

Этенко Д.А.¹, Громова О.А.², Субботин А.В.¹, Семенов В.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

²ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия
¹650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а; ²153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8

Комплексная терапия очаговой формы смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции

Очаговая форма смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции (СКЭБИ) характеризуется поражением нервной системы с развитием стойких неврологических нарушений и возможным летальным исходом. Единые подходы к лечению СКЭБИ в настоящее время не разработаны. Очевидно, что адекватное лечение смешанной инфекции требует комплексного подхода и одновременного воздействия на клещевой энцефалит и клещевой боррелиоз. Перспективным представляется лечение, направленное на иммунокоррекцию с введением иммуноглобулина человека нормального, содержащего широкий спектр антител и оказывающего иммуномодулирующее действие.

Цель исследования — оценка эффективности комплексной (этиотропной и патогенетической) терапии очаговой формы СКЭБИ с использованием иммуноглобулина человека нормального.

Пациенты и методы. Проанализированы результаты лечения 57 случаев СКЭБИ с поражением нервной системы, зарегистрированных в Кемеровской области с 2000 по 2014 г.

Результаты и обсуждение. Показано, что применение иммуноглобулина человека нормального в схеме лечения острого периода очаговой формы СКЭБИ позволяет значительно снизить частоту развития остаточного неврологического дефицита. Предполагается, что применение иммуноглобулина человека нормального позволяет повысить эффективность лечения очаговой формы СКЭБИ. Представлено также клиническое наблюдение пациента со СКЭБИ, демонстрирующее эффективность комплексной терапии этого заболевания.

Ключевые слова: клещевой энцефалит; клещевой боррелиоз; смешанная клещевая энцефалит-боррелиозная инфекция; лечение.

Контакты: Данил Андреевич Этенко; neurokemsma@yandex.ru

Для ссылки: Этенко ДА, Громова ОА, Субботин АВ, Семенов ВА. Комплексная терапия очаговой формы смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2016;8(3):26–30.

Combination therapy for the focal form of mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection

Etenko D.A.¹, Gromova O.A.², Subbotin A.V.¹, Semenov V.A.¹

¹Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; ²Ivanovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Ivanovo, Russia

¹22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029; ²8, Sheremetevsky Prospect, Ivanovo 153012

The focal form of mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection (MTBEBI) is characterized by a nervous system lesion with the development of permanent neurological disorders and a possible fatal outcome. Uniform approaches to treating MTBEBI have not been currently elaborated. Obviously, adequate treatment of the mixed infection requires a comprehensive approach and simultaneous action on tick-borne encephalitis and tick-borne borreliosis. Its promising treatment is immunocorrection with normal human immunoglobulin that contains a wide spectrum of antibodies and exerts an immunomodulatory effect.

Objective: to evaluate the efficiency of combination (etiotropic and pathogenetic) therapy with normal human immunoglobulin for the focal form of MTBEBI.

Patients and methods. The results of the treatment were analyzed in 57 patients with MTBEBI with a nervous system lesion, who had been notified in the Kemerovo Region in 2000 to 2014.

Results and discussion. It was shown that the use of normal human immunoglobulin in a treatment regimen for the focal form of MTBEBI could considerably reduce the incidence of residual neurological deficit. The administration of normal human immunoglobulin was assumed to improve the efficiency of treatment for the focal form of MTBEBI.

The paper also describes a clinical case of a patient with MTBEBI, which demonstrates the efficiency of combination therapy for this disease.

Keywords: tick-borne encephalitis; tick-borne borreliosis; mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection; treatment.

Contact: Danil Andreevich Etenko; neurokemsma@yandex.ru

For reference: Etenko DA, Gromova OA, Subbotin AV, Semenov VA. Combination therapy for the focal form of mixed tick-borne encephalitis-Borrelia infection. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2016;8(3):26–30.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-3-26-30>

Клещевой энцефалит (КЭ) и клещевой боррелиоз (КБ) являются широко распространенными нейроинфек-

циями, характеризующимися возможными тяжелыми поражениями нервной системы [1]. Большинство природных

очагов КЭ и КБ в Российской Федерации являются сопряженными. Общность переносчиков и единый трансмиссивный механизм передачи возбудителей определяют возможность одновременного инфицирования человека и развития смешанной инфекции КЭ и КБ [1–5].

В настоящее время накоплен ряд наблюдений, свидетельствующих о наличии особенностей взаимодействия возбудителей КЭ и КБ при смешанной инфекции [6–9]. При этом особое внимание привлекает очаговая форма смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции (СКЭБИ), характеризующаяся поражением нервной системы с развитием стойких неврологических нарушений и возможным летальным исходом [10–13].

Актуальным является определение объема оказания медицинской помощи при этой инфекции. Терапия острого периода клещевых инфекционных заболеваний при моноинфицировании осуществляется по устоявшимся схемам, базирующимся на нормативных документах и практических рекомендациях. Так, в лечении КБ основными направлениями являются антибактериальная и дезинтоксикационная терапия. Традиционное лечение КЭ включает наряду с применением иммуноглобулина человека против КЭ дезинтоксикационную и дегидратационную терапию, антигистаминные и противосудорожные препараты, рибонуклеазу, глюкокортикоиды [14–16]. Также известно, что использование иммуноглобулина человека нормального при лечении тяжелых форм КЭ позволяет значительно снизить риск летального исхода, сократить период угнетения сознания и ускорить санацию цереброспинальной жидкости [16].

Единые подходы к лечению СКЭБИ в настоящее время не разработаны. Очевидно, что адекватное лечение смешанной инфекции требует комплексного подхода и одновременного воздействия на КЭ и КБ. Поиск эффективных схем фармакотерапии СКЭБИ – актуальная клиническая проблема. Перспективным представляется лечение, направленное на иммунокоррекцию с введением иммуноглобулина человека нормального, содержащего широкий спектр антител и оказывающего иммуномодулирующее действие.

Цель исследования – оценка эффективности комплексной (этиотропной и патогенетической) терапии очаговой формы СКЭБИ с использованием иммуноглобулина человека нормального.

Пациенты и методы. Проведен анализ 57 случаев СКЭБИ с поражением нервной системы, зарегистрированных в Кемеровской области с 2000 по 2014 г. Среди пациентов было 39 (68,4±6,16%) мужчин и 18 (31,6±6,16%) женщин в возрасте от 16 лет до 81 года (средний возраст 45,6±2,3 года). Диагноз СКЭБИ установлен на основании клинических данных и подтвержден выявлением специфических антител к КЭ и КБ в диагностических титрах методом иммуноферментного анализа.

Всем больным проводили следующее лечение. Вводили иммуноглобулин человека против КЭ с титром антител 1:80 в дозе 0,1 мл/кг массы тела 2 раза в сутки, курсом 5–6 дней. С первого дня терапии назначали парентерально антибиотики группы бета-лактамов (цефтриаксон 2 г внутривенно 2 раза в день в течение 10–14 дней). Проводили необходимую симптоматическую и патогенетическую терапию (дезинтоксикационную, дегидратационную, противосудорожную), которая полностью соответствовала традиционным схемам лечения клещевых нейроинфекций.

У 33 пациентов на 3–5-й день лечения наблюдалась положительная динамика в виде стабилизации состояния, постепенного регресса неврологического дефицита (1-я группа). Поражение ЦНС было у 16 (48,5%) из этих больных, поражение периферической нервной системы (ПНС) – у 5 (15,2%), одновременное поражение ЦНС и ПНС – у 12 (36,3%).

Во 2-ю группу включено 24 пациента, у которых к 5-му дню терапии улучшения состояния не наблюдалось, нарастали симптомы поражения нервной системы. В этой группе поражение ЦНС отмечено у 13 (54,2%) пациентов, одновременное поражение ЦНС и ПНС – у 11 (45,8%). Всем этим больным в связи с недостаточной эффективностью традиционной терапии дополнительно был назначен иммуноглобулин человека нормальный в дозе 50 мл/сут внутривенно, курсом 3–5 дней.

Значимых различий по демографическим и эпидемиологическим показателям (давность укуса клеща, длительность инкубационного периода, проведение вакцинации и первичной серопротекции) между группами не установлено.

Результаты лечения в группах оценивали по наличию остаточного неврологического дефицита. Для объективизации проявлений остаточного неврологического дефицита использовали шкалу оценки мышечной силы (British Medical Research Council, BMRC), шкалу оценки координаторных нарушений (Brief Ataxia Rating Scale, BARS), шкалу количественной оценки нарушений функций лицевого нерва House-Brackmann (House-Brackmann Facial Nerve Grading Scale).

Эффективность лечения больных в группах определяли при неврологическом осмотре на 30–40-й день болезни по наличию остаточного неврологического дефицита: двигательных нарушений (снижение силы мышц конечностей и шеи до ≤4 баллов по шкале BMRC), симптомов поражения ствола головного мозга (нарушения глотания и/или глазодвигательные расстройства), периферического пареза мимической мускулатуры (≥II степень нарушений по шкале House-Brackmann), атаксического синдрома (клинически значимые расстройства координации по шкале BARS).

Статистическая обработка проводилась с использованием методов описательной и непараметрической статистики. Статистическую значимость выявленных различий определяли с использованием критериев Манна-Уитни (U), 2-двустороннего точного теста Фишера (F).

Результаты и обсуждение. Для оценки эффективности лечения в двух группах проведено сравнение частоты и продолжительности симптомов поражения нервной системы и исходов заболевания.

Установлено, что у пациентов обеих групп в остром периоде заболевания наблюдался выраженный инфекционно-токсический синдром с лихорадкой до фебрильных цифр. Состояние всех пациентов расценивалось как тяжелое или крайне тяжелое. В обеих группах в структуре очагового поражения ЦНС преобладала энцефалитическая форма заболевания (54,5 и 62,5% соответственно), энцефалополиомиелитическая форма наблюдалась почти у каждого 3-го больного (30,3 и 29,2% соответственно). Полиомиелитическая форма заболевания имела место у 2 пациентов 2-й группы (табл. 1). Значимых различий в частоте развития симптомов поражения ПНС между 1-й и 2-й группами не выявлено (51,5 и 45,8%).

Таблица 1. Структура очаговых поражений нервной системы

Показатель	1-я группа (n=33)		2-я группа (n=24)	
	абс.	%	абс.	%
Поражение ЦНС:				
энцефалитическая форма	18	54,5±8,67	15	62,5±10,09
полиомиелитическая форма	0	0	2	8,3±5,75
энцефалополлиомиелитическая форма	10	30,3±7,99	7	29,2±9,48
Поражение ПНС, в том числе черепных нервов	17	51,5±8,69	11	45,8±10,39

Таблица 2. Клинические проявления поражения нервной системы

Клинические проявления	1-я группа (n=33)		2-я группа (n=24)	
	абс.	%	абс.	%
Нарушения сознания	7	21,2±7,11	9	37,5±10,09
Нарушения дыхания	1	3,0±2,97	4	16,7±7,78
Судорожный синдром	5	15,2±6,25	6	25,0±9,03
Парезы мышц конечностей, шеи	25	75,8±7,46	20	83,3±7,78
Поражение ствола головного мозга:				
бульбарный синдром	5	15,2±6,25	4	16,7±7,78
глазодвигательные нарушения	3	9,1±5,01	2	8,3±5,75
всего	8	24,2±7,46	6	25,0±9,03
Атаксический синдром	8	24,2±7,46	7	29,2±9,48
Гиперкинетический синдром	2	6,1±4,17	3	12,5±6,90
Нарушение функции тазовых органов	2	6,1±4,17	2	8,3±5,75
Менингеальный синдром	27	81,8±6,72	21	87,5±6,90
Поражение лицевого нерва	10	30,3±7,99	5	20,8±8,46
Мононевропатия	3	9,1±5,01	1	4,2±4,18
Полиневропатия	1	3,0±2,97	2	8,3±5,75
Радикулопатия	3	9,1±5,01	3	12,5±6,90

Таблица 3. Сроки лечения больных 1-й и 2-й групп

Лечение	1-я группа (n=33)		2-я группа (n=24)	
	абс.	%	абс.	%
Антибиотикотерапия	33	100	24	100
Продолжительность терапии, сут	11,6±0,89		12,6±0,90	
Имуноглобулин человека против КЭ	33	100	24	100
Продолжительность терапии, сут	5,33±0,32		5,21±0,37	
Дезинтоксикационная терапия	33	100	24	100
Продолжительность терапии, сут	10,2±0,91		11,5±0,83	
Имуноглобулин человека нормальный	0	0*	24	100*
Продолжительность терапии, сут	0		3,2±0,66	

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: * – значимые различия ($p < 0,05$).

Результаты сравнения частоты проявлений поражения нервной системы представлены в табл. 2.

У больных 2-й группы наблюдалась тенденция к более тяжелому течению заболевания в виде большей частоты и длительности нарушений сознания, частоты развития судорожного синдрома, дыхательных и двигательных наруше-

ний, что и послужило основанием для назначения им дополнительно к проводимому лечению иммуноглобулина человека нормального. Это являлось существенным отличием в лечении пациентов данной группы (табл. 3).

При оценке результатов лечения установлено, что выздоровление без остаточного неврологического дефицита наблюдалось в 20 случаях – у 8 (24,2%) больных в 1-й группе и у 12 (50,0%) во 2-й.

У больных 1-й группы отмечалась несколько меньшая длительность нарушений сознания, стволового и атаксического синдромов, двигательных нарушений и мимического пареза. Нарушения дыхания продолжительностью менее 1 сут наблюдались в 1 случае.

У больных 2-й группы длительность симптомов поражения нервной системы была больше. Средняя продолжительность дыхательных нарушений, требующих респираторной поддержки, составила 13,3±5,68 сут. Продолжительность менингеального синдрома значительно превосходила данный показатель в 1-й группе. Это подтверждает более тяжелое течение заболевания у больных 2-й группы. Однако при оценке результатов лечения установлено, что выздоровление с полным восстановлением функций нервной системы во 2-й группе наблюдалось значительно чаще (табл. 4).

Последствия заболевания в виде неврологического дефицита в 1-й группе наблюдались у 75,8% больных. У 17 пациентов выявлен изолированный двигательный дефицит, у 1 в сочетании с атаксическим синдромом. Стволовой синдром имелся у 1 пациента, атаксический синдром – у 3 и парез мимических мышц – также у 3.

У пациентов 2-й группы, в схему лечения которых был включен иммуноглобулин человека нормальный, остаточный дефицит отмечался значительно реже (50,0%; $p = 0,0442$) и был представлен парезами мышц конечностей и/или шеи у 12 больных, в 2 случаях сочетавшихся с периферическим парезом мимической мускулатуры и в 1 случае – со стволовым синдромом

(табл. 5). Таким образом, у больных 2-й группы с большей тяжестью клинических проявлений острого периода заболевания отмечены значительно лучшие результаты лечения.

Лучшие результаты обусловлены применением комплексного подхода с использованием иммуноглобулина человека нормального в дополнение к традиционной схеме

лечения. Согласно фармакологическим характеристикам, иммуноглобулин человека нормальный содержит большое количество антител различной специфичности, а также обладает неспецифической активностью, проявляющейся в повышении резистентности организма и нейтрализации инфекционных токсинов, что, вероятно, и обеспечило повышение эффективности лечения у больных 2-й группы.

Таким образом, комплексное лечение острого периода очаговой формы СКЭБИ с применением иммуноглобулина человека нормального на фоне использования иммуноглобулина человека против КЭ, антибактериальной и патогенетической терапии позволяет снизить частоту развития остаточного неврологического дефицита на 25,8%.

Клиническое наблюдение

Пациент Е., 28 лет, поступил в клинику на 3-й день заболевания с диагнозом: КЭ, менингоэнцефалитическая форма (подозрение на СКЭБИ). Инкубационный период – 21 день. Заболевание началось с гипертермии до 40,1°C, головной боли, двоения в глазах, слабости в нижних конечностях, шаткости. При осмотре выявлены глазодвигательные нарушения, интенционный тремор при выполнении координаторных тестов, менингеальные симптомы. На фоне лечения, включавшего антибактериальную (цефтриаксон) и дезинтоксикационную (реамберин) терапию, введение иммуноглобулина человека против КЭ с титром антител 1:80 в дозе 0,1 мл/кг массы тела 2 раза в сутки, на 6-й день заболевания на фоне продолжающейся гипертермии развилось угнетение сознания (сопор), появились тикоидный гиперкинез мимической мускулатуры, правосторонний гемипарез до 4,0 баллов. В цереброспинальной жидкости выявлен лимфоцитарный плеоцитоз (132 клетки в 1 мкл).

Ввиду ухудшения состояния пациента по решению врачебной комиссии схема лечения была дополнена внутривенным введением иммуноглобулина человека нормального в дозе

Таблица 4. Результаты лечения у пациентов 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=33)	2-я группа (n=24)
Полное восстановление функций нервной системы, %	24,2±7,46*	50,0±10,43*
Длительность нарушений сознания, сут	2,1±0,70	5,4±1,43
Длительность стволового синдрома, сут	7,8±2,15	12,0±3,03
Длительность двигательных нарушений, сут	7,2±1,20	11,9±1,96
Длительность атаксического синдрома, сут	8,7±1,45	11,4±2,52
Длительность парезов мимической мускулатуры, сут	9,2±3,34	10,3±2,91
Длительность менингеального синдрома, сут	11,1±1,29*	19,1±1,82*

Таблица 5. Структура остаточного неврологического дефицита у больных 1-й и 2-й групп

Показатель	1-я группа (n=33)		2-я группа (n=24)	
	абс.	%	абс.	%
Остаточный неврологический дефицит, в том числе:	25	75,8±7,46*	12	50,0±10,43*
двигательные нарушения	18	54,5±8,67	12	50,0±10,43
стволовой синдром	1	3,0±2,97	1	4,2±4,18
парез мимической мускулатуры	3	9,1±5,01	2	8,3±5,75
атаксический синдром	4	12,1±5,68	0	0

2,5 г/сут, курсом 3 дня. В течение суток после начала применения препарата у пациента нормализовалась температура тела, регрессировали угнетение сознания и гиперкинетический синдром. Серологическое подтверждение диагноза СКЭБИ получено на 14-й день болезни (выявлены специфические антитела класса IgM к вирусу КЭ и боррелиям). В дальнейшем состояние пациента улучшалось: менингеальный синдром и глазодвигательные нарушения регрессировали на 17-й день заболевания, двигательный дефицит и атаксический синдром – к 20-му дню. Больной выписан на 32-й день с выздоровлением без неврологических нарушений.

Полученные результаты свидетельствуют о возрастании эффективности терапии СКЭБИ при дополнении лечебных мероприятий введением иммуноглобулина человека нормального, применение которого позволяет значительно снизить частоту остаточного неврологического дефицита у больных с очаговой формой заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

- Иерусалимский АП. Клещевые инфекции в начале XXI века. Неврологический журнал. 2009;(3):16–21. [Jerusalimskii AP. Tick-borne infections early in the XXIst century. *Neurologicheskii zhurnal*. 2009;(3):16-21. (In Russ.)].
- Коренберг ЭИ. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013;(5):7-17. [Korenberg EI. Infections transmitted by ticks in the forest area and the strategy of prevention: changing of priorities. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2013;(5):7-17. (In Russ.)].
- Субботин АВ, Семенов ВА, Этенко ДА. Проблема современных смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами. Архив внутренней медицины. 2012;(2):35-9. [Subbotin AV, Semenov VA, Etenko DA. The problem of contemporary mixed neuroinfections transmitted by ticks. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2012;(2):35-9. (In Russ.)].
- Bröker M. Following a tick bite: double infections by tick-borne encephalitis virus and the spirochete *Borrelia* and other potential multiple infections. *Zoonoses and Public Health*. 2012;59(3):176-80. doi:10.1111/j.1863-2378.2011.01435.x
- Zöldi V, Juhasz A, Nagy C, et al. Tick-Borne Encephalitis and Lyme Disease in Hungary: The Epidemiological Situation Between 1998 and 2008. *Vector-Borne and Zoonotic Dis*. 2013;13(4):256-65. doi:10.1089/vbz.2011.0905
- Попонникова ТВ, Вахрамеева ТН, Бедарева ТЮ, Галиева ГЮ. Цитокиновый профиль в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(5):9-12. [Poponnikova TV, Vakhrameeva TN, Bedareva TYu, Galieva GYu. The cytokine pro-

file in the acute period of tick-borne neuroinfections in children. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2010;110(5):9-12. (In Russ.).

7. Субботин А, Семенов В, Соколов В, Этенко Д. Основные клинические проявления смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции у взрослых. *Врач*. 2011;(13):62–5. [Subbotin A, Semenov V, Sokolov V, Etenko D. Major clinical manifestations of mixed tick-borne encephalitis-borrelia infection in adults. *Vrach*. 2011;(13):62-5. (In Russ.)].

8. Krzyczmanik D, Rybacki M, Wittczak T, et al. Coexistence of two occupational infectious diseases in one patient – borreliosis and tick-borne encephalitis – a case report. *Med Pr*. 2011;62(3):339-44.

9. Удинцева ИН, Жукова НГ, Чечина ОЕ и др. Клинико-иммунологическая характеристика больных клещевым энцефалитом в острый период в Томской области. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;10(2):44–9. [Udintseva IN, Zhukova NG, Chechina OE, et al. Clinical immunological characteristic of patients with tick-borne encephalitis during the sharp period in Tomsk Region. *Byulleten' sibirskoi meditsiny*. 2011;10(2):44-9. (In Russ.)].

10. Этенко ДА, Гамов ОГ, Субботин АВ, Семенов ВА. Клинические аспекты транснозологической коморбидности клещевых

нейроинфекций (клещевой энцефалит, боррелиоз). *Архив внутренней медицины*.

2013;(2):41-5. [Etenko DA, Gamov OG, Subbotin AV, Semenov VA. Clinical aspects of transnosological comorbidity of tick-borne neuroinfections (tick-borne encephalitis, borreliosis). *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2013;(2):41-5. (In Russ.)].

11. Волкова ЛИ, Ковтун ОП, Терещук МА. Клинические особенности хронического клещевого энцефалита и эпилепсии Кожевникова на Среднем Урале. *Русский журнал детской неврологии*. 2011;6(2):3–10. [Volkova LI, Kovtun OP, Tereschuk MA. Clinical characteristics of chronic tickborne encephalitis and Kozhevnikov's epilepsy partialis continua in the Middle Urals. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii*. 2011;6(2):3-10. (In Russ.)].

12. Cimperman J, Maraspin V, Lotric-Furlan S, et al. Concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with acute meningitis or meningoencephalitis. *Infection*. 1998 May-Jun; 26(3):160-4.

13. Oksi J, Viljanen MK, Kalimo H, et al. Fatal encephalitis caused by concomitant infection with tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi*. *Clin Infect Dis*. 1993;16(3):392-6. doi:10.1093/clind/16.3.392

14. Воробьева НН, Главатских ИА, Мышки-

на ОК, Рысинская ТК. Стандарты диагностики и лечения больных клещевым энцефалитом и иксодовыми клещевыми боррелиозами. *Русский медицинский журнал*. 2000;(4):22-4. [Vorob'eva NN, Glavatskikh IA, Myshkina OK, Rysinskaya TK. Standards of diagnostics and treatment of patients with Ixodes tick-borne encephalitis and tick-borne borrelioses. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2000;(4):22-4. (In Russ.)].

15. Гайворонская АГ, Галицкая МГ, Намазова-Баранова ЛС. Этиология, клинические проявления, лечение и профилактика клещевого энцефалита. *Педиатрическая фармакология*. 2013;10(2):34-9. [Gaivoronskaya AG, Galitskaya MG, Namazova-Baranova LS. Etiology, clinical manifestations, treatment and prevention of tick-borne encephalitis. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2013;10(2):34-9. (In Russ.)].

16. Семенов ВА, Торшин ИЮ, Громова ОА и др. Рандомизированное исследование препаратов иммуноглобулина при лечении клещевого энцефалита с крайне тяжелым течением заболевания. *Земский врач*. 2012;(1):15-7. [Semenov VA, Torshin IYu, Gromova OA, et al. Randomized research of preparations immunoglobulin at treatment Flavivirus Infection with the heaviest current of disease. *Zemskii vrach*. 2012;(1):15-7. (In Russ.)].

Поступила 30.05.2016

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.