

Статья поступила в редакцию 1.10.2017 г.

Субботин А.В., Этенко Д.А., Семенов В.А., Щербинина М.С.,
Погодина В.В., Колясникова Н.М., Мошнегуц С.В., Бондаренко Т.Е.

Кемеровский государственный медицинский университет,
Кемеровская областная клиническая больница,
Кемеровская областная клиническая инфекционная больница,
г. Кемерово, Россия,
ФГБНУ Федеральный научный центр исследований и разработки
иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН,
г. Москва, Россия

СЛУЧАЙ ЗАБОЛЕВАНИЯ СМЕШАННОЙ КЛЕЩЕВОЙ ИНФЕКЦИЕЙ – КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ И БОРРЕЛИОЗ (B. GARINII, B. AFZELII) В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

В статье представлен анализ клинического случая развития хронического течения смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции на фоне антибактериальной терапии у непривитого пациента. Для этиологической верификации использовались методы иммуноферментного анализа, иммуночип с флюоресцентной детекцией. В диагностическом процессе проводились ЭМГ, КТ и МРТ исследования. У пациента имело место поражение головного и спинного мозга, обусловленное инфекционным процессом, вызванным ВКЭ при участии *B. garinii* и *B. afzelii*.

Заключение. 1. Выявление антител IgG к ВКЭ на стабильно высоком уровне указывает на отсутствие депрессии гуморального иммунитета в результате применения антибиотика цефтриаксон. 2. Длительная персистенция в сыворотке крови антител IgM к возбудителям ИКБ, выявление антигена ВКЭ в сыворотке крови и антител IgG в ликворе пациента указывает на неполную элиминацию возбудителя на фоне проводимой терапии, в результате чего у пациента развилось хроническое течение смешанной очаговой формы КЭ с латентной формой ИКБ. 3. У пациента наблюдаются клинические проявления КЭ (Кожевниковская эпилепсия).

Ключевые слова: хроническая смешанная клещевая инфекция; иксодовый клещевой боррелиоз; клещевой энцефалит; гуморальный иммунитет; антибактериальная терапия; иммуноглобулин человека нормальный.

Subbotin A.V., Atenco D.A., Semenov V.A., Shcherbinina M.S.,
Pogodina V.V., Kolyasnikova N.M., Moschnegootz S.V., Bondarenko T.E.

Kemerovo State Medical University,
Kemerovo Regional Clinical Hospital,
Kemerovo Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Kemerovo, Russia,
Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune- and- Biological Products of RAS,
Moscow, Russia

THE CASE OF MIXED TICK-BORNE INFECTIONS – TICK-BORNE ENCEPHALITIS AND LYME DISEASE (B. GARINII, B. AFZELII) IN THE KEMEROVO REGION

The article presents the analysis of the clinical case of development of chronic mixed TBE infection (TBE and ixodes tick-borne borreliosis) on the background of antibacterial therapy in an unvaccinated patient. For etiological verification were used ELISA assay methods, immunochip with fluorescence detection. In the diagnostic process was conducted EMG, CT and MRI studies. The patient had lesion brain and spinal cord caused by TBE infectious process, with *B. garinii* and *B. afzelii*.

Conclusion. 1. The stable detection of TBE IgG antibodies at a high level indicates the absence of depression of humoral immunity in the application of the antibiotic Ceftriaxone. 2. A long term persistence of IgM antibodies in serum to Lyme disease, identification of the TBE antigen in serum and IgG antibodies in the cerebrospinal fluid of a patient, indicates incomplete elimination of the pathogen on the background of the therapy, causing the patient developed chronic mixed focal forms of TBE with latent form of ixodes tick-borne borreliosis. 3. Patient exhibits clinical symptoms of TBE (Epilepsy of Kozhevnikov).

Key words: chronic mixed tick-borne infections; tick-borne borreliosis; tick-borne encephalitis; humoral immunity; antibiotic therapy; immunoglobulin human normal.

Трансмиссивные природно-очаговые инфекции (КЭ, ИКБ) характеризуются полиморфизмом клинических проявлений, зачастую приводящих к тяжелым поражениям отделов центральной и/или периферической нервной системы, инвалидизации пациентов, иногда развитию летального исхода, вызванных преимущественно вирусом клещевого энцефалита (ВКЭ).

Кемеровская область является эндемичной территорией по клещевому энцефалиту (КЭ) и иксодовому клещевому боррелиозу (ИКБ) [1].

С помощью молекулярно-генетических методов исследования иксодовых клещей в Кемеровской области установлено распространение только сибирского генотипа вируса КЭ [2]. Среднемноголетний показатель (период 2005-2014 гг.) заболеваемости КЭ в Кемеровской области составил 5,73 ‰ [95% ДИ = 4,89-6,68]. Средний показатель заболеваемости по территориям колеблется от 13,81 ‰ до 22,30 ‰, частота нападения клещей – от 564,9 ‰ до 4946,3 ‰, средняя численность клещей – от 18,5 до 42,9 на флаго/км, вирусофорность клещей – от $\geq 2\%$ до $\geq 2,5\%$. Среди клинических форм КЭ в области наблюдаются преимущественно лихорадочные (56 %) и менингеальные (32 %) формы КЭ, около 13 % составляют очаговые формы заболевания. За исследуемый период зарегистрировано 14 летальных случаев от КЭ. Смешанная инфекция: клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз составляют не более 6 % [4]. По данным Э.И. Коренберга (2002 г.), ежегодно в нашей стране может быть зарегистрировано 150-250 случаев боррелиозной микст-инфекции. В природных очагах зараженность может варьировать от 5-7 % до 70-90 %. Доказана патогенность 3-х генотипов боррелий: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* и *B. afzelii*. В России доминирующими являются *B. garinii*, *B. afzelii* [5].

Наибольшее медико-социальное значение имеет смешанная клещевая инфекция (КЭ + ИКБ), так как при коморбидном течении симптомы складываются из признаков поражения ЦНС и ПНС или, в более редких случаях, из симптомов моноинфекции (КЭ или ИКБ), что значительно затрудняет диагностику и ухудшает прогноз заболевания [6, 7].

Постановка диагноза должна основываться на данных эпидемиологического анамнеза (присасывание клеща, посещение леса в эпидемический сезон активности клещей), анализа клинических проявлений болезни (лихорадка, интоксикация, менингеальный синдром, кольцевой мигрирующей эритемы, поражения суставов и т.д.), результатах иммунологических (ИФА, иммунный блоттинг, иммуночип) и лабораторно-инструментальных исследований [8-10]. ПЦР-

анализ является высокоспецифичным и высокочувствительным методом выявления РНК ВКЭ. Однако в эксперименте было показано, что специфичность данной методики в сравнении с методом ИФА зависит от выраженности вирусной нагрузки, колеблющейся в различные сроки болезни, что делает данный метод диагностики только дополнительным [11].

Цель исследования – изучение особенностей динамики гуморального иммунитета, клинических проявлений на фоне антибактериальной терапии в условиях отсутствия специфической профилактики КЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациент З., 21 год, профессия – полицейский, проживает в населенном пункте Листвянка Тисульского района Кемеровской области. Под наблюдением находится с 2013 года.

Проведены следующие исследования:

- Иммунологические исследования сывороток крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) на антитела к возбудителям КЭ и ИКБ проводились методом иммуноферментного анализа (ИФА) в иммунологической лаборатории Кемеровской областной клинической больницы, а также в лаборатории клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов ИПВЭ им. М.П. Чумакова (ФГБНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН»), г. Москва. Использовали наборы реагентов для иммуноферментного анализа: «ВектоВКЭ-IgM», «ВектоВКЭ-IgG», «ВектоВКЭ-Ag», «ЛаймБест-IgM», «ЛаймБест-IgG». Исследования проводили согласно Инструкции по применению на наборы ИФА методом двукратного титрования, начиная с разведения 1 : 100 до 3200. За титр сыворотки принималось конечное разведение сыворотки, при котором ОПсыв. \geq ОПкрит. В некоторых случаях специфическая активность сыворотки определялась по КП (коэффициент позитивности): $KП = \frac{ОПсыв.}{ОПкрит.}$. Исследование сыворотки крови и ликвора на наличие антител IgG, IgM к различным антигенам боррелий проводили с использованием тест-системы в формате иммуночипа с флуоресцентной детекцией.
- Электромиографическое (ЭМГ) исследование осуществлялось на автоматизированной диагностической системе «Нейро-МВП».
- Биоэлектрическая активность мозга регистрировалась методом ЭЭГ с использованием 17-канального аппарата Nihon Kohden.
- Мультиспиральная компьютерная томография головного мозга проводилась на аппарате Siemens SOMATOM Definition AS+.
- МРТ головного мозга проводилась на аппарате GE BRIVO 355 1.5 Tl.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прививочный статус больного: против ВКЭ никогда не прививался. Специфический иммунолого-

Корреспонденцию адресовать:

ЩЕРБИНИНА Мария Сергеевна,
108819, г. Москва, поселение Московский,
посёлок Института полиомиелита, д. 8, к. 1,
ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН».
Тел.: +7-910-444-71-17.
E-mail: klimova-mary@mail.ru

булин к ВКЭ не вводили. С профилактической целью пациенту был введен нормальный иммуноглобулин человека.

Эпидемиологический анамнез и история заболевания:

В конце апреля 2013 г. пациент дважды отмечал присасывание клещей, даты не помнит, за медицинской помощью не обращался. 09.05.13 г., находясь на работе, обнаружил присосавшихся клещей на боковой поверхности брюшной стенки с двух сторон, а также на боковой поверхности шеи справа. По поводу присасывания клещей 10.05.13 г. обратился в травматологический пункт по месту жительства, где был введен нормальный иммуноглобулин человека (3,0 мл). Исследование клещей на ВКЭ и возбудителей ИКБ не проводилось. Заболел остро 25.05.13 г.: повышение температуры до фебрильных цифр (38,6°C), головная боль, слабость в ногах, тянущие боли в пояснице. Слабость в нижних конечностях нарастала, госпитализирован в неврологическое отделение Кемеровской областной клинической больницы 27.05.2013 г.

Состояние при поступлении в стационар:

Сознание ясное. Гипертермия — 39,2°C. Черепно-мозговые нервы — без патологии. Выявляется смешанный нижний парапарез до 2 баллов проксимально и дистально. Сухожильные рефлексы на верхних

конечностях живые, на нижних — низкие. Рефлекс Бабинского с 2-х сторон. Гиперкинезов, менингеальных симптомов нет. Клинический диагноз при поступлении в стационар: Подозрение на клещевой энцефалит, очаговую форму.

С первого дня госпитализации (27.05.13 г.) больному проводилась антибактериальная терапия бензилпенициллина натриевой солью (20 млн. ЕД в сутки) в течение 2 дней, далее цефтриаксоном (4 г в сутки) в течение 20 суток. Иммуноглобулин человека нормальный вводился в дозировке 50 мл курсом 5 дней. Проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия.

ЭМГ стимуляционная от 28.05.13 г. (2 нерва): синдром нейронопатии.

29.05.13 г. развилась сомноленция, пациент продолжал высоко лихорадить (до 38,5°C), выявлялись признаки смешанного тетрапареза до 2 баллов. 30.05.13 г. уровень сознания кома 1, появились миоклонические гиперкинезы мимической мускулатуры и верхних конечностей, присоединились дыхательные расстройства. Пациент переведен в реанимационное отделение, проводилась ИВЛ. По данным иммунологического исследования сыворотки крови методом ИФА — титр IgG к ВКЭ не определялся; IgM к ВКЭ положительно — КП = 7,9; IgM (ИКБ) 1 : 100; IgG (ИКБ)

Сведения об авторах:

СУББОТИН Анатолий Васильевич, профессор, зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: neurokemsma@yandex.ru.

ЭТЕНКО Даниил Андреевич, канд. мед. наук, ассистент, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: danet-13@yandex.ru

СЕМЕНОВ Владимир Александрович, доктор мед. наук, профессор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ФГБОУ ВО Кемеровский государственный университет Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

ЩЕРБИНИНА Мария Сергеевна, аспирант, ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», г. Москва, Россия. E-mail: klimova-mary@mail.ru

ПОГОДИНА Ванда Вацлавовна, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», г. Москва, Россия. E-mail: pogodina_v_v@mail.ru

КОЛЯСНИКОВА Надежда Михайловна, канд. мед. наук, ведущий науч. сотрудник, лаборатория клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН», г. Москва, Россия. E-mail: koljasnikovanm@mail.ru

МОШНЕГУЦ Сергей Валерьевич, канд. мед. наук, врач-радиолог, отделение лучевой диагностики, ГАУЗ КОКБ, г. Кемерово, Россия. E-mail: m-476@yandex.ru

БОНДАРЕНКО Татьяна Евгеньевна, врач-инфекционист, ГБУЗ КО «КОКИБ», г. Кемерово, Россия.

Information about authors:

SUBBOTIN Anatoly Vasiljevich, MD, Professor, head of department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: neurokemsma@yandex.ru

ATENCO Daniel Andreevich, Candidate of Medical Sciences, assistant, department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: danet-13@yandex.ru

SEMYNOV Vladimir Aleksandrovich, MD, Professor, department of neurology, neurosurgery and medical genetics, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: semenov_v_a.717@mail.ru

SHCHERBININA Mariia Sergeevna, postgraduate student, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS, Moscow, Russia. E-mail: klimova-mary@mail.ru

POGODINA Vanda Vaclavovna. MD, Professor, head of laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitis, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS, Moscow, Russia. E-mail: pogodina_v_v@mail.ru

KOLYASNIKOVA Nadezhda Mikhailovna, Candidate of Medical Sciences, leading researcher, laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitis, Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS, Moscow, Russia. E-mail: koljasnikovanm@mail.ru

MOSCHNEGOOTZ Sergey Valeryevich, Candidate of Medical Sciences, radiologist, department of radiation diagnostics, Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: m-476@yandex.ru

BONDARENKO Tat'yana Evgen'evna, infectious disease physician, Kemerovo Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Kemerovo, Russia.

не обнаружены. Установлен диагноз: «Смешанная клещевая энцефалит-боррелиозная инфекция: клещевой энцефалит, энцефалополеомиелитическая форма; клещевой боррелиоз (серологически)».

КТ головного мозга от 30.05.13 г.: Визуальных КТ-признаков изменений очагового характера со стороны вещества головного мозга и его структур не выявлено.

На фоне проводимого лечения с 05.06.13 г. отмечена положительная динамика. Температура тела субфебрильная, пациент в сознании, дыхание самостоятельное. Отмечается нарастание мышечной силы в руках – дистально до 4 баллов, проксимально – 2 балла. В ногах проксимально – плегия, дистально – парез до 2-х баллов.

При иммунологическом исследовании образцов крови от 10.06.13 г.: IgM (ВКЭ) КП = 11,6; IgG (ВКЭ) 1 : 800; IgM (ИКБ) 1 : 200.

13.06.13 г. температура тела нормальная, пациент переведен из реанимационного отделения в неврологическое. Продолжена реабилитационная терапия.

Результаты иммунологических исследований образцов крови:

- 19.06.13 г.: IgM (ИКБ) 1 : 200, IgG (ИКБ) – отрицательно;
- 21.06.13 г.: IgM (ВКЭ) КП = 4,9; ликвор IgG (ВКЭ) 1 : 800;
- 24.06.13 г.: IgM (ВКЭ) КП = 4,9; IgG (ВКЭ) 1 : 800.

Пациент выписан 28.06.13 г. на амбулаторное лечение. При выписке выявлялся смешанный тетрапарез: в верхних конечностях дистально 4 балла, проксимально 3 балла, в нижних конечностях проксимально слева плегия, справа 2 балла, дистально 1 балл (через несколько месяцев больному определена инвалидность 1 группы пожизненно).

В июне 2014 года присоединился гиперкинетический синдром в виде миоклоний в верхних конечностях, торсионной дистонии (развитие гиперкинезов, возможно, спровоцировало физиолечение в санатории: фитобочка), в течение последующих двух месяцев присоединились генерализованные эпилептические пароксизмы. Установлен диагноз: «Хронический клещевой энцефалит, кожевниковская эпилепсия». Пациент получал стандартную патогенетическую и

симптоматическую терапию в условиях терапевтического отделения ЦРБ по месту жительства, а также лечение препаратом иммуноглобулин человека нормальный 50,0 мл в сутки курсом 10 дней два раза в год.

В период наблюдений 2014-2015 гг. у пациента сохранялся гиперкинетический синдром, представленный миоклоническими проявлениями в мышцах верхних и нижних конечностей, дистонией мышц туловища; выявлялись периферические парезы мышц проксимальных отделов верхних конечностей и шеи, смешанный парез в нижних конечностях; редкие генерализованные эпилептические пароксизмы. Проводилось иммунологическое исследование амбулаторно:

- ИФА на ВКЭ: 02.02.15 г. (кровь) IgG 1 : 1600; Ag ВКЭ – положительно; 01.06.15 г.: IgG (кровь) 1 : 1600; IgG (ЦСЖ) 1 : 1600; 16.11.15 г.: IgM (кровь) 1 : 200; IgG 1 : 1600; Антиген ВКЭ – не обнаружен;
- ИФА на боррелии 02.02.15 г. IgM (кровь) КП = 5,1;
- исследование сыворотки крови на антитела IgM, IgG к возбудителям ИКБ методом иммуночипа: 14.05.15 г.: p41 B.gar. – 5,1; OspC B.gar. – 13,3; OspC B.afz. – 12,0.

Таким образом, в феврале 2015 г., через два года после острого периода заболевания КЭ, у данного пациента отмечено нарастание титра IgG к ВКЭ – 1 : 800 – 1 : 1600, а также был выявлен антиген ВКЭ. IgG и IgM к ВКЭ сохранялись в сыворотке крови до ноября 2015 г. К возбудителям ИКБ в том же месяце продолжали выявляться только антитела IgM. Методом иммуночипа в мае 2015 г. в сыворотке крови были идентифицированы IgM к боррелиям двух видов: *B. garinii* и *B. afzelii* (табл.).

В 2016 г. эпилептических припадков не было, выраженность миоклоний уменьшилась, дистонические явления прекратились. В прежнем объеме сохраняются периферические парезы конечностей и шеи. МРТ головного мозга с контрастированием (период амбулаторного наблюдения) от 19.02.2016 г.: очагов накопления контраста нет; выявляются вазогенные очаги.

На 05.04.16 г. в крови продолжали выявляться IgM к ВКЭ и IgG к ВКЭ в титре 1 : 1600.

Клинический диагноз в 2016 г.: «Хроническая смешанная клещевая инфекция (КЭ, ИКБ). Энце-

Таблица
Исследование сыворотки крови и ликвора пациента З.
методом иммуночипа на антитела к антигенам возбудителей ИКБ
Table

The study of blood serum and liquor of patient Z.,
by using the «immunochip for serodiagnosis» for antibodies to the tick-borne borreliosis

		p100	p100	VlsE	VlsE	B.afz.	p41	p41	p39	BBK32	BBK32	OspC	OspC	p17	p17
		B.gar	B.afz	afz	gar	P58	B.gar	B.afz	B.afz	B.gar	B.afz	B.gar	B.afz	B.gar	B.afz
IgM	кровь	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	5,1	0,0	0,0	0,5	0,9	13,3	12,0	0,0	0,0
	ликвор	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
IgG	кровь	0,2	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0
	ликвор	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

Конфликт интересов:

Авторы заявляют отсутствие конфликта интересов.

фаллополиомиелитическая форма. Смешанный тетрапарез. Кожевниковская эпилепсия».

Таким образом, мы наблюдали персистенцию антител к ВКЭ, которая проявлялась в течение длительного времени (более 3 лет): IgG к ВКЭ на стабильно высоком уровне — 1 : 800 — 1 : 1600, IgM к ВКЭ, а также антигена ВКЭ.

Участие в инфекционном процессе у пациента возбудителей ИКБ в течение всего периода наблюдения подтверждено методами ИФА и иммуночип. В то же время, у пациента не было клинических признаков ИКБ за весь период наблюдения при наличии персистенции антител IgM к ИКБ, что является проявлением латентной формы ИКБ (возможно, на фоне не завершённой антибактериальной терапии). Отсутствии клинических проявлений инфекции ИКБ возможно за счет раннего применения цефтриаксона.

Развитие хронической персистентной формы КЭ, вероятно, усугублялось в первый год болезни наличием ИКБ, а также недостаточной эффективностью нормального иммуноглобулина человека, имеющего низкие титры антител к КЭ (1 : 20 — 1 : 40, редко 1 : 80 в РТГА).

Ранее была установлена лечебная эффективность применения препарата «Имуноглобулин человека против клещевого энцефалита», получаемого из плазмы крови привитых против КЭ лиц — титр специфических антител к ВКЭ — 1 : 320 и более в РТГА. Лечебная эффективность препарата особенно проявляется при применении во время начала болезни — в острый лихорадочный период. Схемы лечения, однократная дозировка, количество препарата на курс лечения указаны в действующей Инструкции по применению на препарат «Имуноглобулин человека против клещевого энцефалита» [12].

Ряд антибактериальных препаратов, применяемых при терапии сочетанной вирусной и бактериальной инфекции, способны вызывать иммунодепрессию и активацию персистентной инфекции. Установлено, что среди антибактериальных препаратов сильными активаторами персистентной инфекции являются стрептомицин (группа аминогликозидов), цефамезин (группа цефалоспоринов), ристомидин (полипептидный антибиотик). К группе препаратов, не вызывающих

депрессию гуморального иммунитета, относятся гентамицин (аминогликозид), канамицин (аминогликозид), левомицетин (синтетический антибактериальный препарат), флоримицин (аминогликозид) [13]. В то же время, в эксперименте на сирийских хомяках была показана эффективность для лечения боррелиоза цефтриаксона (бета-лактамы антибиотик) [14]. Таким образом, у данного пациента были минимизированы ятрогенные предпосылки персистенции инфекционных агентов.

Известно, что применение в лечении комбинации иммуноглобулина человека нормального с антибактериальными препаратами (аминогликозиды, пенициллины, бета-лактамы антибиотиков) при крайне тяжелом течении заболевания КЭ в сочетании с ИКБ на 25 % снижало частоту развития остаточного неврологического дефицита [15].

ВЫВОДЫ

1. Впервые в Кемеровской области верифицирован хронический клещевой энцефалит, протекающий в сочетании с клещевым боррелиозом, обусловленным инфицированием двумя возбудителями: *B. garinii* и *B. afzelii*.
2. Клиническая симптоматика, представленная синдромом кожевниковской эпилепсии, не имела четкого патоморфологического подтверждения при нейровизуализации. Подобные особенности ХКЭ описаны в наших публикациях о моноинфекции КЭ [15].
3. Особенность гуморального иммунитета на фоне антибактериальной терапии препаратом цефтриаксон у пациента с диагнозом хроническая смешанная клещевая инфекция заключается в стабильно высоком уровне антител IgG к ВКЭ, выявляемых на поздних стадиях заболевания, и указывает на отсутствие депрессии гуморального иммунитета. Выявление в ликворе антител IgG, а в крови антигена ВКЭ, персистенцию антител IgM к ВКЭ и антигенам возбудителей ИКБ в течение всего периода, вероятно, является показателем неполной элиминации возбудителей (ВКЭ и ИКБ), вследствие чего у пациента развилась хроническая смешанная форма КЭ, ИКБ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Khokhlova ZA, Gileva RA, Sereda TV, Klinova ZA, Kolobova NS, Osokina AI. Ixodidae tick-borne infections in Kemerovo region and in Novokuznetsk. *Journal Infectology*. 2015; 7(3): 72-78. Russian (Хохлова З.А., Гилёва Р.А., Середина Т.В., Клинова З.А., Колобова Н.С., Осокина А.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Кемеровской области и Новокузнецке // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 3. С. 72-78.)
2. Efimova AR, Drozdova OM, Karan LS. Long-term incidence of tick-borne encephalitis and genetic diversity of the causative agent in the kemerovo region. *Medicine in Kuzbass*. 2015; (4): 34-40. Russian (Ефимова А.Р., Дроздова О.М., Карань Л.С. Многолетняя заболеваемость клещевым энцефалитом и генетическое разнообразие возбудителя в Кемеровской области // Медицина в Кузбассе. 2015. № 4. С. 34-40.)
3. Efimova AR, Karan LS, Drozdov OM, Grigorieva YE, Frolova NA, Sadirova DI et al. Modern epidemiological situation of tick-borne encephalitis and genetic diversity of tick-borne encephalitis virus in the territory of the Kemerovo region. *Medical Virology*. 2015; 29(1): 3-15. Russian (Ефимова А.Р., Карань Л.С., Дроздов О.М., Григорьева Я.Е., Фролова Н.А., Шейдерова И.Д. и др. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и генетическое разнообразие ВКЭ на территории Кемеровской области // Медицинская вирусология. 2015. Т. 29, № 1. С. 3-15.)
4. Popova SP, Bezborodov NG, Polovinkina NA, Golub VP, Barisheva IV, Voznesensky SL. Clinico-laboratory characteristics of early manifestation of tick-borne borreliosis (Lyme-disease). *RUDN Journal of Medicine*. 2012; (3): 37-42. Russian (Попова С.П., Безбородов Н.Г., Половинкина Н.А., Голуб В.П.,

- Барышева И.В., Вознесенский С.Л. Клинико-лабораторные признаки ранних проявлений иксодового клещевого боррелиоза (Болезни Лайма) //Вестник РУДН. Медицина. 2012. № 3. С. 37-42.)
5. Pokrovsky VI, Aitov KA, Pokrovsky VV, Volzhanin VM, Belyaev NM, Shestakov IV et al. Lyme disease in adults: Guidelines. 2014. 76 p. Russian (Покровский В.И., Аитов К.А., Покровский В.В., Волжанин В.М., Беляева Н.М., Шестакова И.В. и др. Болезнь Лайма у взрослых: Клинические рекомендации. 2014. 76 с.)
 6. Uskov AN, Lobzin YuV, Burgasova AO. Tick-borne encephalitis, ehrlichiosis, babesiosis and other topical tick-borne infections in Russia. *Infectious Diseases*. 2010; 8(2): 83-88. Russian (Усков А.Н., Лобзин Ю.В., Бургасова О.А. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, бабезиоз и другие актуальные клещевые инфекции в России //Инфекционные болезни. 2010. Т. 8, № 2. С. 83-88.)
 7. Gromova OA, Etenko DA, Semenov VA, Subbotin AV. Diagnosis of mixed tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis in the early stages of the disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii S.S. Korsakova*. 2013; 113(4-1): 9-12. Russian (Громова О.А., Этенко Д.А., Семенов В.А., Субботин А.В. Диагностика смешанной инфекции клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза на ранних этапах заболевания //Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 4-1. С. 9-12.)
 8. Minoranskaya NS. Clinical and diagnostic aspects of neuroborreliosis. *Siberian Medical Review*. 2014; 1(85): 62-66. Russian (Миноранская Н.С. Клинико-диагностические аспекты нейроборрелиоза //Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 1(85). С. 62-66.)
 9. Golubovska OA, Vinnitskaya EV. Laboratory tests for diagnosis of Lyme diseases. *Clinical Infectology and Parasitology*. 2015; 4(15): 50-60. Russian (Голубовская О.А., Винницкая Е.В. Лабораторные методы диагностики болезни Лайма //Клиническая инфектология и паразитология. 2015. № 4(15). С. 50-60.)
 10. Mironov IL. Tick-borne encephalitis: laboratory diagnostics. *Bulletin of the Chelyabinsk regional clinical hospital*. 2011; 14(3): 41-44. Russian (Миронов И.Л. Клещевой энцефалит: лабораторная диагностика //Вестник Челябинской областной клинической больницы. 2011. Т. 14, № 3. С. 41-44.)
 11. Patent 2602740 Russia. The method of treatment of the focal form of mixed tick-borne encephalitis-borreliosis infection in the acute period /Subbotin AV, Semenov VA, Etenko DA; applicants and patent holders Subbotin AV, Semenov VA, Etenko DA – No. 2015120525/15; Declared May 25, 2015; published on November 20, 2016. Bul. 32. Russian (Патент 2602740 Россия. Способ лечения очаговой формы смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции в остром периоде /Субботин А.В., Семенов В.А., Этенко Д.А.; заявители и патентообладатели Субботин А.В., Семенов В.А., Этенко Д.А. – № 2015120525/15; заявл. 25.05.2015; опубл. 20.11.2016. Бюл. 32.)
 12. Olefir UV, Merkulov VA, Vorobieva MS, Sarkisyan KA, Rukavishnikov AV, Bondarev VP, Shevcev VA. Evaluation of extra prophylaxy and treatment of tick-borne encephalitis by human specific immunoglobulin. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016; 8-2: 162-170. Russian (Олефир Ю.В., Меркулов В.А., Воробьева М.С., Саркисян К.А., Рукавишников А.В., Бондарев В.П., Шевцов В.А. Опыт изучения экстренной профилактики и лечения клещевого энцефалита специфическим иммуноглобулином человека //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 8-2. С. 162-170.)
 13. Malenko GV, Pogodina VV. Search for antibiotics that do not have an activating effect in the persistence of tick-borne encephalitis virus. *Problems of Virology*. 1989. 2: 197-200. Russian (Маленко Г.В., Погодина В.В. Поиск антибиотиков, не оказывающих активирующего действия при персистенции вируса клещевого энцефалита //Вопросы вирусологии. 1989. № 2. С. 197-200.)
 14. Etenko DA, Gromova OA, Subbotin AV, Semenov VA. Combination therapy for the focal form of mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016; 8(3): 26-30. Russian (Этенко Д.А., Громова О.А., Субботин А.В., Семенов В.А. Комплексная терапия очаговой формы смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции //Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8. № 3. С. 26-30.)
 15. Subbotin AV, Semenov VA, Smirnov VD, Moschnegootz SV, Zueva SA. Neurovisualization (MRI-research) of chronic tick-borne encephalitis. *Medicine in Kuzbass*. 2015; 3: 66-71. Russian (Субботин А.В., Семенов В.А., Смирнов В.Д., Мошнегущ С.В., Зуева С.А. Нейровизуализация (МРТ исследование) хронического клещевого энцефалита //Медицина в Кузбассе. 2015. № 3. С. 66-71.)

