

Л.О.Черницына<sup>1</sup>, А.П.Иерусалимский<sup>2</sup>,  
В.И. Коненков<sup>3</sup>

**НЕОБХОДИМОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ДАННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО И  
ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКОГО ОБСЛЕ-  
ДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ ЭН-  
ЦЕФАЛИТОМ ДЛЯ СОВЕРШЕНСТВО-  
ВАНИЯ ТАКТИКИ ИХ ЛЕЧЕНИЯ БИО-  
ЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫМИ ПРЕПАРА-  
ТАМИ ЭТИОТРОПНОГО ДЕЙСТВИЯ В  
ОСТРОМ ПЕРИОДЕ БОЛЕЗНИ**

<sup>1</sup> ГУ НИИ региональной патологии и патомор-  
фологии СО РАМН, г.Новосибирск

<sup>2</sup> ГОУ ВПО Новосибирский государственный  
медицинский университет

<sup>3</sup> ГУ НИИ клинической и экспериментальной  
лимфологии СО РАМН, г.Новосибирск

Клиника клещевого энцефалита (КЭ) край-  
не полиморфна и представляет собой спектр  
разнообразных ответов на вторжение вируса  
в организм человека. Клинический спектр за-  
болевания располагает, как легкими лихора-  
дочными формами инфекции, так и тяжелыми  
клиническими формами болезни, сопровожда-  
ющимися поражением оболочек и вещества  
мозга. Нами получены данные по достоверным  
различиям в напряженности гуморального им-  
мунного ответа у больных с разными клиниче-  
скими формами КЭ. Причем тяжелое течение  
КЭ характеризовалось компенсаторным, более  
интенсивным синтезом специфических имму-  
ноглобулинов всех классов, а также дизимму-  
ноглобулинемией, проявляющейся непропор-  
ционально интенсивным синтезом IgM-антител  
в острый период болезни, длительным (более  
6 месяцев) их выявлением в крови больных в  
высоком титре [21].

Со времени открытия КЭ прошло более 70  
лет, однако, существенных изменений в под-  
ходах к лечению различных вариантов течения  
этой тяжелой нейроинфекции до настоящего  
времени не произошло, что стимулирует, как

поиск новых средств и методов лечения КЭ,  
так и, наряду с этим, настоятельно требует со-  
вершенствования тактики применения как уже  
известных биологически активных препаратов  
этиотропного действия, нарушающих жизнен-  
ный цикл вируса-возбудителя и снижающих  
в связи с этим его концентрацию в организме  
больного – специфического иммуноглобулина  
(ИГ) и рибонуклеазы аморфной (РНК-азы) [4,  
6, 8, 12, 22], так и относительно новых пре-  
паратов из группы индукторов интерферона, в  
частности, ридостина [7, 27, 28]. Очевидно, что  
наши лечебные мероприятия будут максималь-  
но эффективными, если они смогут наиболее  
полно восполнить и, по возможности, «испра-  
вить» те дефекты в многоступенчатой системе  
биологической защиты организма от вирусной  
инфекции, которые приводят к возникновению  
заболевания КЭ и способствуют развитию той  
или иной формы его течения.

Наш клинический опыт, как и опыт приме-  
нения биологически активных препаратов эти-  
отропного действия другими исследователями,  
показал [11, 13], что они, обладая иммуномоду-  
лирующими свойствами [15, 23], усугубляют в  
ряде случаев вторичный иммунодефицит, обу-  
словленный вирусом КЭ. Основными прояв-  
лениями иммунодефицита при этом являются  
нарушения функции Т-регуляторных клеток и,  
как следствие, дисиммуноглобулинемия, ре-  
ализующаяся значительным повышением син-  
теза специфических IgM-антител и длитель-  
ным сохранением их в крови переболевших  
[9]. Продолженный за острый период синтез  
противовирусных антител класса М, как из-  
вестно, является косвенным свидетельством  
продолжающейся персистенции вируса КЭ [10]  
и опасности формирования затяжного течения  
и хронизации инфекционного процесса.

Пассивно введенный с лечебной целью  
специфический ИГ способствует эффективной  
нейтрализации вируса КЭ, предупреждению  
его фиксации на клетках-мишенях. В связи с  
этим, специфический ИГ, обладает отчетли-  
во выраженным терапевтическим эффектом.

Применение препарата, по нашим данным, сокращает продолжительность лихорадочного периода на сутки, а время нормализации цито-за спинномозговой жидкости (СМЖ) – на 1-2 недели [23]. В то же время препарат специфического ИГ обладает иммуномодулирующими свойствами: нарушая функцию Т-регуляторных клеток, он изменяет динамику и последовательность синтеза противовирусных антител различных классов. У больных, пролеченных препаратом, отмечена четко выраженная достоверная тенденция к более интенсивной продукции антител класса М и некоторая задержка в переключении с синтеза специфических IgM-антител на синтез IgG-антител, что может создавать опасность затяжного течения инфекционного процесса в организме заболевшего КЭ. Это нашло отражение в полученных нами данных не только клинико-иммунологического обследования переболевших, получавших в остром периоде болезни специфический ИГ с лечебной целью [23], но и в экспериментах на животных [1, 16].

Учитывая вышеизложенное, применение специфического ИГ, содержащего высокоавидные противовирусные IgG-антитела, при лихорадочных формах КЭ целесообразно только в случаях тяжелого клинического течения инфекции, когда температура повышается до 39°C и выше, в периферической крови регистрируется выраженная лейкопения, отмечаются явления менингизма, а также высокий уровень IgM-антител, подтверждающий диагноз острого КЭ, и низкий уровень специфических IgG-антител. Наличие же у больного менингеального синдрома является показанием для применения специфического ИГ.

Учитывая то, что второй подъем кривой вирусемии происходит в конце инкубационного периода и совпадает с началом клинических проявлений КЭ, очевидно, что препарат ИГ будет эффективен в нейтрализации вируса и элиминации его из организма только, если будет введен своевременно в первые дни болезни [3] на фоне фебрильной лихорадки во время

стадии гематогенной диссеминации вируса. Количество вводимого препарата в лихорадочный период заболевания должно рассчитываться на кг веса (0,1-0,3 мл/кг – в зависимости от тяжести состояния больного), продолжительность курса терапии специфическим ИГ должно определяться длительностью лихорадочного периода, но не более 7-8 дней. Количество (курсовая доза) и продолжительность курса терапии специфическим ИГ должны быть ориентированы на показатели специфического иммунитета в динамике инфекционного процесса.

При прочих равных условиях (тяжесть течения болезни и сроки лечения) состояние больных нормализуется быстрее при использовании большей условной нейтрализующей дозы препарата, равной произведению обратной величины титра антител на объем вводимого препарата [3, 4]. В таком случае патогенетически обоснованным, на наш взгляд, является предложение о применении нового метода введения специфического ИГ – однократное введение курсовой дозы высокотитражного ИГ (с титром антител не менее 1:160) в первые дни заболевания пациентам с подтвержденным диагнозом менингеальной или очаговой формы КЭ [20].

При очаговых формах КЭ схема лечения та же, что и при менингеальной форме. Исключение составляют больные с неврологическими признаками вовлечения в патологический процесс ядер ствола головного мозга, которым введение специфического ИГ или гипериммунной плазмы (при проведении плазмафереза) противопоказано в связи с опасностью развития иммунопатологических реакций, усугубляющих тяжесть поражения жизненно важных центров ствола мозга. При выявлении первых клинических признаков очагового поражения ствольных структур специфический ИГ должен быть незамедлительно отменен. На многих экспериментальных моделях показано [17], что в условиях «избытка» антител извне клетки происходит усиление репликации вируса в зараженной вирусом клетке. В результате антите-

дозависимого иммунного усиления репликации вируса в зараженных клетках происходит поражение новых участков ствола мозга и гибель (иммунный цитолиз) клеток дыхательного и сосудодвигательного центров ствола. В данном случае в период развертывания очаговой стволковой симптоматики и нарастания тяжести болезни нет никаких оснований рассчитывать на эффективность действия специфического ИГ при увеличении продолжительности курса или дозы ИГ.

Наши многолетние наблюдения подтвердили установленную ранее [30] достаточно высокую эффективность РНК-азы для лечения КЭ. Механизм действия препарата связан со способностью РНК-азы деполимеризовать (разрушать) рибонуклеиновую кислоту РНК-содержащих вирусов, в том числе и вируса КЭ, до кислоторастворимых моно- и олигонуклеотидов, нарушая таким образом репродуктивный цикл вируса. РНК-аза так же, как и препарат специфического ИГ, оказывает выраженное иммуномодулирующее действие на функцию, как Т-, так и В-клеток. Вторичный иммунодефицит проявляется снижением числа Т-лимфоцитов в крови больных, нарушением соотношения Т-регуляторных клеток. Наши исследования показали [23], что при лечении РНК-азой наблюдается еще более интенсивная, по сравнению с контрольной группой, и более длительная, по сравнению с пролеченными специфическим ИГ, стимуляция активной продукции специфических IgM-антител. Как уже отмечалось выше, в отдельных случаях это неблагоприятно с точки зрения возможного формирования у больных с выраженным вторичным иммунодефицитом затяжного течения инфекции. Эта особенность препарата явилась основанием для определенной коррекции тактики его использования. Так, например, применение РНК-азы при лихорадочной форме КЭ нецелесообразно из-за вызываемых ею неблагоприятных искажений иммунного ответа, не сопоставимых с легкостью клинического течения этой формы инфекции. Кроме того,

при лихорадочной форме КЭ отмечается также и высокая РНК-азная активность крови [5].

Лечение РНК-азой может быть рекомендовано при всех клинических формах КЭ, сопровождающихся поражением оболочек и/или вещества мозга, т.к. у больных с тяжелым течением КЭ активность РНК-азы достоверно ниже, чем при легких формах болезни [5]. Исключение составляют случаи менингеальной формы КЭ с легким клиническим течением, с невысокой (до 38°) температурой и низкими показателями цитоза СМЖ. Выраженный плеоцитоз СМЖ является показанием для назначения.

Внутримышечное введение препарата (180 мг/сутки через 4 часа) проводится в течение всего лихорадочного периода болезни и в течение 2-х суток после нормализации температуры (до суммарной дозы в 750-1000 мг). Клиническая эффективность препарата в остром периоде болезни выше, чем при лечении специфическим ИГ. Продолжительность лихорадочного периода у больных, пролеченных РНК-азой, сокращается более чем на двое суток, по сравнению с длительностью его у больных, получавших только симптоматическую терапию. Нормализация плеоцитоза СМЖ отмечается уже к 20-25 дню болезни (при симптоматическом лечении – после 35-40-го дня) [23].

Нарушение функции иммунной системы смягчается при сочетанном применении специфического ИГ и РНК-азы. При сочетанном применении специфического ИГ и РНК-азы наблюдается очень интенсивная активация синтеза IgM-антител в первые дни болезни, с постепенным снижением их синтеза с 14-го дня болезни. С первых дней болезни отмечается также активация синтеза IgG-антител, достигая уже к 21-му дню болезни достоверного преимущества по сравнению с контрольной группой. После 35-го дня болезни синтез IgG-антител начинает превалировать над синтезом IgM-антител, чего не наблюдается при изолированном применении РНК-азы [23]. Применение специфического ИГ на фоне лечения РНК-азой сопровождается не только снижением уровня

иммунодефицита, но и сокращением его продолжительности, уменьшается также частота выделения вируса КЭ из крови больных [13].

При сочетанном применении специфического ИГ и РНК-азы для лечения менингеальных и очаговых форм КЭ сохраняются обычные рекомендованные выше схемы введения препаратов, но возможно повышение или снижение суточной и курсовой дозы специфического ИГ в зависимости от клинического состояния больного и результатов иммунологического обследования. Сочетанное применение препаратов дает четкий клинический эффект, сокращая время лихорадочного периода более чем на сутки, на 5-10 дней – время нормализации цитоза СМЖ.

Иммуномодулирующее действие всех препаратов этиотропного действия может быть значительно смягчено в случаях возможного лабораторного контроля за динамикой специфических IgM- и IgG –антител и уровнем клеточного иммунитета, что позволяет вносить коррективы в тактику индивидуального лечения больных КЭ.

В качестве одного из перспективных направлений терапии тяжелых форм КЭ следует рассматривать более широкое применение в клинической практике патогенетически обоснованного применения иммуногемосорбции (ИГС) – метода с использованием гемосорбента с иммобилизованными на его поверхности специфическими к вирусу КЭ антителами [19, 20]. Использование ИГС не приводит к образованию циркулирующих иммунных комплексов в крови, как при введении специфических ИГ, позволяет не только снизить степень эндогенной интоксикации, лежащей в основе токсического отека-набухания головного мозга, но и значительно уменьшить концентрацию вируса КЭ в крови [2], что, в свою очередь, уменьшает нагрузку на органы детоксикации и иммунную систему индивида. После проведения ИГС отмечается чистый фон по содержанию РНК вируса КЭ в крови, уменьшение степени нарушения сознания и продолжительности ко-

матозного периода, регресс неврологической симптоматики в более короткие сроки.

Динамическое исследование уровня сывороточного интерферона у больных КЭ, проведенное нами [27], показало разнонаправленный характер изменения активности сывороточного интерферона (ИФН) у больных с разными клиническими формами КЭ. Уровень ИФН в первые 14 дней болезни был выше у больных лихорадочной формой заболевания, в последующем отмечалось снижение показателей ИФН ниже исходного уровня. У больных с тяжелым течением КЭ, наоборот, отмечался низкий уровень сывороточного ИФН в течение первых двух недель заболевания, пик активности ИФН приходился на 21-й день болезни, в последующем снижался, но не достигал исходного уровня, оставаясь высоким длительное время. Полученные результаты послужили основанием для применения раннего индуктора ИФН ридостина в комплексной терапии менингеальных КЭ для коррекции дефекта биологической защиты организма от вирусной инфекции [28], проявляющегося в виде низкого уровня сывороточного интерферона в первые дни заболевания. Применение ридостина у больных менингеальной формой КЭ в комплексной терапии со специфическим иммуноглобулином оказалось эффективным также для коррекции вызванного вирусом КЭ иммунодефицита Т-лимфоцитов и Т-лимфоцитов с фенотипом хелперов/индукторов (по сравнению с контрольной группой больных, пролеченных традиционными средствами).

Эффект от применения различных методов лечения КЭ в остром периоде инфекции в условиях клиники не всегда может быть с достаточной степенью вероятности заранее предопределен, особенно в отношении терапевтического эффекта и отдаленных последствий терапии. Выявление круга лиц, у которых лечебное применение биологически активных препаратов этиотропного действия может привести к переходу инфекционного процесса в хронические персистирующие варианты в связи с особенно-

стями реагирования их иммунной системы на вирус КЭ [25], а также на иммуномодулирующие препараты, применяющиеся для лечения нейроинфекции, является очень важным для практики вопросом.

Проведенные нами исследования по выявлению ассоциированности определенных аллелей HLA-комплекса I и II класса с преимущественной и более интенсивной продукцией определенных изотипов иммуноглобулинов (IgM, IgG) в динамике иммунного ответа на антигены вируса КЭ, а также с эффективностью терапии КЭ в острый период [24, 26, 29] позволили сделать следующие выводы.

Благоприятный исход КЭ, даже при проведении только симптоматической терапии, возможен, например, при наличии в фенотипе больного антигенов HLA, ассоциированных с более высоким уровнем и скоростью накопления специфических IgG-антител (антигены HLA-A2, -B18) и более низким уровнем специфических IgM-антител (фенотипы HLA A2/B18, A2,28), т.е. у лиц с генетически обусловленной способностью к более раннему переключению с синтеза противовирусных IgM-антител на продукцию высокоаффинных IgG-антител, обладающих большим сродством к антигену и обеспечивающих более эффективную элиминацию вируса КЭ из организма больного.

Применение этиотропных средств лечения КЭ (изолированное и сочетанное применение гомологичного иммуноглобулина и РНК-азы), имеющих одинаковую направленность иммуномодулирующего влияния на противовирусный иммунный ответ в виде стимуляции активной продукции преимущественно специфических IgM-антител (синтез IgG-антител активируется в значительно меньшей степени и только при использовании в схеме лечения РНК-азы), было эффективным у лиц, у которых действие лечебных препаратов можно было расценить как иммуностимулирующее в связи с наличием в их фенотипе антигенов HLA, ассоциированных с низким уровнем и темпом накопления

специфических иммуноглобулинов класса М (например, антиген HLA-B18, фенотип A2/B18) и класса G (например, HLA-A11, фенотип HLA A11/B7).

Применение иммуномодулирующих препаратов, вызывающих стимуляцию активной продукции специфических IgM-антител (преимущественно) и IgG-антител, вызывает трансформацию острого процесса в хронический у лиц, имеющих в своем фенотипе антигены и их сочетания, которые и без дополнительной стимуляции обеспечивают более высокий уровень и скорость накопления иммуноглобулинов класса М (например, HLA-B7, -B12) и G (например, HLA-B12, -B16, -B35). Дополнительная стимуляция синтеза противовирусных антител биологически активными препаратами этиотропного действия может усугублять выраженность транзиторной гипериммуноглобулинемии, носящей компенсаторный характер и сопровождающей многие вирусные инфекции, в том числе и КЭ. Это отражает, по-видимому, конкурентные отношения между различными звеньями системы иммунитета.

Анализ, проведенный по подгруппам, показал, что, например, у лиц с фенотипом HLA A2,3 хороший эффект отмечается от применения в лечении специфического ИГ. Неэффективно применение РНК-азы, например, у лиц с антигеном HLA-A10 в фенотипе, фенотипами HLA A3/B7, A10/B18, A3,10. Метод иммуногенетического прогнозирования эффективности терапии при КЭ вошел в справочную и учебную литературу [8, 14].

Наличие в фенотипе больного таких HLA-маркеров, как A10 и B12, ассоциированных с низким уровнем сывороточного ИФНна ранних стадиях инфекции, служит основанием для включения в комплексную терапию КЭ препаратов интерферонового ряда, например, раннего индуктора интерферона ридостина.

Обнаружение ассоциированности между формами и вариантами течения КЭ и генетическими характеристиками макроорганизма предполагает на современном этапе возмож-

ность уточнения патогенетических вариантов течения болезни и назначения индивидуализированного лечения, направленного на точную фенотипическую коррекцию иммуномодулирующими препаратами генетического дефекта биологической защиты данного индивида, приведшего к развитию вирусного заболевания и ассоциированного с определенным HLA-генотипом больного. Наряду с несомненными достоинствами такого подхода, связанными с возможностью назначения именно той схемы лечения, которая окажет наиболее благоприятное воздействие на конкретного пациента, имеются и определенные ограничения. Они связаны с тем, что иммуногенетические методы прогноза эффективности терапии применимы лишь к той части пациентов, у которых выявляются информативные антигены. Однако, привлекая дополнительные данные о клинических проявлениях болезни и данные других лабораторных тестов, удается путем суммирования и анализа разнородных данных существенно приблизиться к эффективной индивидуализированной терапии в каждом конкретном случае.

Таким образом, возможность генотипического маркирования дефекта биологической защиты человека от вируса КЭ позволяет проводить фенотипическую коррекцию выявленных дефектов защиты различными препаратами иммуномодулирующего действия, дает возможность уже в момент принятия решения о лечебной тактике опираться на результаты лабораторного теста (HLA-фенотип), который остается постоянным на протяжении всей жизни человека.

Пациенты, поступающие в стационар с подозрением на КЭ, требуют постоянного динамического круглосуточного наблюдения врача для своевременного изменения при необходимости тактики лечебных мероприятий - с учетом данных клинического наблюдения за заболевшим и результатов лабораторного иммунологического и иммуногенетического обследования. Показания для применения тех

или иных препаратов для лечения КЭ, а также время их назначения и продолжительность терапии должны быть четко определены лечащим врачом по результатам анализа клинико-лабораторных данных и оперативно корректироваться в процессе наблюдения за больным в динамике инфекционного процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белявская Н.А. Персистенция вируса клещевого энцефалита на фоне пассивной иммунизации (экспериментальные данные): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Томск, 1987. - 14 с.
2. Бурмистров В.А., Репина В.В., Топычканова Н.Г. и др. Специфический иммуногемосорбент для элиминации вируса клещевого энцефалита из биожидкостей // Проблемы клинической и экспериментальной лимфологии: Материалы международной конференции. - Новосибирск, 1996. - С.45-50.
3. Верета Л.А., Захарычева Т.А., Александров В.И. и др. Связь лечебной эффективности иммуноглобулина против клещевого энцефалита со специфической активностью препарата и сроками его введения // Журн. невропатол. и псих. им. С.С.Корсакова. - 1994. - №2. - С.68-70.
4. Воронкова Г.М., Захарычева Т.А., Николаева С.П., Владимирова Т.П. Иммуноterapia клещевого энцефалита препаратами антител. - Хабаровск, 2005. - 92 с.
5. Глухов Б.М. Значение нуклеаз в патогенезе нейровирусных заболеваний (клинико-патогенетическое исследование) : Автореф. дис. ... докт. мед. наук. - Новосибирск, 1996. - 40 с.
6. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. - Новосибирск, Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001. - 360 с.
7. Иерусалимский А.П., Черницына Л.О. Как лечить клещевой энцефалит сегодня? // Консилиум. - 2000. - №2. - С.31-35.
8. Карлов В.А. Терапия нервных болезней: (Руководство для врачей). - М.: «Шаг»,

- 1996.- 653 с. :С.302-305).
9. Кветкова Э.А. Иммунопатогенез и морфогенез инфекционного и вакцинального процессов при клещевом энцефалите.- Омск: «ЦИО», 2004.- 32 с.
  10. Кветкова Э.А. , Илюшенко Л.П., Шматко В.Г., Кротова Р.А..Иммунологические критерии прогноза течения и выздоровления при клещевом энцефалите // Природноочаговые болезни человека: республиканский сборник научных работ. -Омск, 1986. - С.56-62.
  11. Кветкова Э.А., Переходова С.К., Дуринова Л.П., Попова Л.О. Иммуномодулирующее действие специфических серопрепаратов при клещевом энцефалите // Природноочаговые болезни человека (вопросы лабораторной диагностики, эпидемиологии и профилактики): республиканский сборник научных работ.- Омск, 1982. - С.42-55.
  12. Кветкова Э.А., Шматко А.А., Черницына Л.О. Тактика лечения больных клещевым энцефалитом биологически активными препаратами этиотропного действия: Методические рекомендации (утверждены Госкомсанэпиднадзором РФ 29.12.1995 г. № 01 – 19/135 – 17).- Омск, 1997.- 10 с.
  13. Конев В.П., Кветкова Э.А. Патоморфоз экспериментального клещевого энцефалита на фоне лечения биологически активными препаратами // Природноочаговые болезни человека: республиканский сборник научных работ.- Омск, 1996.- С.76-86.
  14. Коненков В.И. Медицинская и экологическая иммуногенетика.- СО РАМН, Новосибирск, 1999.- 250 с. (С.217-220, 224-225).
  15. Крылова Н.В., Леонова Г.Н. Сравнительное изучение *in vitro* эффективности различных иммуномодулирующих препаратов при клещевом энцефалите // Вопросы вирусологии.- 2001.- №1.- С.25-28.
  16. Леонова Г.Н., Исачкова Л.М., Борисевич В.Г., Фисенко А.Ю. Экспериментальный клещевой энцефалит у золотистых хомячков на фоне специфической иммунотерапии // Вопросы вирусологии.- 2000.- №4.- С.28-33.
  17. Морозова О.В., Белявская Н.А., Матвеев Л.Э и др. Репликативный комплекс вируса клещевого энцефалита. II.Влияние белка оболочки Е и антител к нему на синтез РНК *in vitro* // Биооргани.химия.- 1990.- №9.- С.1277-1279.
  18. Надеждина М.В., Полякова А.Ю. Клинико-серологические особенности у больных с разными формами острого клещевого энцефалита при новом методе введения отечественного иммуноглобулина // Журнал инфекционной патологии.- 2000.- №3-4.- С.13-18.
  19. Ровина О.К., Любарский М.С., Смагин А.А., Рачковская Л.Н. Экстракорпоральная детоксикация в клинической практике с использованием гемосорбента СУМС-1: методические рекомендации.- Новосибирск, 1995.- 6 с.
  20. Ровина О.К., Черницына Л.О., Бурдасов М.В. и др. Применение иммуногемосорбции у больных с тяжелыми формами клещевого энцефалита // Материалы международной научной конференции «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами».- Иркутск, 1996.- С.139-140.
  21. Черницына Л.О. Клещевой энцефалит: гуморальный иммунный ответ при различных формах и вариантах течения нейротрофической инфекции // Бюлл. СО РАМН.- 2008.- №6.- С.52-60.
  22. Черницына Л.О., Епихина Т.И., Гостеева Л.А. Тактика лечебных мероприятий при клещевом энцефалите // Инфекционные болезни на современном этапе: достижения, проблемы, перспективы: Материалы юбил. науч.-практ. конф. врачей, посвящ. 100-летию больницы, 6 окт. 2004 г.- Новосибирск, 2004.- С.70-72.
  23. Черницына Л.О., Иерусалимский А.П., Кветкова Э.А., Илюшенко Л.П., Белявская Н.А., Прокофьев В.Ф. Актуальные аспекты

- проблемы специфической терапии клещевого энцефалита // Природноочаговые болезни человека: республиканский сборник научных работ. - Омск, 1989. - С.70-78.
24. Черницына Л.О., Коненков В.И., Иерусалимский А.П. Оценка эффективности применения различных методов лечения клещевого энцефалита в остром периоде // Журн. невропатол. и псих. им. С.С. Корсакова. - 1992. - Том 92. - №2. - С.50-53.
  25. Черницына Л.О., Коненков В.И., Иерусалимский А.П., Прокофьев В.Ф. Неоднородная последовательная процедура анализа генетических маркеров в разработке методов индивидуального прогноза исхода клещевого энцефалита // Иммунология. - 1991. - №6. - С.56-60.
  26. Черницына Л.О., Коненков В.И., Илюшенко Л.П., Прокофьев В.Ф. Ассоциированность аллельных вариантов генов HLA-комплекса класса I с интенсивностью гуморального иммунного ответа к антигенам вируса клещевого энцефалита в динамике заболевания // Иммунология. - 1994. - №6. - С.51-54.
  27. Черницына Л.О., Коненков В.И., Мусатов М.И., Усова С.В., Иерусалимский А.П. Применение раннего индуктора интерферона ридостина для экстренной профилактики и комплексной терапии клещевого энцефалита // Нейроиммунология. Нейроинфекции. Нейроимидж: Материалы 4-ой научной международной конференции 25-27 мая в Санкт-Петербурге. - Санкт-Петербург: ЛИКИ РОССИИ, 1995. - С.122-126.
  28. Черницына Л.О., Коненков В.И., Мусатов М.И. и др. Использование ридостина для экстренной профилактики и комплексной терапии тяжелых форм клещевого энцефалита (КЭ) // Применение ридостина для лечения вирусных и бактериальных инфекций и перспективы его использования при заболеваниях неинфекционной природы: Сборник материалов «Круглого стола» научной конференции «Проблемы инфекционной патологии в регионах Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера». - Бердск, 1998. - С.68-72.
  29. Черницына Л.О., Коненков В.И., Прокофьев В.Ф. Клиническая иммуногенетика клещевого энцефалита: взгляд с позиции невролога-клинициста на современное состояние проблемы эффективной терапии клещевых нейроинфекций // Современное состояние проблемы нейроинфекций: Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 100-летию со дня рождения А.Г.Панова. - Санкт-Петербург 19-22 мая 2005 года. - С. 19-20.
  30. Gluchov V.M., Ierusalimsky A.P., Canter V.M., Salganik R.I. Ribonuclease Treatment of Tick-Borne Encephalitis // Arch.Neurol.-1976.- Vol.33.- P.598-603.