

Изменения активности люциферазы в остром периоде клещевой микст-инфекции у детей

Пиневи́ч О.С.¹, Попонникова Т.В.¹, Сухих А.С.¹, Зинчук С.Ф.¹,
Галиева Г.Ю.²

Luciferase activity changes during the acute period of tick-borne mixed infection in children

Pinevich O.S., Poponnikova T.V., Sukhikh A.S., Zinchuk S.F.,
Galiyeva G.Yu.

¹ Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

² Кемеровская областная клиническая больница, г. Кемерово

© Пиневи́ч О.С., Попонникова Т.В., Сухих А.С. и др.

Исследование клинических особенностей различных этиологических вариантов клещевых микст-инфекций у детей — клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза, гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза человека — в Кемеровской области показало возможность развития заболевания в лихорадочной, менингеальной и менингоэнцефалитической формах. Сравнительный анализ моно- и микст-инфекций по основным клиническим критериям показал преобладание неспецифических симптомов и более тяжелое течение при смешанной этиологии болезни, редкое развитие патогномоничных для иксодового клещевого боррелиоза симптомов. Одной из ведущих причин, определяющих тяжесть состояния и последствия заболевания, является синдром эндогенной интоксикации. Использование люциферазного метода в диагностике синдрома эндогенной интоксикации при клещевых микст-инфекциях позволяет прогнозировать развитие тяжелых форм заболевания.

The research of clinical characteristics of different tick mixed infections etiological variants in children — tick-borne encephalitis, ixodid tick-borne borreliosis, granulocytic anaplasmosis and monocytic ehrlichiosis in human in Kemerovo region showed a possibility of feverish meningeal and meningoencephalitic forms of disease. The comparative analysis of mono- and mixed infections according to the principal clinical criteria showed the predominance of non-specific symptoms and more severe clinical course in mixed etiology, the pathognomonic for ixodid tick-borne borreliosis symptoms are rare. One of the main causes of severity of state and sequences of the disease is the autotoxemia syndrome. The use of the luciferase method in the diagnosing of the autotoxemia syndrome in tick mixed infections allows to predict the development of severe forms of the disease.

Введение

Изучение клещевых инфекций актуально для многих регионов России. Для данной группы заболеваний характерны частое развитие патологии нервной системы и выраженный общеинфекционный синдром в остром периоде [3, 4, 7–9]. Помимо официально регистрируемых инфекций клещевого энцефалита (КЭ) и иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) в настоящее время установлена возможность носительства и передачи клещами гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и моно-

цитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) [2, 4, 5, 7, 8, 12–15]. Описанные в литературе случаи различных серологических вариантов микст-инфекции показывают отсутствие специфических клинических маркеров [4, 7, 8], что определяет необходимость поиска дополнительных клинико-лабораторных ориентиров.

Одной из ведущих причин, определяющих тяжесть состояния и последствия заболевания, является синдром эндогенной интоксикации (СЭИ). В современной и отечественной литературе под СЭИ понимают синдром, характеризующийся накоплением в тканях и биологических жидкостях

организма промежуточных и конечных продуктов нормального или извращенного обмена веществ (эндогенных токсических субстанций) выше физиологической нормы [10]. Под эндогенными токсинами рассматривают широкий спектр веществ, включающий продукты протеолиза и липолиза, гуморальные факторы и продукты нарушенного функционирования регуляторных систем организма: циркулирующие иммунные комплексы, цитокины, биогенные амины и др. [6, 9, 10].

СЭИ хорошо изучен при критических и тяжелых состояниях различного генеза. В последние годы выявлено наличие синдрома при относительно благоприятно протекающих заболеваниях. Оценка степени тяжести СЭИ является важной, так как это определяет объем необходимых терапевтических мероприятий. В настоящее время существует ряд методов, характеризующих степень тяжести СЭИ: определение компонентов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы, компонентов медиаторов воспаления, хемилюминесценция биологических жидкостей, вычисление лейкоцитарного индекса интоксикации и т.д. Доказана высокая диагностическая ценность люциферазного индекса (ЛИ) при различных заболеваниях инфекционной природы, например при КЭ [1, 9]. Суть метода состоит в способности фермента люциферазы изменять свою активность в присутствии различного рода ингибиторов, в частности токсинов, которые могут содержаться в сыворотке крови больных клещевыми инфекциями [1]. Данный метод прост в исполнении и имеет перспективы широкого применения.

Цель работы — определение диагностической и прогностической значимости изменений активности люциферазы в остром периоде клещевой микст-инфекции у детей.

Материал и методы

Проведен анализ 152 клинических случаев клещевой инфекции у детей в возрасте от 1 до 15 лет (средний возраст $(7,4 \pm 0,3)$ года), обследованных и получавших лечение в клинике неврологии Кемеровской государственной медицинской академии в 2004—2007 гг. Всем пациентам проводилось определение специфических

антител (иммуноглобулинов (Ig) G и M) в парных сыворотках крови к возбудителю ИКБ *B. burgdorferi* методом ELISA при помощи стандартных диагностических наборов («DAKO», Дания), а также с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Омникс» (г. Санкт-Петербург). Антитела к вирусу КЭ определялись в реакции торможения гемагглютинации с антигеном вируса по общепринятой методике и методом иммуноферментного анализа (ИФА) («Вектор-Бест», г. Новосибирск). Специфические антитела класса M и G к *E. chaffeensis* (МЭЧ) и к *A. phagocytophila* (ГЭЧ) в парных сыворотках крови у всех больных определялись ИФА с использованием коммерческих тест-систем производства ООО «Омникс». Забор материала (сыворотка крови, ликвор) проводился в первые 3 дня болезни и через 16—18 дней. Результаты оценивались качественным методом по инструкции производителя. Осмотр глазного дна, консультации отоларинголога и педиатра, а также общеклинические анализы крови и мочи, эхоэнцефалография, электрокардиография проводились всем больным в первые дни госпитализации. Другие дополнительные исследования (электроэнцефалография, электромиография, исследование ликвора, биохимические анализы крови и др.) осуществлялись при наличии показаний. У 95 пациентов проведено определение степени выраженности СЭИ при помощи люциферазного индекса (ЛИ) по методу Т.В. Воеводиной. Сыворотка крови забиралась с целью определения ЛИ-I в период разгара болезни на $(6,2 \pm 0,5)$ сут болезни и в динамике в период регресса клинических проявлений с целью определения ЛИ-II на $(18,6 \pm 0,5)$ сут. Значение ЛИ выражалось в условных единицах.

Статистическая обработка клинического материала и полученных в ходе исследования данных проводилась на ПК в операционной среде Windows XP с использованием программ Excel, Origin. Методом корреляционного анализа определяли сопряженность между разнородными признаками (коэффициент ассоциации r). При математической обработке использовали t -критерий, среднее арифметическое значение x ,

стандартное отклонение S^2x , коэффициент вариации CV , ошибку среднего арифметического Sx и коэффициент точности CS .

Результаты

У всех больных (95 человек) в анамнезе выявлено присасывание клеща в весенне-летний период, инкубационный период составлял от 1 до 30 дней (в среднем $7,4 \pm 0,4$) дня). Во всех случаях отмечена фебрильная лихорадка длительностью $(3,0 \pm 0,4)$ дня.

Среди обследованных пациентов у 26 (27,4%) выявлена моноинфекция КЭ, моноинфекция

ИКБ у 29 (30,5%) человек, ГАЧ — у 4 (4,2%). Микст-инфекция КЭ и ИКБ отмечалась у 10 (10,5%) детей. Различные сочетания КЭ и (или) ИКБ с эрлихиозом и (или) анаплазмозом обнаружены у 26 (27,4%) пациентов.

Анализ показателей люциферазного теста в динамике при моноинфекции КЭ и ИКБ и при их сочетании выявил (таблица), что для моноинфекции КЭ, протекавшей в виде общеинфекционного синдрома, ЛИ-1 составил $(1,8 \pm 0,2)$ усл. ед. при этом симптомы интоксикации были выражены умеренно и сохранялись $(5,9 \pm 1,1)$ дня.

Исследование капиллярной крови показало незначительное повышение СОЭ (до $(12,3 \pm 1,5)$ мм/ч) и нормальные показатели гемоглобина ($(126,0 \pm 2,4)$ г/л).

В период регресса клинических симптомов — купирования лихорадки, улучшения самочувствия и нормализации показателей гемограммы — ЛИ-II сохранялся

на высоком уровне без значительной динамики ($(1,9 \pm 0,3)$ усл. ед). У детей с менингеальной формой ЛИ-I повышался до $(1,2 \pm 0,2)$ усл. ед и соответствовал выраженной лихорадке с незначительным повышением СОЭ (до $(13,4 \pm 1,3)$ мм/ч) и нормальными показателями гемоглобина ($(130,0 \pm 2,7)$ г/л), лейкоцитов ($(8,5 \pm 0,5) \cdot 10^9$ /л). В динамике ЛИ-II был стабильно высоким и составлял $(1,2 \pm 0,2)$ усл. ед. Менингоэнцефалитическая форма КЭ характеризовалась умеренно выраженными симптомами интоксикации, повышением содержания лейкоцитов ($(16,5 \pm 1,6) \cdot 10^9$ /л) в периферической крови и ЛИ-I до $(1,7 \pm 0,2)$ усл. ед и выраженным увеличением СОЭ ($(29,3 \pm 1,4)$ мм/ч). На $(4,8 \pm 1,1)$ сут нормализовалась температура тела, содержание гемоглобина, лейкоцитов соответствовало нормальным значениям, но значительного снижения ЛИ-II не отмечалось — показатель составлял $(1,4 \pm 0,2)$ усл. ед на $(18,7 \pm 1,4)$ сут заболевания.

При моноинфекции ИКБ отмечен более высокий уровень ЛИ, при общеинфекционном синдроме ЛИ-I $(2,3 \pm 0,2)$ усл. ед с незначительным снижением на $(17,2 \pm 0,5)$ сут заболевания, ЛИ-II — $(1,8 \pm 0,1)$ усл. ед. В первые дни болезни изменения в гемограмме представлены незначительным повышением СОЭ — до $(13,5 \pm 1,2)$ мм/ч, а уровень гемоглобина и лейкоцитов соответствовал нормальным значениям. При исследовании капиллярной крови в динамике СОЭ нормализовалось. У детей с менингеальной формой ИКБ температура тела повышалась умеренно и сохранялась $(4,5 \pm 1,5)$ сут, общее содержание лейкоцитов, СОЭ и гемоглобина было в пределах нормы и без существенных изменений показателей в динамике. При данной форме ЛИ-I повышался до $(1,8 \pm 0,1)$ усл. ед и

сохранялся в динамике, ЛИ-II — $(1,7 \pm 0,1)$ усл. ед при отсутствии клинических симптомов интоксикации.

При микст-инфекции КЭ и ИКБ, протекавшей в виде общеинфекционного синдрома с выраженной ($(39,0 \pm 0,4)$ °С) лихорадкой и нормальными показателями гемоглобина, лейкоцитов и СОЭ, ЛИ-I соответствовал $(2,2 \pm 0,2)$ усл. ед и незначительно повышался в динамике (ЛИ-II $(2,3 \pm 0,1)$ усл. ед). Менингеальная форма характеризовалась незначительным лейкоцитозом ($(12,3 \pm 0,2) \cdot 10^9$ /л), увеличением СОЭ до $(16,0 \pm 0,7)$ мм/ч и повышением ЛИ-I до $(1,2 \pm 0,1)$ усл. ед (в среднем на $(8,0 \pm 1,8)$ сут заболевания). Исследование в динамике ЛИ показало повышение ЛИ-II до $(1,5 \pm 0,1)$ усл. ед. Уровень люциферазного индекса при менингоэнцефалитической форме существенно не отличался от уровня при менингеальной форме ЛИ-I $(1,5 \pm 0,1)$ усл. ед и оставался высоким в динамике — ЛИ-II $(1,8 \pm 0,1)$ усл. ед.

Микст-инфекция, ассоциированная с эрлихиозом и (или) анаплазмозом, протекавшая в виде общеинфекционного синдрома (38 человек — 25%), имела острое начало с повышением температуры тела до $(38,8 \pm 0,1)$ °С. Лихорадочный период (в среднем $(3,3 \pm 0,4)$ дня) был достоверно короче при микст-инфекции, ассоциированной с эрлихиозами, в сравнении с моноинфекцией КЭ ($p < 0,05$). Как для моноинфекции ИКБ, так и для различных серологических вариантов микст-инфекции, ассоциированной с боррелиозом, отмечается редкое развитие синдрома локальных проявлений (регионарной лимфаденопатии и мигрирующей эритемы), что соответствует ранее полученным данным [7]. Также у всех пациентов с микст-инфекцией имелись общемозговые симптомы, которые были умеренно выраженными и сохранялись $(4,7 \pm 0,6)$ дня. В неврологическом статусе выявлялись вялость, быстрая истощаемость внимания, пирамидная недостаточность, которые купировались после нормализации температуры тела.

Существенных изменений в гемограмме не об-

наружено (гемоглобин $(118 \pm 1,6)$ г/л, содержание лейкоцитов $(6,7 \pm 0,8) \cdot 10^9/\text{л}$, повышение СОЭ до $(12,0 \pm 0,4)$ мм/ч) (см. таблицу). При исследовании ЛИ в начале заболевания установлен высокий уровень (ЛИ-I $(2,0 \pm 0,2)$ усл. ед). После нормализации температуры тела и СОЭ уровень ЛИ-II незначительно повышался — до $(2,3 \pm 0,1)$ усл. ед.

Менингеальная форма встречалась у 34 (22,1%) человек, из них у 13 (8,6%) определены различные сочетания с эрлихиозной и (или) анаплазмозной инфекцией. Достоверных отличий между продолжительностью инкубационного периода при лихорадочной и менингеальной формах микст-инфекции не выявлено (средняя продолжительность $(10,8 \pm 1,1)$ сут). Заболевание начиналось остро, клиническая картина складывалась из общеинфекционного, общемозгового и менингеального синдромов. Отмечались головные боли диффузного характера умеренной интенсивности, вялость, сонливость, тотальная гиперестезия. На высоте головной боли присоединялись тошнота и рвота. Отмечались слабовыраженные менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц до 1 см и симптом Кернига до 170°), что явилось причиной недооценки состояния больного и поздней госпитализации в стационар у 7 детей (более 5 сут от начала заболевания). Головная боль купировалась на $(7,4 \pm 1,4)$ сут параллельно с регрессом общемозгового и менингеального синдромов. Изменения в спинномозговой жидкости носили воспалительный характер. Наблюдался цитоз в среднем $(66,1 \pm 14,9)$ клетки в 1 мл с преобладанием лимфоцитов. Зависимости уровня цитоза от степени выраженности общеинфекционного и менингеального синдромов не выявлено. Санация ликвора отмечалась на $(32,3 \pm 2,3)$ сут и была более длительной, чем при моноинфекциях КЭ и ИКБ ($p < 0,05$). Влияния преморбидного фона на степень тяжести клинических признаков не установлено.

В неврологическом статусе у детей имели место эмоциональная лабильность, незначительная спутанность сознания, вялость, сниже-

ние мышечного тонуса с оживлением сухожильных рефлексов. Данные изменения имели нестойкий характер и проявлялись на высоте лихорадки. При исследовании картины глазного дна у 9 (5,9%) пациентов обнаружены изменения в виде ангиопатии и у 1 (0,7%) перипапиллярный отек сетчатки. При нормализации температуры тела на фоне проводимой терапии изменения на глазном дне регрессировали.

Исследование периферической крови при менингеальной форме микст-инфекции показало незначительное повышение лейкоцитов — до $(10,2 \pm 1,0) \cdot 10^9/\text{л}$ с нормализацией в динамике ($(6,7 \pm 0,6) \cdot 10^9/\text{л}$) и увеличение СОЭ до $(10,4 \pm 1,2)$ мм/ч, которое сохранялось после купирования симптомов интоксикации (СОЭ до $(11,9 \pm 0,2)$ мм/ч). Уровень гемоглобина в капиллярной крови составлял $(122 \pm 2,3)$ г/л и был достоверно ниже соответствующего показателя при КЭ ($p < 0,05$). В динамике отмечено снижение до $(112,0 \pm 2,2)$ г/л. В период разгара клинических проявлений ЛИ-I соответствовал $(1,2 \pm 0,1)$ усл. ед. Исследование ЛИ-II в период регресса клинических проявлений показало незначительное увеличение до $(1,5 \pm 0,1)$ усл. ед (см. таблицу).

У 6 (3,9%) пациентов с менингоэнцефалитической формой выявлена микст-инфекция (см. таблицу). При этом менингеальный симптомокомплекс сочетался с очаговым поражением головного мозга. Инкубационный период составил $(10,5 \pm 1,5)$ сут. Начало заболевания во всех случаях острое в виде нарастающего синдрома интоксикации, повышения температуры до $(39,2 \pm 0,2)$ °С, длительность лихорадки составила $(5,1 \pm 1,0)$ сут. Очаговое поражение нервной системы выражалось центральными парезами, судорожным синдромом и бульбарными расстройствами. Анализ клинических проявлений моноинфекции КЭ и ИКБ в сравнении с микст-инфекцией показал достоверное увеличение длительности лихорадочного периода и степени выраженности общемозгового и менингеального синдромов при микст-инфекции. Дети госпитализировались с жалобами на интенсивную головную боль лобной или лобно-височной локализации, тошноту, многократную рвоту, не-

системное головокружение. Двое детей поступили в сопорозном состоянии, один ребенок — в состоянии комы. Менингеальный симптомокомплекс был значительно выражен и проявлялся в виде сочетания ригидности затылочных мышц от 2 до 5 см, симптома Кернига от 100 до 150°, симптомов Брудзинского, гиперестезии.

На 3–5-е сут заболевания присоединялись очаговые симптомы, недостаточность VI пары черепно-мозговых нервов у 1 пациента, псевдобульбарный синдром наблюдался у 1 ребенка с последующим нарастанием общемозговых симптомов. У 2 детей выявлено психомоторное возбуждение, эйфоричность, которые сменились коматозным состоянием. При нарастании отека и набухания головного мозга у 5 (4,1%) пациентов присоединились судороги, у 2 из них имели первично-генерализованный характер, у 1 вторично-генерализованный со склонностью к статусному течению. Многократные фокальные приступы определены у 2 детей. У 3 из них установлен неполноценный преморбидный фон: в виде наличия в анамнезе перинатального поражения головного мозга у 2 детей, у 1 ребенка ранее имела место в анамнезе лихорадочная форма клещевого энцефалита. Обнаружен синдром двигательных нарушений с явлениями центрального гемипареза (5 человек) или тетрапареза (1 человек). Поражение черепно-мозговых нервов имело различную степень выраженности — от легкой недостаточности лицевого нерва по центральному типу, сходящегося косоглазия до бульбарных расстройств у 1 ребенка.

Изменения на глазном дне были у всех детей и варьировали от легкой ангиопатии до начальных признаков отека дисков зрительных нервов, которые регрессировали по мере компенсации явлений отека и набухания головного мозга.

У 5 детей состояние стабилизировалось на $(5,1 \pm 1,0)$ сут болезни. В раннем восстановительном периоде болезни явления пареза сохранялись до 3–4 нед ($(31,0 \pm 1,4)$ сут) и имели тенденцию к восстановлению. Нарушения координации и статики наблюдались у 3 пациентов.

У пациентов с микст-инфекцией, ассоциированной с эрлихиозом и (или) анаплазмозом, наблюдалось редкое развитие изменений в гемограмме (анемия, лейкопения, тромбопения), рассматривающихся в литературе в качестве диагностических критериев эрлихиоза и анаплазмоза [4, 5, 12].

Для менингоэнцефалитической формы микст-инфекции в период разгара клинических проявлений определялось повышение ЛИ-1 до $(1,8 \pm 0,1)$ усл. ед с незначительным снижением в период регресса клинических признаков — до $(1,6 \pm 0,1)$ усл. ед, причем изменения в периферической крови отсутствовали.

Достоверных отличий ЛИ при соответствующих формах моно- и микст-инфекции ($p < 0,05$) не установлено. Более низкие уровни (при $p < 0,05$) ЛИ при менингеальной и менингоэнцефалитической форме микст-инфекции можно объяснить накоплением эндогенных токсинов в очаге воспаления и значительным снижением функции дезинтоксикационных систем.

Таким образом, для клещевой микст-инфекции у детей характерно отсутствие патогномичных клинических и параклинических симптомов, что увеличивает ценность серологической диагностики. Стабильно высокий уровень ЛИ является прогностически неблагоприятным признаком и требует длительного применения дезинтоксикационной терапии.

Исследование поддержано грантом Президента РФ МД-3485.2007.

Литература

1. Воеводина Т.В., Нифатьев О.Е., Ковалевский А.Н. и др. Биололюминисцентный метод определения степени интоксикации при перитоните // Лаб. дело. 1999. № 9. С. 23–25.
2. Григорян Е.В., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н. Первые данные о клиническом течении моноцитарного эрлихиоза в России // Эпидемиология и инфекц. болезни. 2000. № 6. С. 20–26.
3. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит. Новосибирск: Наука, 2001. 359 с.
4. Коренберг Э.И. Комплексный подход к изучению и профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2003. № 2 (9). С. 32–36.
5. Коренберг Э.И. Эрлихиозы — новая для России

- проблема инфекционной патологии // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 1999. № 4. С. 10—16.
6. Марусанов В.Е., Михайлович В.А., Доманская И.А., Гула С.Д. Характеристика стадий эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия. 1995. № 2. С. 26—30.
 7. Попонникова Т.В., Субботин А.В. Особенности клинических проявлений острого периода сочетанной инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза у детей // Мед. паразитология и паразитарные болезни. 2005. № 1. С. 1—9.
 8. Самаров М.Н., Воробьёва Н.Н., Мерзлова Н.Б. Микст-инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, у детей Пермского края // Медицина в Кузбассе. 2008. № 5. С. 138—139.
 9. Субботин А.В., Чебаненко Н.В., Зинчук С.Ф. Некоторые методы диагностики эндотоксемии при клещевом энцефалите // Бюл. СО РАМН. 2002. № 2 (104). С. 141—145.
 10. Учайкин В.Ф., Молочный В.П. Инфекционные токсемии у детей. М.: РАМН, 2002. 248 с.
 11. Bone R.C. Sepsis and Septic Shock. Basel, 1992.
 12. Dumler J.S., Choi K.-S., Carcia-Garcia J.C. et al. Human Granulocytic Anaplasmosis and *Anaplasma phagocytophilum* // Emerg. Infect. Diseases 2005. V. 11. № 12. P. 1828—1834.
 13. Grzeszczuk A., Stanczak J., Kubica-Biernal B. Serological and Molecular Evidence of Human Granulocytic Ehrlichiosis Focus in the Bialowieza Primeval Forest (Puszeza Bialowieska), Northeastern Poland // European J. of Clin. Microbiol. and Infect. Diseases. 2002. V. 21. № 1. P. 6—11.
 14. Lebech A.M., Hansen K., Pancholi P. Immunoserologic evidence of Human Granulocytic Ehrlichiosis in Danish patients with Lyme neuroborreliosis // Scand. J. Infect. Dis. 1998. V. 30 (2). P. 173—176.
 15. Magnarelli L.A., Ijdo J.W., Anderson J.F. Human exposure to a granulocytic Ehrlichia and other tick-borne agents in Connecticut // J. Clin. Microbiol. 1998. V. 36 (10). P. 2823—2827.

Клинико-лабораторные показатели при клещевых инфекциях у детей

Серологический вариант	КЭ (26 человек)			ИКБ (29 человек)			ИКБ и КЭ (10 человек)			ГАЧ (4 человека)			Микст-инфекция, ассоциированная с эрлихиозом и (или) анаплазмозом (26 человек)			
	Общепаразитарный	Менингеальный	Менингоэнцефалитический	Общепаразитарный	Менингеальный	Менингоэнцефалитический	Общепаразитарный	Менингеальный	Менингоэнцефалитический	Общепаразитарный	Менингеальный	Менингоэнцефалитический	Общепаразитарный	Менингеальный	Менингоэнцефалитический	
Среднемаксимальная температура тела, °С	38,5 ± 0,2	39,1 ± 0,1	38,4 ± 0,2	39,1 ± 0,2	38,5 ± 0,1	—	39,0 ± 0,3	38,7 ± 0,2	39,0 ± 0,4	38,3 ± 0,4	—	—	38,8 ± 0,1*	38,7 ± 0,2 [#]	39,2 ± 0,2	
Лихорадочный период, сут	5,9 ± 1,1	6,0 ± 1,0	4,8 ± 1,1	2,9 ± 0,3	4,5 ± 1,5	—	3,7 ± 1,1	4,3 ± 0,7	5,0 ± 1,6	4,5 ± 1,6	—	—	3,3 ± 0,4* [#]	6,1 ± 0,8	5,1 ± 1,0	
Гемоглобин, г/л	I	126 ± 2,4	130 ± 2,7	121 ± 1,9	116 ± 1,5	130 ± 1,3	—	126 ± 2,0	113 ± 0,7	139 ± 0,4	123 ± 2,1	—	—	116 ± 1,8* [#]	119 ± 1,3*	122 ± 1,8
	II	109 ± 1,1	128 ± 1,3	113 ± 1,2	121 ± 1,9	117 ± 1,0	—	121 ± 0,3	118 ± 0,5	127 ± 0,8	136 ± 0,1	—	—	118 ± 1,6	112 ± 1,5	119 ± 0,8
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	I	6,5 ± 0,6	8,5 ± 0,9	16,5 ± 1,6	6,9 ± 0,5	10,0 ± 0,6	—	5,5 ± 0,5	12,3 ± 0,2	12,6 ± 1,7	5,2 ± 0,3	—	—	6,7 ± 0,8	10,2 ± 1,0	9,9 ± 1,3
	II	6,7 ± 0,5	7,9 ± 0,6	6,9 ± 0,8	6,5 ± 0,2	7,7 ± 0,5	—	6,8 ± 0,8	5,2 ± 0,6	5,6 ± 0,4	5,8 ± 0,1	—	—	5,4 ± 0,4	6,7 ± 0,6	8,1 ± 1,1
СОЭ, мм/ч	I	12,3 ± 1,5	13,4 ± 1,3	29,3 ± 1,4	13,5 ± 1,2	10,0 ± 0,5	—	4,3 ± 0,9	16,0 ± 0,7	5,5 ± 1,9	20,0 ± 0,7	—	—	12,0 ± 0,4 [#]	10,4 ± 1,2 [#]	5,6 ± 0,1,1
	II	6,3 ± 1,3	6,7 ± 1,2	5,0 ± 0,8	6,2 ± 0,6	3,0 ± 0,1	—	5,7 ± 0,9	13,0 ± 0,7	19,0 ± 0,8	8,0 ± 0,1	—	—	9,4 ± 1,1	11,9 ± 1,8	2,1 ± 0,5*
ЛИ, усл. ед	I	1,8 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,7 ± 0,2	2,3 ± 0,2	1,8 ± 0,1	—	2,4 ± 0,2	1,9 ± 0,1	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2	—	—	2,2 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,9 ± 0,1
	II	1,9 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,7 ± 0,1	—	3,3 ± 0,3	1,5 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,6 ± 0,2	—	—	2,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1	1,6 ± 0,1

* Достоверное отличие с КЭ.

[#] Достоверное отличие с ИКБ.

[#] Достоверное отличие с сочетанием КЭ и ИКБ при $p < 0,05$.