

© МОШКОВА Д.Ю., АВДЕЕВА М.Г., 2016
УДК 616.511-022:579.834.114]-06:616.8]-037

Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ЭРИТЕМНОЙ ФОРМЕ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Седина, д. 204

Цель исследования – прогнозирование степеней риска развития неврологических осложнений у взрослых больных эритемной формой клещевого боррелиоза для своевременного назначения этиотропной и патогенетической терапии. Материалы и методы. Наблюдали 46 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ СКИБ г. Краснодара в 2013–2014 гг. с диагнозом: иксодовый клещевой боррелиоз, эритемная форма. Острое течение наблюдали у 41 (89,1%) пациента, подострое – у 2 (4,4%), хроническое – у 3 (6,5%). В динамике заболевания исследован уровень провоспалительного цитокина интерферона-гамма (ИФН- γ). Результаты. Средний возраст заболевших составил 41,1 \pm 1,83 года, преобладали женщины (63%). У 31% обследованных наблюдали симптомы поражения нервной системы. С первой недели заболевания отмечено достоверное повышение уровня ИФН- γ , которое сохраняется при подостром и хроническом течении заболевания. Средний уровень ИФН- γ в группе больных с признаками поражения центральной и периферической нервной системы составил 64,8 \pm 14,19 пг/мл и был достоверно выше ($p < 0,05$) среднего показателя у больных без признаков поражения нервной системы (28,5 \pm 3,4 пг/мл). Установлена положительная ассоциативная связь частоты поражения нервной системы с уровнем повышения ИФН- γ . Среди пациентов с уровнем ИФН- $\gamma \geq 20$ пг/мл признаки поражения нервной системы регистрировали в 50% случаев. Определены степени риска развития неврологических осложнений у больных клещевым боррелиозом: при уровне ИФН- γ в пределах 20–34,99 пг/мл прогнозируют риск 1-й степени (12,5%), при уровне 35–79,99 пг/мл – риск 2-й степени (45%), при уровне выше 80 пг/мл – риск 3-й степени (100%). Заключение. Определение уровня ИФН- γ позволяет повысить точность и своевременность диагностики неврологических осложнений клещевого боррелиоза, что важно для прогноза течения заболевания и назначения лечения.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз; ИФН- γ ; прогноз; нервная система.

Для цитирования: Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г. Прогнозирование риска развития неврологических осложнений при эритемной форме иксодового клещевого боррелиоза. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2016; 21 (6): 341–346. DOI: 10.17816/EID40942

Moshkova D. Yu., Avdeeva M. G.

PREDICTING THE RISK OF NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN THE ERYTHEMAL FORM OF IXODES LYME DISEASE

Kuban State Medical University, 204, Sedina str., 350063, Krasnodar, Russian Federation

The aim. The prediction of risk degrees of neurological complications in adult patients with erythematous form of borreliosis for the timely appointment of causal and pathogenetic therapy.

Materials and methods. We observed 46 patients hospitalized in infectious hospital in Krasnodar in 2013–2014, with a diagnosis of Ixodes tick-borne Lyme disease, erythematous form, acute course was observed in 41 (89.1%) person, subacute - in 2 (4.4%), chronic - 3 (6.5%). In the course of the disease there was studied the level of pro-inflammatory cytokine IFN- γ .

Results. The average age of patients was 41.1 \pm 1.83 years, among them women (63%) dominated. In 31% of patients there were observed symptoms of the damage of the nervous system. From the first week of the disease there was noted a significant increase in the level of IFN- γ , which persisted both in the subacute and chronic course of the disease. The average level of IFN- γ in patients with signs of the damage of the central and peripheral nervous system accounted for 64.8 \pm 14.19 pg/ml being significantly higher ($P < 0.05$) than average level in patients without signs of the damage of the nervous system: 28.5 \pm 3.4 pg/ml. The positive association is established between the frequency of lesions of the nervous system and the increase in levels of IFN- γ . Among patients with a level of IFN- $\gamma \geq 20.0$ pg/ml symptoms of the damage of the nervous system were recorded in 50% of cases. The degrees of neurological complications risk in patients with tick-borne Lyme disease are determined: the IFN- γ level of 20.0–34.99 pg/ml predicted the risk of 1 degree (12.5%), level of 35.0–79.99 pg/ml - the risk of 2 degree (45%), the level higher than 80.0 pg/ml - the risk of 3 degree (100%).

Conclusion. The use of the determination of the IFN- γ level can increase the accuracy and provide the timeliness of diagnosis of neurological complications in Lyme borreliosis cases, that is important for the prognosis and treatment of the disease.

Keywords: Ixodes Lyme disease; IFN- γ ; prediction; nervous system.

For citation: Moshkova D. Yu., Avdeeva M. G. Predicting the risk of neurological complications in the erythematous form of Ixodes Lyme disease. *Epidemiology and Infectious Diseases (Russian journal)*. 2016; 21(6): 341–346. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40942

For correspondence: Marina G. Avdeeva, MD, PhD, DSci., professor, head of the Department of infectious diseases and phthisiopulmonology, Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation. E-mail: avdeevam@mail.ru

Information about authors:

Avdeeva M.G., <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgment.** The study had no sponsorship.

Received 18.03.2016

Accepted 15.11.2016

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) – широко распространенное природно-очаговое заболевание, описанное более 100 лет назад под различными названиями (в Европе – эритема Афрелиуса) и выделенное в отдельную нозологическую форму после открытия в 1982 г. возбудителя. В настоящее время ИКБ – группа полиэтиологических зоонозных инфекций, относящихся к спирохетозам, передающихся через укусы иксодовых клещей и характеризующихся склонностью к затяжному и хроническому течению с поражением кожи, сердца, нервной системы и суставов [1, 2].

Преимущественное поражение нервной системы, наблюдаемое в ряде случаев, позволило выделить отдельную форму нейроборрелиоза, проявляющуюся как острым, так и хроническим течением. В то же время нарушения со стороны нервной системы могут осложнять течение типичной эритемной формы заболевания [3]. В острый период ИКБ описаны поражения центральной нервной системы (ЦНС) в виде энцефалопатий, менингитов и менингоэнцефалитов, а также периферической нервной системы в виде полинейропатий [4]. Течение нейроборрелиоза может быть медленно прогрессирующим или быстрым и неблагоприятным [4, 5]. Описан ранний рецидив нейроборрелиоза со смертельным исходом [6]. Предполагают, что боррелии могут быть триггером в развитии демиелинизирующего процесса, что приводит к трудностям дифференциальной диагностики нейроборрелиоза и рассеянного склероза [7]. Установлено, что после перенесенного ИКБ длительно сохраняются астеновегетативные нарушения, боррелиозная энцефалопатия и энцефаломиелиты [8]. Поражение ЦНС не всегда проявляется воспалительными изменениями спинномозговой жидкости, а при ее исследовании в поздние периоды болезни возможны отрицательные результаты ПЦР на боррелии. Это существенно затрудняет специфическую диагностику поражения ЦНС и прогноз формирования хронического течения.

В настоящее время четко не определены патогенетические механизмы хронизации заболевания при вовлечении в патологический процесс нервной системы, не разработаны критерии прогноза развития неврологических осложнений. Среди причин разнообразной неврологической симптоматики предполагают развитие васкулита, нарушение церебральной гемодинамики [9], повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера [10].

Описанные иммунологические особенности поражения нервной системы при хроническом нейроборрелиозе характеризуются увеличением уровня IgG и циркулирующих иммунных комплексов [11]. Известно, что важную роль в развитии воспалительного процесса играют мононуклеары и вырабатываемые ими провоспалительные и противовоспалительные цитокины [12]. Функциональное состояние этих клеток во многом определяет исход заболевания [13]. Местный иммунитет в ЦНС обусловлен моноцитами, макрофагами, дендритными клетками [14]. Именно клетки нейроглии – НК-клетки и дендритные клетки синтезируют цитокины, в частности интерферон-гамма (ИФН- γ) [15].

В ряде исследований, проведенных у детей с клинической картиной ИКБ, показано изменение уровня ИФН- γ в разгаре заболевания и на фоне проводимого этиотропного лечения. В настоящее время не исследовано состояние цитокинового статуса у взрослых больных с неврологическими осложнениями, отсутствует возможность раннего прогнозирования поражений нервной системы и степеней риска.

Цель настоящего исследования – прогнозирование степеней риска развития неврологических осложнений у взрослых больных эритемной формой клещевого боррелиоза для своевременного назначения этиотропной и патогенетической терапии.

Материалы и методы

Исследован цитокиновый статус у 46 больных эритемной формой ИКБ, госпитализированных в ГБУЗ СКИБ г. Краснодара в 2013–2014 гг. в разные периоды заболевания. Среди больных преобладали женщины (63%). Пациенты поступали в среднем на $16,6 \pm 2,82$ день заболевания, при подостром течении – на 100–120-й день, при хроническом – спустя год и более. Диагноз эритемной формы ИКБ поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных и подтвержден серологическим методом ИФА с определением IgM и IgG к боррелиям.

Количественное определение ИФН- γ проводили иммуноферментным методом с помощью набора ЦИТОКИН (С.-Петербург). Набор представляет собой комплект, основные реагенты которого – моноклональные антитела к ИФН- γ , сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгаты поликлональных антител

с биотином и калибровочные образцы, содержащие ИФН- γ в известных концентрациях.

На 1-й стадии анализа исследуемые и контрольные образцы инкубировали в лунках с иммобилизованными антителами. Имевшийся в образцах ИФН- γ связывался с иммобилизованными антителами. Не связавшийся материал удаляли отмывкой фосфатно-солевым буферным раствором с твином. Связавшиеся молекулы цитокина взаимодействовали с конъюгатом № 1 (антитела с биотином). Не связавшийся конъюгат № 1 удаляли отмывкой. На 3-й стадии связавшийся конъюгат № 1 взаимодействовал при инкубации с конъюгатом № 2 (стрептавидин с пероксидазой хрена). После третьей отмывки количество связавшегося конъюгата № 2 определяли цветной реакцией с использованием субстрата пероксидазы хрена – перекиси водорода и хромогена – тетраметилбензидина. Реакцию останавливали добавлением раствора стоп-реагента – 0,1 N HCl и измеряли оптическую плотность растворов в лунках при длине волны 450 нм. Интенсивность окрашивания раствора в лунке пропорциональна количеству содержащегося в образце ИФН- γ .

Все этапы реакции проходили в термостатируемых условиях на шейкерах-инкубаторах ST-3 (Латвия). Учет реакции, построение калибровочных графиков и определение концентрации ИФН- γ проводили на фотометре вертикального сканирования ANTHOS 2010 (Великобритания) с помощью программного обеспечения ADAP Software, версия 2.0

Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. Все клинические и лабораторные данные обрабатывали методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий сравниваемых показателей при помощи критерия Стьюдента. Оценку результатов проводили с использованием статистических приемов для малых выборок. Статистическая обработка полученных материалов проведена с определением критерия достоверности (p). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

У обследованных пациентов с эритемной формой клещевого боррелиоза средний уровень ИФН- γ был достоверно выше нормы и составлял $106,8 \pm 37,62$ пг/мл, при этом индивидуальные значения показателя имели существенный разброс – от 8,93 до 1438,0 пг/мл.

При анализе клинического течения заболевания у 31,1% больных выявлены симптомы поражения нервной системы. Выраженный астеновегетативный синдром наблюдали у 3 (28,6%), цефалгию – у 42,9%, цервикобрахиалгию, цервикокраниалгию, миофасцилярный синдром, полинейропатию ко-

нечностей и вестибулопатию – у 7,1% больных, у одного больного имел место менингизм.

Средний уровень ИФН- γ в группе больных с признаками поражения центральной и периферической нервной системы составил $64,8 \pm 14,19$ пг/мл и был достоверно выше ($p < 0,05$) среднего показателя у больных без признаков поражения нервной системы ($28,54 \pm 3,40$ пг/мл).

При умеренном повышении уровня ИФН- γ (< 20 пг/мл) в клинической картине заболевания преобладали местные проявления, соответствующие ранней локализованной инфекции, симптомов поражения нервной системы не было. Клинические признаки поражения центральной и периферической нервной системы разной интенсивности наблюдали только среди пациентов с более значительным повышением уровня ИФН- γ . Нами установлена положительная ассоциативная связь частоты поражения нервной системы с уровнем повышения ИФН- γ . Среди пациентов с уровнем ИФН- $\gamma \geq 20$ пг/мл признаки поражения нервной системы регистрировали в 50% случаев.

Сопоставление уровня ИФН- γ с частотой развития неврологических осложнений позволило определить степень риска развития последних у больных клещевым боррелиозом, поскольку у здоровых лиц этот показатель не отличался от нормы. В группе пациентов с уровнем ИФН- γ в сыворотке крови в пределах 20–34,99 пг/мл признаки поражения нервной системы встречали у 12,5%, в группе больных с уровнем ИФН- γ 35–79,99 пг/мл – у 45%, а при уровне ИФН- $\gamma \geq 80$ пг/мл – у 100% пациентов.

Таким образом, при определении в пробе периферической крови больного в острой фазе заболевания уровня ИФН- γ в пределах 20–34,99 пг/мл прогнозируют риск развития неврологических осложнений 1-й степени, при 35–79,99 пг/мл – риск 2-й степени, при значениях выше 80 пг/мл – риск 3-й степени (см. таблицу).

Клиническое значение определения уровня ИФН- γ хорошо иллюстрируют следующие примеры течения клещевого боррелиоза.

Пример 1

Больной П., 74 года. Предварительный диагноз: боррелиоз, эритемная форма, средней степени тяжести. Поступил в клинику на 44-й день заболевания с жалобами на общую слабость, недомогание, боли в коленном и тазобедренном суставах слева, парестезии, онемение кожи левого бедра и нижней трети живота слева. При поступлении состояние больного средней степени тяжести. Кожный покров обычной окраски, на коже внутренней поверхности левого бедра в месте присасывания клеща имеется эритема диаметром до 12 см. Менингеальных знаков нет. Суставы при осмо-

Степень риска развития неврологических осложнений у больных эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза

Параметр	Контроль	Пациенты с клещевым боррелиозом и уровнем ИФН-γ ≥ 20, пг/мл		
		риск 1	риск 2	риск 3
Число обследованных лиц	10	8	11	7
Интервал значений ИФН-γ, пг/мл	4,2–9,6	20,0–34,99	35,0–79,99	≥ 80,0
Число лиц с неврологической симптоматикой	0	1	5	7
Частота развития неврологической симптоматики, %	0	12,5	45	100

тре не изменены, кожа над ними обычного цвета, припухлости нет. В легких дыхание везикулярное, хрипы отсутствуют. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 48 в 1 мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размер печени по Курлову – 10 x 9 x 8 см. Селезенка пальпации недоступна.

В общем анализе крови: лейкоциты $6,8 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 18 мм/ч. Рентгенологически выявлен артрит коленного и тазобедренного суставов. Заключение невролога – радикулоневрит L_{II-III} слева. Диагноз поставлен на основании обнаружения IgM и IgG к боррелиям в крови методом ИФА. Уровень ИФН-γ на 49-й день заболевания 23,81 пг/мл, что соответствует 1-й степени риска.

Окончательный диагноз: боррелиоз, эритемная форма, стадия ранней диссеминированной инфекции. Осложнения: артрит коленного и тазобедренного суставов; радикулоневрит L_{II-III} слева.

Назначена этиотропная терапия: цефтриаксон 2 г/сут в течение 14 дней.

Пример 2

Больная С., 30 лет. Предварительный диагноз: боррелиоз, эритемная форма. Поступила в клинику на 110-й день заболевания с жалобами на общую слабость, бессонницу, онемение верхних и нижних конечностей (больше слева), боли в мелких суставах кистей рук. В анамнезе – присасывание клеща 4 мес назад, после чего у больной отмечено повышение температуры тела до 39°C, появилось несколько кольцевидных высыпаний около 15 см в диаметре. С диагнозом многоформная экссудативная эритема проходила лечение глюкокортикоидами у дерматолога. Антибиотикотерапию не проводили. В последующем больная стала отмечать боли в суставах верхних конечностей, онемение кончиков пальцев. Проходила обследование и лечение в неврологическом центре. При МРТ головного мозга установлена картина, подозрительная на демиелинизирующее заболевание головного мозга; при МРТ спинного мозга – картина дегенеративно-дистрофических изменений шейного отдела позвоночника. При обследовании на боррелиоз в крови методом ИФА обнаружен

IgG. До поступления в стационар этиотропную терапию больная не получала.

При поступлении состояние больной средней степени тяжести за счет интоксикации и неврологической симптоматики. Кожный покров обычной окраски, эритема отсутствует. Ригидность затылочных мышц сомнительная. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС 75 в 1 мин, АД 120/75 мм рт. ст. При пальпации живот мягкий, безболезненный. Размер печени по Курлову – 10 x 9 x 8 см, селезенка пальпации недоступна.

В общем анализе крови: лейкоциты $6,5 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 8 мм/ч. Анализ спинномозговой жидкости в пределах нормы, РНК *Borrelia* методом ПЦР не обнаружена. Методом ИФА крови обнаружены антитела к боррелиям: IgM – сомнительны, IgG – положительны. Уровень ИФН-γ на 110-й день заболевания 1438 пг/мл.

Окончательный диагноз: боррелиоз, подострое течение, диссеминированная форма с поражением суставов и ЦНС, средней степени тяжести.

Назначена этиотропная терапия: цефтриаксон 2 г/сут в течение 21 дня.

Обсуждение

Всем пациентам с высоким уровнем ИФН-γ, помимо патогенетической терапии с включением сосудисто-метаболических препаратов, была проведена этиотропная терапия препаратами цефалоспоринового ряда, проникающими через гематоэнцефалический барьер, длительностью 10–14–21 сут, что позволило предотвратить дальнейшее поражение нервной системы. В последнем случае (пример 2) у пациентки с высоким уровнем ИФН-γ из-за поздней диагностики заболевания не проведена своевременная адекватная терапия, в результате чего развились тяжелые органические поражения ЦНС в виде демиелинизирующего заболевания головного мозга. При этом уровень ИФН-γ сохранялся на высоких значениях до 4-го месяца заболевания.

В ряде исследований, проведенных у детей с клинической картиной ИКБ, показано клиническое значение ИФН-γ. Widhe Mona и соавт.[16]

определяли клетки, вырабатывающие ИФН- γ в спинномозговой жидкости и периферической крови детей, и установили, что число клеток, вырабатывающих ИФН- γ , было повышено у детей с нейроборрелиозом и подозрением на нейроборрелиоз по сравнению с контрольной группой. S.A. Pancewich и соавт. [17], изучая динамику ИФН- γ в спинномозговой жидкости у больных нейроборрелиозом на фоне антибактериальной терапии, установили, что она приводит к снижению уровня ИФН- γ . Т.В. Попонникова и соавт. [18] при изучении динамики провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИФН- α , ИФН- γ , ФНО- α у детей с менингитами и менингоэнцефалитами установила, что наиболее существенно изменялся уровень ИФН- γ .

Полученные нами результаты подтверждают участие ИФН- γ в развитии неврологической симптоматики при клещевом боррелиозе. Повышение уровня ИФН- γ происходит не только при нейроборрелиозе, сопровождающимся развитием менингита и менингоэнцефалита, как было показано ранее [16–18], но и при эритемной форме заболевания. В последнем случае повышенный уровень ИФН- γ указывает на вовлечение в процесс периферической или ЦНС. Определение риска развития неврологических осложнений эритемной формы ИКБ способствует незамедлительному назначению этиотропной и патогенетической терапии.

Выводы

Определение уровня ИФН- γ позволяет повысить точность и своевременность диагностики неврологических осложнений клещевого боррелиоза, что важно для прогноза течения заболевания и назначения лечения. Диагностику осуществляют сразу при поступлении в клинику на основании определения уровня ИФН- γ . Риск 1-й степени установлен при уровне ИФН- γ в пределах 20–34,99 пг/мл, риск 2-й степени – при уровне 35–79,99 пг/мл, риск 3-й степени – при уровне более 80 пг/мл (приоритетная справка на изобретение № 2015149586 от 18.11.2015 г.).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. *Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы)*. СПб.: Фолиант; 2000.
2. Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю., Блажная Л.П., Городин В.Н., Зотов С.В., Ванюков А.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2014; (1): 4–11.
3. Блажная Л.П., Авдеева М.Г., Городин В.Н., Арапова Д.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика нейроборрелиоза

за в Краснодарском крае. В кн.: *Материалы 6-й Научно-практической конференции Южного федерального округа с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии»*. Краснодар; 2011: 26–7.

4. Бондаренко А.П., Ежова О.А., Аббасова С.В., Тихомолова Е.Г., Фурсова Е.А., Кропанев А.В. Поражение периферической нервной системы при Лайм-боррелиозе в Кировской области. *Инфекционные болезни*. 2010; 8 (прил. 1: Материалы II Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням): 44.
5. Попонникова Т.В., Бедарева Т.Ю., Вахрамеева Т.Н., Галиева Г.Ю. Цитокиновый профиль в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей. *Журн. неврол. и психиатр.* 2010 (5): 9–12.
6. Галюков И.А., Василенко Ф.И., Липидус М.С., Аночин А.С. Ранний рецидив нейроборрелиоза с летальным исходом. *Арх. пат.* 2010; (2): 36–7.
7. Спирин Н.Н., Баранова Н.С., Фадеева О.А., Пахомова Ю.А., Степанов И.О., Шипова Е.Г. и др. Дифференциальная диагностика поздних форм нейроборрелиоза с поражением центральной нервной системы. *Журн. неврол. и психиатр.* 2012; (9): 34–9.
8. Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Наумова Л.М., Петракова Л.С. Постинфекционная астения у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов. Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. *Инфекционные болезни*. 2015 (1): 326.
9. Галюков И.А. Особенности церебральной гемодинамики в остром периоде клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза. *Вестник Челябинского государственного педагогического университета*. 2009; (12): 310–8.
10. Конькова-Рейдман А.Б. Изучение динамики содержания нейроспецифической енолазы в сыворотке крови и ликворе больных клещевыми нейроинфекциями. Материалы 4 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. *Инфекционные болезни*. 2012: 194.
11. Бондаренко А.П., Ежова О.А., Тихомолова Е.Г. Аббасова С.В. Иммунологические особенности поражения нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе. Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. *Инфекционные болезни*. 2009; (1): 32.
12. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ / Под ред. проф. М.Т. Абидова. Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Е»; 2010: 328.
13. Авдеева М.Г., Бондаренко И.Н. Оксид азота сыворотки крови как дополнительный критерий оценки течения лептоспироза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; (11): 50–1.
14. Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз, или иксодовые клещевые боррелиозы. *Инфекции и антимикробная терапия*. 2002; 2 (3): 68–71.
15. Никифоров В.В., Сологуб Т.В., Токин И.И., Цветков В.В., Ерофеева М.К. и др. Возможность использования интерферона- γ при гриппозной инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015; 20 (3): 11–5.
16. Widhe Mona, Skogman Barbro Hedin, Jarefors S., Eknefelt M., Eneström G., Nordwall M. et al. Up-regulation of Borrelia-specific IL-4- and IFN- γ -secreting cells in cerebrospinal fluid from children with Lyme neuroborreliosis. *Int. Immunol.* 2005; 17 (10): 1283–91.
17. Pancewicz S.A., Kondrusik M., Zajkowska J., Grygorczuk S. Concentrations of pro-inflammatory cytokines IFN- γ , IL-6, IL-12 and IL-15 in serum and cerebrospinal fluid in patients with neuroborreliosis undergoing antibiotic treatment. *Pol. Merkur. Lek.* 2007; (130): 275–9.
18. Попонникова Т.В., Федосеева И.Ф., Галиева Г.Ю. *Клещевые нейроинфекции у детей: Методические рекомендации*. СПб.: Тактик-Студио; 2010.

REFERENCES

- Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Kozlov S.S. *Lyme borreliosis (Ixodes Tick Borreliosis)*. [Laym-borrelioz (Iksodovyye kleshcheveye borreliozy)]. St. Petersburg: Foliant; 2000. (in Russian)
- Avdeeva M.G., Moshkova D.Ju., Blazhnyaya L.P., Gorodin V.N., Zotov S.V., Vanyukov A.A. et al. Clinical and epidemiological characteristics of Lyme-borreliosis in Krasnodar region. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2014; (1): 4–11. (in Russian)
- Blazhnyaya L.P., Avdeeva M.G., Gorodin V.N., Arapova D.Yu. Clinical and epidemiological characteristics of neuroborreliosis in Krasnodar region. In: *Materials of the 6-th Scientific-practical Conference of Southern Federal District with International Participation "Topical Issues of Infectious Diseases"*. Krasnodar; 2011: 26–7. (in Russian)
- Bondarenko A.P., Ezhova O.A., Abbasova S.V., Tihomolova E.G., Fursova E.A., Kropanev A.V. Disorders of the peripheral nervous system in Lyme disease in Kirov region. *Infektsionnye bolezni.* 2010; 8 (pril. 1: *Materials of the 2nd Annual All-Russia Congress on Infectious Diseases*): 44. (in Russian)
- Poponnikova T.V., Bedareva T.Yu., Vakhrameeva T.N., Galieva G.Yu. Cytokine profile in the acute period of tick neuroinfections in children. *Zhurn. nevrolog. i psikiatr.* 2010; (5): 9–12. (in Russian)
- Galyukov I.A., Vasilenko F.I., Lapidus M.S., Anochin A.S. Early relapse of neuroborreliosis with death. *Arkh. pat.* 2010; (2): 36–7. (in Russian)
- Spirin N.N., Baranova N.S., Fadeeva O.A., Pakhomova Yu.A., Stepanov I.O., Shipova E.G. et al. Differential diagnosis of late forms of neuroborreliosis with central nervous system lesions. *Zhurn. nevrolog. i psikiatr.* 2012; (9): 34–9. (in Russian)
- Sumlivaya O.N., Vorob'eva N.N., Naumova L.M., Petrakova L.S. Postinfectious asthenia in convalescents of Lyme disease. *Materials of the 7th Annual All-Russia Congress on Infectious Diseases. Infektsionnye bolezni.* 2015; (1): 326. (in Russian)
- Galyukov I.A. Special cerebral hemodynamics in acute period of tick borne encephalitis and Lyme disease. *Vestnik Chelyabinskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta.* 2009; (12): 310–8. (in Russian)
- Kon'kova-Reydmann A.B. Study of the dynamics of neurospecific enolase in blood serum and cerebrospinal fluid of patients with tick-borne neuroinfections. *Materials of the 4th Annual All-Russia Congress on Infectious Diseases. Infektsionnye bolezni.* 2012: 194. (in Russian)
- Bondarenko A.P., Ezhova O.A., Tihomolova E.G., Abbasova S.V. Immunological features of the nervous system in patients with chronic Lyme disease. *Materials of the 1st Annual All-Russia Congress on Infectious Diseases. Infektsionnye bolezni.* 2009; (1): 32. (in Russian)
- Infection and Systemic Inflammatory Response. [Infektsionnyy protsess i sistemnyy vospalitel'nyy otvet]* / Ed. M.T. Abidov. Nal'chik: OOO "Poligrafservis i T"; 2010. (in Russian)
- Avdeeva M.G., Bondarenko I.N. Nitric oxide in blood serum as an additional criterion of the leptospirosis score. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2006; (11): 50–1. (in Russian)
- Anan'eva L.P. Lyme disease, or Ixodes tick borne borreliosis. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya.* 2002; 2 (3): 68–71. (in Russian)
- Nikiforov V.V., Sologub T.V., Tokin I.I., Tsvetkov V.V., Erofeeva M.K. et al. The opportunity of using interferon- γ in influenza infection. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2015; 20 (3): 11–5. (in Russian)
- Widhe Mona, Skogman Barbro Hedin, Jarefors S., Eknefelt M., Eneström G., Nordwall M. et al. Up-regulation of Borrelia-specific IL-4- and IFN- γ -secreting cells in cerebrospinal fluid from children with Lyme neuroborreliosis. *Int. Immunol.* 2005; 17 (10): 1283–91.
- Pancewicz S.A., Kondrusik M., Zajkowska J., Grygorczuk S. Concentrations of pro-inflammatory cytokines IFN-gamma, IL-6, IL-12 and IL-15 in serum and cerebrospinal fluid in patients with neuroborreliosis undergoing antibiotic treatment. *Pol. Merkur. Lek.* 2007; (130): 275–9.
- Poponnikova T.V., Fedoseeva I.F., Galieva G.Yu. *Tick Borne Neuroinfections in Children: Guidelines [Kleshcheveye neyroinfektsii u detey: Metodicheskie rekomendatsii]*. St. Petersburg: Taktik-Studio; 2010. (in Russian)

Поступила 18.03.2016

Принята в печать 15.11.2016

Сведения об авторах:

Мошкова Дарья Юрьевна, очный аспирант каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России