

ХРОНИЧЕСКАЯ ФОРМА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ (обзор литературы)

ИРИНА ФАРИТОВНА ХАФИЗОВА, канд. мед. наук, ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-249-31-87, e-mail: sclerdissem@mail.ru

ВИЛЬДАН ХАЙРУЛЛАЕВИЧ ФАЗЫЛОВ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-254-89-97, e-mail: vildan47@rambler.ru

ЭДУАРД ЗАКИРЗЯНОВИЧ ЯКУПОВ, докт. мед. наук, проф., зав. кафедрой неврологии, нейрохирургии медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-978-290-25-62, e-mail: ed_yakupov@mail.ru

ТАТЬЯНА ВСЕВОЛОДОВНА МАТВЕЕВА, докт. мед. наук, проф. кафедры неврологии, нейрохирургии медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-249-31-87, e-mail: sclerdissem@mail.ru

АЛЬБИНА РАИСОВНА ХАКИМОВА, ст. лаборант кафедры неврологии, нейрохирургии медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-880-39-80, e-mail: dralbina@mail.ru

РЕГИНА ФАНУДАРОВНА МУЛЛАЯНОВА, ст. лаборант кафедры неврологии, нейрохирургии медицинской генетики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Казань, Россия, тел. 8-917-281-89-42, e-mail: murefa@mail.ru

Реферат. В статье приведен обзор литературы, касающийся особенностей течения, клинических проявлений и диагностики хронической формы клещевого энцефалита. Подробно изложены версии развития патологического процесса и рассмотрены такие варианты патогенеза, как длительная, немая персистенция вируса в организме вследствие поражения клеток глии; затронуты вопросы сохранения в организме человека вирусного генома и пути его «активации». В статье приведена классификация хронической формы инфекции с обзором вариантов течения заболевания. Изложены особенности клинических проявлений со стороны нервной системы и методы лабораторной диагностики инфекции. Также описаны нейровизуализационные особенности клещевого энцефалита и приведены рисунки из собственного наблюдения, где томографическая картина имела вид множественного поражения белого вещества головного мозга.

Ключевые слова: хроническая форма клещевого энцефалита, патогенез, клиническая картина, лабораторная диагностика, магнитно-резонансная томография.

CHRONIC TICK-BORN ENCEPHALITIS: THE CLINICAL AND DIAGNOSTICS FEATURES (literature review)

**IRINA F. KHAFIZOVA, VILDAN KH. FAZYLOV, EDUARD Z. YAKUPOV,
TATYANA V. MATVEEVA, ALBINA R. KHAKIMOVA, REGINA F. MULLAIANOVA**

Abstract. A review of the literature concerning the characteristics of the course, clinical presentation and diagnosis of chronic forms of tick-borne encephalitis is presented. Detailed version of the pathological process is expounded and reviewed the pathogenesis of a long silent persistence of the virus in the body as a result of the defeat of the glial cells: discussed issues of preservation of the viral genome and the ways of the “activation”. The article presents the classification of the chronic form of infection with a review variants of the disease. Presented clinical manifestations of the nervous system disorders and laboratory diagnostic of infection. Also described neuroimaging features of tick-borne encephalitis, and presented our observations, where the tomographic picture revealed multiple white matter lesions in the brain.

Key words: chronic tick-born encephalitis, pathogenesis, clinical features, laboratory diagnostics, magnetic resonance imaging.

Клещевой энцефалит (КЭ) — природно-очаговая вирусная нейроинфекция, передающаяся трансмиссивным и алиментарным путем и характеризующаяся поражением оболочек, белого и серого вещества головного и спинного мозга и периферических нервов.

КЭ как острая нейроинфекция досконально изучена и подробно описана в многочисленных статьях, монографиях, где подробно изложены этиопатогенетические аспекты, ярко обрисована характерная клиническая картина и специфика диагностических мероприятий. Как известно, существует хроническая форма КЭ

(ХКЭ), которая представляет собой особый интерес, так как имеется множество неразрешенных вопросов касательно как патогенеза данной формы, так и клинических проявлений.

В первую очередь следует дать определение ХКЭ. Хроническая форма заболевания развивается у человека, перенесшего острую фазу КЭ с последующей стабилизацией состояния или же полным регрессом симптомов, когда на фоне полного или относительного благополучия через некоторое время (от нескольких месяцев до нескольких лет) развиваются или нарастают имеющиеся клинические синдромы поражения

нервной системы (НС) с неуклонным прогрессирующим или ремиттирующим характером течения, которые могут привести к глубокой инвалидности или даже к летальному исходу [8, 9, 15].

Многочисленные исследования не смогли доказать наличие вирусов с элективной способностью вызывать только острый или хронический процесс, хотя и не исключается селекция штаммов вируса, способных вызвать хронические формы болезни в эпидемиологическом процессе [9].

Существует несколько причин, объясняющих трансформацию клещевой нейроинфекции в хроническую форму. В первую очередь, это, конечно, способность вируса КЭ к длительной персистенции. Такое свойство вируса закрепилось в процессе эволюции и является обычным периодом существования возбудителя как один из способов сохранения вида. Возможность длительной персистенции вируса объясняется, во-первых, его нейротропными свойствами. Вероятно, это связано с тем, что циркулирующие специфические антитела проникают в мозг в малом количестве, а иммунная реактивность мозга ниже, чем висцеральная. Это и создает все условия для латентного или хронического нейроинфекционного процесса [8, 9, 10, 11].

Во-вторых, сама иммунная система хозяина может косвенно содействовать сохранению вируса. Иммунные реакции в ответ на проникновение возбудителя запускаются уже через 24 ч и под их воздействием вирус видоизменяется — формируются дефектные вирусные частицы с неполным геномом, которые не способны делиться, не обладают цитопатическим действием, однако могут долго «существовать» в организме хозяина. При этом на моделях лабораторных животных было доказано преимущественное поражение нейроглии вирусом КЭ [10]. Выбор месторасположения именно в клетках глии «сделан» вирусом не случайно — «дефектные» вирусные частицы не способны к репликации, соответственно им нужна ткань, которая может размножаться и пролиферировать [13]. Такое свойство ткани способствует сохранению и распространению персистирующего вируса путем деления зараженных клеток или через межклеточные контакты. Считается, что нейроны при ХКЭ страдают вторично, вследствие нарушения функции астроцитов, которые определяют состояние водно-солевого баланса ЦНС, а также метаболизм нейронов и продукцию миелина.

В персистирующем состоянии вирус сохраняет свои пантропные свойства — его обнаруживают в головном и спинном мозге и органах иммуногенеза [10]. Многие авторы указывают на более диффузный характер поражения при ХКЭ, чем при острой форме. Сроки персистирования у реконвалесцентов точно неизвестны, хотя некоторые авторы отмечают длительность персистенции вируса: после инapparантной формы — около 1 года, после очаговых и стертых форм — более 2 лет [8].

Нельзя забывать о том, что свойства человеческого тела играют немаловажную роль в развитии хронической инфекции: некоторые вирусные инфекции принимают форму хронических рецидивирующих заболеваний вследствие недостаточной реактивности организма и слабого иммуногенеза. В норме иммунные механизмы прочно удерживают вирус в персистентной форме (например, в форме вирусного генома). Именно патология иммунной системы, точнее, любая форма иммунной недостаточности (генетическая или приоб-

ретенная, реактивная или аутоиммунная) приводит к репродукции вируса с развитием прогрессивного течения заболевания [13]. Считается, что для активации латентной инфекции достаточно любого внешнего (переохлаждение, эмоциональные и физические нагрузки, алкоголь, аборт, ФТЛ, применение иммунодепрессантов, антибиотиков и т.д.) или внутреннего (интеркуррентные заболевания) воздействия, которое привело бы к дисбалансу в организме. В таком случае запускается репликация персистирующего вируса, с более или менее сохранным геномом, он вступает во взаимодействие с клетками иммунной системы [1]. В этих условиях вирусные суперантигены индуцируют пролиферацию аутореактивного к основному белку миелина клон Т-хелперов, активируя тем самым процессы демиелинизации в ЦНС [11]. Большое значение в развитии аутоиммунных реакций при ХКЭ придается продуктам деструкции нервной ткани, которые тоже приводят к выработке аутоантител. Однако последующее восстановление иммунитета организма блокирует развитие инфекции, что и объясняет частое ремиттирующее течение ХКЭ.

Методами молекулярной биологии было доказано, что одним из способов персистенции возбудителя ХКЭ является транскрипция РНК инфекционного вируса в двуническую ДНК, интегрированную с клеточным геномом. В таком случае автономная репродукция вируса может отсутствовать или же имеет второстепенное значение [3, 11].

Патогистологические исследования при ХКЭ показали тяжелый отек нервной ткани, некробиоз и некроз нервных клеток. Наиболее тяжелые изменения локализовались в тех же местах, как и при острой форме: в базальных ганглиях, зрительных буграх, красных ядрах, черном веществе, ножках, в ядрах ЧН, в ядрах нижней оливы, мозжечка, передних и боковых рогах спинного мозга. [3, 7, 16]. Хронический процесс может распространяться как в оральном направлении в сторону коры, так и в сторону поясничного отдела спинного мозга, а также на образования ЦНС, которые не были поражены в период острой инфекции [1]. Однако при ХКЭ, в отличие от острой стадии, в нервной ткани преобладают дегенеративно-дистрофические изменения при минимальных проявлениях воспалительных реакций [3]. Это объясняет редкое появление общеинфекционных проявлений при ХКЭ, что сильно затрудняет диагностику этой нейроинфекции.

Таким образом, причинами развития ХКЭ являются:

1. Персистенция как видовой признак вируса.
2. Нейротропность, при которой нейтрализующий эффект антител ограничен.
3. Репродукция вируса в чувствительных клетках без цитопатического эффекта.
4. Диффузность распространения вируса в организме.
5. Измененная иммунная реактивность организма человека.
6. Механизм инфекции с интеграцией вирусного и клеточного геномов.

По клиническим данным, частота трансформации в хроническую инфекцию составляет 3—11% к общему числу заболеваний острым КЭ [1]. При этом хроническое течение чаще всего возникает в детском и молодом возрасте — у детей до 15 лет ХКЭ возникает в 2,5 раза чаще, чем у взрослых. Считается, что более

частая хронизация процесса в пубертате обусловлено гормональными перестройками организма в этом возрасте. Факторами риска являются еще и тяжело протекающие очаговые формы КЭ. Переход в прогрессивное течение чаще наблюдается у пациентов, перенесших энцефалитический синдром в острой фазе, реже энцефалополиомиелитический и еще реже полиомиелитический [2]. Формирование ХКЭ происходит в сроки от нескольких месяцев до 3—5 лет [12].

Из многочисленных классификаций наиболее рациональной является классификация К.Г. Уманского [5]:

1. Клинические формы:

- Гиперкинетическая (синдромы: эпилепсия Кожевникова, миоклонус-эпилепсия, гиперкинетический).

- Амиотрофическая (синдромы: полиомиелитический, энцефалополиомиелитический, рассеянного энцефаломиелита, БАС).

- Редко встречающиеся синдромы, не относящиеся к другим формам.

2. Степень тяжести синдрома:

- Легкая (трудоспособность сохранена).

- Средняя (инвалидность 3-й группы).

- Тяжелая (инвалидность 2-й, 1-й групп).

3. По времени возникновения хронического процесса:

- Инициальный прогрессивный (парциальный) (непосредственное продолжение острого периода).

- Ранний прогрессивный (в течение первого года после острого периода).

- Поздний прогрессивный (спустя год и более).

- Спонтанный прогрессивный (без отчетливого острого периода).

4. По характеру течения:

- Рецидивирующий.

- Непрерывно прогрессирующий.

- Abortивный.

5. Стадии заболевания:

- Начальная.

- Нарастание.

- Стабилизация.

- Терминальная.

Прогрессивное течение ХКЭ может формироваться в различные сроки заболевания, в виду чего, в зависимости от времени возникновения, выделяют несколько форм [12].

Парциальная форма является непосредственным продолжением острого периода, когда после нормализации температуры, в первые 2 нед заболевания, вместо ожидаемой стабилизации у больного прогрессируют имеющиеся и появляются новые неврологические признаки.

Ранние прогрессивные формы, когда после короткого периода стабилизации нередко с регрессом имеющейся неврологической симптоматики, заболевание начинает прогрессировать в сроки до 1 года от начала.

Поздние прогрессивные формы, когда симптомы начинают появляться через 1 год и более от начала заболевания.

Особые поздние формы, когда у больного не наблюдается острая фаза заболевания. Это так называемая первично прогрессирующая форма, частота ее встречаемости составляет около 4—25% [8, 13, 14].

Течение ХКЭ может быть различным. Наиболее часто встречается ремиттирующе-прогрессивный характер, когда происходит ступенеобразное по-

явление или нарастание симптомов с последующей стабилизацией состояния. При этом нужно иметь в виду, что о стойкой стабилизации мы можем говорить только в том случае, если у больного не было эпизодов ухудшения в течение 3—5 лет непрерывного наблюдения, так как именно в эти сроки чаще всего может внезапно возникнуть дальнейшее прогрессирование заболевания [12, 14]. Различают также непрерывно прогрессирующее течение с неуклонным нарастанием симптомов, которое может длиться разное количество времени и завершиться летальным исходом. И, наконец, abortивно-прогрессирующее течение ХКЭ, когда в течение определенного времени (несколько месяцев, лет) симптомы неуклонно нарастают, и на каком-то этапе процесс останавливается и больше не возобновляется [2, 14]. Длительность хронического течения при ХКЭ составляет от 1—3 до 15—20 и более лет [13].

Отличительной чертой ХКЭ и в то же время затрудняющей его диагностику является полиморфизм клинических проявлений. Как уже указывалось выше, патологические очаги поражения при ХКЭ обнаруживаются в различных отделах ЦНС — подкорковые структуры, спинной мозг, различные отделы полушарий, таламус, мост, продолговатый мозг, мозжечок. Однако интересен тот факт, что очаги могут и не проявляться клинически — при мозаичности их расположения выраженных симптомов выпадения может и не быть. Имеется мнение, что в острой фазе стертых форм заболевания, когда в клинической картине на передний план выступают только общеинфекционные проявления, не исключается наличие вышеописанных «немых» изменений в ЦНС. Возможно, именно вялотекущий воспалительно-дегенеративный процесс, поражающий многие отделы мозга еще на начальных этапах, объясняет формирование хронического течения в последующем [7].

Клинически выделяют две формы ХКЭ: амиотрофическую и гиперкинетическую [2].

Гиперкинетическая форма представлена кожевниковской эпилепсией, реже миоклонус-эпилепсией и эпилептиформным синдромом.

Амиотрофическая форма ХКЭ отражает преимущественное вовлечение в патологический процесс шейно-плечевой области — излюбленное место поражения и патогномичный признак ХКЭ [8]. Однако могут поражаться и вышележащие структуры, так как при хроническом течении патологический процесс носит более диффузный характер. Поэтому в рамках этой формы выделяют полиомиелитический и энцефалополиомиелитический синдромы, синдромы БАС и рассеянного энцефаломиелита [9, 14, 15]. Ряд авторов выделяют ХКЭ с клинической картиной почти не отличимой от ОРЭМ и рассеянного склероза, другие же ставят под сомнение существование подобных проявлений ХКЭ [4, 5].

Развитие хронической инфекции редко вызывает нарушение общего самочувствия, общеинфекционные проявления часто отсутствуют, могут быть жалобы на недомогание, головную боль, плохой аппетит. Однако необходимо обратить внимание на астению, которая беспокоит большинство больных ХКЭ. Прогрессирующий астенический синдром является в определенной степени характерной чертой постинфекционного периода КЭ и, возможно, говорит о персистенции вируса в организме [2, 14, 15].

В литературе описаны поражения различных черепных нервов. Могут обнаруживаться снижение, извращение и утрата обоняния, понижение зрения, изменения на глазном дне, сужения полей зрения, сходящееся косоглазие, неполное отведение глазных яблок кнаружи, птоз, симптом Горнера, анизокория, брадикинезия взора, тотальная офтальмоплегия, симптом кукольных глаз, блефароклонус, симптом Гертвига—Мажанди. Среди глазных симптомов отмечены также ослабление или отсутствие конвергенции, утрата или снижение реакции на аккомодацию, иногда понижение зрачковых реакций на свет [6]. Некоторыми авторами при ХКЭ выявлялись изменения слуховой и вестибулярной функции, носящие асимметричный характер, нарушения функции языкоглоточного и блуждающего нервов [8, 15]. Часто описывались чувствительные нарушения, которые преимущественно носили сегментарный характер [15].

Нередко могут проявиться признаки центрального поражения, как то: анизорефлексия, гиперрефлексия, гемипарезы по центральному типу, координаторные нарушения и симптомы орального автоматизма. Когда идет одновременное поражение и периферического, и центрального звена НС, возможно сочетание вялых и спастических парезов. Некоторыми авторами выявлялись также тазовые нарушения [2, 15].

Таким образом, клиническая картина ХКЭ может быть непредсказуемой и полностью зависит от локализации очагов поражения.

При типичном течении ХКЭ, когда перед нами предстает пациент с кожевниковской эпилепсией или амиотрофическим синдромом с преимущественным поражением шейно-плечевой области и перенесенной острой фазой КЭ в анамнезе, при условии обнаружения высокого титра противовирусных антител, постановка диагноза не представляет трудности. В этом случае правомочен даже клинико-эпидемиологический диагноз, при отсутствии лабораторного подтверждения.

Однако, например, при отсутствии острой фазы заболевания или же при «нетипичной» клинической картине очагового поражения ЦНС могут возникнуть затруднения в диагностике. В этом случае становится важным целенаправленный сбор анамнеза, с уточнением факта пребывания пациента в эндемичных районах, наличия укуса клеща в прошлом, употребление сырого козьего/коровьего молока.

Можно прибегнуть к лабораторному подтверждению диагноза, но, как указывают большинство авторов, это имеет относительное значение. Как известно, специфические антитела класса IgM к вирусу клещевого энцефалита в острой фазе, выявляемые методом ИФА, могут появиться на 4—5-й день, но чаще на 10—14-й день после появления клинических симптомов заболевания. По данным литературы, около 96% больных в острой фазе заболевания являются IgM-позитивными. При благоприятном течении болезни уровень IgM-антител быстро снижается [1]. Однако у некоторых больных их титр остается достаточно высоким до 10 мес и даже дольше [19, 17, 24].

Специфические антитела класса IgG к вирусу клещевого энцефалита обнаруживаются на 10—14-й день от начала заболевания, достигают высокого уровня через 2—3 нед и сохраняются на высоком уровне в течение 2—6 мес и в случае выздоровления практически не определяются через 2—3 года. Это объ-

ясняется особенностью иммунитета к КЭ — для него характерно быстрое снижение сероконверсии [1].

При хроническом течении заболевания уровень антител остается на одном уровне, не имеет тенденцию к снижению или повышается. Однако здесь нельзя забывать о «проэпидемичивания» населения в эндемичных районах — постоянный контакт с возбудителем может «поддерживать» напряженность иммунной системы в организме.

Для диагностики ХКЭ рекомендуется применение высокочувствительного ПЦР-анализа [23]. Определение вирусной РНК при клещевом энцефалите в образцах сыворотки, ликвора, например при отсутствии противовирусных антител, может служить подтверждением ХКЭ. Однако данный анализ не во всех случаях может служить подспорьем в установке диагноза ХКЭ, даже в острой стадии заболевания он специфичен только в 36—38% случаев и уступает методу ИФА.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) ЦНС в острую фазу очаговой формы КЭ в 70% случаев выявляет очаговые изменения в виде 1—5 очагов гиперинтенсивных в T2- и гипо- или изоинтенсивных в T1-взвешенных изображениях, локализующихся в большинстве случаев в области таламуса, несколько реже в базальных ганглиях и субкортикально-кортикальной области [20, 18]. При введении контраста наблюдается незначительное его накопление в очагах. Размеры очагов колеблются от 1,0 до 2,0 см. В большинстве случаев очаги исчезают в течение 3—6 мес и в половине случаев наблюдается полное восстановление структуры мозгового вещества [17, 21, 22, 23]. В остальных случаях после исчезновения очагов отмечается формирование небольших ликворных кист и участков глиоза. Если в острую фазу очаги прилегали вплотную к желудочкам, после обратного развития очага может произойти локальная атрофия, вследствие чего наблюдается расширение желудочковой системы. В отдельных случаях, несмотря на полное исчезновение очагов на МРТ, в клинической картине наблюдаются симптомы прогрессирования заболевания [11].

На МРТ головного и спинного мозга при ХКЭ выявляется выраженная прогрессирующая атрофия преимущественно лобных и височных долей, мозжечка, продолговатого мозга, в меньшей степени — шейного и поясничного утолщения, следствием чего является расширение субарахноидальных пространств и увеличение размеров желудочков. Иногда атрофические изменения имеют асимметричный характер, преобладая в одном из полушарий. Возможны признаки склеротических явлений с развитием частичной облитерации чаще передних рогов боковых желудочков и формированием участков глиоза [11].

На рис. 1 и рис. 2 приводятся снимки пациента с ХКЭ, который в течение 5 лет находится под нашим наблюдением. Интерес представляет тот факт, что хроническая форма заболевания развилась у него через 12 лет после перенесенной острой фазы и имела ремиттирующий характер течения. Особенностью данного клинического случая явился характер поражения нервной системы — клинически и нейровизуализационно заболевание имело сходство с рассеянным склерозом. Однако анализ эпидемиологических данных, рутинный неврологический осмотр в совокупности с лабораторными методами диагностики позволили

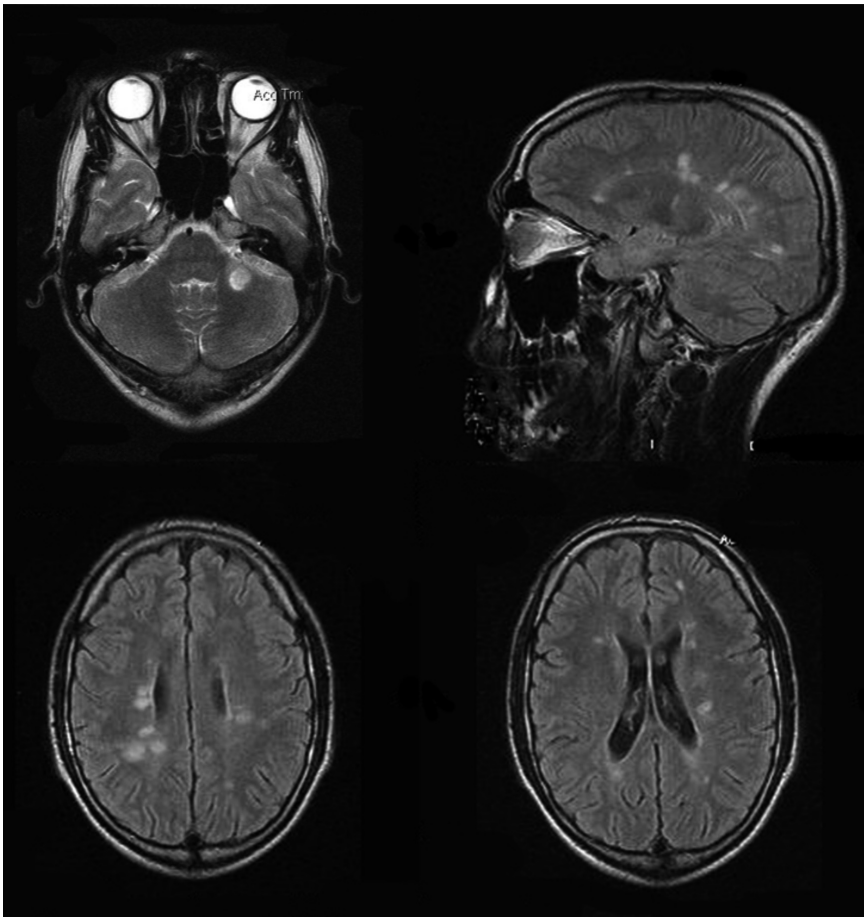


Рис.1. МРТ 2009 г. (1,0Т). Множественные суб- и супратенториальные очаги в белом веществе головного мозга, перивентрикулярно и субэпендимарно с обеих сторон, а также в средних мозжечковых ножках слева, размерами 0,3—1,3 см, высокоинтенсивные по Т2 и изоинтенсивные по Т1, имеющие неправильную продолговатую и округлую форму, с явлениями умеренно выраженного перифокального отека вещества мозга. Длинник очагов, расположенных в перивентрикулярных отделах, направлен перпендикулярно мозолистому телу. Расширение субарахноидального пространства по конвексальной поверхности мозга

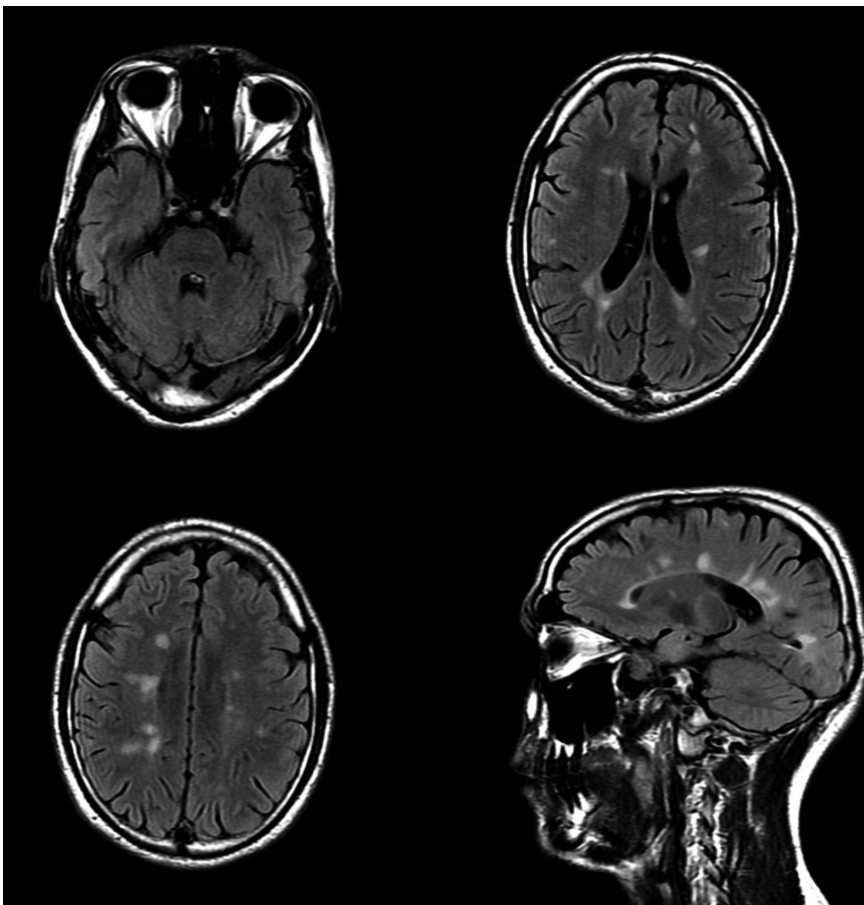


Рис. 2. МРТ 2011 г. (1,5Т). Желудочки и другие ликворные полости и щели незначительно расширены, симметричные, не деформированы. Паравентрикулярно в белом веществе больших полушарий, мозолистом теле выявляются множественные очаги размягчения различной формы. В стволе и мозжечке без очагов

подтвердить диагноз ХКЭ. У пациента до настоящего времени сохраняется высокий титр антител IgG к вирусу клещевого энцефалита, а повторная МРТ показала регресс имевшихся очагов демиелинизации.

В заключение хотелось бы отметить, что диагностика ХКЭ не вызывает затруднений при типичном его течении, когда основанием для подозрения инфекции служит отягощенный эпидемиологический анамнез, развитие характерной кожевниковской эпилепсии или вовлечение в патологический процесс верхнешейных отделов нервной системы. Однако диффузное поражение нервной системы может вызвать формирование различных симптомов как со стороны центральной, так и периферической нервной системы. В этом случае для диагностики ХКЭ возможно использование особенностей сероконверсии, которая при острой форме сохраняется не более 2—3 лет. У пациента с хроническим течением наблюдается длительное сохранение титра антител против вируса, что связано в персистенцией возбудителя в организме. Таким образом, пациенты, перенесшие клещевой энцефалит, требуют длительного наблюдения в последующем, в виду риска развития хронической формы заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аммосов, А.Д. Клещевой энцефалит: информационно-методическое пособие / А.Д. Аммосов. — 2006. — 115 с.
2. Деконенко, Е.П. Последствия различных клинических форм острого клещевого энцефалита / Е.П. Деконенко, К.Г. Уманский // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1984. — № 2. — С.202—207.
3. Ерман, Б.А. Ультраструктурные изменения в ЦНС обезьян при хронической форме клещевого энцефалита / Б.А. Ерман, Л.Г. Тулакина, А.В. Зубенко, Л.С. Субботина // Архив патологии. — 1985. — № 3. — С.46—52.
4. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей / А.П. Иерусалимский. — Новосибирск: Гос. мед. академия МЗ РФ, 2001. — 360 с.
5. Иерусалимский, А.П. Клещевые инфекции с позиции клинициста-невролога / А.И. Иерусалимский // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 2006. — № 2. — С.71—74.
6. Князькова, А.И. Поражение органа зрения при клещевом энцефалите / А.И. Князькова // Офтальмологический журнал. — 1972. — № 1. — С.42—44.
7. Команденко, Н.И. Клиника и некоторые вопросы патогенеза прогрессивных форм экспериментального клещевого энцефалита / Н.И. Команденко, В.И. Ильенко, В.Г. Платонов, А.Г. Панов // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1972. — № 7. — С.1000—1007.
8. Надеждина, М.В. Клинико-патогенетические особенности хронического клещевого энцефалита / М.В. Надеждина // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 2001. — № 4. — С.10—15.
9. Панов, А.Г. Некоторые патогенетические механизмы прогрессивных форм клещевого энцефалита / А.Г. Панов, В.И. Ильенко, Н.И. Команденко // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1977. — № 2. — С.161—166.
10. Ратникова, Л.И. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита / Л.И. Ратникова, Л.В. Тер-Багдосарян, И.П. Миронов // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 5. — С.41—45.
11. Скрипченко, Н.В. Клещевой энцефалит у детей: диагностика, лечение и профилактика / Н.В. Скрипченко // Terra Medica Nova. — 2001. — № 1. — С.5—11.
12. Субботин, А.В. Хронический клещевой энцефалит в неврологической практике / А.В. Субботин, В.А. Семенов, Е.Г. Арефьева [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — Прил. 1. — С.20—22.
13. Уманский, К.Г. К патогенезу прогрессивных форм клещевого энцефалита / К.Г. Уманский // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1977. — № 2. — С.166—171.
14. Уманский, К.Г. Структура прогрессивных форм клещевого энцефалита / К.Г. Уманский, Е.П. Деконенко // Журнал невропатологии и психиатрии им. Корсакова. — 1983. — № 8. — С.1173—1179.
15. Шаповал, А.Н. Хронические формы клещевого энцефалита / А.Н. Шаповал. — Л.: Медицина, 1976. — 174 с.
16. Kornyeu, F. Contribution to the histology of tick-borne encephalitis / F. Kornyeu // Acta Neuropathol (Berl). — 1978. — № 43. — P.179—183.
17. Detectability of IgM antibodies against TBE virus after natural infection and after vaccination / H. Hofmann, C. Kunz, F.X. Heinz [et al.] // Infection. — 1983. — № 11. — P.164—166.
18. Gadolinium Enhancement of Cauda Equina: A New MR Imaging Finding in the Radiculitic Form of Tick-Borne Encephalitis / S. Marjelund, A. Jaaskelainen, T. Tikkakoski [et al.] // Am. J. Neuroradiol. — 2006. — № 27. — P.995—997.
19. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis: long-term follow-up related to clinical course and outcome / G. Gunter, M. Haglund, L. Lindquist [et al.] // Clin. Diagn. Virol. — 1997. — № 8. — P.17—29.
20. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis: report of four cases and review of the literature / S. Marjelund, T. Tikkakoski, S. Tuisku [et al.] // Acta Radiol. — 2004. — № 45. — P.88—94.
21. MRI in tick-borne encephalitis / H. Alkadhi, S.S. Kollias // Neuroradiology. — 2000. — Vol. 42, № 10. — P.753—755.
22. Severe tick borne encephalitis with simultaneous brain stem, bithalamic, and spinal cord involvement documented by MRI / A. Bender, G. Schulte-Altdorfer [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 2005. — № 76. — P.135—137.
23. Severe tick borne encephalomyelitis after tick bite and passive immunization / J.M. Valdeuza, J.R. Weber, L. Harms [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 1996. — Vol. 60, № 5. — P.593—594.
24. Tick-Borne Encephalitis Clinical Infectious Diseases / U. Dumpis, D. Crook, J. Oksi // 1999. — Vol. 28, № 4. — P.882—888.

REFERENCES

1. Ammosov, A.D. Kleschevoi encefalit: informacionno-metodicheskoe posobie / A.D. Ammosov. — 2006. — 115 s.
2. Dekonenko, E.P. Posledstviya razlichnyh klinicheskikh form ostrogo kleshevogo encefalita / E.P. Dekonenko, K.G. Umanskiy // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. Korsakova. — 1984. — № 2. — S.202—207.
3. Erman, B.A. Ul'trastrukturnye izmeneniya v CNS obez'yan pri hronicheskoi forme kleshevogo encefalita / B.A. Erman, L.G. Tulakina, A.V. Zubenko, L.S. Subbotina // Arhiv patologii. — 1985. — № 3. — S.46—52.
4. Ierusalimskii, A.P. Kleschevoi encefalit: rukovodstvo dlya vrachei / A.P. Ierusalimskii. — Novosibirsk: Gos. med. akademiya MZ RF, 2001. — 360 s.
5. Ierusalimskii, A.P. Kleschevye infekcii s pozicii klinicista-nevrologa / A.I. Ierusalimskii // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. Korsakova. — 2006. — № 2. — S.71—74.
6. Knyaz'kova, A.I. Porazhenie organa zreniya pri kleshevom encefalite / A.I. Knyaz'kova // Oftal'mologicheskii zhurnal. — 1972. — № 1. — S.42—44.
7. Komandenko, N.I. Klinika i nekotorye voprosy patogeneza progressivnykh form eksperimental'nogo kleshevogo encefalita / N.I. Komandenko, V.I. Il'enko, V.G. Platonov, A.G. Panov // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. Korsakova. — 1972. — № 7. — S.1000—1007.
8. Nadezhdina, M.V. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti hronicheskogo kleshevogo encefalita / M.V. Nadezhdina // Zhurnal nevropatologii i psihiatrii im. Korsakova. — 2001. — № 4. — S.10—15.
9. Panov, A.G. Nekotorye patogeneticheskie mehanizmy progressivnykh form kleshevogo encefalita / A.G. Panov,

- V.I. Il'enko, N.I. Komandenko // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. Korsakova. — 1977. — № 2. — S.161—166.
10. *Ratnikova, L.I.* Sovremennyye predstavleniya o patogeneze kleshevogo encefalita / L.I. Ratnikova, L.V. Ter-Bagdosaryan, I.L. Mironov // Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. — 2002. — № 5. — S.41—45.
 11. *Skripchenko, N.V.* Kleshevoi encefalit u detei: diagnostika, lechenie i profilaktika / N.V. Skripchenko // Terra Medica Nova. — 2001. — № 1. — S.5—11.
 12. *Subbotin, A.V.* Hronicheskii kleshevoi encefalit v nevrologicheskoi praktike / A.V. Subbotin, V.A. Semenov, E.G. Aref'eva [i dr.] // Byulleten' sibirskoi mediciny. — 2008. — Pril. 1. — S.20—22.
 13. *Umanskii, K.G.* K patogenezu progredientnykh form kleshevogo encefalita / K.G. Umanskii // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. Korsakova. — 1977. — № 2. — S.166—171.
 14. *Umanskii, K.G.* Struktura progredientnykh form kleshevogo encefalita / K.G. Umanskii, E.P. Dekonenko // Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. Korsakova. — 1983. — № 8. — S.1173—1179.
 15. *Shapoval, A.N.* Hronicheskie formy kleshevogo encefalita / A.N. Shapoval. — L.: Medicina, 1976. — 174 s.
 16. *Kornyey, F.* Contribution to the histology of tick-borne encephalitis / F. Kornyei // Acta Neuropathol (Berl). — 1978. — № 43. — P.179—183.
 17. Detectability of IgM antibodies against TBE virus after natural infection and after vaccination / H. Hofmann, C. Kunz, F.X. Heinz [et al.] // Infection. — 1983. — № 11. — P.164—166.
 18. Gadolinium Enhancement of Cauda Equina: A New MR Imaging Finding in the Radiculitic Form of Tick-Borne Encephalitis / S. Marjelund, A. Jaaskelainen, T. Tikkaoski [et al.] // Am. J. Neuroradiol. — 2006. — № 27. — P.995—997.
 19. Intrathecal IgM, IgA and IgG antibody response in tick-borne encephalitis: long-term follow-up related to clinical course and outcome / G. Gunter, M. Haglund, L. Lindquist [et al.] // Clin. Diagn. Virol. — 1997. — № 8. — P.17—29.
 20. Magnetic resonance imaging findings and outcome in severe tick-borne encephalitis: report of four cases and review of the literature / S. Marjelund, T. Tikkaoski, S. Tuisku [et al.] // Acta Radiol. — 2004. — № 45. — P.88—94.
 21. MRI in tick-borne encephalitis / H. Alkadhi, S.S. Kollias // Neuroradiology. — 2000. — Vol. 42, № 10. — P.753—755.
 22. Severe tick-borne encephalitis with simultaneous brain stem, bithalamic, and spinal cord involvement documented by MRI / A. Bender, G. Schulte-Altdorneburg [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 2005. — № 76. — P.135—137.
 23. Severe tick-borne encephalomyelitis after tick bite and passive immunization / J.M. Valdueza, J.R. Weber, L. Harms [et al.] // J. Neurol. Neurosurg Psychiatry. — 1996. — Vol. 60, № 5. — P.593—594.
 24. Tick-Borne Encephalitis Clinical Infectious Diseases / U. Dumpis, D. Crook, J. Oksi // 1999. — Vol. 28, № 4. — P.882—888.