мозга с преобладанием тормозных процессов.

Таким образом, при полиомиелитической форме КЭ у 75,0% больных отмечены проявления ликворной гипертензии, у 100,0% детей ЭМГ характеризовалась признаками переднерогового поражения спинного мозга, у 93,7% обследованных регистрировались диффузные изменения головного мозга на фоне дезорганизации ритма.

Исследование состояния сердечно-сосудистой системы с помощью метода ЭКГ выполнено у 24 больных. Изменения параметров ЭКГ при данной форме, как показали результаты, в первую очередь касались расстройства ритма, отмеченные у 95,8% детей: превалировала среди всех отклонений синусовая аритмия с тенденцией к брадикардии (45,8%), реже - синусовая тахикардия (29,2%) и выраженная синусовая аритмия (20,8%). Диффузные изменения миокарда наблюдались у трети больных (33,3%), как при менингеальной форме ($p > 0,05$), но чаще, чем при лихорадочной ($p < 0,05$). К числу других регистрируемых отклонений, отнесены следующие

шие: нарушение сократительной способности миокарда (12,5%), признаки перегрузки отделов сердца (12,5%), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (8,3%), атриовентрикулярные экстрасистолы (4,2%).

Следовательно, отмеченные изменения параметров ЭКГ отражали общий характер патологических расстройств при полиомиелитической форме, сходных с другими формами КЭ.

5.5.3 Характеристика иммунитета

Состояние иммунитета изучено у больных по общепринятой схеме: в остром периоде и периоде реабилитации (табл. 5.5.3.1). Оценив представленный материал, можно сделать следующий вывод: полиомиелитическая форма КЭ характеризовалась преимущественным поражением клеточного иммунитета. С первых дней инфекции у больных наблюдалось достоверное снижение в 2 раза по сравнению с нормой количества Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов ($p < 0,001$), причем полного восстановления показателей не получено за 2-х летний период наблюдения. Однако следует отметить отличительную особенность данной формы: количество Тфр-лимфоцитов соответствовало норме, начиная с 3 мес. диспансеризации, хотя спустя 2 года после острого периода вновь выявлено снижение этой популяции иммуно-регуляторных клеток ($p < 0,05$).

Показатели гуморального звена иммунитета, по нашим данным, на всех этапах обследования совпадали с возрастными нормативами. Исключение составили параметры Ig E. Необходимо подчеркнуть, что в отличие от других, при полиомиелитической форме КЭ концентрация Ig E только в первой сыворотке крови (1-10 день) в 4 раза превышала норму, а далее его содержание не отличалось от уровня здоровых детей. Количество компонента на протяжении первых 40 дней, как и при прочих формах, было повышенным, во все последующие исследования его параметры находились в пределах нормы, а ЦИК оставалось всегда сниженным ($p < 0,05$), и в остром периоде, и в периоде реабилитации.

Таблица 5.5.3.1

Характеристика параметров иммунитета при полиомиелитической форме заболевания

№	п	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	14	0,65*	0,09	0,13*	0,05	0,45*	0,07	0,21*	0,02	18,02	2,84	65,07	8,39	51,74*	1,29
2	18	0,84*	0,08	0,09*	0,02	0,58*	0,05	0,29*	0,04	18,94	3,59	58,61	14,03	55,60*	2,24
3	20	0,85*	0,10	0,08*	0,01	0,58*	0,07	0,27*	0,04	14,40*	2,18	61,60	11,19	55,79*	1,47
4	12	0,66*	0,12	0,11*	0,02	0,40*	0,07	0,25*	0,05	12,82*	2,10	56,09*	10,28	52,75*	2,89
5	9	0,63*	0,11	0,08*	0,02	0,43*	0,08	0,21*	0,04	12,33	5,46	66,56	7,08	51,36	2,53
7	13	1,04*	0,13	0,11*	0,03	0,77	0,11	0,28*	0,04	12,31*	1,71	48,46*	8,13	45,17	1,75
8	13	1,24*	0,14	0,14*	0,03	0,80	0,08	0,44	0,07	9,08*	1,71	51,77*	6,23	44,49	2,30
9	12	1,03*	0,18	0,10*	0,02	0,72	0,12	0,31*	0,08	16,92	3,70	38,36*	6,07	48,39	2,49
10	5	0,81*	0,13	0,12*	0,05	0,64	0,11	0,17*	0,03	14,80	4,94	34,40*	7,84	45,20	2,86

Таблица 5.5.3.1 (продолжение)

№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
		М	m	М	М	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	14	11,30	0,76	1,26	0,11	1,35	0,19	121,82*	38,80	91,2*	2,50	10,46	1,28	9,63	1,33	0,33	0,02	310,8	76,69
2	18	10,67	0,73	1,34	0,13	1,27	0,14	64,98	18,27	87,67	4,98	9,26	1,14	8,10	0,94	0,40	0,09	267,0	29,02
3	20	10,43	0,76	1,41	0,17	1,19	0,10	108,44	42,02	89,80	5,69	11,2	2,43	10,8	2,49	0,39	0,05	432,2	168,9
4	12	11,53	1,58	1,48	0,15	1,21	0,25	34,83	15,79	88,77	2,40	9,87	1,33	8,55	1,04	0,37	0,04	398,5	110,8
5	9	12,20	1,31	1,68	0,22	1,12	0,24	53,31	22,46	86,00	10,0	8,75	1,51	7,38	0,42	0,29*	0,01	183,0	11,00
7	13	10,88	0,85	1,24	0,14	0,81*	0,11	41,35	11,02	87,88	3,77	9,73	0,54	8,64	0,72	0,31*	0,02	245,0	29,97
8	13	10,79	1,67	1,48	0,26	1,16	0,19	54,61	12,41	82,27	2,36	8,74	1,56	7,18	1,26	0,33*	0,01	201,4	42,44
9	12	10,23	0,58	1,28	0,19	1,28	0,17	78,27*	20,87	87,27	2,13	8,16	1,16	7,99	0,95	0,32*	0,01	224,6*	26,82
10	5	12,00	0,60	1,38	0,35	1,46	0,24	86,90	35,35	87,00	6,12	9,28	2,06	8,40	2,35	0,30*	0,01	223,00	69,79

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета ($p < 0,05$), с учетом возраста больных за норму приняты показатели здоровых детей 8-14 лет

При анализе фагоцитоза было обнаружено повышение его активности в первые дни болезни ($p < 0,05$), остальные показатели не изменялись. Катамнестическое обследование показало, что в течение 2-х лет наблюдения у большинства детей отмечено снижение завершенности фагоцитоза ($p < 0,05$).

Следовательно, при полиомиелитической форме КЭ регистрировалось значительное угнетение клеточного иммунитета, при этом Т-, В-, Тфч-лимфопения сохранялась у реконвалесцентов в течение 2-х лет. Уровень гуморального иммунитета, включая Ig E, соответствовал норме. Изменение фагоцитарной активности крови возникало у заболевших только в период реабилитации и сохранялось на протяжении 2-х летнего периода.

Оценивая скрининговые тесты по определению Ig M при полиомиелитической форме КЭ (табл. 5.5.3.2), следует отметить, что наиболее высокая концентрация антител регистрировалась на 4-ой неделе болезни. Достаточно сказать, что в период стихания клинических проявлений инфекции у большей части больных (73,3%), по-прежнему, как и в начале болезни, регистрировались в сыворотке крови Ig M.

Таблица 5.5.3.2

Частота выявления специфических антител Ig M в сыворотке крови больных полиомиелитической формы клещевого энцефалита

№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M		№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M	
		n	%			n	%
1	20	14	70,0	7	12	3	25,0
2	23	20	87,0	8	12	1	8,3
3	27	24	88,9	9	12	1	8,3
4	15	11	73,3	10	6	0	0
5	8	6	75,0				

В период диспансерного наблюдения, в сроке 3 мес. после болезни наблюдалось снижение в 2,7 раза содержания Ig M ($p < 0,05$). Последующие

исследования показали, что спустя 1 год от начала диспансеризации только 8,3% имели в сыворотке крови специфические антитела к вирусу КЭ. Из 6 обследованных через 2 года ни у одного ребенка не определялись Ig M.

По результатам проведенных исследований (табл. 5.5.3.3) установлено, что пик Ig M и АГА появлялся в крови практически одновременно, на 31-40 день, а концентрация Ig G нарастала постепенно, достигая максимума, как обычно, в катамнезе, в сроке 3 мес. после болезни, средняя геометрическая составляла $7,67 \pm 0,4 \log_2$ (титр 1:1280).

Таблица 5.5.3.3

Содержание специфических антител
в сыворотке крови больных полиомиелитической формой

№ иссл.	n	Ig M		Ig G		РТГА	
		М	m	М	m	М	m
1	20	2,40	0,70	1,85	0,66	2,45	0,51
2	23	4,13	0,74	3,57	0,82	3,74	0,40
3	27	4,04	0,69	4,26	0,75	3,52	0,40
4	15	4,60	1,05	6,40	0,95	4,47	0,53
5	8	3,38	1,32	5,75	1,35	3,88	0,74
6	3	3,67	1,86	6,67	0,33	3,67	0,33
7	12	1,75	0,92	7,67	0,40	3,42	0,62
8	12	0,42	0,42	4,25	1,16	0,67	0,36
9	12	0,00	0,00	2,83	0,87	1,42	0,58
10	6	0,00	0,00	3,83	1,76	2,33	1,17

Особенность антителообразования заключалась в том, что при данной форме наблюдался более медленный темп накопления Ig M и АГА в русле крови, к 4-ой неделе от начала инфекции. Сформированный после болезни иммунитет характеризовался достаточной напряженностью: через 2 года при обследовании детей определялись Ig G в титре 1:80 и антигематтглютинины в титре 1:20.

Таким образом, при полиомиелитической форме КЭ, общие тенденции формирования специфического иммунного ответа совпадали с описанными ранее.

5.6 Клинико-лабораторная характеристика и исходы менингоэнцефалитической формы клещевого энцефалита

5.6.1 Клиника и течение заболевания

Эта форма КЭ изучена у 13 детей. Клиника начального периода была сходна с таковой при менингеальной форме болезни, однако при данном варианте наряду с проявлениями токсикоза, гипертензии, менингеальных симптомов определялись признаки диффузного поражения вещества головного мозга.

Начало инфекции, как и при ранее описанных формах, оказалось типичным для КЭ: лихорадка, вялость, сонливость, резкое изменение самочувствия детей. Температура повышалась значительно, у всех больных наблюдалась тенденция к гипертермии (табл. 5.6.1.1).

Таблица 5.6.1.1

Частота общеинфекционных симптомов при менингоэнцефалитической форме заболевания

Клинические симптомы	п	%	Клинические симптомы	п	%
Температура, °С:	13	100	Полиаденит	6	46,2
39,0	6	46,2	Сонливость	5	38,5
40,0	7	53,8	Склерит, конъюнктивит	5	38,5
Вялость	10	76,9	Гиперемия лица	3	23,1
Гиперемия зева	9	69,2	Миалгия	3	23,1
Бледность кожи	7	53,8	Насморк	2	15,4
Систолический шум	6	46,2	Возбуждение	2	15,4
Гепатомегалия	6	46,2	Боль в животе	1	7,7

Среди клинических проявлений синдрома внутричерепной гипертензии приоритетное значение имели жалобы на головную боль диффузного характера, которая регистрировалась у всех больных. Рвота была менее постоянным симптомом и наблюдалась только у трети детей.

Ведущую роль в определении тяжести состояния больных играли очаговые неврологические симптомы, отражающие диффузный характер поражения ЦНС (табл. 5.6.1.2). Чаще других симптомов у больных выявляли отклонения со стороны ЧМН, горизонтальный нистагм, равномерное повышение сухожильных рефлексов, патологические рефлексы, мозжечковые расстройства. Генерализованных судорог не отмечалось ни в одном случае, за исключением судорог мимической мускулатуры, наблюдавшихся у одного ребенка. Двигательные нарушения были кратковременно отмечены у двух детей (15,4%).

Итак, в клинике начального периода менингоэнцефалитической формы преобладали признаки диффузного поражения ЦНС на фоне упорной головной боли и выраженных менингеальных симптомов.

Таблица 5.6.1.2

Клинические признаки синдрома поражения ЦНС
при менингоэнцефалитической форме

Клинические симптомы	n	%	Клинические симптомы	n	%
Головная боль	13	100	Гипотония мышц	4	30,8
Менингеальные с-мы	11	84,6	Мозжечковые рас-ва	4	30,8
Гиперрефлексия	10	76,9	Двигательные нарушен.	2	15,4
Горизонтальный нистагм	8	61,5	Гиперестезия	2	15,4
Парезы мышц ЧМН:			Судороги лицев. мышц	1	7,7
3 пара	8	61,5	Вегетативные нар-ния	1	7,7
7 пара по центр. типу	7	53,8	Расстройство сознания:	1	7,7
Рвота	5	38,5	оглушенность	1	7,7
Патологические рефлексы	4	30,8			

Длительность ведущих клинических симптомов болезни представлена в табл. 5.6.1.3.

Таблица 5.6.1.3

Длительность ведущих клинических симптомов
при менингоэнцефалитической форме

Клинические симптомы	Длительность симптомов в днях				
	n	M	m	min	max
Лихорадка	13	10,6	1,6	2	26
Головная боль	13	10,8	2,1	1	30
Менингеальные симптомы	11	12,1	1,7	6	25
Рвота	5	4,2	0,7	2	6
Синдром токсикоза	13	14,5	2,1	2	30
Неврологические симптомы	13	12,2	1,4	7	20

Заболеванию было свойственно гладкое течение, у большинства детей период клинического выздоровления наступал на второй неделе: купировались признаки инфекционного токсикоза, неврологические симптомы и значительно раньше - проявления церебральной гипертензии, хотя в отдельных случаях эти симптомы сохранялись в течение 30 дней. Отличительной особенностью данной формы инфекции явилось наличие у 61,5% детей двухволнового течения.

5.6.2 Результаты инструментального обследования

Изучение ликвородинамики головного мозга проведено у 11 чел. Анализ полученных данных показал, что при этой форме инфекции выраженная церебральная гипертензия наблюдалась у 18,2% детей, что в 2-2,5 раза реже, чем при всех остальных формах, но разница не являлась достоверной ($p > 0,05$). Умеренная внутричерепная гипертензия регистрировалась у 72,7% детей. По результатам обследования методом ЭМГ 7 детей патологических отклонений не отмечено. Анализ данных ЭЭГ у 7 обследованных пациентов с данной формой КЭ показал, что изменения БА головного моз-

га наблюдались у всех детей. В целом, характеристика кривых ЭЭГ не отличалась от описания их при других формах.

Таким образом, менингоэнцефалитическая форма заболевания сопровождалась, как подтвердили исследования, развитием клинической и электрофизиологической картины умеренной церебральной гипертензии на фоне общемозговых изменений диффузного характера с нарушением нормального распределения основных ритмов на ЭЭГ.

В период манифестных проявлений болезни методом ЭКГ обследовано 10 больных. Проведенные исследования показали, что полученные результаты сходны с таковыми при других формах заболевания. Однако именно при менингоэнцефалитической форме оказался наиболее высоким удельный вес ЭКГ, соответствующих норме (30,0%), в частности, по сравнению с энцефалитической формой ($p < 0,05$). Различий с другими формами (менингеальной, полиомиелитической, лихорадочной) не получено. Более того, при этой форме в отличие от других (менингеальной, полиомиелитической, энцефалитической, $p < 0,05$) не отмечено признаков диффузного поражения миокарда.

Итак, при менингоэнцефалитической форме в остром периоде заболевания по данным ЭКГ у большей части больных превалировали нарушения сердечного ритма.

5.6.3 Состояние иммунитета при менингоэнцефалитической форме болезни

Обобщая результаты обследования этой группы больных, следует сказать, что закономерности, свойственные КЭ, отмечались при данной форме заболевания (табл. 5.6.3.1). Возрастных различий в параметрах иммунитета нами не найдено.

На протяжении 30 дней болезни у большинства пациентов наблюдалось снижение показателей клеточного иммунитета, в период клинического выздоровления (41-60 день) наблюдалось нарастание Т-, Тфр-лимфоцитов

до уровня возрастной нормы. Однако в сроке 3- 6 мес. спустя после острого периода вновь отмечена Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопения.

По характеристике гуморального иммунитета существенных отличий от других форм не установлено, во все периоды болезни и реабилитации уровень неспецифических антител совпадал с нормальными показателями. Исключение, как обычно, составили Ig E, концентрация которых нарастала к концу первого месяца болезни, и далее оставалась на высоких цифрах, превышающих возрастные значения ($p < 0,05$). Содержание комплемента было повышено в течение 40 дней, а уровень ЦИК, как правило, снижен ($p < 0,05$).

Относительно фагоцитоза более убедительные результаты получены в период катamnестического обследования: через 3, 6 мес. после инфекции зарегистрировано снижение фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, эффективности фагоцитоза.

Скрининговые серологические исследования показали (табл. 5.6.3.2), что пик специфических Ig M наблюдался, как и при менингеальной форме, на 11-20 день заболевания. В катamnезе через 6 и 12 мес. после болезни ранних антител в сыворотке крови ни у одного ребенка из числа обследованных не было обнаружено.

Таблица 5.6.3.2

Частота обнаружения Ig M в сыворотке крови больных
менингоэнцефалитической формой клещевого энцефалита

№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M		№ иссл.	Всего обсл.	Наличие Ig M	
		п	%			п	%
1	5	4	80,0	5-6	6	0	0
2	9	9	100,0	7	4	1	25,0
3	9	7	77,8	8	5	0	0
4	8	4	50,0	9-10	4	0	0

Таблица 5.6.3.1

Характеристика параметров иммунитета при менингоэнцефалитической форме заболевания

№	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НС Т		ЦИК		Комп	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	5	0,65*	0,47	0,05*	0,04	0,39*	0,27	0,27	0,20	11,67	6,64	62,33	14,84	60,13*	7,57
2	7	0,81*	0,16	0,08*	0,02	0,56*	0,12	0,25*	0,06	11,86	3,37	57,00*	5,80	56,74*	3,08
3	7	0,76*	0,20	0,13*	0,03	0,51*	0,10	0,26*	0,12	12,71	5,88	68,14	11,47	50,50*	3,76
4	6	1,19	0,12	0,09*	0,01	0,89	0,10	0,30*	0,04	9,00*	3,89	67,50	16,59	54,60*	2,48
5	7	1,15*	0,15	0,08*	0,02	0,71	0,15	0,40*	0,08	7,25*	2,78	97,33	10,04	53,93*	2,85
7	6	0,99*	0,16	0,12*	0,03	0,72	0,12	0,34*	0,10	13,33	2,79	31,17*	8,42	45,17	1,99
8	5	1,16*	0,07	0,15*	0,04	0,72	0,06	0,44	0,10	5,80*	2,89	36,40*	16,04	45,04	1,92
9	5	1,2	0,24	0,11*	0,04	0,74	0,16	0,42	0,18	10,00*	3,60	42,50*	6,8	56,25	8,95

Таблица 5.6.3.1 (продолжение)

№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
		М	m	М	М	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	5	9,90	2,48	1,57	0,82	1,20	0,26	111,8	60,00	98,0	10,3	8,12	1,4	7,5	1,8	0,33	0,04	236,	66,4
2	7	12,46	1,51	1,43	0,17	1,44	0,32	159,1	100,17	90,33	3,8	8,0	1,01	7,7	0,9	0,33	0,05	239,55	58,7
3	7	11,46	2,20	1,40	0,32	1,36	0,26	109,18*	31,42	92,5	4,50	7,76*	1,03	7,22	1,30	0,33	0,04	224,5	73,5
4	6	8,88	1,38	1,30	0,32	1,33	0,27	244,75	107,42	87,33	4,81	8,21	1,62	7,32	1,71	0,32	0,02	217,67	65,90
5	7	14,78	4,04	1,78	0,24	1,95	0,51	173,43*	10,74	94,00	6,3	8,34	1,5	7,17	1,5	0,33	0,03	238,7	30,6
7	6	12,53	1,87	1,13	0,10	1,48	0,30	44,72	12,87	84,00	3,03	6,97*	0,68	5,9*	0,66	0,34	0,05	208,20	44,44
8	5	13,02	1,94	2,06	0,42	1,66	0,26	105,45*	15,93	87,67	2,33	7,96*	0,74	7,0	0,72	0,32	0,04	193,67	12,02
9	5	11,15	1,45	1,64,	0,55	1,06	0,50	51,5	23,2	79,60	4,23	8,74*	1,26	8,48	1,12	0,33	0,05	202,6	79,50

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Динамика нарастания антител представлена в табл. 5.6.3.3.

Таблица 5.6.3.3

Содержание специфических антител в крови при
менингоэнцефалитической форме

№	п	Ig M		Ig G		РТГА	
		М	м	М	м	М	м
1	5	2,40	1,47	3,40	2,09	2,60	0,68
2	9	4,33	0,88	3,44	1,50	2,89	0,63
3	9	4,11	1,10	3,67	1,54	3,89	0,70
4	8	3,38	1,36	5,63	0,94	3,13	0,64
7	4	1,25	1,25	8,25	0,75	2,00	1,22
8-9	9	0,00	0,00	8,50	0,50	3,50	0,50

Как следует из таблицы 5.6.3.3, максимум Ig M появлялся при менингоэнцефалитической форме на 11-20 день, далее регистрировался пик АГА (21-30 день) и позднее увеличивалась концентрация Ig G - к 3 мес. реабилитационного периода, соответствуя титру 1:1280.

Итак, при менингоэнцефалитической форме КЭ синтез специфических антител идентичен динамике антителообразования при менингеальной форме, однако уровень Ig G и АГА чаще был выше при данной очаговой форме по сравнению с менингеальной.

5.7 Клинико-лабораторная характеристика и исходы энцефалитической формы клещевого энцефалита

5.7.1 Клиническая картина острого периода и течение болезни

Группа больных энцефалитической формой КЭ состояла из 17 чел. Большинство детей направлялось в стационар в среднем на $10,4 \pm 1,5$ день и 88,2% пациентов госпитализировались в тяжелом состоянии.

Наиболее характерным синдромом, обуславливающим дебют инфекции и определяющим тяжесть состояния больных, следует признать син-

дром поражения ЦНС (табл. 5.7.1.1), при этом общеинфекционные симптомы дополняли и усугубляли течение начального периода болезни.

Заболевание дебютировало у 58,8% детей проявлялся приступом генерализованных тонико-клонических судорог, судорожные пароксизмы нередко наблюдались в течение 2-3 дней. Такой вариант начала энцефалитической формы был одним из самых распространенных.

Таблица 5.7.1.1

Клинические симптомы поражения ЦНС
при энцефалитической форме заболевания

Клинические симптомы	n	%	Клинические симптомы	n	%
Головная боль	15	88,2	Гиперрефлексия	10	58,8
Менингеальные с-мы	13	76,2	Гипотония мышц конеч.	7	41,2
Рвота	11	64,7	Нарушение речи	6	35,3
Горизонтальный нистагм	11	64,7	Двигательные нарушения	5	29,4
Судороги	10	58,8	Общ. мыш. гипотония	4	23,5
Расстройство сознания:	10	58,8	Вегетативные рас-ва	4	23,5
церебральная кома	3	17,6	Патологические рефл.	3	17,6
сопор	5	29,4	Псевдобульбарный с-м	3	17,6
оглушенность	2	11,8	Клонус стоп	2	11,8
Мозжечковые нарушения	8	47,1	Тазовые расстройства	2	11,8
Парезы мышц ЧМН:			Отсутствие брюшн. рефл.	2	11,8
7 пара по центр. типу	10	58,8			
3 пара	8	47,1			
12 пара	4	23,5			
6 пара	2	11,8			

У части больных судороги имитировали эпилептиформный припадок, у трех детей (17,6%) носили локальный характер с преимущественной заинтересованностью мимической мускулатуры лица. Приступ судорог у всех детей сопровождался расстройством сознания: у 17,6% из них наблюдалась

церебральная кома 1-3 степени средней продолжительностью $4,7 \pm 0,3$ дня, но значительно чаще отмечалось сопорозное состояние - 29,3%.

Второй вариант начала болезни соответствовал клинической картине острой мозжечковой атаксии, наблюдавшейся у 47,1% заболевших: неуверенность походки, отклонения при выполнении координаторных проб, неустойчивость в позе Ромберга, головокружение, тремор конечностей.

Поражение нервной системы при этой форме у 35,3% детей протекало с расстройством высших мозговых функций, а именно, с наличием моторной афазии, речь становилась монотонной, растянутой, реже скандированной. Эти нарушения сохранялись в среднем $8,5 \pm 2,6$ дня. Реже у больных наблюдались явные психические отклонения в виде речевого и двигательного возбуждения, галлюцинаторного синдрома.

Отклонения двигательной сферы выявлялись у трети детей, чаще это были гемипарезы центрального характера со снижением тонуса и повышением сухожильных рефлексов. Следует отметить, что изменения сухожильных рефлексов наблюдались у половины больных в виде равномерной гиперрефлексии. У части детей регистрировались признаки поражения центрального двигательного нейрона, появлялись патологические рефлексы и клонус стоп. Нарушения мышечного тонуса, в основном, касались мышц спины и плечевого пояса, носили диффузный характер. Расстройства функций черепных нервов было представлено чаще всего парезами мышц 7 пары по центральному типу, 3, 6, 12 пар. Клиника псевдобульбарного паралича с нозолалией, поперхиванием при глотании отмечалась у 17,6% детей. Как правило, эти отклонения регрессировали одновременно с положительной динамикой общего состояния, купированием признаков ликворной гипертензии. Нарушения вегетативной нервной системы были отчетливо выражены у 23,5% больных: красный дермографизм, гипергидроз ладоней и стоп, острая задержка дефекации и мочеиспускания. Уровень АД у большинства больных не превышал показатели возрастных норм и только у 28,6% из них регистрировалась артериальная гипотония.

Симптомы очагового поражения ЦНС развивались на фоне выраженных признаков повышения внутричерепного давления. Дети в большинстве своем жаловались на упорную головную боль, повторную рвоту, у 11,8% детей наблюдалась гиперестезия кожного покрова, у 64,7% - горизонтальный нистагм. Признаки раздражения мозговых оболочек были представлены у 76,5% детей менингеальными симптомами, которые обычно регистрировались в виде полного комплекса - 47,0%.

В клинической картине болезни синдром инфекционного токсикоза, как правило, был на втором плане. Заболевание начиналось остро, температура в большинстве случаев соответствовала уровню 39-40° С и даже у 17,6% детей поднималась выше 40° С (табл. 5.7.1.2).

Таблица 5.7.1.2

Частота общеинфекционных симптомов
при энцефалитической форме заболевания

Клинические симптомы	п	%	Клинические симптомы	п	%
Температура, °С:	17	100	Гепатомегалия	6	35,4
38,0	1	5,9	Насморк	3	17,6
39,0	5	29,4	Кашель	2	11,8
40,0	8	47,1	Склерит, конъюнктивит	2	11,8
выше 40,0	3	17,6	Гипертрофия миндалин	2	11,8
Вялость, адинамия	14	82,4	Задержка стула	2	11,8
Сонливость	9	52,9	Миалгия	2	11,8
Гиперемия зева	8	47,1	Возбуждение	2	11,8
Бледность кожи	8	47,1	Боль в животе	1	5,9
Систолический шум	8	47,1	Гиперемия лица	1	5,9
Полиаденит	6	35,4			

Со стороны внутренних органов в этот период регистрировались тахикардия - у 60,0%, у 47,1% выслушивался систолический шум в области верхушки сердца и у 40,0% больных отмечалось тахипноэ.

Острый период болезни протекал в большинстве случаев доброкачественно. Длительность ведущих клинических симптомов показана в табл. 5.7.1.3. При энцефалитической форме КЭ симптомы церебральной гипертензии в отличие от других были кратковременны, исчезали в течение недели. Напротив, проявления токсикоза и неврологические симптомы сохранялись длительно, часто в течение 2-3 недель, что, безусловно, определяло особенности течения острого периода.

Таблица 5.7.1.3

Длительность клинических симптомов
при энцефалитической форме заболевания

Клинические симптомы	Длительность симптомов, дни				
	n	M	m	min	max
Лихорадка	17	12,1	1,0	5	20
Головная боль	15	6,9	1,4	1	22
Рвота	11	2,4	0,5	1	5
Менингеальные симптомы	13	14,2	1,2	8	22
Синдром токсикоза	17	15,4	1,2	7	25
Неврологические симптомы	17	17,2	1,8	8	32

5.7.2 Особенности клиники различных
очаговых форм клещевого энцефалита у детей

С целью выявления клинических особенностей начального периода при различных очаговых формах КЭ нами были сопоставлены три группы больных. Первая группа состояла из 13 детей с менингоэнцефалитической формой (Мэ), во вторую вошли 32 ребенка с полиомиелитической формой (П) и в третью - 17 больных с энцефалитической (Энц) формой.

Инкубационный период и сроки поступления детей в стационар при сравниваемых формах болезни не имели достоверных различий ($p > 0,05$). Однако отличия получены по оценке состояния больных при оформлении в клинику. Оказалось, что среди заболевших энцефалитической формой было

в 2 раза больше больных, поступающих в тяжелом состоянии, чем среди детей с менингоэнцефалитической формой и в 3,5 раза больше по сравнению с больными полиомиелитической формой ($p < 0,05$).

Общеинфекционные симптомы, как начальные признаки болезни, имели, в основном, одинаковую частоту в сопоставляемых группах. Более убедительные различия найдены по клиническим проявлениям синдрома, отражающего поражение ЦНС (табл. 5.7.2.1).

Таблица 5.7.2.1

Клинические проявления синдрома поражения ЦНС
при отдельных очаговых формах клещевого энцефалита у детей

Клинические симптомы	Формы болезни								
	Мэ			П			Энц		
	n	%	p ₁	n	%	p ₂	n	%	p ₃
Горизонт. нистагм	9	69,2	<0,02	10	31,3	<0,05	10	58,8	>0,05
Парез мышц 12 п.чмн	0	0	p>0,05	3	9,4	<0,05	6	35,3	<0,01
Гипорефлексия	2	15,4	>0,05	1	3,1	<0,001	8	47,1	<0,05
Судороги	0	0	>0,05	1	3,1	<0,001	10	58,8	<0,001
Рас-во сознания	1	7,7	>0,05	4	12,5	<0,001	10	58,8	<0,001
Нарушение речи	0	0	>0,05	0	0	<0,01	6	35,3	<0,01

p₁ - достоверные различия симптомов при сопоставлении форм Мэ и П;

p₂ - достоверные различия симптомов при сопоставлении форм П и Энц;

p₃ - достоверные различия симптомов при сопоставлении форм Энц и Мэ.

Сравнительная оценка клиники у больных энцефалитической формой по сравнению с полиомиелитической и менингоэнцефалитической формами показала, что степень заинтересованности нервной системы по многим параметрам оказалась наиболее выраженной у больных энцефалитической формой. Именно у этой группы больных чаще, чем у остальных, наблюдались генерализованные судороги ($p < 0,001$), нарушение сознания ($p < 0,001$), расстройство речи ($p < 0,001$), гипорефлексия ($p < 0,02$), парезы мышц ЧМН, в частности, подъязычного нерва ($p < 0,02$). Помимо этого, при энцефа-

литической форме в отличие от менингоэнцефалитической чаще отмечалось двигательное и речевое возбуждение ($p < 0,05$).

Отличия получены при сопоставлении длительности ведущих клинических симптомов (табл. 5.7.2.2), характеризующих течение инфекции.

Таблица 5.7.2.2

Длительность ведущих симптомов болезни
при отдельных очаговых формах клещевого энцефалита

Клинические симптомы	Формы болезни и длительность симптомов								
	МЭ			П			Энц		
	М	m	p ₁	М	m	p ₂	М	m	p ₃
Лихорадка	10,6	1,6	>0,05	12,0	1,3	>0,05	12,1	1,0	>0,05
Головная боль	10,8	2,1	>0,05	8,0	1,2	>0,05	6,9	1,4	>0,05
Рвота	4,2	0,7	<0,02	2,4	0,3	>0,05	2,4	0,5	<0,05
Менингеальные с-мы	12,1	1,7	>0,05	12,1	1,4	>0,05	14,2	1,2	>0,05
Неврологические с-мы	12,1	1,4	>0,05	13,3	1,6	>0,05	17,2	1,8	<0,05
Синдром токсикоза	14,5	2,1	>0,05	13,8	1,3	>0,05	15,5	1,2	>0,05

p₁ - достоверные различия при сопоставлении форм Мэ и П;

p₂ - достоверные различия при сопоставлении форм П и Энц;

p₃ - достоверные различия при сопоставлении форм Энц и Мэ.

Из таблицы 5.7.2.2, представленной ниже, видно, что длительность лихорадки и синдрома токсикоза были одинаковыми. Особенность заболеваний при рассматриваемых формах состояла в том, что двухволновое течение реже регистрировалось среди детей с энцефалитической формой, чем с полиомиелитической и менингоэнцефалитической - соответственно 17,6%; 46,9% и 61,5% ($p < 0,05$). Следовательно, двухволновое течение было характерным для всех очаговых форм, исключая энцефалитическую форму. Признаки церебральной гипертензии более продолжительными оказались у больных менингоэнцефалитической формой по сравнению с другими ($p < 0,05$). Неврологические симптомы, как показали исследования, длитель-

нее сохранялись у больных энцефалитической формой в отличие от больных менингоэнцефалитической формой ($p < 0,05$).

Таким образом, при всех очаговых формах общепаразитарные симптомы встречались одинаково часто. Особое место в структуре очаговых форм занимала энцефалитическая форма, при которой чаще, чем при всех остальных, отмечались наиболее тяжелые проявления поражения ЦНС: судороги, расстройство сознания, нарушения речи.

5.7.3 Оценка результатов инструментального обследования в остром периоде болезни

Анализ результатов обследования больных методом ЭХОЭГ проведен у 13 чел. Следует отметить, что церебральная гипертензия наблюдалась у 92,3% детей, причем одинаково часто была резко либо умеренно выраженной. Размеры 3-его желудочка увеличивались до $7,65 \pm 0,34$ мм, правый боковой - до $2,5 \pm 0,13$ и левый - до $2,34 \pm 0,12$ мм. Состояние глазного дна изучено у 13 больных, у трети из числа осмотренных (30,8%) выявлены отклонения, у большей части детей патологии при офтальмоскопии не было обнаружено (69,2%). Рентгенография черепа выполнена в остром периоде болезни у 7 пациентов, среди обследованных преобладал патологический тип краниограмм (85,7%).

Следовательно, оценивая частоту регистрации внутричерепной гипертензии и состояние желудочковой системы мозга, можно сказать, что имеется отчетливая тенденция к увеличению частоты этих показателей при энцефалитической форме в отличие от других форм, протекающих с поражением ЦНС. Очевидно, что при данной форме чаще регистрируется церебральная гипертензия на фоне приобретенного хронического гипертензионного синдрома.

Данные ЭМГ показали, что из 10 обследованных детей превалировал нормальный тип (60,0%), при этом 2-ой тип ЭМГ наблюдался у 3 больных с мышц верхних и нижних конечностей и у одного ребенка только с мышц плечевого пояса.

Обследование больных методом ЭЭГ выполнено у 7 чел. У всех детей на остро́те болезни отмечены различного рода отклонения ЭЭГ. Среди общих признаков, характерных для всех больных, важно выделить следующие: дезорганизованный тип ЭЭГ с дизритмией основного ритма волн. Изменения обычно носили выраженный диффузный характер, однако у 42,9% пациентов определялась локальная патологическая активность в виде фокуса медленных волн на фоне снижения порога судорожной готовности. Этот феномен достоверно чаще встречался при данной форме болезни, чем при менингеальной ($p < 0,05$), различий с полиомиелитической формой не получено ($p > 0,05$).

Таким образом, при энцефалитической форме КЭ наряду с выраженными проявлениями церебральной гипертензии отмечены значительные нарушения функционального состояния головного мозга - дизритмия, дезорганизация, высокая частота обнаружения локальных изменений.

По результатам ЭКГ, проведенным 14 больным, нами установлено, что при энцефалитической форме заболевания у всех обследованных регистрировались отклонения показателей ЭКГ. Среди выявленных нарушений следует отметить расстройства сердечного ритма, в числе которых доминирующее значение принадлежит выраженной синусовой аритмии (42,9%). По частоте обнаружения на втором месте была синусовая аритмия с тенденцией к брадикардии (35,7%) и на третьем - синусовая тахикардия (21,4%). Диффузные изменения миокарда, по нашим данным, регистрировались у 28,6% больных, расстройства проводящей системы сердца отмечено у 21,4% (нарушение внутрижелудочковой проводимости, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса).

Итак, в остром периоде энцефалитической формы КЭ типичными для больных являются нарушения со стороны сердца, характеризующиеся расстройством сердечного ритма, диффузными нарушениями миокарда и заинтересованностью проводящей системы.

5.7.4 Характеристика иммунитета при энцефалитической форме заболевания

Изучено состояние иммунитета у детей с энцефалитической формой КЭ в динамике заболевания и в периоде реабилитации (табл. 5.7.4.1).

На основании полученных данных установлено, что при этой форме болезни стартовый уровень Т-лимфоцитов оказался в 3,7 раза ниже возрастных нормативов ($p < 0,001$) и в 2 раза ниже количества Т-лимфоцитов при других формах. В динамике болезни отмечено нарастание этой популяции клеток, но даже через 12 мес. после перенесенной инфекции их количество не достигало нормы ($p < 0,05$). Наряду с выявленной Т-лимфопенией обнаружено значительное снижение уровня В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов. Эти изменения клеточного звена иммунитета сохранялись в течение 12 мес. реабилитации ($p < 0,05$).

При энцефалитической форме КЭ, в отличие от других, выявлены особенности в формировании гуморального ответа: содержание Ig G соответствовало норме только первые 30 дней острого периода, далее отмечено его снижение в 1,5 раза ($p < 0,05$) до периода выписки детей из стационара (31-60 день). Катамнестические исследования показали, что в дальнейшем содержание Ig G повышалось, и через 12 мес. после болезни было достоверно выше нормы ($p < 0,05$). Концентрация Ig E, как всегда, превышала нормальный уровень в 4 - 6 раз ($p < 0,001$). Значения комплемента были повышены, а содержание ЦИК, как правило, сниженной.

Изменения фагоцитарной активности крови зафиксированы только в периоде диспансерного наблюдения. Спустя 6 мес. после инфекции отмечены некоторые отклонения, в частности, снижение фагоцитарного индекса, фагоцитарного числа, завершенности и эффективности фагоцитоза ($p < 0,05$), но к 12 мес. реабилитации обнаруженные нарушения полностью восстанавливались. Существенных возрастных различий в показателях иммунитета нами не зарегистрировано.

Таблица 5.7.4.1

Характеристика параметров иммунитета при энцефалитической форме заболевания

№	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НС Т		ЦИК		Комп	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	5	0,38*	0,14	0,11*	0,02	0,24*	0,11	0,16*	0,06	10,80*	2,31	73,80	12,74	58,90*	2,08
2	10	0,71*	0,12	0,07*	0,01	0,40*	0,07	0,28*	0,06	20,56	4,52	60,50*	7,96	48,71	2,47
3	9	0,63*	0,12	0,11*	0,04	0,37*	0,07	0,24*	0,06	12,44	3,58	58,78*	8,04	50,47*	1,94
4	8	0,74*	0,11	0,11*	0,02	0,46*	0,07	0,28*	0,06	13,50	5,04	50,38*	6,17	52,33	5,44
5	5	0,78*	0,09	0,11*	0,03	0,5*	0,10	0,19*	0,08	18,67	7,15	57,97	16,54	33,53	8,57
7	6	0,93*	0,06	0,09*	0,02	0,64*	0,03	0,29*	0,04	14,83*	2,54	43,67*	9,23	40,87	2,98
8	7	0,52*	0,08	0,08*	0,02	0,37*	0,07	0,15*	0,02	14,73*	2,73	41,43*	8,08	44,14	2,58
9	7	1,05*	0,14	0,05*	0,01	0,65	0,11	0,41	0,07	14,50	6,37	84,00	33,53	49,08	4,03

Таблица 5.7.4.1 (продолжение)

№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
		М	m	М	М	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	5	9,70	1,08	1,56	0,48	0,96	0,28	116,0*	38,18	97,0*	2,00	16,79	9,01	16,45	9,06	0,28	0,01	457,5	274,5
2	10	11,42	1,24	1,47	0,17	1,22	0,10	187,3*	51,66	78,60	9,73	10,38	0,79	7,92	0,70	0,30	0,02	196,4	41,75
3	9	10,0	1,02	1,39	0,17	1,20	0,25	182,0*	33,98	94,00	5,00	11,82	0,43	11,14	0,99	0,38	0,09	204,33	61,9
4	8	8,59*	0,81	1,53	0,20	1,10	0,16	123,0*	35,64	80,00	4,8	9,8	1,6	10,3	1,7	0,35	0,04	188,56	55,4
5	5	7,05*	0,35	0,60*	0,10	0,60	0,20	200,0	105,6	82,7	11,4	8,3	0,9	9,64	1,23	0,33	0,03	155,73	88,24
7	6	9,43	1,26	1,13	0,21	1,02	0,23	187,57	125,76	70,25	10,18	6,90	2,43	5,43	2,49	0,30	0,01	132,25	69,33
8	7	21,30	12,31	1,40	0,15	1,16	0,18	207,68	152,45	80,50	6,30	6,12*	0,82	5,55*	0,80	0,30	0,02	129,5	29,31
9	7	13,17	0,99	1,15	0,17	1,78	0,34	124,46	46,53	82,60	13,43	8,66	1,71	7,72	2,14	0,33	0,03	225,2	72,84

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Таким образом, при энцефалитической форме КЭ зарегистрированы существенные нарушения клеточного звена иммунитета, сопровождавшиеся наиболее значительным по сравнению с другими формами снижением уровня Т-лимфоцитов, их субпопуляций. Повышение уровня Ig E, снижение Ig G и отдельных параметров фагоцитоза характеризовало возникший дисбаланс иммунной системы в период реабилитации. Эти нарушения сохранялись на протяжении 2-х лет диспансеризации.

При серологическом обследовании больных энцефалитической формой КЭ установлено, что у 70,0% детей специфические Ig M выявлялись в сыворотке крови в первые 10 дней болезни, в дальнейшем концентрация антител увеличивалась до 84,6%. В период диспансерного наблюдения содержание Ig M уменьшалось в 2 раза по сравнению с максимальным уровнем. К 12 мес. реабилитации Ig M определялись у 16,7% реконвалесцентов.

Оценивая динамику нарастания специфических антител при энцефалитической форме (табл.5.7.4.2), следует сказать, что пик Ig M регистрировался, раньше, чем при полиомиелитической, но позже, чем при менингеальной и лихорадочной формах, а именно на 21-30 день болезни.

Таблица 5.7.4.2

Содержание специфических антител в крови больных
энцефалитической формой клещевого энцефалита

№ иссл.	n	Ig M		Ig G		РТГА	
		М	m	М	m	М	m
1	10	3,40	1,22	2,30	0,94	1,80	0,61
2	13	3,69	1,02	4,85	1,25	4,38	0,57
3	12	6,00	1,17	5,50	1,30	3,42	0,69
4	8	1,38	1,38	2,13	1,54	2,88	0,91
5	4	5,00	2,92	7,00	2,86	4,50	1,66
7	5	2,80	1,83	6,80	1,83	3,00	1,14
8	6	0,83	0,83	5,83	1,28	0,50	0,50
9	6	0,83	0,83	4,83	1,01	1,83	0,79

Причем, стартовый уровень Ig M, как и максимальный, оказался выше по сравнению со всеми остальными формами, хотя разница была не достоверна ($p > 0,05$). Относительно динамики Ig G важно отметить следующую особенность: максимальный уровень этих антител появлялся в крови раньше, чем при других формах, еще в остром периоде, на 41-50 день. В эти же сроки одновременно с нарастанием Ig G наблюдалось повышение содержания АГА. В период ранней реабилитации титр Ig G равнялся уровню острого периода (1:640) и только к 12 мес. диспансеризации наблюдалось снижение концентрации Ig G в 4 раза до титра 1:160. Это наиболее высокий уровень постинфекционных Ig G в отличие от всех остальных форм. Содержание АГА в катамнезе снижалось до среднего титра 1:20.

Таким образом, при энцефалитической форме КЭ выявлены частные закономерности специфического иммунного ответа. Наиболее высокая концентрация Ig M возникала в конце первого месяца болезни (21-30 день). Максимальный уровень Ig G появлялся одновременно с пиком АГА - на 41-50 день. Из числа реконвалесцентов энцефалитической формы 16,7% отнесены к группе риска по формированию хронического течения болезни. После перенесенного заболевания сохранялся напряженный иммунитет с титром Ig G 1:160 и АГА - 1:20.

5.7.5 Особенности специфического иммунитета

по данным исследования ликвора при различных очаговых формах

Изучено состояние специфического иммунитета в ликворе при различных формах КЭ (табл. 5.7.5.1).

Из представленной таблицы 5.7.5.1 видно, что наиболее низкий титр Ig M регистрировался при менингоэнцефалитической форме и более высокий - при энцефалитической форме. Сопоставление значений средней геометрической титра антител показало, что при менингоэнцефалитической форме уровень Ig M был в 2,5 раза ниже, чем при полиомиелитической форме и в 3 раза ниже по сравнению с энцефалитической ($p < 0,02$). При оценке динамики Ig G установлено, что при полиоэнцефалитической форме

в отличие от всех остальных ($p < 0,001$) в ликворе, как и в крови, отсутствовали Ig G. Высокие титры Ig G регистрировались при энцефалитической форме в 4 раза чаще, чем при менингеальной, в 5 раз чаще, чем при менингоэнцефалитической и в 2,5 раза чаще, чем при полиомиелитической.

Таблица 5.7.5.1

Содержание специфических антител в ликворе
при различных формах клещевого энцефалита

Форма болезни	п	Ig M		Ig G	
		M	m	M	m
КЭмф	24	1,46	0,36	0,75	0,24
КЭмэ	17	0,71	0,29	0,65	0,24
КЭп	35	1,77	0,28	1,29	0,26
КЭполи	3	1,33	0,33	0,33	0,33
КЭэ	12	2,42	0,61	3,17	0,84

Таким образом, при энцефалитической форме регистрировались высокие титры Ig M и Ig G в СМЖ, при менингоэнцефалитической форме, напротив, обычно наблюдался низкий уровень Ig M и Ig G, а для полиоэнцефалитической формы в отличие от прочих характерно отсутствие Ig G.

5.7.6 Исходы болезни у детей, перенесших очаговые формы клещевого энцефалита

Оценивая динамику церебрастенического синдрома у детей, перенесших менингоэнцефалитическую (8 чел.), полиомиелитическую (17 чел.) и энцефалитическую (11 чел.) формы КЭ, следует сказать, что в ранние сроки реабилитации частота жалоб во всех группах была одинаковой: 100,0%; 76,9%; 100,0%. В дальнейшем, через 6 мес. после болезни, проявления церебрастенического синдрома уменьшались, хотя при энцефалитической форме они оставались на прежнем уровне: 40,0%; 69,2%; 100,0%. В отдаленные сроки диспансеризации спустя 1-2 года после болезни чаще других жалобы имели реконвалесценты энцефалитической формы (75,0%), что в 3 раза пре-

вышло частоту выявления церебрастении у детей, переболевших полиомиелитической формой - 26,3% ($p < 0,01$). По сравнению с реконвалесцентами менингоэнцефалитической формы (57,1%) разница не была достоверной - 57,1% ($p > 0,05$).

Анализируя последствия болезни в сравниваемых группах следует подчеркнуть, что частота тяжелых остаточных явлений оказалась в 5 раз выше среди детей, перенесших менингоэнцефалитическую и энцефалитическую формы, нежели полиомиелитическую ($p < 0,02$). Так, при осмотре пациентов через 3 мес. после острого периода у всех детей независимо от форм обнаруживались отклонения со стороны нервной системы, причем преобладали функциональные нарушения, составляя соответственно перечисленным формам 75,0% - 92,3% - 83,3%. Среди очаговых форм болезни восстановительный период протекал наиболее гладко при полиомиелитической форме. По клиническим критериям здоровыми были через 2 года 36,8% детей, при этом инвалидизирующие последствия регистрировались у 2 из 19 осмотренных (10,5%). Иная картина представлялась при менингоэнцефалитической форме. В этой группе реконвалесцентов к 2 годам диспансеризации нарушения нервной системы органической природы имели 4 из 7 осмотренных (57,1%), а здоровыми были только 14,3% пациентов. Аналогичная ситуация установлена при энцефалитической форме заболевания. Спустя 2 года после перенесенной нейроинфекции у 5 из 8 реконвалесцентов этой группы (55,6%) регистрировались органические повреждения нервной системы.

Таким образом, при клинической оценке состояния нервной системы детей, перенесших очаговые формы, установлено, что наиболее серьезные последствия болезни, нередко приводящие к инвалидизации детей, возникали после менингоэнцефалитической и энцефалитической форм КЭ.

Проведенное электрофизиологическое обследование реконвалесцентов менингоэнцефалитической, полиомиелитической и энцефалитической форм расширило представления о глубине и степени поражения нервной системы в отдаленные сроки. По данным ЭХОЭГ наличие церебральной гипертензии через 2 года после болезни подтверждалось у большинства детей, а именно, соответственно формам у 75,0% - 72,7% - 60,0%. Результаты ЭМГ показали, что признаки заинтересованности двигательных клеток передних рогов спинного мозга (2-ой тип БА) определялись у подавляющего большинства детей, составляя соответственно формам 75,0% - 100,0% - 80,0%. Следует подчеркнуть, что у всех реконвалесцентов полиомиелитической формы КЭ в отдаленные сроки регистрировался патологический тип ЭМГ. И наконец, по заключениям ЭЭГ в позднем восстановительном периоде частота нарушений локального характера была выше при менингоэнцефалитической и энцефалитической формах по сравнению с полиомиелитической, однако разница оказалась не достоверной ($p > 0,05$): 60,0% - 25,0% - 40,0%.

Следовательно, проведенное электрофизиологическое обследование подтвердило, что рассматриваемые очаговые формы болезни сопряжены с высоким риском формирования церебральной гипертензии, поражения двигательных мотонейронов спинного мозга и локального повреждения нервной системы в виде формирования фокуса патологической активности, снижения порога судорожной готовности мозга.

5.8 Клинико-лабораторная характеристика и течение полиоэнцефалитической формы клещевого энцефалита у детей

5.8.1 Клиника острого периода и течение болезни

Одним из самых тяжелых по клиническим проявлениям и неблагоприятным в плане течения и прогноза считают полиоэнцефалитическую форму КЭ. По нашим данным, эта группа детей оказалась малочисленной и состояла из 4 чел. Все больные были доставлены по санитарной авиации в

отделение реанимации и интенсивной терапии в среднем на 5 - 6 день болезни. В клинике заболевания доминировали неврологические симптомы, которые привели к развитию церебральной комы у всех детей с первых дней болезни. В дальнейшем тяжесть поражения ЦНС стремительно, бурно нарастала, прогрессировала клиника отека мозга, появлялся бульбарный синдром с последующим угнетением самостоятельного дыхания, глотания, нестабильностью центральной и периферической гемодинамики. Всем больным проводилась ИВЛ. Общеинфекционные симптомы наблюдались у детей с первых часов дебюта заболевания и в значительной мере усугубляли общее состояние. Частота клинических симптомов раннего периода полиоэнцефалитической формы показана в табл. 5.8.1.1

Таблица 5.8.1.1

Частота общеинфекционных симптомов при
полиоэнцефалитической форме клещевого энцефалита

Клинические симптомы	п	Клинические симптомы	п
Температура, °С:	4	Бледность кожи	3
39,0	3	Гиперемия зева	2
40,0	1	Гепатомегалия	2
Вялость, адинамия	3		

В клинике болезни у детей рано возникали параличи мышц черепных нервов, особенно 9-10-12 пар, а также 3, 6, 7 пар. К очаговым симптомам быстро присоединялись тяжелые двигательные расстройства: у двух детей наблюдались тетрапараличи и у одного ребенка был выявлен центральный гемипаралич. У всех больных на протяжении болезни регистрировались генерализованные судороги, многократно повторявшиеся в течение дня.

Синдром поражения ЦНС у данной группы больных представлен в табл. 5.8.1.2

Таблица 5.8.1.2

Клинические проявления синдрома поражения ЦНС
при полиоэнцефалитической форме

Клинические симптомы	n	Клинические симптомы	n
Нарушение сознания	4	Головная боль	3
кома 1 ст.	1	Рвота	3
кома 2 ст.	1	Рас-ва чувствительности	2
кома 3 ст.	2	Мозжечковые нарушения	2
Параличи мышц ЧМН:		Тазовые нарушения	2
3 пара	1	Менингеальные симптомы	2
6 пара	2	Горизонтальный нистагм	1
7 пара по центр. типу	2	Мышечная гипотония	1
9-10-12 пары	4	Вегетативные нарушения	1
Судороги	4	Нарушения трофики	1
Нарушение речи	4	Гипорефлексия	1
Гиперрефлексия	3	Анизорефлексия	1
Двигательные рас-ва	3	Отсутствие брюшн. рефлекс.	1

Для полиоэнцефалитической формы КЭ было характерно неблагоприятное течение острого периода. У одного ребенка наступил летальный исход на 9 день заболевания, остальные были выписаны из стационара с тяжелыми инвалидизирующими последствиями. Тяжесть клинических проявлений болезни подтверждала и длительность ведущих симптомов (табл. 5.8.1.3).

Таким образом, из анализа табл. 5.8.1.3 следует, что при полиоэнцефалитической форме КЭ период стабилизации состояния и регресса ведущих симптомов болезни наступал не ранее 30-40 дня. Проявления церебральной гипертензии исчезали значительно раньше, в то время как неврологические симптомы сохранялись длительно, определяя тем самым исход инфекции.

Таблица 5.8.1.3

Длительность ведущих симптомов при
полиоэнцефалитической форме заболевания

Клинические симптомы	Длительность симптомов, дни				
	n	M	m	min	max
Лихорадка	4	24,8	6,8	12	44
Головная боль	3	11,7	4,4	5	20
Синдром токсикоза	4	25,0	5,3	12	38
Неврологические симптомы	4	33,0	13,7	9	72
Рвота	3	3,3	2,3	1	8
Менингеальные симптомы	2	24,0	6,0	18	30

5.8.2 Результаты электрофизиологического обследования

Методом ЭХОЭГ проявления церебральной гипертензии установлены у всех детей. Размеры 3-его желудочка достигали в среднем $7,5 \pm 0,29$ мм с колебаниями от 6 до 8 мм. Помимо этого, отмечались следующие признаки отека мозговой ткани: значительное количество дополнительных пульсаций, сдвиг срединных структур мозга на 2-3,5 мм, расширение боковых желудочков. У 2 больных была выполнена ЭМГ, определившая 2-ой тип БА с мышц верхних и нижних конечностей, причем с мышечной массы рук регистрировалась изменения, носившие грубый характер, с ног - биоэлектрическое молчание. Одному больному в остром периоде КЭ была сделана ЭЭГ, по результатам которой наблюдался на фоне дезорганизации и дизритмии очаг патологической активности в левом полушарии с наличием признаков снижения судорожной готовности головного мозга.

Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы проведено у 3 детей. У всех больных из числа обследованных отмечалась синусовая аритмия с тенденцией к тахикардии и диффузные нарушения миокарда. Сопоставление частоты изменений миокарда при данной

из всех ранее рассмотренных форм показало, что вероятность этих нарушений особенно высока для полиоэнцефалитической формы ($p < 0,001$).

Вполне очевидно, что чем тяжелее клинические проявления болезни, тем значительнее степень заинтересованности нервной и сердечно-сосудистой систем, что доказали данные инструментального обследования.

5.8.3 Характеристика специфического иммунного ответа при полиоэнцефалитической форме

Сопоставление результатов скрининговых тестов показало, что при данной форме, как и при всех остальных, две трети из числа больных имели Ig M при первом обследовании (1-10 день болезни) в стационаре, далее частота обнаружения ранних антител увеличивалась до 100,0%. Титр Ig M не отличался по своему уровню от других форм заболевания.

Большого внимания заслуживало содержание Ig G. По данным обследования установлено, что у всех больных в стартовых сыворотках крови Ig G=0, очевидно, титр этих антител был достоверно ниже, чем при всех остальных формах ($p < 0,02$). Этот факт явился главным отличительным признаком антителообразования при полиоэнцефалитической форме. Кроме того, отмечена прямая корреляционная зависимость между напряженностью Ig G и формой болезни ($p < 0,02$): при отрицательных стартовых значениях Ig G по данным ИФА чаще наблюдается наиболее тяжелые формы КЭ у детей.

Таким образом, при полиоэнцефалитической форме КЭ определялась наибольшая тяжесть клинических проявлений болезни, отмечено существенное угнетение синтеза Ig G. Отсутствие Ig G в стартовой сыворотке крови может служить прогностическим критерием наиболее тяжелой формы КЭ у детей.

Глава 6. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ТЕЧЕНИЕ, ИСХОДЫ КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИЗА У ДЕТЕЙ

6.1 Клиника начального периода, течение, исходы клещевого боррелиоза у детей

6.1.1 Клиника и течение болезни

Клиническая картина КБ изучена у 119 детей. Инкубационный период болезни продолжался от 1 до 33 дней, составляя у большинства заболевших $11,1 \pm 0,6$ дней. Большинство детей поступали в стационар в среднетяжелом состоянии (68,0%), каждый третий ребенок - в удовлетворительном (30,3%) и в тяжелом - только 1,7% заболевших. Сроки госпитализации пациентов оказались различными - с 1 по 25 день заболевания, хотя в среднем дети направлялись в клинику на $5,8 \pm 0,5$ день.

Для КБ, как показали наши наблюдения, характерно острое начало с развитием синдрома инфекционного токсикоза, определяющего своеобразие клинической картины и тяжесть состояния детей. Дебют заболевания у 73,1% пациентов сопровождался повышением температуры тела, хотя у 26,9% признаки болезни возникали при отсутствии лихорадки. Температура у 55,5% больных повышалась до $38-39^{\circ}\text{C}$ и у 17,6% - до 40°C (табл. 6.1.1.1). В этот период дети предъявляли разнообразные жалобы: 23,5% отмечали вялость, 5,5% - сонливость, 7,6% - мышечные и суставные боли и 4,2% больных - боль в животе. Одновременно с лихорадкой у 62,2% больных на коже в области укуса появлялось пятно - клещевая мигрирующая эритема (КМЭ) - патогномоничный признак КБ, она увеличивалась в размерах в течение нескольких дней и достигала 30 и более см в диаметре, меняя свою окраску от розовой до красной, синюшной. Эритема сопровождалась местными изменениями тканей, чаще всего был характерен отек (28,6%), локальная болезненность (21,0%) и зуд (13,4%). Остаточные явления после исчезновения КМЭ регистрировались у 32,8% детей в виде некроти-

ческих изменений - шелушения, мокнутия, мацерации, в последующем - гиперпигментации или депигментации, возникновения участка алопеции.

Таблица 6.1.1.1

Частота клинических симптомов при клещевом боррелиозе у детей
(синдром инфекционного токсикоза)

Клинические симптомы	n	%	Клинические симптомы	n	%
Температура, °C:	87	73,1	Конъюнктивит	38	31,9
37,0	32	26,9	Бледность кожи	30	25,2
38,0	36	30,3	Гепатомегалия	28	23,5
39,0	30	25,2	Вялость	28	23,5
40,0	21	17,6	Насморк	23	19,3
Эритема	74	62,2	Кашель	10	8,4
Регионарный л/а	62	52,1	Гиперемия лица	9	7,6
Гиперемия зева	56	47,1	Миалгии	9	7,6
Полиаденит	54	45,4	Сонливость	7	5,9
Систолический шум	45	37,8	Боль в животе	5	4,2

При объективном осмотре у 52,1% больных пальпировались увеличенные регионарные лимфатические узлы, чаще всего затылочные и заднешейные, расположенные, как правило, на стороне укуса клеща. Полиаденопатия наблюдалась у 45,4% больных. В эти сроки примерно у половины детей выявлялись катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей: у 47,1% - гиперемия слизистых зева, у 31,9% - конъюнктивит, у 19,3% - насморк и только у 8,4% - кашель. Клинические признаки токсикоза проявлялись у 25,2% заболевших бледностью кожного покрова и лишь у 7,6% - покраснением лица. Со стороны внутренних органов отклонения регистрировались редко. Среди наи-

более часто встречающихся симптомов следует отметить гепатомегалию (23,5%) и систолический шум в области верхушки сердца (37,8%).

В остром периоде болезни у больных определялись клинические признаки заинтересованности ЦНС (табл. 6.1.1.2).

Таблица 6.1.1.2

Частота клинических симптомов при клещевом боррелиозе у детей
(синдром поражения ЦНС)

Клинические симптомы	n	%	Клинические симптомы	n	%
Головная боль	52	43,7	Парезы ЧМН:		
Горизонтальный нистагм	34	28,6	3 пара	19	16,0
Рвота	24	20,2	7 пара по центр. типу	18	15,1
Гиперрефлексия	19	16,0	7 пара по перифер. типу	5	4,2
Менингеальные с-мы	13	11,8	12 пара	3	2,5

На фоне общеинфекционных симптомов у 43,7% детей появлялась головная боль, у каждого пятого ребенка наблюдалась однократная либо повторная рвота, при этом менингеальные симптомы регистрировались реже, только у 11,8% больных. Синдром церебральной гипертензии дополняли такие симптомы, как горизонтальный нистагм (28,6%) и равномерная гиперрефлексия (16,0%). Парезы ЧМН наблюдались у 2,5 - 16,0% детей, были кратковременны и исчезали в период стабилизации общего состояния. Нейропатия 7 пары ЧМН по периферическому типу регистрировалась у 4,2% заболевших.

Таким образом, картина начального периода КБ отличалась полиморфизмом клинических проявлений, среди которых наиболее постоянными симптомами были следующие - острое начало, лихорадка, эритема, регионарный лимфаденит. Нарушения со стороны ЦНС носили преходящий характер и только в отдельных случаях были непосредственно связаны с развитием нейроборрелиоза.

Клещевой боррелиоз, по нашим данным, отличался благоприятным течением. С нормализацией температуры и исчезновением симптомов токсикоза значительно улучшалось самочувствие детей. Лихорадочный период продолжался, в среднем $3,3 \pm 0,2$ дня с колебаниями от 1 до 10 дней. Проявления инфекционного токсикоза купировались в течение $3,6 \pm 0,2$ дней. Головная боль прекращалась в эти же сроки - в течение $3,7 \pm 0,4$ дней, рвота наблюдалась в среднем $1,2 \pm 0,1$ дня, менингеальные симптомы регрессировали в течение $6,6 \pm 1,3$ дней. Неврологические симптомы исчезали у большинства детей к $5,0 \pm 0,7$ дню, в редких случаях отклонения со стороны ЦНС регистрировались до 38 дней. Эритема наблюдалась в течение $11,4 \pm 0,9$ дней, регионарный лимфаденит - в течение $13,5 \pm 0,9$ дней.

Отличительной особенностью острого периода КБ, на наш взгляд, являлось волнообразное течение болезни. Так, у подавляющего большинства детей (91,6%) наблюдался одноволновый вариант течения заболевания, когда основные клинические симптомы дебютировали одновременно. Двухволновое течение боррелиоза регистрировалось реже, только у 8,4% больных, именно при таком варианте вторая волна сопровождалась очередным подъемом температуры, нарастанием токсикоза и в случае развития нейроборрелиоза - поражением ЦНС.

6.1.2. Клинические особенности болезни с учетом возраста, преморбидного состояния детей и волнообразного течения

В работе проанализирована клиническая картина болезни в зависимости от возраста, преморбидного состояния детей и волнообразности течения. Оказалось, что возраст больных не влиял на клинику начального периода и длительность ведущих клинических симптомов ($p < 0,05$).

Установлена взаимосвязь между преморбидным состоянием больных и длительностью эритемы. Так, у пациентов с неотягощенным фоном эритема определялась в среднем в течение $8,8 \pm 0,9$ дней, а у детей с отягощенным фоно-

вым состоянием в 1,6 раз дольше - $14,2 \pm 1,5$ дней ($p < 0,01$). По другим клиническим признакам различий не обнаружено.

Для КБ, как показали исследования, в большинстве случаев было характерно одноволновое течение, встречающееся у 91,6% детей, в то время как двухволновое течение регистрировалось лишь у 8,4% больных. Важно отметить, что заболевание начиналось с нормальной температуры только при одноволновом варианте болезни ($p < 0,001$), двухволновому течению, напротив, сопутствовала лихорадка. Другая особенность заключалась в том, что при двухволновом течении длительность лихорадки и симптомов токсикоза была в 2 раза дольше, чем при одноволновом течении, составляя соответственно $6,3 \pm 0,7$ дней против $2,9 \pm 0,2$ дней и $6,1 \pm 0,9$ дней против $3,3 \pm 0,2$ дней ($p < 0,01$). Кроме того, выявлена прямая связь волнообразного течения с длительностью эритемы и регионарного лимфаденита. При одноволновом течении КБ эритема регистрировалась $11,9 \pm 1,0$ дней, а при двухволновом - $7,3 \pm 1,4$ дня ($p < 0,05$). Регионарный лимфаденит наблюдался соответственно $8,4 \pm 1,0$ дня и $4,6 \pm 1,4$ дня ($p < 0,05$). Очевидно, что при двухволновом течении эритема и лимфаденит исчезали в 1,7 раз быстрее, чем при одноволновом. Остальные клинические симптомы не имели достоверных различий.

Итак, при двухволновом течении КБ длительность общеинфекционных симптомов, в частности, периода лихорадки и токсикоза всегда была дольше, чем при одноволновом течении, а местные симптомы - эритема и регионарный лимфаденит чаще были менее продолжительны.

6.1.3 Характеристика периферической крови, ликвора, электрофизиологических и биохимических исследований

Изучено состояние периферической крови у 119 больных КБ в различные сроки острого периода и периода реконвалесценции в зависимости от возраста (табл. 6.1.3.1).

Таблица 6.1.3.1

Характеристика периферической крови при клещевом боррелиозе у детей в различные периоды болезни

Возраст	№ иссл	n	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
3-7 лет	1	49	7,00	0,33	0,15*	0,03	3,96*	0,31	2,45*	0,15	0,43	0,04	19,90*	1,80
	2	46	6,59	0,43	0,27	0,04	3,16	0,32	2,80	0,18	0,35	0,05	12,30	1,32
	3	35	7,13	0,43	0,40*	0,06	3,30	0,30	3,05	0,18	0,38	0,05	14,14*	1,87
	7	12	6,18	0,41	0,20	0,03	3,26	0,52	2,47*	0,25	0,22*	0,04	11,92	2,85
	8	24	6,23	0,28	0,36	0,08	2,64	0,18	2,78	0,17	0,34	0,04	8,58	1,01
	9	21	7,11	0,20	0,27	0,05	3,12	0,20	3,22	0,20	0,36	0,04	9,95	1,32
8-14 лет	1	38	6,30	0,43	0,13*	0,02	3,73	0,44	2,08*	0,16	0,36	0,05	14,53*	1,66
	2	29	5,92	0,28	0,20	0,03	2,96	0,28	2,49	0,13	0,27	0,03	8,59	0,93
	3	24	5,23	0,23	0,22	0,04	2,60	0,14	2,12*	0,15	0,32	0,07	10,38	1,44
	7	14	5,78	0,32	0,23	0,06	2,49	0,23	2,78	0,24	0,32	0,05	6,00	0,75
	8	9	6,53	0,84	0,36	0,14	3,08	0,55	2,63	0,22	0,40	0,07	7,56	1,79
	9	11	5,78	0,49	0,19	0,05	2,71	0,33	2,57	0,23	0,29	0,05	6,91	1,42

* - достоверные различия при сопоставлении параметров больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

В первые дни заболевания (1-10 день) у детей всех возрастных групп регистрировались однотипные изменения периферической крови в виде эозинофилопении, лимфопении при умеренно ускоренной СОЭ ($p < 0,05$). Отличие состояло лишь в том, что у детей 3-7 лет наблюдался нейтрофилез. На 11-20 день картина крови существенно не отличалась от здоровых детей ($p > 0,05$). В период клинического выздоровления на 21-30 день появлялась эозинофилия и незначительное ускорение СОЭ ($p < 0,05$), а у больных 8-14 лет сохранялась лимфопения. При катamnестическом обследовании спустя 3 мес. после болезни у реконвалесцентов дошкольного возраста отмечалась кратковременная лимфо- и моноцитопения ($p < 0,05$), дальнейшие исследования периферической крови соответствовали возрастной норме.

Сопоставление характеристик периферической крови у больных КБ в зависимости от преморбидного фона и волнообразного течения не выявило достоверных различий ($p > 0,05$).

Таким образом, периферическая кровь в остром периоде КБ характеризовалась отсутствием лейкоцитоза, лимфопенией, эозинофилопенией и ускорением СОЭ.

Исследование СМЖ проводилось в остром периоде болезни у 40 пациентов. Нами установлено, что в ранние сроки (1-10 день) КБ у детей в СМЖ наблюдался невысокий смешанного характера плеоцитоз, достигающий средних значений - $48,45 \pm 24,91 \times 10^6$ в литре, уровень белка соответствовал показателям нормы (табл. 6.1.3.2). В последующие дни (11-20 день) цитоз в ликворе повышался и оставался к 21-30 дню на одном и том же уровне - $65,09 \pm 25,73 \times 10^6$ в литре. Нарастание плеоцитоза сопровождалось увеличением концентрации белка до $395,45 \pm 62,02$ мг/л.

Проведено сопоставление состава ликвора в зависимости от возраста больных, отягощающих факторов анамнеза и волнообразности течения. Достоверных различий в характеристике СМЖ не получено.

Таблица 6.1.3.2

Состав спинно-мозговой жидкости при клещевом боррелиозе у детей

№ иссл.	Всего обсл.	Плещитоз		Нейтр. %	Белок	
		М	м		М	м
1	22	48,45	24,91	33,00	241,43	27,64
2	19	70,17	38,35	27,20	329,63	59,42
3	12	65,09	25,73	15,67	395,45	62,02

За период лечения в стационаре нами изучено состояние ликвородинамики у 75 больных КБ. Исследования показали, что у 81,3% детей по результатам ЭХОЭГ наблюдались признаки ликворной гипертензии: расширение желудочков мозга, нарастание вентрикулярного индекса, появление дополнительной пульсации сигналов без смещения сигнала М-ЭХО.

Состояние сердечно-сосудистой системы нами оценивалось по данным ЭГК, выполненным у 70 пациентов на остро́те заболевания. Оказалось, что ЭГК, соответствующие норме, регистрировались только у 7,1% детей. У остальных определялись различного рода отклонения, а именно, расстройства сердечного ритма (92,9%) в виде синусовой тахи-, брадикардии, синусовой аритмии. У пятой части больных регистрировались диффузные нарушения миокарда.

Таким образом, при КБ у детей развитие болезни способствовало возникновению компенсированных нарушений со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. Частота выявляемых отклонений не зависела от формы болезни.

Проведены биохимические исследования в остром периоде КБ у 60 детей. В первые дни КБ (1-10 день) у большинства пациентов уровень серомукоида повышался в 1,5 раза по сравнению с нормой - $0,32 \pm 0,03$ ед, в динамике болез-

ни (11-20 день) его концентрация снижалась до $0,27 \pm 0,02$ ед и приближалась к норме только на 4-ой неделе заболевания - $0,23 \pm 0,02$ ед. При отдельных формах КБ наиболее высокий уровень серомукоида отмечался у больных с КМЭ (45 чел.) - $0,31 \pm 0,02$ ед, при безэритематозной форме (10 чел.) и нейроборрелиозе (5 чел.) эти показатели практически соответствовали норме, составляя соответственно - $0,23 \pm 0,05$ ед и $0,24 \pm 0,06$ ед.

Среди других признаков острого воспалительного синдрома исследовано содержание АСЛО, СРП и наличие РФ. В первые три недели заболевания (1-20 день) уровень АСЛО повышался до $285,22 \pm 23,96$ ед, при повторном обследовании, на 21-40 день, концентрация АСЛО увеличивалась в 1,5 раза, достигая средних показателей - $416,75 \pm 53,33$ ед. У каждого третьего ребенка на остроте КБ определялся положительный тест на наличие С-реактивного протеина. Средние значения СРП составляли $1,21 \pm 0,32$. Ревматоидный фактор, исследованный у 16 детей, был отрицательным.

Дальнейшие наблюдения, проведенные в катамнезе через 3 мес. ($n=17$ чел.) и 12 мес. ($n=9$ чел.) после болезни показали, что содержание серомукоида в эти сроки соответствовало показателям нормы, составляя $0,22 \pm 0,03$ ед и $0,25 \pm 0,03$ ед. Уровень АСЛО оставался повышенным в 1,5 раза как в ранний период ($n=18$ чел.) - $361,11 \pm 39,02$ ед, так и в поздний реабилитационный период ($n=7$ чел.) - $357,14 \pm 69,05$ ед, параллельно у реконвалесцентов определялся в невысоких концентрациях СРП, составляя $1,2 \pm 0,25$.

При биохимическом исследовании уровня билирубина, трансаминаз, печеночных проб у 29 детей (1-30 день) нами установлено, что только у 4 из них (13,8%) кратковременно появлялся синдром цитолиза, сопровождавшийся нарастанием одной из трансаминаз, другие показатели гепатограммы и размеры печени оставались в пределах нормы.

Таким образом, на остроте КБ у детей длительно регистрировались признаки острого воспалительного синдрома с повышением серомукоида, АСЛО,

СРП, у 13,8% больных наблюдалось поражение паренхиматозных органов с развитием цитолитического синдрома, отражающего распространенность патологических реакций и полиорганность повреждения.

6.1.4 Оценка гормонального статуса больных

Состояние функциональной активности гипофиза, щитовидной железы и надпочечников изучено в остром периоде КБ у 33 детей (1-30 день).

В стартовых показателях крови, как показали исследования, содержание ТТГ соответствовало возрастной норме (табл. 6.1.4.1). В период клинического выздоровления и регресса ведущих симптомов болезни (21-30 день) отмечались возрастные отличия. Так, у детей 3-7 лет наблюдалось повышение, а у больных 8-14 лет, напротив, снижение уровня ТТГ относительно возрастной нормы. При этом количество свободного трийодтиронина находилось в пределах нормы, и только у пациентов старшего возраста кратковременно понижалось.

Таблица 6.1.4.1.

Уровень гормонов в сыворотке крови при клещевом боррелиозе у детей

Воз- раст	№ иссл.	n	ТТГ		сТЗ		сТ4		Кортизол	
			М	m	М	m	М	m	М	m
3-7 лет	1	22	1,94	0,19	6,97	0,58	19,82*	1,19	470,14	70,31
	3	9	2,54*	0,26	8,31	1,02	18,73*	1,48	375,11	52,51
8-14 лет	1	6	1,60	0,23	4,43*	0,72	17,20*	0,90	363,00	79,75
	3	5	1,20*	0,11	7,28	1,27	18,16	1,25	244,2*	20,35

* - достоверные различия при сопоставлении уровня гормонов больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Наибольшие изменения регистрировались в содержании свободного тироксина: концентрация сТ₄ весь период болезни оставалась ниже нормы среди детей дошкольного возраста, а среди школьников, его уровень снижался в ранние сроки и восстанавливался к 30 дню болезни.

Уровень кортизола в сыворотке крови, в основном, не имел достоверных различий с нормой, лишь у пациентов старшей возрастной группы к концу заболевания снижался в 2 раза по сравнению с нормой.

Таким образом, в период манифестных клинических проявлений КБ регистрировались нарушения секреции гормонов передней доли гипофиза, щитовидной железы и надпочечников. Дисбаланс функциональной активности гормонов тиреоидного комплекса сопровождался гиперсекрецией тиреотропного гормона при сниженной концентрации гормона щитовидной железы - свободного тироксина. У больных старшего возраста наблюдался обратный феномен: снижение уровня ТТГ приводило к нормализации cT_4 . О гипопункции надпочечников свидетельствовало уменьшение концентрации кортизола, только в возрастной категории больных 8-14 лет. Очевидно, в процессе болезни наступает угнетение функции щитовидной железы и надпочечников.

Проведена количественная оценка содержания гормонов у детей с отягощенным и неотягощенным преморбидным фоном (табл. 6.1.4.2). В результате сопоставления оказалось, что в период болезни изменения уровня гормонов в большей степени были характерны для детей, имеющих различные отягощающие факторы в анамнезе. Количество ТТГ, cT_3 , кортизола оставалась в пределах нормы, а уровень cT_4 чаще всего был ниже показателей здоровых детей.

Таблица 6.1.4.2

Уровень гормонов в сыворотке крови у детей с отягощенным анамнезом и благоприятным преморбидным фоном

Фон	№ иссл	n	ТТГ		cT_3		cT_4		Кортизол	
			М	m	М	m	М	m	М	m
Отяг.	1	9	1,91	0,19	6,37	0,67	18,58*	0,98	470,11	55,52
	3	8	2,15	0,29	8,03	1,15	17,96*	0,84	352,13	43,15
Неотяг.	1	9	1,79	0,30	7,30	0,62	20,88	1,88	492,11	103,57
	3	7	2,09	0,40	8,03	0,86	19,30	1,73	315,71	62,16

* - достоверные различия при сопоставлении содержания гормонов больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Таким образом, при развитии КБ у больных с отягощенным преморбидным состоянием чаще наблюдалось нарушение функции щитовидной железы с угнетением секреции свободного тироксина.

6.1.5 Анализ параметров эндогенной интоксикации в различные периоды болезни

С целью изучения параметров гомеостаза проведено комплексное исследование лабораторных критериев СЭИ у 15 больных в остром периоде КБ и у 18 реконвалесцентов заболевания через 6 и 12 мес. после перенесенной инфекции (табл. 6.1.5.1).

При анализе полученных данных установлено, что в первые дни развития заболевания (1-10 день) у детей отмечалось нарастание в крови по сравнению с нормой концентрации среднемолекулярных пептидов (СМП), кристаллоскопии плазмы (КСП), интегрального индекса интоксикации (ИИИ) при снижении связывающей способности альбумина (ССА). Показатели эндотоксикограммы соответствовали 2-ой степени СЭИ.

При диспансерном обследовании реконвалесцентов КБ нами выявлено, что отклонения гомеостаза, отмеченные на остроте болезни, сохранялись длительно. Через 6 мес. восстановительного периода у детей отмечались превышающие норму значения СМП, IND при снижении уровня ССА, ППП, IAPAPL. В отдаленные сроки реабилитации, через 12 мес. после перенесенного КБ, изменения большинства показателей эндотоксикозограммы носили прежний характер: уровень ССА был снижен в 1,5 раза, в 2 раза повышен интегральный индекс интоксикации, показатели антипротеазной активности и паракоагуляции. Важно подчеркнуть, что количество тромбоцитов на всех этапах обследования соответствовало норме.

Таблица 6.1.5.1

Характеристика параметров СЭИ при клещевом боррелиозе у детей в
остром периоде и периоде реабилитации

№	п	Параметры гомеостаза															
		INT		Тромбоциты		СМТ		ЭКА/ОКА		ППП		КСП		IAPAPL		IND	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	13	2,3*	0,47	220,4	12,65	0,25*	0,13	65,38*	2,16	80,16	1,98	5,77*	0,92	-3,77	1,37	9,21*	0,39
8	12	0,83*	0,34	239,8	18,48	0,27*	0,12	60,34*	4,80	77,67*	2,38	3,0	0,79	-2,08*	1,37	10,11*	0,96
9	10	0,8*	0,39	227,2	14,29	0,24	0,07	68,41*	3,87	73,4*	1,02	7,1*	0,86	-1,9*	1,12	8,86*	0,74

* - достоверные различия при сопоставлении параметров гомеостаза у больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Следовательно, при КБ у детей в остром периоде заболевания регистрируются значительные отклонения гомеостаза, свидетельствующие о развитии СЭИ, накоплении метаболитов, снижении резервных возможностей организма по детоксикации продуктов обмена, сохраняющиеся в течение 12 мес. реабилитации.

6.1.6 Исходы клещевого боррелиоза у детей

На диспансерном учете находилось 63 реконвалесцента КБ. Дети наблюдались в различные периоды реабилитации: через 3 мес. после болезни было осмотрено 30 чел., 6 мес. - 35 чел. и через 12 мес. - 36 чел.

В ранние сроки реабилитации, спустя 3 мес. после перенесенного заболевания, 20,0% детей предъявляли жалобы астеновегетативного характера. Реконвалесценты отмечали повышенную утомляемость, периодически возникающие головные и мышечные боли, раздражительность, плаксивость. Частота жалоб нарастала к 6 мес. диспансеризации до 28,6% и оставалась на том же уровне через 12 мес. - 27,8%.

При клиническом осмотре в подавляющем большинстве случаев у пациентов отсутствовала патология со стороны внутренних органов и систем...). Так, через 3 мес. после болезни отклонения со стороны объективных данных в виде полиаденопатии, систолического шума в сердце, гепатомегалии, гиперрефлексии, горизонтального нистагма регистрировались у 46,7%, через 6 мес. - у 40,0% и через 12 мес. - у 47,2% детей. Артериальное давление у 69,2% осмотренных, а в последующем - у 50,0% и 65,0% реконвалесцентов соответствовало возрастной норме. Артериальная гипотония регистрировалась в ранний восстановительный период у 30,8% из 14 обследованных, а в поздний - у 34,5% из 21 ребенка.

Таким образом, течение КБ у большинства детей завершилось благоприятным исходом. Родители считали здоровыми 72,2% реконвалесцентов, у которых отсутствовали жалобы и, по их мнению, последствия болезни. По клиниче-

ния желудочковой системы мозга определялись у 63,6% детей (n=22 чел.), через 12 мес. - у 63,2% реконвалесцентов.

Изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы проводилось по данным ЭКГ. Исследования подтвердили, что после перенесенного КБ изменения, регистрируемые на ЭКГ носили функциональный характер, превалировали нарушения сердечного ритма: синусовая тахи- либо брадикардия. Через 3 мес. после болезни эти отклонения наблюдались у 84,6% детей из 13 осмотренных, через 6 мес. - у 87,5% из 16 и через 12 мес. - у 91,7% из 12 обследованных пациентов. Диффузные изменения миокарда регистрировались только у 2 детей.

Таким образом, клинико-электрофизиологические данные демонстрировали объективность выявляемых отклонений. По результатам ЭХО-ЭГ доминировали расстройства ЦНС в виде церебрастении на фоне выявляемой церебральной гипертензии.

Катамнестические наблюдения, проведенные в течение 12 мес. за реконвалесцентами КБ, позволили представить исходы заболевания: церебрастения (27,8%), функциональные нарушения со стороны ЦНС, внутренних органов (47,2%). По итогам диспансеризации на основании клинико-иммунологического обследования у 5,6% детей сформировалась хроническая форма болезни.

Нами сопоставлены исходы КЭ и возраст детей. По катамнестическим данным за период 12 мес. реабилитации частота жалоб среди дошкольников (59 наблюдений) составляла в среднем 33,9% , в то время как среди реконвалесцентов 8-14 лет в 2 раза реже - у 15,1% детей (33 наблюдения), $p < 0,05$. Идентичная закономерность прослеживалась при клиническом осмотре пациентов. Число здоровых детей в 1,5 раза чаще отмечалось среди реконвалесцентов 8-14 летнего возраста, а именно 44,1% против 66,7% ($p < 0,05$).

При оценке исходов болезни (3 - 12 мес. после болезни) в зависимости от волнообразности течения в остром периоде нами установлено, что здо-

ровые дети в 2 раза чаще регистрировались среди пациентов, перенесших одноволновый вариант болезни (88 наблюдений), чем двухволновый (13 наблюдений), а именно, 59,1% против 30,8% ($p < 0,05$). По частоте выявляемых жалоб достоверной разницы не выявлено. Статистически значимых различий не обнаружено при сопоставлении результатов осмотра при отягощенном и неотягощенном анамнезе детей.

Таким образом, исходы КБ зависели от возраста больных и особенностей течения. У детей старшего возраста при одноволновом течении болезнь завершалась благоприятным исходом.

6.2 Клинические формы клещевого боррелиоза у детей

Острый период КБ у детей характеризовался многообразием клинических форм, в структуре которых наибольший удельный вес занимала клещевая мигрирующая эритема (КМЭ) - 58,0%, нейроборрелиоз (Кбн) составлял 10,9% и каждый третий случай (31,1%) был отнесен к безэритематозным формам (Кббэ), рис. 20.

6.2.1 Клинико-лабораторная характеристика и исходы эритематозной формы

Наиболее распространенной клинической формой КБ у детей была клещевая мигрирующая эритема. Под нашим наблюдением находилось 69 больных. Инкубационный период при данной форме в среднем не превышал $11,4 \pm 0,7$ дней, хотя колебания были существенны: от 1 до 30 дней. Длительность периода инкубации при КМЭ оказалась большей, чем при безэритематозной форме ($p < 0,05$) и одинаковой по сравнению с нейроборрелиозом ($p > 0,05$).

Начало заболевания у всех детей совпадало с появлением эритемы на месте присасывания клеща (табл. 6.2.1.1).

Структура клинических форм клещевого боррелиоза у детей



Рис. 20

Пятно возникало у 67,6% заболевших на отдельных участках головы, локализуясь чаще всего в области ушных раковин (39,2%), на лице (14,9%), реже - на волосистой части головы (9,5%), щеках (2,7%) и шее (1,4%). Пятно нередко выявлялось на спине и в области таза (21,6%), на груди (9,5%) и только у одного ребенка КМЭ регистрировалась на конечностях. Размеры эритемы, как правило, увеличивались в течение нескольких дней, распространяясь от центра к периферии, варьируя от 2-3 до 30 см в диаметре. В ранние сроки КМЭ чаще всего выглядела в виде гомогенного инфильтративного пятна (55,5%) или кольца с зоной просветления в центре (44,5%), край ее был всегда четко очерчен. В первые дни эритема имела ярко розовую, красную либо багровую окраску и была горячей на ощупь. Постепенно пятно бледнело, иногда приобретало фиолетовый оттенок - цвет застойной гиперемии. В этот период у 34,8% детей отмечались жалобы на локальную боль, у 21,7% - зуд в области пятна, у 46,4% больных наблюдалась отечность мягких тканей, у 7,2% - уплотнение мышц и проявления миозита.

В последующие дни у 47,8% пациентов на месте эритемы возникали некротические изменения - шелушение (23,2%), мокнутие (1,4%), везикулы (1,4%), гнойное отделяемое из ранки (2,9%). После исчезновения пятна обнаруживались гиперпигментация (11,6%), петехии (4,3%), участки депигментации (2,9%), а также истончения и облысения кожи (2,9%).

Начало заболевания у большинства детей сопровождалось появлением эритемы и повышением температуры. Такой вариант КМЭ наблюдался у 63,8% больных. Сочетание этих симптомов, как правило, служило основанием для госпитализации ребенка.

Дети поступали в стационар в среднем на $7,4 \pm 0,8$ день от начала болезни, так же, как и при нейроборрелиозе ($p > 0,05$), но гораздо позднее по сравнению с безэритематозной формой ($p < 0,05$). Жалобы в эти сроки были многолики: дети отмечали вялость, слабость, недомогание. Лихорадка у половины больных не превышала 39°C и у 14,5% поднималась до 40°C .

Таблица 6.2.1.1

Частота клинических симптомов при различных формах клещевого боррелиоза у детей

Клинические	Формы болезни								
симптомы	КМЭ			КБ бэ			КБ н		
	n	%	p ₁	n	%	p ₂	n	%	p ₃
Температура, °С:	44	63,8		32	86,4		11	84,6	
37,0	25	36,2	<0,05	5	13,6	>0,05	2	15,4	<0,05
38,0	18	26,1	>0,05	11	29,7	>0,05	7	53,9	>0,05
39,0	16	23,2	>0,05	11	29,7	>0,05	3	23,0	>0,05
40,0	10	27,0	>0,05	10	27,0	>0,05	1	7,7	>0,05
Эритема	69	100	>0,05	0	0	>0,05	5	38,5	>0,05
Регионарный л/а	42	60,7	<0,05	16	43,2	>0,05	4	30,8	<0,05
Вялость	9	13,0	<0,05	12	32,4	>0,05	7	53,9	<0,05
Бледность кожи	14	20,3	>0,05	11	29,7	>0,05	5	38,5	>0,05
Сонливость	3	4,4	>0,05	2	5,4	>0,05	2	15,4	>0,05
Гиперемия лица	2	2,9	>0,05	2	5,4	<0,05	5	38,5	<0,05
Миалгии	5	7,3	>0,05	2	5,4	>0,05	2	15,4	>0,05

Таблица 6.2.1.1 (продолжение)

Боль в животе	1	1,5	>0,05	3	8,1	>0,05	3	23,1	>0,05
Гепатомегалия	15	21,7	>0,05	9	24,3	>0,05	4	30,8	>0,05
Полиаденит	30	43,5	>0,05	18	48,7	>0,05	6	46,2	>0,05
Систолический шум	31	44,9	>0,05	12	32,4	>0,05	2	15,4	<0,05
Гиперемия зева	24	34,8	<0,05	27	73,0	<0,05	5	38,5	>0,05
Насморк	10	14,5	<0,05	13	35,1	<0,05	0	0	>0,05
Конъюнктивит	21	30,4	>0,05	15	40,5	<0,05	2	15,4	>0,05
Кашель	3	4,4	<0,05	7	18,9	<0,05	0	0	>0,05

p1 - достоверные различия по частоте симптомов при сопоставлении КМЭ и КБбэ;

p2 - достоверные различия по частоте симптомов при сопоставлении КБбэ и КБн;

p3 - достоверные различия по частоте симптомов при сопоставлении КБн и КМЭ.

Дети поступали в стационар в среднем на $7,4 \pm 0,8$ день от начала болезни, так же, как и при нейроборрелиозе ($p > 0,05$), но гораздо позднее по сравнению с безэритематозной формой ($p < 0,05$). Жалобы в эти сроки были многолики: дети отмечали вялость, слабость, недомогание. Лихорадка у половины больных не превышала 39°C и у 14,5% поднималась до 40°C . Однако у 36,2% пациентов болезнь начиналась на фоне нормальной температуры, при удовлетворительном состоянии и самочувствии - этот признак был наиболее характерен для КМЭ, чем для других форм заболевания ($p < 0,05$).

При осмотре больных в клинике их состояние расценивалось среднетяжелым (59,4%) либо удовлетворительным (40,6%), определялась бледность кожного покрова, полиаденопатия с преимущественным увеличением передне-, заднешейных, затылочных лимфатических узлов, подмышечных, паховых, а также катаральный синдром: конъюнктивит, склерит, гиперемия зева, реже насморк, кашель. Наибольшие изменения регистрировались со стороны регионарных лимфатических узлов, сопряженных с местом укуса клеща, они были плотными, умеренно болезненными при пальпации. Регионарный лимфаденит определялся у 60,7% детей, что в 1,5 - 2 раза чаще по сравнению с безэритематозной формой и нейроборрелиозом. Изменения со стороны внутренних органов оказались не характерны: у 44,9% больных выслушивался систолический шум на верхушке сердца и в точке Боткина, у 21,7% детей пальпировалась увеличенная печень.

Проявления церебральной гипертензии при КМЭ клинически не были выражены: если головная боль регистрировалась у 27,5% больных, что в 2 раза реже по сравнению с безэритематозной формой и нейроборрелиозом ($p < 0,05$), то рвота наблюдалась лишь у 5,8%, тогда как при безэритематозной форме рвота регистрировалась в 7 раз, а при нейроборрелиозе - в 10 раз чаще ($p < 0,001$). При осмотре больных менингеальных симптомов не определялось (табл. 6.2.1.2). В неврологическом статусе у 27,5% детей отмечался горизонтальный нистагм, у 11,6% - гиперрефлексия, у 20,3% - парезы ЧМН (чаще гла-

зодвигательного и лицевого по центральному типу). Перечисленные клинические симптомы встречались одинаково часто при всех формах болезни ($p>0,05$) и были связаны в большей мере с фоновым состоянием детей.

Таким образом, среди клинических признаков КМЭ можно выделить главные симптомы - эритема, лихорадка, регионарный лимфаденит, наличие которых подтверждало диагноз. Другие симптомы рассматривались нами как второстепенные, появление их при отсутствии эритемы не позволяло верифицировать КБ без серологического подтверждения.

Отличительным признаком острого периода этого варианта болезни у 8-9% детей являлось возникновение на 11-17-й день болезни вторичной эритемы. Этот феномен регистрировался в 10,1% случаев. Пятно или несколько пятнистых высыпаний появлялись на фоне очередного подъема температуры и сохранялись в течение $7,0\pm 3,6$ дней, располагаясь при этом вне локализации первичного очага.

Клещевая мигрирующая эритема как один из вариантов боррелиоза у детей характеризовалась в целом благоприятным исходом. Лихорадка наблюдалась на протяжении 1-8 дней, но в среднем $3,0\pm 0,3$ дня. Длительность инфекционного токсикоза, неврологических симптомов, головной боли в среднем не превышала 3-4 дней (табл. 6.2.1.3).

Эритема сохранялась в течение $11,4\pm 0,9$ дней, причем максимальный срок ее выявления, по нашим данным, составил 44 дня, а минимальный - 2 дня. Регионарный лимфаденит наблюдался в течение $13,5\pm 0,9$ дней.

Длительность ведущих симптомов при КМЭ не имела достоверных различий с безэритематозной формой ($p>0,05$) и существенно отличалась от форм, протекающих с поражением ЦНС. При КМЭ продолжительность периода лихорадки, токсикоза, головной боли и неврологических симптомов всегда была меньшей, чем при нейроборрелиозе ($p<0,05$).

Таблица 6.2.1.2

Клиника клещевого боррелиоза у детей
(синдром поражения ЦНС)

Клинические симптомы	Формы болезни								
	КМЭ			КБ бэ			КБ н		
	п	%	p ₁	п	%	p ₂	п	%	p ₃
Головная боль	19	27,5	<0,05	24	61,5	>0,05	9	69,2	<0,05
Рвота	4	5,8	<0,05	13	35,1	>0,05	7	53,8	<0,05
Менингеальные с-мы	0	0	>0,05	5	13,5	<0,05	8	61,5	<0,05
Горизонтальный нистагм	19	27,5	>0,05	11	29,7	>0,05	4	30,8	>0,05
Парезы ЧМН:									
3 пара	14	20,4	>0,05	4	10,8	>0,05	1	7,7	>0,05
7 пара по центр. типу	13	18,8	>0,05	3	8,1	>0,05	2	5,4	>0,05
7 пара по перифер. типу	0	0	<0,05	0	0	<0,05	5	38,5	<0,05
12 пара	2	2,9	>0,05	0	0	>0,05	1	7,7	>0,05
Гиперрефлексия	8	11,6	>0,05	6	16,2	>0,05	5	38,5	>0,05

p₁ - достоверные различия по частоте симптомов при сопоставлении КМЭ и КБбэ;

p₂ - достоверные различия по частоте симптомов при сопоставлении Кббэ и КБн;

p₃- достоверные различия по частоте симптомов при сопоставлении КМЭ и КБн.

Таблица 6.2.1.3

Длительность клинических симптомов при клещевом боррелиозе у детей

Клинические симптомы	Формы болезни											
	КМЭ				КБ бэ				КБ н			
	п	М	т	р ₁	п	М	т	р ₂	п	М	т	р ₃
Лихорадка	69	3,0	0,3	>0,05	37	3,1	0,4	<0,05	13	5,1	0,7	<0,05
Головная боль	19	3,3	0,6	>0,05	24	3,0	0,4	<0,05	9	6,3	0,9	<0,05
Синдром токсикоза	69	3,1	0,3	>0,05	37	3,7	0,4	<0,05	13	5,3	0,7	<0,05
Менингеальные с-мы	0	0	0	>0,05	5	3,0	0,6	<0,05	8	9,1	1,9	>0,05
Неврологические с-мы	69	3,4	0,3	>0,05	37	2,7	0,3	<0,05	13	16,0	2,9	<0,05
Рвота	4	1,3	0,3	>0,05	13	1,0	0,1	>0,05	7	1,6	0,4	>0,05
Эритема	69	11,9	1,0	>0,05	0	0	0	>0,05	5	5,2	1,0	<0,05
Регионарный лимф-ит	42	13,0	1,0	>0,05	16	14,2	2,3	>0,05	4	16,8	4,6	>0,05

р₁ - достоверные различия по длительности симптомов при сопоставлении КМЭ и ЛБбэ;

р₂ - достоверные различия по длительности симптомов при сопоставлении ЛБбэ и ЛБн;

р₃ - достоверные различия по длительности симптомов при сопоставлении КМЭ и ЛБн.

При КМЭ в ранний период болезни (1-10 день) независимо от возраста наблюдались характерные отклонения в гемограммах, а именно, эозинофило-, лимфопения и ускорение СОЭ (табл. 6.2.1.4). Дальнейшие исследования показали, что у детей 8-14 лет на 21-30 день заболевания в анализах крови регистрировались лейко-, нейтрофило- и лимфопения ($p < 0,05$). У пациентов дошкольного возраста 3-7 лет спустя 3 мес. после острого периода отмечались лимфо- и моноцитопения ($p < 0,05$). Последующие исследования крови, проведенные в период диспансеризации, от нормы не отличались.

Проведено сопоставление уровня гормонов в сыворотке крови при различных формах КБ у детей. Среди обследованных преобладали больные 3-7 летнего возраста, в частности, дети с КМЭ составили 25 чел., больные с нейроборрелиозом - 5 чел. Характеризуя гормональный фон у больных с КМЭ (табл. 6.2.1.4), следует сказать, что изменения содержания гормонов касались только уровня свободного тироксина, который чаще всего был ниже нормативных значений.

Таблица 6.2.1.4

Содержание гормонов в сыворотке крови при различных формах
клещевого боррелиоза у детей

Форма болезни	n	ТТГ		сТ3		сТ4		Кортизол	
		М	m	М	m	М	m	М	m
КМЭ	34	2,13	0,14	7,24	0,45	18,97*	0,65	386,44	26,21
КБн	8	1,20*	0,09	6,92	1,37	17,95*	1,46	419,63	122,23

* - достоверные различия при сопоставлении содержания гормонов у больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Остальные показатели существенно от нормы не отличались. Более значительные расстройства гормонального спектра регистрировались при нейроборрелиозе. Именно при данной форме КБ отмечалось снижение содержания ТТГ и свободного тироксина.

Таблица 6.2.1.4

Характеристика периферической крови при клещевой мигрирующей эритеме

Возраст	№ иссл	п	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
3-7 лет	1	33	6,66	0,32	0,16*	0,04	3,75	0,29	2,33*	0,19	0,42	0,04	21,39*	2,22
	2	33	6,20	0,43	0,24	0,04	2,88	0,37	2,76	0,18	0,32	0,05	11,94	1,66
	3	29	7,29	0,50	0,42	0,07	3,39	0,34	3,07	0,20	0,41	0,05	13,90	2,10
	7	10	6,08	0,46	0,19	0,03	3,42	0,61	2,25*	0,25	0,19*	0,02	13,20	3,28
	8	14	6,71	0,30	0,39	0,10	2,91	0,24	2,94	0,23	0,28	0,04	9,07	1,22
	9	14	6,90	0,25	0,21	0,04	3,30	0,25	3,05	0,26	0,31	0,04	9,71	1,79
8-14 лет	1	15	5,54	0,43	0,16*	0,04	3,27	0,48	1,84*	0,23	0,27	0,05	17,60*	2,97
	2	14	5,99	0,43	0,20	0,05	3,26	0,45	2,33	0,17	0,23	0,04	8,71	1,29
	3	12	4,55*	0,12	0,21	0,06	2,34*	0,16	1,68*	0,13	0,26	0,04	8,67	1,12
	7	9	5,41	0,37	0,19	0,04	2,34	0,31	2,59	0,31	0,28	0,06	6,78	1,08
	8	6	7,07	1,23	0,46	0,20	3,24	0,84	2,91	0,27	0,38	0,06	8,33	2,69
	9	7	6,23	0,65	0,21	0,08	2,83	0,41	2,85	0,31	0,33	0,07	6,71	1,82

* - достоверные различия при сопоставлении параметров крови больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Сопоставление показало, что при нейроборрелиозе уровень ТТГ в сыворотке крови был в 2 раза ниже по сравнению с КМЭ ($p < 0,05$).

Следовательно, в остром периоде клещевого нейроборрелиоза регистрировались отклонения в содержании гормонов передней доли гипофиза и щитовидной железы. При КМЭ наблюдался снижение концентрации свободного тироксина, продуцируемого щитовидной железой.

Среди реконвалесцентов КБ дети, перенесшие КМЭ, составляли наибольший удельный вес - 42 чел. По периодам наблюдения они распределились следующим образом: через 3 и 6 мес. после выписки было осмотрено по 22 ребенка, через 12 мес. - 24 чел. В ранний период реабилитации жалобы имели только 13,6%, через 6 мес. - 22,7% и через 12 мес. - 25,0% детей.

При объективном осмотре большинство реконвалесцентов оказались практически здоровыми, их удельный вес составил соответственно срокам наблюдения 63,6% - 63,6% - 62,5%. Примерно у каждого третьего ребенка регистрировались отклонения со стороны внутренних органов и систем, в основном, со стороны ЦНС в виде нарушений функционального характера (церебрастения, равномерное повышение сухожильных рефлексов, установочный горизонтальный нистагм, сглаженность носогубной складки, разница глазных щелей и т. д.). Выздоровление наступало у 62,5% детей.

6.2.2 Клинико-лабораторная характеристика и исходы нейроборрелиоза у детей

Клинические формы КБ, протекающие с поражением ЦНС, нами изучены у 13 больных. Наблюдения показали, что наиболее распространенным вариантом нейроборрелиоза у детей является серозный менингит (69,2%) либо сочетание менингита и пареза лицевого нерва по периферическому типу (23,1%). Изолированное нейропатия лицевого нерва встречалась у 7,7% заболевших. Ранней диагностике этих форм способствовали указания в анамнезе на укус клеща (61,5%) и появление КМЭ (38,5%). У каждого третьего ребенка отмечался двух-

волновой тип лихорадки, когда лишь на второй волне развивался воспалительный процесс в оболочках головного и спинного мозга. Больные поступали в стационар в среднем на $5,3 \pm 0,9$ день заболевания в состоянии средней тяжести (76,9%), у 15,4% состояние было удовлетворительным и у одного ребенка - тяжелым. При нейроборрелиозе, как и при КМЭ, дети госпитализировались примерно в одни и те же сроки, однако при безэритематозной форме дети поступали в стационар намного раньше ($p < 0,05$). При поступлении у половины заболевших наблюдалась вялость, у трети - бледность кожного покрова либо яркая гиперемия лица, отчетливый болевой синдром в виде миалгий, артралгий, боли в животе. Катаральные явления у детей отсутствовали, только у 38,5% осмотренных выявлялась гиперемия слизистой зева (табл. 6.2.1.1).

С первых дней болезни 69,2% пациентов жаловались на головную боль, повторная рвота наблюдалась у 53,8%, менингеальные симптомы определялись у 61,5% больных (табл. 6.2.1.2). Этот классический синдромокомплекс в значительной мере способствовал своевременной диагностике заболевания и отличал клиническую картину нейроборрелиоза от других форм болезни, в особенности от КМЭ ($p < 0,05$).

Парез лицевого нерва развивался, как правило, на стороне укуса клеща, при этом температура тела оставалась нормальной или кратковременно повышалась. Этот клинический симптом был типичен только для форм КБ, протекающих с поражением ЦНС ($p < 0,05$). Симптомы инфекционного токсикоза в этот период были выражены умеренно. Клиника нейропатии лицевого нерва проявлялась на 4 - 8-й день болезни асимметрией лица, сглаженностью носогубной складки, опущением угла рта, лагофталмом на фоне местных изменений - отека и покраснения кожи.

Клинические проявления эритемы присутствовали у 5 детей (38,5%). У одного из них отмечался зуд и скудное гнойное отделяемое из ранки, образовавшейся после укуса клеща, у другого ребенка после исчезновения пятна наблю-

далось шелушение. Течение эритемы сопровождалось формированием регионарного лимфаденита у 30,8% детей.

В целом, нейроборрелиоз характеризовался гладким течением. Все дети были выписаны из стационара при условии санации СМЖ и восстановлении пареза лицевого нерва. Длительность лихорадки составляла $5,1 \pm 0,7$ дней с колебаниями от 2 до 8 дней. Головная боль сохранялась в течение 4 - 10 дней, но в среднем $6,3 \pm 0,9$ дней. Рвота регистрировалась в течение $1,6 \pm 0,4$ дней, максимально на протяжении 4 дней. Менингеальные симптомы отмечались в течение 2 - 20 дней, в среднем $9,1 \pm 1,9$ дней. Неврологические симптомы угасали в течение $16,0 \pm 2,9$ дней, однако у отдельных детей признаки заинтересованности ЦНС регистрировались до 38 дня болезни. Эритема выявлялась недолго, на протяжении $5,2 \pm 1,0$ дней. Регионарный лимфаденит определялся более 2-х недель, в среднем $16,8 \pm 4,6$ дней. Таким образом, в клинической картине нейроборрелиоза доминировал синдром поражения ЦНС, представленный сочетанием общеинфекционных симптомов и проявлений церебральной гипертензии. Наличие четких эпидемиологических сведений, возникновение вслед за эритемой серозного менингита либо пареза лицевого нерва, цикличность течения заболевания - эти признаки способствовали верификации диагноза, даже при отсутствии нарастания специфических антител к боррелии. Эта форма КБ у детей отличалась большей продолжительностью лихорадки, симптомов токсикоза, головной боли и неврологических расстройств по сравнению с КМЭ и безэритематозной формой (табл. 6.2.1.3).

При других формах КБ (табл. 6.2.2.2) состав периферической крови практически соответствовал возрастным нормативам. Так, при нейроборрелиозе, на остроته заболевания определялось лишь ускоренная СОЭ у больных 3-7 лет и у детей более старшего возраста - эозинофилопения, других отклонений не установлено.

Таблица 6.2.2.2

Характеристика периферической крови при безэритематозной форме и нейроборрелиозе

Форма бол-ни	Воз- раст	№ иссл	n	Лейкоциты		Эозинофилы		Нейтрофилы		Лимфоциты		Моноциты		СОЭ	
				М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
КБбэ	3-7	1	24	7,24	0,63	0,21	0,05	3,77	0,47	2,84	0,28	0,39	0,07	12,67	1,94
	лет	9	14	6,24	0,43	0,33	0,06	2,46*	0,21	2,84	0,26	0,44	0,06	7,36	1,09
	8-14	1	32	6,53	0,48	0,18	0,02	3,62	0,49	2,34	0,16	0,38	0,05	11,69	1,68
КБн	3-7	1	11	7,85	1,03	0,33	0,1	4,29	0,88	2,77	0,25	0,46	0,13	20,82*	2,95
	лет	9	5	6,84	0,45	0,37	0,23	2,46	0,28	3,57	0,14	0,43	0,15	12,00	2,97
	8-14	1	18	5,91	0,15*	0,15	0,03	2,84	0,29	2,59	0,22	0,38	0,09	10,33	1,19
	лет	9	10	5,60	0,34	0,24	0,09	2,59	0,24	2,44	0,24	0,38	0,07	5,90	1,05

* - достоверные различия при сопоставлении параметров крови больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

При безэритематозной форме в катмнезе через 1 год после болезни регистрировалась нейтрофилопения ($p < 0,05$).

Изучен состав СМЖ в остром периоде при различных формах КБ (табл. 6.2.2.3).

Таблица 6.2.2.3

Характеристика ликвора при различных формах заболевания

Форма болезни	№ иссл.	Всего обсл.	Плеоцитоз		Белок	
			М	m	М	m
КМЭ	1	5	3,40	2,16	196,00	15,03
	2	7	4,5	2,18	154,60	38,85
КБбэ	1	9	2,11	0,65	208,89	21,37
	2	7	3,00	0,52	247,50	22,72
КБн	1	8	128,75	60,58	315,71	73,20
	2	8	153,38	79,09	500,63	114,52
	3	9	79,22	29,56	466,25	69,85

Плеоцитоз в ликворе регистрировался только у детей, страдающих нейроборрелиозом. В начале болезни (1-10 день) СМЖ характеризовалась смешанным плеоцитозом со средним числом клеток - $128,75 \pm 60,58 \times 10^6$ в л, причем колебания составляли от 13 до 534×10^6 в литре. Удельный вес нейтрофилов в ликворе составлял от 10 до 96%, а в среднем - 33,0%. Уровень белка находился в пределах нормы. В дальнейшем, на 11-20 день заболевания отмечалось нарастание плеоцитоза до $153,38 \pm 79,09 \times 10^6$ в л при повышении содержания белка в 1,5 раза. На 4-ой неделе (21-30 день) нейроборрелиоза воспалительные изменения в ликворе уменьшались, хотя и в эти сроки серозное воспаление в оболочках у отдельных больных сохранялось, среднее число клеток превышало уровень здоровых детей в 8 раз, цитоз становился лимфоцитарным, доля нейтрофилов уменьшалась до 15,7%, а концентрация белка оставалась повышенной. В

эти сроки отмечалась белко-клеточная диссоциация. Санация СМЖ наступала у большинства детей к 30 дню болезни (69,3%), в то же время у трети пациентов восстановление клеточного состава ликвора задерживалось до 40-50 дня и даже у одного ребенка - до 83 дня болезни.

Таким образом, при КБ у детей воспалительный процесс в оболочках головного и спинного мозга был характерен только для форм, протекающих с поражением ЦНС в виде серозного менингита либо сочетания менингита и нейропатии лицевого нерва. Плеоцитоз в ликворе сохранялся длительно, в течение 30-40 дней, формируя нередко затяжную реконвалесценцию и отставая от клинического выздоровления.

Нами наблюдалось 9 детей, перенесших клещевой нейроборрелиоз. Через 3 мес. после болезни было осмотрено 6 реконвалесцентов, у 16,7% из них отмечались жалобы. Через полгода обратилось в клинику 4 пациента, из которых жалобы отмечались лишь у одного ребенка (25,0%). В более поздние сроки из 7 обследованных детей у 2 из них сохранялись жалобы (28,6%) на чрезмерную утомляемость, головные и мышечные боли.

Данные клинического осмотра показали, что у трети детей (33,3%) отмечались отклонения со стороны объективных данных, в дальнейшем, - у 25,0% и через 12 мес. - у 57,1% пациентов.

Следовательно, при нейроборрелиозе у детей частота выявляемых жалоб не всегда совпадала с частотой обнаружения клинических отклонений. Выздоровление наступало у 42,9% реконвалесцентов, хотя жалобы дети предъявляли почти в 2 раза реже.

6.2.3 Клинико-лабораторная характеристика и исходы безэритематозной формы

Клиника и течение безэритематозной формы КБ изучена у 37 детей (табл. 6.2.1.1). Больные направлялись на госпитализацию с подозрением на клещевой энцефалит, обычно в состоянии средней тяжести (81,1%). Большинство детей

поступало в стационар на $3,1 \pm 0,5$ день, это раньше, чем нейроборрелиозе и КМЭ ($p < 0,05$). Все пациенты имели в анамнезе указания на факт присасывания клеща. Инкубационный период продолжался в среднем $8,9 \pm 0,9$ дней и по длительности оказался меньше, чем при КМЭ и нейроборрелиозе ($p < 0,05$).

Заболевание характеризовалось острым началом, развитием общеинфекционного синдрома: температура тела повышалась у 56,8% детей до $39-40^{\circ}\text{C}$. Спектр клинических проявлений острого периода был разнообразен. При осмотре у трети больных отмечалась вялость, бледность кожи, у 32,4% - систолический шум в области сердца. В этой группе детей в отличие от других определялся отчетливый катаральный синдром: у 35,1% - насморк, у 40,5% - конъюнктивит, склерит, у 18,9% - кашель и у 73,0% - гиперемия слизистых зева. Именно при безэритематозной форме заболевания чаще, чем при всех остальных регистрировались катаральные явления ($p < 0,05$). Описанная симптоматика напоминала клинику ОРВИ, что и вызывало сложности ранней диагностики. На стороне укуса клеща увеличивались у 43,2% детей регионарные лимфатические узлы - чаще заднешейные и затылочные, у 48,7% пациентов возникала полиаденопатия. На остроте болезни нередко возникали признаки гипертензионного синдрома: головная боль, головокружение у 61,5% детей, рвота, тошнота у 35,1% пациентов, повышение сухожильных рефлексов - у 16,6%, горизонтальный нистагм - у 29,7% и отклонения со стороны ЧМН - у 10,8% больных (табл. 6.2.1.2). В таких случаях была показана спинно-мозговая пункция, ликвор вытекал под повышенным давлением, струей, но изменений в клеточном составе не определялось нами ни в одном случае. У 4 детей (10,8%) регистрировались изменения в месте присасывания клеща: кровоточивость, нагноение, шелушение, образование участка алопеции и уплотнения кожи.

Течение безэритематозной формы КБ было благоприятным (табл. 6.2.1.3). Лихорадочный период продолжался от 1 до 10 дней, однако в среднем был таким же, как при КМЭ, зато в 1,5 раза короче по сравнению с нейроборрелиозом

($p < 0,05$). Основные клинические проявления болезни - такие, как головная боль, менингеальные и неврологические симптомы, признаки токсикоза регрессировали в течение 3 - 4 дней. Регионарный лимфаденит наблюдался в среднем $14,2 \pm 2,3$ дня и не имел достоверных различий по длительности обнаружения с другими формами КБ.

Таким образом, в клинической картине безэритематозной формы доминировали катаральные явления на фоне умеренно выраженных симптомов токсикоза. Течение болезни во многом совпадало с КМЭ и значительно отличалось от форм, протекающих с поражением ЦНС ($p < 0,05$).

Как показали исследования СМЖ (табл. 6.2.2.3), при КМЭ и безэритематозной форме воспалительных изменений в ликворе нами не установлено. Уровень белка в большинстве случаев был ниже нормы, что соответствовало гиперпродукции СМЖ и клинически развитию синдрома церебральной гипертензии.

На диспансерном учете состояло 12 реконвалесцентов безэритематозной формы КБ, из них 11 детей осмотрено спустя 3 мес. и 9 чел. - через 12 мес. после острого периода заболевания.

Установлено, что астеновегетативный синдром выявлялся в ранние сроки реабилитации у половины пациентов (54,5%), а в отдаленный период - у 40,0% детей. Частота обнаружения жалоб при данном варианте болезни была в 4 раза большей, чем при КМЭ ($p < 0,05$) и в 2 раза чаще по сравнению с нейроборрелиозом, хотя разница с последним оказалась не достоверной ($p > 0,05$).

Результаты клинического обследования показали, что при безэритематозной форме в большинстве своем присутствовали отклонения в объективном статусе. Так, в ранний восстановительный период здоровые дети наблюдались в 36,4% случаев, тогда как в более поздние сроки они составляли только четвертую часть (25,0%) от числа диспансерных больных.

Глава 7. ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНИТЕТА ПРИ КЛЕЩЕВОМ БОРРЕЛИОЗЕ У ДЕТЕЙ

7.1 Состояние иммунитета при клещевом боррелиозе у детей в остром периоде и периоде реабилитации

Иммунологические исследования проводились у 86 детей в остром периоде болезни (1-4 исследование) и у 63 реконвалесцентов КБ через 3, 6 и 12 мес. после перенесенной инфекции (7-9 исследование).

В ранние сроки заболевания (1-10 день) у больных независимо от возраста отмечалось снижение показателей клеточного звена иммунитета (табл.7.1.1), при этом уровень Т-лимфоцитов и субпопуляций снижался в 2 - 3 раза по сравнению с нормой ($p < 0,05$). В эти сроки содержание комплемента повышалось, уровень ЦИК соответствовал норме. В гуморальном звене иммунитета изменения имели возрастные отличия. Так, у больных 8-14 лет на протяжении всей болезни концентрация Ig M, Ig A, Ig G в пределах нормативных значений, в то время как у пациентов 3-7 лет наблюдалось повышение Ig M и Ig G. Содержание Ig E в течение острого периода превышало уровень здоровых детей в 2 -2,5 раза. Среди показателей фагоцитарной активности крови у всех больных возрастала АФ, снижался НСТ-тест, а остальные параметры не имели существенных отклонений от нормы.

В динамике заболевания, в период ярких клинических проявлений (11-20 день), в иммунологическом статусе сохранялись прежние изменения в виде Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопении, гипериммуноглобулинемии Ig M, Ig E при высокой концентрации комплемента. В последующие дни болезни (21-40 день), в период клинического выздоровления, восстановления показателей иммунитета не наступало.

Таблица 7.1.1

Характеристика иммунитета при клещевом боррелиозе у детей в остром периоде и периоде реабилитации

Возр- раст	№	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
3-7 лет	1	38	0,87*	0,08	0,12*	0,02	0,59*	0,06	0,27*	0,03	12,44*	1,34	54,16	4,43	51,86*	1,33
	2	33	0,86*	0,08	0,11*	0,02	0,60*	0,05	0,27*	0,04	15,84	1,93	50,76	8,33	48,82*	1,38
	3	19	<u>0,88*</u>	0,11	<u>0,15*</u>	0,03	0,54*	0,08	<u>0,36*</u>	0,06	13,59	2,27	52,11	7,58	50,93*	1,81
	7	14	0,92*	0,12	0,11*	0,02	0,61*	0,06	0,34*	0,08	11,36*	1,82	37,79*	5,66	43,51	2,62
	8	22	0,94*	0,08	0,12*	0,02	0,65*	0,06	0,28*	0,03	13,00	1,95	45,57	3,72	46,83*	2,02
	9	22	1,16*	0,08	0,15*	0,03	0,76*	0,05	0,40*	0,04	13,09	2,51	42,10	4,46	48,35*	1,69
8-14 лет	1	19	0,66*	0,09	0,08*	0,01	0,46*	0,07	0,22*	0,04	13,11*	2,30	63,32	7,83	51,43*	2,02
	2	23	0,82*	0,07	0,10*	0,01	0,51*	0,05	0,28*	0,03	15,43	2,73	51,95*	5,45	49,40*	1,84
	3	7	<u>0,51*</u>	0,10	<u>0,06*</u>	0,01	0,34*	0,07	<u>0,17*</u>	0,04	19,14	5,04	48,71*	8,42	48,11	1,90
	7	14	1,06*	0,12	0,08*	0,02	0,76	0,11	0,31*	0,04	15,69	3,61	53,21*	6,65	43,99	1,65
	8	9	0,88*	0,07	0,10*	0,03	0,55*	0,04	0,33*	0,04	16,89	2,81	48,75*	8,81	42,81	1,92
	9	11	0,97*	0,08	0,09*	0,02	0,64*	0,07	0,33*	0,03	8,00*	1,36	43,38*	8,13	52,71*	2,82

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($p < 0,05$);0,88 - достоверные различия у больных 3-7 и 8-14 лет ($p < 0,05$)

Таблица 7.1.1 (продолжение)

Воз- раст	№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
3-7 лет	1	38	10,5*	0,69	1,24*	0,09	<u>0,93</u>	0,08	89,0*	13,5	87,3*	1,8	10,21	1,34	9,17	1,3	0,34	0,02	283,4	60,63
	2	33	11,0	2,57	1,14*	0,10	<u>0,81</u>	0,07	96,6*	15,3	90,4*	2,3	9,63	1,08	8,77	1,0	0,36	0,04	295,7*	54,10
	3	19	8,5	0,67	1,22*	0,10	0,96	0,09	99,9*	20,0	94,0*	1,7	10,33	1,82	9,84	1,9	0,36	0,03	327,0*	69,71
	7	14	8,4	0,88	1,01	0,10	0,78	0,16	64,24	20,5	85,3*	3,5	13,21	2,66	11,66	2,5	0,38	0,03	375,0	78,0
	8	22	8,83	0,58	1,03	0,10	0,78	0,10	124*	22,1	88,0*	1,6	8,40	0,51	7,38	0,5	0,31	0,01	202,59	17,16
	9	22	8,83	0,74	1,30*	0,15	<u>0,81</u>	0,12	77,8*	18,7	85,9*	2,2	8,55	0,62	7,52	0,6	0,30	0,01	197,84	21,34
8-14 лет	1	19	10,33	0,73	1,27	0,12	<u>1,23</u>	0,13	98,1*	28,2	90,7*	2,0	8,75	0,93	8,10	0,9	0,37	0,05	276,25	45,42
	2	23	11,43	0,89	1,30	0,11	<u>1,29</u>	0,12	109*	20,4	92,1*	2,1	8,92	0,64	8,24	0,7	0,37	0,04	276,5	29,7
	3	7	11,79	1,75	1,29	0,19	1,41	0,35	106,0	40,5	92,0*	1,9	9,70	0,84	8,9	0,6	0,29	0,04	214,0	36,8
	7	14	9,95	0,88	0,93	0,07	1,32	0,23	111,8	26,3	89,7*	1,9	11,99	1,46	10,92	1,5	0,33	0,03	345,4	72,6
	8	9	9,48	1,07	1,30	0,29	1,19	0,24	128*	44,6	85,38	2,5	9,34	0,57	7,99	0,6	0,32	0,02	211,3*	19,37
	9	11	9,09	1,09	1,42	0,25	<u>1,51</u>	0,32	107*	30,0	83,4	5,0	8,21*	0,72	7,83	0,8	0,29*	0,01	177,6*	28,18

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

0,93 - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных 3-7 и 8-14 лет ($p < 0,05$)

С другой стороны, именно в возрастной группе больных 8-14 лет весь период болезни содержание Ig A оказалось достоверно выше ($p < 0,05$).

В период диспансерного наблюдения, как показали исследования, нарушения клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета, сформированные в остром периоде, сохранялись. У реконвалесцентов КБ в течение 12 мес. реабилитации наблюдалась Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопения, высокий уровень комплемента, Ig E, Ig M и низкая концентрация ЦИК в русле крови. Среди показателей фагоцитоза изменения были менее выражены: повышена АФ и снижена его завершенность.

Таким образом, при КБ у детей формируются значительные отклонения иммунной системы, способствующие развитию стойкого клеточного иммунодефицита, возможно, изменению рецепции ИКК. Повышение уровня неспецифических Ig M, реагиновых антител класса Ig E, комплемента, низкий уровень ЦИК и Тфч-лимфоцитов, определяемое на протяжении всех периодов болезни и реабилитации, повышало риск возникновения хронических форм, иммунопатологических реакций.

7.2 Анализ параметров иммунитета у детей

с отягощенным и неотягощенным анамнезом жизни

Изучена характеристика иммунитета у детей в динамике болезни и в периоде реабилитации в зависимости от возраста, исходного преморбидного состояния. Исследования показали, что достоверных различий в параметрах иммунограммы у больных старших возрастных групп (8-14 лет) нами не установлено, однако выявлены особенности формирования неспецифического иммунитета у детей 3-7 лет. В остром периоде болезни (1-30 день), как следует из таблицы 7.2.1, показатели клеточного иммунитета не зависели от исходного состояния больных. Различия определялись только в содержании отдельных показателей иммунограммы. В частности, количество комплемента, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число всегда были выше у детей с отягощенным преморбидным фоном.

Таблица 7.2.1

Характеристика иммунитета при клещевом боррелиозе у детей 3-7 лет
с отягощенным и неотягощенным преморбидным фоном

Фон	№	п	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
Отягощен- ный	1	22	0,84*	0,11	0,13*	0,02	0,55*	0,07	0,29*	0,04	12,24	1,50	58,05	6,33	<u>54,30*</u>	1,42
	2	17	1,00*	0,13	0,14*	0,04	0,66*	0,08	0,35*	0,07	18,00	2,96	57,06	15,48	48,85*	1,57
	3	9	0,81*	0,17	0,11*	0,03	0,46*	0,12	0,35*	0,07	19,13	3,60	55,11	8,86	50,89*	2,93
	7	9	0,85*	0,15	0,11*	0,03	0,56*	0,07	0,33*	0,11	11,56	2,65	36,89	6,50	46,16*	3,71
	8	15	0,87*	0,11	0,09*	0,02	0,63*	0,08	0,25*	0,04	14,40	2,51	45,57	4,21	45,30*	2,30
	9	14	<u>1,05*</u>	0,09	0,13*	0,02	<u>0,69*</u>	0,06	0,36*	0,05	14,57	3,48	36,14*	3,74	46,56*	2,14
Неотяго- щенный	1	16	0,90*	0,12	0,12*	0,04	0,65*	0,09	0,25*	0,05	12,73	2,50	48,81	5,88	<u>48,65*</u>	2,26
	2	16	0,70*	0,07	0,08*	0,02	0,52*	0,05	0,18*	0,02	13,40	2,32	44,06	5,32	48,78*	2,40
	3	10	0,93*	0,15	0,19*	0,05	0,61*	0,10	0,36*	0,09	8,67*	1,71	49,40	12,41	50,96*	2,36
	7	5	1,05*	0,21	0,13*	0,04	0,69*	0,12	0,36*	0,13	11,00	2,21	39,40	11,79	38,74	2,04
	8	7	1,10*	0,11	0,19*	0,04	0,72	0,07	0,34*	0,07	10,00	2,88	45,57	7,82	50,11*	3,95
	9	8	<u>1,36</u>	0,12	0,18*	0,07	<u>0,89</u>	0,07	0,47	0,07	10,50	3,35	54,00	10,14	51,46*	2,56

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета здоровых и больных детей ($p < 0,05$);

1,05 - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета у больных с отягощенным и неотягощенным преморбидным фоном ($p < 0,05$)

Таблица 7.2.1 (продолжение)

Фон	№	п	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
Отягощен- ный	1	22	9,91	0,68	1,2*	0,12	0,93	0,11	73,75	16,87	88,3*	2,18	<u>11,3</u>	1,7	<u>10,3</u>	1,50	0,34	0,02	322,8	76,98
	2	17	6,9*	0,55	<u>0,86</u>	0,11	<u>0,7*</u>	0,07	75,77	18,87	90,8*	2,29	<u>10,8</u>	1,1	9,82	1,03	0,39	0,05	349,8	57,81
	3	9	7,78	1,26	1,2*	0,20	0,77	0,09	93,77	32,78	92,00	0,00	7,59	3,2	7,01	2,91	0,39	0,06	230,0	62,00
	7	9	8,08	1,25	0,93	0,12	0,70	0,20	65,47	23,70	89,0*	2,86	16,1	3,7	14,5	3,36	0,36	0,03	454,6	102,9
	8	15	9,08	0,75	0,99	0,11	0,65	0,10	89,47	30,39	86,7*	2,20	8,80	0,7	7,62	0,66	0,29	0,01	194,8	23,03
	9	14	8,80	1,06	1,10	0,16	0,72	0,10	91,1*	27,58	84,1*	2,58	8,31	0,9	7,20	0,89	0,29	0,01	178,5	25,64
Неотягощен- ный	1	16	11,3	1,35	1,3*	0,14	0,94	0,12	111,8*	21,52	84,3*	2,19	<u>6,90</u>	0,8	<u>5,86</u>	0,77	0,34	0,05	165,3	21,22
	2	16	15,3	5,12	<u>1,4*</u>	0,14	<u>0,96</u>	0,11	121,2*	23,63	89,50	7,50	<u>6,80</u>	0,9	6,15	1,31	0,29	0,00	160,5	49,50
	3	10	9,18	0,57	1,2*	0,10	1,13	0,14	120,2*	25,67	94,8*	2,40	11,4	2,2	11,0	2,28	0,34	0,03	365,8	92,21
	7	5	9,00	1,13	1,14	0,19	0,92	0,30	62,08	43,40	79,00	7,37	8,47	1,9	6,98	2,07	0,42	0,08	242,3	85,99
	8	7	8,30	0,92	1,11	0,22	1,06	0,23	172,6*	16,79	90,3*	2,06	7,71	0,7	6,95	0,62	0,34	0,02	216,0	26,11
	9	8	8,88	0,92	1,65	0,27	0,98	0,26	60,7	24,62	88,5*	3,73	8,88	0,8	7,95	0,98	0,31	0,01	224,5	36,27

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($p < 0,05$);

Различия определялись только в содержании отдельных показателей иммунограммы. В частности, количество комплемента, фагоцитарный индекс и фагоцитарное число всегда были выше у детей с отягощенным преморбидным фоном, в то время как уровень Ig M и Ig A оказались, напротив, выше у пациентов с благоприятным анамнезом.

При обследовании в период реабилитации, через 12 мес. после болезни, нами установлено, что дети с неотягощенным преморбидным состоянием имели уровень Т- и Тфр-лимфоцитов, соответствующий возрастной норме и превышающий показатели больных с отягощенным анамнезом ($p < 0,05$).

Итак, исходное преморбидное состояние детей определяет напряженность иммунитета как в период ярких клинических проявлений болезни, так и в период диспансеризации. Больные с отягощенным фоном медленнее синтезируют неспецифические антитела класса Ig M, Ig A и не восстанавливают к 1 году реабилитации показатели клеточного иммунитета.

7.3 Состояние специфического иммунитета у больных в остром периоде и периоде реабилитации

Состояние специфического иммунитета по данным реакции непрямой иммунофлюоресценции с корпускулярным антигеном боррелий (Н-РИФ) изучено у 119 детей.

По итогам серологического обследования (табл. 7.3.1) в ранние сроки болезни (1-10 день) антитела к боррелии обнаруживались в сыворотке крови у 29,7% детей, в то время как у 70,3% из числа обследованных результаты оказались отрицательными. В динамике заболевания частота обнаружения антител увеличивалась, достигая максимального уровня к 21-30 дню. В эти сроки у 38,3% пациентов определялись специфические Ig, при этом колебания титров составили от 1:20 до 1:80. В период регресса клинических проявлений болезни, на 31-40 день, уровень антител снижался и выявлялся только у 29,4% больных.

Таблица 7.3.1

Частота обнаружения специфических антител к боррелии
в остром периоде болезни и периоде реабилитации

№	Всего	Наличие антител		№	Всего	Наличие антител	
иссл.	обсл.	n	%	иссл.	обсл.	n	%
1	91	27	29,7	7	28	5	17,9
2	85	29	34,1	8	35	7	20,0
3	60	23	38,3	9	44	7	15,9
4	17	5	29,4				

В период катамнестического наблюдения через 3 мес. после выписки из стационара у 17,9% детей в сыворотке крови определялись специфические антитела, через 6 мес. после болезни - у каждого пятого ребенка, спустя 12 мес. - у 15,9% обследованных.

Динамика антителообразования в различные периоды болезни и реконвалесценции показана в табл. 7.3.2.

Таблица 7.3.2

Динамика специфических антител при клещевом боррелиозе у детей
(средняя геометрическая титра антител $\log_2$)

№	Всего	Титр Ig		№	Всего	Титр Ig	
		М	m			М	m
иссл.	обсл.			иссл.	обсл.		
1	91	0,78	0,14	7	33	0,42	0,17
2	84	0,96	0,15	8	38	0,58	0,21
3	59	1,15	0,20	9	36	0,56	0,18
4	19	0,84	0,32				

Проведенные исследования показали, что концентрация антител достигала пика к 30 дню заболевания, когда средняя геометрическая титра в этот пе-

риод составляла $1,15 \pm 0,2 \log_2$. В период ранней реабилитации, через 3 мес. после болезни, уровень антител уменьшался по сравнению с максимальным значением острого периода в 2,5 раза и составлял $0,42 \pm 0,17 \log_2$ ($p < 0,01$). В дальнейшем, через 6 и 12 мес. после болезни концентрация антител в сыворотке крови оставалась примерно на одном и том же уровне.

Нами не установлено зависимости между напряженностью титра антител и возрастом, преморбидным фоном и волнообразным течением ($p > 0,05$).

Таким образом, при КБ специфические антитела чаще всего регистрировались после 3-ей недели заболевания, в период исчезновения манифестных признаков болезни. В эти сроки концентрация специфических Ig достигала максимального уровня. Напряженность иммунитета в период диспансерного наблюдения уменьшалась в 2,5 раза. Обнаружение антител к боррелии в отдаленные сроки периода реабилитации у 15,9% реконвалесцентов позволило отнести детей с положительными титрами к группе риска по формированию хронической формы заболевания.

7.4 Характеристика иммунитета при эритематозной форме заболевания (КМЭ)

Изучено состояние иммунитета при клещевой мигрирующей эритеме у 57 детей. В результате проведенных исследований установлено, что как в ранние сроки болезни, так и в катамнезе наиболее существенные изменения регистрировались в клеточном звене иммунитета.

В период болезни, как следует из таблицы 7.4.1, существенно уменьшалось в сыворотке крови количество Т- лимфоцитов и их субпопуляций, причем восстановления уровня ИКК не происходило в течение 12 мес. диспансеризации. Стартовый уровень Т- и Тфр-лимфоцитов у больных старшего возраста 8-14 лет был достоверно ниже, чем среди дошкольников ($p < 0,05$).

Анализ иммунограмм свидетельствовал о повышении содержания компонента, Ig M и снижении концентрации ЦИК с первых дней болезни, и эти показатели не достигали нормы на поздних этапах реабилитации. Вместе с тем, важно подчеркнуть, что уровень ЦИК у пациентов 3-7 лет чаще всего совпадал с нормой, а у больных 8-14 лет концентрация ЦИК в русле крови обычно была ниже нормативных значений.

Изменения гуморального иммунитета касались, прежде всего, содержания Ig M и Ig E: у дошкольников Ig M и Ig E чаще превышали норму, а у школьников, напротив, уровень Ig M, Ig G, Ig A, Ig E не отличался от показателей здоровых детей.

В фагоцитарном звене иммунитета выявленные изменения носили транзиторный характер, как правило, была повышена активность фагоцитоза, снижен НСТ-тест, в том числе у детей 8-14 лет через 12 мес. после перенесенной инфекции отмечалось снижение фагоцитарного числа и ЗФ.

Таким образом, при КМЭ, как наиболее типичной форме КБ у детей, наблюдался дисбаланс всех звеньев иммунной системы, который в отдаленные сроки болезни трансформировался в длительный дефицит клеточных факторов защиты. Гипериммуноглобулинемия неспецифических Ig M, избыток компонента, возможно, способствовали накоплению ЦИК и возникновению иммунопатологического процесса.

7.5 Характеристика иммунитета при безэритематозной форме болезни

В структуре клинических форм клещевого боррелиоза у детей второе место по частоте занимала безэритематозная форма. В остром периоде и катаннезе проведено обследование у 17 больных. Результаты иммунологического обследования представлены в таблице 7.5.1, причем в связи с немногочисленностью группы больных исследования проведены в ранние сроки болезни (1-10 день) и в поздний восстановительный период (через 12 мес. после перенесенного заболевания).

Таблица 7.5.1

Характеристика иммунитета при эритематозной форме заболевания (КМЭ)

Возраст	№	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
3-7 лет	1	28	<u>0,87*</u>	0,10	0,12*	0,03	<u>0,59*</u>	0,07	0,29*	0,04	12,77*	1,71	53,32	5,34	51,29*	1,66
	2	25	0,84*	0,07	0,12*	0,03	0,61*	0,05	0,24*	0,03	16,42	2,37	44,24	3,82	48,53*	1,76
	3	20	<u>0,79*</u>	0,10	0,12*	0,02	0,52*	0,07	0,29*	0,05	14,16	2,25	61,58*	7,41	48,22*	2,01
	7	12	0,88*	0,14	0,10*	0,02	0,59*	0,07	0,29*	0,08	10,58*	2,04	39,42	6,35	43,64	3,05
	8	12	1,05*	0,13	0,13*	0,04	0,72	0,10	0,30*	0,05	<u>9,75*</u>	1,90	44,00	5,37	45,98	2,78
	9	15	1,14*	0,08	0,14*	0,04	0,74*	0,05	0,41*	0,05	11,20*	2,11	45,29	6,07	47,04*	1,79
8-14 лет	1	11	<u>0,58*</u>	0,10	0,07*	0,02	<u>0,37*</u>	0,06	0,21*	0,06	11,20*	4,10	61,36	10,50	49,36*	2,55
	2	14	0,75*	0,09	0,1*	0,02	0,46*	0,06	0,29*	0,04	13,14	3,82	56,85*	7,73	52,46*	2,37
	3	7	<u>0,43*</u>	0,08	0,05*	0,02	0,33*	0,07	0,10*	0,01	10,00*	3,41	54,43*	7,41	47,57	1,32
	7	9	0,98*	0,18	0,10*	0,03	0,72	0,16	0,29*	0,05	12,44	3,45	55,11*	10,02	45,88	1,83
	8	6	0,95*	0,08	0,09*	0,04	0,60*	0,05	0,35*	0,06	<u>19,67</u>	3,69	54,83*	10,73	42,85	2,67
	9	7	1,02*	0,12	0,11*	0,03	0,69*	0,09	0,33*	0,05	8,14*	2,04	47,00*	12,59	50,21	2,86

* - достоверные различия при сопоставлении показателей иммунограммы больных и здоровых детей ($p < 0,05$)0,87 - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета у больных 3-7 и 8-14 лет ($p < 0,05$)

Таблица 7.5.1 (продолжение)

Воз- раст	№	n	IgG		IgM		IgA		Ig E		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
3-7 лет	1	28	10,6*	0,87	1,28*	0,10	0,97	0,10	91,6*	15,35	87,9*	2,14	9,38	1,35	8,61	1,36	0,35	0,03	276,7	74,07
	2	25	12,2	3,36	1,16*	0,10	<u>0,78</u>	0,07	100*	17,56	89,2*	2,26	9,69	1,28	8,74	1,21	0,36	0,05	292,8	63,92
	3	20	9,88	0,90	1,33*	0,11	0,89	0,08	99,7*	18,99	94,0*	1,73	10,3	1,82	9,84	1,85	0,36	0,03	327,0	69,71
	7	12	8,52	1,00	1,03	0,10	0,70	0,15	66,01	25,06	88,8*	2,51	15,9	2,76	14,21	2,57	0,39	0,04	466,2	68,31
	8	12	8,95	1,00	0,88	0,12	<u>0,70</u>	0,15	135*	33,71	90,7*	1,71	7,71	0,43	7,00	0,43	0,31	0,02	200,2	21,15
	9	15	8,08	0,79	1,17*	0,17	0,74	0,16	63,12	20,54	84,2*	2,75	8,48	0,71	7,24	0,77	0,30	0,01	189,5	24,76
8-14 лет	1	11	9,18	0,82	1,33	0,18	1,14	0,13	85,92	36,57	87,29	2,68	7,43	1,26	6,68	1,29	0,33	0,02	205,3	53,74
	2	14	11,9	1,23	1,33	0,14	<u>1,35</u>	0,18	113*	24,50	93,8*	0,65	8,93	0,87	8,39	0,85	0,36	0,05	273,7	31,67
	3	7	12,6	2,11	1,30	0,15	1,10	0,13	78,67	30,95	84,32	5,41	8,74	0,99	8,15	1,76	0,34	0,03	289,5	123,3
	7	9	9,44*	0,53	0,96	0,11	1,17	0,25	88,00	30,87	91,1*	2,46	14,5	1,97	13,35	2,02	0,31	0,03	409,4	109,1
	8	6	9,70	1,56	1,53	0,40	<u>1,45</u>	0,30	200,0	100,0	85,17	3,08	9,59	0,54	8,16	0,52	0,33	0,03	223,4	18,90
	9	7	9,21	0,93	1,64	0,35	1,27	0,23	91,57	39,60	83,25	6,79	7,59	0,25	8,37	1,10	0,28	0,01	169,3	24,77

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($p < 0,05$);

0,78 - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных 3-7 и 8-14 лет ($p < 0,05$).

Оказалось, что изменения, регистрируемые при данной форме, характерны для заболевания в целом. В стартовых показателях иммунограммы определялось снижение количества Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов на фоне повышения комплемента, содержания Ig M, Ig E и высокой активности фагоцитоза. Описанные отклонения иммунограммы были типичны для детей 3-7 лет, а у больных более старшего возраста также преобладали нарушения клеточного иммунитета, чаще регистрировался низкий уровень ЦИК, НСТ-теста и высокая фагоцитарная активность крови.

В период диспансерного наблюдения отклонения в иммунограммах сохранялись, уровень Т-лимфоцитов и их субпопуляций не восстанавливался до параметров здоровых детей, оставались высокими показатели комплемента, Ig M, Ig E и активности фагоцитоза.

Следовательно, при безэритематозной форме заболевания регистрировались значительные отклонения иммунной системы детей: Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопения, гипериммуноглобулинемия Ig M, Ig E, комплемента.

7.6 Характеристика иммунитета при нейроборрелиозе

Изучено состояние иммунитета при нейроборрелиозе у детей в остром периоде болезни и в периоде реабилитации.

Полученные данные приведены в таблице 7.6.1, из которой следует, что при нейроборрелиозе, как и при других формах заболевания, в иммунограммах преобладали нарушения клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

В стартовых показателях, как показали исследования, независимо от возраста больных отмечалась Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопения. Кроме того, у детей 3-7 летнего возраста наблюдалось повышение комплемента, уровня Ig M и Ig A, а у пациентов 8-14 лет - низкий уровень ЦИК при нарастании комплемента, Ig E. Содержание Ig M, Ig G, Ig A существенно не менялось.

Таблица 7.5.1

Характеристика иммунитета при безэритематозной форме заболевания

Возраст	№	п	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
3-7	1	17	0,91*	0,12	0,10*	0,02	0,59*	0,08	0,33*	0,06	15,12	1,72	61,65	15,71	50,41*	1,48
лет	9	14	0,89*	0,09	0,13*	0,03	0,61*	0,07	0,30*	0,06	17,21	3,60	42,79	4,74	47,91*	2,63
8-14	1	12	0,73*	0,10	0,07*	0,01	0,50*	0,08	0,26*	0,04	15,75*	1,37	58,25*	9,03	47,58	1,62

Таблица 7.5.1 (продолжение)

Воз- раст	№	п	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
3-7	1	17	8,41	0,79	1,07	0,16	0,71	0,09	81,1*	21,3	88,7*	5,5	9,47	1,95	8,24	1,42	0,31	0,03	228,0	50,9
лет	9	14	9,24	0,88	1,24*	0,19	0,76	0,10	117,1*	29,6	85,7*	2,0	8,84	0,80	7,74	0,79	0,31	0,01	207,5	27,6
8-14	1	12	11,2	0,96	1,14	0,16	1,22	0,1	102,2	51,9	91,8*	3,1	10,28	0,61	9,48	0,72	0,32	0,03	272,5	28,6

* - достоверные различия при сопоставлении показателей иммунитета больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

При обследовании реконвалесцентов нейроборрелиоза через 12 мес. после перенесенной болезни, нами установлено, что показатели клеточного иммунитета оставались ниже возрастных норм. Исключение составили дети 3-7 лет, у которых количество Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов не отличалось от нормы. Среди других параметров иммунограммы наиболее часто было сниженным содержание ЦИК при высоком уровне Ig E.

Таким образом, в остром периоде нейроборрелиоза у детей происходят типичные для КБ изменения иммунного статуса. Выявленные нарушения носят стойкий характер, преимущественно касаются клеточных факторов иммунологической резистентности детей и сохраняются в течение 12 мес. реабилитации. В развитии заболевания одновременно играют роль иммунопатологические механизмы, сопряженные с высоким уровнем комплемента, Ig M, Ig E.

Сопоставлены показатели стартовых иммунограмм у больных и иммунограмм, выполненных у реконвалесцентов КБ спустя 12 мес. после болезни. Оказалось, что в остром периоде заболевания уровень Т-лимфоцитов при всех формах был одинаков у детей в возрасте 3-7 лет ($p > 0,05$) и только у больных 8-14 лет с КМЭ был в 1,5 раза ниже, чем при нейроборрелиозе, составляя $0,58 \times 10^9$ в л против $0,9 \times 10^9$ в л ($p < 0,05$). В периоде реабилитации через 1 год после перенесенной инфекции содержание Т-лимфоцитов восстанавливалось до нормы у детей 3-7 лет, переболевших нейроборрелиозом. Достоверно значимые различия получены при обследовании реконвалесцентов КМЭ ($1,14 \times 10^9$ в л) и безэритематозной формы ($0,89 \times 10^9$ в л), причем Т-лимфопения была более выражена при КБ бэ ($p < 0,05$). По содержанию Тфр-лимфоцитов в стартовых показателях крови различия установлены у больных старшего возраста, 8-14 лет, именно при сопоставлении КМЭ и нейроборрелиоза.

Таблица 7.6.1

Характеристика иммунитета при нейроборрелиозе у детей

Возраст	№	п	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
3-7 лет	1	7	0,92*	0,17	0,18*	0,05	0,57*	0,15	0,32*	0,05	7,00*	1,83	39,14	9,41	52,13*	2,40
	9	5	1,29	0,19	0,15*	0,04	0,86	0,09	0,44	0,10	16,00	4,75	36,00*	6,11	50,22*	3,73
8-14 лет	1	11	0,90*	0,12	0,09*	0,02	0,60*	0,10	0,24*	0,05	21,09	3,58	45,00*	5,60	52,18*	2,95
	9	10	0,96*	0,06	0,07*	0,02	0,63*	0,07	0,33*	0,03	10,67*	1,76	43,00*	4,82	47,84	3,64

Таблица 7.6.1 (продолжение)

Воз- раст	№	п	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
3-7 лет	1	7	8,83	0,78	1,5*	0,2	1,39*	0,1	108,7	52,7	89,00	5,16	13,95	4,77	12,87	3,8	0,31	0,02	340,0	120,
	9	5	9,22	0,53	1,5*	0,2	1,48*	0,2	75,63	42,5	84,75	7,26	7,58	1,7	6,54	1,6	0,3	0,02	162,2	35,7
8-14 лет	1	11	11,26	1,33	1,19	0,1	1,59	0,3	141,8*	26,9	96,0*	0,01	9,44	2,2	9,06	2,2	0,34	0,1	513,5*	29,5
	9	10	9,85	1,58	0,98	0,1	1,63	0,4	131,8*	27,9	84,8	3,81	8,53*	0,8	7,24	0,8	0,33	0,03	129,18	50,2

* - достоверные различия при сопоставлении показателей иммунограммы больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Следовательно, стартовый уровень иммунитета при различных формах КБ оказался одинаковым. Дети с КМЭ в возрасте 8-14 лет чаще имели более низкие значения Т-, Тфр-лимфоцитов по сравнению с другими формами. Восстановление параметров иммунограммы к 1 году диспансеризации чаще наблюдалось у детей 3-7 лет, перенесших нейроборрелиоз.

7.7 Состояние специфического иммунитета

при различных формах клещевого боррелиоза у детей

Изучено содержание специфических антител в сыворотке крови у больных различными формами КБ как в остром периоде, так и на этапах реабилитации детей (табл. 7.7.1)

Таблица 7.7.1

Динамика специфических антител при различных формах клещевого боррелиоза у детей (средняя геометрическая титра $\log_2$)

№ иссл.	Формы болезни и титр антител								
	КМЭ			КБбэ			КБн		
	n	M	m	n	M	m	n	M	m
1	45	0,44	0,14	35	1,14	0,26	11	1,00	0,45
2	45	0,73	0,20	29	1,34	0,24	11	1,09	0,46
3	44	1,00	0,23	8	1,75	0,56	8	1,13	0,58
4	9	1,33	0,58	8	0,25	0,25			
7	23	0,35	0,20	5	0,80	0,49			
8	23	0,74	0,30	12	0,42	0,29			
9	24	0,67	0,25	6	0,33	0,21	14	0,29	0,19

Как видно из таблицы 7.7.1, при КМЭ максимальный уровень антител регистрировался на 31-40 день, составляя $1,33 \pm 0,58 \log_2$, при безэритематозной форме и нейроборрелиозе пик специфических Ig определялся раньше, на 21-30 день. Причем, при безэритематозной форме заболевания в этот период титр антител оказался наиболее высоким - $1,75 \pm 0,56 \log_2$ - это

выше, чем при других формах, хотя разница оказалась недостоверной ($p > 0,05$). В период реабилитации титры специфических антител были минимальны.

Таким образом, формирование специфического иммунитета при КБ характеризовалось постепенным нарастанием антител к 4-5 неделе заболевания, напряженность иммунитета не зависела от формы заболевания.

7.8 Прогностическая оценка иммунологических показателей

При проведении иммунологических исследований у реконвалесцентов КБ нами установлено, что у части детей нарушения иммунного статуса сохранялись длительно, на протяжении 12 мес. периода реабилитации. В частности, через 3 мес. после болезни количество пациентов, имеющих в сыворотке крови содержание Т-лимфоцитов ниже уровня здоровых детей ($< M - \sigma$), составляло 50,0% из числа обследованных ($n=30$ чел.), через 6 мес. - 52,9% ($n=34$ чел.) и через 12 мес. - 29,7% ($n=37$ чел.).

Следовательно, к 1 году диспансерного наблюдения число детей, сформировавших длительную Т-лимфопению, уменьшалось в 2 раза по сравнению с предшествующим периодом ($p < 0,05$), однако примерно каждый третий ребенок (29,7%) оставался в группе риска с нарушениями Т-клеточного звена иммунитета.

Анализируя результаты иммунологического исследования через 1 год после КБ, следует сказать, что частота выявления стойкой Т-лимфопении ($< M - \sigma$) при различных формах заболевания была одинаковой: при КМЭ - 28,0% от числа обследованных ($n=25$ чел.), нейроборрелиозе - 40,0% ($n=5$), безэритематозной форме - 28,6% ($n=7$ чел.).

Проведено сопоставление стартовых иммунологических показателей и исходов заболевания. Нами не установлено достоверной связи между стартовым уровнем Т-лимфоцитов, Ig E и ЦИК и последствиями болезни.

Глава 8. КЛИНИКО - ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА У ДЕТЕЙ

8.1 Клинико-иммунологическая оценка эффективности лечения клещевого энцефалита у детей

8.1.1 Сопоставление методов этиотропной терапии острого периода заболевания

В настоящей работе сопоставлены два метода этиотропной терапии КЭ у детей. В первую группу вошли 38 больных, у которых использовано сочетание титрованного Ig и РНК. Вторую группу составили 32 ребенка, лечившихся серотерапией в комбинации с РЕА. Серотерапия назначалась в течение 3-5 дней: пациентам в возрасте от 1 до 3 лет - по 1 мл, 4 - 9 лет - по 2 мл, 10-14 лет - по 3 мл один-два раза в сутки. С этой целью нами применялся гомологичный донорский Ig с титром специфических антител 1:160 к вирусу КЭ. Курс РНК составил 7 дней из расчета разовой дозы 1 мг на кг массы ребенка, препарат вводился внутримышечно 4 раза в день, РЕА пациенты получали внутримышечно в возрастной дозе: детям от 4 до 9 лет - по 500.000 ЕД, 10 - 14 лет - по 1.000.000 ЕД один раз в сутки в течение 7 дней. Эффективность изучаемых методов терапии оценивалась по клиническим, иммунологическим критериям и последствиям заболевания.

В результате клинической оценки сравниваемых методов лечения (табл. 8.1.1.1, рис. 21) нами доказано, что назначение комбинированной терапии Ig и РЕА оказалось в 1,4 раза эффективнее, поскольку продолжительность ведущих клинических признаков таких, как лихорадки, неврологических и менингеальных симптомов при назначении данного метода была меньше ($p < 0,05$), нежели при лечении противоклещевым Ig и РНК. Длительность ведущих симптомов болезни, таких как головная боль, рвота, проявления токсикоза была одинаковой ($p > 0,05$).

Таблица 8.1.1.1

Длительность клинических симптомов болезни
при различных методах лечения

Клинические симптомы	Методы лечения и длительность симптомов				
	Лечение РЕА		Лечение РНК		p
	М	m	М	m	
Лихорадка	10,2	0,7	13,3	1,3	<0,05
Синдром токсикоза	14,4	1,2	15,5	1,2	>0,05
Головная боль	8,8	1,0	8,3	0,9	>0,05
Рвота	2,5	0,3	2,7	0,4	>0,05
Менингеальные с-мы	9,9	0,8	14,3	1,3	<0,01
Неврологические с-мы	11,1	0,9	15,5	2,1	<0,05

Таким образом, включение реаферона наряду с титрованным Ig в терапию КЭ у детей сокращает продолжительность острого периода болезни, способствует нормализации температуры, исчезновению менингеальных и неврологических симптомов.

Катамнестическое наблюдение за реконвалесцентами заболевания обеих групп лечения показало, что в ранние сроки реабилитации (3 мес.) после болезни частота выявления церебрастенического синдрома в сравниваемых группах (19 детей осмотрено из первой и 18 чел. - из второй) не имела различий, составляя соответственно 89,5% и 72,2% ($p>0,05$). При дальнейшем обследовании через 6 мес. после острого периода количество детей, предъявляющих жалобы, увеличивалось в первой группе в отличие от второй в 1,8 раза, достигая 93,8% (15 чел. из 16 осмотренных), в то время как во второй группе реконвалесцентов уменьшалось до 52,9% (9 чел. из 17 осмотренных), $p<0,001$.

Длительность клинических симптомов болезни при различных методах лечения клещевого энцефалита у детей

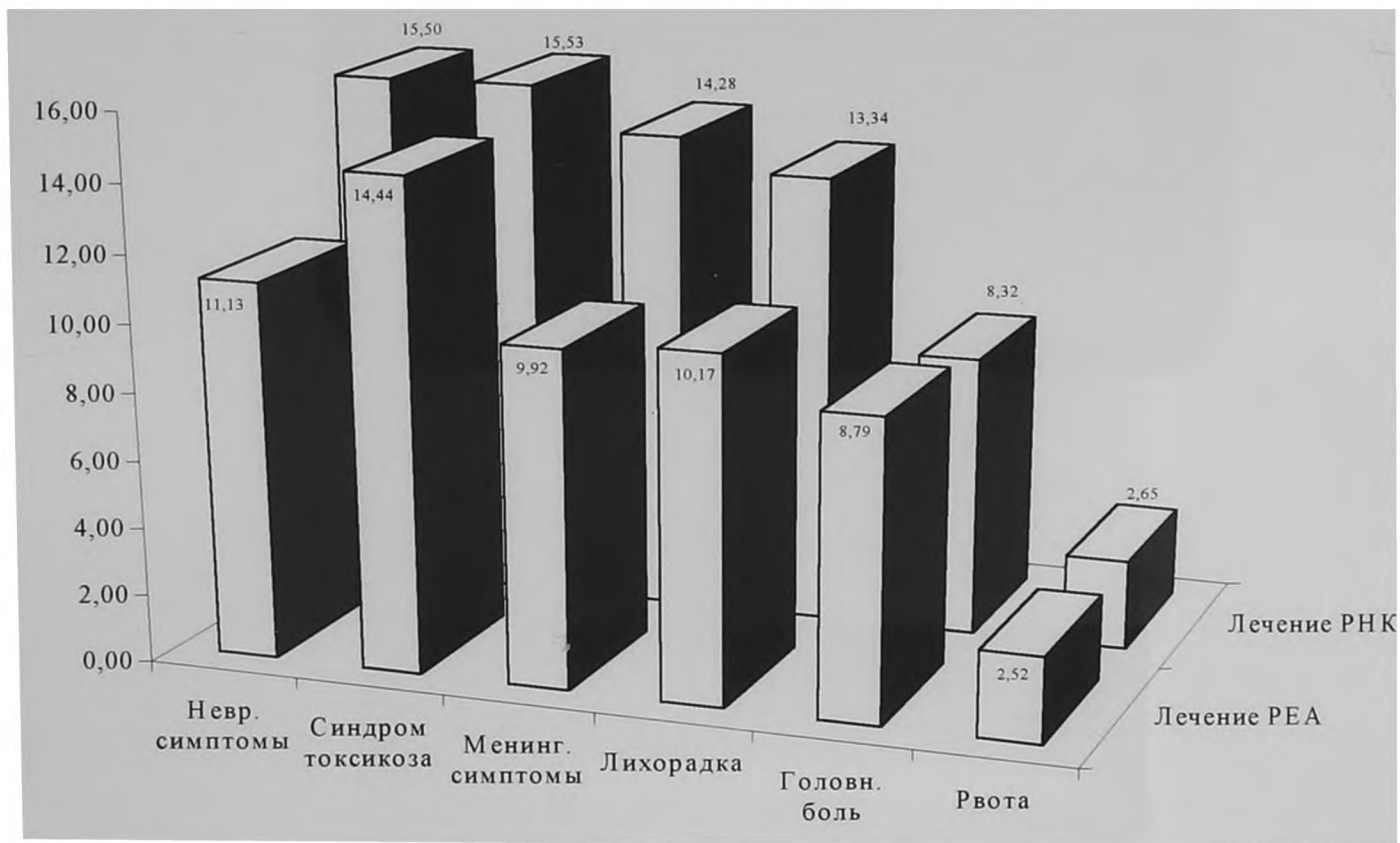


Рис.21

Через 12 мес. после перенесенного КЭ у 11 больных из 19 чел., лечившихся в первой группе, сохранялись проявления церебрастении (57,9%), зато среди реконвалесцентов второй группы лечения (9 чел.) жалоб не отмечалось ($p < 0,001$), рис. 22.

Результаты неврологического осмотра подтверждали анамнестические сведения. В ранние сроки диспансеризации (3 мес.) число детей, не имеющих отклонений со стороны неврологического статуса, в обеих группах лечения было равным, составляя соответственно 5,3% и 5,6%, эта же закономерность прослеживалась и спустя 6 мес. после болезни - 12,5% против 11,8%. Однако в более поздний восстановительный период, через 12 мес. после болезни, среди пациентов, лечившихся во второй группе, в 5 раз чаще регистрировались практически здоровые дети (55,6% против 10,5% $p < 0,01$). Среди отмеченных нарушений ЦНС функциональные и органические отклонения отмечались у реконвалесцентов первой группы в 2 раза чаще, чем во второй, составляя соответственно 63,2% против 33,3% и 26,3% против 11,1% ($p < 0,05$).

Следовательно, назначение реаферона в комплексе с традиционной серотерапией препятствовало возникновению стойких отдаленных последствий болезни, уменьшая риск развития церебрастении в 2 раза и отклонений со стороны ЦНС в 5 раз.

8.1.2 Оценка эффективности методов этиотропного лечения менингеальной формы болезни

В терапии менингеальной формы КЭ у 10 больных применен метод сочетанного лечения Ig и РНК, у 12 детей - назначение титрованного Ig в сочетании с РЕА. Оценивая эффективность этих методов по клиническим критериям (табл. 8.1.2.1), следует подчеркнуть, что применение РЕА в комплексе с серотерапией при менингеальной форме в отличие от метода сравнения способствовало уменьшению степени церебральной гипертензии, сокращая у больных продолжительность головной боли и рвоты ($p < 0,05$).

Динамика церебрастенического синдрома у реконвалесцентов
клещевого энцефалита при различных методах лечения

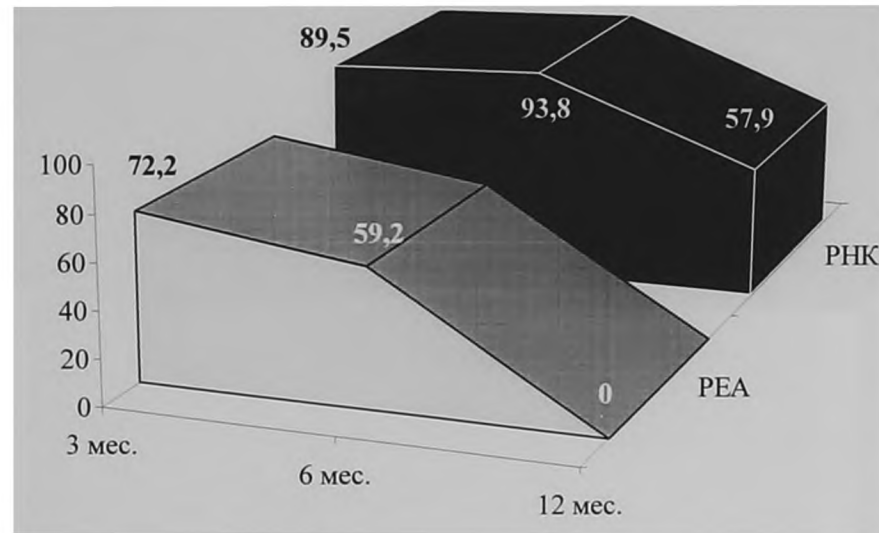


Рис. 22

Длительность лихорадочного периода, токсикоза, менингеальных и неврологических симптомов в обеих группах была одинаковой ($p>0,05$).

Таблица 8.1.2.1

Длительность клинических симптомов при
различных методах лечения менингеальной формы болезни

Клинические симптомы	Методы лечения и длительность симптомов				
	Лечение РЕА		Лечение РНК		p
	М	m	М	m	
Лихорадка	9,7	1,1	9,1	0,8	$>0,05$
Синдром токсикоза	11,4	2,1	11,9	2,1	$>0,05$
Головная боль	5,2	0,6	8,1	1,2	$<0,05$
Рвота	1,5	0,2	3,4	0,9	$<0,05$
Менингеальные с-мы	8,8	1,4	10,6	2,1	$>0,05$
Неврологические с-мы	8,9	1,1	6,8	1,3	$>0,05$

Очевидно, что назначение комбинированного лечения титрованным Ig и РЕА является наиболее адекватным методом терапии менингеальной формы КЭ у детей.

8.1.3 Сравнительная оценка методов этиотропного лечения очаговых форм клещевого энцефалита

Проведена сравнительная оценка двух методов лечения при очаговых формах КЭ у детей: первый метод применен у 28 больных и второй - у 20 пациентов. В результате полученных данных установлено (табл. 8.1.3.1), что при очаговой форме заболевания предпочтительнее использовать второй метод лечения. Сочетание титрованного противоклещевого Ig и РЕА у детей способствовало уменьшению длительности лихорадочного периода, менингеальных и неврологических симптомов ($p<0,05$).

Таким образом, при лечении очаговой формы КЭ у детей целесообразнее назначать серотерапию в комбинации с реафероном.

Таблица 8.1.3.1

**Длительность клинических симптомов
при различных методах лечения очаговых форм болезни**

Клинические симптомы	Методы лечения и длительность симптомов				
	Лечение РЕА		Лечение РНК		p
	М	m	М	m	
Лихорадка	11,0	0,9	15,0	1,7	<0,05
Синдром токсикоза	16,7	1,4	17,0	1,4	>0,05
Головная боль	11,4	1,7	8,7	1,4	>0,05
Рвота	3,3	0,4	2,5	0,5	>0,05
Менингеальные с-мы	10,7	1,0	15,7	1,5	<0,01
Неврологические с-мы	12,5	1,3	19,0	2,7	<0,05

**8.1.4 Состояние иммунитета у больных клещевым энцефалитом
при различных методах терапии**

Проведена оценка иммунологических данных в остром периоде и ка-тамнезе на протяжении 1 года диспансерного наблюдения у детей, лечившихся различными методами этиотропной терапии (табл. 8.4.1.1).

Как следует из таблицы 8.4.1.1, рис. 23, при сравнении стартовых показателей иммунограмм в обеих группах лечения достоверных различий нами не было обнаружено ($p > 0,05$). Изменения иммунного статуса соответствовали общим закономерностям: уровень Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов и концентрация ЦИК оказались ниже возрастной нормы ($p < 0,001$), а содержание комплемента, Ig Е превышало показатели здоровых детей ($p < 0,05$). Параметры фагоцитарной активности крови не отличались от нормы.

В процессе болезни показатели клеточного иммунитета нарастали, причем более существенно у детей, лечившихся Ig и РЕА. К 21-30 дню заболевания содержание Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов, Ig G именно в этой группе пациентов было достоверно выше, чем в сопоставляемой ($p < 0,05$).

Таблица 8.1.4.1

Характеристика иммунитета у больных клещевым энцефалитом при различных методах лечения

М-д лечен.	№	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
			М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
РЕА	1	16	0,67*	0,14	0,13*	0,07	0,46*	0,1	0,22*	0,05	17,33	4,09	61,78	9,37	58,27*	2,17
	2	20	0,81*	0,06	0,07*	0,01	0,52*	0,04	0,29*	0,04	18,50	3,47	54,37*	6,72	56,78*	1,97
	3	21	<u>0,96*</u>	0,09	0,09*	0,02	<u>0,62*</u>	0,06	<u>0,34*</u>	0,05	13,48*	2,42	58,86*	6,83	54,68*	1,75
	5	11	0,91*	0,17	0,07*	0,02	0,59*	0,11	0,32*	0,07	8,36*	4,51	70,27	7,87	52,60*	2,12
	7	18	1,05*	0,09	0,11*	0,02	0,74*	0,07	0,32*	0,03	14,44*	1,76	43,33*	7,49	<u>48,21</u>	1,59
	8	17	<u>1,20</u>	0,11	<u>0,16*</u>	0,02	0,81	0,08	0,39*	0,05	<u>7,35*</u>	1,24	47,65*	7,11	45,59	1,46
	9	8	<u>1,36</u>	0,19	0,12*	0,02	<u>0,92</u>	0,09	0,44	0,11	15,13	4,14	43,86*	9,35	52,83*	3,27
РНК	1	19	0,55*	0,09	0,10*	0,02	0,37*	0,06	0,19*	0,04	13,56*	2,23	54,53*	5,43	56,17*	1,66
	2	20	0,65*	0,08	0,09*	0,02	0,43*	0,06	0,24*	0,04	14,74*	3,92	66,20	11,70	53,90*	1,79
	3	25	<u>0,66*</u>	0,09	0,10*	0,02	<u>0,45*</u>	0,06	<u>0,21*</u>	0,04	13,32*	2,42	46,12*	3,69	51,07*	1,30
	5	8	0,63*	0,08	0,08*	0,02	0,43*	0,08	0,20*	0,02	23,25	8,29	66,99	7,69	42,35	4,26
	7	19	0,82*	0,09	0,09*	0,02	0,59*	0,08	0,24*	0,03	14,50*	1,85	43,11*	4,99	<u>42,65</u>	1,19
	8	15	<u>0,86*</u>	0,13	<u>0,08*</u>	0,01	0,60*	0,08	0,26*	0,05	<u>14,51*</u>	2,45	40,67*	3,73	43,13	1,73
	9	17	<u>0,90*</u>	0,10	0,09*	0,02	<u>0,59*</u>	0,08	0,31*	0,05	18,63	4,07	37,73*	4,83	46,39	1,90

Таблица 8.4.1.1 (продолжение)

М-д леч.	№	п	Ig G		Ig M		Ig A		Ig E		АФ		Ифм		Ифб		ЗФ		ЭФ	
			М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м	М	м
РЕА	1	16	12,7	1,32	1,61	0,4	1,5	0,26	68,47	26,72	90,14	4,35	9,62	1,50	8,95	1,56	0,37	0,05	343,9	90,3
	2	20	11,2	0,53	1,52	0,16	<u>1,43</u>	0,15	74,1*	17,71	93,0*	2,42	9,59	0,76	8,87	0,48	0,33	0,02	274,5	21,6
	3	21	<u>11,5</u>	0,70	1,45	0,16	1,24	0,11	87,6*	18,56	87,80	5,30	9,47	1,32	8,75	1,34	0,33	0,02	262,3	57,3
	5	11	12,2	1,15	1,65	0,18	1,28	0,29	97,2*	24,90	89,00	4,51	<u>8,73</u>	1,08	7,72	0,93	0,3*	0,01	201,5	37,8
	7	18	10,1	0,60	1,22	0,14	1,07	0,14	61,7*	14,52	85,07	3,99	8,1*	0,79	7,15	0,86	0,33	0,01	210,9	31,6
	8	17	10,2	1,17	1,46	0,24	1,07	0,14	66,3*	15,30	80,06	3,94	8,89	1,13	7,33	1,00	0,38	0,04	236,8	39,9
	9	8	11,1	1,16	1,48	0,26	1,34	0,17	<u>40,60</u>	11,92	89,4*	2,95	8,60	2,04	7,88	2,09	0,33	0,02	245,5	78,9
РНК	1	19	11,7	1,10	1,25	0,14	1,08	0,14	123,3*	21,24	89,00	4,68	15,0	2,75	13,6	2,90	0,33	0,03	417,0	99,0
	2	20	10,7	0,75	1,39	0,12	<u>1,07</u>	0,10	159,5*	44,81	69,00	21,00	11,8	1,58	7,80	1,39	0,32	0,04	191,5	105,5
	3	25	<u>9,48</u>	0,66	1,28	0,10	1,02	0,12	111,0*	19,63	91,20	3,46	9,28	1,10	8,59	1,22	0,36	0,06	313,2	100,3
	5	8	11,8	3,54	1,29	0,24	3,58	2,22	204,2	103,2	91,00	3,00	<u>11,0</u>	0,08	9,87	0,40	0,41	0,04	366,0	19,0
	7	19	10,1	1,01	1,09	0,07	0,97	0,13	111,3	51,94	84,17	2,97	9,49	0,85	8,16	0,90	0,36	0,02	245,8	28,0
	8	15	10,6	1,14	1,36	0,19	1,22	0,15	139,5*	58,07	85,70	2,57	6,5*	0,47	5,9*	0,46	0,3*	0,01	158,2*	17,6
	9	17	11,7	0,64	1,31	0,14	1,24	0,20	<u>103,3*</u>	19,28	81,73	5,00	7,2*	0,86	7,19	0,81	0,3*	0,01	192,4*	29,89

* - достоверные различия показателей у больных и здоровых детей возраста 8-14 лет ($p < 0,05$);

0,96 - достоверные различия показателей в группах больных с различными методами лечения ($p < 0,05$).

Иммунологические показатели при различных методах лечения
клещевого энцефалита у детей в период реабилитации

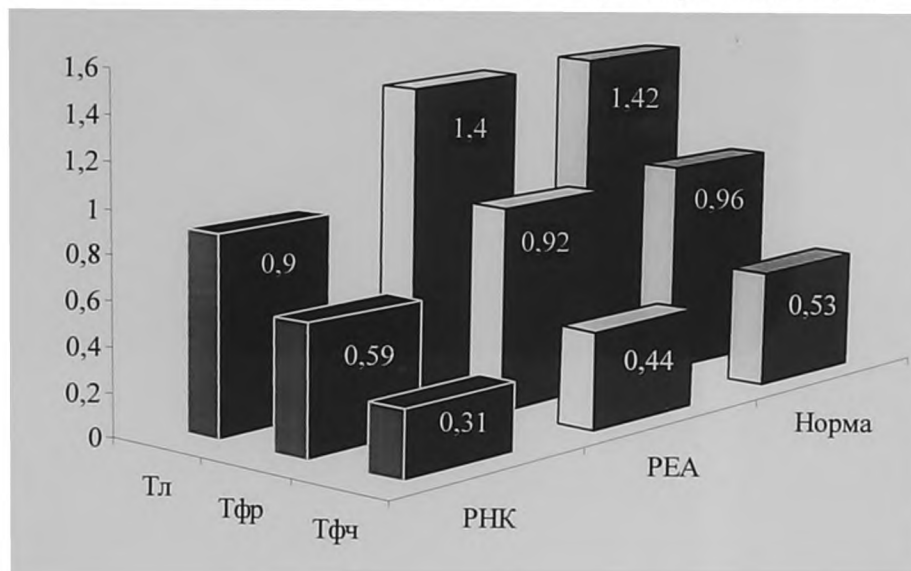


Рис. 23

При катamnестическом обследовании реконвалесцентов нами установлено, что в период ранней реабилитации (3 мес.) после болезни в той и другой группах лечения изменения в параметрах иммунограмм, сформированные в остром периоде, сохранялись в виде Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопении, снижения концентрации ЦИК в русле крови при высоком уровне Ig E ($p < 0,05$). Одновременно наблюдались отклонения в показателях фагоцитоза, а именно, снижение НСТ-теста и фагоцитарного числа ($p < 0,05$). Наиболее отчетливые различия иммунитета нами зарегистрированы через 6 мес. диспансеризации. Исследования показали, что у детей второй группы лечения количество Т- и Тфр-лимфоцитов восстановилось до уровня нормы и было достоверно выше показателей реконвалесцентов первой группы ($p < 0,05$). Если показатели фагоцитоза у пациентов второй группы лечения соответствовали уровню здоровых, то у больных первой группы, напротив, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс, завершенность и эффективность были достоверно ниже нормы ($p < 0,05$). К концу 1 года диспансерного наблюдения различия в характеристике иммунного статуса детей были очевидны. У пациентов второй группы лечения все показатели клеточного и гуморального иммунитета, а также фагоцитоза не отличались от возрастной нормы ($p > 0,05$), в то время как у больных первой группы определялась Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопения ($p < 0,05$) на фоне нормального содержания Ig M, Ig G, Ig A, но при высоком уровне Ig E ($p < 0,05$). Показатели фагоцитоза, а именно, фагоцитарное число, завершенность и эффективность фагоцитоза оставались сниженными ($p < 0,05$).

Таким образом, назначение противоклещевого Ig в сочетании с РЕА патогенетически обосновано, поскольку дает отчетливый иммуномодулирующий эффект. Дети, лечившиеся данным методом, не имели в катamnезе отклонений клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета. Больные, получавшие серотерапию в комбинацией с РНК, формировали стойкие отклонения иммунитета в виде Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопении на

фоне гипериммуноглобулинемии Е, снижения ЦИК и параметров фагоцитоза.

В остром периоде КЭ изучено содержание специфических антител - Ig M, Ig G в СМЖ у детей с различными методами этиотропного лечения (табл. 8.1.4.2).

Таблица 8.1.4.2

Содержание специфических антител в ликворе больных
при различных методах лечения

Метод лечения	№ иссл.	n	Ig M		Ig G	
			M	m	M	m
РЕА	1	7	0,71	0,47	0,43	0,43
	2	12	1,67	0,53	1,75	0,64
	3	14	<u>0,86</u>	0,36	0,79	0,41
	4	8	<u>0,75</u>	0,41	1,00	0,87
РНК	1	5	2,20	0,86	0,80	0,58
	2	10	1,80	0,70	0,70	0,37
	3	10	<u>2,50</u>	0,45	1,70	0,40
	4	7	<u>2,30</u>	0,70	0,71	0,42

0,86 - достоверные различия при сопоставлении уровня антител в ликворе больных при различных методах лечения ($p < 0,05$)

Сопоставление титров показало, что уровень Ig M чаще был выше у больных 1-ой группы, лечившихся сочетанием Ig и РНК. Пик антител в наблюдался в 1-ой группе обычно на 21-30 день болезни, тогда как во 2-ой раньше - на 11-20 день. Достоверное различие концентрации Ig M отмечено на 21-30 и 31-40 день инфекции: у пациентов 2-ой группы, получавших Ig и РЕА, титр Ig M в ликворе был в 3 раза ниже, чем в 1-ой ($p < 0,01$). По содержанию Ig G различий не установлено ($p > 0,05$).

Серологическое исследование титра антител сыворотки крови в остром периоде заболевания и катамнезе у больных обеих групп не обнаружило достоверной разницы ($p > 0,05$).

Введение реаферона на фоне серотерапии, возможно, препятствует проникновению вируса через гематоэнцефалический барьер, чем и объясняется более низкий уровень специфических Ig M в ликворе в остром периоде болезни.

8.1.5 Оценка эффективности применения реаферона у реконвалесцентов заболевания

Метод сочетанной терапии противоклещевым Ig и РЕА использован нами в период диспансерного наблюдения реконвалесцентов. Показанием к применению послужили результаты клинического и серологического обследования детей в катамнезе. Среди больных, осмотренных нами на различных этапах реабилитации, 10 детей (14,1%) из 71 ребенка, поставленных на диспансерный учет, имели в сыворотках крови положительный скрининговый тест на обнаружение Ig M, титр специфических антител к вирусу КЭ. Антитела определяли в сроке от 3 до 12 мес. после острого периода болезни. Эти пациенты были отнесены к группе риска по формированию хронического течения КЭ и 8 из них были госпитализированы для проведения курса противорецидивного лечения. Больные получали серотерапию титрованным Ig 1:160 в течение 3 дней по 3 мл однократно и РЕА в течение 7 дней по 1 млн ЕД один раз в сутки. В комплекс патогенетической терапии включали одновременно препараты дегидратационного, вазоактивного действия, ноотропы, витамины и курс гипербарической оксигенации на протяжении 10 дней. Иммунологическое и серологическое обследование детей проводилось до и после лечения.

В стартовых показателях иммунограммы (табл. 8.1.5.1) наблюдалось снижение по сравнению нормой показателей клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета: уровня Т-, В-, Тфр-лимфоцитов, НСТ-теста, фагоцитарного числа и концентрации ЦИК ($p < 0,05$). После проведенного лечения отмечены положительные тенденции в характеристике иммунного статуса. Прежде всего, увеличилось содержание всех популяций лимфоцитов, уровень Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов приблизился к норме ($p > 0,05$), восстано-

лась концентрация ЦИК, однако содержание В-лимфоцитов и НСТ-тест оставались достоверно ниже значений возрастной нормы. Следовательно, назначенное лечение приводит к нормализации показателей клеточного иммунитета.

Таблица 8.1.5.1

Динамика иммунологических показателей у детей,
лечившихся реафероном в период реабилитации

Показатели иммунитета	Исследования				
	До начала лечения		По окончании лечения		p
	М	m	М	m	
Тл	0,96*	0,17	1,2	0,15	>0,05
Вл	0,13*	0,02	0,19*	0,04	>0,05
Тфр	0,59*	0,1	0,82	0,14	>0,05
Тфч	0,38	0,09	0,43	0,06	>0,05
НСТ	8,0*	2,57	11,13*	2,41	>0,05
ЦИК	51,88*	6,73	63,25	23,87	>0,05
Компл	47,3	2,83	50,31	2,78	>0,05
Ig G	10,93	0,54	10,38	0,83	>0,05
Ig M	1,45	0,31	1,38	0,35	>0,05
Ig A	1,46	0,3	1,0	0,17	>0,05
Ig E	32,76	8,36	35,95	14,07	>0,05
АФ	84,75	4,42	86,88	4,31	>0,05
Ифм	7,55*	0,95	8,38	1,33	>0,05
Ифб	6,63	1,14	7,5	1,43	>0,05
ЗФ	0,33	0,01	0,35	0,04	>0,05
ЭФ	203,63	47,45	231,75	54,21	>0,05

* - достоверные различия показателей иммунитета реконвалесцентов и здоровых детей;

p - достоверные различия показателей иммунитета реконвалесцентов до и после проведенного лечения.

Контрольное серологическое исследование, проведенное после лечения двухкратно с интервалом от 1 до 3 мес. показало, что титр антител класса Ig M к вирусу КЭ не определялся у 6 из 8 лечившихся детей. Эффективность терапии составила 75,0%. Более того, дети, получившие комплексное противорецидивное лечение, отмечали улучшение самочувствия, уменьшение церебрастенического синдрома. У двоих детей при повторных исследованиях вновь регистрировались специфические Ig M. У одного из них по данным МРТ головного мозга в белом веществе правого полушария определялся очаг демиелинизации, что является свидетельством трансформации заболевания в хроническую форму. У другого ребенка обнаружена ликворная арахноидальная киста правой лобной области, наличие которой, безусловно, создает условия для хронизации инфекции.

Таким образом, применение реаферона в сочетании с противоклещевым иммуноглобулином и ГБО целесообразно у детей группы риска в период катамнестического наблюдения. Это позволяет нивелировать проявления церебрастенического синдрома, корригировать нарушения клеточного иммунитета, у 75,0% детей уменьшить риск персистенции вируса и хронизации заболевания.

8.1.6 Анализ эффективности применения методов иммуномодулирующей терапии в периоде реабилитации

В период реабилитации реконвалесцентов КЭ нами был использован с иммуномодулирующей целью метод магнитотерапии в сочетании с введением тимогена. Магнитотерапия проводилась аппаратом “Малахит” в течение 5 дней в утренние часы продолжительностью 15 мин. с расположением электродов на область тимуса. Препарат тимоген назначался в дозе 10 мкг в сутки в первой половине дня интраназально. Лечение 6 больных осуществлялось под контролем иммунограммы (табл. 8.1.6.1).

Исследования показали, что до назначенного лечения в сыворотке крови детей отмечалось достоверное снижение по сравнению с нормой

уровня Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов при низких значениях ЦИК и высокой концентрации Ig E ($p < 0,05$).

Таблица 8.1.6.1

Динамика иммунологических показателей у детей,
получавших магнитотерапию и тимоген

Показатели иммунитета	Исследования				
	До начала лечения		По окончании лечения		p
	М	m	М	m	
Тл	0,66*	0,08	1,0*	0,11	<0,05
Вл	0,1*	0,03	0,14*	0,05	>0,05
Тфр	0,51*	0,14	0,58*	0,1	>0,05
Тфч	0,17*	0,03	0,42	0,05	<0,01
НСТ	19,0	4,86	9,8*	4,62	>0,05
ЦИК	32,0*	9,4	38,8*	6,47	>0,05
Компл	49,24	2,81	46,88	2,19	>0,05
Ig G	11,26	0,72	10,6	0,76	>0,05
Ig M	1,0	0,28	1,32	0,19	>0,05
Ig A	1,7	0,25	1,24	0,24	>0,05
Ig E	111,58*	37,89	108,2*	38,72	>0,05
АФ	84,2	3,96	88,8	4,21	>0,05
Ифм	6,71*	0,48	8,09*	1,03	>0,05
Ифб	5,66*	0,53	7,17	0,9	>0,05
ЗФ	0,33	0,01	0,35	0,06	>0,05
Эф	157,0*	19,33	230,8	45,76	>0,05

* - достоверные различия показателей иммунитета реконвалесцентов и здоровых детей;

p - достоверные различия показателей иммунитета реконвалесцентов до и после лечения.

Важно подчеркнуть, что фоне выраженных нарушений клеточного звена иммунитета одновременно определялись и отклонения в параметрах

фагоцитоза: снижение фагоцитарного числа, индекса, показателей завершенности и эффективности. По окончании лечения по данным иммунограммы нами выявлены следующие сдвиги: количество Т- лимфоцитов увеличивалось в 1,5 раза ($p < 0,05$), а содержание Тфч-лимфоцитов - в 2,5 раза ($p < 0,01$) по сравнению со стартовым значением, хотя с возрастной нормой сохранялись достоверные различия в виде Т-, В-, Тфр- лимфопении ($p < 0,05$). Содержание Тфч-лимфоцитов полностью соответствовало показателям здоровых детей. В сыворотке крови обследованных концентрация ЦИК и Ig E оставались на прежнем уровне. Положительные тенденции наметились и в параметрах фагоцитарной активности крови, а именно, фагоцитарный индекс, показатели завершенности и эффективности фагоцитоза не имели различий с возрастными нормативами ($p > 0,05$). При дальнейшем обследовании иммунограммы детей коррекции не требовали.

Таким образом, в период диспансерного наблюдения у пациентов, перенесших КЭ и имеющих снижение в 2 раза клеточных факторов иммунитета по сравнению с уровнем здоровых детей патогенетически оправдано применение магнитотерапии в сочетании с интраназальным введением тимогена. Предложенный метод дает отчетливый иммуномодулирующий эффект, приводящий к нарастанию уровня Т- лимфоцитов, восстановлению до нормы популяции Тфч-лимфоцитов и показателей фагоцитоза.

В качестве другого метода коррекции нарушений иммунитета у 4 реконвалесцентов КЭ нами использован препарат тималин в возрастной дозировке 0,2 мг на кг курсом 7 дней.

В результате проведенных исследований до начала лечения установлено, что у пациентов этой группы наблюдалось значительное угнетение клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета (табл. 8.1.6.2).

Прежде всего, отмечено снижение в 3 раза всех популяций Т-лимфоцитов и в 1,5 раза - параметров фагоцитоза. После курса тималинотерапии выявлено повышение показателей клеточного иммунитета в 2 раза

($p < 0,05$) по сравнению с начальным уровнем, хотя эти параметры и не достигали возрастной нормы.

Таблица 8.1.6.2

Динамика иммунологических показателей у детей,
получавших тималин в период реабилитации

Показатели иммунитета	Исследования				
	До лечения		По окончании лечения		p
	М	m	М	m	
Тл	0,48*	0,08	0,91*	0,09	<0,02
Вл	0,03*	0,003	0,05*	0,02	>0,05
Тфр	0,34*	0,06	0,63*	0,07	<0,05
Тфч	0,14*	0,05	0,29*	0,02	<0,05
НСТ	11,33	5,79	21,0	4,36	>0,05
ЦИК	45,75*	6,56	28,5*	6,59	>0,05
Компл	40,75	2,28	46,65	3,91	>0,05
Ig G	12,23	1,68	8,5	1,52	>0,05
Ig M	1,28	0,24	1,5	0,56	>0,05
Ig A	0,83	0,21	0,7*	0,23	>0,05
Ig E	67,5	44,43	103,78	39,73	>0,05
АФ	61,67*	7,32	93,0*	2,12	<0,05
Ифм	5,25*	1,58	7,04*	0,31	>0,05
Ифб	5,23*	1,3	6,53*	0,2	>0,05
ЗФ	0,33	0,02	0,33	0,02	>0,05
ЭФ	141,75*	62,16	200,5*	13,88	>0,05

* - достоверные различия показателей иммунитета у реконвалесцентов и здоровых детей;

p - достоверные различия показателей иммунитета реконвалесцентов до и после лечения.

Концентрация ЦИК в сыворотке крови оставалась прежней, а в гуморальном звене регистрировалась дисиммуноглобулинемия в виде досто-

верного снижения Ig A. Среди характеристик фагоцитарной активности крови нами зарегистрировано повышение активности фагоцитоза в 1,5 раза ($p < 0,05$), другие показатели несмотря на их увеличение оставались ниже нормы.

Следовательно, использование тималина в период восстановительного лечения реконвалесцентов КЭ приводит к положительным изменениям иммунного статуса: нарастанию уровня Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов и активности и завершенности фагоцитоза.

Сопоставление рассматриваемых методов иммуномодулирующего воздействия показало, что предпочтительнее применять магнитотерапию в сочетании с тимогеном, поскольку после лечения этим методом не только повышается, но и восстанавливается уровень отдельных показателей клеточного иммунитета и фагоцитоза.

8.2. Клинико-иммунологическая оценка эффективности лечения клещевого боррелиоза у детей

8.2.1 Сопоставление методов антибактериальной терапии

В остром периоде КБ детям назначалась базисная терапия, включающая антибактериальные, десенсибилизирующие, общеукрепляющие и симптоматические средства. Этиотропное лечение проводилось 91 ребенку. Для оценки эффективности примененных антибактериальных препаратов было сформировано три группы больных.

В первую из них вошли 62 ребенка, лечившихся препаратами пенициллинового ряда - пенициллином, оспеном и амоксилом. Пенициллин в виде раствора натриевой соли вводили внутримышечно из расчета 100 мг на кг массы за 3-4 приема в день. Оспен - 750 (пенициллин -v) применяли в суспензии, 5 мл которой содержит 750 МЕ феноксиметилпенициллина, дети до 10 лет получали 0,5-1,5 млн ЕД в сутки за 3 приема, старше 10 лет - 3 млн ЕД в день. Амоксил (амоксициклин) назначали с капсулах per os детям до 5

лет по $0,125 \times 3$ раза, до 10 лет - $0,25 \times 3$ раза, старше 10 лет - по $0,5 \times 3$ раза в день.

Во вторую группу было включено 13 детей в возрасте 8-14 лет, получавших доксициклин гидрохлорид, препарат тетрациклинового ряда по следующей схеме: в первый день - в дозе 4 мг на кг, в последующие дни - 2 мг на кг массы однократно.

Третью группу составили 16 человек, лечившихся препаратами цефалоспоринового ряда второго поколения - зиннатом и верцефом. Зиннат (цефуроксим аксетил) применялся у детей до 10 лет жизни в дозе $0,125 \times 2$ раза в день, а 10-14 лет по $0,25 \times 2$ раза в сутки. Верцеф (цефаклор) назначали детям из расчета 20 мг на кг в сутки за 3 приема. Курс антибактериального лечения составлял 10 - 14 дней. Пенициллин применяли внутримышечно курсом 7-10 дней. Комбинированную антибактериальную терапию в случае задержки санации ликвора, появления вторичной эритемы, сохранения лимфаденопатии получали 6 больных. В ранние сроки от начала лечения у 5,0% больных регистрировался синдром Яриша-Герксгеймера, связанный с разрушением боррелии, сопровождавшийся повышением температуры и ухудшением общего состояния.

Эффективность терапии оценивалась по клиническим и лабораторным критериям. Сравнительная клиническая оценка течения болезни и выбора антибактериальных препаратов приведена в таблице 8.2.1.1.

Анализируя течение болезни при различных методах антибактериальной терапии, следует сказать, что длительность лихорадочного периода, синдрома токсикоза, головной боли была одинаковой и не зависела от избранных препаратов. Длительность выявления эритемы оказалась наименьшей при назначении препаратов 3-ей группы, цефалоспоринового ряда, чем пенициллина и его аналогов ($p < 0,05$), а лимфаденита, напротив, была большей по сравнению с 1-ой группой, препаратов пенициллинового ряда ($p < 0,05$).

Таблица 8.2.1.1

Длительность клинических симптомов при
различных методах антибактериальной терапии

Клинические симптомы	Методы лечения и длительность симптомов								
	1-ая группа			2-ая группа			3-ья группа		
	М	m	p ₁	М	m	p ₂	М	m	p ₃
Эритема	11,2	1,1	>0,05	11,5	2,2	>0,05	8,2	0,9	<0,05
Лимфаденит	6,6	1,1	>0,05	8,6	2,5	>0,05	12,7	2,4	<0,05
Лихорадка	3,4	0,3	>0,05	3,4	0,8	>0,05	4,0	2,1	>0,05
Синдром токсикоза	3,6	0,3	>0,05	2,5	0,4	>0,05	3,5	0,7	>0,05
Неврологические с-мы	6,5	1,4	>0,05	4,5	0,4	>0,05	4,2	0,4	>0,05
Головная боль	3,5	0,6	>0,05	3,6	0,9	>0,05	3,9	0,5	>0,05

p₁ - достоверные различия при сопоставлении длительности симптомов 1-ой и 2-ой групп лечения;

p₂ - достоверные различия при сопоставлении длительности симптомов при лечении 2-ой и 3-ьей групп больных;

p₃ - достоверные различия при сопоставлении длительности симптомов при лечении 1-ой и 3-ьей групп больных.

Сопоставление длительности эритемы и лимфаденита, приведенное в таблице 8.2.1.2 показало, что при всех антибактериальных средствах эритема наблюдалась примерно одни и те же сроки, составляя в среднем 10 - 11 дней, однако при назначении верцефа была меньшей - $8,2 \pm 1,2$ дня, хотя разница оказалась не достоверной ($p > 0,05$). Длительность лимфаденита при назначении оспена, пенициллина была короче, чем при лечении зиннатом и амоксилом ($p < 0,05$).

Таким образом, при лечении эритематозных форм (КМЭ) предпочтительнее использовать цефалоспориновые препараты, в частности, верцеф. При терапии острого периода безэритематозных форм целесообразнее назначать - пенициллин и оспен, нежели амоксил и зиннат.

Таблица 8.2.1.2

Длительность эритемы и лимфаденита при
различных антибактериальных препаратах

Метод лечения	Длительность симптомов, дни					
	Эритема			Лимфаденит		
	n	M	m	n	M	m
Амоксил	15	11,1	1,7	18	10,9	2,0
Оспен	5	11,2	1,4	7	4,6	2,2
Пенициллин	26	11,3	1,7	37	4,9	1,3
Доксициклин	11	11,5	2,2	13	8,6	2,5
Верцеф	5	8,2	1,2	5	10,2	3,0
Зиннат	8	10,1	1,6	11	13,8	3,2

Клинический эффект назначения антибиотиков выявлялся с первых дней болезни, при этом эритема бледнела, уменьшалась интенсивность окраски пятна, сокращались ее размеры. При безэритематозных формах эффективность антибиотикотерапии проявлялась в снижении температуры, уменьшении лимфоаденопатии, катаральных симптомов.

При лечении нейроборрелиоза преимущественно назначался пенициллин внутримышечно от 100 до 300 мг на кг массы, двое детей получали клафоран из расчета 100 мг на кг массы. Этиотропное лечение отменялось при условии санации СМЖ. В комплексной терапии использовали диуретики, вазоактивные, ноотропные средства, витамины.

Принципы лечения нейропатии лицевого нерва не отличались от других форм КБ, антибактериальные препараты детям назначали per os на 10 - 14 дней, больные получали актовегин, никотиновую кислоту, трентал, ноотропы, витамины группы В, дибазол, прозерин, физиотерапевтические процедуры, в восстановительный период - массаж.

8.2.2 Характеристика иммунитета больных при различных методах антибактериальной терапии

Проведена оценка иммунитета у больных КБ в остром периоде и ка-тамнезе при различных методах этиотропного лечения.

Как показали исследования, при назначении препаратов пенициллинового ряда (1-ая группа, больные 3-7 летнего возраста) в иммунограммах детей регистрировалось снижение всех показателей клеточного иммунитета (табл. 8.2.2.1). К 12 мес. диспансеризации восстановления количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций до возрастной нормы не наблюдалось. Среди факторов гуморальной защиты изменения преимущественно касались содержания Ig М, Ig Е, комплемента. Эти параметры на всех этапах болезни и реконвалесценции чаще всего превышали показатели здоровых детей. Характерным следует считать и нарушения фагоцитарной активности крови: у больных и реконвалесцентов КБ активность и эффективность фагоцитоза обычно были выше нормативных значений.

Таким образом, при лечении препаратами пенициллинового ряда формировался стойкий дефицит показателей клеточного иммунитета: Т-, В-Тфр-, Тфч-лимфопения сохранялась в течение 12 мес. диспансеризации. Высокий уровень Ig М при снижении популяции Тфч-лимфоцитов на фоне общей Т-лимфопении, возможно, повышает риск персистенции боррелии и развития иммунопатологических состояний.

Результаты иммунологического обследования 2-ой группы детей, лечившихся доксициклином (больные 8-14 летнего возраста), свидетельствовали о том, что изменения иммунограммы были аналогичны описанным выше (табл. 8.2.2.2). Нарушения клеточного иммунитета определялись у детей как в ранние сроки болезни, так и в периоде реконвалесценции: содержание Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов с остром периоде снижалось в 1,5 - 2 раза и оставалось ниже возрастной нормы в течение 12 мес. диспансеризации.

Таблица 8.2.2.1

Характеристика иммунитета у больных клещевым боррелиозом при лечении препаратами группы пенициллина

№ иссл.	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	32	0,87*	0,09	0,12*	0,02	0,59*	0,07	0,28*	0,04	13,97	1,66	63,38	6,16	51,26*	1,47
2	30	0,93*	0,09	0,12*	0,02	0,66*	0,06	0,28*	0,04	15,97	1,90	56,28	9,36	46,31*	1,38
7	18	1,04*	0,12	0,08*	0,01	0,71*	0,09	0,35*	0,06	12,12	2,69	42,89	4,91	42,07	1,92
9	27	1,18*	0,06	0,11*	0,02	0,78*	0,05	0,40*	0,03	12,04	1,93	47,35	4,40	48,93*	1,64

Таблица 8.2.2.1 (продолжение)

№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	32	9,53	0,61	1,19*	0,10	0,95	0,09	68,2*	12,62	91,0*	1,87	9,94	1,33	9,31	1,27	0,43	0,06	368,0*	74,29
2	30	11,7	2,79	1,17*	0,09	0,87	0,07	94,6*	18,70	87,7*	2,47	9,55	0,60	8,44	0,57	0,40	0,05	314,83*	58,54
7	18	9,53	0,91	1,07*	0,10	1,02	0,19	87,79	23,72	85,4*	2,58	12,04	2,15	10,54	2,01	0,38	0,04	352,51*	80,61
9	27	9,47	0,62	1,41*	0,13	1,10	0,17	69,36	15,25	83,7*	2,93	8,82	0,65	7,62	0,69	0,30	0,01	194,05	21,42

* - достоверные различия при сопоставлении параметров иммунитета больных и здоровых детей ($p < 0,05$) в возрасте 3-7 лет

Напряженность гуморального иммунитета, в частности, концентрация Ig A, IgM, Ig G во все периоды наблюдения соответствовала норме, однако уровень Ig E был повышен как в стартовых показателях крови, так и спустя 1 год после болезни. На этом фоне содержание ЦИК всегда было ниже уровня здоровых детей. Среди показателей фагоцитоза, при лечении доксициклином, как и при лечении препаратами пенициллинового ряда, регистрировалась высокая активность фагоцитоза.

Следовательно, лечение доксициклином КБ у детей не препятствовало возникновению длительных иммунологических нарушений, показатели клеточного иммунитета, Ig E и ЦИК не достигали нормы в период поздней реабилитации, к 12 мес. диспансеризации.

Результаты иммунологического обследования 3-ей группы больных возраста 3-7 лет, получавших препараты верцеф и зиннат, представлены в таблице 8.2.2.3.

Как следует из таблицы 8.2.2.3, в период манифестных проявлений у детей отмечалось снижение общего количества Т- лимфоцитов и их субпопуляций. Однако в период реабилитации, через 12 мес. после болезни, уровень Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов повышался до показателей возрастной нормы. Содержание комплемента превышало значения здоровых детей в начале болезни (1-20 день), в последующем - его уровень полностью восстанавливался.

Таким образом, при лечении КБ верцефом и зиннатом нарушения иммунитета, приобретенные в остром периоде, восстанавливались до нормы в периоде реабилитации. Следовательно, сравнительная оценка назначения трех групп этиотропных препаратов показала, что наиболее оптимальным методом терапии КБ у детей, способствующим элиминации возбудителя, восстановлению иммунного статуса больных, следует признать метод лечения препаратами цефалоспоринового ряда.

Таблица 8.2.2.2

Характеристики иммунитета у больных клещевым боррелиозом при лечении доксициклином

№	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	10	0,80*	0,15	0,13*	0,04	0,51*	0,09	0,29*	0,07	9,33*	3,16	51,00*	8,64	51,64	3,18
2	10	0,85*	0,11	0,13*	0,02	0,49*	0,07	0,36*	0,05	16,80	4,87	45,44*	5,50	49,26	3,15
7	5	0,86*	0,16	0,13*	0,05	0,63*	0,12	0,23*	0,05	11,00	4,95	34,80*	3,68	46,50	2,97
9	5	0,92*	0,12	0,11*	0,04	0,58*	0,06	0,35*	0,07	14,20	3,48	42,60*	7,76	43,88	4,02

Таблица 8.2.2.2 (продолжение)

№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	10	13,21	1,99	1,40	0,19	1,23	0,19	131,2*	42,54	87,6*	2,69	8,24	1,17	7,44	1,23	0,32	0,02	211,25	41,95
2	10	11,88	1,14	1,31	0,18	1,47	0,21	77,94	27,11	91,6*	2,33	8,88	0,74	8,15	0,76	0,36	0,04	261,29	29,49
7	5	9,42	0,74	0,98	0,11	1,40	0,42	72,66	53,39	92,3*	2,46	12,8	1,43	11,9	1,53	0,27*	0,01	296,00	52,01
9	5	9,92	1,91	1,14	0,24	1,34	0,39	173,7*	17,13	84,40	4,12	9,30	0,78	7,84	0,71	0,32	0,03	212,60	27,46

* - достоверные различия при сопоставлении показателей иммунограммы больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

Таблица 8.2.2. 3

Характеристика иммунитета у больных клещевым боррелиозом при лечении верцефом и зиннатом

№	n	Тл		Вл		Тфр		Тфч		НСТ		ЦИК		Комп	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	12	0,73*	0,10	0,08*	0,02	0,51*	0,08	0,22*	0,04	12,25	2,28	47,25	6,67	51,57*	2,15
2	17	0,69*	0,08	0,06*	0,01	0,48*	0,05	0,21*	0,04	12,38	2,56	47,41	6,73	53,34*	2,03
7	7	0,91*	0,08	0,13*	0,04	0,57*	0,04	0,38*	0,10	2,43	2,3	42,29	0,47	46,4	3,10
9	5	1,14	0,21	0,19*	0,10	0,73	0,12	0,40	0,12	11,20	5,30	34,20*	7,07	46,36	5,02

Таблица 8.2.2.3 (продолжение)

№	n	IgG		IgM		IgA		IgE		Аф		Ифм		Ифб		Зф		Эф	
		М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m	М	m
1	12	10,4*	0,93	1,28*	0,12	0,83	0,14	81,24	26,21	86,3*	2,87	8,33	1,65	7,10	1,16	0,30	0,01	178,50	22,77
2	17	10,17	1,31	1,12*	0,13	0,87	0,12	110,2*	19,11	90,7*	4,48	9,30	2,55	8,53	2,50	0,30	0,01	239,00	83,54
7	7	8,10	0,92	0,66	0,10	0,63	0,20	99,25	34,54	91,4*	1,78	12,64	1,97	11,71	2,0	0,34	0,01	374,0*	74,82
9	5	8,10	0,98	1,08	0,34	0,56	0,15	77,70	33,16	83,8*	3,01	6,52	0,71	5,64	0,34	0,31	0,01	142,40	17,49

* - достоверные различия при сопоставлении показателей иммунограммы больных и здоровых детей ($p < 0,05$)

8.2.3 Исходы болезни при различных методах этиотропного лечения

Нами проанализированы исходы КБ у детей при различных методах антибактериальной терапии. Так, через 3 мес. после болезни было осмотрено 18 детей, получавших препараты пенициллинового спектра действия, а также 5 пациентов, лечившихся доксициклином и 4 человека, принимавших цефалоспорины. В более поздние сроки восстановительного периода, через 12 мес. после болезни, под наблюдением находилось соответственно 47, 5 и 8 детей, принадлежащих к трем группам этиотропного лечения (табл. 8.2.3.1).

Таблица 8.2.3.1

Частота жалоб у реконвалесцентов клещевого боррелиоза
в различные периоды реабилитации

Период диспансе- ризации	Частота жалоб и группы лечения								
	Первая			Вторая			Третья		
	n	%	p ₁	n	%	p ₂	n	%	p ₃
3 мес.	4	22,2	<0,05	0	0	>0,05	1	25,0	>0,05
12 мес.	9	19,1	<0,05	0	0	<0,05	6	75,0	<0,05

Как показали исследования, при катамнестическом наблюдении реконвалесцентов через 3 мес. после заболевания жалобы астенического характера на повышенную утомляемость, раздражительность, мышечные, головные боли и т.д. регистрировались одинаково часто среди детей 1-ой и 3-ей групп. Исключение составили реконвалесценты 2-ой группы, лечившиеся доксициклином, у которых жалобы в эти сроки отсутствовали (табл. 8.2.3.1). Далее, через 12 мес. после перенесенного заболевания, в 4 раза чаще жалобы отмечались у детей, получавших цефалоспорины, нежели препараты пенициллинового ряда ($p < 0,05$), а у пациентов, лечившихся доксициклином жалобы не определялись ($p < 0,05$).

При клиническом осмотре детей нами установлено, что в ранний реабилитационный период отклонения со стороны объективных данных отсутствовали с одинаковой частотой среди реконвалесцентов трех групп лечения, составляя соответственно 50,0% - 60,0% - 50,0%. Иная картина представлялась в отдаленный период болезни, когда среди пациентов, лечившихся доксициклином, здоровые дети наблюдались в 80,0%, в то время как среди получавших цефалоспорины, они встречались в 3 раза реже - в 25,0%, а по сравнению с лечившимися препаратами пенициллина, в 2 раза реже - в 59,6% ($p < 0,05$). Итак, наиболее благоприятные исходы болезни отмечались в группе лечения доксициклином и пенициллином.

Обобщая вышеизложенное, следует сказать, что разработанные нами методы лечения клещевого энцефалита и боррелиоза у детей, позволили повысить эффективность этиотропной терапии и уменьшить частоту отдаленных последствий болезней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Повсеместная распространенность клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза, высокая восприимчивость детского населения, полиорганность повреждения и многообразие клинических форм, частота отдаленных последствий и вероятность хронизации заболеваний подтверждают актуальность избранной проблемы для современной медицины. Большинство работ по изучению этой патологии посвящены описанию эпидемиологических закономерностей, вопросам клиники, диагностики и этиотропного лечения. Однако многие аспекты рассматриваемых заболеваний остаются не изученными, что создает предпосылки для их дальнейшего анализа. Прежде всего, требуют уточнения особенности клинической картины КЭ и КБ у детей, выделения факторов риска, определяющих характер течения инфекций в детском возрасте. С позиции развития концепции болезни интерес представляет раскрытие патогенетических механизмов сохранения гомеостаза, возникающих в ответ на внедрение арбовируса и боррелии, взаимодействия иммунной, нервной, эндокринной систем, интегративной оценки степени накопления метаболитов и резервных возможностей систем элиминации в результате расстройства регуляторных функций организма. Сложившаяся современная ситуация диктует необходимость поиска наиболее объективных критериев прогноза остаточных явлений после перенесенных инфекций, разработки новых технологий лечения, уменьшающих риск инвалидизации детей и трансформации болезни в хронические формы.

Целью настоящего исследования явилось создание научно-обоснованной концепции патогенеза клещевого энцефалита и боррелиоза у детей, разработка новых технологий этиотропного лечения и прогнозирования исходов болезни в целях уменьшения частоты отдаленных последствий и риска хронизации инфекций.

В связи с поставленной целью проведено изучение клиники, функционального состояния иммунной, нервной, эндокринной и систем естествен-

ной детоксикации организма у 253 детей, заболевших клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом.

Первую группу составили 134 ребенка, больных КЭ. Диагноз у всех пациентов был поставлен на основании комплекса эпидемиологических, клинических и серологических данных. В возрастной структуре больных доминировали дети старшего возраста 8 - 14 лет (60,5%), преимущественно мальчики (67,8%). Трансмиссивный путь инфицирования удалось установить у 72,4% детей, алиментарный - у 9,0%, у остальных пациентов механизм заражения остался неуточненным. Максимальное количество больных (95,5%) поступало в стационар в весенне - летний период года (май, июнь, июль), пик заболеваний приходился на июнь - 42,5%. Наши исследования подтвердили, что КЭ и сегодня сохраняет все признаки, присущие природноочаговым инфекциям.

Острый период заболевания отличался разнообразием и большой вариабельностью клинических признаков. К числу ведущих симптомов, встречавшихся наиболее часто и характеризующих дебют КЭ у детей, отнесены такие, как лихорадка (100,0%), головная боль (88,8%), гиперемия слизистых зева (75,4%), вялость, адинамия (72,3%), менингеальный симптомокомплекс (61,9%), рвота (52,2%). В клинической картине КЭ на фоне ярко выраженного синдрома инфекционного токсикоза преобладали признаки поражения ЦНС. Тяжесть состояния детей и своеобразие клинической формы болезни определяли симптомы церебрального характера, возникающие одновременно с общеинфекционными, общемозговыми и менингеальными симптомами, а именно, горизонтальный нистагм (46,3%), парезы мышц черепно-мозговых нервов (29,9%), мозжечковые нарушения (17,9%), мышечная гипотония (15,7%), расстройства сознания от оглушенности до церебральной комы (14,9%), отклонения двигательной сферы (12,7%), судороги (10,4%).

В структуре клинических форм КЭ наибольший удельный вес занимали формы, протекающие с поражением ЦНС, -78,4%, причем очаговые

формы занимали 49,3%, поэтому КЭ в детском возрасте по-прежнему остается типичной тяжелой нейроинфекцией, что совпадает с результатами исследований последних лет, в которых удельный вес очаговых форм достигает 47,8 - 57,2% [22, 169, 210]. Следовательно, очередной подъем КЭ, начавшийся с 90-х годов, характеризуется нарастанием тяжести клинических форм КЭ в детском возрасте.

Инкубационный период болезни в среднем продолжался $9,5 \pm 0,7$ дней и зависил от формы КЭ, протекающей с поражением ЦНС. Так, при менингеальной форме период инкубации составлял $10,9 \pm 0,2$ дней и оказался в 1,7 раза длительнее по сравнению с очаговыми - $6,4 \pm 0,8$ дней ($p < 0,001$). Очевидно, чем тяжелее степень поражения нервной системы, тем короче инкубационный период.

Клиническую картину начального периода болезни определяли следующие факторы: предшествующая вакцинация против КЭ, преморбидный фон, амбулаторное введение титрованного Ig в связи с укусом клеща. В частности, проводимая вакцинация в 4,5 раза уменьшала риск заболевания менингеальной и очаговыми формами КЭ, ($p < 0,05$). У привитых детей увеличивалась продолжительность инкубационного периода до $11,7 \pm 1,2$ дней ($p < 0,05$). Особенность клинической картины состояла в том, что у привитых детей по сравнению с непривитыми сокращалась в 1,5-2 раза длительность лихорадки, проявлений инфекционного токсикоза, неврологических симптомов ($p < 0,05$). Введение противознцефалитного Ig даже с низким титром специфических антител 1:20-1:40 в связи с укусом клеща в 1,5 раза чаще предохраняло детей от поражения нервной системы в отличие от тех больных, которым серофилактика не проводилась. У пациентов сотягощенным преморбидным фоном, имеющим в анамнезе резидуальную неврологическую патологию в случае трансмиссивного заражения нейроинфекционные формы КЭ развивались в 1,4 раза чаще, нежели у детей с благоприятным анамнезом ($p < 0,05$).

В детском возрасте, на наш взгляд, типичным является одноволновое течение КЭ, зарегистрированное у 67,2% детей, когда все признаки болезни дебютируют одновременно. Этот вариант КЭ оказался более характерным для лихорадочной (89,7%) и энцефалитической (82,4%) форм. Ряд исследователей считают типичным для детей двухволновое течение и связывают с ним тяжесть клинических проявлений [10, 60, 166, 210]. Двухволновый вариант КЭ, по нашим данным, наблюдался у 32,8% пациентов, в 4 раза чаще был связан с нейроинфекционными формами - менингоэнцефалитической (61,5%), полиомиелитической (46,9%), менингеальной (33,3%), чем с лихорадочной формой КЭ ($p < 0,001$). Клинические симптомы болезни, а именно, лихорадка, головная боль, проявления токсикоза, менингеальные и неврологические симптомы сохранялись 1,5 раза дольше при двухволновом, нежели при одноволновом течении ($p < 0,05$).

Клинические проявления болезни, обусловленные преимущественной заинтересованностью ЦНС, коррелировали с результатами инструментального обследования, подтвердившими высокую частоту и диффузный характер поражения нервной системы при КЭ у детей. В остром периоде заболевания проведено 216 электрофизиологических исследований с помощью ЭХОЭГ, ЭМГ и ЭЭГ. Состояние ликвородинамики, желудочковой системы мозга оценивалось у 114 больных, при этом у 85,1% из них установлены проявления умеренной и выраженной церебральной гипертензии. При обследовании 63 пациентов методом глобальной ЭМГ второй тип нарушений БА, свойственный поражению двигательных мотонейронов передних рогов, регистрировался у 71,4% обследованных, преимущественно с мышц плечевого пояса, указывающих на заинтересованность шейного утолщения спинного мозга. Результаты проведенного обследования 39 детей с помощью ЭЭГ показали, что у 94,9% больных отмечались нарушения БА головного мозга, причем у 89,7% из них доминировал дезорганизованный тип ЭЭГ, изменения носили у 69,2% детей диффузный, а у 20,5% - локальный характер в виде условных феноменов снижения порога судорожной го-

товности, формирования очагов патологической активности. По результатам краниографии у 66,7% детей из 48 обследованных отмечались рентгенологические критерии наличия хронического гипертензионного синдрома. Офтальмоскопические признаки застойных явлений на глазном дне обнаружены у 25,6% пациентов.

Наличие воспалительного процесса в ЦНС подтверждали исследования СМЖ. В первые дни болезни в ликворе детей отмечался смешанный плеоцитоз - $151,11 \pm 21,5 \times 10^6$ в л, при этом нейтрофилы достигали 45,2%, уровень сахара оставался нормальным, содержание белка увеличивалось в 1,5-2 раза. Санация ликвора у большинства детей наступала не ранее 31-40 дня болезни, значительно отставая от динамики клинических симптомов. Степень ликворологических сдвигов не зависела от возраста, преморбидного фона и серопротекции заболевания. Однако у привитых детей по сравнению с непривитыми плеоцитоз в СМЖ был в 3 раза меньше, при одноволновом течении болезни стартовые показатели СМЖ оказались в 2 раза выше, нежели при двухволновом ($p < 0,001$).

Клинические формы КЭ у детей имели отличия по частоте и длительности симптомов начального периода. Дети, заболевшие лихорадочной формой, составляли пятую часть от общего количества пациентов (21,6%), поступали в стационар в среднем на $3,0 \pm 0,4$ день от начала инфекции. Клиническая картина болезни характеризовалась умеренно выраженным токсикозом, полиаденитом, катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей. У большинства детей симптомы болезни регрессировали в течение 4-5 дней, соответствуя легкой, реже - среднетяжелой форме КЭ. Больные с подозрением на нейроинфекционные формы поступали в клинику гораздо позднее - в среднем на $9,6 \pm 0,8$ день, при этом продолжительность токсикоза, лихорадки, симптомов церебральной гипертензии была в 2-3 раза, а менингеальных и неврологических симптомов - в 5 раз дольше по сравнению с лихорадочной формой ($p < 0,05$).

В структуре клинических форм КЭ у детей на долю менингеальной формы приходилось 29,1%, очаговые формы КЭ встречались в 1,7 раза чаще ($p < 0,05$). Несмотря на сходство многих клинических признаков болезни, такие симптомы, как мозжечковые расстройства, парезы мышц ЧМН отмечались в 4 раза, сонливость - в 3 раза, повышение сухожильных рефлексов в 2 раза чаще при очаговых формах ($p < 0,001$), а судороги, нарушение сознания, двигательные расстройства, патологические рефлексы оказались характерными только для очаговых форм ($p < 0,001$). Длительность ведущих признаков болезни, а именно лихорадки, токсикоза, менингеального комплекса, головной боли, рвоты была в 1,4 раза, а неврологических симптомов в 1,8 раза дольше при очаговых, нежели при менингеальной форме КЭ ($p < 0,001$). Словом, менингеальные формы КЭ у детей чаще соответствовали среднетяжелым, а очаговые - только тяжелым формам болезни.

В структуре очаговых форм КЭ полиомиелитическая форма наблюдалась у 23,9% больных, энцефалитическая и менингоэнцефалитическая соответственно у 12,7% и 9,7% и только у 3,0% детей регистрировалась полиоэнцефалитическая форма. В постановке диагноза существенное значение помимо эпидемиологических, клинических, серологических данных имели результаты электрофизиологического обследования. Основанием для выделения полиомиелитической формы служили клинические симптомы - преобладание гипотонии, диффузной гипотрофии мышц верхних конечностей и плечевого пояса, наличие периферических моно-, парапарезов у 25,0% детей и признаков поражения шейного утолщения передних рогов спинного мозга с наличием 2-го типа БА по данным глобальной ЭМГ у 100,0% больных.

Общеинфекционные симптомы, как начальные признаки болезни, встречались одинаково часто при всех перечисленных формах. Более убедительные различия найдены нами по клиническим проявлениям синдрома, отражающего поражение ЦНС. Так, при энцефалитической форме КЭ чаще, чем при остальных, наблюдались генерализованные судороги ($p < 0,001$),

нарушение сознания ($p < 0,01$), расстройство речи ($p < 0,001$), снижение сухожильных рефлексов ($p < 0,02$), парезы мышц ЧМН ($p < 0,02$). Существенной разницы нами не установлено по длительности главных симптомов болезни, хотя признаки церебральной гипертензии оказались более продолжительными при менингоэнцефалитической форме, а неврологические симптомы - при энцефалитической ($p < 0,05$). Особое место в структуре очаговых форм занимала полиоэнцефалитическая форма, при которой у всех детей отмечалось очень тяжелое состояние, прогрессировали бульбарные расстройства, отек мозга, развивалась церебральная кома, тетра- и гемипараличи.

Острый период болезни, в целом, отличался благоприятным течением. Лихорадочный период продолжался в среднем $9,7 \pm 0,6$ дня, хотя был достаточно вариабельным - от 1 до 44 дней. Проявления инфекционного токсикоза регрессировали в течение $11,3 \pm 0,3$ дней, однако этот период мог быть коротким, составляющим 1 день, и достаточно продолжительным - до 38 дней. Общемозговые симптомы оказались менее продолжительны: головная боль исчезала в течение $6,7 \pm 0,5$ дней, реже наблюдалась до 30 дней, рвота отмечалась $2,3 \pm 0,2$ дня, исключительно редко - более 5 дней. Менингеальный комплекс определялся у большинства детей в среднем $11,1 \pm 0,7$ дней. Неврологические симптомы сохранялись в подавляющем большинстве случаев в течение $10,6 \pm 0,8$ дней, но колебания были весьма существенными: от 1 до 72 дней в зависимости от формы болезни.

Несмотря на благоприятное течение острого периода для большинства заболевших детей, исходы КЭ вызывают серьезную озабоченность широкого круга врачей [9, 11, 59, 68, 84, 148, 171, 261, 282]. Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами КЭ осуществлялось нами в течение 2-х лет после перенесенной инфекции, результаты которого подтвердили, что исход КЭ определялся перенесенной формой болезни. Среди пациентов, переболевших лихорадочной формой, через 1 год реабилитации здоровыми

были 55,6% детей, у остальных сохранялись жалобы церебрастенического характера и функциональные отклонения нервной системы. Среди реконвалесцентов менингеальной формы число практически здоровых детей через 1 год диспансеризации составило 36,4%, у большей части пациентов доминировали изменения со стороны ЦНС функционального характера в сочетании с церебрастенией. После перенесенной очаговой формы КЭ только каждый четвертый ребенок признан здоровым - 25,0%, в числе остаточных явлений на фоне церебрастении регистрировались у 45,8% функциональные и у 29,2% детей - органические повреждения ЦНС. Достоверных различий по частоте церебрастенического синдрома при менингеальной и очаговых формах нами не установлено, однако при нейроинфекционных формах в отличие от лихорадочной, церебрастенический синдром выявлялся в 1,5 раза чаще ($p < 0,05$). Более убедительные различия выявлены по частоте органических последствий, которые отмечались почти у каждого третьего ребенка после очаговых форм, в то время как после лихорадочной и менингеальной форм таковых не наблюдалось ($p < 0,01$). Оценивая динамику церебрастенического синдрома у детей, перенесших менингоэнцефалитическую, полиомиелитическую и энцефалитическую формы КЭ, следует сказать, что в ранние сроки реабилитации частота жалоб во всех группах была одинаковой. В отдаленные сроки диспансеризации спустя 1-2 года после болезни жалобы сохранялись у 57,1% детей после менингоэнцефалитической формы, у 25,0% - после полиомиелитической формы и у 75,0% реконвалесцентов энцефалитической формы. Органические повреждения нервной системы регистрировались в эти сроки наблюдения соответственно по формам у 57,1% - 10,5% - 55,6% пациентов. По данным ЭХОЭГ церебральная гипертезия отмечалась одинаково часто, составляя 75,0% - 72,7% - 60,0%. Результаты глобальной ЭМГ показали, что признаки заинтересованности передних рогов спинного мозга в виде 2-го типа БА, регистрируемого с верхних конечностей, выявлялись у подавляющего большинства детей, а именно, у 75,0% - 100,0% - 80,0%. У всех реконвалесцентов

полиомиелитической формы в отдаленные сроки болезни регистрировался 2-ой тип БА с мышц плечевого пояса по данным глобальной ЭМГ. И наконец, в позднем восстановительном периоде локальные отклонения ЭЭГ встречались при менингоэнцефалитической, полиомиелитической и энцефалитической формах соответственно: 60,0% - 25,0% - 40,0% ($p > 0,05$). Очевидно, длительная церебрастения, органические повреждения нервной системы, более грубые изменения ЭЭГ чаще регистрировались среди реконвалесцентов энцефалитической и менингоэнцефалитической форм. За период диспансерного наблюдения 11 детей обследованы с помощью МРТ. Патология нервной системы установлена у 63,6% пациентов, в том числе у 27,3% из них, а именно, реконвалесцентов очаговых форм выявлены очаги демиелинизации в белом веществе головного мозга, что является убедительным критерием хронизации заболевания. Следовательно, очаговые формы КЭ сопряжены с высоким риском формирования в отдаленном периоде реабилитации функциональных и органических повреждений ЦНС, церебральной гипертензии, поражения двигательных мотонейронов шейного утолщения спинного мозга, возникновения фокусов патологической активности и очагов демиелинизации в веществе головного мозга.

Комплексное обследование и динамическое наблюдение реконвалесцентов заболевания позволяет определить исходы КЭ в детском возрасте. Спустя 12 мес. периода реабилитации церебрастения сохранялась у 43,2% переболевших; функциональные расстройства ЦНС определялись у 54,5%; органические повреждения нервной системы выявлялись у 15,9% детей. По итогам диспансеризации 86,4% обследуемых перенесли острую форму КЭ и у 13,6% пациентов сформировались хроническая форма болезни, обоснованная клиническими, серологическими, иммунологическими, электрофизиологическими результатами и данными МРТ.

Многообразие клинических форм КЭ у детей связывают с пантропизмом вируса, его способностью на ранних стадиях инфекции проникать лимфогенным, гематогенным, невральным путем в ЦНС, репродуциро-

ваться, а далее персистировать в клетках иммунной, нервной систем, паренхиматозных органов. Этим объясняется патогенетическое единство всех форм КЭ и риск трансформации каждой из них в хроническую форму.

При трансмиссивном пути заражения вирус КЭ первоначально адсорбируется на эндотелии сосудов кожи и подкожной клетчатки, где уже через 12-18 часов его обнаруживают в макрофагах, гистиоцитах, фибробластах [182]. Внедрение вируса сопровождается иммунологической перестройкой ИКК, что проявляется, по нашим данным, уже в первые дни болезни снижением в 2 - 3 раза по сравнению с нормой количества Т-, В-, Тфр- и Тфч-лимфоцитов. Генез возникающей Т-лимфопении трактуется неоднозначно, ее возникновение может быть обусловлено миграцией, перераспределением ИКК из сосудистого русла в иммунные органы, непосредственным поражением тимуса, регулирующего процесс созревания, дифференцировки и функциональной активности клеток, изменением рецепторных структур Т-лимфоцитов, выбросом в периферическую кровь кортикостероидов и дисфункцией нейрогуморальных процессов. Экспериментальными и патоморфологическими исследованиями доказано, что уже на ранних стадиях инфекции происходит формирование клеточного иммунного ответа, а в период манифестных проявлений болезни нарастает истощение Т-зависимых зон лимфоидных органов, что является структурным эквивалентом развивающегося иммунодефицита. Вирусная РНК выявляется в макрофагах, Т-лимфоцитах с 3-го дня после заражения, поэтому эти клетки считаются наиболее постоянной зоной фиксации вируса КЭ [182, 192, 220].

Выявленные изменения клеточного звена иммунитета при КЭ у детей, как показали наши наблюдения, развивались на фоне нормального содержания сывороточных Ig M, Ig G, Ig A, соответствовавших у большинства больных уровню здоровых детей. Исключение составляли Ig реактинового типа класса E, концентрация которых с первых дней развития инфекции превышала возрастные нормативы в 3 - 4 раза. Процесс накопления специфических антител отражал первичный характер иммунного ответа: в нача-

ле болезни в сыворотке крови появлялись Ig M, достигая пика на 21-30 день, далее увеличивалась концентрация антигемагглютининов (АГА) и только к 3 мес. реабилитации выявлялись наиболее высокие титры Ig G. Нарастание неспецифических и специфических Ig M, Ig G в динамике болезни, вероятнее всего, исключало повреждающее действие вируса на ИКК, а указывало на изменение рецепции хелперной популяции Т-лимфоцитов, перераспределение циклических нуклеотидов в мембране клеток, что приводило к снижению содержания Т- и Тфр-лимфоцитов, не нарушая кооперации ИКК. Подтверждением тому являются результаты корреляционного анализа (рис. 24) косвенно отражающего связи между лимфоцитами, возникающие в остром периоде болезни: Тл - Вл ($r=0,51$; $p<0,001$), Вл - Тфр ($r=0,52$; $p<0,001$), Вл - Тфч ($r=0,37$; $p<0,01$), Тфр - Тфч ($r=0,61$; $p<0,001$). Этому периоду соответствовало появление связей между параметрами гуморального звена иммунитета: Ig M - Ig G, Ig G - Ig A; Ig A - IgE ($r=0,34$; $p<0,01$), что свидетельствовало о параллельном нарастании Ig различных классов. Содержание специфических Ig M было связано с концентрацией специфических Ig G ($r=0,44$; $p<0,001$), а Ig G - с уровнем антигемагглютининов ($r=0,28$; $p<0,05$).

В начале заболевания по данным иммунограммы повышалась АФ, причем активность, завершенность, эффективность фагоцитоза была связана с уровнем Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов ($r=0,53$; $p<0,001$). Отрицательная корреляционная связь определена нами между содержанием Ig M - Ифм, Ig M - Ифб ($r=-0,3$; $p<0,05$), а также между Ig G-АФ ($r=-0,29$; $p<0,05$). Титры АГА зависели от количества В-, Тфч-лимфоцитов и завершенности фагоцитоза ($r=0,31$; $p<0,05$). По нашим данным, на всех этапах острого периода болезни параметры фагоцитарной активности крови взаимосвязаны с показателями клеточного и гуморального иммунитета.

С развитием КЭ в сыворотке крови детей повышался уровень компонента и снижалась концентрация ЦИК. В дебюте заболевания параметры гуморального иммунитета, а именно, Ig G, Ig A, Ig E были связаны с

концентрацией ЦИК ($r=0,33$; $p<0,02$) и показателями фагоцитоза - АФ, Ифм, Ифб ($r=-0,28$; $p<0,05$). Возможно, что на ранних стадиях инфекции перечисленные Ig участвуют в образовании иммунных комплексов, а степень их выявления в русле крови зависит от интенсивности фагоцитоза.

Наращение титра специфических антител в крови сопровождалось появлением их в СМЖ. В первые 10 дней болезни Ig М обнаруживались с одинаковой частотой в ликворе и крови. Этот факт согласуется с опубликованными экспериментальными данными [106], из которых известно, что вирус КЭ достигает нервной системы на 2-3 сутки заражения и радиометки вирусной РНК выявляются в этот период над клетками ворсин эпендимы желудочков и сосудистых сплетений мозга. На 11-20 день в сыворотке крови титр Ig М резко повышался, превышая в 1,5-2 раза их уровень в ликворе ($p<0,05$). После 30-го дня концентрации антител выравнивались и не имели достоверных различий. У большинства детей в ранние сроки болезни содержание Ig G было минимальным в СМЖ и увеличивалось постепенно. Максимальная концентрация Ig G в ликворе отмечалась на 41-50 день. В эти сроки наблюдалась смена Ig М на Ig G, причем уровень Ig G в крови всегда был в 3 раза выше, чем в ликворе ($p<0,001$).

Взаимосвязи параметров специфического иммунитета на уровне сосуди́сто-ликворного барьера нами уточнены с помощью корреляционного анализа. Оказалось, что в ранние сроки КЭ отмечается прямая корреляционная связь между напряженностью специфических Ig М и Ig G ликвора ($r=0,83$; $p<0,001$). Уровень Ig G в СМЖ был связан с Ig G крови ($r=0,5$; $p<0,05$), а Ig М ликвора - с Ig М крови ($r=0,5$; $p<0,05$). Полученные данные подчеркивают единство иммунологических реакций при развитии нейроинфекционного процесса в ЦНС. Длительное сохранение вирусспецифической РНК и вируса в циркуляторном русле и ликворе, характерное для всех стадий заболевания, способствует автономному синтезу антител, а повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера в связи с развитием воспалительного процесса в ЦНС - инфузии антител из крови в СМЖ.

Степень изменений Т-клеточного звена иммунитета, их длительность и выраженность, интенсивность накопления специфических антител, по нашим данным, коррелировали с клиническими проявлениями. Этот факт подтверждают отличия в характеристике содержания ИКК, антителообразования при различных формах КЭ. В частности, при лихорадочной форме стартовые иммунологические показатели существенно не отличались от других форм, хотя уровень Ig M, комплемента, показатель АФ были ниже по сравнению с формами, протекающими с поражением ЦНС ($p < 0,05$). По истечении 12 мес. диспансеризации изменения иммунного статуса, именно в этой группе реконвалесцентов, оказались минимальными - количество Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов полностью восстанавливалось, сохранялось снижение Ig G, ЗФ и НСТ-теста. Максимальная концентрация специфических Ig M и АГА появлялась раньше, чем при остальных формах, на 11-20 день болезни. Важно отметить следующее, что за период диспансерного наблюдения в течение 12 мес. реабилитации ни у одного из реконвалесцентов этой формы не определялись специфические Ig M - маркеры персистирования вируса. Следовательно, лихорадочная форма КЭ в отличие от всех остальных является наиболее благоприятной в плане отдаленного клинико-иммунологического прогноза.

Дети, заболевшие нейроинфекционными формами КЭ, имели общие тенденции изменения иммунной системы на остро́те заболевания, однако по сравнению с лихорадочной формой восстановления показателей клеточного иммунитета не наступало в периоде реабилитации, через 12 - 24 мес. после острого периода. Относительно нарастания специфического иммунитета следует сказать, что в сыворотке крови больных данными формами специфические Ig M определялись в 3 раза чаще ($p < 0,05$) и уровень Ig M, АГА на остро́те заболевания был в 2-4 раза выше, чем у пациентов лихорадочной формы. Существенных различий в формировании иммунитета при менингеальной и очаговых формах нами не установлено.

При оценке динамики антителообразования в СМЖ нами отмечено, что общие тенденции синтеза Ig M, Ig G при менингеальной и очаговых формах КЭ были идентичны. При очаговых формах заболевания титры антител в крови всегда были выше, чем в ликворе. Смена Ig M на Ig G наблюдалась на 41-50 день болезни, когда значительно снижалась концентрация Ig M, а стремительно повышался уровень Ig G.

Наиболее глубокие нарушения иммунитета регистрировались у больных очаговыми формами КЭ. В первую очередь речь идет о детях, страдающих энцефалитической формой, при которой наблюдалось снижение стартовых показателей клеточного иммунитета в 3,7 раза по сравнению с нормой и в 2 раза по сравнению с другими формами КЭ. Изменения, отмеченные в остром периоде, носили стойкий характер и не достигали уровня здоровых детей через 1 и 2 года после болезни. При энцефалитической форме в отличие от других уровень Ig G снижался в процессе болезни в 1,5 раза по сравнению с нормой, а к 12 мес. реабилитации концентрация Ig G, Ig E превышала возрастной уровень ($p < 0,05$).

Особое место среди клинических форм КЭ занимают больные полиоэнцефалитической формой, у которых в стартовых сыворотках крови титр Ig G оказался ниже, чем у больных другими формами заболевания ($p < 0,02$) и не определялся методикой ИФА. Нами установлена прямая корреляционная связь между начальным титром Ig G и формой болезни ($p < 0,02$), что может служить прогностическим критерием тяжести КЭ. Стало быть, отсутствие в стартовой сыворотке крови специфических Ig G связано с наибольшей тяжестью клинических проявлений болезни.

Сравнительная оценка антителообразования в ликворе при различных очаговых формах КЭ показала, что при менингоэнцефалитической форме уровень Ig M был в 2,5 раза ниже, чем при полиомиелитической и в 3 раза ниже по сравнению с энцефалитической ($p < 0,02$). По динамике Ig G нами установлено, что при полиоэнцефалитической форме в отличие от остальных в ликворе, как и в крови специфические Ig G были минимальны

($p < 0,001$). Высокие титры Ig G встречались при энцефалитической форме в 4 раза чаще, чем при менингеальной, в 5 раз чаще, чем при менингоэнцефалитической и в 2,5 раза чаще, чем при полиомиелитической ($p < 0,05$). Таким образом, при энцефалитической форме КЭ отмечались высокие титры Ig M и Ig G в ликворе, при менингоэнцефалитической форме, напротив, обычно наблюдался низкий уровень Ig M и Ig G, а для полиоэнцефалитической формы в отличие от прочих в большей мере было характерно наличие титров Ig M при Ig G=0.

При оценке результатов скрининг-теста ИФА по определению специфических Ig M к вирусу КЭ нами установлено, что в отдаленные сроки заболевания содержание антител в сыворотке крови детей постепенно снижалось. Так, через 3 мес. после болезни Ig M регистрировались уже у каждого пятого (20,5%), через 6 мес. - у каждого десятого ребенка. На первом году диспансеризации Ig M определялись у 15,8%, на втором году - у 7,7% обследованных. В период катамнестического наблюдения через 1-2 года после болезни реконвалесценты лихорадочной, менингоэнцефалитической, полиомиелитической форм имели отрицательные результаты, в то время как среди детей, переболевших менингеальной формой, положительный тест выявлялся у 15,4% обследованных, а среди детей, перенесших энцефалитическую форму, возрастал до 25,0%. Следовательно, определение специфических Ig M дает возможность с помощью серологических тестов выделить группу риска по развитию хронической формы КЭ.

Таким образом, анализ проведенных исследований доказывает, что высокие титры специфических Ig M сопутствуют наиболее тяжелым клиническим формам, таким, как энцефалитическая форма КЭ, при которой выявлялись высокие титры в сыворотке крови, СМЖ, наиболее выраженными оказались изменения клеточного иммунитета и чаще выявлялись Ig M в катамнезе. Очевидно, напряженность специфического иммунитета косвенно свидетельствует о степени концентрации вируса: чем выше концентрация вируса и антигенное раздражение, тем выше уровень антител, тем больше

тяжесть поражения ЦНС. Следовательно, дети формируя адекватный иммунный ответ на внедрение вируса КЭ и доказывая тем самым свою иммунокомпетентность, "расплачиваются" за это развитием тяжелых форм заболевания, а в последующем, и частотой отдаленных последствий болезни.

Это положение подтверждают результаты сопоставления иммунного ответа у привитых и непривитых против КЭ детей. Во-первых, в этой группе больных все показатели клеточного иммунитета, концентрации ЦИК, коплемента, Ig E восстанавливались до уровня возрастной нормы в ка-тамнезе. Более того, у привитых больных в 1,5 - 4 раза чаще отсутствовали Ig M в сыворотке крови и титр Ig G был достоверно выше по сравнению с непривитыми ($p < 0,05$). Надо полагать, что вследствие вакцинации при повторной встрече ребенка с антигеном вируса КЭ происходит быстрая смена Ig M на Ig G по типу вторичного иммунного ответа. На динамику антителообразования в СМЖ вакцинация не влияла, вероятно, максимальная нейтрализация вируса происходит в русле крови, поскольку образованные специфические Ig G обладают большим протективным эффектом, что определяет клинику и прогноз заболевания.

Нами установлено влияние профилактического введения Ig на состояние специфического гуморального иммунитета в крови и СМЖ. При оценке скрининг-теста по определению Ig M было выявлено, что дети, не получавшие противоклещевой Ig, чаще имели более высокий титр Ig M в остром периоде и положительные результаты через 1 год после болезни ($p < 0,05$). Наиболее высокие концентрации антител чаще встречались среди больных, которым не вводилась профилактическая доза Ig. Этот факт надо считать более характерным для первых 30 дней болезни ($p < 0,05$), в период реабилитации различий по содержанию Ig G и АГА не отмечено. У детей, получивших противознцефалитный Ig в связи с укусом клеща, специфические Ig M в ликворе регистрировались в 3,5 раза реже и титр их был в 4 раза ниже по сравнению с детьми, которым не назначалась профилактика заболевания. Содержание Ig G было в 5 раз выше среди детей, не имевших

профилактического введения титрованного Ig. На наш взгляд, проведение серопрофилактики способствует ранней нейтрализации вируса, что уменьшает его концентрацию и степень воздействия на иммунную систему.

Особенности синтеза специфических антител выявлены при различных вариантах течения КЭ у детей. У детей с двухволновым течением КЭ отмечены отчетливые иммунологические различия: в остром периоде болезни содержание Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов, специфических Ig M, АГА в крови, Ig M, Ig G в ликворе было достоверно ниже, нежели у детей с одноволновым течением КЭ ($p < 0,05$). Особенность двухволнового течения КЭ связана с более низкими показателями Т-лимфоцитов, что, возможно, приводит к запаздыванию синтеза специфических антител.

Проведенные исследования доказали, что своеобразие иммунологических сдвигов зависит от формы КЭ, волнообразности течения, предшествующей вакцинации и серопрофилактики заболевания.

Несмотря на то, что выявленные изменения иммунитета в виде Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопении сохранялись у реконвалесцентов на протяжении двух лет периода реабилитации, корреляционный анализ подтверждает целесообразность и стабильность кооперативного взаимодействия всех звеньев иммунной системы. Через 1 год после перенесенной болезни количество корреляционных связей уменьшилось в 3 раза по сравнению с острым периодом (рис. 24). В эти сроки утратили значимость связи между ИКК и показателями фагоцитоза, однако остались сохранными связи, указывающие на кооперацию лимфоцитов, а именно, Тл-Вл ($r = 0,31$; $p < 0,05$), Вл-Тфр ($r = 0,32$; $p < 0,05$), Тфр-Тфч ($r = 0,56$; $p < 0,001$), показателей гуморального иммунитета IgG - Ig A ($r = 0,44$; $p < 0,01$) и параметров фагоцитоза между собой ($r = 0,41$; $p < 0,01$).

Внедрение вируса КЭ приводит к развитию болезни, активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и структур, детерминирующих стрессовые реакции. Отражением развития адаптационных механизмов является выделение стресс-активирующих гормонов, нейротранс-

миттеров, в результате чего происходит возбуждение кататоксических процессов. Доказано, что возникновению любого соматического либо инфекционного заболевания сопутствует универсальный каскад патофизиологических реакций, приводящих к накоплению в тканях и биологических жидкостях организма патологических продуктов обмена, образовавшихся в результате иммунологических реакций, расстройств регуляторных функций, деструкции клеточных структур, полиорганных повреждений, завершающихся развитием СЭИ - синдрома эндогенной интоксикации [116-119, 143, 145, 152, 201, 344, 421, 416].

Универсальность и распространенность повреждающих реакций, приводящих к отклонениям гомеостаза, подтверждали гематологические, биохимические исследования КОС, водно-солевого обмена, гепатограммы, ЭКГ. С первых дней КЭ у больных по сравнению со здоровыми детьми регистрировались значительные отклонения гемограммы в виде лейкоцитоза, нейтрофилии, моноцитоза, эозинофилии и лимфопении при увеличении СОЭ в 2-2,5 раза ($p < 0,001$). В период клинического выздоровления и диспансерного наблюдения показатели периферической крови восстанавливались до возрастной нормы. Характер гематологических изменений определял возраст больных, привитость против КЭ, преморбидный фон, волнообразность течения и форма болезни. С нарастанием тяжести клинических проявлений увеличивалась степень гематологических сдвигов.

Период манифестных клинических проявлений болезни характеризовался нарастанием общего содержания и парциального напряжения углекислого газа ($p\text{CO}_2$, TCO_2), суммарных буферных оснований (ВВ) при нормальных параметрах рН и ВЕ, парциальное напряжение кислорода ($p\text{O}_2$), как правило, было ниже значения здоровых детей. При этом отмечалось снижение концентрации натрия и калия во внеклеточной жидкости. Длительная гипокалиемия, накопление в крови кислых продуктов обмена в условиях умеренной гипоксии, способствовали возникновению гипоосмолярности плазмы, внутриклеточных обменных нарушений, создавали пред-

связывающая способность альбумина, в 2 раза увеличивался паракоагуляционный тест ($p < 0,05$). Объективным параметром в оценке протекающих патологических процессов является интегральный индекс интоксикации (IND). В дебюте КЭ этот показатель по сравнению со здоровыми увеличивался в 2,5 раза ($p < 0,05$). Катамнестические наблюдения за реконвалесцентами заболевания в течение 6-12 мес. доказали длительность и стойкость сформированных нарушений. Через 1 год после перенесенной инфекции у детей сохранялись лабораторные критерии наличия признаков эндогенизации и расстройств систем детоксикации: были повышены в 2 раза кристаллоскопия плазмы (КСП), интегральный индекс интоксикации (IND), снижены в 1,3 раза показатель преломления (ППП), антипротеазной активности плазмы (APAPL) и связывающая способность альбумина (ЭКА/ОКА).

Особого внимания заслуживают реконвалесценты заболевания, отнесенные по клиническим, иммунологическим, электрофизиологическим результатам и данным МРТ к хронической форме КЭ. У этой группы детей спустя 12 мес. после болезни оказались измененными все параметры эндотоксикозограммы, соответствующие по своим характеристикам острому периоду КЭ: тромбоцитопения, повышение СМП, IND, КСП, снижение ССА, APAPL ($p < 0,05$). Выявленные отклонения большого спектра биохимических, биофизических, гемореологических параметров как в остром периоде КЭ, так в периоде реабилитации подтверждают стойкость возникающих повреждений, которые не всегда удается определить клинически, поэтому целесообразно включать эти методы в комплекс обследования реконвалесцентов с целью объективной оценки состояния здоровья детей и причин формирования остаточных явлений.

Характер взаимосвязей параметров иммунитета и эндотоксикозограммы дает возможность представить корреляционный анализ. При его анализе важно отметить следующее. Во-первых, все параметры эндотоксикозограммы, кроме APAPL, а именно, ППП, СМП, ЭКА/ОКА, КСП, IND,

INT имели отрицательные корреляционные связи с показателями активности, завершенности, эффективности фагоцитоза ($r=-0,5$; $p<0,05$). Во-вторых, такие показатели СЭИ, как КСП, IND и INT были связаны с популяциями Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов ($r=-0,5$; $p<0,05$). Вероятно, низким показателям клеточного иммунитета и фагоцитоза соответствуют высокий уровень эндогенной интоксикации.

Иначе говоря, стресс, возникающая иммунологическая перестройка, снижение показателей клеточного иммунитета и фагоцитарной активности крови, микроциркуляторные расстройства приводят к метаболическим нарушениям, накоплению продуктов биodeградации, нарастанию степени эндогенизации и дисбалансу регуляторных систем организма.

В период диспансерного наблюдения, через 1 год после болезни, наиболее информативным тестом в оценке СЭИ оказался интегральный индекс интоксикации, который был связан с показателем КСП ($r=0,76$; $p<0,001$) и ССА ($r=-0,72$; $p<0,001$). Очевидно, чем значительнее интоксикация, тем ниже связывающая способность альбумина и выше кристаллоскопические параметры плазмы. Установлено, что содержание среднемолекулярных пептидов (СМП) связано с концентрацией ЦИК обратной связью ($r=-0,66$; $p<0,01$). Видимо, уровень СМП обусловлен не накоплением ЦИК, а метаболитами промежуточного клеточного распада. Ряд показателей имел связи с параметрами фагоцитоза: КСП, IND с ИФм ($r=0,7$; $p<0,001$), INT с Ифб и ЗФ ($r=0,89$; $p<0,001$), то есть чем выше эндогенная интоксикация, тем активнее фагоцитоз. Следовательно, в отдаленный период болезни у реконвалесцентов КЭ сохраняются проявления СЭИ на фоне сниженных резервных возможностей организма по детоксикации и элиминации метаболитов.

Проанализирована связь между параметрами специфического иммунитета - Ig M, Ig G, антигемагглютининов и показателями эндотоксикозограммы (рис. 25). Оказалось, при высокой концентрации специфических Ig M нарастает IND ($r=0,53$; $p<0,001$), уменьшается ССА ($r=-0,43$; $p<0,01$) и

ППП ($r=-0,4$; $p<0,02$). Отмечены взаимосвязи специфических Ig G с параметрами эндотоксикограммы такими, как КСП ($r=0,5$; $p<0,02$), СМП ($r=0,6$; $p<0,001$), IND ($r=0,35$; $p<0,05$). Антигемагглютинины, также как и Ig G, образуют отрицательные корреляционные связи с интегральным индексом паракоагуляции ($r=-0,42$; $p<0,02$). Следовательно, в ранние сроки КЭ нарастание уровня Ig M, Ig G приводит к увеличению признаков СЭИ за счет избыточной биodeградации различного рода субстратов. Повышение концентрации Ig G и антигемагглютининов уменьшает процессы паракоагуляции и степень воспалительных реакций, обусловленных вирусом.

Известно, что в поддержании гомеостаза значительную роль играет нейроэндокринная система [78, 99, 111, 234]. Проведенные исследования спектра гормонов щитовидной железы (cT_3 , cT_4), гипофиза (ТТГ) и надпочечников (кортизол) свидетельствовали о том, что уровень ТТГ и кортизола оставались практически весь период болезни в пределах возрастных норм. Наиболее значительные отклонения регистрировались в содержании гормонов щитовидной железы - cT_3 и cT_4 . С первых дней болезни в сыворотке крови детей в 1,5 раза повышалось количество свободного тироксина (cT_4) и достигало нормы только в период регресса клинических симптомов, на 31-40 день болезни. Несколько позже, на 21-30 день от начала КЭ, наблюдалось нарастание концентрации cT_3 . К концу острого периода нормализация свободного тироксина сопровождалась увеличением трийодтиронина.

Содержание гормонов в сыворотке крови не зависело от возраста больных, преморбидного состояния, привитости их против КЭ, проведения серопротекции, одно- и двухволнового течения заболевания. Изменения гормонального фона носили, в основном, однотипный характер. Отличия выявлены только у детей, заболевших очаговыми формами КЭ. Именно в этой группе пациентов наряду с активацией функции щитовидной железы, нарастания cT_3 и cT_4 наблюдалось снижение в остром периоде КЭ содержания кортизола ($p<0,05$).

Таким образом, выявлены единые механизмы гормональных нарушений при КЭ у детей, свидетельствующие о преимущественных изменениях в секреции гормонов щитовидной железы. Острый период болезни протекал на фоне повышения первоначально концентрации свободного трийодтиронина, а в дальнейшем, и свободного тироксина. Очаговые формы болезни наряду с общими закономерностями гормональных расстройств сопровождалась угнетением функции надпочечников и снижением уровня кортизола в сыворотке крови. Тяжесть повреждения нервной системы, свойственная очаговым формам КЭ, соответствовала степени эндокринных нарушений. Развитие стрессовой ситуации, высокая концентрация вируса, поражение различных отделов нервной системы приводит к гормональному дисбалансу и расстройству нейроэндокринной регуляции.

Характер взаимосвязей иммунной и эндокринной систем удается представить с помощью корреляционных связей. Установлено, что между уровнем ТТГ гипофиза, сТ₃ щитовидной железы и содержанием кортизола, выделяемого надпочечниками, существует отрицательная связь ($r=-0,8$; $p<0,001$): с повышением концентрации ТТГ, сТ₃ уменьшался уровень кортизола, и наоборот, с увеличением уровня кортизола в крови, снижалось содержание ТТГ, сТ₃. Концентрация кортизола помимо перечисленного была связана с уровнем комплемента, Ig E и специфических Ig M ($r=0,56$; $p<0,05$). Исследования подтвердили, что содержание трийодтиронина связано с многими параметрами иммунитета - Ig G, комплементом, НСТ-тестом и титром специфических Ig M ($r=-0,55$; $p<0,05$), а уровень сТ₄ - с накоплением ЦИК ($r=0,72$; $p<0,01$), концентрацией Ig E ($r=-0,94$; $p<0,001$) и АГА ($r=0,38$).

Таким образом, в остром периоде КЭ концентрация гормонов тиреоидного комплекса (сТ₃, сТ₄), ТТГ, кортизола связана с параметрами гуморального звена иммунной системы, причем доминируют обратные, отрицательные взаимосвязи. Обобщая вышеизложенное, целесообразно еще раз подчеркнуть, что нарастание концентрации специфических Ig M соответ-

ствует повышению уровня кортизола и снижению содержания сТ₃. Надо полагать, что чем выше концентрация вируса, интенсивность иммунного ответа, тем больше дисбаланс в состоянии функциональной активности желез внутренней секреции.

Проведенные исследования показали участие гормонов тиреоидного комплекса и кортизола в регуляции процессов эндогенизации. Так, содержание ТТГ, сТ₃ и сТ₄ было связано с параметрами эндотоксикозограммы такими, как ППП, ССА ($r=0,4$; $p<0,05$) и IND ($r=-0,4$; $p<0,05$). Нарастание концентрации сТ₃ и сТ₄ соответствует увеличению КСП ($r=0,49$; $p<0,01$). При повышении концентрации щитовидной гормонов увеличивается уровень ССА, ППП, а значит, увеличивается дезинтоксикационный и транспортный объем крови.

Таким образом, с первых дней болезни вирус КЭ вызывает множественное поражение иммунной, нервной систем и паренхиматозных органов. Способность вирионов размножаться в эндотелии кровеносных сосудов, цистернах эндоплазматической сети, синаптическом аппарате, лимфоцитах приводит к возникновению распространенных реакций повреждения в виде некроза клеток, эндотелиоцитов, повышения проницаемости сосудов, развития картины васкулита. Внедрение антигена приводит к развитию болезни и создает стрессовую ситуацию в организме ребенка, отражением которой являются лейкоцитоз, нейтрофилез, моноцитоз, эозинофилия и лимфопения периферической крови. Реакция иммунной системы проявляется миграцией, перераспределением иммунокомпетентных клеток - Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопенией, нарастанием комплемента, Ig E, активности фагоцитоза, снижением концентрации ЦИК и НСТ-теста. Кооперативное взаимодействие Т- и В-клеток, иммунорегуляторных субпопуляций лимфоцитов, факторов фагоцитоза обеспечивает поддержание иммунологического гомеостаза и включение механизмов специфической защиты. В результате антигенной стимуляции первоначально в сыворотке крови нарастает титр специфических Ig M, далее антигемагглютининов и значительно позд-

нее появляется пик Ig G. Параллельно происходит накопление противовирусных антител в СМЖ. Несмотря на то, что их уровень в 1,5-2 раза ниже, чем в крови, прослеживаются общие закономерности кинетики антителообразования: нарастание Ig M, Ig G в крови сопровождается увеличением титра антител в ликворе. С позиции оценки совокупности иммунологических, эндокринологических, метаболических механизмов, возникающих в организме ребенка в связи с развитием КЭ, уместно подчеркнуть, что дети оказались вполне компетентны в плане формирования адекватного ответа на проникновение вируса КЭ. Расстройства микроциркуляции, гипоксия, энергетический дефицит, возникающие внутриклеточные изменения нарушают состояние рецепторного аппарата клеток, усугубляют Т-дефицит, способствуют накоплению промежуточных продуктов обмена, среднемoleкулярных пептидов, нарастанию кристаллоскопии плазмы, интегрального индекса интоксикации, снижению связывающей способности альбумина и показателя преломления плазмы. Проведенные исследования подтвердили, что степень угнетения клеточного иммунитета, повышения активности специфических антител связаны с нарастанием СЭИ. Регулирующее влияние эндокринной системы на иммунные реакции и метаболические процессы проявлялось изменением гормонального фона и появлением множества взаимосвязей между гормонами, параметрами иммунитета и СЭИ. Повышение продукции ТТГ, гормонов щитовидной железы (сТ₄ и сТ₃) сопровождалось уменьшением уровня кортизола, концентрации Ig E, компонента, интегрального индекса интоксикации, а также нарастанием связывающей способности альбумина, ЦИК, показателя преломления плазмы. Изменения гормонального фона детей в период развития болезни, скорее всего, носят адаптивный характер и касаются в основном, функционального состояния щитовидной железы.

Многообразие и длительность выявленных нарушений на уровне систем и клеток организма, обусловленных внедрением и размножением вируса КЭ, диктует необходимость поиска наиболее совершенных, патогене-

тически обоснованных методов этиотропного лечения. В настоящей работе представлены материалы по сопоставлению эффективности двух методов терапии. Первый метод, ранее опробованный, был основан на применении сочетания противоклещевого Ig и рибонуклеазы (РНК) у 38 больных. Этот метод в прежние годы получил широкое признание клиницистов, поскольку явился прогрессивным шагом в лечении КЭ по сравнению с традиционной серотерапией [48-53]. Вторую группу составили 32 ребенка, получавших реаферон (РЕА) - человеческий α_2 -рекомбинантный интерферон и титрованный противоклещевой Ig. В настоящее время производные ИФНа внедряются в терапию многих детских инфекционных и соматических заболеваний [6, 7, 65, 69, 76, 80, 85, 101, 112, 151, 155, 208, 216, 267, 278, 301, 312, 341, 349, 361, 374, 369, 400], однако по литературным данным практический опыт и рекомендации по применению РЕА в лечении КЭ у детей отсутствуют.

Гомологичный донорский Ig, содержащий антитела в титре 1:160 к вирусу КЭ, назначали в течение 3-5 дней пациентам в возрасте от 1 до 3 лет по 1 мл, 4-9 лет по 2 мл, 10-14 лет по 3 мл один-два раза в сутки. Курс РНК составлял 7 дней из расчета разовой дозы 1 мг на кг массы ребенка, препарат вводился внутримышечно 4 раза в день. РЕА пациенты получали парентерально в возрастной дозе детям 4-9 лет по 500 тыс. ЕД, а 10-14 лет - по 1 млн ЕД один раз в сутки в течение 7 дней. Эффективность изучаемых методов терапии оценивалась по клиническим, иммунологическим, электрофизиологическим критериям и отдаленным последствиям болезни.

В результате клинической оценки сравниваемых методов лечения нами показано, что длительность ведущих признаков болезни, в частности, лихорадки, менингеальных и неврологических симптомов была в 1,4 раза меньше при назначении второго метода терапии, нежели первого ($p < 0,05$). Таким образом, включение реаферона наряду с титрованным Ig в терапию КЭ у детей сокращало продолжительность острого периода заболевания, способствуя нормализации температуры, исчезновению симптомов пора-

жения ЦНС. Результаты катamnестического наблюдения за реконвалесцентами КЭ обеих групп лечения свидетельствовали о том, что через 3 мес. после перенесенной инфекции частота выявления церебрастенического синдрома в сравниваемых группах была одинаковой, составляя 89,5% и 72,2% ($p>0,05$). Через 6 мес. наблюдения разница стала очевидной, в 1-ой группе лечения жалобы предъявляли 93,8%, в то время как во 2-ой - в 1,8 раза реже - 52,9% ($p<0,001$). Еще более убедительной оказалась разница спустя 1 год после болезни, когда церебрастения сохранялась в 1-ой группе у 57,9% детей, а во второй группе жалобы отсутствовали у всех осмотренных пациентов ($p<0,001$). По данным неврологического осмотра в ранние сроки диспансеризации число здоровых детей, не имеющих отклонений со стороны ЦНС, было практически одинаковым - 5,3% против 5,6%. Эта же закономерность прослеживалась через 6 мес. после болезни, составляя соответственно 12,5% и 11,8%. В поздний восстановительный период, через 1 год после перенесенного КЭ, здоровые дети регистрировались в 5 раз чаще среди реконвалесцентов 2-ой группы - 55,6%, чем 1-ой - 10,5% ($p<0,001$). Более того, органические повреждения ЦНС, нередко приводящие к инвалидизации детей, отмечались в 2 раза чаще в 1-ой группе пациентов - 26,3% против 11,1% ($p<0,05$). Следовательно, назначение РЕА в комплексе с традиционной серотерапией препятствовало возникновению стойких отдаленных последствий болезни, уменьшая в 2 раза риск развития церебрастении, в 5 раз частоту функциональных и органических повреждений ЦНС.

Разработанная нами новая технология лечения КЭ у детей опробована в терапии менингеальной и очаговых форм заболевания. При менингеальной форме КЭ применение РЕА в комплексе с серотерапией уменьшало проявления церебральной гипертензии, сокращая у больных продолжительность головной боли и рвоты ($p<0,05$), при этом длительность лихорадки, токсикоза, менингеальных и неврологических симптомов в группах сравнения была одинаковой ($p>0,05$). При очаговых формах КЭ достоверные различия прослеживались по длительности лихорадочного периода и

симптомов поражения ЦНС ($p < 0,05$). На наш взгляд, приведенные факты подчеркивают целесообразность применения разработанного метода в терапии всех форм КЭ, протекающих в виде нейроинфекции.

Влияние сравниваемых методов лечения на показатели иммунитета больных оценивалось в остром периоде болезни и периоде реабилитации. Возраст и стартовые параметры иммунограммы были одинаковыми. Анализ показал, что уровень Т-клеток и их субпопуляций к 21-30 дню КЭ во второй группе лечения оказался достоверно выше, чем в первой ($p < 0,05$), хотя оставался ниже возрастной нормы. Спустя 3 мес. после острого периода в обеих группах сохранялись одностипные нарушения иммунитета в виде Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопении, снижения концентрации ЦИК, показателей фагоцитоза при высоком уровне Ig E ($p < 0,05$). Наиболее отчетливые различия в характеристике иммунитета наблюдались в катамнезе, через 6 мес. после болезни. У детей 2-ой группы лечения, получавших РЕА и титрованный Ig, содержание Т-, Тфр-лимфоцитов и показателей фагоцитарной активности крови достигало уровня здоровых детей, в то время как в сопоставляемой группе эти различия сохранялись ($p < 0,05$). К концу 1 года диспансеризации показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета не отличались от возрастной нормы у детей 2-ой группы лечения, тогда как у пациентов противоположной группы, напротив, определялась стойкая Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопения на фоне нормального уровня Ig M, Ig G, Ig A, но при высокой концентрации Ig E ($p < 0,05$). Многие параметры фагоцитоза, а именно, фагоцитарное число, показатели завершенности и эффективности оставались сниженными ($p < 0,05$).

При изучении содержания специфических антител в СМЖ нами установлено, что титр Ig M к вирусу КЭ был в 3 раза выше в 1-ой группе лечения, нежели во 2-ой ($p < 0,01$), уровень Ig G не имел достоверных различий. На наш взгляд, реаферон индуцирует продукцию эндогенного ИФНа, активность клеточных факторов защиты, что возможно, способствует нейтрализации вируса и препятствует его проникновению через гематоэнцефа-

личный барьер. Этот факт не исключает участия реаферона в модуляции специфического иммунного ответа.

Таким образом, назначение реаферона в сочетании с противоклещевым иммуноглобулином в лечении КЭ у детей патогенетически оправдано, поскольку дает отчетливый иммуномодулирующий эффект, повышает содержание популяций Т-лимфоцитов, стимулирует активность фагоцитирующих клеток, восстанавливает показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета к первому году периода реабилитации.

В настоящей работе реаферон использован нами не только в остром периоде КЭ, но и в отдаленные сроки болезни. Речь идет о назначении препарата детям группы повышенного риска, угрожаемым по формированию хронической формы КЭ. Обоснованием к терапии служили клинические, иммунологические, серологические критерии: наличие жалоб, отклонений со стороны ЦНС, Т-лимфопении, обнаружение в катамнезе специфических Ig М к вирусу КЭ. Из 71 ребенка, осмотренного в катамнезе, в группу риска вошли 10 чел. (14,1%), из которых 8 детей были госпитализированы для повторного лечения. Реконвалесцентам проводился 3-х дневный курс противоклещевого Ig с титром антител 1:160 в сочетании с РЕА, назначенным по 1 млн ЕД один раз в сутки в течение 7 дней. В комплекс патогенетического лечения включали вазоактивные и ноотропные средства, витамины и 10-дневный курс гипербарической оксигенации (ГБО). Иммунологическое и серологическое обследование детей проводилось до и после лечения. В стартовых показателях иммунитета наблюдалось снижение уровня Т-, В-, Тфр, Тфч-лимфоцитов, НСТ-теста, фагоцитарного числа и концентрации ЦИК ($p < 0,05$). После проведенного лечения у пациентов нормализовалось содержание Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов и ЦИК. Более того, дети отмечали улучшение самочувствия и уменьшение церебрастении. Титр специфических Ig М, исследованный двухкратно с интервалом 1-3 мес., не определялся у 6 из 8 лечившихся детей, эффективность терапии составила 75,0%.

Обобщая выше изложенное, следует сказать, что введение РЕА в сочетании с противоклещевым Ig и ГБО целесообразно у детей групп риска в период катамнестического наблюдения, что позволяет нивелировать проявления церебрастении, скорректировать нарушения клеточного иммунитета, уменьшить риск персистенции вируса и хронизации заболевания.

Длительные нарушения иммунитета, возникающие после перенесенной инфекции, ставят вопрос о целесообразности использования в лечении КЭ лекарственных средств иммуномодулирующего действия, в частности, препаратов тимуса. Единой точки зрения по этому поводу среди клиницистов не существует [138, 190, 197]. В настоящей работе нами сделана попытка сравнить два иммунокорректирующих метода лечения у реконвалесцентов КЭ. Первый способ заключался в назначении 5 дневного курса магнитотерапии аппаратом “Малахит” с расположением электродов на область тимуса и одновременным интраназальным введением тимогена в дозе 10 мкг в сутки. Второй способ предполагал традиционное применение тималина в дозе 0,2 мг на кг однократно в течение 7 дней. Эффективность иммунокоррекции оценивалась по иммунологическим тестам.

В результате сопоставления установлено, что стартовые изменения иммунного статуса детей до лечения были однотипными: достоверное снижение по сравнению с нормой уровня Т-, В-, Тфр- и Тфч-лимфоцитов и отклонения в параметрах фагоцитоза. По окончании магнитотерапии в комплексе с тимогеном у детей увеличивалось в 1,5 раза количество Т-клеток, хотя их уровень и не достигал возрастных значений ($p < 0,05$). Содержание Тфч-лимфоцитов нарастало в 2,5 раза и полностью соответствовало норме. Подобные положительные изменения регистрировались в показателях системы фагоцитоза. После курса тималина у пациентов наблюдалось повышение показателей клеточного иммунитета в 2 раза и параметров фагоцитоза - в 1,5 раза ($p < 0,05$), однако все перечисленные показатели не достигали уровня здоровых детей.

Следовательно, при снижении в 2-3 раза по сравнению с нормой показателей иммунограммы у реконвалесцентов КЭ можно рекомендовать в качестве адекватного иммунокорригирующего метода применение магнитотерапии на область тимуса и тимогена интраназально. Это приводит к нарастанию уровня Т-лимфоцитов, восстановлению до нормы популяции Тфч-лимфоцитов и показателей фагоцитоза.

Прогнозировать исход заболевания педиатру не всегда удается в остром периоде инфекции. Многолетний опыт врачей доказал, что клинические, ликворологические данные чаще всего не приносят желаемого результата, поэтому вопросы прогнозирования КЭ составляют серьезную проблему для врачей различных специальностей. Этим объясняется комплексный подход, использованный в нашей работе, к созданию системы прогностических критериев. Прежде всего, нами оценивалось влияние таких факторов, как преморбидный фон, привитость детей против КЭ, наличие предшествующей серопротекции заболевания, волнообразность течения на исход болезни. Оказалось, что дети с отягощенным неврологическим фоном в 2 раза чаще имели жалобы церебрастенического характера в периоде реабилитации, нежели пациенты с благоприятным анамнезом - 61,7% против 33,3% ($p < 0,01$). Профилактическое введение титрованного Ig также определяло отдаленные последствия болезни: через 1 год после перенесенного КЭ дети, получившие Ig в связи с укусом клеща, в 4 раза реже имели органические повреждения ЦНС в отличие от пациентов, не получивших серопротекцию - 5,0% против 23,8% ($p < 0,01$). Нами оценивалось влияние одно- либо двухволнового течения болезни на исход КЭ. Так, в ранние сроки реабилитации жалобы регистрировались при двухволновом течении КЭ по сравнению с одноволновым в 1,4 раза чаще - 89,5% против 62,5% ($p < 0,02$). Однако в поздний восстановительный период, через 2 года наблюдения, церебрастения в 5 раз чаще отмечалась среди детей, перенесших одноволновый вариант болезни, - 80,0% и 14,3%. Корреляционный анализ подтвердил наличие прямой связи между длительной церебрастенией и од-

новолновым течением КЭ ($r=0,66$; $p<0,01$). При оценке неврологического статуса реконвалесцентов оказалось, что именно при одноволновом течении дети с органическими последствиями ЦНС выявляются в 6 раз чаще - 24,1% против 4,2% ($p<0,05$). Предшествующая вакцинация против КЭ влияла на исход болезни. У привитых детей в отличие от непривитых отсутствовали через 1 год после болезни признаки органического повреждения ЦНС ($p<0,001$). Таким образом, отягощенный преморбидный фон, отсутствие вакцинации, серопротекции в анамнезе, одноволновое течение КЭ чаще сопряжены с неблагоприятным течением периода реабилитации.

Нами оценивалась прогностическая значимость стартовых титров специфических антител. Если в первые 10 дней болезни титр Ig M=0, то у реконвалесцентов КЭ как в ранний, так и в поздний восстановительный период в 3-4 раза реже выявляются отклонения со стороны ЦНС, в том числе органического характера ($p<0,05$). Анализ стартовых значений специфических Ig G и прогноза болезни показал, что начальные титры антител связаны с развитием церебрастении. В дебюте заболевания (1-10 день) при содержании Ig G=0 в 3 раза чаще регистрировались жалобы церебрастенического характера в отдаленные сроки реабилитации - 55,0% против 18,2% ($p<0,05$). Кроме того, установлена прямая корреляционная связь между низкими титрами Ig G=0 на старте и церебрастеническим синдромом в анамнезе ($p<0,05$).

Очевидно, низкий уровень специфических Ig M ассоциируется с благоприятным исходом болезни, а низкое стартовое содержание Ig G, напротив, с неблагоприятным прогнозом, связанным с длительной церебрастенией после перенесенной инфекции.

Иммунологические исследования, проведенные в периоде диспансеризации показали, что у части детей наблюдалось стойкое снижение содержания Т-лимфоцитов ниже значения $0,92 \times 10^9$ в л (М-σ здоровых детей). Через 3 мес. после болезни их число составило 50,0%, через 6 мес. - 47,6%, 12 мес. диспансеризации - 41,0%, через 2 года - 41,7%. В структуру исходов КЭ у

детей целесообразно включить формирование к 1 году реабилитации Т-клеточного иммунодефицита у 41,0% реконвалесцентов.

При сопоставлении иммунологических показателей и исходов КЭ нами доказано наличие прямой корреляционной связи между стартовой Т-лимфопенией ($Tл < 0,92 \times 10^9$) и длительной церебрастенией в анамнезе ($p < 0,05$). При низкой концентрации ЦИК (< 55 ед) чаще отмечались благоприятные исходы, а при высокой (> 55 ед), напротив, органические повреждения ЦНС ($p < 0,001$). Итак, стартовый уровень Т-лимфоцитов и ЦИК влияли на прогноз КЭ у детей.

Проведенный корреляционный анализ указал на прогностическую ценность отдельных показателей СЭИ, в особенности, связанных с уровнем СМП и ССА. Так, при высокой концентрации эндогенных метаболитов в первые дни заболевания ($СМП > 0,26$ ед. опт. пл.) через 6-12 мес. после перенесенной инфекции чаще регистрировались тяжелые инвалидизирующие повреждения ЦНС ($p < 0,05$). Низкий стартовый уровень связывающей способности альбумина ($ССА = < 86,7\%$) ассоциировался с органическими последствиями болезни ($p < 0,05$).

Таким образом, высокое стартовое содержание СМП и низкий начальный уровень ССА коррелировали с органическими, нежели функциональными расстройствами ЦНС в анамнезе.

Для объективной оценки роли стартовых метаболических и иммунологических нарушений в механизмах формирования остаточных явлений КЭ нами составлена корреляционная матрица по начальным результатам иммунограмм, эндотоксикограмм и данным клинического, электрофизиологического обследования реконвалесцентов. Итак, частота регистрации церебрастении, функциональных и органических повреждений ЦНС была связана со стартовым уровнем ЦИК ($r = 0,5$; $p < 0,05$) и Ig E ($r = 0,57$; $p < 0,05$). Отклонения по данным ЭЭГ диффузного и локального характера, определяемые в анамнезе, были связаны с частотой выявления церебральной гипертензии по данным ЭХОЭГ ($r = 0,57$; $p < 0,05$), концентрацией Тфч-

лимфоцитов ($r=-0,58$; $p<0,05$), содержанием ЦИК ($r=0,49$; $p<0,05$) и комплемента ($r=0,65$; $p<0,01$) в первые дни болезни. Иначе говоря, чем ниже был уровень супрессорной популяции Т-лимфоцитов и выше концентрация ЦИК, комплемента, тем чаще наблюдались нарушения БА головного мозга. По результатам глобальной ЭМГ 2-ой тип БА чаще регистрировался при высоком стартовом уровне ЦИК ($r=0,62$; $p<0,05$), комплемента ($r=0,56$; $p<0,05$), Ig E ($r=0,77$; $p<0,01$). Приведенные данные подчеркивают значение аллергических, иммунокомплексных механизмов в формировании исходов болезни.

Таким образом, дети, перенесшие КЭ подлежат диспансеризации у педиатра и невропатолога на протяжении двух последующих лет, показания для дальнейшего наблюдения определяются индивидуально. Наш опыт по организации реабилитации реконвалесцентов КЭ подтвердил, что для объективной оценки состояния здоровья ребенка, остаточных явлений, риска прогрессирования болезни и последующей инвалидизации детей необходимо использовать клинические, иммунологические, серологические, электрофизиологические исследования, МРТ и комплекс тестов, характеризующих СЭИ. Такой подход позволяет верифицировать критерии прогноза и выделить по результатам всех исследований группы риска по формированию хронической формы КЭ.

Вторую группу обследования составили больные клещевым боррелиозом - 119 чел. Эпидемиологические особенности заболевания, а именно, характеристика сезонности и механизмов инфицирования имели сходство с КЭ, что подтверждало принадлежность КБ к природноочаговым инфекциям. Исключение составили возрастные различия: дети дошкольного возраста (3-7 лет) чаще болели боррелиозом, в то время как школьники (8-14 лет), напротив, КЭ - соответственно 52,1% и 60,5%. Несмотря на то, что больные КЭ в 1,5 раза чаще имели отягощенный преморбидный фон, доля детей с резидуальной неврологической патологией в анамнезе оказалась одинаковой - 80,4% и 83,3%. Длительность инкубационного периода КБ

составляла в среднем $11,1 \pm 0,6$ дней, зависела от формы болезни: при КМЭ и нейроборрелиозе была длительнее, нежели при безэритематозной форме - $8,9 \pm 0,9$ дней ($p < 0,05$) и одинаковой при сравнении с КЭ.

Как показали наши исследования, в дебюте КБ доминировал и определял своеобразие клинической картины синдром инфекционного токсикоза. Тяжесть клинических проявлений начального периода при обеих инфекциях была различной. В большинстве случаев эти инфекции начинались остро, с лихорадки. Температура при КЭ обычно имела тенденцию к гипертермии, а при боррелиозе у 26,9% детей признаки болезни возникали при нормальной температуре тела ($p < 0,001$).

Как показали исследования, к числу наиболее постоянных симптомов начального периода КБ у детей принадлежат лихорадка (73,1%), эритема (62,2%), регионарный лимфаденит (52,1%). Эти симптомы встречались наиболее часто и отнесены к ведущим признакам заболевания.

Самой распространенной клинической формой КБ, по нашим данным и по мнению большинства исследователей, является клещевая мигрирующая эритема - КМЭ [36-39, 70, 107, 109, 129-131]. Удельный вес эритематозной формы составил 58,0% в структуре клинических форм КБ у детей. Начало заболевания у всех детей совпадало с появлением эритемы - клинического маркера болезни. Диагноз в типичных случаях ставился на основании данных эпидемиологии и клиники. Пятно локализовалось у 67,6% пациентов на отдельных участках головы, чаще всего в области ушных раковин и сопровождалось отеком мягких тканей (46,4%), болезненностью (34,8%) и зудом (21,7%). Длительность острого периода всегда была меньше при КМЭ ($p < 0,05$), нежели при нейроборрелиозе, но не отличалась от безэритематозной формы ($p > 0,05$).

Безэритематозная форма болезни наблюдалась у каждого третьего ребенка (31,1%). Заболевание сопровождалось лихорадкой, полиаденопатией и катаральными явлениями со стороны верхних дыхательных путей, что напоминало клиническую картину ОРВИ и лихорадочной формы КЭ.

Безэритематозные формы наиболее сложны в диагностике, все случаи были верифицированы на основании данных Н-РИФ. Основные клинические проявления болезни регрессировали в течение 3-4 дней, течение этой формы во многом совпадало с КМЭ.

Поражение нервной системы отмечалось у 10,9% больных. Основные варианты нейроборрелиоза были представлены у детей в виде серозного менингита и нейропатии лицевого нерва. Нейроборрелиоз, по нашим данным, занимает третье место среди других клинических форм КБ у детей. Вместе с тем, в зарубежной литературе эта патология встречается чаще и представляется как актуальная проблема детской неврологии [273, 280, 317, 330, 367, 373, 414]. Инкубационный период при нейроборрелиозе составлял $19,0 \pm 4,0$ дня. Классическая триада симптомов - головная боль (69,2%), рвота (53,8%), менингеальный симптомокомплекс (61,5%) появлялись на фоне повышения температуры (84,6%), что в значительной мере облегчало диагностику заболевания и отличало клиническую картину нейроборрелиоза от других форм болезни ($p < 0,05$). Парез мышц лицевого нерва по периферическому типу развивался, как правило, на стороне укуса клеща на 4 - 8 день болезни. Признаки поражения нервной системы сопровождалось появлением плеоцитоза в СМЖ - $128,75 \pm 60,58 \times 10^6$ в л при нормальном уровне белка, в процессе болезни формировалась белково-клеточная диссоциация, а санация ликвора значительно отставала от клинического выздоровления и наступала у большинства детей не ранее 30 дня болезни. Заболевание характеризовалось благоприятным течением, все дети были выписаны при условии санации СМЖ и восстановления клиники пареза. Эта форма сопровождалась большей длительностью лихорадки, симптомов токсикоза, головной боли и неврологических расстройств по сравнению с КМЭ и безэритематозной формой ($p < 0,05$), острый период болезни завершался к 16-18 дню.

Нами установлено, что частота клинических симптомов болезни зависела от преморбидного состояния и характера течения боррелиоза у де-

тей. Длительность эритемы была в 1,6 раза дольше у детей с отягощенным неврологическим преморбидным фоном, нежели с неотягощенным ($p < 0,05$). Исследования показали, что двухволновое течение в 4 раза чаще регистрируется при КЭ, чем при КБ - 32,8% против 8,4% ($p < 0,001$). В случае двухволнового течения, длительность лихорадки и симптомов токсикоза была в 2 раза больше, а эритемы и лимфаденита, напротив, в 1,7 раза меньше, чем при одноволновом ($p < 0,05$). Из всех клинических форм КБ двухволновое течение оказалось более характерным для нейроборрелиоза.

В первые дни заболевания (1-10 день) у детей с КБ регистрировались однотипные изменения периферической крови в виде эозинофило-, лимфопении и умеренно ускоренной СОЭ, причем у детей 3-7 лет отмечался кратковременно нейтрофилез. Форма болезни, преморбидный фон, волнообразность течения не влияли на картину периферической крови.

Развитие острого воспалительного процесса отражали биохимические исследования. В ранние сроки болезни у детей в 1,5 раза по сравнению с нормой повышался уровень серомукоида, АСЛО, а у трети пациентов определялся С-реактивный протеин. Течение боррелиоза у 13,8% сопровождалось поражением печени с развитием цитолитического синдрома. Характер общих изменений в остром периоде боррелиоза подтверждали результаты инструментальных исследований. Так, по данным ЭХОЭГ проявления ликворной гипертензии наблюдались у 81,3% обследованных. По данным ЭКГ в остром периоде болезни у 92,9% наблюдались отклонения сердечного ритма в виде синусовой аритмии, у каждого пятого ребенка (20,0%) - диффузные нарушения миокарда.

Клещевой боррелиоз у детей отличался благоприятным течением. Лихорадочный период продолжался в среднем $3,3 \pm 0,2$ дня. Проявления инфекционного токсикоза исчезали в течение $3,6 \pm 0,2$ дней. В эти же сроки прекращалась головная боль - $3,7 \pm 0,4$ дня, значительно быстрее рвота - $1,2 \pm 0,1$ дня, менингеальные симптомы определялись в течение $6,6 \pm 1,3$ дня, а неврологические симптомы регрессировали несколько раньше - в течение

5,0±0,7 дней. Эритема наблюдалась в среднем 11,4±0,9 дня, а регионарный лимфаденит - 13,5±0,9 дней.

Существующему мнению о доброкачественном течении КБ у детей противоречат результаты катamnестических исследований. Риск трансформации острой формы болезни в хроническую с последующим поражением кожи, суставов, нервной системы, по мнению ряда исследователей, достаточно высок [223, 289, 300, 303, 322, 340, 356, 368, 376, 406]. Диспансерное наблюдение детей, перенесших боррелиоз, осуществлялось через 3, 6, 12 мес. реабилитации. Частота жалоб астеновегетативного характера в различные периоды диспансеризации соответственно составляла 20,0% - 28,6% - 27,8%. По данным клинического осмотра выявляемые отклонения со стороны внутренних органов и систем регистрировались в 1,5 - 2 раза чаще, чем жалобы: в ранние сроки - у 46,2%, через 6 мес. - у 40,0% и через 1 год - у 47,2% пациентов. У трети детей отмечалась склонность к артериальной гипотонии. Родители считали здоровыми через 1 год после перенесенной инфекции 72,2% реконвалесцентов боррелиоза. На наш взгляд, удельный вес жалоб не всегда совпадал с частотой выявляемых отклонений и результатами электрофизиологического обследования пациентов. Так, данные ЭХОЭГ свидетельствовали о том, что в ранние и отдаленные сроки реабилитации у большинства реконвалесцентов обнаруживались признаки церебральной гипертензии: 56,2% - 63,6% - 63,2%. Состояние сердечно-сосудистой системы оценивалось по заключениям ЭКГ, во все сроки наблюдения преобладали нарушения сердечного ритма: у 84,6% - 87,5% - 91,7% детей. Оценивая влияние формы болезни, преморбидного состояния и характера течения болезни на исходы КБ, следует сказать, что частота жалоб и результатов осмотра не зависели от перечисленных признаков. С учетом жалоб, сведений в анамнезе об укусе клеща, клиники, продолжительности болезни более 6 мес., определения специфических антител к боррелии в титре 1:160 по результатам Н-РИФ у 5,6% детей была верифицирована хроническая форма заболевания.

Катамнестические наблюдения, комплексная оценка клинических, электрофизиологических данных позволяют представить исходы клещевого боррелиоза у детей через 1 год после острого периода: у 27,8% реконвалесцентов сохранялась церебрастения; у 47,2% - клинические отклонения со стороны внутренних органов. По итогам реабилитации, результатам клинико-серологического обследования, длительности течения заболевания у 5,6% была диагностирована хроническая форма болезни, в 94,4% случаев КБ протекал в острой форме.

Многообразие клинических форм болезни, риск хронизации инфекции, сопряженный с длительным персистированием боррелии в организме, дает основания для дальнейшего изучения патогенетических аспектов заболевания. В настоящее время доказано, что первоначально боррелия распространяется в коже, вызывая воспалительные реакции и лимфоплазмноклеточную инфильтрацию в тканях. Этот процесс совпадает с возникновением общеинфекционных симптомов и КМЭ. На ранней локализованной стадии инфекции специфические антитела отсутствуют, а в клеточных факторах защиты происходят существенные изменения. Подтверждением тому служат полученные нами результаты иммунологических исследований. В ранние сроки заболевания в сыворотке крови детей наблюдалось снижение содержания Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов в 2-3 раза по сравнению с нормой, концентрация Ig E возрастала в 2,5 раза и повышался уровень комплемента. Причем, отмечено более существенное снижение параметров клеточного иммунитета у школьников, нежели больных дошкольного возраста ($p < 0,05$). Отражением первичного иммунного ответа следует считать нарастание в эти сроки содержания Ig M, Ig G у больных 3-7 лет, в то время как у школьников старше 8-летнего возраста показатели гуморального иммунитета весь период болезни соответствовали норме. Реакция со стороны фагоцитирующих нейтрофилов проявлялась нарастанием АФ и снижением НСТ-теста. В период ярких клинических проявлений болезни, связанных с диссеминацией боррелии, существенных положительных сдвигов в иммун-

ной системе не наблюдалось: сохранялись Т-лимфопения, низкий уровень ЦИК, повышение комплемента, концентрации Ig E и активности фагоцитоза. Установленные нами общие закономерности иммунологических расстройств не зависели от клинических форм КБ.

Изменения иммунитета определялись, по нашим данным, преморбидным состоянием детей. Различия состояли в том, что у больных с неотягощенным преморбидным фоном в остром периоде КБ уровень Ig M и Ig A был выше, чем у пациентов с отягощенным фоном ($p < 0,05$). Восстановление показателей клеточного иммунитета в катамнезе у пациентов с неотягощенным фоном наступало к через 12 мес. реабилитации, в то время как у реконвалесцентов, имеющих отягощающие факторы анамнеза, регистрировалась Т-, Тфр-лимфопения ($p < 0,05$).

У части реконвалесцентов нарушения иммунного статуса сохранялись длительно, в течение 12 мес. диспансеризации. В частности, через 3 мес. после болезни количество детей, имеющих в сыворотке крови содержание Т-лимфоцитов ниже $0,92 \times 10^9$ ($< M - \sigma$) здоровых детей, составляло 50,0%, через 6 мес. - 52,9% и спустя 12 мес. - 29,7%. Следовательно, к 1 году реабилитации число детей с Т-лимфопенией уменьшалось в 2 раза по сравнению с предшествующим периодом ($p < 0,05$), хотя около трети реконвалесцентов оставались в группе риска с нарушениями Т-клеточного звена иммунитета. Нами не найдено достоверной прогностической связи между стартовым уровнем Т-лимфоцитов, Ig E, ЦИК и последствиями болезни.

При оценке динамики образования специфических антител нами показано, что в начале болезни антитела к боррелии выявлялись у 29,7% больных, их максимальная концентрация определялась на 21-30 день, средняя геометрическая титра составляла $1,15 \pm 0,2 \log_2$. Следует подчеркнуть, что в период наиболее ярких клинических проявлений инфекции антитела в сыворотке крови у большинства пациентов отсутствовали. Информативность Н-РИФ не превышала 40,0%, что совпадало с мнением многих исследователей [8, 30, 36, 114, 158, 179]. Кинетика антителообразования не зави-

сила от формы, возраста, преморбидного состояния и волнообразности течения болезни. Выявление антител в катамнезе у реконвалесцентов КБ настораживает в плане риска хронизации болезни: по итогам диспансеризации у 15,9 % детей специфические Ig определяли через 12 мес. после острого периода.

Таким образом, у детей в ответ на внедрение боррелии возникает иммунологическая перестройка ИКК, что проявляется снижением содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций при повышении концентрации компонента, показателей гуморального иммунитета - Ig M, Ig A, Ig E, нарастании специфических антител, АФ, что может свидетельствовать о формированию адекватного иммунного ответа. Отсутствие у большинства детей на протяжении острого периода специфических Ig, возможно, указывает на низкую иммуногенность боррелии и объясняет кинетику образования специфических антител.

Взаимосвязи ИКК анализировались нами с помощью корреляционного анализа, составленного в различные периоды болезни и реабилитации (рис. 24). Исследования показали, что в начале КБ возникают связи между Тл-Вл ($r=0,56$; $p<0,001$), Вл-Тфр ($r=0,43$; $p<0,001$), Вл-Тфч ($r=0,61$; $p<0,001$), Тфр-Тфч ($r=0,55$; $p<0,001$), обеспечивающие кооперативное взаимодействие клеток. Важно отметить следующее, что все параметры клеточного иммунитета имели обратные связи с НСТ-тестом и АФ ($r=0,4$; $p<0,001$). Иначе говоря, чем ниже был уровень Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов, тем выше фагоцитарная активность клеток. Очевидно, включение фагоцитоза является компенсаторным механизмом формирующегося угнетения клеточного иммунитета. С первых дней КБ прослеживаются связи среди показателей гуморального звена: Ig M - Ig G ($r=0,3$; $p<0,02$), а также Ig G - Ig A, Ig G - Ig E ($r=0,36$ и $r=0,47$; $p<0,001$), более того, гуморальные факторы были взаимосвязаны с показателями фагоцитоза: Ig A - ЗФ, Ig E - Ифм ($r=0,29$; $p<0,05$). Стало быть, чем больше содержание неспецифических иммуноглобулинов и значительнее уровень реагиновых антител, тем активнее фагоци-

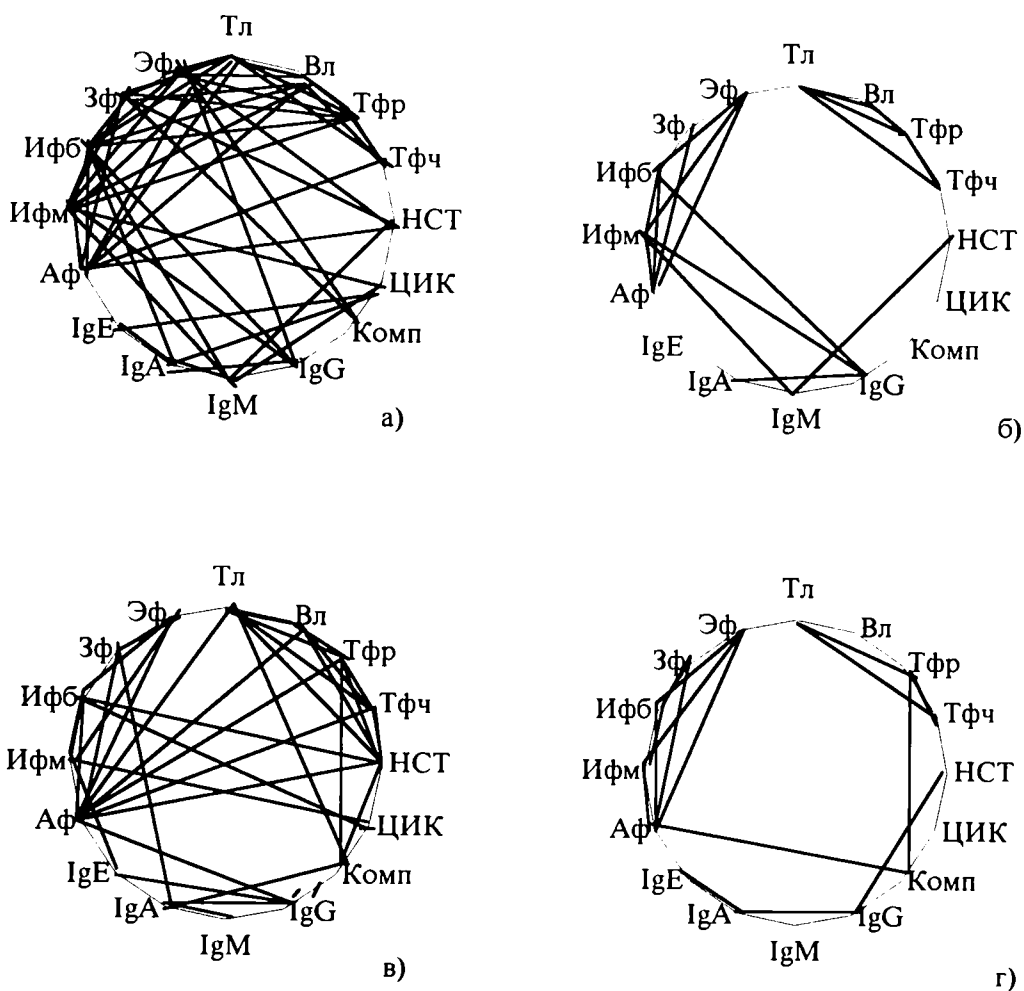


Рис. 24 Граф корреляционных связей показателей иммунограммы у больных клещевым энцефалитом (а, б) и клещевым боррелиозом (в, г):
а, в - острый период (1-10 день);
б, г - период реабилитации, через 12 мес. после болезни.

тоз. Содержание специфических Ig к боррелии было связано с количеством Вл и неспецифических Ig G ($r=0,25$; $p<0,05$).

В отдаленные сроки реабилитации, спустя 12 мес. после перенесенной инфекции, менялся характер связей. Прежде всего, утрачивалась связь, существовавшая в остром периоде, между Тл и Вл, а также Вл и Тфр-, Вл-Тфч-лимфоцитами, Тл и АФ. В гуморальном звене значимыми оставались связи Ig G - Ig A и Ig A - Ig E ($r=0,46$; $p<0,01$).

Таким образом, в остром периоде болезни в процесс элиминации боррелии включаются системы клеточного, гуморального и фагоцитарного иммунитета: количество связей между параметрами иммунограмм в 2 раза больше, чем в поздние сроки реабилитации. Ряд зависимостей остаются сохраненными независимо от сроков обследования, что обеспечивает, на наш взгляд, иммунологический гомеостаз. Однако в процессе развития инфекции отдельные зависимости утрачиваются, в частности, связи между Тл-Вл, Вл-Тфр, Вл-Тфч-лимфоцитами. Изменения иммунитета, как показали проведенные исследования, сохранялись в течение 12 мес. реабилитации в виде Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопении, повышения концентрации компонента, Ig E, Ig M, АФ, снижении уровня ЦИК, НСТ-теста, ЗФ и ЭФ.

Дисбаланс иммунной системы, обусловленный циркуляцией боррелии, способствовал накоплению продуктов биodeградации, возникновению метаболических расстройств. Оценка степени эндогенизации и нарушений гомеостаза нами проводилась с помощью параметров СЭИ в остром периоде и периоде реконвалесценции. С первых дней развития инфекции отмечались превышающие норму концентрации среднемолекулярных пептидов (СМП), показателей кристаллоскопии плазмы (КСП), интегрального индекса интоксикации (IND) при снижении связывающей способности альбумина (ССА). Эти показатели свидетельствовали о высокой концентрации метаболитов и снижении дезинтоксикационных резервов организма. Выявленные изменения, как показали наблюдения, носили стойкий характер и не восстанавливались в отдаленные сроки реабилитации. Через 12 мес. после

перенесенной болезни у детей наблюдалось снижение в 1,5 раза по сравнению с нормой уровня ССА, антипротеазной активности и показателя преломления плазмы (АРАРЛ и ППП) при повышении в 2 раза интегрального индекса интоксикации (IND), что соответствовало картине острого периода болезни.

Для изучения взаимосвязи метаболических и иммунологических механизмов при КБ у детей проведен корреляционный анализ между параметрами СЭИ и иммунной системы в первые дни болезни (рис. 25). Нарастание концентрации СМП сопровождалось увеличением активности показателей фагоцитоза - НСТ-теста ($r=0,76$; $p<0,01$), а также Ифм, Ифб, ЭФ ($r=0,68$; $p<0,01$). Показатели клеточного иммунитета, в частности Т-, В-, Тфр-лимфоциты, были связаны с концентрацией альбумина ($r=0,82$; $p<0,001$) и интегральным индексом интоксикации ($r=-0,64$; $p<0,02$). Параметры гуморального иммунитета - Ig G и Ig A оказались взаимосвязаны с уровнем ССА ($r=0,67$; $p<0,01$). Показатель КСП коррелировал с количеством Т- и Тфр-лимфоцитов ($r=0,55$; $p<0,05$), ЗФ и ЭФ ($r=0,61$; $p<0,05$).

В отдаленные сроки КБ, через 6 -12 мес. после болезни, интенсивность связей уменьшилась в 3 раза. В эти сроки реабилитации сохраняющиеся отклонения гомеостаза (IND) были связаны с уровнем ССА ($r=-0,82$; $p<0,001$), показатели Тл с КСП ($r=-0,4$; $p<0,05$), индекс паракоагуляции с содержанием Ig G ($r=0,48$; $p<0,01$) и Ig A ($r=0,72$; $p<0,001$).

Таким образом, в различные периоды КБ у детей изменения показателей эндотоксикограммы и параметров клеточного, гуморального, фагоцитарного звеньев иммунитета были взаимосвязаны: чем значительно снижались показатели клеточного иммунитета, ССА, тем существеннее повышались среднемолекулярные пептиды, кристаллоскопия плазмы, интегральный индекс интоксикации.

Регулирующее влияние эндокринных желез на деятельность нервной и иммунной систем общеизвестно, однако исследования в этом плане при КБ ранее не проводились. Анализ гормонального фона в остром периоде КБ

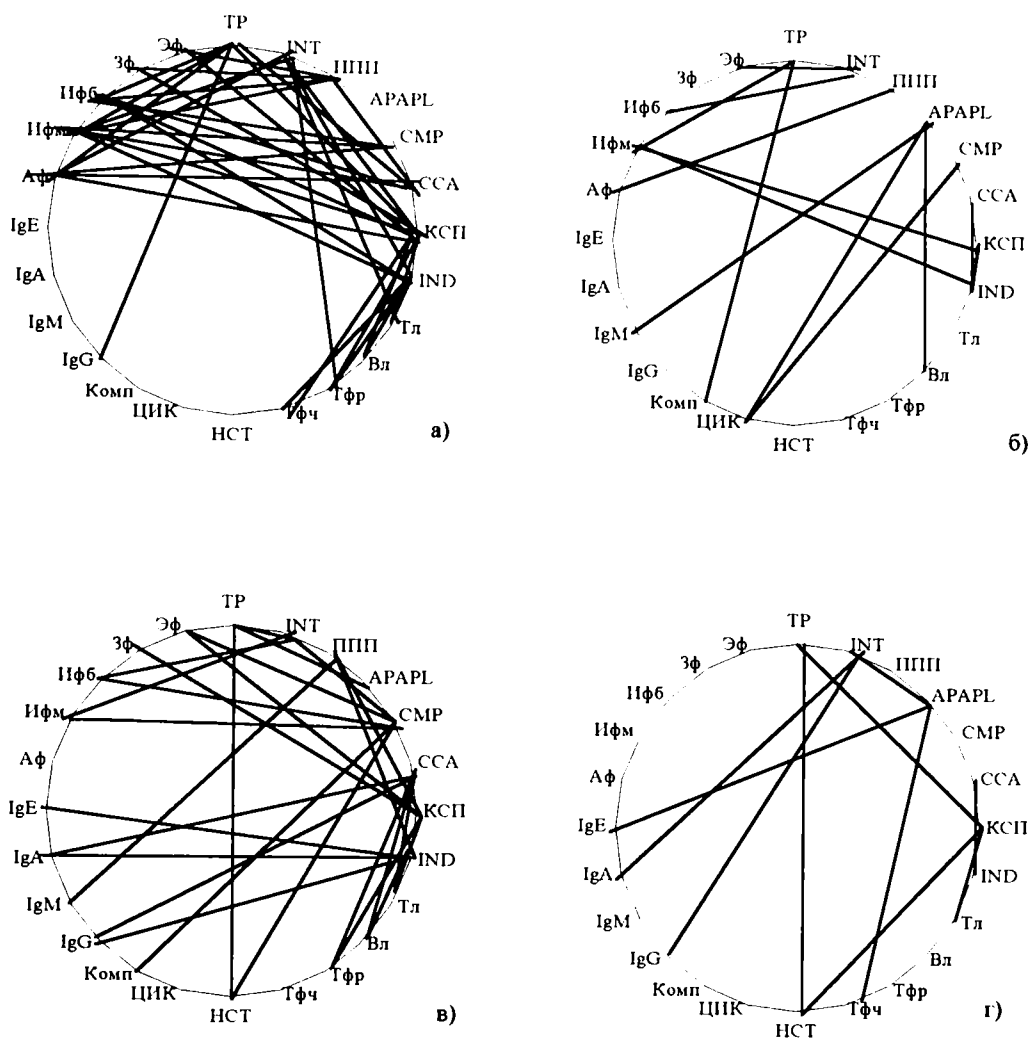


Рис. 25 Граф корреляционных связей показателей иммунограммы и эндотоксикограммы у больных клещевым энцефалитом (а, б) и клещевым боррелиозом (в, г):

а, в - острый период (1-10 день);

б, г - период реабилитации, через 12 мес. после болезни.

показал, что в ранние сроки инфекции уровень ТТГ и кортизола у детей соответствовал норме. Содержание свободного тироксина (сТ₄) оказалось достоверно ниже возрастных значений ($p < 0,05$). В процессе болезни появлялись разнонаправленные изменения: у детей дошкольного возраста содержание ТТГ повышалось по сравнению с нормой в 1,3 раза, а у школьников, напротив, снижалось в 1,4 раза ($p < 0,05$). Наибольшие изменения регистрировались в содержании гормонов щитовидной железы: уровень свободного тироксина (сТ₄) был снижен весь период болезни у детей 3-7 лет. Концентрация кортизола существенно не менялась и только у пациентов школьного возраста снижалась в 2 раза в период выздоровления. Сопоставление гормонального спектра при различных формах КБ показало, что более значительные отклонения регистрировались при нейроборрелиозе, при этой форме болезни отмечалось снижение функциональной активности передней доли гипофиза и щитовидной железы, уровень ТТГ и сТ₄ оказался ниже возрастной нормы. Возраст, преморбидное состояние детей определяли концентрацию гормонов. У больных с отягощенным преморбидным фоном чаще наблюдалось низкое содержание свободного тироксина ($p < 0,05$), в то время как у пациентов с благоприятным анамнезом его уровень не отличался от нормы.

Взаимодействие иммунной и эндокринной систем в дебюте КБ оценивалось по наличию корреляционных связей между показателями иммунитета и гормонов. Анализ показал, что существует отрицательная связь между уровнем ТТГ и Вл ($r = -0,47$; $p < 0,05$), ТТГ-Тфр-лимфоцитов ($r = -0,46$; $p < 0,05$), а между содержанием кортизола и популяциями В- и Тфр-лимфоцитов - положительная связь ($r = 0,55$; $p < 0,01$). Уровень гормонов щитовидной железы был взаимосвязан: сТ₃ - сТ₄ ($r = 0,85$; $p < 0,001$) и сТ₄ - с кортизолом ($r = 0,56$; $p < 0,01$), рис. 26.

Таким образом, в остром периоде КБ у детей развивается гормональный дисбаланс, проявляющийся изменением функциональной активности гормонов щитовидной железы, гипофиза и надпочечников. Решающее зна-

чение в регуляции клеточного иммунитета принадлежало ТТГ и кортизолу. Возникновение В-, Тфр-лимфопении сопровождалось повышением содержания ТТГ и снижением уровня кортизола.

Нами сделана попытка оценить связь между стартовым уровнем гормонов и отдаленными результатами параметров СЭИ на основании корреляционного анализа (рис. 27). Оказалось, что начальный уровень ТТГ непосредственно не связан с показателями эндотоксикограммы в катамнезе. Наибольшее количество связей отмечалось между концентрацией cT_4 и показателями СЭИ: чем ниже был стартовый уровень cT_4 , тем выше в катамнезе количество тромбоцитов, ССА ($r=-0,66$; $p<0,001$) и ниже IND ($r=-0,39$; $p<0,05$). Возможно, повышение стартовых концентраций гормонов носит компенсированный характер, способствуя в дальнейшем восстановлению метаболических расстройств.

В генезе иммунологических, равно как и метаболических расстройств, существенное значение имеют общие механизмы функционирования этих систем, составляющих единый патофизиологический комплекс ответных реакций организма на внедрение чужеродного антигена. Установленные нами нарушения гомеостаза отличались длительностью и стабильностью, подтверждая тем самым степень разбалансированности регулирующих систем и создавшихся условий для персистенции боррелии.

С этих позиций проблема лечения КБ и коррекции выявленных отклонений имеет большое практическое значение. Риск трансформации острой стадии болезни в хроническую особенно велик в случае отсутствия этиотропного лечения, однако даже своевременная терапия не всегда предотвращает последствия боррелиоза. Особенно это касается детского возраста, поскольку не отработанными остаются вопросы выбора наиболее адекватных препаратов, подбора курсовых доз этиотропного лечения [70, 113, 126, 129-133, 223].

В настоящей работе сопоставлена эффективность различных методов антибактериальной терапии у трех групп больных. В первую из них вошли

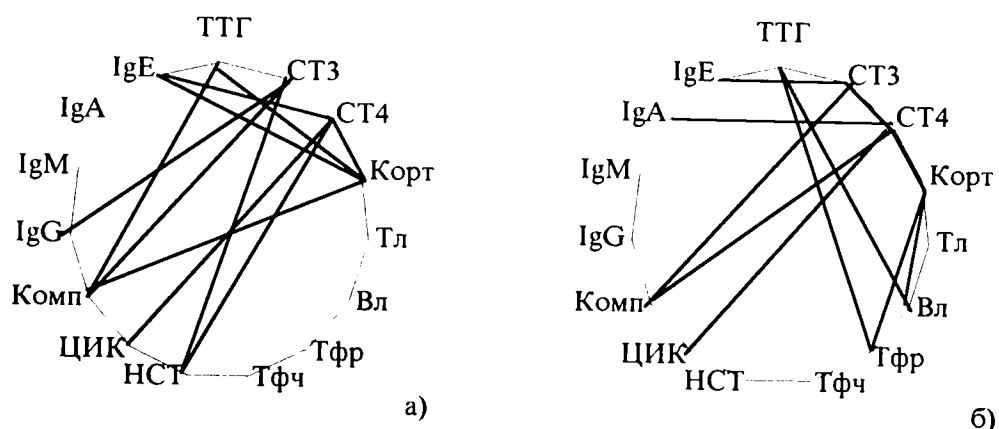
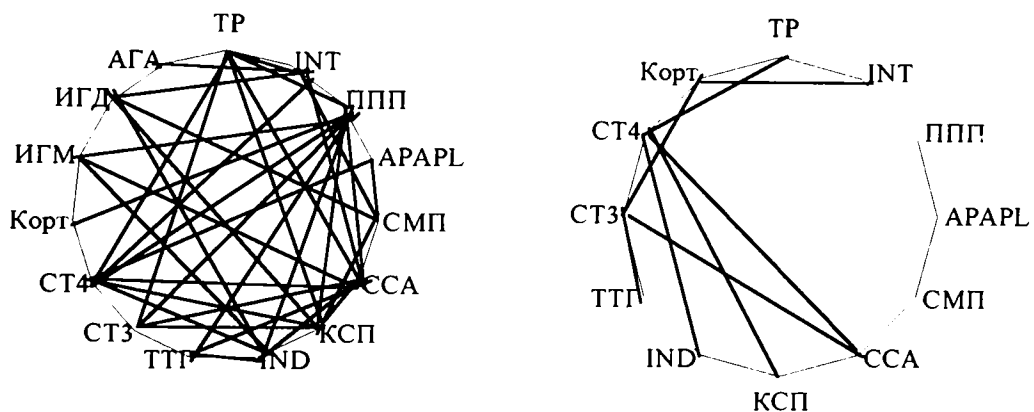


Рис. 26 Граф корреляционных связей стартового содержания гормонов и показателей иммунитета в остром периоде (1-10 день) заболеваний:

а) при клещевом энцефалите;

б) при клещевом боррелиозе.



а)

б)

Рис. 27, а) Граф корреляционных связей стартовых показателей эндотоксикоза, гормонов и серологии (1-10 день) при КЭ у детей.

Рис. 27, б) Граф корреляционных связей стартовых параметров гормонов и показателей эндотоксикоза через 6-12 мес. реабилитации при КБ у детей.

62 ребенка, лечившихся препаратами пенициллинового ряда - пенициллином, оспеном и амоксилом. Пенициллин в виде раствора натриевой соли вводили внутримышечно из расчета 100 мг на кг массы за 3-4 приема в день. Оспен - 750 (пенициллин -v) применяли в суспензии, 5 мл которой содержит 750 МЕ феноксиметилпенициллина, дети до 10 лет получали 0,5-1,5 млн ЕД в сутки за 3 приема, старше 10 лет - 3 млн ЕД в день. Амоксил (амоксициллин) назначали с капсулах per os детям до 5 лет по $0,125 \times 3$ раза, до 10 лет - $0,25 \times 3$ раза, старше 10 лет - по $0,5 \times 3$ раза в день. Курс лечения составлял 7-10 дней. Во вторую группу было включено 13 детей в возрасте 8-14 лет, получавших доксициклин гидрохлорид, препарат тетрациклинового ряда по следующей схеме: в первый день - в дозе 4 мг на кг, в последующие дни - 2 мг на кг однократно в течение 14 дней. Третью группу составили 16 чел., лечившихся цефалоспорины второго поколения - зиннатом и верцефом. Зиннат (цефуроксим аксетил) применялся у детей до 10 лет жизни в дозе $0,125 \times 2$ раза в день, а 10-14 лет по $0,25 \times 2$ раза в сутки. Верцеф (цефаклор) назначали детям из расчета 20 мг на кг в сутки за 3 приема. Курс лечения не превышал 10 - 14 дней.

Эффективность терапии оценивалась по клиническим и лабораторным критериям. Анализируя течение болезни при различных методах антибактериальной терапии, следует сказать, что продолжительность лихорадочного периода, синдрома токсикоза, головной боли была одинаковой и не зависела от избранных препаратов. Длительность выявления эритемы оказалась наименьшей при назначении цефалоспоринов, чем пенициллина и его аналогов ($p < 0,05$). Продолжительность лимфаденита, напротив, была большей при лечении цефалоспориновыми препаратами по сравнению с группой лекарств пенициллинового ряда ($p < 0,05$). Итак, при лечении эритематозных форм (КМЭ) предпочтительнее использовать цефалоспориновые препараты. При терапии острого периода безэритематозных форм целесообразнее назначать препараты пенициллинового ряда.

Анализ показал, что при назначении различных методов лечения стартовые параметры иммунограммы не имели достоверных отличий. В периоде реабилитации через 12 мес. после болезни разница оказалась наиболее существенной. Так, при лечении препаратами пенициллинового ряда наблюдалась стойкая Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфопения. Лечение доксициклином КБ у детей не препятствовало возникновению длительных иммунологических нарушений, показатели клеточного иммунитета, Ig E и ЦИК не достигали нормы к 12 мес. диспансеризации. При терапии препаратами цефалоспоринового ряда уровень Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов повышался до показателей здоровых детей. Концентрация неспецифических иммуноглобулинов классов Ig M, Ig G, Ig E нарастала на остро́те клинических проявлений и полностью восстанавливалась в периоде реконвалесценции.

Таким образом, сравнительная оценка назначения трех групп этиотропных препаратов доказала, что наиболее оптимальным методом терапии острого периода КБ является метод лечения препаратами цефалоспоринового ряда - зиннатом и верцефом, способствующим элиминации боррелии, восстановлению иммунного статуса детей.

Обобщая вышеизложенное, следует сказать, что представленные материалы подтверждают общие закономерности иммунологической перестройки при внедрении вируса КЭ и боррелии в организм ребенка. В остром периоде заболеваний независимо от их этиологии наблюдалось снижение популяций Т-, В-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов, концентрации ЦИК, НСТ-теста, нарастание содержания комплемента, Ig E и АФ (рис. 28). Установленные изменения иммунитета регистрировались у большинства детей, перенесших КБ, в течение 1 года, а у пациентов, переболевших КЭ, - на протяжении 2-х лет периода реабилитации. Заинтересованность всех звеньев иммунной системы в патогенезе заболеваний косвенно подтверждают общие корреляционные связи параметров иммунитета. С первых дней развития инфекций образуется кооперация ИКК: между Тл-Вл, Вл-Тфр, Вл-Тфч, Тфр-Тфч-лимфоцитами.

Содержание Т-лимфоцитов при клещевом энцефалите и
клещевом боррелиозе у детей в динамике болезни

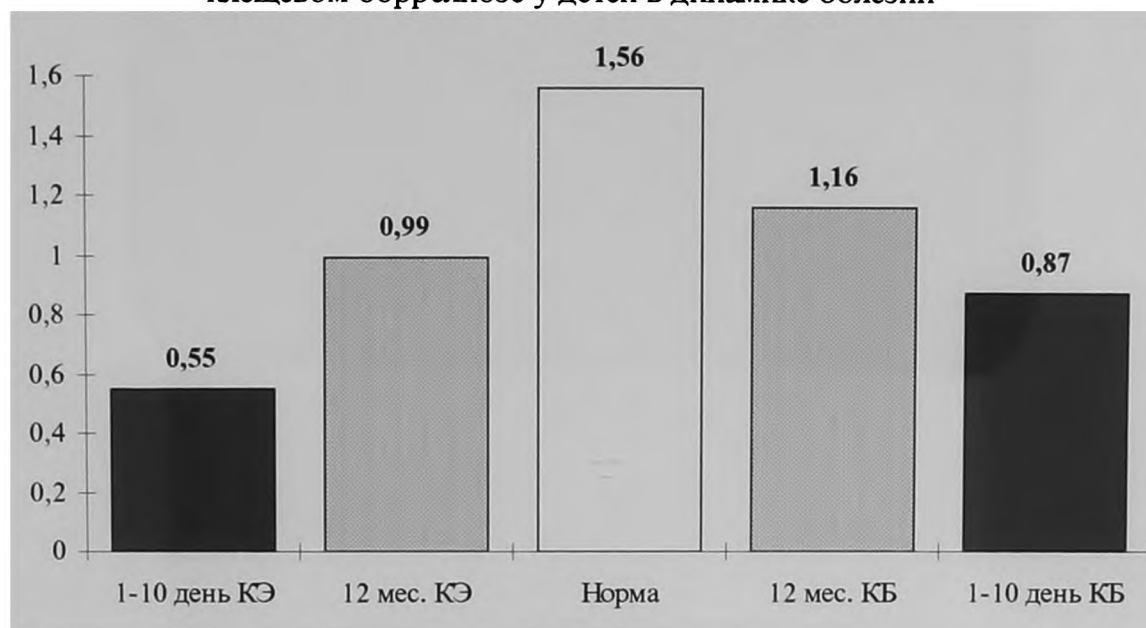


Рис. 28

Одновременно возникают связи в системе гуморальных факторов Ig G-Ig A, Ig A-Ig M, фагоцитарных клеток: между АФ, Ифм, Ифб, ЗФ и ЭФ, а также между НСТ-тестом и АФ. Параллельно прослеживается связь между содержанием Т-клеток и АФ, причем она положительна при КЭ и отрицательна при КБ. Иначе говоря, при клещевом энцефалите низким показателям клеточного иммунитета соответствует и низкая активность фагоцитоза, при клещевом боррелиозе, напротив, при снижении клеточного иммунитета возрастает активность фагоцитирующих нейтрофилов (АФ). В отдаленные сроки болезни корреляционные связи между показателями клеточного иммунитета и фагоцитоза сохранялись, однако при КБ в отличие от КЭ теряли значимость связи между Тл-Вл, Вл-Тфр, Вл-Тфч-лимфоцитами. Этот факт условно может свидетельствовать о том, что разобщение связей ИКК происходит при отсутствии антигена, в данном случае - боррелии. При КЭ сохранность описанных связей, возможно, указывает на присутствие вируса либо вирусной РНК, что повышает вероятность персистирования инфекции.

Однотипные изменения клеточного иммунитета сопровождались при КЭ достаточным уровнем Ig M, Ig A, Ig G и специфических антител, а при КБ, наоборот, медленной динамикой нарастания специфического иммунитета, низким титром антител, что очевидно связано с меньшей иммуногенностью боррелии по сравнению с вирусом КЭ.

Развитие КЭ и КБ у детей сопровождалось, по нашим данным, универсальным комплексом патофизиологических процессов, приводящих к активации катаболических реакций, накоплению метаболитов, расстройству систем регуляции. В период манифестных проявлений заболеваний у детей отмечались лабораторные признаки развития синдрома эндогенной интоксикации: повышение концентрации среднемолекулярных пептидов, показателя кристаллоскопии плазмы, паракоагуляционных тестов, интегрального индекса интоксикации и снижение связывающей способности альбумина (рис. 29). Описанные изменения сохранялись у реконва-

Интегральный индекс интоксикации при
клещевом энцефалите и клещевом боррелиозе у детей
в динамике болезни

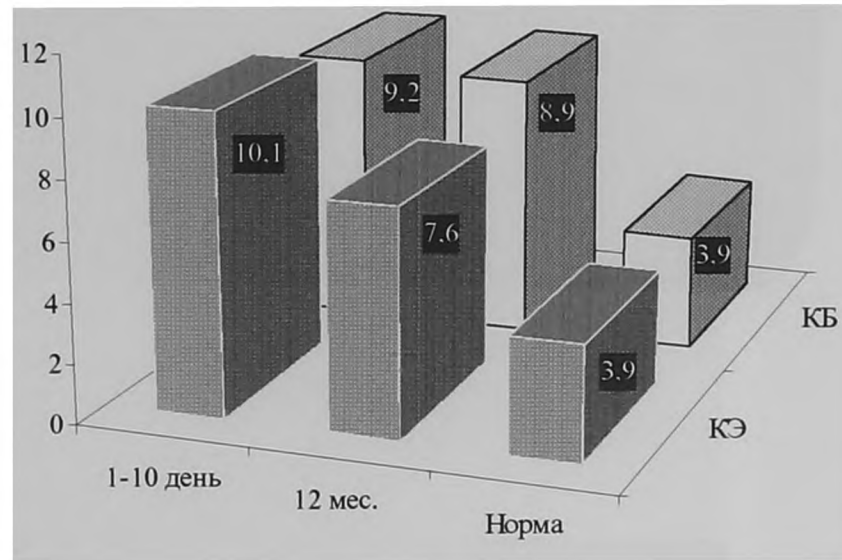


Рис. 29

лесцентом инфекций на протяжении 12 мес. реабилитации. Нами отмечены общие взаимосвязи между показателями иммунитета и параметрами эндотоксигранмы, характерные для обеих инфекций. Так, при КЭ у детей снижению показателей клеточного иммунитета, фагоцитоза и повышению титра специфических Ig M, Ig G чаще соответствовали высокие параметры среднемoleкулярных пептидов, кристаллоскопии плазмы, интегрального индекса интоксикации. При КБ степень нарастания эндогенизации, уровня IND увеличивалась при снижении напряженности гуморального иммунитета - содержания В-лимфоцитов и неспецифических Ig G, Ig A, Ig E.

Возникновение болезни, развитие стрессовой ситуации, типовых иммунологических, метаболических реакций активизирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось и доказывает участие эндокринной системы в реализации адаптивных защитно-приспособительных механизмов сохранения гомеостаза. Отклонения гормонального фона детей в остром периоде инфекций носили разноплановый характер: при КЭ чаще наблюдалось повышение, а при КБ снижение содержания гормонов щитовидной железы. Очаговые формы КЭ протекали с изменением функции щитовидной железы и надпочечников, а нейроборрелиоз - щитовидной железы и гипофиза.

Проведенные нами исследования по изучению патогенетических механизмов, возникающих в организме ребенка в ответ на внедрение вируса КЭ и боррелии, раскрывают клинко-иммунологические, эндокринологические, серологические и метаболические аспекты развития заболеваний, причины формирования отдаленных последствий и определяют пути повышения эффективности этиотропного лечения.

ВЫВОДЫ

1. В современный период КЭ занимает приоритетное место в структуре детских нейроинфекций и протекает у 78,4% детей с поражением нервной системы. Отягощенный преморбидный фон, отсутствие серопротекции и вакцинации заболевания в случае инфицирования повышают риск развития менингеальной и очаговых форм КЭ.

2. В структуре исходов КЭ у детей церебрастения составляет 43,2%, функциональные нарушения нервной системы - 54,6%, повреждения ЦНС органического характера - 15,9%, хроническая форма болезни формируется в 13,6% случаев. Отягощенный преморбидный фон, одноволновое течение болезни, отсутствие серопротекции и вакцинации в анамнезе в 1,5 - 6 раз увеличивают риск отдаленных последствий болезни.

3. Исход КЭ определяется перенесенной формой болезни. Наиболее благоприятный прогноз связан с лихорадочной формой, при которой выздоровление наступает к 12 мес. реабилитации у 55,6% детей, при менингеальной - у 36,4% и при очаговых формах - только у 25,0% реконвалесцентов. Среди остаточных явлений после лихорадочной и менингеальной форм доминируют церебрастения, функциональные нарушения ЦНС, после очаговых форм церебрастения выявляется у 41,7%, функциональные отклонения - у 45,8% и у 29,2% переболевших возникают органические повреждения нервной системы.

4. Клещевой боррелиоз у детей характеризуется многообразием клинических форм, среди которых КМЭ занимает 58,0%, безэритематозная форма - 31,1% и нейроборрелиоз составляет 10,9%. Заболевание завершается формированием церебрастении у 27,8% детей; функциональных отклонений со стороны внутренних органов - у 47,2%, трансформацией болезни в хроническую форму - у 5,6% реконвалесцентов.

5. Общей закономерностью КЭ и КБ у детей является развитие стойкой лимфопении, снижения содержания популяций Т-, В-, Тфр-,Тфч-

лимфоцитов, концентрации ЦИК, НСТ-теста, повышения уровня комплемента, Ig E, активности фагоцитоза и титра специфических антител. Очаговые формы КЭ, двухволновое течение болезни, отсутствие привитости детей являются критерием длительности иммунологических расстройств.

6. Клещевой энцефалит и боррелиоз сопровождаются общими патофизиологическими процессами, способствующими развитию синдрома эндогенной интоксикации, проявлением которого является повышение концентрации среднемолекулярных пептидов, показателей кристаллоскопии плазмы, паракоагуляции, интегрального индекса интоксикации и снижение связывающей способности альбумина. Иммунологические и метаболические нарушения сохраняются у детей длительно, на протяжении 12 мес. периода диспансеризации и составляют патогенетическую основу для формирования последствий болезни.

7. Острый период инфекций характеризуется дисфункцией эндокринной системы: при КЭ у детей повышается уровень тиреоидных гормонов - сТ₃, сТ₄, а при КБ уменьшается концентрация сТ₄. При очаговых формах КЭ снижается уровень кортизола, при нейроборрелиозе - ТТГ и сТ₄.

8. Назначение реаферона в сочетании с противоклещевым иммуноглобулином в терапии менингеальной и очаговых форм КЭ у детей восстанавливает до возрастной нормы показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета к 12 мес. реабилитации, уменьшает длительность лихорадки, менингеальных и неврологических симптомов, сокращает частоту возникновения церебрастении, функциональных и органических отклонений ЦНС.

9. Применение реаферона в комплексе с серотерапией и ГБО в отдаленные сроки болезни у детей групп риска, угрожаемых по формированию хронической формы КЭ, нивелирует проявления церебрастении, повышает содержание популяций Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов и у 75,0% реконвалесцентов уменьшает риск хронизации заболевания.

10. Проведение магнитотерапии на область тимуса в сочетании с интраназальным введением тимогена показано реконвалесцентам КЭ, относящимся к группе риска по формированию Т-клеточного иммунодефицита. Разработанный метод является адекватным способом иммунокоррекции, повышающим количество Т-, Тфч-лимфоцитов и показатели фагоцитоза.

11. Оптимальным методом антибактериального лечения острого периода КБ у детей является применение цефалоспоринов, способствовавших клиническому выздоровлению и восстановлению показателей клеточного и гуморального иммунитета.

12. Стартовые серологические, иммунологические, биохимические параметры имеют прогностическую значимость в оценке исходов КЭ у детей. Начальный уровень специфических Ig M=0 и ЦИК <55 ед ассоциируются с благоприятным исходом болезни. Стартовое содержание Ig G=0, Т-лимфоцитов $<0,92 \times 10^9$ связано с длительной церебрастенией. Стартовый уровень ЦИК >55 ед, СМП >0,26 ед. опт. пл. и ССА <86,7% способствуют формированию органических повреждений ЦНС.

13. Развитие очаговых форм КЭ, длительной Т-лимфопении, эндокринологических дисфункций щитовидной железы и надпочечников, нарастание интегрального индекса интоксикации, возникновение у 29,2% детей органических повреждений ЦНС в анамнезе и у 25,0% реконвалесцентов риска хронизации инфекции соответствует в остром периоде болезни наиболее высокому уровню специфических Ig M в крови и ликворе.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В терапии острого периода менингеальной и очаговых форм КЭ у детей патогенетически обосновано использование реаферона в сочетании с традиционной серотерапией. Метод уменьшает длительность лихорадки, менингеальных и неврологических симптомов, сокращает частоту возникновения церебрастении, функциональных и органических нарушений ЦНС в катамнезе, восстанавливает до возрастной нормы показатели клеточного, гуморального и фагоцитарного звеньев иммунитета. Гомологичный донорский Ig, содержащий антитела в титре 1:160 к вирусу КЭ, необходимо назначать в течение 3-5 дней больным в возрасте от 1 до 3 лет по 1 мл, 4-9 лет по 2 мл, 10-14 лет по 3 мл один-два раза в сутки, реаферон вводить пациентам парентерально в возрастной дозе детям 4-9 лет по 500 тыс. ЕД, а 10-14 лет - по 1 млн ЕД один раз в сутки в течение 7 дней.

2. Для детей групп риска, угрожаемых по формированию хронической формы КЭ, целесообразно в период реабилитации применять реаферон в течение 7 дней в комплексе с 3-х дневным курсом противоклещевого иммуноглобулина и назначением ГБО в течение 10 дней на фоне патогенетической терапии. Разработанный метод уменьшает проявления церебрастении, повышает содержание популяций Т-, Тфр-, Тфч-лимфоцитов, уменьшает у 75,0% реконвалесцентов риск хронизации заболевания.

3. Реконвалесцентам КЭ, относящимся к группе риска по формированию Т-клеточного иммунодефицита, при снижении количества Т-лимфоцитов в 2 - 3 раза по сравнению с нормой предпочтительнее проводить магнитотерапию на область тимуса в течение 5 дней в сочетании с интраназальным введением тимогена (10 мкг в сутки). Опробированный метод является адекватным способом иммунокоррекции, восстанавливающим показатели клеточного иммунитета и фагоцитоза.

4. Сравнительная оценка методов антибактериальной терапии острых форм КБ показала эффективность препаратов пенициллинового ряда

(пенициллин, оспен, амоксил), тетрациклинового спектра (доксидиклин) и цефалоспоринов 2-ой генерации (зиннат, верцеф). При лечении эритематозных форм (КМЭ) предпочтительнее использовать цефалоспорины per os, в частности, верцеф. При терапии острого периода безэритематозных форм оправдано назначать пенициллин или оспен, нейроборрелиоза - цефалоспорины парентерально. С позиции клинико-иммунологической эффективности препаратов оптимальным является применение цефалоспоринов. Курс лечения составляет 10 - 14 дней.

5. Реконвалесценты менингеальной и очаговых форм КЭ подлежат диспансеризации педиатра и невропатолога в течение 2-х лет. Дети, перенесшие лихорадочную форму КЭ и клинические формы боррелиоза, наблюдаются специалистами на протяжении 1 года. В комплекс обследования реконвалесцентов с целью верификации исходов болезни важно включать серологические (ИФА с вирусом КЭ и Н-РИФ с антигеном боррелий), электрофизиологические (ЭХОЭГ, ЭМГ, ЭЭГ, ЭКГ) методы, лабораторный способ диагностики синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ), при подозрении на развитие хронической формы - МРТ мозга.

6. Детей, перенесших менингеальную и очаговую формы КЭ и имеющих титры Ig М к вирусу КЭ спустя 3 мес. после выписки из стационара, относят к группе риска по формированию хронической формы КЭ, госпитализируют для проведения углубленного обследования и проводят курс реафероно-, серотерапии и ГБО.

7. Введение противоклещевого иммуноглобулина в целях профилактики с низким титром специфических антител 1:20-1:40 оправдано: уменьшает в 1,5 раза риск развития менингеальной и очаговой форм КЭ и вероятность отдаленных последствий болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В. Возможные принципы интеграции иммунной и нейроэндокринной систем // Иммунология. - 1996. - № 1. - С. 60-61
2. Александрова Н.Н., Кислицына Л.Н. Изучение иммунного статуса детей, больных клещевым энцефалитом // Детские инфекционные болезни: Респ. сб. научн. тр. - Свердловск, 1982. - С. 81-84
3. Алексеева Л.А., Сорокина М.Н., Карасев В.В. Пептиды цереброспинальной жидкости как показатель тяжести эндогенной интоксикации при бактериальных гнойных менингитах у детей // Эндогенные интоксикации: Тез. Международного симпозиума 14-16 июня 1994 г. - Санкт-Петербург, 1994. - С. 19
4. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. - М.: ИРИУС, 1994. - 190 с.
5. Ананьева Л.П., Барскова В.Г., Скрипникова И.А. и др. Стадийное течение Лайм-боррелиоза у больных с мигрирующей эритемой в дебюте // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 66-74
6. Андрейчин М.А., Туркот Л.А. Эффективность реаферона в комплексной терапии опоясывающего герпеса // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов: Сб. научн. тр. - М., 1990. - С. 4-5
7. Андрейчин М.А., Змызгова А.В., Рудчик А.С. Применение реаферона и интерферонов в терапии острого вирусного гепатита В // Клин. мед. - 1991. - № 3. - Т. 69. - С. 77-80
8. Антыкова Л.П., Коренберг Э.И., Сергеева М.Я. и др. Эпидемиология болезни Лайма в Санкт-Петербурге // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 112-122
9. Бабина Л.М., Борисенко Н.Д., Блохина М.В. и др. Вегетативно-сосудистые изменения у детей с последствиями менингитов и их динамика под влиянием курортного лечения // Курортное лечение распространенных заболеваний нервной системы: Сб. научных тр. - Пятигорск, 1982. - С. 29-35

10. Бабинцев В.Б., Андреева С.Г. Клиническая характеристика клещевого энцефалита у детей // Актуальные проблемы природно - очаговых инфекций: Межвузовский сб. научн. тр. -Горький, 1988. - С.41-44
11. Бадалян Л.О. Детская неврология. - М.: Медицина, 1984. - С. 421-484
12. Бадалян Л.О., Кравчук Л.Н., Сергoвская В.Д. и др. Неврологические синдромы при болезни Лайма у детей // Журн. невропатол. и психиатр. - 1994. - Т. 94. - № 3. - С. 3-6
13. Баженова О.П., Баженов А.Н., Гришкин И.Г. Особенности клинического течения клещевого энцефалита у детей // Новые технологии в педиатрии: Материалы конгресса педиатров России 19-21 апреля 1995 г. - М., 1995. - С. 90
14. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и др. Лабораторные методы исследования системы гемостаза. - Томск, 1980. - 215 с.
15. Банин В.В. Роль сосудистого эндотелия в патогенезе синдрома эндогенной интоксикации // Эндогенные интоксикации: Тез. Международного симпозиума 14-16 июня 1994 г. - Санкт-Петербург, 1994. - С. 10-17
16. Баринский И.Ф. Иммуностимуляторы в лечении и профилактике вирусных инфекций // Интерферон - 89: Сб. научн. тр. - М., 1989. - С. 105-107
17. Баркова Э.А. О влиянии специфического гамма-глобулина на формирование постинфекционного иммунитета при клещевом энцефалите // Клещевой энцефалит и вирусные геморрагические лихорадки: Тез. научной конференции. - Омск, 1963. - С. 29-31
18. Бахметьев Б. А. Влияние тироксина на отдельные этапы иммуногенеза // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Пермь, 1986. - 20 с.
19. Беловолова Р.А. Некоторые аспекты нейрогуморальной регуляции иммуногенеза // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Ростов-на-Дону, 1973.- 19 с.
20. Беляков Н.А., Малахова М.Я. Критерии и диагностика эндогенных интоксикаций // Эндогенные интоксикации: Тез. Международного симпозиума 14-16 июня 1994 г. - Санкт-Петербург, 1994. - С. 60-61

21. Боброва Л.В. К клинике клещевого энцефалита у детей // Современные проблемы нейроинфекций и цереброваскулярной патологии: Тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции. - Владивосток, 1991. С.7
22. Боброва Л.В. К вопросу о клинике болезни Лайма (боррелиоза) у детей // Современные проблемы нейроинфекций и цереброваскулярной патологии: Тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции. - Владивосток, 1991. - С. 55
23. Боднянская Н.Н., Баринова Н.Г., Костенко П.А. и др. Катамнез детей и подростков, перенесших клещевой энцефалит // Журн. невропат. и психиатр. - 1972. - Т.72. - Вып. 3. - С. 362-365
24. Бондаренко Е.С., Ширеторова Д.Ч., Зыков В.П. Современные подходы к патогенезу и реабилитации детей с заболеваниями нервной системы // Новые технологии в педиатрии: Материалы конгресса педиатров России 19-21 апреля 1995 г. - М., 1995. - С. 364
25. Борисов В.А., Дядюн С.Т., Муравская Л.В. Иммунологические сдвиги у больных менингоэнцефалитами, леченных реафероном // Иммунология и аллергология: Республиканский межведомственный сб. - Киев.: Здоров'я, 1989. - В. 23. - С. 93-95
26. Валуева Г.В. Возрастные особенности внутриклеточных превращений тиреоидных гормонов // Физиологический журнал. - Киев: Наукова думка. - 1984. - Т. 30. - № 2. - С. 207-212
27. Ванеева Г.Г. Отдаленные наблюдения за детьми, перенесшими клещевой энцефалит // Педиатрия. - 1969. - № 12. - С. 46-48
28. Верета Л.А., Захарычева Т.А., Николаева С.П. и др. Показатели иммунологической реактивности у больных клещевым энцефалитом при различных методах лечения // Вирусные инфекции: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1993. - С. 188-191
29. Верета Л.А., Захарычева Т.А., Николаева С.П. и др. Некоторые показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных клещевым энцефалитом при лечении специфическим иммуноглобулином // Актуальные во-

просы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 151-155

30. Волегова Г.М., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н. и др. Первые результаты изучения болезни Лайма в Пермской области // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 122-128

31. Волегова Г.М., Малиновская В.В., Устинова О.Ю. Рекомендации по применению препаратов генно-инженерного α -2-интерферона в лечении менингеальных форм клещевого энцефалита // Реаферон. Методические основы применения реаферона - человеческого рекомбинантного интерферона α -2В- белка: Сб. материалов научной конференции для врачей-практиков 25-29 января 1993 г. - Кольцово, 1993. - С. 55-62

32. Волегова Г.М., Рысинская Т.К., Леонтьев С.А. и др. Методические подходы к комплексной патогенетической терапии клещевого энцефалита // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 155-158

33. Волкова Л.И. Клиническая характеристика больных клещевым энцефалитом в сезон 1991 г. // Эпидемиология, клиника и профилактика вирусных инфекций: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1992. - С. 146-151

34. Волкова Л.И., Турова Е.Л., Серебренникова А.Б. Клинический опыт лечения острых форм клещевого энцефалита препаратом ридостин // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 145-151

35. Волкова Л.И., Левит А.Л., Голобородова Г.Г. Новое в лечении тяжелых форм острого клещевого энцефалита // "Доктор Лэндинг" - Уральский мед. научно-практический журнал. -Екатеринбург, 1996. - № 5. - С. 23-26

36. Воробьева Н.Н., Волегова Г.М., Шаклеин Г.В. и др. К проблеме природно-очаговых заболеваний в Пермской области // Мат-лы научно-практической конференции, посвященной 70-летию санитарно-эпидемиологической службы. - Пермь, 1992. - С. 132-133

37. Воробьева Н.Н., Ефимова Н.С., Стрекаловская Т.В. и др. Поражение кожи в ранней стадии болезни Лайма // Мат-лы научно-практической конференции, посвященной 70-летию санитарно-эпидемиологической службы. - Пермь, 1992. - С. 133-134
38. Воробьева Н.Н., Волегова Г.М., Ларионова Г.Г. и др. Нарушения гемостаза и микроциркуляции при болезни Лайма // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 81-86
40. Ганкина Н. Ю. Интерфероновый статус больных виллюйским хроническим энцефаломиелитом и его коррекция реафероном и индукторами реаферона // Дис... канд. мед. наук. - Красноярск, 1993. - 161 с.
41. Ганкина Н.Ю. Интерфероновый статус больных виллюйским хроническим энцефаломиелитом и его коррекция реафероном и индукторами реаферона // Автореф. дис... канд. мед. наук. - Томск, 1993. - 21 с.
42. Гаришина М.Ф. Структура гиперкинетических форм клещевого энцефалита в Пермской области // Клещевой энцефалит на Западном Урале. - Пермь, 1977. - С. 46-51
43. Гаришина М.Ф. Клиника эпилепсии Кожевникова // Клещевой энцефалит на Западном Урале. - Пермь, 1977. - С. 51-57
44. Гемограмма и иммунологические показатели у здоровых и больных детей: Учебное пособие. - Екатеринбург, 1996. - 44 с.
45. Герасимов В.К., Корнеева Э.П., Захарова Н.Г. и др. Динамика иммунологических изменений у больных неспецифическим язвенным колитом под влиянием лечения реафероном // Генетическая инженерия иммуномодуляторов и вакцинных препаратов: Сб. научн. тр. - Л., 1989. - С. 184-187
46. Герасимов Г.А. Лечение препаратами тироксина больных с заболеваниями щитовидной железы, зарубежный опыт и его использование в России // Проблемы эндокринологии. - 1996. - Т. 42. - № 1. - С. 30-33
47. Глинских Н.П., Федотова Т.Т., Перескокова И.Г. и др. Клиника и диагностика клещевого энцефалита: Методические рекомендации // "Доктор

Лэндинг” - Уральский научно-практический журнал. - Екатеринбург. - 1994. - № 2. - С. 21-24

48. Глухов Б.М. Сравнительное изучение терапевтической эффективности рибонуклеазы и противоэнцефалитного гамма-глобулина при клещевом энцефалите // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1968. - 23 с.

49. Глухов Б.М., Иерусалимский А.П., Салганик Р.И. Лечение клещевого энцефалита рибонуклеазой // Журн. невропат. и психиатр. - 1968. - Т.68. - Вып.3. - С. 361-365

50. Глухов Б.М. Сравнительная эффективность рибонуклеазы и противоэнцефалитного γ -глобулина при клещевом энцефалите // Клин. мед. - 1971. - Т. 49. - № 5. - С. 44-50

51. Глухов Б.М., Иерусалимский А.П., Салганик Р.И. Терапевтическое действие рибонуклеазы при клещевом энцефалите // Органосклерозы (патогенез, клиника, терапия): Тр. Новосибирского мед. ин-та. - Новосибирск, 1973. - Т.73. - С. 296-305

52. Глухов Б.М. Митрохина Л.А. Опыт этиотропного лечения клещевого энцефалита у детей // Журн. невропат. и психиатр. - 1977. - Т.77. - Вып. 2. - С. 178-182

53. Глухов Б.М., Маленко З.Л., Ганина Н.В. и др. Защитная функция нуклеаз при нейроинфекциях у детей // Новые методы диагностики, лечения заболеваний и менеджмента в здравоохранении: Тез. докл. научно-практической конференции 26-27 марта 1992 г. - Новосибирск, 1992. - С. 68-71

54. Горизонтов П.Д. Гомеостаз. - М., 1981. - С. 5-28

55. Готовцева Е.П., Ершов Ф.И. Интерфероновый статус как объективный показатель роли системы интерферона в норме и патологии // Интерферон - 89: Сб. научн. тр. - М., 1989. - С. 140-143

56. Грищенко Н.Р. Исследования электропроводности кожи у здоровых детей и при клещевом энцефалите // Мат-лы 15-ой итоговой научной конференции: Тр. ин-та. - Пермь, 1972. - Т. 110. - С. 162-163

57. Гулина Т.И. О некоторых факторах неспецифической иммунобиологической реактивности организма у больных со стертой формой клещевого энцефалита // Журн. невропатол. и психиатр. - 1972. - Т.72. - Вып.3. - С. 354-356
58. Гуляева С.Е., Васильев Ф.И., Леонова Г.Н. и др. Особенности клещевого энцефалита в Приморском крае // Современные проблемы нейроинфекций и цереброваскулярной патологии: Тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции 25-26 сентября 1991 г. - Владивосток, 1991.- С.3
59. Дадиева М.А., Зинченко А.П., Шипицина Л.М. и др. Этапное лечение менингитов у детей // Вопр. охраны материнства и детства. - 1982. - № 10. - С. 30-33
60. Даутова Р.З. Двухволновое течение клещевого энцефалита // Клещевой энцефалит на Западном Урале. - Пермь, 1977. - С. 19-24
61. Дворецкая С.А., Кузнецов В.П., Беляев Д.Л. и др. Лечение хронических персистирующих гепатитов лейкоинфероном // Вирусные инфекции: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1993. - С. 260-265
62. Деконенко Е.П., Полякова Т.Г., Иванова Л.А. и др. Иммуноглобулины спинно-мозговой жидкости и крови при острых нейроинфекциях // Журн. невропатол. и психиатр. - 1988. - Вып.2. - С. 7-10
63. Деконенко Е.П., Уманский К.Г. Вопросы клинической дифференциации клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита. - Иркутск, 1990. - С. 112-113
64. Деконенко Е.П., Уманский К.Г., Куприянова Л.В. и др. Полиморфизм клинических проявлений при Лайм-боррелиозе // Клини. мед. - 1991. - Т.69. - № 4. - С. 68-70
65. Дементьева Г.М., Кешищян Е.С., Мешкова Е.Н. и др. Включение реаферона в курс терапии хламидийной инфекции у недоношенных новорожденных детей // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов: Сб. научн. тр. - М., 1990. - С. 25-26

66. Джумиго П.А., Малиновская В.В., Денисов Л.А. Включение реаферона в курс терапии больных простым рецидивирующим герпесом // Интерферон - 89: Сб. научн. тр. - М., 1989. - С. 165-168
67. Джумиго П.А., Семенова Т.Б. Применение реаферона и антиоксидантов как комплексный метод лечения простого рецидивирующего герпеса // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов: Сб. научн. тр. - М., 1990. - С. 29-30
68. Диспансерное наблюдение и реабилитация детей, перенесших инфекционные заболевания // Детские инфекционные болезни. Ч. 1.: Руководство. - Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 1992. - С.391-397
69. Длин В.В., Маркарян А.С., Пронин А.В. и др. Первый опыт использования α -реаферона для лечения гломерулонефрита, ассоциированного с НВ-вирусной инфекцией у детей // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов: Сб. научн. тр. - М., 1990. - С. 31
70. Дроздов В.Н., Мысливец Ю.Э. Системный клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) у детей // Актуальные проблемы острых инфекций и инвазий человека: Тез. докл. научно-практической конференции. - Кемерово-Киров, 1990. - С. 67-70
71. Дуринова Л.П., Кветкова Э.А., Жуковская Л.Ф. Содержание плазменных иммуноглобулинов у больных клещевым энцефалитом на фоне специфической терапии // Природноочаговые болезни человека (вопросы лабораторной диагностики, эпидемиологии и профилактики: Сб. научн. тр. - Омск, 1982. - С. 63-71
72. Ерман Б.А., Конев В.П., Ройхель В.М. Вирусные инфекции нервной системы (патологическая анатомия, патогенез, диагностика). - Екатеринбург: ИПП "Уральский рабочий", 1996. - 72 с.
73. Ершов Ф.И., Новохацкий В.С. Интерферон и его индукторы. - М.: Медицина, 1980. - 174 с.

74. Ершов Ф.И., Готовцева Е.П. Взаимодействие системы интерферона с нервной и эндокринной системами // Интерферон - 89: Сб. научн. тр. - М., 1989. - С. 12-16
75. Ершов Ф.И., Тазулахова Э.Б. Иммуномодулирующие свойства индукторов интерферона // Антибиотики и химиопрепараты. - 1989. - № 4. - С. 270-276
76. Ершов Ф.И. Интерферон и его индукторы как противовирусное средство широкого спектра действия // Первый Российский национальный конгресс "Человек и лекарство". - М., 1992. - С. 288
77. Жарова Н.В. Состояние иммунного статуса у больных Лайм-боррелиозом // Актуальные вопросы медицинской биотехнологии: Мат-лы научной конференции, посвященной 85-летию Томского НИИ сывороток и вакцин НПО "Вирион". - Томск, 1991. - Ч.2. - С. 108-110
78. Жуковский М.А. Детская эндокринология. - М.: Медицина, 1982.-448 с.
79. Журина Е.В., Сатыбалдиева Ж.А., Курманова К.Б. Изменение функции активных фагоцитов у больных бруцеллезом под влиянием реаферона // Мат-лы 5-го объединенного съезда гигиенистов, эпидемиологов, микробиологов, паразитологов и инфекционистов Казахстана. - Т.6. - " Иммунодиагностика". - Алма-Ата, 1991. - С. 31-32
80. Загромов Е.Ю., Ильинский Н.Н., Лепехин А.В. Влияние α_2 - рекомбинантного интерферона на активность нормальных киллеров больных клещевым энцефалитом // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 100
81. Загромов Е.Ю. Цитогенетические и иммунологические изменения у больных клещевым энцефалитом // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1991. - 23 с.
82. Заломаев Я.Ф., Иерусалимский А.П. Клинико - эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита у жителей города // Природноочаго-

- вые инфекции в районах народнохозяйственного освоения Сибири и Дальнего Востока: Республ. сб. научн. работ. - Омск, 1983. - С. 57-59
83. Захарычева Т.А. Клиническая характеристика эффективности специфической терапии при клещевом энцефалите в Хабаровском крае // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Пермь, 1993. - 18 с.
84. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. - М.: Медицина, 1982. - 432 с.
85. Змызгова А.В. Итоги применения препаратов ИФНа в комплексном лечении больных острым и хроническим гепатитом В // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов: Сб. научн. тр. - М., 1990. - С. 42-43
86. Зотов А.В. Отдаленные последствия клещевого энцефалита // Клещевой энцефалит на Западном Урале. - Пермь, 1977. - С. 36-38
87. Иванов К.С., Антонов В.С., Русальчук В.В. и др. Этиотропная терапия клещевого боррелиоза (болезни Лайма) // Клин. мед. - 1994. - Т.72. - № 4. - С. 60-61
88. Ильина Н.С., Лесняк О.М., Серов С.А. Неврит лицевого нерва - характерное проявление Лайм-боррелиоза // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 261-265
89. Караванов А.С., Бычкова М.В., Пиванова Г.П. Региональные особенности заболеваемости клещевым энцефалитом // Актуальные проблемы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - М., 1985. - С. 57-58
90. Карпов С.П., Федоров Ю.В. Иммунология клещевого энцефалита. - Томск: Изд-во Томского ун-та, 1969. - 184 с.
91. Касали Р., Перри Л.Х., Ламберт Р.Х. Иммунные комплексы и повреждение тканей // Иммунологические аспекты инфекционных заболеваний. - М.: Медицина, 1982. - С. 334-335
32. Кветкова Э.А., Подойникова Е.В. Формирование активного иммунитета у больных клещевым энцефалитом, леченных специфическим челове-

ским гамма-глобулином // Вопросы инфекционной патологии. - Омск, 1970. - В.2. - С.211-214

93. Кветкова Э.А. Вирусологические и иммунологические аспекты патогенеза клещевого энцефалита // Дисс... докт. мед. наук. - Омск, 1984. - 417 с.

94. Кветкова Э.А., Пиценко Н.Д., Илюшенко Л.П. и др. К вопросу о персистенции вируса клещевого энцефалита у больных с хроническими формами инфекции // Природноочаговые болезни человека. - Омск, 1985. - С. 38-43

95. Кешищян Е.С., Малиновская В.В. Использование рекомбинантного α -2-интерферона в свечах (виферона) в качестве иммуномодулятора при лечении вирусных и бактериальных заболеваний у новорожденных // Реаферон. Методические основы применения реаферона-человеческого рекомбинантного интерферона α -2В- белка: Сб. мат-лов научной конференции для врачей-практиков 25-29 января 1993 г. - Кольцово, 1993. - С. 66-68

96. Кинго З.Н., Ильин П.С., Виноградова Е.В. Показатели клеточного иммунного ответа у здоровых лиц при аэрозольном и интраназальном введении реаферона // Реаферон. - Л., 1988. - С. 20-23

97. Клиническая оценка показателей периферической крови и иммунного статуса детей // Методические рекомендации. Екатеринбург, 1993. - 35 с.

98. Коваленко В.Н., Кравчук Л.Н., Короткевич Н.А. Клещевой боррелиоз - новая нозологическая форма в Кузбассе // Сб. научн. тр. - Кемерово, 1993. - С. 109-113

99. Козлова С.Н. Клиника, иммунонейроэндокринный гомеостаз, гормональная терапия и реабилитация острых нейроинфекций у детей // Автореф. дисс... докт. мед. наук. - Екатеринбург, 1993. - 70 с.

100. Козловский М.М., Виноград И.А., Ершов Ф.И. Поиски оптимальных схем применения индукторов интерферона // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов: Сб. научн. тр. - М., 1990. - С. 49-50

101. Кокорева Л.Н., Змызгова А.В., Шалыгина Н.Б. Клинико-иммунологическая оценка терапевтической эффективности препаратов

- альфа-интерферона у больных хроническими активными формами гепатита В // Вирусные инфекции: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1993. - С. 253-260
102. Колчанова Л.П., Гурбо Г.Д., Щербаков С.В. и др. Болезнь Лайма в Тюменской области // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 128-133
103. Кондратьева М.Л., Ратнер Г.М., Портнягина Л.К. и др. Изучение иммунного статуса больных клещевым энцефалитом с помощью набора иммунореагентов для определения субпопуляций лимфоцитов человека // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1989. - № 11. - С. 61-64
104. Конев В.П., Тулакина Л.Г., Полищук Т.И. и др. Морфогенез инкубационного периода клещевого энцефалита: роль сосудов микроциркуляторного русла мозга, выделение вирусной РНК // Эпидемиология, клиника и профилактика вирусных инфекций: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1992. - С. 151-158
105. Конев В.П. Межорганные взаимоотношения в морфогенезе острого клещевого энцефалита // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 136-141
106. Конев В.П., Полищук Т.И., Кветкова Э.А. и др. Патоморфология желудочковой системы при остром клещевом энцефалите в эксперименте // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 141-145
107. Коренберг Э.И. Проблема болезни Лайма в России // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 13-31
108. Коренберг Э.И. Болезнь Лайма // Мед. паразитология и паразитарные болезни. - 1993. - № 3. - С. 48-51
109. Корж Г.С., Кабаева О.А., Антонов Д.В. и др. Клинико - эпидемиологическая характеристика острого периода системного клещевого боррелиоза у детей Пермской области // Актуальные вопросы клинической педиат-

рии, акушерства и гинекологии: Мат-лы 2-ой научной конференции 23-24 ноября 1993 г. - Киров, 1993. - С. 215-216

110. Корж Г.С., Кабаева О.А., Миридонов Т.В. и др. Патоморфоз острого клещевого энцефалита у детей в Пермской области // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 127-132

111. Корнеева Е.К., Шхинек Э.К. Гормоны и иммунная система. - Л.: Наука, 1988. - 251 с.

112. Корнеева Е.П., Захарова Н.Г., Кинго З.Н. и др. Реаферон: переносимость, безвредность, противовирусная активность, средство экстренной профилактики гриппа и других ОРЗ // Химиотерапия и химиопрофилактика гриппа и ОРЗ: Сб. научн. тр. - Л., 1990. - С. 114-118

113. Кравчук Л.Н. Поражение периферической нервной системы при клещевом боррелиозе // Автореф. дис... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1989. - 19 с.

114. Кравчук Л.Н. Клинико-иммунологические сопоставления при сочетанной инфекции Лайм-боррелиоза и клещевого энцефалита у детей // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 99-106

115. Кравцов Ю.И., Селиверстова Г.А. Состояние вегетативного гомеостаза в остром периоде клещевого энцефалита у детей // Современные проблемы нейроинфекций и цереброваскулярной патологии: Тез. докл. Всероссийской научно-практической конференции 25-26 сентября 1991 г. - Владивосток, 1991. - С.10-11

116. Кузнецов Н.Н., Вершинина Г.А., Аболина Т.Б. и др. Патофизиологические аспекты формирования синдрома эндогенной интоксикации у детей с инфекционными и соматическими заболеваниями // Эндогенные интоксикации: Тез. Международного симпозиума 14-16 июня 1994 г. - Санкт-Петербург, 1994. - С. 36

117. Кузнецов Н.Н., Уфимцева Л.А., Вершинина Г.А. Лабораторные методы оценки тяжести эндогенной интоксикации в динамике патологическо-

го процесса у детей // Эндогенные интоксикации: Тез. Международного симпозиума 14-16 июня 1994 г. - Санкт-Петербург, 1994. - С. 74-75

118. Кузнецов Н.Н., Егоров В.М., Девайкин Е.В. и др. Клинико-лабораторная диагностика и интенсивная терапия синдрома эндогенной интоксикации у детей с полиорганной недостаточностью // Анестезия и интенсивная терапия при травме. Гипоксия, эндотоксемия и методы их коррекции: Тез. докл. 10-ого Всероссийского пленума правления о-ва и федерации анестезиологов и реаниматологов 15-17 июня 1995 г. - Н.Новгород, 1995. - С. 142

119. Кузнецов Н.Н., Девайкин Е.В., Егоров В.М. и др. Синдром эндогенной интоксикации при критических состояниях у детей раннего возраста. Новые диагностические и прогностические возможности // "Доктор Лэндинг" - Уральский мед. научно-практический журнал. - Екатеринбург, 1996. - № 1. - С. 35-40

120. Кузник Б.И., Васильев Н.В., Цыбиков Н.Н. Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая резистентность организма. -М.: Медицина, 1989. - 320 с.

121. Кузьев Р.З., Ярошенко Л.К., Минаева В.М. и др. Понижение гуморального иммунитета к вирусу клещевого энцефалита у населения Западного Урала // Мед. паразитология и паразитарные болезни. - 1992. - № 1. - С. 37-39

122. Кузьмина Н.Н., Щербакова М.Ю., Малиновская В.В. и др. Реаферон в комплексной терапии ЮРА (предварительные результаты) // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов: Сб. научн. тр. - М., 1990. - С. 63-64

123. Кульберг А.Я. Регуляция иммунного ответа. - М.: Медицина, 1986. - 224 с.

124. Куфко И.Т., Лесняк О.М. Клиника и течение подострого Лайм-боррелиоза // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 265-270

125. Лайковская Е.Э., Лесняк О.М., Волкова Л.И. и др. Микст-инфекция Лайм-боррелиоза и клещевого энцефалита // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 93-99
126. Лайковская Е.Э., Лесняк О.М. Текущие рекомендации по лечению клещевой мигрирующей эритемы - маркера ранней стадии Лайм-боррелиоза // "Доктор Лэндинг" - Уральский мед. научно-практический журнал. - Екатеринбург, 1996. - № 3. - С.24-28
127. Лаймовская болезнь (клещевой боррелиоз) // Методические рекомендации. М., 1991. - 26 с.
128. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. - М.: Наука, 1990. - 224 с.
129. Лесняк О.М., Лайковская Е.Э., Чарнис М.Я. и др. Клинический спектр болезни Лайма в Свердловской области // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 74-81
130. Лесняк О.М. Эпидемиология и клиника Лайм-боррелиоза в Свердловской области // "Доктор Лэндинг" - Уральский мед. научно-практический журнал. -Екатеринбург, 1994. - № 1. - С. 12-15
131. Лесняк О.М. Факторы риска развития Лайм-боррелиоза // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 258-261
132. Лесняк О.М. Болезнь Лайма // Детские инфекционные болезни: Руководство. Ч.3, кн.1. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та. - 1994. - С. 34-50
133. Лесняк О.М., Пономарев Д.Н., Волкова Л.И. и др. Некоторые аспекты эпидемиологии Лайм-боррелиоза в Свердловской области // Мед. паразитология. - 1995. - № 1. - С. 7-10
134. Лещинская Е.В., Мартыненко И.Н. Исходы острых энцефалитов у детей // Острые вирусные энцефалиты у детей. - М.: Медицина, 1990. - С. 238
135. Лопаткин Н.А., Лопухин Ю.М. Эфферентные методы в медицине. - М.: Медицина, 1989. - 220 с.

136. Лопухин Ю.М. Эфферентная терапия // Эфферентная терапия. - 1995. - Т.1. - № 1. - С. 5-7
137. Лысковцев М.М., Сергеевич Е.А. Терапевтическая эффективность нового противознцефалитного иммуноглобулина // Клин. мед. - 1973. - № 5. - С. 64-67
138. Любимова Н.Б., Леонова Г.Н., Мураткина С.М. и др. Действие иммуномодуляторов при экспериментальном остром клещевом энцефалите // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 115-117
139. Ляшенко В.А. Макрофаги в инфекционном процессе // Иммунология. - 1995. - № 4. - С. 48-52
140. Магазаник С.С. Клиника клещевого энцефалита в Свердловской области и лечение остаточных явлений физическими факторами // Автореф. дисс... докт. мед. наук. - Свердловск. - 1962. - 34 с.
141. Макаров А.Ю. Клиническая ликворология. - Л.: Медицина, 1984.-216 с.
142. Максимович М.Б. Противовирусная функция сывороточных и экзогенных нуклеаз // Автореф. дис... докт. мед. наук. - Л., 1988. - 40 с.
143. Малахова М.Я., Оболенский С.В., Соломенников А.В. и др. Метаболический статус организма: метод регистрации, клиническое использование и интерпретация результатов // Экстремальные состояния и постреанимационная патология. - Новосибирск, 1989. - С. 89-91
144. Малашиха Ю.А. Иммунный барьер мозга (иммунология и иммунопатология спинномозговой жидкости). - М.: Медицина, 1986. - 160 с.
145. Малов В.Н., Пак С.Г. Медико-биологические аспекты интоксикации в инфекционной патологии // Тер. архив. - 1992. - № 11. - С. 7-11
146. Малиновская В.В. Обоснование и разработка принципов рационального применения препаратов интерферонов у детей раннего возраста при инфекционной патологии вирусной и бактериальной природы // Тез. 17-ого

съезда Всесоюзного общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов. - Алма-Ата, 1989. - С. 225-226

147. Малиновская В.В. Онтогенез системы интерферона и принципы применения интерферонов в педиатрической практике // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов: Сб. научн. тр. - М., 1990. - С. 70-71

148. Мартыненко И.Н., Лещинская Е.В., Леонтьева И.Я. и др. Исходы острых вирусных энцефалитов у детей по данным катамнестического наблюдения // Журн. невропатол. и психиатр. - 1991. - Т. 91. - Вып. 2. - С. 37-40

149. Марусанов В.Е., Михайлович В.А., Петраш В.В. и др. Детоксикация в комплексной интенсивной терапии больных с полиорганной недостаточностью // Вестн. хирургии им. Грекова. - 1991. - № 4. - С. 104-108

150. Матющенко А.А., Рудакова С.А. Природные очаги болезни Лайма в отдельных ландшафтных зонах Западной Сибири // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 133-137

151. Махонова Л.А., Гаврилова И.Е., Маякова С.А. и др. Сравнительные результаты применения препаратов альфа-интерферона в программе лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // Современные аспекты применения интерферонов и других иммуномодуляторов: Сб. научн. тр. - М., 1990. - С. 73

152. Маянский А.Н. Современная эволюция идеи И.И.Мечникова о внутрисосудистом воспалении // Иммунология. - 1995. - № 4. - С. 8-14

153. Мейерова Р.А. К вопросу о своеобразии проявления прогрессирующих форм клещевого энцефалита в Приангарье // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 117-118

154. Мельников В.Г., Андреева Е.А., Игнатьева И.И. Оценка результатов лабораторной диагностики клещевого энцефалита в Екатеринбурге в эпид-

сезон 1993 г. // "Доктор Лэндинг" - Уральский мед. научно-практический журнал. - Екатеринбург. - 1994. - № 2. - С. 17-20

155. Меркулова Л.Н. Клинико - иммунологические показатели у больных гриппом при лечении реафероном // Дисс... канд. мед. наук. - М., 1994. - 151 с.

156. Меркулова Л.Н. Клинико - иммунологические показатели у больных гриппом при лечении реафероном // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1994. - 36 с.

157. Мешкова Е.Н., Кешищян Е.С., Кархан Н.М. и др. Реаферон при пневмонии хламидийной этиологии у недоношенных детей // Интерферон - 89: Сб. научн. тр. - М., 1989. - С. 161-164

158. Мотеюнас Л.И., Коренберг Э.И., Дауетас С.В. и др. Первые результаты изучения природной очаговости болезни Лайма в Литве // Всесоюзная конференция по природной очаговости болезней 10-12 октября 1989 г.: Тез. докл. - Новосибирск, 1989. - С. 108-109

159. Муляр Н.Ф., Карпюк В.А., Борисов В.А. Особенности клещевого энцефалита в Иркутской области // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 118-119

160. Муляр Н.Ф., Карпюк В.А., Маркевич А.А. и др. Клещевой весенне-летний энцефаломиелит в Иркутской области // Вирусные инфекции: Республиканский сб. научн. тр. - Свердловск, 1991. - С. 100-103

161. Мысливец Ю.Э. Клещевой энцефалит у детей // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Кемерово, 1975. - 17 с.

162. Наволокин О.В., Субботина Л.С., Хотетицкий В.Я. Использование прямого иммуноферментного метода для индикации и идентификации вируса клещевого энцефалита // Природно-очаговые болезни человека. - Омск, 1985. - С. 45-50

163. Наровлянский А.Н., Амченкова А.М., Хесин Я.Е. Интерферон - специфические рецепторы клеточной поверхности // Интерферон - 89: Сб. научн. тр. - М., 1989. - С. 58-63
164. Неговский В.А., Закс И.О. Эндогенная интоксикация в патогенезе постреанимационной болезни // Патол. физиология и эксперим. терапия. - 1987. - № 3. - С. 11-14
165. Нехорошкова З.М., Цыплаков Д.Э., Цыплакова А.В. и др. Гистологическая оценка влияния РНКазы *Bacillus intermedius* на органы иммуногенеза лабораторных животных // Биологические науки. - 1992. - № 4. - С. 80-86
166. Оберт А.С. Сравнительная характеристика течения клещевого энцефалита у детей (по материалам Алтайского края) // Вопр. охраны материнства и детства. - 1981. - № 12. - С. 25-27
167. Оберт А.С., Хильчук В.П., Дроздов В.Н. Состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных клещевым энцефалитом // Актуальные проблемы острых инфекций и инвазий человека: Тез. докл. к научно-практической конференции. - Кемерово - Киров, 1990. - С. 63-65
168. Оболенский С.В., Малахова М.Я. Лабораторная диагностика интоксикаций в практике интенсивной терапии // Учебное пособие для врачей-слушателей. - Санкт-Петербург, 1995. - 15 с.
169. Окулова Н.М. Причины разной тяжести течения клещевого энцефалита у человека. Экологические аспекты. - Иваново, 1994. - 108 с.
170. Орловский В.Г., Бармин В.С., Беспалов В.С. Применение реаферона в комплексном лечении клещевого энцефалита // Реаферон. Методические основы применения реаферона - человеческого рекомбинантного интерферона α -2В- белка: Сб. мат-лов научной конференции для врачей-практиков 25-29 января 1993 г. - Кольцово, 1993. - С. 63-65
171. Острые нейроинфекции у детей // Руководство для врачей. - Л.: Медицина, 1986, 320 с.
172. Падалян Л.О., Кравчук Л.Н., Беляева И.А. Особенности клиники начального периода микст-инфекции клещевого энцефалита и болезни Лайма

в Кемеровской области // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 86-93

173. Панов А.Г. Клещевой энцефалит. - Л. : Медгиз, 1956. - 282 с.

174. Панов А.Г., Ильенко В.И., Команденко Н.И. Некоторые патогенетические механизмы прогрессивных форм клещевого энцефалита // Журн. невропат. и психиатр. - 1977. - Т.77. - Вып. 2. - С. 161-166

175. Переходова С.К., Дуринова Л.П., Шматко В.Г. и др. Формирование гуморального иммунного ответа и гиперчувствительности замедленного типа у больных клещевым энцефалитом, леченных специфическим гомологичным гамма-глобулином // Природноочаговые болезни человека (вопросы лабораторной диагностики, эпидемиологии и профилактики: Сб. научн. тр. - Омск, 1982. - С.56-61

176. Петров Р.В. Иммунология. - М.: Медицина. - 1987. - 416 с.

177. Пиванова Г.П., Бычкова М.В., Сарманова Е.С. и др. Анализ факторов, влияющих на оценку серологических реакций при постановке диагноза клещевой энцефалит // Клещевой энцефалит и вирусные геморрагические лихорадки: Тез. научн. конференции. - Омск, 1963. - С. 103-104

178. Пиванова Г.П., Виноградова И.В., Караванов А.С. и др. Иммуноферментная тест-система в диагностике клещевого энцефалита // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 105-106

179. Пиценко Н.Д., Кветкова Э.А., Коренберг Э.И. и др. Серологическая верификация болезни Лайма в Омской области // Всесоюзная конф. по природной очаговости болезней 10-12 октября 1989 г.: Тез. докл. - Новосибирск, 1989. - С. 124-125

180. Пиценко Н.Д., Кветкова Э.А., Илюшенко Л.П. и др. Персистенция вируса и вирусной РНК у больных клещевым энцефалитом // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энце-

фалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 121-122

181. Погодина В.В., Ларина Г.И. Принципы иммунотерапии нейровирусных инфекций и их использование при остром и хроническом клещевом энцефалите // Актуальные проблемы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - М., 1985. - С. 78-79

182. Погодина В.В., Фролова М.П., Ерман Б.А. Хронический клещевой энцефалит. Этиология, иммунология, патогенез. - Новосибирск: Наука, 1986. - 233 с.

183. Погодина В.В., Левина Л.С., Фролова Т.В. и др. Традиционные и нетрадиционные направления экспериментальной терапии клещевого энцефалита // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 122-124

184. Подоплекина Л.Е., Лаптакова Л.М., Морякин А.В. и др. Эффективность иммуноферментного анализа в диагностике клещевого энцефалита // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 106-107

185. Портнягина Е.В., Лепехин А.В., Саратиков А.С. и др. Использование 4-йодантипирина для лечения клещевого энцефалита // Актуальные проблемы вакцинопрофилактики: Тез. докл. научно-практической конференции 15-16 мая 1996 г. - Екатеринбург, 1996. - С. 29

186. Рейс Б.А., Соколова Т.Ф., Чернышев А.К. Эндотоксикоз и система иммунитета при критических состояниях // Эндогенные интоксикации: Тез. Международного симпозиума 14-16 июня 1994 г. - Санкт-Петербург, 1994. - С. 47

187. Рейчук Е.А., Чернуха Ю.Г., Петров Е.М. Болезнь Лайма в Калининградской области // Всесоюзная конф. по природной очаговости болезней 10-12 октября 1989 г.: Тез. докл. - Новосибирск, 1989. - С. 135-136

188. Ренов С.Г., Агафонова Г.В. О случаях заболеваний весенне-летним клещевым энцефалитом с алиментарным путем заражения // Вирусные инфекции: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1993. - С. 172-174
189. Розман Г.М. Сравнительная характеристика клиники клещевого энцефалита при разных путях инфицирования // Клещевой энцефалит на Западном Урале. - Пермь, 1977. - С. 34-36
190. Рысинская Т.К. Сравнительная оценка эффективности некоторых методов лечения клещевого энцефалита // Автореф. дис... канд. мед. наук. - Л., 1989. - 21 с.
191. Рысинская Т.К., Устинова О.Ю., Леонтьев С.А. и др. Комплексный подход к прогностической оценке клещевого энцефалита на ранних этапах развития // Иммунологические реакции в диагностике, профилактике и эпидемиологическом надзоре за инфекционными болезнями: Сб. научн. тр., Пермь, 1991. - С. 33-37
192. Рычков А.А. Структурные эквиваленты инвазии вирусов клещевого энцефалита в лимфоидных органах // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Челябинск, 1992. - 24 с.
193. Рябов В.И., Мотырева А.И., Оленев О.Г. Состояние иммунной реактивности и естественной резистентности у больных клещевым энцефалитом // Природноочаговые болезни человека: Респ. сб. научн. тр. - Омск, 1990. - С. 42-47
194. Саганова Л.Г. Оценка состояния гемостаза при клещевом энцефалите по данным тромбозластографии // Актуальные проблемы природноочаговых инфекций: Межвузовский сб. научн. работ. - Горький, 1988. - С. 68-72
195. Садыков Т.Т. Особенности гемодинамики мозга (по данным РЭГ) у больных клещевым энцефалитом // Современные проблемы нейроинфекций. - Владивосток, 1991. - С. 138-139
196. Семенов Б.Ф., Гаврилов В.И. Иммунопатология при вирусных инфекциях. -М.: Медицина, 1976. - 176 с.

197. Семенов В.А., Коваленко В.Н. Использование гепарина и Т-активина при клещевом энцефалите // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 124-125
198. Семенов В.Н. Современные возможности профилактики и лечения синдрома эндогенной интоксикации // Анестезия и интенсивная терапия при травме. Гипоксия, эндотоксемия и методы их коррекции: Тез. докл. 10-ого Всероссийского пленума правления о-ва и федерации анестезиологов и реаниматологов 15-17 июня 1995 г. - Н.Новгород, 1995. - С. 154
199. Сергеев Ю.В., Лесишьева О.Н. К оценке иммунологического статуса больных Лайм-боррелиозом // Патогенез и терапия кожных и венерических заболеваний: Тез. докл. 2-ого съезда дерматологов и венерологов республики Беларусь, 1-2 октября 1992 г., г. Могилев. - Минск, 1992. - С. 165-166
200. Сидельников В.М., Жалко-Титаренко В.Ф. Кислотно-щелочное равновесие и принципы его нарушений // Неотложная помощь в педиатрии. - Киев: Здоров'я, 1977. - С. 12-20
201. Симбирцев С.А., Беляков Н.А. Патофизиологические аспекты эндогенных интоксикаций // Эндогенные интоксикации: Тез. Международного симпозиума 14-16 июня 1994 г. - Санкт-Петербург, 1994. - С. 5-9
202. Сичко Ж.В. Методика лечения РНК-зой серозных менингитов у детей // Педиатрия. - 1969. - № 12. - С. 42-45
203. Скрипникова И.А., Ананьева Л.П., Барскова В.Г. Ревматические проявления болезни Лайма // Тез. докл. 4-го Всесоюзного съезда ревматологов 9-11 октября 1991 г. - Минск, 1991. - С. 64-65
204. Скрипникова И.А., Самсонов М.Ю., Насонов Е.Л. и др. Антитела к возбудителю болезни Дайма у больных миокардитом и дилатационной кардиомиопатией // Клин. мед. - 1993. - Т.71. - № 2. - С. 38-41
205. Смирнов Ю.К., Владимирова В.В., Уманский К.Г. О лечении больных кольцевидной эритемой, возникающей после присасывания клеща // Журн. невропатол. и психиатр. - 1977. - Т.77. - Вып.2. - С. 182-183

206. Смородинцев А.В., Иовлев В.И., Степанов А.И. Интерферон // Итоги науки и техники ВИНМИ "Вирусология". - М. - 1987. - Т. 13. - 154 с.
207. Справочник педиатра. - Ташкент: Медицина, 1984. - 686 с.
208. Соловьев В.Д., Бектемиров Т.А. Интерферон в теоретической и практической медицине. - М., 1970. - 272 с.
209. Сорокина М.Н., Кузнецова Р.И., Зинченко А.П. и др. Клещевой энцефалит у детей в разных географических зонах // Актуальные проблемы медицинской вирусологии. - М., 1985. - С. 232-233
210. Сорокина М.Н., Зинченко А.П., Дадиомова М.А. и др. Особенности течения клещевого энцефалита у детей // Клещевой энцефалит: Тр. ин-та им. Пастера. - Л., 1989. -Т.65 - С. 66-70
211. Суздальницкая Э.М., Митрохина Л.А. Некоторые особенности течения клещевого энцефалита у детей // Природноочаговые болезни человека (вопросы лабораторной диагностики, эпидемиологии и профилактики: Сб. научн. тр. - Омск, 1982. - С. 76-79
212. Субботин А.В. Хронический клещевой энцефалит и дифференцируемые с ним заболевания // Автореф. дисс... докт. мед. наук. - М., 1992. - 50 с.
213. Субботина Л.С., Пенъевская Н.А., Матюхина Л.В. и др. Динамика формирования иммунных комплексов, циркулирующих в крови и локализованных в ткани мозга, при экспериментальном клещевом энцефалите в условиях пассивной иммунизации // Природноочаговые болезни человека: Республ. сб. научн. работ. - Омск, 1985. - С. 29-37
214. Субботина Л.С., Белявская Н.А., Матюхина Л.В. и др. Возможность персистенции вируса в условиях пассивной иммунизации // Актуальные проблемы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - М., 1985. - С. 90-91
215. Сысолятин В.А., Селютина И.А., Караванов А.С. Особенности иммунного ответа у больных клещевым энцефалитом // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 125-126

216. Тарашкевич З.Ш., Виноградова Т.Ф., Лаврухина Л.А. и др. Использование реаферона в терапии рецидивирующего герпетического стоматита у детей // Герпесвирусные инфекции (диагностика и лечение): Сб. научн. тр. - М., 1990. - С. 166-169
217. Таточенко В.К. Антибиотико- и химиотерапия инфекций у детей // Справочник. - М.: Изд-во Остоженка инвест, 1996. - 112 с.
218. Терпиловская О.Н., Третьяк Т.М., Зелепуга Е.А. Проникновение панкреатической рибонуклеазы через гематоэнцефалитический барьер в паренхиму мозга // Вопр. медицинской химии. - 1993. - № 5. - С. 41-43
219. Троп И.Е., Кантер В.М., Казанцева С.И. и др. О применении рибонуклеазы при лечении больных клещевым энцефалитом // Сов. медицина. - 1971. - № 3. - С. 104-107
220. Тулакина Л.Г., Конев В.П., Полищук Т.И. и др. Ультраструктурная патология лимфатических узлов при клещевом энцефалите // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 132-136
221. Уманский К.Г. К патогенезу прогрессивных форм клещевого энцефалита // Журн. невропат. и психиатр. - 1977. - Т.77. - Вып.2. - С. 166-171
222. Уманский К.Г., Деконенко Е.П. Полиморфизм и патогенетическое единство клинических форм клещевого энцефалита // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 126-127
223. Усков А.Н. Клинико - иммунологическая характеристика болезни Лайма в Северо-Западном регионе России // Автореф. дис... канд. мед. наук. - Санкт-Петербург, 1993. - 19 с.
224. Устинова О.Ю., Мисенжников А.В. Динамика интерферонообразующей реакции лейкоцитов у больных клещевым энцефалитом при лечении реафероном // Актуальные проблемы прикладной иммунологии, биотехно-

- логии, производства бактериальных препаратов: Тез. докл. научн. конференции Пермского ин-та вакцин и сывороток. - Пермь, 1988. - С. 189-190
225. Устинова О.Ю. Состояние системы интерферона и динамика некоторых ее показателей при различных клинических вариантах течения клещевого энцефалита // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 119-123
226. Устинова О.Ю., Волегова Г.М., Соловьева М.Н. и др. Динамика активности естественных киллеров у больных с различными клиническими вариантами клещевого энцефалита // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 123-127
227. Устинова О.Ю. Система интерферона при менингеальной форме клещевого энцефалита, влияние интерферонотерапии на динамику клинико-лабораторных показателей // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1995. - 22 с.
228. Фараджев З.Г., Бухова В.П., Авербах Е.В. Изучение взаимосвязи показателей интерферонового и иммунного статуса у больных злокачественными лимфомами кожи и саркомой Капоши и их коррекция реафероном // Вестник дерматологии и венерологии. - 1991. - № 8. - С. 20-22
229. Федорченко С.В., Терещенко Т.М. Лечение реафероном больного острым вирусным гепатитом В с геморрагическим васкулитом // Врачебное дело. - 1990. - № 10. - С. 104-105
230. Федотова Т.Т., Перескокова И.Г., Чукреев В.Е. и др. Опыт лабораторной диагностики клещевого энцефалита у больных Свердловской области // Эпидемиология, клиника и профилактика вирусных инфекций: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1992. - С. 116-122
231. Федотова Т.Т., Зайцева Н.С., Борисов В.А. и др. Применение метода иммуноферментного анализа для диагностики клещевого энцефалита // Актуальные вопросы медицинской вирусологии: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1994. - С. 89-95

232. Филипповец Р.В., Ковалева В.И., Рыжая М.М. и др. Эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита в г. Екатеринбурге // Эпидемиология, клиника и профилактика вирусных инфекций: Сб. научн. тр. - Екатеринбург, 1992. - С. 144-146
233. Фомин В.В. Клиническая иммунология детских инфекций. - Свердловск: Изд-во Урал. ун-та, 1988. - 336 с.
234. Фомин В.В., Козлова С.Н., Князев Ю.А. Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях у детей. - Свердловск, 1991. - 235 с.
235. Фомин В.В., Чеснакова О.А. Энцефалиты // Детские инфекционные болезни: Руководство. Ч. 3, кн. 1. - Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та, 1994. - С. 4-34
236. Фролов А.Ф., Муравская Л.В., Тринус Е.К. и др. Реаферон в комплексном лечении менингоэнцефалитов // Реаферон: Сб. научн. тр. - Л., 1988. - С. 78-84
237. Футер Д.С. Заболевания нервной системы у детей. - М.: Медицина, 1965. - С. 132-142
238. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные задачи клинической иммунологии по изучению функциональной активности фагоцитирующих клеток // Иммунология. - 1995. - № 3. - С. 6-10
239. Харитонов Е.П. Судорожный синдром у детей в остром периоде клещевого энцефалита // Проблемы невропатологии и психиатрии: Тр. ин-та. - Пермь, 1976. - Т. 134. - С. 98-101
240. Харитонов Э.П., Корж Г.С., Зотов А.В. и др. Особенности мозговой гемодинамики в острой стадии клещевого энцефалита у детей // Проблемы невропатологии и психиатрии: Тр. Пермского медицинского ин-та. - Пермь, 1976. - С. 70-73
241. Харитонов Э.П. Катамнестические наблюдения за детьми, перенесшими клещевой энцефалит // Клещевой энцефалит на Западном Урале. - Пермь, 1977. - С. 39-44

242. Харитонов Е.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита у детей в Пермской области // Автореф. дисс... кад. мед. наук. - Новосибирск, 1977. - 15 с.
243. Харитонов Э.П. Клинико - эпидемиологические особенности острого периода клещевого энцефалита у детей // Клещевой энцефалит на Западном Урале. - Пермь, 1977. - С. 27-34
244. Хотетицкий В.Я., Дуринова Л.П., Жуковская Л.Ф. Вирусемия у больных клещевым энцефалитом, леченных специфическими препаратами и рибонуклеазой // Природноочаговые инфекции в районах народнохозяйственного освоения Сибири и Дальнего Востока: Республ. сб. научн. работ. - Омск, 1983. - С. 65-71
245. Цукер М.Б. Менингиты и энцефалиты у детей. - М. :Медицина, 1975. - 344 с.
246. Цыбульский Э.К., Иванеев М.Л. Современные подходы к оценке тяжести состояния и модели предсказания прогноза у больных в педиатрических отделениях интенсивной терапии // Международная медицина. - 1994. - № 5. - С. 312-318
247. Червяков М.А. Содержание кортикостероидов в биологических жидкостях при менингитах различной этиологии у детей // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Л., 1980. - 19 с.
248. Черницына Л.О. Клинико-иммуногенетический анализ клещевого энцефалита у городского населения Западной Сибири // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - Новосибирск, 1990. - 25 с.
249. Черницына Л.О., Коненков В.И., Иерусалимский А.П. Оценка эффективности применения различных методов лечения клещевого энцефалита в остром периоде // Журн. невропат. и психиатр. - 1992. - Т.92. - Вып. 2. - С. 50-53
250. Чистова Л.В., Хусаинова Д.Г., Малиновская В.В. Применение виферона в комплексном лечении хронических вирусных гепатитов В у детей // Реаферон. Методические основы применения реаферона-человеческого ре-

- комбинантного интерферона α -2В- белка: Сб. мат-лов научной конференции для врачей-практиков 25-29 января 1993 г. -Кольцово, 1993. - С.51-54
251. Чуднер В.З., Нигматуллин М.М. Щитовидная железа и система иммунитета // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 1989. - № 1. - С. 86-90
252. Чукавина А.И. Значение ликворологических данных в диагностике клещевого энцефалита с двухволновым течением // Журн. невропат. и психиатр. - 1968. -Т. 68. - В.3 - С. 358-360
253. Чукавина А.И., Саганова Л.Г. Показания к применению гепарина при клещевом энцефалите // Казанский мед. журнал. - 1987. - Т. 68. - № 5. - С. 359-362
254. Чукавина А.И., Шабунова Л.И. Клиника клещевого энцефалита // Актуальные проблемы природноочаговых инфекций: Межвузовский сб. - Горький, 1988. - С. 12-18
255. Чукреев В.Е., Сергеев А.Г., Задорожная И.А. и др. Оценка набора иммуноферментного для определения антител к вирусу клещевого энцефалита // Современные проблемы эпидемиологии, диагностики и профилактики клещевого энцефалита: Тез. докл. Всесоюзного симпозиума 18-21 сентября 1990 г. - Иркутск, 1990. - С. 108-109
256. Шакер Б. Реаферон в комплексной терапии хламидийной инфекции у детей // Автореф. дисс... канд. мед. наук. - М., 1992. - 16 с.
257. Шаповал А.Н. Клиника клещевого энцефалита в Пермской области // Клещевой энцефалит на Западном Урале. - Пермь, 1977. - С. 11-19
258. Шаповал А.Н. Клещевой энцефаломиелит. - Л. :Медицина, 1980.-256 с.
259. Шаповал А.Н., Кузнецова Р.И., Чурилова А.А. О клещевой эритеме // Проблемы клещевых боррелиозов: Сб. научн. тр. - М., 1993. - С. 56-66
260. Шматко В.Г. Клиника острой стадии лихорадочной формы клещевого энцефалита и некоторые показатели иммунологической реактивности // Природноочаговые болезни человека (вопросы лабораторной диагностики, эпидемиологии и профилактики: Сб. научн. тр. - Омск, 1982. - С. 80-85

261. Шухова Е.В. Реабилитация детей с заболеваниями нервной системы. - М.: Медицина, 1979. - 256 с.
262. Юденкова Т.И. О клещевой эритеме // Клещевой энцефалит на Западном Урале. - Пермь, 1977. - С.79-81
263. Ярилин А.А., Беляков И.М. Тимус как орган эндокринной системы // Иммунология. - 1996. - № 1. - С. 4-9
264. Яхно Н.Н., Штульман Д.Р., Мельничук П.В. и др. Клещевой энцефалит // Болезни нервной системы: Руководство для врачей. Т. 1. - М.: Медицина, 1995. - С. 319-325
265. Ackermann R., Kruger K., Roggendorf M. Spread of early-summer meningoencephalitis in the Federal Republic of Germany // Dtsch. Med. Wochenschr. - 1986. - Vol. 111(24). - P. 927-933
266. Ai C.X. Facial palsy in Lyme disease // Chung. Hua. Shen. Ching. Ching. Shen. Ko. Tsa. Chih. - 1989. - Vol. 22(1). - P. 41-43, 63
267. Allinquant B., Musenger C., Schuller E. Intrathecal origin of CSF ribonuclease. Differences between infectious processes of the nervous system and multiple sclerosis // Acta. Neurol. Scand. - 1984. - Vol. 70(1). - P. 12-19
268. An Q., Radcliffe G., Vassallo R. et al. Infection with a plasmid-free variant Chlamydia related to Chlamydia trachomatis identified by using multiple assays for nucleic acid detection // J. Clin. Microbiol. - 1992. - Vol. 30(11). - P. 2814-2821
269. Aufricht C., Tenner W., Kohlhauser C. Anamnesis, clinical aspects and laboratory findings in juvenile "aseptic meningitis" in Lyme borreliosis--a meta-analysis // Klin. Padiatr. - 1990. - Vol. 202(6). - P. 396-398
270. Ballard H.S., Bottino G., Bottino J. The association of thrombocytopaenia and Lyme disease // Postgrad. Med. J. - 1994. - Vol. 70(822). - P. 285-287
271. Belani K., Regelman W. Lamy Disease in children // Rheumatic Disease Clinics of North America. - 1989. - Vol. 15(4). - P. 679-690
272. Belman A.L., Coyle P.K., Roque C., Cantos E. MRI findings in children infected by Borrelia burgdorferi // Pediatr. Neurol. - 1992. - Vol. 8(6). -P.428-431

273. Belman A.L., Iyer M., Coyle P.K., Dattwyler R. Neurologic manifestations in children with North American Lyme disease // *Neurology*. - 1993. - Vol. 43(12). - P. 2609-2614
274. Berger B.W. Treatment of erythema chronicum migrans of Lyme disease // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 1988. - Vol. 539. - P. 346-351
275. Bianchi G., Rovetta G., Monteforte P. et al. Articular involvement in European patients with Lyme disease. A report of 32 Italian patients [see comments] // *Br. J. Rheumatol.* - 1990. - Vol. 29(3). - P. 178-180
276. Boutros A., Rahn E., Nauheim R. Iritis and papillitis as a primary presentation of Lyme disease // *Ann. Ophthalmol.* - 1990. - Vol. 22(1). - P. 24-25
277. Buechner S.A., Winkelmann R.K., Lautenschlager S. et al. Localized scleroderma associated with *Borrelia burgdorferi* infection. Clinical, histologic, and immunohistochemical observations // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 1993. - Vol. 29(2 Pt 1). - P. 190-196
278. Chen G., Karayiannis P., McGarvey M.J. et al. Subclasses of antibodies to hepatitis B core antigen in chronic HBV infection: changes during treatment with alpha interferons and predictors of response // *Gut*. - 1989. - Vol. 30(8). - P. 1123-1128
279. Christen H.J., Bartlau N., Hanefeld F., Thomssen R. Lyme borreliosis--the most frequent cause of acute peripheral facial paralysis in childhood // *Monatsschr. Kinderheilkd.* - 1989. - Vol. 137(3). - P. 151-157
280. Christen H.J. Bacterial meningitis and Lyme neuroborreliosis in childhood // *Curr. Opin. Neurol. Neurosurg.* - 1993. - Vol. 6(3). - P. 403-409
281. Christen H.J., Hanefeld F., Eiffert H., Thomssen R. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis // *Acta. Paediatr.* - 1993. - Vol. 82 Suppl 386. - P. 1-75
282. Collard M., Gut J.P., Christmann D. et al. Tick-borne encephalitis in Alsace // *Rev. Neurol. Paris.* - 1993. - Vol. 149(3). - P. 198-201

283. Cristofaro R.L., Appel M.H., Gelb R.I., Williams C.L. Musculoskeletal manifestations of Lyme disease in children // J. Pediatr. Orthop. - 1987. - Vol. 7(5). - P. 527-530
284. Cruz M., Hansen K., Ernerudh J. et al. Lyme arthritis: oligoclonal anti-Borrelia burgdorferi IgG antibodies occur in joint fluid and serum // Scand. J. Immunol. - 1991. - Vol. 33(1). - P. 61-71
285. Cruz M., Siden A. Light chain distribution of anti-Borrelia burgdorferi IgG antibodies in Lyme arthritis // Scand. J. Immunol. - 1992. - Vol. 35(3). - P. 343-351
286. Coyle P.K., Schutzer S.E., Belman A.L. et al. Cerebrospinal fluid immune complexes in patients exposed to Borrelia burgdorferi: detection of Borrelia-specific and -nonspecific complexes // Ann. Neurol. - 1990. - Vol. 28(6). - P. 739-744
287. Coyle P.K., Deng Z., Schutzer S.E. et al. Detection of Borrelia burgdorferi antigens in cerebrospinal fluid // Neurology. - 1993. - Vol. 43(6). - P. 1093-1098
288. Coyle P.K., Deng Z., Schutzer S.E. et al. Detection of Borrelia burgdorferi antigens in cerebrospinal fluid // Acta. Neurol. Scand. Suppl. - 1994. - Vol. 43(6). - P. 1093-1098
289. Coyle P.K., Krupp L.B., Doscher C., Amin K. Borrelia burgdorferi reactivity in patients with severe persistent fatigue who are from a region in which Lyme disease is endemic // Clin. Infect. Dis. - 1994. - Vol. 18(11). - P. 24-27
290. Dandawate C.N., Desai G.B., Achar T.R., Banerjee K. Field evaluation of formalin inactivated Kyasanur forest disease virus tissue culture vaccine in three districts of Karnataka state // Indian. J. Med. Res. - 1994. - Vol. 99. - P. 152-158
291. Dattwyler R.J., Volkman D.J., Luft B.J. et al. Seronegative Lyme disease. Dissociation of specific T- and B-lymphocyte responses to Borrelia burgdorferi [see comments] // N. Engl. J. Med. - 1988. - Vol. 319(22). - P. 1441-1446
292. Dattwyler R.G., Luft B. J. Antibiotic treatment of Lyme borreliosis // Biomed Pharmacother. - 1989. - Vol. 43(6). - P. 421-426
293. Davidson R.S. Orthopaedic complications of Lyme disease in children // Biomed. Pharmacother. - 1989. - Vol. 43(6). - P. 405-408

294. Dlesk A., Balian A.A., Sullivan B.J. et al. Diagnostic dilemma for the 1990s: Lyme disease versus rheumatic fever // *Wis. Med. J.* - 1991. - Vol. 90(11). - P. 632-634
295. Doutlik S., Kucera V., Vacek Z. et al. Immunologic study of Lyme borreliosis // *Cas. Lek. Cesk.* - 1989. - Vol. 128(13). - P. 392-395
296. Doutlik S., Kucera V., Vacek Z., Hancil J. et al. An immunological study of Lyme disease // *Czech. Med.* - 1990. - Vol. 13(2-3). - P. 71-78
297. Faller J., Thompson F., Hamilton W. Foot and ankle disorders resulting from Lyme disease // *Foot. Ankle.* - 1991. - Vol. 11(4). - P. 236-238
298. Farnik J., Bruj J., Malinakova J. et al. Occurrence of zoonoses in a natural reservoir in the West Bohemian Region. I. Tick-borne encephalitis--basic epidemiologic characteristics // *Cesk. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* - 1990. - Vol. 39(2). - P. 113-119
299. Feder H.M. Jr., Gerber M.A., Krause P.J. et al. Early Lyme disease: a flu-like illness without erythema migrans // *Pediatrics.* - 1993. - Vol. 91(2). - P. 456-459
300. Fernandez R.E., Rothberg M., Ferencz G., Wujack D. Lyme disease of the CNS: MR imaging findings in 14 cases // *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* - 1990. - Vol. 11(3). - P. 479-481
301. Finter N.B., Chapman S., Dowd P. et al. The use of interferon-alpha in virus infections // *Drugs.* - 1991. - Vol. 42(5). - P. 749-765
302. Gaudin J.L., Causse X., Zoulim F. et al. Recovery of chronic hepatitis B-delta infection by zidovudine and recombinant interferon alpha combination therapy in a patient with Kaposi's sarcoma associated with HIV infection // *Gastroenterol. Clin. Biol.* - 1992. - Vol. 16(5). - P. 468-472
303. Gellis S.E., Stadecker M.J., Steere A.C. Spirochetes in atrophic skin lesions accompanied by minimal host response in a child with Lyme disease // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 1991. - Vol. 25(2 Pt 2). - P. 395-397
304. Ghyka G., Alecu M., Calugaru A., Coman G. Interferon efficiency in the treatment of herpetic dermatites. II. Comparison between human leukocyte

interferon (Ginterferon) and a recombinant interferon (Roferon) // *Med. Interne.* - 1989. - Vol. 27(3). - P. 229-236

305. Gila L., Guerrero A., Astarloa R. et al. Reflex sympathetic dystrophy. A new manifestation of Lyme disease? // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* - 1990. - Vol. 8(1). - P. 32-35

306. Goerre S., Kesselring J., Hartmann K. et al. Neurological side effects following vaccination of early-summer meningoencephalitis. Case report and experiences of the Swiss Center for Adverse Drug Effects // *Schweiz. Med. Wochenschr.* - 1993. - Vol. 123(14). - P. 654-657

307. Gorke W., Felix S., Severien C. Apparent central facial paralysis in Lyme borreliosis // *Klin. Padiatr.* - 1989. - Vol. 201(6). - P. 467-470

308. Grubbauer H.M., Dornbusch H.J., Spork D. et al. Tick-borne encephalitis in a 3-month-old child // *Eur. J. Pediatr.* - 1992. - Vol. 151(10). - P. 743-744

309. Guex-Crosier Y., Herbort C.P. Lyme disease in Switzerland: ocular involvement // *Klin. Monatsbl. Augenheilkd.* - 1992. - Vol. 200(5). - P. 545-546

310. Gustafson R., Svenungsson B., Gardulf A. et al. Prevalence of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in a defined Swedish population // *Scand. J. Infect. Dis.* - 1990. - Vol. 22(3). - P. 297-306

311. Gustafson R., Svenungsson B., Forsgren M. et al. Two-year survey of the incidence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in a high-risk population in Sweden // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 1992. - Vol. 11(10). - P. 894-900

312. Habermann T.M., Andersen J.W., Cassileth P.A. et al. Sequential administration of recombinant interferon alpha and deoxycoryformycin in the treatment of hairy cell leukaemia // *Br. J. Haematol.* - 1992. - Vol. 80(4). - P. 466-471

313. Halperin J., Luft B.J., Volkman D.J. et al. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations // *Brain.* - 1990. - Vol. 113(4). - P. 1207-1221

314. Hammers-Berggren S., Hansen K., Lebech A.M., Karlsson M. *Borrelia burgdorferi*-specific intrathecal antibody production in neuroborreliosis: a follow-up study // *Neurology*. - 1993. - Vol. 43(1). - P. 169-175
315. Hammers-Berggren S., Lebech A.M., Karlsson M. et al. Serological follow-up after treatment of *Borrelia arthritis* and *acrodermatitis chronica atrophicans* // *Scand. J. Infect. Dis.* - 1994. - Vol. 26(3). - P. 339-347
316. Hansen K., Cruz M., Link H. Oligoclonal *Borrelia burgdorferi*-specific IgG antibodies in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis // *J. Infect. Dis.* - 1990. - Vol. 161(6). - P. 1194-1202
317. Hansen K., Lebech A.M. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production // *Brain*. - 1992. - Vol. 115 (Pt 2). - P. 399-423
318. Harabacz I., Bock H., Jungst C. et al. A randomized phase II study of a new tick-borne encephalitis vaccine using three different doses and two immunization regimens // *Vaccine*. - 1992. - Vol. 10(3). - P. 145-150
319. Hassler D., Zoller L., Haude M. et al. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease--prospective, randomized therapeutic study // *Infection*. - 1990. - Vol. 18(1). - P. 16-20
320. Heininger U., Ries M., Christ P. et al. Simultaneous palsy of facial and vestibular nerve in a child with Lyme borreliosis // *Eur. J. Pediatr.* - 1990. - Vol. 149(11). - P. 781-782
321. Heininger U., Ries M., Harms D., Brade V. Facial palsy with elevated protein in otherwise normal CSF in a child with Lyme disease // *Infection*. - 1991. - Vol. 19(4). - P. 245-246
322. Hercogova J., Tomankova M., Bartak P. Contributions to the treatment of dermatologic manifestations of Lyme borreliosis // *Cutis*. - 1992. - Vol. 49(6). - P. 409-411
323. Hollstron E. Successful treatment of erythema migrans Afzelius // *Acta Derm. Venerol. (Stockh.)*. - 1951. - Vol. 31. - P. 325-343

324. Holmgren E.B., Forsgren M. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Sweden 1956-1989: a study of 1116 cases // *Scand. J. Infect. Dis.* - 1990. - Vol. 22(3). - P. 287-295
325. Huber A., Baumann W. Clinical manifestation of Lyme borreliosis in childhood // *Klin. Padiatr.* - 1989. - Vol. 201(2). - P. 133-135
326. Huppertz H.I., Sticht-Groh V. Meningitis due to *Borrelia burgdorferi* in the initial stage of Lyme disease // *Eur.J.Pediatr.* - 1989. - Vol.148(5). - P.428-430
327. Huppertz H.I. Childhood Lyme borreliosis in Europe // *Eur. J. Pediatr.* - 1990. - Vol. 149(12). - P. 814-821
328. Huppertz H.I., Karch H. Lyme arthritis in childhood: monoarthritis of the knee joint, clinically indistinguishable from monoarthritis of unknown origin // *Monatsschr. Kinderheilkd.* - 1991. - Vol. 139(11). - P. 759-764
329. Huppertz H.I., Schmidt H., Karch H. Detection of *Borrelia burgdorferi* by nested polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid and urine of children with neuroborreliosis // *Eur. J. Pediatr.* - 1993. - Vol. 152(5). - P. 414-417
330. Iguchi K., Kawabata M., Arashima Y. et al. Studies on 15 seropositive cases to Lyme disease using immunoperoxidase test in Japan // *Kansenshogaku. Zasshi.* - 1991. - Vol. 65(5). - P. 527-530
331. Jacobson D.M., Marx J.J., Dlesk A. Frequency and clinical significance of Lyme seropositivity in patients with isolated optic neuritis // *Neurology.* - 1991. - Vol. 41(5). - P. 706-711
332. Johnson R.C. Lyme borreliosis hoar-pargsite interactions, vaccins and antimicrobials // *New antibacterial strategies.* Ed. by H.C. Neu. Edinburg-London-Melburn and New-York. - 1990. - P. 33-42
333. Johnson R.C., Kodner C., Jurcovich P.J., Collins J.J. Coparative in vitro and in vivo susceptibilities of Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* to cefuro [ime and ather antimicrobial agents] // *J. of Antimicro. Agents. Chemothec.* - 1990. - Vol. 34(11). - P. 2133-2136

334. Johnson R.C., Kodner C., Russel M. et al. In vitro and in vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to azithromycin // *J/ of Antimicrobial Chemotherapy*. - 1990. - Vol. 25. - Suppl. A. P. 33-38
335. Jonsson L., Stiernstedt G., Carlson J. et al. Serum and cerebrospinal fluid examinations in the diagnosis of *Borrelia* infection in Bell's palsy // *Acta. Otolaryngol. (Stockh)*. - 1990. - Vol. 110(5-6). - P. 421-426
336. Juhasz C., Szirmai I. Spectral EEG parameters in patients with tick-borne encephalitis: a follow-up study // *Clin. Electroencephalog.* - 1993. - Vol.24(2). - P.53-58
337. Karadaglic Dj., Veljkovic M., Lazovic M. et al. Skin changes in patients with Lyme borreliosis // *Glas. Srp. Akad. Nauka.Med.* - 1993. - Vol.(43). - P. 141-153
338. Karlsson M. Aspects of the diagnosis of Lyme borreliosis // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* - 1990. - Vol. 67. - P. 1-59
339. Karlsson M., Hammers-Berggren S., Lindquist L. et al. Comparison of intravenous penicillin G and oral doxycycline for treatment of Lyme neuroborreliosis // *Neurology*. - 1994. - Vol. 44(7). - P. 1203-1207
340. Karma A., Pirttila T.A., Viljanen M.K. et al. Secondary retinitis pigmentosa and cerebral demyelination in Lyme borreliosis // *Br. J. Ophthalmol.* - 1993. - Vol. 77(2). - P. 120-122
341. Katayama K., Hayashi N., Takehara T. et al. Effects of alpha-interferon on gamma-interferon production of peripheral blood mononuclear cells in hepatitis B virus carriers // *J. Clin. Immunol.* - 1992. - Vol. 12(5). - H. 347-352
342. Kazakoff M.A., Sinusas K., Macchia C. Liver function test abnormalities in early Lyme disease // *Arch. Fam. Med.* - 1993. - Vol. 2(4). - P. 409-413
343. Khanakah G., Millner M.M., Mullegger R.R., Stanek G. Preliminary characterization of *Borrelia burgdorferi* CSF isolates // *Infection*. - 1991. - Vol. 19(4). - P. 287-288
344. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P. et al. APACHE 11: a severity of disease classification system // *Crit. Care Med.* - 1985. - Vol. 13 (10). - P. 818-829

345. Kock T., Stunzner D., Freidl W., Pierer K. Clinical aspects of early summer meningoencephalitis in Styria // *Nervenarzt*. - 1992. - Vol. 63(4). - P. 205-208
346. Krbkova L., Stanec G. Schedules for the therapy of Lyme borreliosis in children // *Symposium on the Therapy and Prophylaxis for Lyme borreliosis. Final programme and Book of Abstracts*. Portoroz, Slovenia. - 1995. - P. 13
347. Kruger H., Pulz M., Martin R., Sticht-Groh V. Long-term persistence of specific T- and B-lymphocyte responses to *Borrelia burgdorferi* following untreated neuroborreliosis // *Infection*. - 1990. - Vol. 18(5) . - P. 263-267
348. Kruger W.H., Pulz M. Detection of *Borrelia burgdorferi* in cerebrospinal fluid by the polymerase chain reaction // *J. Med. Microbiol.* - 1991. - Vol. 35(2). - P. 98-102
349. Lai C.L., Lin H.J., Lau J.N. et al. Effect of recombinant alpha 2 interferon with or without prednisone in Chinese HBsAg carrier children // *Q. J. Med.* - 1991. - Vol. 78(286). - P. 155-163
350. Lane R.S., Lennette E.T., Madigan J.E. Interlaboratory and intralaboratory comparisons of indirect immunofluorescence assays for serodiagnosis of Lyme disease // *J. Clin. Microbiol.* - 1990. - Vol. 28(8). - P. 1774-1779
351. Laubert A., Malin J.P. Prognosis of peripheral facial paralysis in Lyme borreliosis (Garin-Bujadoux, Bannwarth meningopolyradiculitis) // *HNO*. - 1989. - Vol. 37(4). - P. 158-161
352. Lazovic M., Grubisic S. Cutaneous manifestations of Lyme disease and results of our study// *Glas. Srp.Akad. Nauka. Med.* - 1993. -Vol.(43). -P.155-159
353. Leff R.D., Akre S.P. Late stage Lyme borreliosis in children // *South. Med. J.* - 1989. - Vol. 82(8). - P. 954-956
354. Lock G., Berger G., Grobe H. Neuroborreliosis: progressive encephalomyelitis with cerebral vasculitis // *Monatsschr. Kinderheilkd.* - 1989. - Vol. 137(2). - P. 101-104
355. Logar C., Wieselmann G., Lechner H. EEG changes in early summer meningoencephalitis // *Wien.Klin.Wochenschr.* - 1988. - Vol.100(20). -P.673- 674

356. Logigian E.L. Хронический нейроборрелиоз при Лаймской болезни // Тер. архив. - 1996. - № 5. - С. 41-44
357. Lesser R.L., Kornmehl E.W., Pachner A.R. et al. Neuro-ophthalmologic manifestations of Lyme disease // Ophthalmol. - 1990. - Vol. 97(6). - P. 699-706
358. Luft B.J., Volkman D. J. Halperin J.J. et al. New hemotherapeutic approaches in the treatment of Lyme borreliosis // Ann. N. Y. Acad. Sci. - 1988. - Vol. 539. - P. 352-361
359. Mann W.J., Amedee R.G., Schreiber J. Ultrasonography for the diagnosis of Lyme disease in cases of acute facial paralysis // Laryngoscope. - 1992. - Vol. 102(5). - P. 525-527
360. Mauch E., Vogel P., Kornhuber H.H., Hahnel A. Clinical value of antibody titers to *Borrelia burgdorferi* and titer course in neurologic disease pictures // Nervenarzt. - 1990. - Vol. 61(2). - P. 98-104
361. Mezzaroma I., Avella A., Paganelli R. et al. Recombinant alpha-2a interferon treatment in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and AIDS-related complex (ARC): clinical and immunological evaluation // Allergol. Immunopathol. (Madr). - 1991. - Vol. 19(5). - P. 201-207
362. Millner M.M., Mullegger R.R., Spork K.D., Stanek G. Lyme borreliosis of central nervous system (CNS) in children: a diagnostic challenge // Infection. - 1991. - Vol. 19(4). - P. 273-278
363. Moscatello A.L., Worden D.L., Nadelman R.B. et al. Otolaryngologic aspects of Lyme disease // Laryngoscope. - 1991. - Vol. 101(6 Pt 1). - P. 592-595
364. Mourin S., Bonnier C., Bigaignon G., Lyon G. Epilepsy disclosing neuroborreliosis // Rev. Neurol. Paris. - 1993. - Vol. 149(8-9). - P. 489-491
365. Mullegger R.R., Millner M.M., Stanek G., Spork K.D. Penicillin G sodium and ceftriaxone in the treatment of neuroborreliosis in children--a prospective study // Infection. - 1991. - Vol. 19(4). - P. 279-283
366. Muller K.D., Ansorg R. Serological studies of early summer meningo-encephalitis risk in the Saarland // Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg. [A]. - 1987. - Vol. 264(1-2). - P. 201-207

367. Muller M., Retzl J., Plank E. et al. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* serum antibodies in 651 patients with predominantly neurologic diseases // *Wien. Klin. Wochenschr.* - 1993. - Vol. 105(21). - P. 599-602
368. Murray R., Morawetz R., Kepes J. et al. Lyme neuroborreliosis manifesting as an intracranial mass lesion // *Neurosurgery.* - 1992. - Vol. 30(5). - P. 769-773
369. Nagayama R., Miyake K., Tsuda F., Okamoto H. IgM antibody to a hepatitis C virus core peptide (CP14) for monitoring activity of liver disease in patients with acute or chronic hepatitis C // *J. Med. Virol.* - 1994. - Vol. 42(3). - P. 311-317
370. Neumann R., Aberer E., Stanek G. Treatment and course of erythema chronicum migrans // *Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg. [A].* - 1987. - Vol. 263(3). - P. 372-376
371. Ostrov B.E., Athreya B.H. Lyme disease. Difficulties in diagnosis and management // *Pediatr. Clin. North. Am.* - 1991. - Vol. 38(3). - P. 535-553
372. Patial R.K., Kashyap S., Bansal S.K., Sood A. Lyme disease in a Shimla boy // *J. Assoc. Physicians. India.* - 1990. - Vol. 38(7). - P. 503-504
373. Pavlovic D., Levic Z., Dmitrovic R. The clinical picture of Lyme disease in neurology // *Glas. Srп. Akad. Nauka. Med.* - 1993. - Vol. (43). - P. 203-212
374. Perrillo R.P. Interferon for hepatitis B: US experience // *Gut.* - 1993. - Vol. 34(2 Suppl). - P. 95-96
375. Pfister H.W., Preac-Mursic V., Wilske B. et al. Randomized comparison of ceftriaxone and cefotaxime in Lyme neuroborreliosis // *J. Infect. Dis.* - 1991. - Vol. 163(2). - P. 311-318
376. Pincemaille O., Pin I., Wroblewski I. et al. Meningo-encephalomyelitis in Lyme disease // *Arch. Fr. Pediatr.* - 1990. - Vol. 47(1). - P. 39-41
377. Pohl P., Schmutzhard E., Stanek G. Cerebrospinal fluid findings in neurological manifestations of Lyme disease // *Zentralbl. Bakteriол. Mikrobiol. Hyg. [A].* - 1987. - Vol. 263(3). - P. 314-320

378. Preac-Mursic V., Weber K., Pfister H.W. et al. Survival of *Borrelia burgdorferi* in antibioticly treated patients with Lyme borreliosis // *Infection*. - 1989. - Vol. 17(6). - P. 355-359
379. Preac - Mursic V., Pfister H.W., Spiegel H. et al. First isolation of *Borrelia burgdorferi* from an iris biopsy // *J. Clin. Neuroophthalmol.* - 1993. - Vol. 13(3). - P. 155-161
380. Preac-Mursic V.P., Wilske B., Schierz G. et al. Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against *Borrelia burgdorferi* // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 1989. - Vol. 8. - P. 651-653
381. Peuckert W. Lyme borreliosis: underdiagnosed?--overtreated? // *Monatsschr. Kinderheilkd.* - 1990. - Vol. 138(4). - P. 190-195
382. Rahn D.W. Treatment of Lyme disease. Best use of antibiotics // *Postgrad. Med.* - 1990. - Vol. 87(6). - P. 159-164
383. Reichard O., Foberg U., Fryden A. et al. High sustained response rate and clearance of viremia in chronic hepatitis C after treatment with interferon-alpha 2b for 60 weeks // *Hepatology*. - 1994. - Vol. 19(2). - P. 280-285
384. Reilly M., Hutchinson M. Neurological manifestations of Lyme disease // *Ir. Med. J.* - 1991. - Vol. 84(1). - P. 20-21
385. Reimers C.D., Neubert U., Kristoferitsch W. et al. *Borrelia burgdorferi* infection in Europe: an HLA-related disease? // *Infection*. - 1992. - Vol. 20(4). - P. 197-200
386. Rose C.D., Fawcett P.T., Singsen B.H. et al. Use of western blot and enzyme-linked immunosorbent assays to assist in the diagnosis of Lyme disease // *Pediatrics*. - 1991. - Vol. 88(3). - P. 465-470
387. Rose C.D., Fawcett P.T., Eppes S.C. et al. Pediatric Lyme arthritis: clinical spectrum and outcome // *J. Pediatr. Orthop.* - 1994. - Vol. 14(2). - P. 238-241
388. Rousselle C., Floret D., Cochat P. et al. Acute *Borrelia burgdorferi* encephalitis (Lyme disease) in an Algerian child // *Pediatric*. - 1989. - Vol. 44 (4). - P. 265-269

389. Ruel M., Arzouni J.P., Tailame G. et al. Research of Lyme's disease in facial paralysis. A French multicenter study // *Presse. Med.* - 1994. - Vol. 23(16). - P. 742-746
390. Satz N., Knoblauch M. Diagnostic possibilities and limitations in Lyme borreliosis // *Schweiz. Med. Wochenschr.* - 1989. - Vol. 119(52). - P. 1883-1893
391. Schmutzhard E. Therapy problems of Lyme borreliosis // *Padiatr. Padol.* - 1989. - Vol. 24(1). - P. 63-68
392. Schutzer S.E., Coyle P.K., Belman A.L. et al. Sequestration of antibody to *Borrelia burgdorferi* in immune complexes in seronegative Lyme disease // *Lancet.* - 1990. - Vol. 335(8685). - P. 312-315
393. Seidenberg K.B., Leib M.L. Orbital myositis with Lyme disease [see comments] // *Am. J. Ophthalmol.* - 1990. - Vol. 109(1). - P. 13-16
394. Shanafelt M.C., Hindersson P., Soderberg C. et al. T cell and antibody reactivity with the *Borrelia burgdorferi* 60-kDa heat shock protein in Lyme arthritis // *J. Immunol.* - 1991. - Vol. 146(11). - P. 3985-3992
395. Sigal L.H. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center // *Am. J. Med.* - 1990. - Vol. 88(6). - P. 577-581
396. Sigal L.H. Current recommendations for the treatment of Lyme disease // *Drugs.* - 1992. - Vol. 43(5). - P. 683-699
397. Slavik Z., Janousek J., Tax P. et al. Heart involvement in Lyme borreliosis. Case report // *Cesk. Pediatr.* - 1990. - Vol. 45(5). - P. 276-278
398. Smith J.L. Neuro-ocular Lyme borreliosis // *Neurol. Clin.* - 1991. - Vol. 9(1). - P. 35-53
399. Sorensen R.W. Lyme disease: neurologic manifestations // *Compr. Ther.* - 1989. - Vol. 15(7). - P. 16-22
400. Sperber S.J., Hayden F.G. Comparative susceptibility of respiratory viruses to recombinant interferons-alpha 2b and -beta // *J. Interferon. Res.* - 1989. - Vol. 9(3). - P. 285-293
401. Steere A.C., Hutchinson G.J., Rahn D.W. et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease // *Intern. Med.* - 1983. - Vol. 99(1). - P. 22-26

402. Steere A.C., Schoen R.T., Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis // *Ann. Intern. Med.* - 1987. - Vol. 107(5). - P. 725-731
403. Steere A.C. Lyme Disease // *N. Engl. J. Med.* - 1989. - Vol. 321(9). - P. 586-596
404. Steere A.C., Dwyer E., Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles // *N. Engl. J. Med.* - 1990. - Vol. 323(4). - P. 219-223
405. Steere A.C., Levin R.E., Molloy P.J. et al. Treatment of Lyme arthritis // *Arthritis. Rheum.* - 1994. - Vol. 37(6). - P. 878-888
406. Stern H.S., Elliott L.F., Beegle P.H. Progressive hemifacial atrophy associated with Lyme disease // *Plast. Reconstr. Surg.* - 1992. - Vol. 90(3). - P. 479-483
407. Strle F., Ruzic E., Cimperman J. Erythema migrans: comparison of treatment with azithromycin, doxycycline and phenoxymethylpenicillin // *J. Antimicrob. Chemother.* - 1992. - Vol. 30(4). - P. 543-550
408. Strle F., Preac-Mursic V., Cimperman J. et al. Azithromycin versus doxycycline for treatment of erythema migrans: clinical and microbiological findings // *Infection.* - 1993. - Vol. 21(2). - P. 83-88
409. Szer I.S., Taylor E., Steere A.C. The long-term course of Lyme arthritis in children [see comments] // *N. Engl. J. Med.* - 1991. - Vol. 325(3). - P. 159-163
410. Tysnes O.B., Hofstad H., Jacobsen H. Peripheral facial paresis as a symptom of *Borrelia burgdorferi* infection // *Tidsskr. Nor. Lægeforen.* - 1992. - Vol. 112(1). - P. 50-51
411. Valesova M., Trnavsky K. Joint manifestations of Lyme borreliosis in Czechoslovakian patients // *Z. Rheumatol.* - 1990. - Vol. 49(4). - P. 192-196
412. van der Linde M.R. Lyme carditis: clinical characteristics of 105 cases // *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* - 1991. - Vol. 77. - P. 81-84
413. Vetencourt R., Oropeza F., de Armas J. et al. Chronic infection due to hepatitis B virus in patients less than 16 years of age: therapeutic approach by means of interferon alfa-2b // *G. E. N.* - 1990. - Vol. 44(4). - P. 353-360
414. Vranjesevic D. Clinical manifestations of Lyme disease in pediatric neurology // *Glas. Srp. Akad. Nauka. Med.* - 1993. - Vol. (43). - P. 229-232

415. Vujisic-Tesic B., Simin N., Petrovic M. et al. The role of echocardiography in the evaluation of cardiac damage in Lyme disease // Glas. Srp. Akad. Nauka. Med. - 1993. - Vol. (43). - P. 241-243
416. Wilkinson W.A., Pollack M.M., Ruttimann U.E. Outcome of pediatric patient with multiple organ system failure // Crit. Care Med. - 1986. - Vol.14 (4). - P. 271-274
417. Winward K.E., Smith J.L., Culbertson W.W. et al. Ocular Lyme borreliosis // Am. J. Ophthalmol. - 1989. - Vol. 108(6). - P. 651-657
418. Wolf H.M., Pum M., Jager R. et al. Cellular and humoral immune responses in haemophiliacs after vaccination against tick-borne encephalitis // Br. J. Haematol. - 1992. - Vol. 82(2). - P. 374-383
419. Woolf P.K., Lorsung E.M., Edwards K.S. et al. Electrocardiographic findings in children with Lyme disease // Pediatr. Emerg. Care. - 1991. - Vol. 7(6). - P. 334-336
420. Wygledowska G. Lyme disease--also a childhood disease // Wiad. Lek. - 1992. - Vol. 45(13-14). - P. 514-518
421. Yeh T.S., Pollack M.M., Ruttimann U.E. Validation of the physiologic stability index (PSI) for use in critically ill infants and children // Pediatr. Res. - 1984. - Vol. 18 (5). - P. 445-451
422. Zabicka J. The tick-borne encephalitis in Poland // Przegl. Epidemiol. - 1994. - Vol. 48(3). - P. 197-203
423. Zbinden R., Goldenberger D., Lucchini G.M., Altwegg M. Comparison of two methods for detecting intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific antibodies and PCR for diagnosis of Lyme neuroborreliosis // J. Clin. Microbiol. - 1994. - Vol. 32(7). - P. 1795-1798

Утверждаю:

Заместитель начальника

Управления здравоохранения

Администрации г. Екатеринбурга

Г.И.Колпащикова



1997 г.

АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Ковтун Ольгой Петровной проанализированы клинические и патогенетические особенности течения клещевого энцефалита и боррелиоза у детей по материалам г. Екатеринбурга и Свердловской области. На основании проведенных катамнестических исследований представлены исходы заболеваний, выделены группы риска по формированию остаточных явлений, определены прогностические критерии и разработаны наиболее адекватные методы этиотропной терапии, уменьшающие риск отдаленных последствий и хронизации инфекций.

Результаты исследований по организации диагностики, тактики лечения и реабилитации реконвалесцентов заболеваний внедрены в работу отделения нейроинфекций детской инфекционной больницы № 4, изложены в методических рекомендациях для врачей постдипломной подготовки "Болезнь Лайма у детей" (1996) и "Клещевой энцефалит у детей" (1997).

Директор муниципального учреждения

"Территориальное медицинское объединение
детских инфекционных больниц",

д.м.н, профессор

А.У.Сабитов

Утверждаю:

Главный педиатр Свердловской области
кандидат медицинских наук, доцент

Р.Т. Бабина

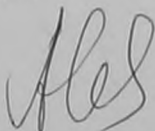
“ 27 ” августа 1997 г.

А К Т В Н Е Д Р Е Н И Я

Ковтун Ольгой Петровной проведены комплексные исследования по изучению особенностей клиники, течения, формирования исходов клещевого энцефалита и боррелиоза у детей по материалам г.Екатеринбурга и Свердловской области. В работе раскрыты патогенетические аспекты заболеваний, определены критерии прогноза и пути повышения эффективности лечения. Разработанные методы этиотропной терапии позволили сократить длительность острого периода инфекций, уменьшить риск остаточных явлений, инвалидизации детей и хронизации заболеваний.

Полученные материалы изложены в методических рекомендациях для студентов и врачей постдипломной подготовки “Болезнь Лайма у детей” (1996) и “Клещевой энцефалит у детей” (1997). Результаты проведенных исследований по вопросам диагностики, клиники, лечения и диспансеризации реконвалесцентов внедрены в отделении нейроинфекций детской инфекционной больницы № 4 и рекомендованы для практической работы педиатрам и невропатологам Свердловской области.

Директор муниципального учреждения
“Территориальное медицинское объединение
детских инфекционных больниц”,
д.м.н, профессор



А.У.Сабитов