

На правах рукописи

Андропова Наталья Владимировна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ОСТРЫХ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ
В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2011

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель:

кандидат медицинских наук, доцент

Миноранская Наталья Сергеевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, доцент

Куимова Ирина Валентиновна

доктор медицинских наук, доцент

Лукашева Лариса Владимировна

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2011 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.01 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52; тел.: 8(383) 229-10-83.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Н.Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Многие годы клещевые инфекции занимают лидирующее место по заболеваемости среди природно-очаговых инфекций в России и за рубежом [Усков А. Н., 2003; Коренберг Е. И., 2004; Аитов К. А., 2005; Pendse S., 2006]. Особенно интересны иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – инфекционные заболевания с трансмиссивным путем передачи, характеризующиеся склонностью к хроническому течению и полиморфизмом клинической симптоматики [Лукашева Л. В., 2004; Лобзин Ю.В., 2007].

Показатель заболеваемости ИКБ в Красноярском крае превышает общероссийский в 2 раза, с максимумом 17,6 на 100 тыс. населения в 2002 году; в исследуемых 2007-2008 гг. он составил 9,8 и 11,1 случаев на 100 тыс. населения соответственно [Хазова Т. Г., 2009]. Медико-социальная значимость ИКБ определяется особенностями клинического течения, хронизацией инфекционного процесса и инвалидизацией лиц трудоспособного возраста, высокой стоимостью лечения и затратами на проведение противоэпидемических мероприятий.

Изучение клинико-патогенетических аспектов боррелиоза привело к систематизации клинических форм ИКБ, выделению различий в клиническом течении и исходах заболевания. Установлена возможность развития ассоциированного течения клещевых инфекций, обусловленная микст-инфицированностью иксодовых клещей [Коренберг Э. И., 1996]. Изучение ИКБ в эндемичных очагах России продемонстрировало различные региональные особенности течения клиники заболевания [Шадрин С. Г., 2004; Аитов К. А., 2005; Леонова Г. Н., 2005]. Однако в Красноярском крае до сих пор не систематизированы клинические аспекты ИКБ, чему и посвящена настоящая работа.

До настоящего времени недостаточно изучен вопрос о механизмах длительной персистенции боррелий в макроорганизме, обуславливающую хронизацию ИКБ [Лобзин Ю. В., 2002; Манзенюк И. Н., 2005]. Сложен иммуногенез при ИКБ; это объясняется многообразием антигенного состава возбудителя, что влияет на полиморфизм клинической симптоматики [Лобзин Ю. В., 2003]. Остается малоизученной роль клеточного иммунитета в патогенезе ИКБ. Имеются единичные сведения о цитокиновой регуляции ИКБ [Симакова А. И., 2004; Бейкин Я. Б., 2007; Усков А. Н., 2008], иммунной

перестройки макроорганизма при боррелиозной инфекции [Макаренко Л. А., 2002; Лукашева Л. В., 2008]. С учетом значительной роли иммунной системы в характере течения ИКБ представляется значимой уточнение изменений иммунного статуса.

Цель исследования. Установить основные клинические проявления и изменения иммунного статуса при острых ИКБ, в том числе в сочетании с клещевым энцефалитом (КЭ), на территории Красноярского края.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинических проявлений и адаптационных реакций организма при остром ИКБ и ассоциированном течении ИКБ с КЭ на территории Красноярского края.

2. Изучить динамику биохимических маркеров воспаления – С-реактивного белка, сиаловых кислот, серомукоида, альбуминов и глобулинов – при различных формах ИКБ и ее ассоциированном течении с КЭ.

3. Изучить динамику выработки специфических антител к боррелиям при различных формах острого ИКБ, а также при микст-инфекции ИКБ с КЭ.

4. Оценить изменения показателей Т-клеточного, фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы, а также динамику выработки провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-8 при острых ИКБ и в сочетании с КЭ.

Научная новизна. Впервые на фактическом материале показаны особенности течения различных форм острого ИКБ в Красноярском крае. Установлена значительная (50,9 %) доля микст-форм ИКБ с КЭ, причем чаще (76,25 %) регистрируются безэритемная форма ИКБ и лихорадочная форма КЭ. Клинические проявления острого ИКБ характеризуются поражением опорно-двигательного аппарата по типу моно- и олигоартралгий и нарушениями со стороны периферической нервной системы (ПНС). Поражения центральной нервной системы (ЦНС) в виде менингитов, синдрома Баннварта наблюдаются в 10,8 % случаев. Отсутствуют тяжелые воспалительные проявления со стороны сердечно-сосудистой системы, воспалительные изменения периартикулярных тканей, полимиалгический синдром и вторичные кожные проявления заболевания.

Оптимальными сроками выявления специфических антител к боррелиям при эритемной форме ИКБ является 4-я неделя болезни, при безэритемной

форме ИКБ и ее сочетании с КЭ – до 6-ти месяцев от начала заболевания.

Динамика воспалительных маркеров сыворотки крови в разгар заболевания в исследуемых группах характеризуется нарастанием С-реактивного белка, серомукоида, сиаловых кислот и $\alpha 1$ -глобулинов.

Впервые установлены изменения звеньев иммунной системы при различных формах острого ИКБ в Красноярском крае. При микст-инфекции ИКБ с КЭ отмечается снижение экспрессии субпопуляций лимфоцитов и низкие соотношения CD4+/CD8+. Выявлена относительная несостоятельность фагоцитоза при безэритемном ИКБ и микст-инфекции ИКБ с КЭ.

Выявлен стабильно высокий уровень интерлейкина (ИЛ)-1 β в исследуемых группах. Высокие показатели ИЛ-8 отмечены в манифестацию заболевания в III и V группах пациентов. Выявлены отрицательные корреляционные связи между синтезом ИЛ-8 и экспрессией субпопуляций лимфоцитов и числом фагоцитирующих нейтрофилов (ФН) при безэритемном ИКБ.

Результаты ретроспективного наблюдения пациентов показали, что наибольшее число случаев хронического течения ИКБ зарегистрировано после перенесенной безэритемной формы боррелиоза и микст-инфекции ИКБ с КЭ.

Практическая значимость. Проведенные комплексные клинико-лабораторные исследования дают возможность совершенствования диагностики различных форм острого ИКБ в Красноярском крае. Динамическое выявление специфических антител к боррелиям в течение 6 месяцев от манифестации заболевания позволяет верифицировать ИКБ, особенно при безэритемной форме ИКБ и в сочетании с КЭ. Выявленные изменения иммунного статуса и острофазных биохимических показателей сыворотки крови определяют необходимость проведения патогенетической терапии с учетом изменений неспецифической реактивности организма и степени воспалительного компонента.

Положения, выносимые на защиту

1. Острый ИКБ на территории Красноярского края характеризуется значительным числом микст-форм с КЭ, при моноинфекции преобладает (55,8 %) эритемная форма заболевания. Полиморфизм клинической симптоматики ИКБ проявляется поражением ПНС, ВНС и опорно-двигательного аппарата по артралгическому варианту. При микст-инфекции

ИКБ и КЭ в большинстве случаев (76,3 %) регистрируется безэритемная форма ИКБ.

2. Серологическая диагностика острого ИКБ не всегда позволяет в манифестацию заболевания верифицировать безэритемную форму ИКБ; в 61,1 % клинических случаев диагноз подтверждается на диспансерном этапе.

3. В Красноярском крае отсутствуют тяжелые воспалительные поражения суставов и сердца. Биохимические изменения сыворотки крови характеризуются повышением острофазовых белков (С-реактивного белка, сиаловых кислот, серомукоида, альбуминов и α_1 -глобулинов) в остром периоде ИКБ.

4. Снижение экспрессии субпопуляций лимфоцитов наиболее характерно при ассоциированном течении острого ИКБ с КЭ. Активный фагоцитоз отмечен при эритемном ИКБ в период разгара. При безэритемной форме ИКБ и микст-формах ИКБ и КЭ высокая активность фагоцитоза отмечается в манифестацию заболевания и в стадию ранней реконвалесценции. Отмечена малая интенсивность неспецифического гуморального ответа.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и одобрены на юбилейной Российской научной конференции с международным участием, посвященной 175-летию со дня рождения С.П. Боткина (Санкт-Петербург, 2007), на VIII научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию медико-профилактического факультета ОГМА «Актуальные проблемы сохранения здоровья населения Сибири» (Омск, 2008), на Российской научно-практической конференции «Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения» (Санкт-Петербург, 2008), на I конгрессе инфекционистов (Москва, 2009), научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты эпиднадзора и профилактики особо опасных и природно-очаговых инфекций» (Иркутск, 2009).

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертации внедрены в учебно-методическую работу кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, в работу инфекционных отделений Городской клинической больницы № 6 имени Н. С. Карповича, кабинетов инфекционных заболеваний Городской поликлиники № 1 и Городской поликлиники № 4 (г. Красноярск).

Материалы диссертации вошли в учебное пособие для врачей «Клещевые нейроинфекции (КЭ, ИКБ)» (рекомендовано УМО по медицинскому и фармацевтическому образованию вузов России в качестве пособия для системы послевузовского профессионального образования врачей – УМО – 17-28/282 от 23.05.2008), в методические рекомендации для врачей «Лабораторная диагностика, терапия и профилактика клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза» (МЗ Красноярского края, 2011).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 2 статьи – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследования.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, иллюстрирована 13 таблицами и 9 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3-х глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 192 источника (106 отечественных и 86 иностранных авторов).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Под наблюдением находились пациенты с острым ИКБ и микст-инфекцией ИКБ и КЭ, проходившие стационарное лечение в инфекционном отделении МБУЗ «ГКБ № 6 им. Н.С. Карповича» (г. Красноярск) в 2007 – 2008 гг.

В исследование вошли 224 человека: I группа (контрольная) – 20 здоровых доноров для сравнительной оценки лабораторных показателей пациентов с ИКБ; II группа (сравнения) – 47 пациентов с КЭ для сравнительной оценки лабораторных результатов пациентов с микст-инфекцией ИКБ с КЭ. В исследование вошли 157 пациентов, сформировавшие три группы: III группа – 43 пациента (27,4 %) с эритемной формой ИКБ; IV группа – 34 пациента (21,7 %) с безэритемной формой ИКБ; V группа – 80 пациентов (50,9 %) с микст-инфекцией эритемной или безэритемной формой ИКБ и лихорадочной, стертой, менингеальной или очаговой формой КЭ. Диагноз устанавливали на основании сбора жалоб, анамнеза болезни, эпидемиологических сведений о

присасывании клеща, клинических проявлений и подтверждали серологически.

В III группе пациентов диагноз эритемной формы ИКБ устанавливали при поступлении в стационар на основании наличия эритемы (Рекомендации ВОЗ, 1995). У 72,0 % больных диагноз подтверждали серологически в стационаре. У пациентов с безэритемной формой ИКБ и микст-инфекцией ИКБ с КЭ в стационаре у 88,2 % и 72,5 % пациентов соответственно наблюдали серонегативный ответ в отношении ИКБ, и заболевание подтверждали ретроспективно.

Диагноз формулировали согласно классификации ИКБ, предложенной Ю. В. Лобзиным в 1996 году. Клинические исследования проводили по возможным органным поражениям при ИКБ. Учитывали длительность и интенсивность общеинфекционного синдрома, у пациентов III и V групп – длительность и характер мигрирующей эритемы. Со стороны сердечно-сосудистой системы фиксировали нарушения ритма и сердечной проводимости. Патологию нервной системы выявляли по трем направлениям – ЦНС, ПНС и ВНС. Поражения опорно-двигательного аппарата оценивали по видимым и рентгенологическим изменениям, функциональной недостаточности суставов. Учитывали длительность, интенсивность, локализацию артралгий.

Критериями исключения являлись тяжелые сопутствующие заболевания: сахарный диабет, туберкулез, онкозаболевания, тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, системные заболевания, хронические гепатиты.

Общеклинические исследования проводили в динамике заболевания в момент первичного обращения в стационар (D_0) и в момент регресса клинической симптоматики (D_{14-18}). Учитывали исходы болезни через 12-18 месяцев.

Диагноз подтверждали обнаружением специфических антител к боррелиям методом ИФА. Применялись тест-системы «Вектор-Бест» (г. Кольцово, Новосибирская обл.) обнаружения специфических IgM и IgG к антигенам боррелий. Диагностически значимым считали количество антител свыше 20 ЕД/мл.

Биохимические показатели сыворотки крови определяли на аппарате Hitachi 912. Уровень С-реактивного белка определяли латекс-тестом, сиаловые кислоты и серомукоид – «сиалотестом-100», белковые фракции определяли методом электрофореза через прокладку ацетата целлюлозы.

Уровень ИЛ-1 β и ИЛ-8 определяли методом ИФА с применением реагентов моноклональных антител производства ООО «Вектор-Бест». Референсными значениями считали для ИЛ-1 β – более 5 пг/мл, для ИЛ-8 – более 62 пг/мл. Уровень экспрессии CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов определяли методом преципитации в геле. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) рассчитывали по отношению CD4+ к CD8+. Фагоцитарная активность нейтрофилов определялась латекс-тестом с указанием фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Рассчитывали количество ФН. Уровень общих IgM и IgG в сыворотке крови определяли методом простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965).

Оценку уровня интоксикации осуществляли с использованием интегральных индексов: лейкоцитарных индексов интоксикации (ЛИИ) по Я. Я. Кальф-Калифу (1941) и В.К. Островскому (1983). Адаптационные реакции учитывали по индексу работы сердца (ИРС), индексу Кердо, индексу стресса [Гаркави Л. Х., 1977].

Статистическая обработка результатов исследования проведена пакетом статистических программ «Statistica for Windows 6.0». Описательная статистика выполнена с определением «средней \pm ошибки среднего» ($M \pm m$). Для достоверности различий независимых выборок применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни, зависимых выборок – T-критерий Вилкоксона. Анализ таблиц сопряженности проводили критерием согласия χ^2 . Количественную связь признаков оценивали по г-критерию корреляционной зависимости Спирмена, качественную – посредством определения F-критерия Фишера однофакторного дисперсионного анализа. Критический уровень значимости принимали равным 0,05 [Давыдова Л. А., 2006].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-эпидемиологическая характеристика. Из пациентов III, IV и V групп наблюдалось 47,8 % женщин и 52,2 % мужчин. Средний возраст пациентов в группах составил $56,1 \pm 2,5$, $46,5 \pm 2,83$ и $43,6 \pm 1,94$ соответственно.

Установлено отсутствие присасывания клеща у некоторых пациентов (табл. 1). Из числа заболевших отрицали укус клеща 39,5 % пациентов, причем 24,8 % пациентов не посещали лесные массивы. Трансмиссивный путь передачи инфекции выявлен у 52,2 % пациентов, контактный путь – у 8,2 %

больных. Длительность инкубационного периода установлена у пациентов с трансмиссивным путем передачи инфекции. При безэритемной форме ИКБ отмечается более продолжительная инкубация ($p < 0,001$; табл. 1).

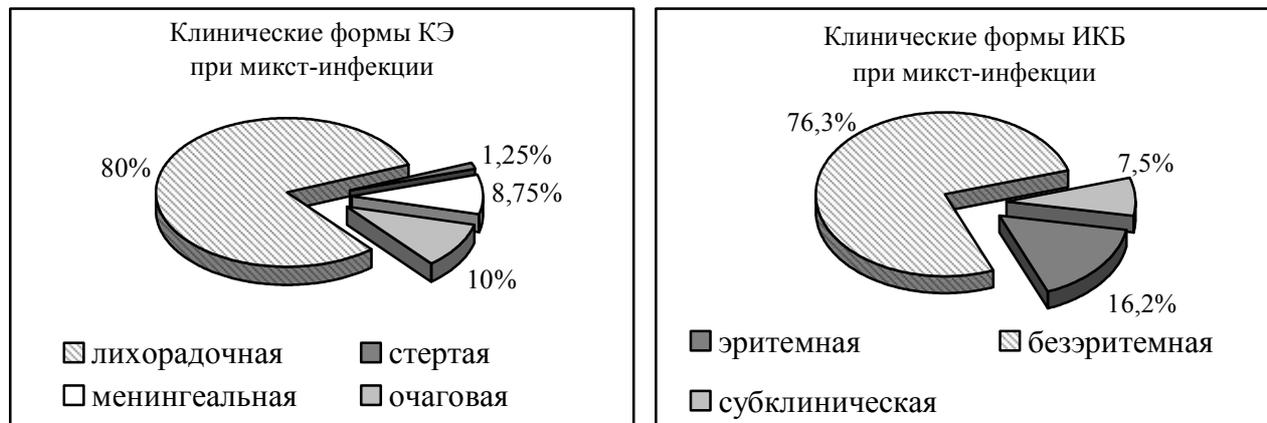


Рис. 1. Клинические формы КЭ и ИКБ при микст-инфекции

При ассоциированном течении ИКБ с КЭ чаще регистрируется безэритемная форма ИКБ в сочетании с лихорадочным вариантом КЭ (рис. 1).

Острое начало заболевания отмечается у пациентов с эритемной формой ИКБ и микст-инфекцией с КЭ. Общеинфекционный синдром выявлен 87,9 % пациентов. Интенсивность лихорадки в V группе пациентов выше, чем в III группе ($p < 0,05$), длительность ее в IV группе превышает таковую в III и V группах больных ($p < 0,001$; табл. 1). Лимфоаденопатия отмечается у 45,9 % пациентов ИКБ. В III группе лимфоаденопатия наблюдается во всех случаях. В IV и V группах увеличение лимфоузлов регистрируется в 3,6-5 раз реже. Длительнее лимфоаденопатия наблюдается у пациентов V группы ($p < 0,05$). В 7,64 % случаев отмечается генерализованная лимфоаденопатия (табл. 1).

Поражение опорно-двигательного аппарата протекает по типу моно- и олигоартралгий с вовлечением коленных, голеностопных, лучевых и локтевых суставов. Частота регистрации и длительность артралгий в исследуемых группах однозначна ($p > 0,1$; табл. 1). Мигрирующая эритема отмечена у пациентов III и V (16,25 %) группы. Сплошная эритема встречается в 1,4 раз чаще, чем кольцевидная. Вторичного поражения кожных покровов не наблюдается.

Кратковременные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с эритемной формой ИКБ наблюдаются в виде нарушений ритма сердца (тахикардия, брадикардия, брадиаритмия), а при микст-инфекции ИКБ

с КЭ кроме нарушений ритма (брадикардии), нарушением проводимости (атриовентрикулярная блокада I степени) (табл. 1).

Таблица 1

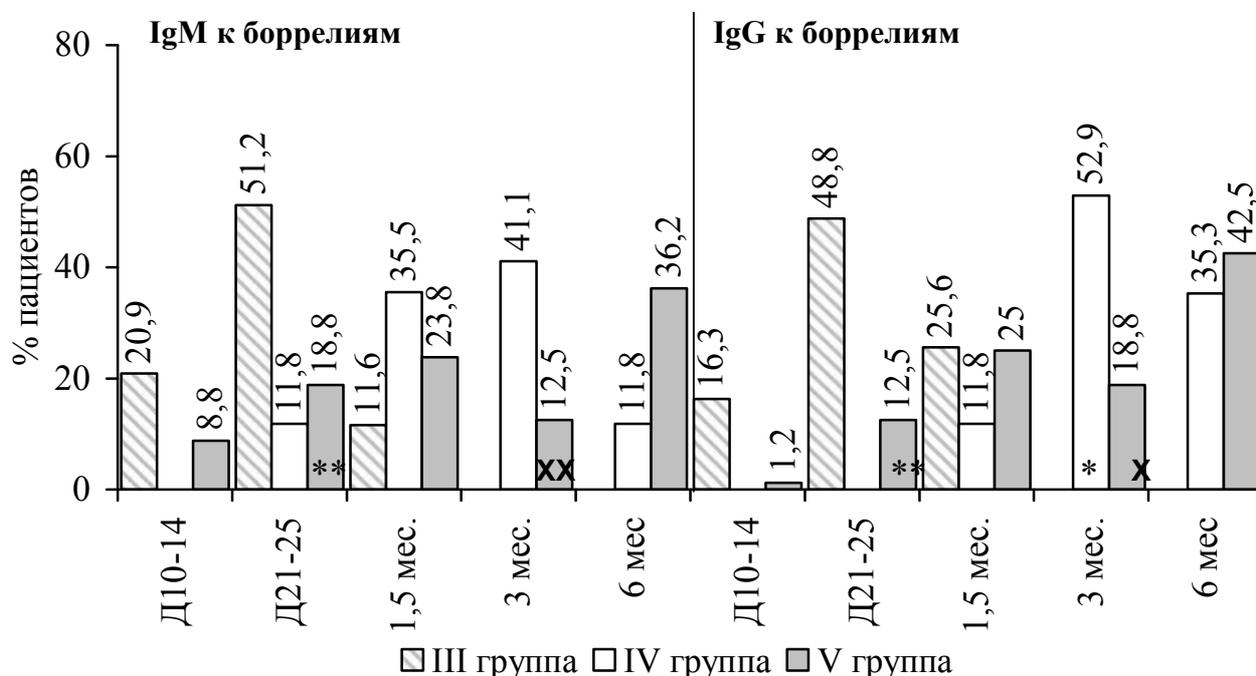
Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с острым ИКБ

Клинико-эпидемиологические критерии	III группа (n = 43)	IV группа (n = 34)	V группа (n = 80)	F (χ)/p		
	Абс.(%)	Абс.(%)	Абс.(%)	III,IV	III,V	IV,V
Путь передачи						
Трансмиссивный	22 (51,1)	13 (38,2)	47 (58,8)	$\frac{0,8}{>0,1}$	$\frac{0,4}{>0,1}$	$\frac{3,5}{>0,05}$
Контактный	7 (16,3)	3 (8,8)	3 (3,7)	$\frac{0,4}{>0,1}$	$\frac{4,3}{<0,05}$	$\frac{0,4}{>0,1}$
Посещение лесных массивов	7 (16,3)	4 (11,8)	12 (15,0)	$\frac{0,1}{>0,1}$	$\frac{0,3}{>0,1}$	$\frac{3,4}{>0,05}$
Инфицирование в черте города	7 (16,3)	14 (41,2)	18 (22,5)	$\frac{4,7}{<0,05}$	$\frac{0,4}{>0,1}$	$\frac{3,3}{>0,05}$
Длительность инкубации (дни)	6,9±0,6	17,1±1,5	9,1±0,9	$\frac{46,7}{<0,001}$	$\frac{2,8}{>0,05}$	$\frac{22,4}{<0,001}$
Начало заболевания						
Острое	30 (69,8)	12 (35,3)	62 (77,5)	$\frac{7,7}{<0,05}$	$\frac{0,5}{>0,1}$	$\frac{16,9}{<0,001}$
Постепенное	13 (30,2)	22 (64,7)	18 (22,5)			
Лихорадка						
Интенсивность (max °C)	38,1±0,1	38,4±0,1	38,5±0,1	$\frac{1,5}{>0,1}$	$\frac{6,6}{<0,05}$	$\frac{0,7}{>0,1}$
Длительность (дни)	7,5±0,2	8,5±0,4	5,3±0,2	$\frac{5,7}{<0,05}$	$\frac{50,4}{<0,001}$	$\frac{63,3}{<0,001}$
Лимфаденопатия						
Регионарная	37 (86,0)	5 (14,7)	18 (22,5)	$\frac{49,2}{<0,001}$	$\frac{56,1}{<0,001}$	$\frac{0,3}{>0,1}$
Генерализованная	6 (14,0)	2 (5,9)	4 (5,0)			
Длительность (дни)	3,7±0,6	4,7±0,6	5,8±0,5	$\frac{1,3}{>0,1}$	$\frac{6,7}{<0,05}$	$\frac{1,6}{>0,1}$
Артралгический синдром	27 (62,8)	26 (76,4)	54 (67,5)	$\frac{0,1}{>0,1}$	$\frac{0,01}{>0,1}$	$\frac{0,1}{>0,1}$
Длительность (дни)	6,5±0,3	6,9±0,6	8,5±0,9	$\frac{0,4}{>0,1}$	$\frac{2,5}{>0,1}$	$\frac{1,2}{>0,1}$
Поражение сердечно-сосудистой системы						
Нарушение ритма	25 (58,1)	-	19 (23,8)	$\frac{26,7}{<0,001}$	$\frac{12,9}{<0,001}$	$\frac{8,1}{<0,05}$
Нарушение проводимости	-	2 (5,9)	8 (10,0)	$\frac{0,7}{>0,1}$	$\frac{2,7}{>0,05}$	$\frac{0,09}{>0,1}$
Поражение нервной системы						
Вегетативная	32 (74,4)	34 (100)	72 (90,0)	$\frac{8,2}{<0,001}$	$\frac{4,0}{<0,05}$	$\frac{2,3}{>0,1}$
Периферическая	5 (11,6)	8 (23,5)	8 (10,0)	$\frac{1,1}{>0,1}$	$\frac{0,001}{>0,1}$	$\frac{8,1}{>0,1}$
Центральная	1 (2,3)	1 (2,9)	15 (18,8)	$\frac{0,3}{>0,1}$	$\frac{5,2}{<0,05}$	$\frac{3,7}{>0,05}$

Поражение нервной системы отмечено только у 22,9 % больных из всех

исследуемых групп. В III и IV группе пациентов отмечались серьезные менингиты, кратковременные монопарезы периферических нервов, а также астения и гипергидроз, неврологическая симптоматика выявлялась в 2,8 раз чаще при безэритемной форме. Кроме того мы наблюдали синдром Баннварта. При ассоциированном течении ИКБ с КЭ регистрировались серьезные менингиты и менингоэнцефалиты, кратковременные монопарезы периферических нервов, астения и гипергидроз (табл. 1).

Специфический иммунный ответ. Исследована динамика выработки специфического иммунного ответа. У пациентов III группы специфические антитела к боррелиям чаще всего вырабатываются к началу 4-ой недели заболевания, к 6-ой неделе у большинства пациентов отмечается серопозитивный иммунный ответ (рис. 2). При безэритемной форме ИКБ и микст-инфекции ИКБ и КЭ IgM к боррелиям в подавляющем большинстве случаев выявляются через 1,5 и 3 месяца от начала заболевания, а IgG – через 3 и 6 месяцев. Таким образом, при эритемной форме ИКБ специфический иммунный ответ наступает к 1-му месяцу заболевания, при безэритемной форме ИКБ и микст-инфекции ИКБ с КЭ – не ранее 1,5-3 месяцев от манифестации болезни.



* - $p < 0,05$ в сравнении с III группой
 ** - $p < 0,001$ в сравнении с III группой

X - $p < 0,05$ в сравнении с IV группой
 XX - $p < 0,001$ в сравнении с IV группой

Рис. 2. Сроки выявления специфических антител к боррелиям при различных формах острой боррелиозной инфекции

Адаптационные реакции. Клинические проявления ИКБ подтверждались изменениями со стороны адаптационных реакций организма.

Таблица 2

Характеристика адаптационных реакций при остром ИКБ (M ± m)

Показатели	Гр.	D ₀	D ₁₄₋₁₈	P _{до, D14-18}	D ₀ /D ₁₄₋₁₈			
					P _{II,V}	P _{III,V}	P _{IV,V}	P _{III,IV}
ИРС	III	105,6±4,2*	90,3±1,8	<0,001	<0,05	<0,05	≥0,1	≥0,1
	IV	98,3±2,6	94,1±2,8	>0,1				
	V	96,6±1,6	91,8±1,1	<0,05				
Индекс Кердо	III	-4,8±3,3	-10,0±2,7	>0,1	<0,05	<0,05	<0,001	<0,05
	IV	19,8±5,0**	-12,8±3,4	<0,001				
	V	-17,0±2,7*	-11,1±1,1*	>0,1				
Индекс стресса	III	0,57±0,06**	0,7±0,08	>0,1	<0,001	<0,05	≥0,1	≥0,1
	IV	0,56±0,09*	0,6±0,05**	>0,1				
	V	0,46±0,02**	0,7±0,04	<0,001				
ЛИИ _{кк}	III	2,9±1,5	0,54±0,1	<0,05	<0,05	≥0,1	≥0,1	≥0,1
	IV	2,1±0,4**	0,85±0,1	<0,05				
	V	1,9±0,1**	0,5±0,03	<0,001				
ЛИИ _{ос}	III	2,2±0,3*	1,4±0,1	<0,05	<0,05	≥0,1	≥0,1	≥0,1
	IV	2,4±0,3**	1,7±0,1*	<0,05				
	V	2,0±0,1**	1,3±0,1	<0,001				

Примечание: * - p<0,05 в сравнении с контролем;

** - p<0,001 в сравнении с контролем

В манифестацию эритемной формы ИКБ отмечается кратковременное повышение ИРС в сравнении с контролем (p < 0,05), что свидетельствует о высокой потребности миокарда в кислороде на фоне интоксикации (табл. 2). У пациентов с безэритемной формой ИКБ в разгар заболевания преобладает симпатический тонус ВНС, что подтверждают высокие значения индекса Кердо. В стадию ранней реконвалесценции последний снижается (p < 0,001), свидетельствуя о преобладании парасимпатотонуса ВНС. У пациентов III и V группы на протяжении заболевания превалирует парасимпатическая ВНС. Общеинфекционный синдром находит подтверждение в значениях ЛИИ по Я.Я. Кальф-Калифу и В.К. Островскому. Выявляется возрастание значений ЛИИ в манифестацию ИКБ; снижение значений ЛИИ при микст-инфекции ИКБ с КЭ к 3-ей неделе болезни. Индекса стресса (Л.Х. Гаркави) у пациентов с

моноинфекцией ИКБ соответствует стадии «спокойной активации» на протяжении острого периода заболевания. В V группе больных индекс стресса в разгар заболевания соответствует стадии «тренировки», а к 3-й неделе – стадии «спокойной активации» (табл. 2).

Биохимическая характеристика воспалительного процесса. В исследуемых группах в разгар заболевания отмечается повышение С-реактивного белка, сиаловых кислот, серомукоида (табл. 3). У пациентов с моноинфекцией ИКБ к 3-й неделе сохраняются высокие значения С-реактивного белка и серомукоида. При микст-инфекции ИКБ и КЭ в период ранней реконвалесценции они соответствовали таковым во II группе за исключением уровня серомукоида. Это свидетельствует об однозначной воспалительной реакции при ИКБ. Отмечено повышение уровня $\alpha 1$ -глобулинов в острый период ИКБ в сравнении с контролем ($p < 0,001$).

Таблица 3

Характеристика воспалительных маркеров крови при остром ИКБ

Показатели	Гр.	Д ₀	Д ₁₄₋₁₈	Р Д ₀ , Д ₁₄₋₁₈	Д ₀ /Д ₁₄₋₁₈			
					Р _{III,IV}	Р _{II,V}	Р _{III,V}	Р _{IV,V}
СРБ (у.е.)	III	22,8±3,5**	4,8±1,3*	<0,001	<u>>0,1</u>	<u><0,05</u>	<u><0,05</u>	<u>>0,1</u>
	IV	15,76±2,5**	5,56±1,08**	<0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	V	11,94±1,7**	4,94±1,05*	<0,001				
Сиалвые кислоты (у.е.)	III	192,9±6,39*	173,7±5,36	<0,05	<u>>0,1</u>	<u>>0,05</u>	<u>>0,1</u>	<u>>0,1</u>
	IV	208,06±9,9*	170,9±4,8	<0,05	>0,1	>0,05	>0,1	>0,1
	V	198,6±4,36*	174,7±4,0	<0,001				
Серому- коид (у.е.)	III	0,25±0,02*	0,24±0,03*	>0,1	<u>>0,05</u>	<u><0,001</u>	<u><0,05</u>	<u>>0,1</u>
	IV	0,3±0,02**	0,25±0,01**	<0,05	>0,1	<0,05	>0,1	>0,05
	V	0,3±0,01**	0,2±0,01*	>0,1				
$\alpha 1$ -гло- булины (%)	III	5,03±0,24**	5,01±0,23**	>0,1	<u><0,05</u>	<u><0,05</u>	<u><0,001</u>	<u>>0,1</u>
	IV	5,98±0,35**	5,1±0,3**	>0,05	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	V	6,14±0,2**	5,28±0,24**	<0,05				
γ -глобу- лины (%)	III	16,8±0,77	19,0±0,67*	<0,05	<u><0,05</u>	<u>>0,1</u>	<u>>0,1</u>	<u><0,05</u>
	IV	19,3±0,57**	18,8±0,7*	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	V	17,0±0,47	18,12±0,48*	>0,05				

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ** - $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой

Дефицит γ -глобулинов свидетельствует о риске развития хронической инфекции. К 3-й неделе заболевания выявляется достоверное повышение уровня γ -глобулинов в III группе пациентов.

Неспецифический иммунный ответ и цитокиновая регуляция. В разгар заболевания выявлено снижение АКЛ при эритемной форме ИКБ и числа CD8+ лимфоцитов при безэритемной форме ИКБ ($p < 0,05$; табл. 4).

Таблица 4

Характеристика показателей иммунной системы при остром ИКБ

Показатели	Гр.	D ₀	D ₁₄₋₁₈	P D ₀ , D ₁₄₋₁₈	D ₀ /D ₁₄₋₁₈			
					P _{III,IV}	P _{II,V}	P _{III,V}	P _{IV,V}
1	2	3	4	5	6	7	8	9
АКЛ	III	1596,7±111,8*	1927,9±106,5	<0,05	<u><0,05</u>	<u><0,05</u>	<u>>0,05</u>	<u>>0,1</u>
	IV	2010,4±176,2	2127,2±136,0	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1
	V	1799,4±56,7*	2058,9±69,5	<0,05				
CD3+ (%)	III	57,8±4,6	72,5±3,7	<0,05	<u>>0,1</u>	<u>>0,1</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
	IV	60,6±4,4	65,6±3,8	<0,05	>0,1	<0,001	>0,1	>0,1
	V	32,6±0,6**	67,5±1,5	<0,001				
CD4+ (%)	III	30,2±2,3	38,7±2,0	<0,05	<u>>0,1</u>	<u>>0,05</u>	<u><0,001</u>	<u><0,001</u>
	IV	30,4±2,1	38,5±2,5	<0,05	>0,1	<0,001	>0,1	>0,1
	V	23,0±0,5**	36,7±0,9	<0,001				
CD8+ (%)	III	24,9±2,1	25,7±1,4	>0,1	<u>>0,1</u>	<u><0,001</u>	<u><0,05</u>	<u><0,05</u>
	IV	23,9±1,7*	26,5±1,4	>0,1	>0,1	<0,001	>0,1	>0,1
	V	21,4±0,5**	26,8±0,6*	<0,001				
ИРИ	III	1,3±0,1	1,6±0,1	<0,05	<u>>0,1</u>	<u><0,05</u>	<u><0,05</u>	<u><0,05</u>
	IV	1,3±0,1	1,5±0,1	>0,1	>0,1	<0,001	<0,001	<0,001
	V	1,1±0,01*	1,45±0,04	<0,001				
ФИ (ед.)	III	47,9±2,9	42,84±2,9	>0,1	<u><0,05</u>	<u>>0,1</u>	<u><0,001</u>	<u>>0,1</u>
	IV	59,5±3,5**	52,1±3,4*	<0,05	<0,05	<0,05	<0,001	>0,1
	V	60,0±1,2**	51,2±1,6*	<0,001				
ФЧ	III	7,19±0,4	7,11±0,5	>0,1	<u>>0,1</u>	<u>>0,1</u>	<u>>0,05</u>	<u><0,05</u>
	IV	7,39±0,5	6,3±0,5	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1	>0,1
	V	6,4±0,2	6,65±0,2	>0,1				
ФН	III	1598,7±150,1*	1487,8±153,1	>0,1	<u><0,001</u>	<u>>0,1</u>	<u><0,001</u>	<u>>0,1</u>
	IV	2524,9±206,4**	2165,1±293,6*	<0,05	<0,05	<0,05	>0,1	<0,05
	V	2586,0±117,5**	1682,3±93,4*	<0,001				
IgM (г/л)	III	1,7±0,2	1,9±0,1	>0,1	<u>>0,1</u>	<u><0,001</u>	<u>>0,1</u>	<u><0,05</u>
	IV	2,0±0,2	1,5±0,1	<0,05	<0,05	<0,001	>0,1	<0,05
	V	1,5±0,1	1,9±0,1	<0,001				

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9
IgG (г/л)	III	16,0±0,8	12,7±0,6*	<0,05	<u>≥0,1</u> >0,1	<u>≥0,05</u> >0,05	<u>≥0,1</u> <0,001	<u>≥0,1</u> <0,05
	IV	16,7±0,9	13,6±0,9*	<0,05				
	V	16,5±0,3	15,8±0,4*	>0,1				

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой; ** - $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой

В V группе пациентов в разгар заболевания отмечено снижение АКЛ, ИРИ ($p < 0,05$), CD3+, CD4+, CD8+ ($p < 0,001$). Низкий уровень CD8+ на стадии обратного развития свидетельствует об угасании цитотоксического иммунитета.

С начала заболевания при эритемной форме ИКБ наблюдается активный фагоцитоз, о чем говорит высокое число ФН ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. У пациентов IV и V групп отмечается повышение ФИ и количества ФН в сравнении с контролем в разгар болезни и стадию ранней реconvalesценции ($p < 0,05$). В IV группе в манифестацию выявляется повышение ФИ ($p < 0,05$) и числа ФН ($p < 0,001$) в сравнении с показателями III группы (табл. 4).

При моноинфекции ИКБ в манифестацию значения общих IgM и IgG сопоставимы с контролем; отмечается снижение IgM и IgG к концу 3-й недели заболевания в IV группе ($p < 0,05$) пациентов. При микст-инфекции ИКБ с КЭ отмечено нарастание общих IgM к 3-й неделе болезни (табл. 4).

Уровень провоспалительного ИЛ-1β в острый период ИКБ одинаково высок. Активная выработка провоспалительного ИЛ-8 в манифестацию заболевания выявляется в III и V группах ($p < 0,001$) (табл. 5).

Таблица 5

Регуляция провоспалительных цитокинов при различных формах ИКБ (M±m)

Показатели	Гр.	D ₀	D ₁₄₋₁₈	P D ₀ /D ₁₄₋₁₈	D ₀ /D ₁₄₋₁₈			
					P _{III,IV}	P _{II,V}	P _{III,V}	P _{IV,V}
ИЛ-1β (пг/мл)	III	645,6±54,3**	553,1±34,4**	>0,1	<u>≥0,1</u> >0,1	<u><0,001</u> >0,05	<u><0,001</u> <0,05	<u><0,05</u> <0,05
	IV	597,9±53,3**	555,9±34,2**	>0,1				
	V	817,5±37,0**	432,8±27,2**	<0,001				
ИЛ-8 (пг/мл)	III	128,2±8,8*	78,7±7,1	<0,001	<u><0,05</u> >0,05	<u>≥0,1</u> >0,1	<u>≥0,1</u> >0,1	<u><0,001</u> >0,1
	IV	98,2±9,6	98,7±7,9	>0,1				
	V	145,2±7,3*	86,66±4,6	<0,001				

Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой;
** - $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой

Интенсивный синтез ИЛ-1 β и ИЛ-8 регистрируется в V группе в разгар заболевания, со снижением примерно в 2 раза от исходного значения к 3-й неделе болезни.

Учитывая зависимость неспецифического иммунного ответа и синтеза цитокинов, оценена связь экспрессии субпопуляций лимфоцитов и числа ФН и ИЛ-1 β и ИЛ-8 (табл. 6). В III группе пациентов в разгар болезни синтез ИЛ-1 β обратно коррелировал с уровнем CD4+ лимфоцитов ($p < 0,05$), а на 3-й неделе – с выработкой CD8+ лимфоцитов ($p < 0,05$; табл. 6).

Таблица 6

Зависимость выработки субпопуляций лимфоцитов и количества ФН от синтеза цитокинов (M \pm m)

Показатели	D ₀			D ₁₄₋₁₈		
	Эритемная форма ИКБ - III группа					
ИЛ-1β	645,6\pm54,3	r/p	–	553,1\pm34,4	r/p	–
ИЛ-8	128,2\pm8,8	–	r/p	78,7\pm7,1	–	r/p
CD3+	57,5 \pm 4,6	-0,2/>0,1	-0,12/>0,1	72,5 \pm 3,7	0,16/>0,1	-0,12/>0,1
CD4+	30,2 \pm 2,3	-0,3/<0,05	-0,2/>0,1	38,7 \pm 2,0	0,05/>0,1	-0,19/>0,1
CD8+	24,9 \pm 2,1	-0,01/>0,1	0,025/>0,1	25,7 \pm 1,4	0,36/<0,05	0,001/>0,1
ФН	1598,7 \pm 150,1	0,05/>0,1	-0,02/>0,1	1487,8 \pm 153,1	-0,05/>0,1	0,15/>0,1
	Безэритемная форма ИКБ - IV группа					
ИЛ-1β	597,9\pm53,3	r/p	–	555,9\pm34,2	r/p	–
ИЛ-8	98,2\pm9,6	–	r/p	98,7\pm7,9	–	r/p
CD3+	60,6 \pm 4,4	-0,1/>0,1	-0,16/>0,1	65,6 \pm 3,8	-0,01/>0,1	-0,4/<0,05
CD4+	30,4 \pm 2,1	-0,18/>0,1	-0,37/<0,05	38,5 \pm 2,5	0,17/>0,1	-0,4/<0,05
CD8+	23,9 \pm 1,7	-0,002/>0,1	-0,15/>0,1	26,5 \pm 1,4	0,1/>0,1	-0,4/<0,05
ФН	2524,9 \pm 206,4	0,11/>0,1	-0,4/<0,05	2165,1 \pm 293,6	0,07/>0,1	-0,4/<0,05
	Микст-инфекция ИКБ с КЭ - V группа					
ИЛ-1β	817,5\pm37,0	r/p	–	432, 8\pm27,2	r/p	–
ИЛ-8	145,2\pm7,3	–	r/p	86,7\pm4,6	–	r/p
CD3+	32,6 \pm 0,6	-0,31/<0,05	0,11/>0,1	67,5 \pm 1,5	-0,2/>0,1	-0,29/>0,1
CD4+	23,0 \pm 0,5	-0,18/>0,1	0,2/>0,1	36,7 \pm 0,9	-0,17/>0,1	-0,26/>0,1
CD8+	21,4 \pm 0,5	-0,1/>0,1	0,2/>0,1	26,7 \pm 0,6	-0,03/>0,1	0,5/<0,001
ФН	2586,0 \pm 117,5	0,002/>0,1	0,2/>0,1	1682,3 \pm 93,4	0,07/>0,1	0,03/>0,1

В IV группе больных в манифестацию заболевания установлена обратная корреляционная зависимость CD4+ лимфоцитов ($p < 0,05$) и числа ФН

($p < 0,05$) от синтеза ИЛ-8. В V группе синтез ИЛ-1 β обратно коррелирует с выработкой CD3+ лимфоцитов в начале заболевания ($p < 0,05$), а синтез ИЛ-8 – с уровнем экспрессии CD8+ лимфоцитов на 3-й неделе заболевания ($p < 0,001$).

Отсутствие либо обратная корреляционная зависимость субпопуляций лимфоцитов и ФН от цитокинового ответа на первом месяце заболевания в некоторой степени доказывает замедленную активацию клеточного и фагоцитарного звеньев иммунной системы при различных формах острого ИКБ, незавершенность фагоцитоза при безэритемной форме ИКБ.

Ретроспективный анализ исходов острого ИКБ. Из общего числа пациентов трех исследуемых групп проследить дальнейшее развитие заболевания удалось только у 52,3 % человек. Из числа III, IV и V групп под наблюдением оказались 25,6 %, 55,9 % и 65,0 % реконвалесцентов соответственно (табл. 7).

Таблица 7

Исходы острой боррелиозной инфекции

Показатели	III группа (n=43)		IV группа (n=34)		V группа (n=80)		χ	p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Количество реконвалесцентов	11	25,9	19	55,9	52	65,0	–	–
Из них – хроническое течение	2	18,2*	11	57,9*	34	65,4*	8,272	<0,05
Поражение опорно-двигательного аппарата	2	100**	5	45,5**	11	32,4**	3,969	>0,1
Вегетативная дисфункция	2	100**	11	100**	26	76,5**	3,686	>0,1
Мононеврит лицевого нерва	–	–	–	–	2	5,9**	0,799	>0,1

Примечание: * - процент от общего количества реконвалесцентов в группе

** - процент от числа случаев хронизации инфекционного процесса

Из лиц, перенесших эритемную форму хроническое течение ИКБ диагностируется у 18,2 %, после безэритемной формы – у 57,9 % пациентов. Преимущественно поражается ВНС и опорно-двигательный аппарат по артралгическому типу, рецидив подтверждается выявлением специфических IgM в диагностически значимых титрах. Хроническое рецидивирующее течение ИКБ после перенесенной микст-инфекции отмечается в 65,7 % клинических случаях. В патологический процесс вовлекаются опорно-

двигательный аппарат, ВНС и ПНС. Прогрессиентного течения КЭ у наблюдаемых реконвалесцентов не выявляется.

Таким образом, частота прогрессирования заболевания после перенесенной эритемной формы ИКБ в 3-3,5 раз ниже, чем после безэритемной формы заболевания или микст-инфекции с КЭ ($p < 0,05$). Возможность развития хронического ИКБ после безэритемной формы болезни и ассоциированного течения ИКБ с КЭ одинаков.

ВЫВОДЫ

1. По результатам наблюдения в г. Красноярске за период 2007-2008 гг. отмечается преобладание микст-форм ИКБ с КЭ (50,9 %); реже встречаются эритемные (27,4 %) и безэритемные (21,7 %) формы моноинфекции ИКБ. При ассоциированном течении ИКБ и КЭ чаще отмечаются лихорадочная форма КЭ (80,0 %) и безэритемная форма ИКБ (76,25 %). В 39,5 % случаев нет эпидемиологических сведений о присасывании и/или контакте с клещом.

2. Клиническое течение ассоциированного течения ИКБ с КЭ характеризуются острым началом заболевания (77,5 %), коротким лихорадочным периодом, артралгическим синдромом (67,5 %), преобладанием парасимпатотонуса ВНС (90 %), адаптационной реакцией, соответствующей стадии «тренировки», а также частой хронизацией ИКБ (65,4 %).

3. Клиническое течение острого ИКБ инфекции в Красноярском крае характеризуется отсутствием тяжелых морфофункциональных органических поражений. Тяжелые поражения ЦНС в виде менингитов, менингоэнцефалитов, синдрома Баннварта наблюдаются в 10,8 % случаев.

4. Клиническое течение эритемной и безэритемной форм острого ИКБ неоднозначно: изменения ВНС характеризуются преобладанием парасимпатотонуса при эритемной форме и симпатотонуса при безэритемной форме ИКБ; артралгический синдром наблюдается у 62,8 % и 76,4 % пациентов соответственно. Адаптационные реакции соответствуют стадии «спокойной активации». Хронизация ИКБ чаще наблюдается после перенесенной безэритемной формы болезни.

5. Биохимический воспалительный компонент заболевания характеризуется повышенным содержанием С-реактивного белка, сиаловых кислот, серомукоида и α 1-глобулинов в сыворотке крови в острый период заболевания.

6. Изменения иммунного статуса пациентов с различными формами ИКБ в манифестацию инфекционного процесса характеризуются снижением показателей клеточного звена иммунной системы (АКЛ, CD3+, CD4+, CD8+), снижением уровня общих IgG, а также повышением ФИ и ФН.

7. На протяжении острого периода ИКБ отмечается высокий уровень ИЛ-1β. Повышение ИЛ-8 отмечается при эритемной форме заболевания и при ассоциированном течении ИКБ и КЭ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Наиболее значимыми сроками выявления специфических антител при безэритемной форме ИКБ и его ассоциированного течения с КЭ являются 1,5, 3 и 6 месяцев от начала заболевания; серологическая диагностика этих заболеваний в указанные сроки позволяет верифицировать инфекционный процесс у 75 % пациентов.

2. Определение ЛИИ, индекса Кедро, типа реакций адаптации по Л.Х. Гаркави у пациентов с острым ИКБ позволяет учитывать реактивность организма и вариант вегетативных дисфункций.

3. Степень выраженности иммунодефицита при остром ИКБ характеризуется угнетением клеточного звена иммунной системы и активностью фагоцитоза, что следует учитывать при выборе средств патогенетической терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Андропова Н. В., Миноранская Н. С., Миноранская Е. И. Специфический иммунный ответ и некоторые отдаленные результаты при остром течении иксодового клещевого боррелиоза и микст-инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза // **Сибирский медицинский журнал.** – 2011. – № 1. – С. 54-57, автора – 0,17 п.л.

2. Андропова Н. В., Миноранская Н. С., Миноранская Е. И. Клиническое течение острых клещевых боррелиозов в Красноярском крае // **Казанский медицинский журнал.** – 2011. – Т. 92. – № 3. – С. 394-398, автора – 0,21 п.л.

3. Андропова Н. В., Миноранская Н. С. Случай нейроборрелиоза в г. Красноярске // **Журнал инфекционной патологии.** – 2009. – Т. 16. – С. 63, автора – 0,06 п.л.

4. Миноранская Н. С., Андропова Н. В., Миноранская Е. И. Эпидемиологическая характеристика иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском

крае // Журнал инфекционной патологии. – 2009. – Т. 16, №3. – С 147-148, автора – 0,08 п.л.

5. Миноранская Н. С., Толоконская Н. П., Миноранская Е. И., Андропова Н. В. Клинические аспекты хронического течения иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае // Журнал инфекционной патологии. – 2009. – Т.16. – С. 147-148, автора – 0,06 п.л.

6. Андропова Н. В., Миноранская Н. С., Упирова А. А. К анализу изменений воспалительных маркеров крови у больных острой манифестной формой иксодового клещевого боррелиоза // Юбилейная науч.-практ. конф., посвященная 175-летию со дня рожд. С.П. Боткина : материалы. – СПб., 2007. – С. 209, автора – 0,04 п.л.

7. Андропова Н. В., Миноранская Н. С., Упирова А. А. К анализу клинического течения безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза в Красноярске // Юбилейная науч.-практ. конф., посвященная 175-летию со дня рожд. С.П. Боткина : материалы. – СПб., 2007. – С. 208-209, автора – 0,08 п.л.

8. Миноранская Н. С., Андропова Н. В., Миноранская Е. И. Особенности клинического течения микст-инфекции иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае // Юбилейная науч.-практ. конф., посвященная 175-летию со дня рожд. С.П. Боткина : материалы. – СПб., 2007. – С. 268-269, автора – 0,08 п.л.

9. Андропова Н. В., Миноранская Н. С. Клинико-биохимическая характеристика острой боррелиозной инфекции в Красноярске // Актуальные проблемы сохранения здоровья населения Сибири : матер. VIII межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвященной 70-летию медико-профилактического ф-та Омской государственной медицинской академии. – Т. 1. – Омск, 2008. – С. 280-284, автора – 0,31 п.л.

10. Миноранская Н. С., Андропова Н. В., Миноранская Е. И. Спектр клинических проявлений хронической боррелиозной инфекции в Красноярском крае // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения : матер. науч.-практ. конф. – СПб., 2008. – С.148, автора – 0,04 п.л.

11. Миноранская Н.С., Андропова Н. В., Миноранская Е. И. Особенности клинического течения острого иксодового клещевого боррелиоза в Красноярском крае // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения : матер. науч.-практ. конф. – СПб., 2008. – С.147, автора – 0,04 п.л.

12. Миноранская Н. С., Андропова Н. В., Миноранская Е. И., Юрьев А. Н

Особенности ассоциированного течения боррелиозной инфекции и клещевого энцефалита в Красноярском крае // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения : матер. Российской науч.-практ. конф. – СПб., 2008. – С. 148-149, автора – 0,06 п.л.

13. Миноранская Н. С., Андропова Н. В., Миноранская Е. И. Особенности клинического течения иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае // Актуальные вопросы инфекционной патологии : матер. Всероссийской науч.-практ. конф. с междунар. участием // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 7. – С. 123-124, автора – 0,08 п.л.

14. Миноранская Н. С., Андропова Н. В., Миноранская Е. И. Динамика выработки фактора некроза опухоли- α при боррелиозной инфекции // I ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням : материалы // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, Прил. №1. – С. 139, автора – 0,04 п.л.

15. Миноранская Н. С., Андропова Н. В., Миноранская Е. И. Цитокиновый статус при остром течении боррелиозной инфекции // I ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням : материалы // Инфекционные болезни. – 2009. – Т. 7, Прил. №1. – С. 140, автора – 0,04 п.л.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКЛ	– абсолютное количество лейкоцитов
ВНС	– вегетативная нервная система
ИЛ-1 β ,8	– интерлейкин 1 β ,8
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс
ИКБ	– иксодовый клещевой боррелиоз
ИРС	– индекс работы сердца
ИФА	– иммунофлюоресцентный анализ
КЭ	– клещевой энцефалит
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
ПНС	– периферическая нервная система
ФИ	– фагоцитарный индекс
ФН	– фагоцитирующие нейтрофилы
ФЧ	– фагоцитарное число
ЦНС	– центральная нервная система
IgM,G	– иммуноглобулины M,G