

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

ШАРИФУЛЛИНА ЛЕНАРА ДАУФИТОВНА

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИКСОДОВОГО
КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА (НА ПРИМЕРЕ РЕСПУБЛИКИ
БАШКОРТОСТАН)**

14.01.09 – Инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Мурзабаева Р.Т.

Уфа – 2019

3.3.2	Нарушения в системе гемостаза и в периферической крови у больных боррелиозной инфекцией	77
3.3.3	Характеристика клинического случая иксодового клещевого боррелиоза, вызванного <i>B.miyamotoi</i>	83
3.4	Комплексная терапия при иксодовом клещевом боррелиозе	86
3.5	Исходы иксодового клещевого боррелиоза.....	88
ГЛАВА 4 ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ		91
4.1	Показатели провоспалительных цитокинов в крови у больных иксодовым клещевым боррелиозом в зависимости от степени тяжести и динамики	91
4.2	Показатели противовоспалительных цитокинов в крови у больных иксодовым клещевым боррелиозом в зависимости от степени тяжести и динамики болезни	104
4.3	Корреляционные взаимосвязи между параметрами гемостаза и клиническими синдромами заболевания.....	111
4.4	Корреляционные взаимосвязи между цитокинами TNF- α , IL-4 и IL-18 и основными клиническими синдромами заболевания	113
ГЛАВА 5 ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ У БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ		115
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....		126
ВЫВОДЫ		142
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....		146
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) относится к распространенным инфекциям с природной очаговостью в Российской Федерации (РФ) с достаточно высоким уровнем заболеваемости (Коренберг Э.И., 1996; Лобзин Ю.В., 2000; Оберт А.С., 2001; Аитов К.А. и соавт., 2004; Скрипченко Н.В., 2008; Конькова-Рейдман А.Б. и соавт., 2011; Бондаренко А.Л. и соавт., 2013; Шамсутдинов А.Ф. и соавт., 2015; Нурузова З.А. и соавт., 2015; Сарксян Д.С., 2016; Полищук М.В. и соавт., 2017).

В настоящее время ИКБ регистрируется в 73 регионах РФ (Егорова Т.В., 1998; Колясникова Н.М., 2008; Ющук Н.Д. и соавт., 2009; Голубовская О.А. и соавт., 2015). Количество выявленных случаев заболевания в РФ за 2010 - 2016 гг. составило от 5,7 до 9,9 тыс. в год.

Среди инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, на территории России с 2000 по 2016 гг. преобладал ИКБ, его удельный вес в среднем равнялся $64,4 \pm 1,51\%$. Показатели заболеваемости боррелиозной инфекцией в Республике Башкортостан (РБ) ниже таковых по РФ и в 2015-2017 гг. составили 1,1; 0,4 и 0,8 на 100 тыс. населения соответственно, и заболевание зарегистрировано на 18 из 63 административных территорий РБ (Мурзабаева Р.Т. и соавт., 2016).

ИКБ характеризуется полиморфизмом клинических симптомов, определенной склонностью к латентному течению, а при запоздалой диагностике, отсутствии антибактериальной профилактики и терапии может принимать хроническое течение (Steere A.C., 2001; Васильева Ю.П., 2003; Murray T.S., 2010; Esposito S. и соавт., 2013; Chomel B., 2015; Сарксян Д.С., 2016). Особую диагностическую сложность представляют безэритемные, субклинические и серонегативные формы заболевания (Сандугей А.В. и соавт., 2011; Утенкова Е.О., 2015).

В остром периоде ИКБ серологические методы диагностики недостаточно информативны, что обусловливается слабой иммуногенностью боррелий комплекса *Burgdorferi sensu lato*, или тем, что заболевание может быть вызвано другими видами боррелий, в частности, *B.miyamotoi* (Иванова Г.П., 1999; Колясникова Н.М., 2010; Auwaerter P.G., 2004; Cerar T., 2010; Конькова-Рейдман А.Б. и соавт., 2011; Коренберг Э.И., 2012). Данное обстоятельство определяет нередко необходимость повторного лабораторного обследования на боррелиозную инфекцию, вызванную *B.Burgdorferi sensu lato*, и при безэритемной форме болезни одновременного исключения боррелиоза, обусловленного *B. miyamotoi*. В то же время изучение причин неблагоприятного течения и хронизации процесса при боррелиозной инфекции представляет большую актуальность (Миноранская Н.С. и соавт., 2014; Jenny A.H., 2017).

Многими авторами показано, что особенности клинического течения ИКБ зависят не только от вида боррелий, но и от состояния иммунной системы макроорганизма (Воробьева Н.Н., 1998; Егорова Т.В., 1998; Singh S.K., 2004; Widhe M., 2004; Harel M., 2006; Nau R., 2009). По данным литературы органные поражения при боррелиозной инфекции определяются аутоиммунными процессами (Муравина Т.И., 2001; Froude J., 1989; Ravesh E.S., 2005).

Рядом исследований установлена решающая роль дисбаланса между Th1- и Th2- типами ответа иммунной системы в патогенезе инфекционных заболеваний, что определяется динамикой продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов (Рожкова Е.Г. и соавт., 2012; Ярилин А.А., 2010; Симбирцев А.С. и соавт., 2015; Бондаренко А.Л. и соавт., 2017). Также показано, что уровень двух групп интерлейкинов, их соотношение отражают интенсивность деструктивно-воспалительных и восстановительных процессов, особенности течения заболевания (Кетлинский С.А., 2002; Тотолян А.С. и соавт., 2015). Изучение показателей цитокинов в крови, их значения в развитии клинических проявлений острой стадии ИКБ, при длительном сохранении возбудителей в организме и хронизации инфекционного процесса способствуют

выявлению дополнительных критериев для оценки степени тяжести и прогноза болезни (Кашкин К.П., 1998; Фрейдлин И.С., 2001; Кузник Б.И., 2012; Миноранская Н.С. и соавт., 2014; Бондаренко А.Л. и соавт., 2016).

Степень разработанности темы исследования

В литературе имеются сведения об изучении цитокинового статуса у больных ИКБ, однако полученные результаты нередко противоречивы, и не исследованы их взаимосвязи с основными клинико-лабораторными показателями заболевания, с системой гемостаза и недостаточно полно выяснено их патогенетическое значение (Тимофеев А.В. и соавт., 2002; Зима А.П. и соавт., 2008; Pedra J., 2008).

Поскольку серологическая диагностика ИКБ остается недостаточно информативной, существенно возрастает диагностическое значение клинико-лабораторных данных, позволяющих выявлять патогенетические особенности заболевания, способствующих своевременной диагностике и эффективной терапии.

Известно, что *Borrelia spp.*, являясь грамотрицательными, отличаются от большинства представителей этой группы отсутствием в составе их клеточной стенки липополисахаридов и значительным содержанием липопротеидов (до 8%), являющихся адгезинами и/или рецепторами для эндотелиальных клеток (Bergström S., Normark J., 2018). Патогенетически значимые компоненты клеточных стенок этих бактерий в основном представлены поверхностно расположенными белками, например, DbpA и DbpB, взаимодействующими с белковым компонентом протеогликана и, соответственно, повышающими эффективность колонизации боррелиями эпителиальных поверхностей (Guo B.P. et al., 1998). Среди известных у *Borrelia spp.* адгезинов большее значение имеет белок P66, выступающий как порин и как медиатор взаимодействия *B.burgdorferi* с бета₃-цепочечными интегринами, находящийся в мембранах

иммунокомпетентных клеток, тромбоцитов и клеток эндотелия, с которым связывают тканевую диссеминацию возбудителя (Ristow L.C. et al., 2012; Ristow L.C. et al., 2015).

Указанное определяет тот факт, что одним из весомых звеньев ИКБ является повреждение эндотелия сосудов с последующим вовлечением в патогенез системы тромбоцитарного и плазменного гемостаза (Баркаган З.С., 1988; Воробьева Н.Н., 1993; Лычев В.Г., 1993; Козлов А.А. и соавт., 2014; Гордыгина Е.В. и соавт., 2015; Bergström S., Normark J., 2018).

В доступной литературе выявлены сведения о сопричастности медиаторов иммунного ответа – цитокинов - в развитии ДВС - синдрома и других нарушениях гемостаза, об их влиянии на функциональную активность тромбоцитов, на коагуляционное звено гемостаза и фибринолитическую активность крови (Витковский Ю.А., 1997; Кузник Б.И., 2012). И у больных ИКБ исследование взаимосвязей между показателями свертывающей системы и цитокинов может способствовать более полному изучению особенностей течения болезни.

На основании вышеизложенного представляется актуальным комплексное исследование особенностей клинического течения болезни, цитокинового профиля и основных показателей свертывающей системы крови, характера взаимосвязей между показателями цитокинов, гемостаза и продолжительностью основных клинических синдромов у пациентов с боррелиозной инфекцией с целью объективной оценки степени тяжести и прогноза болезни.

Цель работы - установить клиничко-патогенетическое значение цитокинового статуса, параметров гемостаза, их взаимосвязей с основными клиническими синдромами у больных иксодовым клещевым боррелиозом для обоснования дополнительных критериев оценки степени тяжести и прогноза заболевания.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ особенностей течения иксодового клещевого боррелиоза в зависимости от клинической формы и степени тяжести болезни.

2. Определить динамику концентрации провоспалительных (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в периферической крови и характер взаимосвязей между ними у больных с эритемной и безэритемной формами боррелиозной инфекции.

3. Сравнить основные показатели гемостаза (количество тромбоцитов, значения фибриногена, активированного частичного тромбинового времени, протромбинового и тромбинового времени, D-димера в крови) в зависимости от клинической формы, степени тяжести и периода иксодового клещевого боррелиоза.

4. Провести анализ характера взаимосвязей между показателями цитокинового профиля, гемостаза и клинико-лабораторными параметрами у пациентов с боррелиозной инфекцией для оценки степени тяжести и прогноза заболевания.

Научная новизна работы

На основании изучения региональных особенностей ИКБ установлено, что территория РБ является природным очагом болезни с циклическим и сезонным характером заболеваемости.

Дана сравнительная клинико-лабораторная характеристика эритемной и безэритемной форм ИКБ, регистрируемых на территории РБ, в зависимости от степени тяжести и периода заболевания. Впервые на территории республики выявлены случаи ИКБ, вызванные *B.miyamotoi*. Установлено, что у пациентов с

безэритемной формой болезни со значимо большей частотой и продолжительностью развиваются интоксикационно-воспалительный синдром и органные поражения.

Показана зависимость изменений в цитокиновом статусе от степени тяжести и клинической формы боррелиозной инфекции. Определены статистически значимо высокие уровни провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-8, IL-18) в периоде разгара и противовоспалительных (IL-4, IL-10) и двух провоспалительных (IL-6, IFN- γ) цитокинов в периоде обратного развития симптомов болезни. При этом показатели цитокинового профиля оказываются при ИКБ средней степени тяжести достоверно выше, чем при легкой степени, и при безэритемной форме среднетяжелого течения значимо выше, чем при эритемной форме болезни.

Впервые исследовано содержание провоспалительного IL-18 в сыворотке крови в динамике боррелиозной инфекции, параллельно и IFN- γ , показано его про- и противовоспалительное действие. Установленные корреляции между содержанием в крови провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-18) и продолжительностью лихорадки, артромиалгического синдрома при легкой и среднетяжелой форме ИКБ отражают выраженность ранней воспалительной реакции и степень тяжести заболевания.

В остром периоде ИКБ показано уменьшение количества тромбоцитов, удлинение АЧТВ, ТВ и повышение уровня Д-димера в крови, более выраженные при безэритемной форме болезни ($p < 0,01$) среднетяжелого течения по сравнению с эритемной формой и легкой степенью тяжести заболевания, что свидетельствует об активации коагуляционного звена гемостаза и процессов фибринолиза в зависимости от клинического варианта и тяжести течения боррелиозной инфекции.

Теоретическая и практическая значимость

Выявление подтвержденных случаев ИКБ, обусловленного *V.miyamotoi*, на территории РБ, позволяет рекомендовать комплексное лабораторное обследование на боррелиоз, вызванный *V.miyamotoi*, больных с заболеваниями, сопровождающимися высокой лихорадкой и отсутствием эритемы после присасывания клеща.

Полученные результаты изучения цитокинового профиля в динамике болезни отражают степень выраженности ранней воспалительной реакции, развитие иммунного ответа и могут использоваться для определения степени тяжести и прогнозирования исходов ИКБ.

Методология и методы исследования

В диссертационной работе использован системный подход, который основан на методах доказательной медицины. Согласно цели и задачам исследования нами составлен план выполнения всех этапов работы с использованием клинических, серологических, молекулярно-генетических, инструментальных, клинико-статистических методов. Математическая обработка данных осуществлялась параметрическими и непараметрическими методами с применением программных пакетов статистического анализа.

Положения, выносимые на защиту

1. На территории Республики Башкортостан существует активный природный очаг ИКБ с циклическим и сезонным характером заболеваемости. Регистрируются эритемные и безэритемные формы боррелиозной инфекции, вызванной боррелиями комплекса *Burgdorferi sensu lato*. Впервые диагностируются случаи ИКБ безэритемной формы, обусловленного *V.miyamotoi*.

2. Выявлены изменения значений основных показателей гемостаза (количества тромбоцитов, содержания фибриногена, активированного частичного тромбинового, протромбинового и тромбинового времени, D-димера в крови), которые зависели от клинической формы, степени тяжести и периода ИКБ.

3. В периоде разгара боррелиозной инфекции значительно возрастает уровень сывороточных провоспалительных (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-18) цитокинов в крови, за исключением IL-6, IFN- γ , с тенденцией к нормализации в периоде ранней реконвалесценции. Содержание противовоспалительных (IL-4, IL-10) и двух провоспалительных цитокинов (IL-6, IFN- γ) повышается в периоде обратного развития клинических проявлений и снижается до показателей контрольной группы в периоде поздней реконвалесценции.

4. Установленные корреляционные взаимосвязи между показателями цитокинового профиля крови, гемостаза и рядом клинико-лабораторных параметров у пациентов иксодовым клещевым боррелиозом в остром периоде и в периоде поздней реконвалесценции отражают характер клинического течения болезни и могут служить дополнительным критерием оценки степени тяжести и прогноза течения заболевания.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов обеспечивается необходимым объемом наблюдений, четким учетом критериев включения и исключения из исследования, применением современных методов исследования, статистического анализа для обработки данных. Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, являются результатом тщательного изучения полученного фактического материала.

Основные положения диссертации доложены на VII, VIII, X Всероссийском Ежегодном Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2015, 2016, 2018), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием

(Уфа, 2015), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Уфа, 2016), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Уфа, 2017), Всероссийской научно-практической конференции посвященной 85-летию Башкирского государственного медицинского университета (Уфа, 2017).

Работа апробирована на совместном заседании проблемной комиссии «Проблемы инфектологии» и кафедр фундаментальной и прикладной микробиологии, инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

Данные, полученные в результате проведенных исследований, дополняют знания об этиологической структуре ИКБ на территории РБ, патогенезе и клинических особенностях эритемной и безэритемной форм боррелиозной инфекции.

Практические результаты исследования внедрены в работу республиканской клинической инфекционной больницы № 4 (г.Уфа), инфекционных отделений и КИЗ Янаульской, Татышлинской центральных районных больниц и городских больниц (г.Уфа, г. Нефтекамск) и используются в педагогическом процессе на кафедре инфекционных болезней с курсом ИДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

После анализа и систематизации полученных результатов диссертационной работы написано и опубликовано 11 печатных работ, среди которых 4 в журналах, рецензируемых ВАК Минобрнауки России.

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в октябре 2014 г.

Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором проведен углубленный анализ литературы по теме диссертации, тщательный отбор исследуемых пациентов, заполнение карт клинической разработки историй болезни, сравнительный анализ течения боррелиозной инфекции и лабораторных показателей в зависимости от клинического варианта и степени тяжести заболевания. Диссертантом проводился тщательный статистический анализ полученных данных и оформление текста научно - исследовательской работы.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана по традиционному плану, изложена на 174 страницах, иллюстрирована 13 таблицами, 29 рисунками. Состоит из введения, 5 глав, обсуждения полученных данных, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя, включающего 141 отечественных и 108 зарубежных источников.

Работа выполнена на кафедре инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой, доктор медицинских наук, профессор Валишин Д.А.).

Клинико-лабораторные показатели изучались в ИКБ № 4 г. Уфы (главный врач – Р.Р. Галимов) и в инфекционных отделениях КИЗов центральных районных (Янаульская, Татышлинская) и городских больниц РБ (г.Уфа, г.Нефтекамск) и в ЦНИЛе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Часть исследований осуществлена в лаборатории природно-очаговых инфекций ФБУН МЗ РФ ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (заведующий лабораторией – д.м.н., профессор А.Е. Платонов).

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные аспекты патогенеза иксодового клещевого боррелиоза

Актуальность проблемы ИКБ на современном этапе обусловлена многообразием клинических проявлений, субклиническими и безэритемными формами заболевания и возможной хронизацией процесса [101, 95]. Данные литературы свидетельствуют о значительном превышении действительного уровня заболеваемости боррелиозной инфекцией, статистических показателей [65, 54, 64, 78, 69, 100, 115].

Иксодовые клещевые боррелиозы относятся к природно-очаговым трансмиссивным инфекциям, характеризующимся разнообразием клинической симптоматики с вовлечением в патологический процесс кожных покровов, суставов, сердца. При запоздалом распознавании болезни и антибиотикотерапии возникает риск рецидивирующего и хронического течения [72, 133, 67].

Американскому микробиологу В. Бургдорферу в 1982 г. удалось выделить боррелий от иксодовых клещей [74]. В России в изучении боррелиозов с 1984 г. активное участие принимали сотрудники НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, с 1991 г. ведется официальный учет заболеваемости боррелиозной инфекцией. РБ занимает большую часть Южного Урала, гранича с областями наиболее высокой заболеваемости ИКБ (Удмуртия, Челябинская, Свердловская, Пермская области), а также является эндемичным субъектом РФ [26, 33, 59].

Поскольку возбудителями клещевых боррелиозов являются свыше 30 видов факультативно-внутриклеточно паразитирующих бактерий, предполагается практическое применение как минимум такого же количества видоспецифичных диагностических систем, разработка которых существенно осложнилась ввиду изменений действовавшей до недавнего времени классификации *Borrelia spp.* В частности, на основании молекулярных исследований у представителей семейства

Borreliaceae порядка *Spirochetales* выделяют уже не один, а два рода: *Borrelia* и *Borrelia* [155]. При этом к роду *Borrelia* отнесены возбудители возвратного тифа, а к *Borrelia* spp. – многочисленные виды возбудителей болезни Лайма из комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* [145].

В изучении особенностей взаимодействия между возбудителем ИКБ и организмом хозяина имеются многочисленные исследования, однако, несмотря на достигнутые успехи, знания о патогенезе данной инфекции остаются недостаточными. В первую стадию болезни незавершенный фагоцитоз, способность боррелий к длительному внутриклеточному переживанию в фибробластах, а также выработка сериновой протеазы VhrA способствуют развитию хронических форм болезней [207, 248]. Многими авторами показано, что иммунная система определяет течение и исходы заболевания. Для ускользания от ответной реакции иммунной системы хозяина, боррелии способны ингибировать комплементзависимый фагоцитоз с помощью своих поверхностных белков, также стимулировать продукцию IL-10 и связывать плазминоген с OspA на своей поверхности [220, 223, 240]. Способность боррелий к изменению антигенной структуры поверхностных белков в процессе размножения в различных клетках организма больного, приводит к снижению распознавания возбудителя иммуннокомпетентными клетками и ускользанию от иммунологического надзора [249, 188, 159]. Чтобы уклониться от гуморального ответа, *Borrelia* использует антигенную вариацию как внешних поверхностных белков (Osp), так и VMP-подобных последовательностей (Vls) (*Lyme borreliae*) или переменных мембранных белков [244].

Вегетативные формы боррелий могут образовывать атипичные формы (L-формы, сфероцисты), которые в последующем при благоприятных условиях превращаются в подвижные формы бактерий. Способность боррелий выживать в неблагоприятных условиях с образованием L-форм создает трудности при диагностике ИКБ и антибиотикотерапии [153]. При совпадении антигенной структуры возбудителя с характерным HLA-генотипом хозяина могут развиваться

проявления молекулярной мимикрии боррелий, что может спровоцировать аутоиммунные реакции [116] и обуславливать развитие органических поражений в виде артритов, миокардитов, а также антибиотикорезистентность при ИКБ [63, 119, 144, 211].

Боррелии в организм человека проникают преимущественно при присасывании клеща или при его раздавливании с попаданием содержимого на поврежденную кожу. В месте проникновения боррелий развивается иммуновоспалительно-аллергическая реакция, что обуславливается миграцией в очаг воспаления лейкоцитов, активацией эндотелиальных клеток, системы комплемента и гемостаза. Слюна клещей обладает иммуносупрессивными свойствами, благодаря чему боррелии преодолевают первую атаку врожденного иммунитета, представленного клетками Лангерганса и макрофагами кожи, фагоцитарная и киллерная активность которых снижается значительно. При изучении патогенеза ИКБ описаны механизмы формирования резистентности у возбудителя:

- 1) подавление иммуногенности поверхностных белков путем модификации их антигенной структуры по типу антигенного дрейфа;
- 2) угнетение ответной реакции иммунной системы пациента;
- 3) антигенная мимикрия и укрытие в экстрацеллюлярном матриксе.

В макроорганизме боррелии по кровяным сосудам и лимфатическим путям разносятся по различным органам и тканям, вызывая ответную реакцию иммунной системы организма [125]. Боррелии на своей поверхности при помощи белка OspA связывают плазминоген. Плазминоген после превращения в плазмин приводит к разрушению экстрацеллюлярного матрикса, что способствует последующей инвазии боррелиями [172]. Боррелии путем связывания с фибронектином, интегринами, декорином приводят к распространению возбудителя по всему организму больного. Помимо этого, боррелии комплекса *Burgdorferi s.l.* при помощи декорин-связывающих белков (DbpA и DbpB)

взаимодействуют с декорином и избирательно поражают органы и системы, богатые этим белком: кожа, суставы и сердечно-сосудистая система.

В месте внедрения боррелий формируется первичный аффект – папула, мигрирующая эритема, затем возбудитель по кровеносному руслу диссеминирует по органам и тканям [193]. В процессе размножения боррелий в месте внедрения и взаимодействия их с лимфоцитами, макрофагами, плазмочитами возникают периваскулярные инфильтраты. Накопление специфических иммунных комплексов играет существенную роль в патогенезе ИКБ. В состав иммунных комплексов входят антигены возбудителя, поэтому они, как и боррелии, могут поражать синовиальную оболочку суставов, кожные покровы и миокард [1]. Воспалительный процесс в тканях, спровоцированный иммунными комплексами, усиливается под влиянием медиаторов воспаления, других реактантов, вырабатываемых нейтрофилами, проникающими в очаг воспаления.

При отсутствии лечения возбудители могут персистировать в тканях длительное время, обуславливая хроническое и рецидивирующее течение болезни [232]. Особенности клинического течения боррелиозной инфекции обусловлены генетической предрасположенностью. Риск хронического течения ИКБ отмечается у носителей HLA-DR4, а затяжного течения - у лиц с выявлением носителей HLA-DR2, что определяет низкую эффективность антибактериальной терапии [66, 212, 53, 230]. Доказана роль носительства аллеля DRB 1*04, которое может способствовать развитию нейроборрелиоза, в то же время носительство аллеля DRB1*07 чаще приводит к манифестации тяжелых форм заболевания, а сравнительно доброкачественное течение периферических форм нейроборрелиоза связывают с носительством аллеля DRB 1*02 [151, 189, 210].

В поздние сроки болезни боррелии могут запускать иммунопатологические процессы и привести к развитию нейроборрелиоза и хронических артритов [147, 148]. Как известно, в остром периоде болезни начинается продукция специфических антител раннего класса, содержание которых в динамике болезни постепенно повышается. Гуморальный иммунный ответ достигает максимального

уровня в поздние сроки, особенно при поражении суставов. На фоне проводимой эффективной терапии и наступлении выздоровления происходит постепенное снижение титра антител. Длительная циркуляция специфических антител или нарастание их уровня в поздние сроки боррелиозной инфекции указывает на сохранение активного инфекционного процесса, что возможно и без манифестных проявлений заболевания [73].

Стадия локальной инфекции (I стадия) ИКБ характеризуется попаданием возбудителя в кожу после присасывания клеща. Вторая стадия отличается распространением боррелий в различные органы и ткани и сопровождается многообразием клинических проявлений. Для позднего периода (III стадия) боррелиозной инфекции свойственно персистенция возбудителя в каком-либо органе или ткани, в отличие от II стадии характеризуется преимущественно изолированным поражением отдельного органа или одной системы. Стадии при ИКБ подразделяются условно и применяются лишь к болезни в целом. В некоторых случаях стадийность не прослеживается, или дебют заболевания может ограничиваться только первой стадией, а иногда болезнь проявляется манифестацией одного из поздних синдромов.

В раннем периоде рекомендуется выделять эритемную и безэритемную формы боррелиозной инфекции. Разделение по клиническим вариантам учитывается при диагностике болезни. Кроме того, отличия в клинической картине зависят от особенностей взаимоотношений между иммунной системой больного и возбудителем.

На стадии циркуляции боррелий, отличающейся многообразием клинических проявлений, можно сгруппировать превалирующие симптомы, которые и определяют общепринятые клинические варианты течения болезни: лихорадочный, невритический, менингеальный, кардиальный, смешанный. Разделение по вариантам течения заболевания и степени выраженности клинического синдрома необходимо для оценки степени тяжести боррелиозной инфекции: легкая, средней тяжести, тяжелая и крайне тяжелая (редко) формы.

Для клинической практики предложена классификация ИКБ, разработанная Е. Asbring (1988 г.), дополненная Н.Н. Воробьевой (2013) и утвержденная в клинических рекомендациях МЗ РФ [9, 183].

Клиническая классификация иксодового клещевого боррелиоза

Клинические формы болезни:

латентная, манифестная.

I. По характеру течения: острая, подострая, хроническая.

II. По основным клиническим признакам:

1. Острое и подострое течение.

а) Эритемная форма.

б) Безэритемная форма с преимущественным поражением нервной системы, сердца, суставов.

2. Хроническое течение болезни.

а) Непрерывное течение.

б) Рецидивирующее течение с преимущественным поражением нервной системы, суставов, кожи, сердца.

III. По степени тяжести: тяжелая, средней тяжести, легкая.

Признаки инфицированности: серонегативная, серопозитивная.

Многими исследователями описаны региональные различия клинических симптомов ИКБ, определяемые эпидемиологическими особенностями территории, спецификой циркулирующих геновидов боррелий и различной степенью инфицированности клеща [241, 48].

Поражение нервной системы характерно для *B. garinii* и в меньшей степени – *B. afzelii* и *B. burgdorferi sensu stricto*, кожные проявления – для *B. afzelii* [195, 181, 150, 61], а костно-суставного аппарата не характерно для указанных геновидов комплекса *B. burgdorferi sensu lato*. В Центральном регионе России, где преобладают *B. afzelii* и *B. garinii*, описаны кожные проявления ИКБ в сочетании с поражением нервной системы. На современном этапе доказано, что поражения сердца у пациентов с боррелиозной инфекцией не связаны с определенным

геновидом боррелий [20].

Эритемные формы ИКБ в разных регионах России встречаются в 31,2-92,2% случаев [140, 134, 81, 79, 129]. Продолжительность инкубационного периода эритемной формы боррелиоза варьирует от 6,2 до 6,4 суток [50]. Размеры эритем у больных с ИКБ составляют от 5 до 75 см [50, 81]. Для пациентов старшей возрастной группы характерны максимальные размеры и более длительное сохранение эритемы (в среднем 26,4 дня) [50]. Продолжительность интоксикационно-воспалительного синдрома у пациентов с эритемной формой колеблется от 3,0 до 7,4 суток [121]. Боррелиозная инфекция характеризуется проявлениями общей слабости (51,0-56,8%), головными болями (15,7-63,5%), ознобом (до 39,2%), тошнотой, рвотой и головокружением (8,3-18,9%) [50, 81, 79]. У больных с эритемной формой ИКБ характерны боли в суставах (9,2-29,6%) и мышцах (21,4-40,5%) [50, 81, 83, 79]. У 21,6-52,3% пациентов с эритемной формой ИКБ развивается регионарный лимфаденит [81, 79]. У некоторых больных с эритемной формой ИКБ регистрируется катаральный синдром (2,5-6,8%) [79]. Изменения на ЭКГ в виде нарушения в проводящей системе сердца проявляются у 25,1 - 78,7% больных с эритемной формой [50, 83, 79]. Клинико-лабораторные проявления безжелтушного гепатита у пациентов с эритемной формой боррелиозной инфекции варьируют от 11,8 до 25,0% [79]. Продолжительность эритемы у больных с ИКБ колеблется от 8,0 до 26,4 суток [50, 134]. На месте эритемы сохраняются остаточные изменения в виде шелушения (8,1-14,2%) и пигментации (35,6-42,9%) [81].

Безэритемные формы ИКБ в России чаще регистрируются в Приморском крае, Прибайкалье (51,8-69,8%) [81]. Длительность инкубационного периода у пациентов с безэритемной формой варьирует от 8,0 до 14,5 суток [50, 81]. С большей частотой (до 51,9- 100,0%) у больных с безэритемной формой развивается интоксикационный синдром, проявляющийся в виде лихорадки, которая сопровождается ознобами до 56,6-72,8%, повышением температуры тела до фебрильных цифр у 51,9-93,9%, с цефалгией до 50,0- 85,2% и слабостью до

52,9-68,7% случаев [50, 81, 79]. У больных с безэритемной формой ИКБ регистрируются головокружение и тошнота (11,1-29,4%), признаки менингизма (3,6-8,4%) [50, 140, 81, 79]. Интоксикационный синдром при безэритемной форме продолжительнее (8,4-11,2 дня), чем при эритемной форме (3,0-7,4 суток) [81]. У больных с безэритемной формой чаще регистрируются явления катарального синдрома от 11,8 до 60,2% случаев, увеличение лимфоузлов до 58,3%, проявления безжелтушного гепатита от 9,1 до 31,1%, боли в суставах от 16,7 до 50,0% случаев [50, 134,78, 81, 79]. На всех территориях РФ у пациентов с ИКБ на 2-3 неделе от начала заболевания определяются изменения на ЭКГ с частотой от 16,4 до 84,4% [50, 77, 79]. Выявляются нарушения в проводящей системе сердца, которые чаще встречаются у пациентов с безэритемной формой от 21,3 до 24,1% против 8,8% при эритемной форме болезни [50]. У пациентов с безэритемной формой ИКБ в 13,0 - 41,3% случаев регистрируется нейроборрелиоз [50, 77, 79], который может протекать в виде энцефалопатии (22,0-41,1%), нейропатии черепных (8,8-19,3%) и периферических нервов (8,8-13,3%), серозного менингита (до 17,6%) и редко в виде менингоэнцефалита (до 5,8%) [61]. Доброкачественная лимфоцитомы регистрируется у больных спустя 14 - 56 суток после присасывания клеща [126].

Данные литературы, результаты изучения распространенности, клинико-лабораторных, патогенетических особенностей эритемных и безэритемных форм боррелиозной инфекции указывают на большую актуальность заболевания на территории Республики Башкортостан.

1.2 Состояние свертывающей системы при иксодовом клещевом боррелиозе

В острую и подострую стадии боррелиозной инфекции возбудитель размножается в эндотелиальных клетках сосудов входных ворот, далее наступает спирохетемия и поражение боррелиями органов – мишеней, содержащих декорин [173].

Развитию васкулитов способствуют размножение боррелий в эндотелиальных клетках, образование иммунных комплексов, провоспалительные цитокины, образующийся тромбин, которые запускают каскад патологического микросвертывания [203, 212]. При всех генерализованных инфекциях, а также при ИКБ, развиваются нарушения в свёртывающей системе крови [2, 57, 75, 77].

В литературе имеются сведения о нарушениях в системе гемостаза и фибринолиза, присущие для ИКБ [19, 20, 22]. Н.Н. Воробьевой проводились гистологические исследования кожных биоптатов из области эритемы, где в начальном периоде болезни обнаруживались клеточные инфильтраты, включавшие лимфоциты, плазматические клетки, гистиоциты и макрофаги в окружности капилляров, венул в виде периваскулитов, а также нити фибрина в сосочковом слое дермы. Также отмечено поражение мелких сосудов с развитием стаза, эритроцитарных тромбов, отека эндотелия капилляров, его десквамации. Полученные результаты Н.Н. Воробьевой согласуются с данными других авторов. Так, Tara J. Moriarty et al. с применением 3D и 4D прижизненной визуализации в режиме реального времени на живых мышах наглядно продемонстрировали проникновение боррелий в сосудистое русло и гематогенную диссеминацию боррелий в микроциркуляторном русле [225].

Описанные изменения в сосудах микроциркуляции в области клещевой эритемы были подтверждены и другими исследователями [19, 22, 68]. Поражение мелких сосудов боррелиями с развитием васкулитов, периваскулитов может способствовать патологической активации свертывающей системы крови и присоединению ДВС-синдрома.

Из поврежденных эндотелиальных клеток капилляров и тканей высвобождаются индукторы спонтанной активации тромбоцитов, кровяные и тканевые тромбопластические субстанции, запускающие каскад диссеминированного микросвертывания крови. Под действием тромбина фибриноген превращается в фибрин, который является основным каркасом сгустка крови и тромба. В свою очередь, избыточно образовавшийся фибрин

стимулирует фибринолитическую активность крови. Плазмин является основным ферментом фибринолиза, осуществляет последовательное расщепление фибрина и фибриногена с образованием продуктов деградации фибрина/фибриногена (ПДФ), а также при расщеплении только фибрина - более крупных фрагментов - Д-димеров. Все перечисленные белковые молекулы - ПДФ, Д-димеры и РФМК - образуются в результате расщепления фибринового сгустка и отражают два взаимосвязанных и взаимообусловленных процесса в организме - тромбообразование и тромболизис, и определение их уровня в крови может применяться для оценки нарушений в свертывающей системе.

Отсутствие клинических проявлений ДВС-синдрома на фоне развития изменений в системе гемостаза при ИКБ указывает на скрытое, латентное течение данного патологического синдрома, имеющего большое значение в патогенезе заболевания [19].

1.3 Значение иммуноцитоклиновых изменений в патогенезе иксодового клещевого боррелиоза

Для уточнения патогенеза инфекционных заболеваний наибольший интерес представляют цитокины, принимающие участие в воспалительных реакциях и определяющие особенности клинического течения и исходы болезни [1, 131, 66, 37].

Цитокины (интерлейкины) - это полипептидные вещества, которые определяют межклеточные взаимодействия и поддерживают гомеостаз тканей [139, 55, 1, 45]. При их взаимодействии образуется цитокиновая сеть [139]. Доказана роль цитокинов в дифференцировке CD4+ клеток в Th1- и Th2- клетки, также они участвуют в реализации типов иммунного ответа [139].

Установление взаимосвязей между клиническими, иммунопатогенетическими проявлениями боррелиозной инфекции в зависимости

от клинической формы, стадии болезни и риска хронизации процесса, является одним из направлений в изучении ИКБ [82, 81, 177, 10, 83].

При развитии ранней воспалительной реакции, обусловленной своевременной активацией Th1-лимфоцитов, и постепенным включением в защиту от бактериальной инфекции гуморального звена иммунитета (Th2-типа иммунного ответа) отмечается благоприятное течение болезни с выздоровлением [122, 222]. Ранняя продукция цитокинов имеет большое значение в выраженности иммуновоспалительного синдрома и течения боррелиозной инфекции [176].

На ранних стадиях ИКБ фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки в ответ на внедрение боррелий продуцируют про- и противовоспалительные цитокины, которые в дальнейшем определяют особенности клинического течения и исход инфекции [153]. В этот период под воздействием множественных медиаторов воспаления развивается системная воспалительная реакция и наступает последовательная активизация клеточного и гуморального звеньев иммунной системы [154].

Провоспалительные цитокины (IL-1 β , TNF- α , IFN - γ , IL-6, IL-8, IL-18), активизируя ответную реакцию организма на инфекцию, вызывают лихорадку, повышение проницаемости сосудов, усиление активности свертывающей системы, синтез белков острого воспаления, лейкоцитоз со сдвигом влево [182]. Кроме того, они, будучи хемоаттрактантами, мобилизуют мононуклеарных фагоцитов в место воспаления [182].

Боррелия захватывается антигенпрезентирующими клетками, прежде всего, макрофагами и дендритными клетками лимфоузлов, селезенки, эпидермиса. Поглощая антиген, данные клетки подвергают его ферментативному расщеплению и располагают фрагменты на свою внешнюю мембрану в совокупности с молекулами главного комплекса гистосовместимости II типа, распознаваемого Т - и В - лимфоцитами. Одновременно инициируется синтез IL-1 в виде внутриклеточной, секреторной и мембранной форм. Мембранная форма IL-

1 способствует распознаванию антигенного комплекса Т - и В - лимфоцитами и передаче сигнала от макрофагов [1].

Цитокины первой волны TNF- α и IL-1, характеризующиеся плейотропным эффектом, способствуют возрастанию адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток для нейтрофилов, моноцитов, лимфоцитов, миграции и скоплению этих клеток в очаге воспаления. А также эндотелиальные клетки сами начинают вырабатывать IL-1, IL-6, TNF- α и другие цитокины для фагоцитов [89, 227]. В очаге воспаления IL-1, TNF- α и IFN- γ активируют функции полиморфноядерных лейкоцитов: фагоцитоз, окислительный взрыв, дегрануляцию с секрецией лизосомальных ферментов и бактерицидных факторов [139].

Цитокины семейства IL-1 вызывают воспалительный процесс и регулируют ответную реакцию Т-лимфоцитов. Они, как правило, секретируются в неактивном состоянии, после их стимуляции инфламмасомами, нейтрофильными серинпротеазами, каспазой-1, вызывают воспалительный процесс и обеспечивают иммунную защиту [189].

Натуральные киллеры (НК) могут разрушать клетки-мишени, нагруженные антителами с помощью антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности. Повышению их активности способствуют цитокины, секретируемые Т-клетками, в большей степени, IFN - γ .

Синтез IFN- γ иммунными клетками обеспечивает защиту организма на ранних этапах инфекции. В формировании адаптивного иммунного ответа активное участие принимает IFN- γ , вырабатываемый Т-лимфоцитами. Продукцию IFN - γ подавляют противовоспалительные цитокины - IL-4 и IL-10. Под действием IFN- γ происходит дифференцировка Т-клеток в Th - 1 и угнетение активности Th-2 - лимфоцитов [18].

IL-6 обеспечивает особенности острофазного и иммунного ответа, воспаление и гемопоэз. Помимо провоспалительного действия, IL-6 часто проявляет противовоспалительный эффект, угнетая продукцию

провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β), чем подтверждаются реципрокные взаимосвязи между ними [45, 200]. Повышенная выработка IL-6 способствует развитию плазмоцитоза, тромбоцитоза и гипергаммаглобулинемии [210].

Провоспалительный интерлейкин IL-8, синтезируемый при участии бактериальных эндотоксинов и ряда цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-3), способствует развитию выраженной ранней воспалительной реакции. Цитокин IL-8 в очаге воспаления способствует накоплению моноцитов и нейтрофилов, создавая в клетках эндотелия специфических рецепторов, задерживающих клетки в капиллярах [186, 206]. Усиленный синтез IL-8 способствует благоприятному течению инфекционного процесса и выздоровлению [28, 95, 36].

Провоспалительный цитокин IL-18 обладает множественными эффектами в отношении различных типов клеток и влияет на секрецию многих по своей функциональной направленности медиаторов. По данным литературы, IL-18 принимает активное участие в развитии клеточного и гуморального иммунитета [236, 237], продуцируется макрофагами, моноцитами, купферовскими клетками печени [215, 175] и дендритными клетками [204], принимает участие в противоинфекционной и противоопухолевой защите организма.

Результаты исследований многих авторов свидетельствуют, что IL-18 проявляет провоспалительное действие, усиливая выработку следующих цитокинов: IFN- γ [205, 191], TNF- α [77, 235], IL-2 [191], IL-6 [77], IL-8, IL-1 β [212], и противовоспалительный эффект, повышая продукцию IL-4 [233]. На иммунокомпетентные клетки IL-18 оказывает различные эффекты. Основным эффектом IL-18 – это индукция продукции IFN- γ Т-лимфоцитами и НК, в связи с чем, первоначально IL-18 и был назван IFN- γ -индуцирующий фактор [175].

Проведенные исследования в отношении IL-23 из семейства IL-12 свидетельствуют о том, что он синтезируется дендритными клетками, способствует развитию Т-клеточного иммунного ответа [183]. IL-23, являясь провоспалительным цитокином, активно участвует в элиминации бактериальных возбудителей [139]. Выраженная ранняя воспалительная реакция, обусловленная

Th1-типом иммунного ответа, способствует более быстрому освобождению организма от боррелий [178].

IL-33 относится к семейству IL-1, мобилизует антигенпредставляющие клетки и T-лимфоциты, способствуя развитию иммунного ответа [139]. Он стимулирует продукцию цитокинов Th2-клетками и способствует скоплению этих клеток в очаге воспаления [46, 183]. Доказано селективная экспрессия IL-33 на Th2-клетках [139], а также участие данного цитокина в формировании аллергических реакций путем повышения синтеза цитокинов, дегрануляции и адгезии базофилов [45].

Усиленная секреция IL-17A способствует длительному сохранению воспалительных реакций в суставах, кожных покровах, богатых декорином [151]. Установлено, что под действием IL-23 усиливается активность Th-17-клеток, продуцирующих IL-17A. Указанные медиаторы воспаления способствуют формированию хронического аутоиммунного процесса [128].

Провоспалительные цитокины в периоде спада проявлений инфекционного процесса способствуют усиленному синтезу противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-13, IL-35). Известно, что IL-1 усиливает эффект IL-4 по стимулированию пролиферации B-лимфоцитов и продукции антител, а также служит фактором роста B-клеток и стимулирует дифференцировку Th0 в Th2-лимфоциты [45].

Цитокины IFN- γ , IL-4 и IL-10, продуцируемые Th1 и Th2-лимфоцитами определяют антагонистические взаимоотношения между ними. IL-4 снижает активность макрофагов и синтез ими провоспалительных цитокинов: IL-1, IL-6 и TNF- α . Продуцируемый Th2-лимфоцитами цитокин IL-10, подавляя активность макрофагов, угнетает секрецию цитокинов. Данный цитокин, снижая активность Th1-хелперов и усиливая ответную реакцию Th2-клеток, способствует активному синтезу антител класса IgG [1, 128]. Низкий уровень IL-10 приводит к снижению бактериемии и повышенной продукции IL-6.

IL-35, являясь противовоспалительным цитокином, подавляет дифференцировку Th17, определяет баланс в развитии воспалительных реакций [128]. Следует отметить, что деление на Th1- и Th2 - иммунные ответы имеет условный характер, поскольку как при бактериальной, так и при вирусной инфекции в защиту организма вступают и Т- и В- лимфоциты, способствуя стимуляции клеточного и гуморального звеньев иммунной системы [121]. Цитокины, в свою очередь, определяют дифференцировку Th-лимфоцитов. При этом цитокины IL-2, IL-12, IL-21, TNF- α , IFN- γ стимулируют Th1 (клеточный) тип, а IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-25 способствуют активации Th2 (гуморального) типа иммунного ответа [47, 111].

В доступной литературе имеются работы по изучению отдельных показателей цитокинового профиля у больных ИКБ. При исследовании цитокинового статуса у детей с эритемной формой боррелиозной инфекции легкой степени тяжести в остром периоде болезни выявлена повышенная продукция TNF- α , IL-8, IFN- γ и IL-4, при среднетяжелой форме болезни – относительно низкий уровень TNF- α в крови в сочетании с ранним появлением специфических антител против *B. Burgdorferi sensu stricto* [105].

У пациентов с безэритемной формой болезни при регистрации в крови высокой концентрации цитокинов TNF- α , IL-4 и низкой - IFN- γ в остром периоде болезни в дальнейшем прослеживается высокий риск развития хронического течения ИКБ [131, 83].

Цитокиновый профиль у взрослых больных с эритемной формой ИКБ отличался высоким уровнем содержания цитокинов IL-4, IL-10, IL-12p40, IL-13 в сочетании с нормальными значениями показателей IL-12p70, IFN- γ и низкой концентрацией в крови IL-2 на всем протяжении заболевания. При безэритемной форме боррелиозной инфекции уже в ранние сроки болезни регистрировалась высокая концентрация сывороточных провоспалительных (TNF- α , IL-1 α , IL-8, IL-12p70) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-13).

По данным А.И. Симаковой с соавт. у пациентов с острым течением ИКБ развивается нарушение баланса между цитокинами с преобладанием Th2-типа иммунного ответа [134].

По данным Н.С. Миноранской с соавт., в разгар болезни при эритемной форме болезни активизируется синтез IL-4, при безэритемной форме - синтез IL-8. Далее в периоде выздоровления отмечается усиленная продукция IL-1 β и TNF- α и IL-8 при безэритемной форме ИКБ [87].

При хроническом течении боррелиозной инфекции цитокиновый профиль характеризовался угнетением продукции IL-4 и усиленным синтезом IL-8, что определяет усиление хемотаксиса и удлинение воспалительного процесса [88, 86].

И.В. Куимовой установлено, что у детей с эритемной формой ИКБ в период разгара отмечается активация клеточного звена иммунитета, в периоде обратного развития симптомов болезней усиливается продукция гуморальных факторов иммунитета [107]. Рядом исследователей показано, что уровень продукции цитокинов определяет баланс между Th1 и Th2-типами ответной реакции иммунной системы при боррелиозной инфекции [124, 130].

По результатам исследования А.Л. Бондаренко у пациентов в остром периоде ИКБ наблюдается усиленный синтез провоспалительных цитокинов в крови (IL-23, IL-33), что свидетельствует о развитии комбинированного Th1-Th2 типа иммунного ответа. При эритемной формой ИКБ на фоне незначительной активации IL-35 развиваются умеренные противовоспалительные реакции, которые отражают недостаточное подавление иммуновоспалительных процессов [10, 114]. У пациентов с безэритемной формой ИКБ отмечается усиленная продукция провоспалительных цитокинов сыворотки крови (IL-17A, IL-23, IL-33), что сопровождается развитием Th1/Th2 сочетанного типа ответа иммунной системы с присоединением и аллергических воспалительных реакций. У больных с безэритемной формой ИКБ развивается умеренная активация IL-35, что свидетельствует о недостаточном подавлении воспалительных процессов [13]. У пациентов с III стадией ИКБ определяется нарушение синтеза медиаторов с

преобладанием Th1-типа иммунного ответа, способствующего развитию хронического воспалительного процесса [14, 13]. Исследование Д.Ю. Мошковой с соавт. установило значимое повышение продукции IL-1 β , IFN- γ и IL-4 при сохранении низких уровней IL-10 [89]. При подостром и хроническом течении заболевания отмечается усиление продукции IL-1 β , IFN- γ и -IL-10, IL-4 [89].

Таким образом, нарушение саморегуляции каскада цитокинов при ИКБ запускает иммуновоспалительные реакции, определяющие клинические особенности, тяжесть течения и исходы заболевания. По данным литературы следует, что при эритемной форме боррелиозной инфекции преобладает Th2-тип иммунного ответа, при безэритемной форме смешанный Th1/Th2 иммунный ответ с последующим переходом на Th2-тип иммунного ответа [79].

При хроническом течении ИКБ цитокиновый статус характеризуется подавлением синтеза IL-4 и интенсивной продукцией IL-8, что объясняет пролонгирование воспалительного процесса.

Необходимо дальнейшее исследование патогенетических механизмов развития боррелиозной инфекции, что будет способствовать углубленному изучению особенностей клиники, прогнозированию характера течения и совершенствованию комплексной терапии заболевания.

Таким образом, приведенные данные литературы свидетельствуют о включении в защиту организма от боррелиозной инфекции факторов естественной резистентности и протективного иммунитета. Изучение цитокинового статуса позволяет выявить новые звенья патогенеза, определить степень тяжести и прогноз ИКБ. В то же время, учитывая противоречивость данных, полученных при изучении цитокинового статуса, малое число публикаций, а также для определения связи иммуновоспалительной активности заболевания с основными клиническими вариантами ИКБ, исследования в этом направлении являются актуальными.

1.4 Методы лабораторной диагностики иксодового клещевого боррелиоза

Диагноз ИКБ основывается на клинико-эпидемиологических проявлениях болезни и подтверждается данными серологического исследования крови (по нарастанию титра специфических антител), редко – результатами гистологического исследования биоптатов кожи на месте присасывания клеща [8, 26, 42, 110, 125, 238].

Для диагностики боррелиоза в клинической практике широко применяются серологические методы исследования (иммунофлуоресцентный, иммуноферментный, иммунный блоттинг). Иммуноферментный анализ (ИФА), позволяющий обнаружить антитела к антигенам *B.burgdorferi sensu lato*, является основным методом, применяемым в лабораторной диагностике клещевого боррелиоза.

Серологические методы диагностики

В настоящее время метод непрямой иммунофлуоресценции (НИИФ) заменили усовершенствованные методики серологической диагностики боррелиозной инфекции (ИФА и иммунного блоттинга) [38, 146, 186, 242].

Антитела у больных клещевым боррелиозом обнаруживаются обычно не ранее 3-6 недели заболевания. Выявление IgM происходит раньше синтеза IgG, редко появление IgM отсрочено или не обнаруживается как в остром периоде болезни, так и в периоде реконвалесценции. Первичный иммунный ответ на ранних стадиях развития болезни развивается на несколько антигенов, в основном это компонент флагеллина (p41) и внешнего поверхностного белка OspC, и сопровождается появлением иммуноглобулинов обоих классов (IgM и IgG) [205, 227, 230, 225, 166].

В остром периоде антитела к ИКБ обычно не определяются. На ранней, локализованной стадии заболевания антитела класса IgG часто не обнаруживаются, что может быть связано с ранним назначением

антибиотикотерапии. Кроме того, IgG в крови могут циркулировать годами, что приводит к определенным трудностям в оценке эффективности терапии [205, 204, 222].

В ИФА IgG к боррелиям могут обнаруживаться или нет на протяжении инфекционного процесса. Циркуляция в крови специфических антител при заболеваниях, обусловленных спирохетами, может давать ложноотрицательные результаты, а ложноположительные результаты могут быть при ряде инфекционных и системных заболеваний (инфекционный мононуклеоз, вирусный гепатит В, системная красная волчанка, ревматоидный артрит), а также при заболеваниях периодонта [23, 41, 230, 151].

В качестве основного метода лабораторной диагностики применяется иммуноферментный метод с использованием лизатных или рекомбинантных антигенов боррелий [149, 187]. Методы ИФА и иммунного блотинга имеют ряд преимуществ по сравнению с НРИФ, так как значительно выше специфичность, имеется возможность стандартизации исследований.

В виду слабой иммуногенности боррелий выработка специфических антител в диагностических титрах происходит не ранее 2-3 недели от начала заболевания, поэтому нередко необходимо проводить повторное исследование сывороток больных с подозрением на ИКБ через 2-4 недели от предыдущего анализа.

Применение мультиантигенной панели позволяет в настоящее время изучать инфицированность боррелиями [179].

При анализе парных сывороток, взятых с интервалом не менее 30 дней, удается ретроспективно подтвердить диагноз боррелиозной инфекции в 60-70% случаев. Учитывая отсроченное нарастание титров антител в течение первого месяца заболевания, при безэритемной форме ИКБ диагноз удастся подтвердить лишь в 50% случаев.

Для подтверждения диагноза ИКБ в настоящее время используется принцип двухшагового лабораторного исследования – ИФА (НРИФ), иммуноблот.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР)

Отличительной особенностью метода ПЦР является высокая чувствительность, благодаря чему в биологическом материале удается обнаруживать единичные молекулы ДНК или РНК исследуемого возбудителя [174].

При проведении ПЦР в качестве мишеней, как правило, используются различные геномные локусы боррелий, генетическая структура которых у различных геновидов боррелий значительно отличается своей гетерогенностью, что ограничивает выбор мишени при постановке ПЦР. Применяемый в клинической практике метод ПЦР отличается высокой специфичностью в отношении комплекса *B. burgdorferi s.l.*, а также позволяет определить геновид боррелий [180, 111, 96].

Использование метода ПЦР в клинике имеет ряд преимуществ [206]: позволяет обнаружить ДНК боррелий в различных биологических материалах (в клеще, кожном биоптате, крови, моче, ликворе, суставной жидкости). Благодаря высокой чувствительности метода, удастся выявлять инфицированность пациента в первую неделю после присасывания клеща и в ранние сроки подтвердить диагноз ИКБ.

Метод ПЦР отличается большими диагностическими возможностями: удастся определить геновид боррелий, проводить диагностику боррелиозных микст-инфекций, исключать случаи повторных заражений и контролировать эффективность антибиотикотерапии по исчезновению возбудителя боррелиозной инфекции в организме. Несмотря на перечисленные преимущества метода ПЦР, чувствительность данного метода невысокая и при раннем боррелиозе достигает 25-30%, а при хроническом нейроборрелиозе – не более 10%.

При использовании ПЦР-диагностики на практике определяется высокий процент ложноотрицательных результатов, поскольку концентрация боррелий в

биологической жидкости (ликвор, кровь) не высокая (не более 50 кл/мкл), что существенно ниже порога чувствительности используемых на практике систем ПЦР–диагностики.

Количественное содержание боррелий в различных биологических материалах значительно отличается: в инфицированном клеще концентрация возбудителя в несколько сотен раз выше, чем в крови и ликворе больного ИКБ, в то же время в синовиальной жидкости пациентов ИКБ в позднем периоде количество боррелий может достигать до 10000 кл/мкл.

Учитывая перечисленные характеристики метода ПЦР, он используется в клинической практике как дополнительный метод диагностики боррелиозов [95].

Серологическая диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*

Выявляемые методом ИФА противоборрелиозные антитела отличаются групповой специфичностью к комплексу *B. burgdorferi sensu lato* и не дает возможности определять специфические антитела к отдельным геновидам возбудителя. По данным исследования Д.С. Сарксян, генно-молекулярная диагностика методом ПЦР позволяет обнаруживать ДНК боррелий в крови в первые 3 дня болезни [116].

Впервые сотрудниками ЦНИИ эпидемиологии в 2012 г. для серологической диагностики боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, был разработан метод иммунного чипа, основанного на раздельном определении группоспецифических антител – анти-GlpQ (специфичный маркер группы возвратных лихорадок) и анти-OspC (и др.) – маркер *B. burgdorferi sensu lato*. Способ серологического определения антител к боррелиям методом иммуночипа был зарегистрирован и получен патент RU 133313 U1, регистрационное удостоверение Росздравнадзора РФ № ФСР 2012/13999 от 29.10.2012 г. «Иммуночипборрелиоз», на этом основании были проведены работы по использованию его в клинической

практике. Полученные результаты показали высокую чувствительность и специфичность метода с выявлением анти-GlpQ IgM в разгаре боррелиоза, обусловленного *B.miyamotoi*, в 80% и анти-GlpQ IgG - в 50% случаев, не обнаруживаемых при эритемной форме ИКБ [99, 93].

Эти данные коррелируют с показателями, полученными методом иммуноблота, что позволит использовать метод иммуночипа в клинической практике для серодиагностики боррелиозной инфекции [93].

В настоящее время метод иммуночипа (блоттинга) применяется для подтверждения иксодового клещевого боррелиоза в научно-исследовательских целях.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общий дизайн исследования

Настоящее исследование состоит из 4 этапов:

1) Анализ заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в РБ.

Для анализа заболеваемости ИКБ в РБ использованы официальные отчетные данные Управления Роспотребнадзора по РБ.

2) Для решения поставленной цели в течение 2014–2017 гг. было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 116 человек.

3) Исследование цитокинового профиля крови у больных боррелиозной инфекцией.

4) Изучался ряд информативных показателей свертывающей системы крови в зависимости от степени тяжести и клинической формы ИКБ

5) Статистическая обработка и анализ полученных результатов.

Критерии включения в основную группу:

- наличие у пациентов с эритемной формой мигрирующей эритемы на коже диаметром 5 см и более; наличие антител к антигенам боррелий в реакции иммуноферментного анализа (ИФА) и методом иммунного блотинга;
- больные с безэритемной формой ИКБ с наличием интоксикационно-воспалительного синдрома, положительными результатами обследования сыворотки крови на наличие антител к антигенам боррелий методами ИФА и иммунного блотинга;
- исключение клещевого вирусного энцефалита, гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза человека при серологическом обследовании иммуноферментным методом;
- возраст больных от 18 до 75 лет;

- информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие в анамнезе и по данным анализа медицинской документации хронических заболеваний органов дыхания, пищеварения, сердечно-сосудистой системы, почек и мочевыводящих путей в фазе обострения;
- возраст пациентов моложе 18 или старше 75 лет.

Этические аспекты проведения исследования.

Клиническое исследование проводилось на основе информированного согласия больного в соответствии с международными этическими требованиями, предъявляемыми к медицинским исследованиям с участием человека: Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен независимым Комитетом по биомедицинской этике. Всем пациентам проведено клиническое обследование. Количество выполненных лабораторно-инструментальных исследований указано в соответствующих разделах.

2.2 Общая характеристика больных

В исследование было включено 116 больных. Для сравнительной характеристики клинического течения ИКБ в зависимости от степени тяжести, пациенты были разделены на две группы: группа больных со среднетяжелым течением боррелиозной инфекции включила 74 человека (63,8%) и 42 пациента (36,2%) составили группу больных с легким течением заболевания.

Эритемная форма ИКБ зарегистрирована у 98 пациентов (84,5%) и безэритемная – у 18 (15,5%). Сравнительная характеристика двух клинических вариантов течения болезни проводилась у 56 пациентов (75,7%) с эритемной и у 18 (24,3%) – с безэритемной формой боррелиозной инфекции средней степени тяжести. Распределение больных по половому признаку оказалась равноценной – по 58 человек (50%). Возраст исследуемых пациентов обеих групп имел градации

от 18 до 75 лет, средний возраст составил $47,0 \pm 16,56$ лет. При этом основная часть пациентов была представлена лицами трудоспособной категории - 90 человек (77,6 %), из них 66 (74%) - в возрасте от 31 до 61 года, что, по-видимому, связано с активным посещением природных очагов ИКБ. Безэритемной формой боррелиозной инфекцией чаще болели лица молодого возраста (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных иксодовым клещевым боррелиозом по возрастным группам

Наблюдаемые группы	Возраст больных ИКБ: число полных лет, абс.число / %							Всего больных абс.чис. (%)
	18–20	21–30	31–40	41–50	51–60	61–70	71–75	
Пациенты с легким течением эритемной формы ИКБ	-	8 (19,1)	3 (7,1)	4 (9,5)	13(30,9)	7(16,7)	7(16,7)	42 (100)
Пациенты со среднетяжёлым течением эритемной формы ИКБ	6(10,7)	4(7,1)	11(19,7)	11(19,7)	13(23,2)	6(10,7)	5(8,9)	56 (100)
Пациенты со среднетяжёлым течением безэритемной формы ИКБ	1(5,6)	5 (27,7)	5(27,8)	4 (22,2)	2(11,1)	1 (5,6)	-	18 (100)
Все больные ИКБ	7 (6,0)	17 (14,7)	19 (16,4)	19 (16,4)	28 (24,1)	14 (12,1)	12 (10,3)	116 (100)
Лица контрольной группы	4(13,3)	5 (16,7)	4(13,3)	3 (10)	7 (23,4)	4(13,3)	3 (10)	30 (100)

Диагноз у пациентов с эритемной и безэритемной формами ИКБ подтвержден серологическими методами исследования и включал выявление IgM и IgG к антигенам боррелий в реакции ИФА и специфических антител к отдельным белкам комплекса *B. burgdorferi sensu lato* методом иммуного блотинга. Группа контроля состояла из 30 добровольцев, ранее не болевших ИКБ, отрицающих факт присасывания клеща и соответствовала исследуемой группе пациентов по полу, возрасту. На проведение исследований и лечебные

мероприятия от наблюдаемых пациентов было получено добровольное информированное согласие.

Кровь для лабораторных исследований у пациентов забирали до назначения антибактериальной терапии в вакуумные пробирки с цитратом натрия (для исследования гемостаза), с активатором свертывания (для получения сыворотки) и с ЭДТА (для подсчета гематологических показателей).

Всем больным проводили комплексное обследование: подсчет клеток крови на гематологическом анализаторе Medonic CA-530 фирмы Boule Medical A.B. (Швеция), определение биохимических показателей в сыворотке крови (билирубин, АЛТ, АСТ) на анализаторе Sapphire 400 фирмы Hirose Electronic System (Япония) с применением тест-наборов реактивов фирмы Вектор-Бест (Россия), ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), электрокардиография (ЭКГ). Параметры плазменного гемостаза определялись на анализаторе АСКa-02 Астра с применением тест-наборов реактивов фирмы Технология-Стандарт (Россия); уровень D-димера - методом микролатексной агглютинации с использованием тест-систем фирмы Ренам (Россия). При выполнении лабораторных исследований выполнялись требования преаналитического этапа по ГОСТ 53079.4-2008.

Этиологическую диагностику ИКБ осуществляли выявлением специфических IgM и IgG к *B. burgdorferi sensu lato* в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом (ИФА) с использованием тест-систем фирмы Вектор-Бест (Россия) с расчетом коэффициента позитивности и интерпретацией результатов иммунологического исследования согласно инструкции производителя.

На первом этапе подтверждали клинический диагноз ИКБ выявлением специфических антител класса IgM и IgG методом ИФА. При обработке результатов учитывали значения оптической плотности (ОП) с последующим расчетом значений ОП крит. и коэффициента серопозитивности (КП) сыворотки по формулам, приведенным в инструкциях. Диагностически значимым считали

ОП не менее 0,4 для IgM и не менее 0,8 для IgG. Серологическое обследование проводили в следующие периоды: на 10-12 и 15-20 дни болезни. При отсутствии специфических антител последующие исследования проводили спустя 2 недели, 1 и 3 месяца после манифестации заболевания.

На втором этапе серологическое подтверждение диагноза у больных с эритемной и безэритемной формами включало выявление антител к антигенам боррелий методом иммунного блоттинга с определением КП. Исследование проводилось в ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (лаборатория природно-очаговых инфекций, зав. лабораторией – д.м.н., профессор А.Е. Платонов).

Осуществлялось определение содержания сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов иммуноферментным методом у 38 больных ИКБ и у 30 человек из группы здоровых лиц.

Для определения динамики показателей цитокинового профиля забор крови производился в период разгара, в периоде обратного развития симптомов, ранней реконвалесценции и через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара.

Кровь для исследования получали путем венепункции локтевой вены натощак после 12- часового перерыва в приеме пищи. После центрифугирования крови полученную сыворотку сразу замораживали. Хранение проб проводилось при температуре -20°C не более 3-х месяцев.

Забор крови для получения образцов сыворотки проводился до начала антибактериального лечения и инфузионной дезинтоксикационной терапии.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Определение цитокинового профиля крови больных ИКБ в динамике заболевания

Проводилось количественное определение сывороточных про- и противовоспалительных цитокинов в динамике болезни с помощью ИФА.

Первая проба крови взята на 2-5 дни болезни (период разгара), вторая - через 7-11 дней (период обратного развития симптомов), третья на 14-19 день от начала заболевания (ранней реконвалесценции) и через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара.

Группа контроля включала 30 здоровых лиц, у которых кровь исследовалась однократно. Забор крови из локтевой вены осуществляли натощак в 7 часов утра. Образцы крови до исследования оставляли в холодильнике при 4°C, в течение не более 2 часов, затем центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, полученную сыворотку хранили в холодильнике при - 20°C до проведения исследования.

Для определения уровня цитокинов использовались стандартные тест-системы ProCоп (ООО «Протеиновый контур», Россия) с чувствительностью 1 пикограмм на миллилитр (пг/мл). У пациентов с ИКБ оценивали содержание провоспалительных (интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-8 (IL-8), интерлейкин-18 (IL-18), интерферон γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли α (TNF- α) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10)).

В лунки микропланшета добавляли моноклональные антитела объемом 100 мкл (АТ-2). В А-1-Е1 и А2-Е-2 в остальные лунки вносили стандарты интерлейкина, а также стандарт 0. Затем в эти же лунки вводили по 100 мкл образцов исследуемых сывороток. Далее в течение 1 ч инкубировали при 37°C, постоянно встряхивая. Трижды промывали их буфером В, добавляя из расчета 300 мкл на одну ячейку. В каждую лунку микропланшета добавляли по 200 мкл раствора конъюгата стрептавидина с пероксидазой хрена. Оставшийся раствор конъюгата хранили в холодильнике при 4°C. Микропланшеты инкубировали 30 мин при 37°C, постоянно встряхивая, затем 3 раза промывали буфером В, используя 300 мкл на одну ячейку. Далее 2 раза промывали струей дистиллированной воды. Затем во все лунки вводили по 200 мкл раствора субстрата с красителем, 20 мин инкубировали при температуре 20°C в

затемненном месте. При этом содержимое ячеек приобретало голубую окраску. Дальнейшую реакцию останавливали путем добавления 50 мкл раствора серной кислоты. Результат исследования оценивали на фотометре для микропланшетов «Униплан», Россия (450 нм) [46].

2.3.2 Определение концентрации Д-димера в крови

С целью раннего выявления ДВС проводилось определение уровня Д-димера в крови пациентов. Специфичность и чувствительность определения Д-димера для диагностики ДВС значительно превышает таковую для традиционных тестов оценки гемостаза.

Для определения концентрации Д-димера применялся метод микролатексной агглютинации с фотометрической регистрацией реакции (иммунотурбидиметрия). Добавляли исследуемую плазму пациента, содержащую Д-димер, к реагенту. Далее измеряли увеличение оптической плотности, пропорциональной концентрации Д-димера в исследуемом образце.

У здоровых людей концентрация D-димера в крови не превышала 500 нг FEU (фибриноген эквивалентных единиц)/мл.

2.3.3 Серологическая диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*

В настоящее время серологический метод диагностики ИФА отличается недостаточной групповой специфичностью, что затрудняет дифференциацию различных видов боррелиозов, а также на фоне слабой иммуногенности боррелий имеют низкую чувствительность.

В состав диагностической тест-системы иммуного блоттинга для серологической дифференциальной диагностики боррелиоза входят

иммуносорбент с иммобилизованными на нем отдельно антигенами и/или синтетическими пептидами, относящимися к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*, конъюгата и реактивы, применяемые для выявления комплекса антиген-антитело. На иммуносорбенте дополнительно иммобилизованы вспомогательные контроли, которые представляют собой антитела к IgG человека и/или антитела к IgM человека и/или IgG человека и/или IgM человека и/или внутренний отрицательный контроль и/или маркеры границ эреев. Иммуносорбент представляет собой слайд в виде стеклянной или пластиковой основы с модифицированной поверхностью или покрытый нитроцеллюлозой. Иммуносорбент, выполненный в виде слайда, разделен на эрреи, каждый из них предназначен для анализа одного образца.

Диагностическая тест-система содержит реагенты для выявления комплекса антиген-антитело, раствор для разведения конъюгата, раствор для промывки иммуносорбента, положительный (К+) и отрицательный контрольный образец (К-). На иммуносорбент с иммобилизованными на нем отдельно антигенами, вносится раствор для разведения контрольных и исследуемых образцов, далее добавляются контрольные и исследуемые образцы, затем проводится инкубирование полученной смеси при температуре 20-42°C в течение 15-60 мин для образования комплекса антиген-антитело. Затем иммуносорбент промывается, далее на него вносится раствор конъюгата, состоящий из смеси антител к IgG и к IgM человека, модифицированных различными по спектральным характеристикам флуорофорами. Далее проводится инкубирование при температуре 20-42°C в течение 15-60 мин, иммуносорбент промывают, высушивают, затем проводят выявление образовавшегося комплекса антиген-антитело, путем оценки интенсивности сигналов флуоресценции в местах локализации того или иного антигена на иммуносорбенте.

Диагностическая тест-система включает иммуносорбент с иммобилизованными на нем отдельно диагностически значимыми антигенами и/или пептидами, относящимися к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*,

конъюгат и реагенты, необходимые для выявления комплекса антиген-антитело, а также дополнительно могут быть установлены на иммуносорбенте внутренние контроли.

2.3.4 Статистическая обработка полученных результатов

Математическая обработка части полученных данных проводилась параметрическими методами с помощью профессионального пакета Statistica 6,0. Основным методом для статистической обработки данных применялся дисперсионный анализ (ДА), суть которого заключается в оценке силы и достоверности влияния одного или нескольких контролируемых (измеряемых или хотя бы учитываемых) факторов на результативный признак [109, 131]. Классический ДА по Р. Фишеру построен на разделении *общей дисперсии* (меры варьирования) комплекса полученных данных на две составляющие *факториальную* и *случайную* и нахождении их процентной доли в общей дисперсии комплекса, коэффициента влияния фактора, обозначаемого символом η^2 и показывающим ту долю информации об изменчивости исследуемого признака, что можно объяснить влиянием данного контролируемого фактора.

В случае многофакторной модели факториальную дисперсию можно разложить на составляющие, вызванные самостоятельным влиянием каждого фактора и сочетанным действием. Более того, метод дает возможность автоматически дать оценку достоверности различия средних значений результативного признака по градациям (степеням действия) фактора при помощи специального критерия F_d . При статистической обработке данных была применена двухфакторная модель ДА, где в качестве контролируемых факторов использовали степень тяжести и период ИКБ.

В сомнительных случаях – малочисленные данные и чрезвычайно высокая (на два и более порядков) межиндивидуальная вариабельность результатов измерений - для оценки характера и значимости последовательных изменений

использовался метод непараметрического (рангового) ДА по Фридману [132]. Соответственно, для наглядного отображения его результатов использовались не средние значения и доверительные интервалы, а медианы и интерквартильный размах.

В процессе анализа данных рассматривался вопрос о согласованности последовательных изменений внутри системы интересующих нас параметров. Для этого в каждой из двух групп пациентов с разной степенью тяжести ИКБ данные отобранных нами параметров в каждом периоде ИКБ исследовались факторным анализом по способу *«главных компонент»*.

Данный анализ [48] показывает *скрытую структуру* рассматриваемого явления за счет объяснения выявленной корреляции между переменными, ограниченной числом скрытых, обычно не наблюдаемых и совершенно *независимых переменных* - главных компонент или факторов. Главным показателем считается *«собственное значение»* компоненты или фактора, которое показывает долю дисперсии исходных данных, т.е. долю информации о рассматриваемом явлении.

Продуктивность анализа оценивается долей информации одного или нескольких факторов и составляет не менее 75%. Степень детерминированности каждой переменной, выделенной из *«скрытых факторов»*, носит название *«факторной нагрузки»*. Она представляет собой коэффициент корреляции данной переменной с осью гипотетического фактора - *«главной компоненты»*. Лучший метод результатов - графическое представление распределения факторных нагрузок.

Представлял интерес рассмотреть тесноту корреляционных связей между последовательными значениями уровней цитокинов, причем как для последовательных измерений для каждого цитокина, так и между таковыми для разных цитокинов.

Для решения этой задачи оптимальным является факторный анализ. Он основан на выявлении структуры полученного массива данных за счет перехода

от разнообразия к ограниченному числу скрытых переменных - «*факторов*» (Ким, Мьюллер, 1989). Несмотря на это, факторный анализ имеет ряд ограничений, связанных с тем, что соотношение числа используемых переменных, а также объектов исследования - объем набора переменных должен быть меньше, чем число объектов, что позволяет верно оценить корреляционную связь между этими переменными.

ГЛАВА 3 КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ

3.1 Анализ заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в Республике Башкортостан

Количество регистрируемых случаев иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) в РФ с 2010 по 2017 гг. колеблется от 5,7 до 9,9 тыс. в год [104]. Заболевание чаще диагностируется на основании данных эпидемиологического анамнеза (присасывание клеща) и клинической симптоматики, которая зачастую имеет полиморфный характер, особенно безэритемные формы болезни.

Для анализа заболеваемости ИКБ в РБ использованы официальные отчетные данные Управления Роспотребнадзора по РБ.

С целью изучения региональных клинико-эпидемиологических особенностей ИКБ на территории РБ нами был analyzed характер многолетней динамики заболеваемости за 2003-2016 гг., который имел свои особенности, проявляющиеся периодическими спадами и подъемами через каждые 3-4 года, волнообразным течением, однако колебания уровня заболеваемости были умеренными.

Характер эпидемической тенденции был не выражен, поскольку в 2003-2016 гг. уровень заболеваемости в целом не превышал единицу. Среднемноголетний уровень заболеваемости составил $0,72 \pm 0,1^0/0000$, отличаясь от такового в РФ более низким значением (Рисунок 1).

В последние годы эпидемиологические проявления заболевания на территории РБ характеризовались определенной неравномерностью, случаи ИКБ зарегистрированы в 18 из 63 административных территорий РБ.

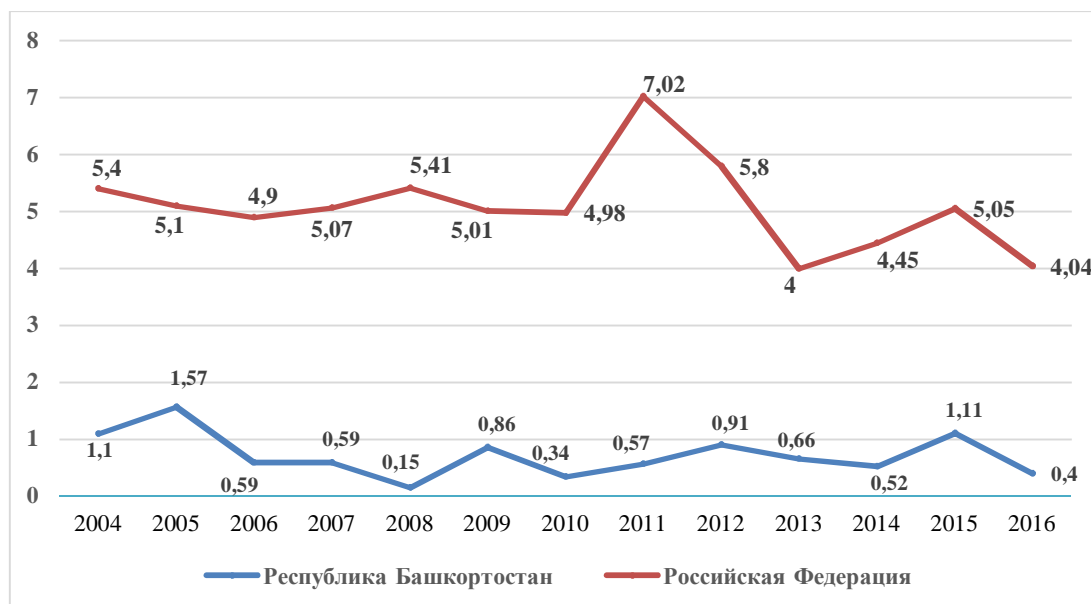


Рисунок 1 - Многолетняя динамика заболеваемости (‰) иксодовым клещевым боррелиозом в Республике Башкортостан и в Российской Федерации в 2004 - 2016 гг.

Выше среднереспубликанского показателя заболеваемость ИКБ выявлена в 3 из 6 ландшафтных зон РБ: в горно-лесной зоне – в Караидельском (26,8⁰/0000), Аскинском (5,1⁰/0000), Ишимбайском (4,28⁰/0000), Гафурийском (3,1⁰/0000) районах; северо-восточной лесостепной зоне – в Белокатайском (10,6⁰/0000), Кигинском (5,5⁰/0000), Мечетлинском (4,2⁰/0000), Дуванском (3,2⁰/0000) районах; северо-западной и прибельской лесостепной зоне – в Татышлинском (8,4⁰/0000), Бирском (5,9⁰/0000), Янаульском (4,3⁰/0000), Кушнаренковском (3,7⁰/0000) районах.

Столь выраженные отличия по уровню заболеваемости ИКБ свидетельствуют о разной степени активности эпидемического процесса, для характеристики которого необходимо учитывать данные обследования инфицированности клещей, уровень которой значительно варьирует на различных территориях [104].

Результаты исследования клещей при обращениях граждан по поводу снятия кровососущего свидетельствуют о более высоких значениях инфицированности их боррелиями (14%), по сравнению с таковой в мониторинговых точках (6,6%) природных биотопов, что требует дальнейшего

изучения. Видовое разнообразие отловленных клещей имеет свои особенности. ДНК боррелий обнаружены в двух видах клещей, собранных в природе: *Ixodes persulcatus* и *Dermacentor pictus*. На боррелии исследовано 582 экземпляра клещей, из них инфицированы – 56 (9,6%), в 2016 г. – 20 (4,3); в 2015 г. – 519 (5,0%), в 2014 г. – 400 (7,5%), в 2013 г. – 444 (6,3%).

Наиболее высокая инфицированность боррелиями клещей, отловленных на различных территориях, выявлена в северо-западной и прибельской лесостепной зоне. При этом зараженность клещей возбудителями ИКБ в Татышлинском районе оказалась максимальной – 20%, в Бирском районе составила 18% и в Уфимском - 4,2% [112].

Среди исследуемых пациентов (116 чел.) с боррелиозной инфекцией каждый четвертый (25%) проживал и был заражен в условиях горно-лесной зоны (Ишимбайский и Караидельский районы), а каждый пятый (19,2%) - в северо-восточной лесостепной зоне (Татышлинский район).

Полученные результаты определения инфицированности клещей боррелиями свидетельствуют, что РБ является территорией с высоким риском заражения для населения [112], однако низкий уровень заболеваемости не согласуется с результатами высокой инфицированности клещей, что определяет необходимость изучения клинико-эпидемиологических особенностей ИКБ в республике.

У исследуемых пациентов ИКБ выявлена четкая связь заболевания с фактом присасывания клещей в эпидемический сезон (с апреля по октябрь), при этом пик заболеваемости (85,31%) регистрировался в конце апреля, в мае (54 чел.) и в июне (45 чел.) месяце. Значительно реже наблюдались случаи присасывания клещей с развитием болезни в июле (11 чел.-9,5%), в сентябре (4 случая-3,4%) и в октябре (2 случая) месяцах. Таким образом, изучение сезонности заболеваемости у отобранных пациентов ИКБ выявило, что большинство случаев ИКБ регистрировалось в летние месяцы (94,8%), что обусловлено максимальной биологической активностью клещей в весенне-летнее время.

Инфицирование ИКБ наступало при выезде или проживании в эндемичной местности у подавляющего большинства больных боррелиозной инфекцией (92,2%), и лишь немногие (7,8%) связывали свое заболевание с профессиональной деятельностью. Следует подчеркнуть, что в 41,4% случаев (48 пациентов) нападение клещей происходило на территориях населенных пунктов, в местах постоянного проживания заболевших, что позволяет предполагать о формировании антропоургических очагов ИКБ, требующего проведения целенаправленных противоэпидемических мероприятий.

Таким образом, изучение эпидемиологических аспектов ИКБ в РБ свидетельствует о существовании природного очага боррелиозной инфекции с циклическим и сезонным характером заболеваемости, что определяет высокую медикосоциальную значимость данного заболевания в нашей республике.

3.2 Клинико-лабораторная характеристика больных иксодовым клещевым боррелиозом

В данной главе представлена клинико-лабораторная характеристика 116 пациентов легкой (42 чел.) и средней степени тяжести (74 чел.) ИКБ в совокупности без учета клинических (эритемной и безэритемной) форм болезни. Группа контроля состояла из 30 практически здоровых людей.

3.2.1 Клиническая характеристика пациентов боррелиозной инфекцией в зависимости от степени тяжести и динамики заболевания

Возраст обследованных лиц колебался от 18 до 75 лет (в среднем $47,0 \pm 16,56$ лет). При этом основная часть пациентов была представлена лицами трудоспособного возраста от 18 до 60 лет - 90 человек (77,6 %).

Распределение больных по половому признаку оказалось равноценным – 58 мужчин и 58 женщин. У 37 больных (31,9%) была выявлена сопутствующая

патология вне обострения. Среди которых регистрировались хронические холециститы и гастриты, хронические панкреатиты - у 22 (59,5%) пациентов. У 9 (24,3%) больных в анамнезе установлена патология сердечно-сосудистой системы, в единичных случаях выявлены заболевания эндокринной и мочеполовой систем (16,2%). Группы были сопоставимы по частоте в целом и по структуре сопутствующих заболеваний.

Для распределения пациентов по группам в зависимости от степени тяжести и клинической формы заболевания мы придерживались классификации ИКБ, которая приведена в клинических рекомендациях МЗ РФ от 2016 года.

При оценке степени тяжести ИКБ учитывалась выраженность основных клинических симптомов. Критериями тяжести течения ИКБ явились: совокупность клинико-лабораторных данных, включающих в себя уровень и продолжительность лихорадки, наличие и выраженность общетоксических проявлений, нарушения функций органов и систем.

Пациенты с умеренно выраженными явлениями общей интоксикации, отсутствием температурной реакции или субфебрильной температурой без нарушения функций систем органов составили группу с легким течением заболевания.

Больные с выраженными явлениями общей интоксикации, фебрильной, более продолжительной лихорадкой, с нарушениями функций систем органов составили группу со среднетяжелым течением боррелиозной инфекции.

Группа пациентов со среднетяжелым течением, которая включала больных с эритемной (56) и безэритемной (18) формами ИКБ, составила 74 человека (63,8%). Заболевание легкой степени тяжести регистрировалось примерно вдвое реже - у 42 пациентов (36,2%) и у них наблюдалась только эритемная форма болезни (Рисунок 2).

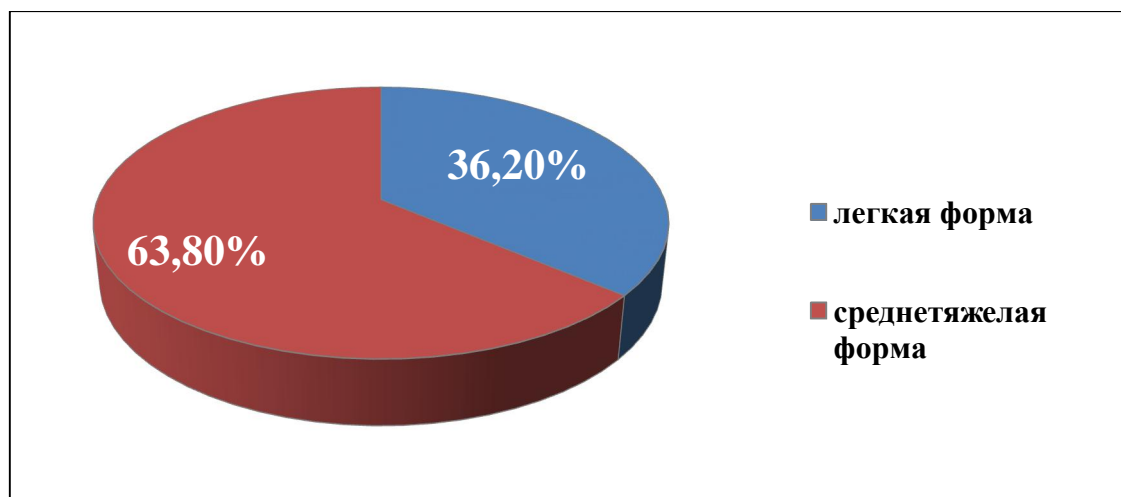


Рисунок 2 - Распределение пациентов иксодовым клещевым боррелиозом по тяжести течения заболевания

Инфицирование у проанализированной группы пациентов ИКБ было связано с пребыванием в природных очагах инфекции. При изучении эпидемиологического анамнеза у исследуемых больных выявлена четкая связь заболевания с фактом присасывания клеща в период их активности - с апреля по октябрь. У 88,6% пациентов присасывание клеща регистрировалось с мая по июль, единичные случаи заболевания наблюдались в сентябре и октябре.

На рисунке 3 видно, что присасывание клеща имело место в 96,5% случаев, причем основная масса таких случаев (68,1%) происходила в черте города. Причиной появления иксодовых клещей в черте города являются наличие устойчивых связей популяции клещей с естественной средой их обитания, занос из окружающих эндемичных территорий, формирование биотопов с подходящими условиями микроклимата.

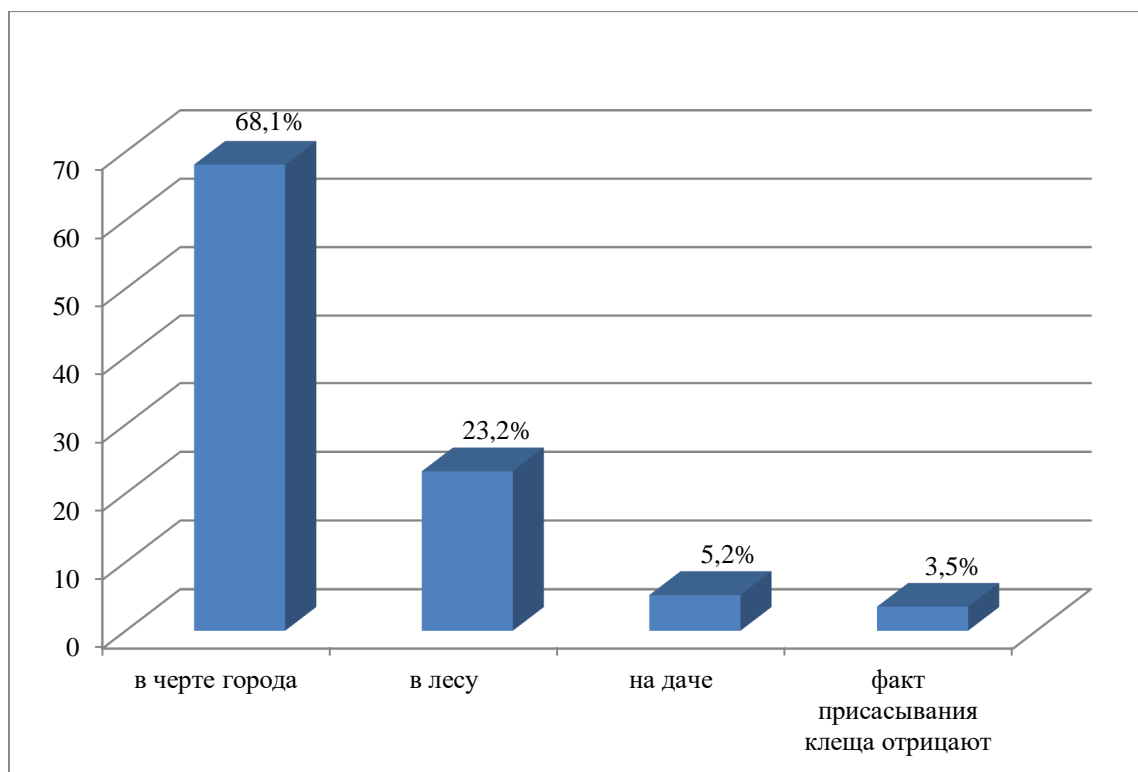


Рисунок 3 - Данные эпидемиологического анамнеза у больных боррелиозной инфекцией

Как известно, вероятность заражения ИКБ зависит от длительности присасывания клеща. У исследуемых пациентов время нахождения клеща на месте присасывания колебалось от нескольких часов до трех суток. Клещи были удалены через двое суток и более у 53% пациентов, в течение первых суток у 32% пострадавших. Следы от присасывания клеща обнаруживались в волосистой части головы и в области шеи (19,8%), на спине, на грудной клетке (46,2%) и верхних конечностях (9,6%). Реже всего клещи присасывались в области нижних конечностей (3%), наружных половых органов (2,4%).

Продолжительность инкубационного периода колебалась от одного до 45 дней. Как видно на рисунке 4, у 94 пациентов (80,7%) эти сроки не превышали 16 дней, а наиболее часто составляли от 6 до 11 дней (31,6%).

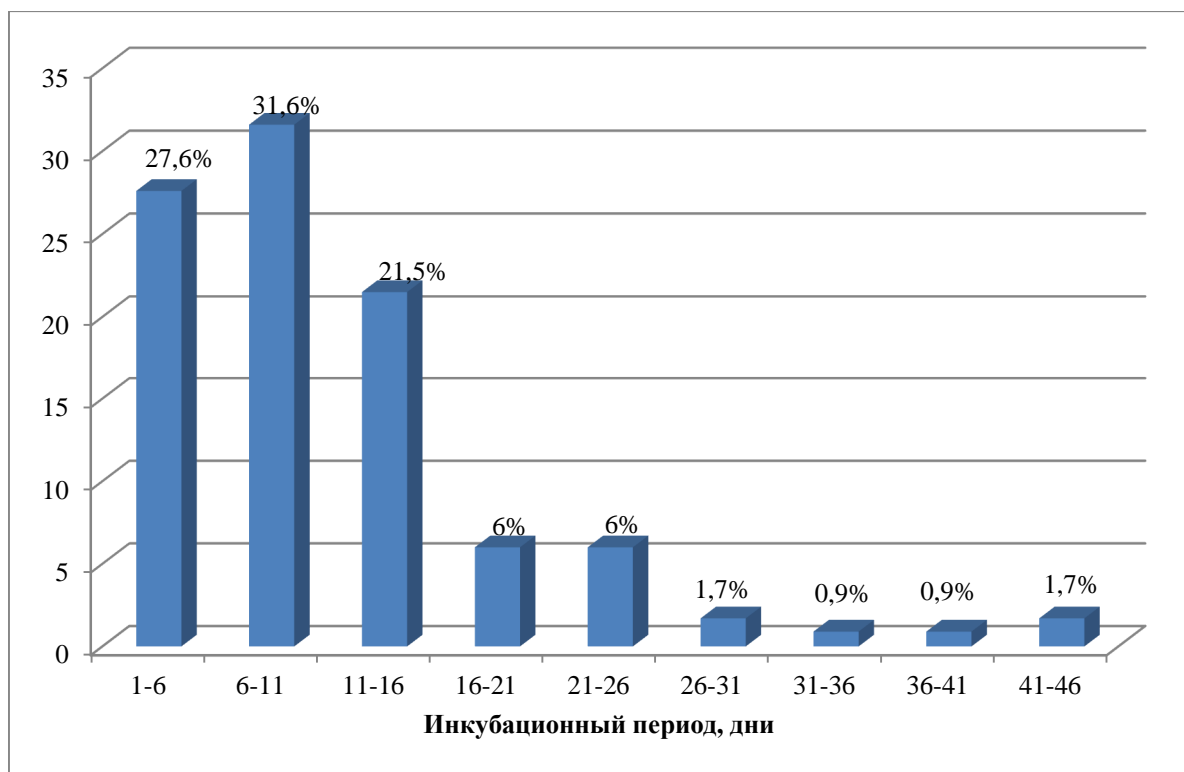


Рисунок 4 - Распределение частоты встречаемости различных сроков инкубационного периода при ИКБ. По оси абсцисс – интервальные значения инкубационного периода. По оси ординат – процентная доля этих значений

Заболевание начиналось остро, появлялись симптомы интоксикации: лихорадка, слабость, головная боль, реже выявлялись миалгии и артралгии. В начальном периоде боррелиозной инфекции в месте присасывания клеща у 98 (84,5%) пациентов на $4,3 \pm 0,28$ день болезни развивалась кольцевидная эритема в диаметре от 6 до 46 см, у 18 человек (15,5%) данный патогномичный симптом не обнаруживался, и у них была установлена безэритемная форма заболевания. У 53 пациентов (54,1 %) развитие эритемы сопровождалось зудом, жжением. Формирование и проявления кольцевидной эритемы были довольно разнообразны (Рисунок 5, 6). Элементы эритемы часто обнаруживались на волосистой части головы, спине, шее, груди, реже на голенях, в области голеностопных суставов. У одного пациента отмечалась множественная кольцевидная эритема на кожных покровах. Вторичные (дочерние) эритемы отличались меньшими размерами $1,5 \times 2,0$ (см) и отсутствием проявлений первичного аффекта.



Рисунок 5 - Кольцевидная мигрирующая эритема у больной с эритемной формой боррелиозной инфекции



Рисунок 6 - Сплошная эритема на боковой поверхности брюшной стенки у больного с иксодовым клещевым боррелиозом

У двух пациенток при случайном попадании содержимого клещей на слизистые конъюнктивы глаза во время стрижки овец через 2 недели развивалась клиника офтальмоборрелиоза, которая характеризовалась появлением выраженной пастозности и гиперемии одной половины лица, диффузного отека верхнего и нижнего века, выраженной гиперемии и отечности конъюнктивы и склеры одного глаза, регионарным лимфаденитом и лихорадкой до 37,7-38°C.

Размеры эритемы у 67 пациентов (68,4%) не превышали 10 см, а у 3 пациентов (3,1%) размеры эритемы были более 21 см в диаметре. Длительность проявлений эритемы варьировала от трех до 18 дней, при этом у большинства больных (76,5%) не превышала 6 дней после начала антибиотикотерапии.

Эритема сохранялась на коже при легкой форме $3,83 \pm 0,27$ дня, а при средней степени тяжести статистически значимо продолжительнее, в среднем $5,54 \pm 0,33$ суток ($p < 0,05$). Эритемы угасали бесследно у 57 больных (58,2%), с шелушением у 24 (24,5%) и пигментацией у 16 (16,3 %) пациентов.

У всех исследуемых больных независимо от степени тяжести и клинической формы заболевание начиналось остро.

Далее представлен сравнительный анализ выраженности и длительности основных клинических проявлений у 116 больных ИКБ в зависимости от степени тяжести, без учета клинических форм заболевания. При этом у 42 (36,2%) пациентов заболевание наблюдалось легкое и у 74 (63,8%) в среднетяжелое течение болезни (Таблица 2).

Начальный период заболевания у сравниваемых групп больных сопровождался интоксикационно-воспалительным синдромом. Наиболее часто у больных среднетяжелой формой регистрировались слабость (98,7%) и головная боль (83,8%), реже выявлялись миалгии и артралгии. Интоксикационно-воспалительный синдром статистически значимо чаще регистрировался при среднетяжелом течении болезни по сравнению с легким, так, лихорадка (в 98,7% и 61,9%, $p < 0,0001$), головная боль ($p < 0,0001$), ломота в теле ($p < 0,0001$), озноб ($p < 0,0001$). У 16 (38,1%) пациентов с легкой формой ИКБ температурной реакции

не было. При анализе клинического течения ИКБ в зависимости от степени тяжести установлено, что у пациентов со среднетяжелым течением болезни по сравнению с легким наблюдалось более частое развитие температурной реакции, сопровождавшейся ознобом, слабостью, головной болью, миалгиями.

Таблица 2 – Частота основных клинических симптомов у больных иксодовым клещевым боррелиозом различной степени тяжести течения

Клинические симптомы и синдромы	Число больных ИКБ (кол-во лиц/% от общего числа)		
	Легкая форма, n= 42	Среднетяжелая форма, n=74	Достоверность отличий – p
Повышение температуры тела	26 (61,9%)	73 (98,7%)	<0,0001
Слабость	5 (11,9%)	73 (98,7%)	<0,0001
Ломота в теле	2 (4,8%)	67 (90,5%)	<0,0001
Головная боль	14 (33,3%)	62 (83,8 %)	<0,0001
Озноб	1 (2,4%)	66(89,2%)	<0,0001
Головокружение	0 (0%)	11 (14,9%)	-
Катаральный синдром	3 (7,1%)	16 (21,6%)	<0,02
Синдром цитолиза	0 (0%)	6 (8,11%)	-
Поражения ЦНС	0 (0%)	1 (1,4%)	-
ЭКГ изменения	0 (0%)	4 (5,4%)	-
Артрамиалгический синдром	4 (9,5%)	38 (51,4%)	<0,0001
Лимфаденит	2 (4,8%)	29 (39,2%)	<0,0001

На фоне проявлений интоксикационно-воспалительного синдрома у больных с легкой и среднетяжелой формой боррелиозной инфекции регистрировались нарушения функций органов и систем.

При средней степени тяжести болезни часто встречались боли в суставах (51,4%), как правило, с первых дней заболевания в виде кратковременных болей в крупных суставах, мышцах и костях. Одним из проявлений суставного синдрома у всех больных являлись артралгии, которые по характеру напоминали реактивный артрит. Чаще всего беспокоили боли в коленных и голеностопных суставах.

Увеличение и незначительная болезненность при пальпации регионарных лимфатических узлов наблюдались у 39,2% больных со среднетяжелым течением

болезни. Катаральные явления со стороны органов дыхания отмечались у 21,6% пациентов со среднетяжелой и у 7,1% - с легкой формой ИКБ ($p < 0,02$) в виде гиперемия зева, ринита, першения в горле, сухого кашля. Со стороны легких патологии не выявлено.

Безжелтушные гепатиты отмечались у 6 человек (8,1%) при средней степени тяжести боррелиозной инфекции. При этом у 4 (3,4%) пациентов выявлено увеличение размеров печени, что было подтверждено при УЗИ ОБП.

У 6 больных с безжелтушным гепатитом в биохимических анализах крови определялось повышение уровня цитолитических ферментов (АЛТ, АСТ) в 1,5 – 3 раза (74-132 Ед/л).

Патология нервной системы была зарегистрирована у одной пациентки с безэритемной формой боррелиозной инфекции в виде развития серозного менингита на 10-й день болезни, который клинически проявлялся сильными головными болями, тошнотой, рвотой на высоте головной боли, фотофобией, гиперакузией, болезненностью глазных яблок. Выявлялась тугоподвижность затылочных мышц, симптом Кернига. В спинномозговой жидкости был лимфоцитарный плеоцитоз (цитоз 250 клеток/мкл, лимфоциты-78%) на фоне повышенного содержания белка (1,51 г/л).

По данным ЭКГ исследования у 4 больных со среднетяжелым течением боррелиозной инфекции выявлена патология сердечно-сосудистой системы (Рисунок 7). Больные жаловались на неприятные ощущения и боли в области сердца, сердцебиение, одышку при ходьбе и головокружение при перемене положения. При аускультации отмечалась кратковременная тахикардия, приглушение тонов и систолический шум на верхушке сердца, повышение артериального давления. На ЭКГ выявлялось поражение сердца гипоксического характера (уплощение зубца Т, удлинение интервала Q-T) и на фоне лечения они исчезали вместе с синдромом инфекционной интоксикации.

В анализе мочи у 8 (6,9%) пациентов отмечалась кратковременная протеинурия (0,33 г/л), что расценивалось как токсическое поражение почек.

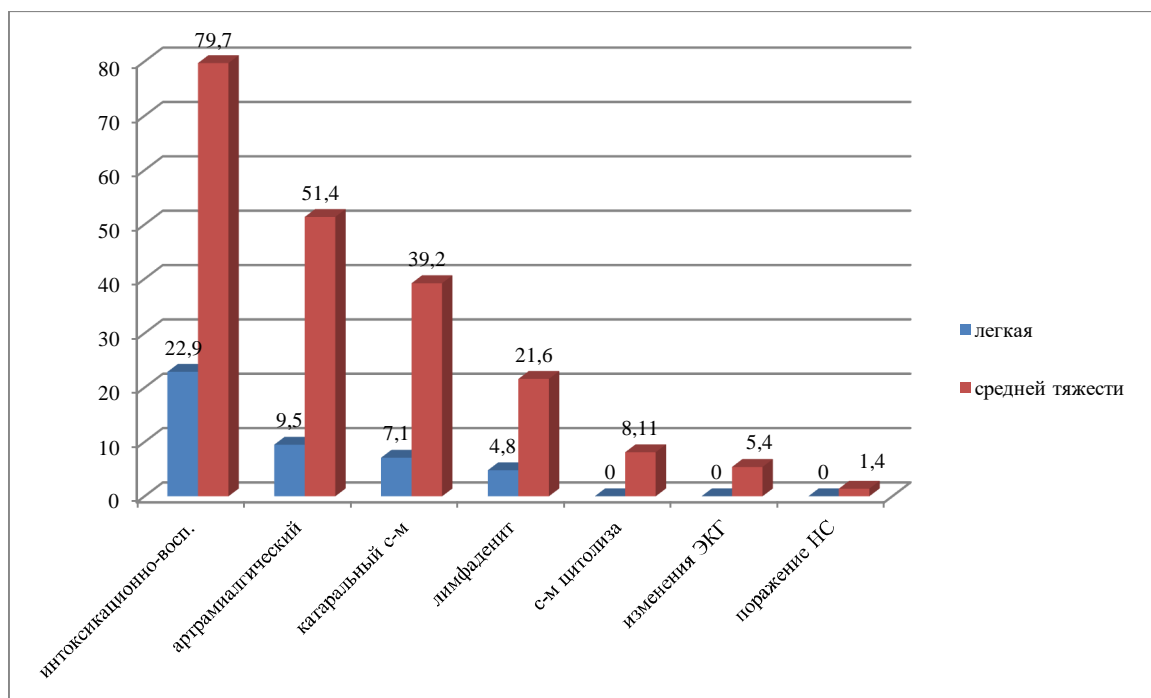


Рисунок 7 - Распределение частоты встречаемости клинических синдромов у больных с иксодовым клещевым боррелиозом

При легком течении боррелиозной инфекции поражения со стороны внутренних органов наблюдались редко, в частности, в виде катарального синдрома у 3 (7,1%) и артромиалгического синдрома у 4 (9,5%) больных.

Таблица 3 – Продолжительность симптомов болезни у пациентов боррелиозной инфекцией в зависимости от степени тяжести заболевания

Основные клинические симптомы	Продолжительность симптомов болезни, дни		Достоверность отличий - p
	Легкая форма n=42	Среднетяжелая форма n=74	
Длительность лихорадки выше 38 ⁰ C	1,40± 0,2	3,75± 0,33	p<0,01
Длительность субфебрилитета	3,4± 0,28	5,1± 0,5	p<0,05
Длительность интоксикационно-воспалительного синдрома	4,23± 0,37	5,93± 0,29	p<0,01
Длительность эритемы	3,83± 0,27	5,54± 0,33	p<0,05

При оценке степени тяжести учитывалась не только частота, но и продолжительность основных клинических проявлений ИКБ (Таблица 3).

Так, лихорадка выше 38°C и субфебрильная температура отмечалась при легком и среднетяжелом течении ИКБ, однако продолжалась статистически значимо дольше у пациентов со среднетяжелой формой болезни ($p < 0,05$ и $p < 0,001$; соответственно).

При среднетяжелой форме ИКБ статистически значимо продолжительнее сохранялись проявления интоксикационно-воспалительного синдрома ($p < 0,01$) и эритемы ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенный нами сравнительный анализ основных клинических симптомов ИКБ выявил большую частоту и продолжительность клинических проявлений при среднетяжелом течении боррелиозной инфекции по сравнению с легким течением.

3.2.2 Анализ показателей периферической крови, печеночных проб и основных показателей гемостаза у больных иксодовым клещевым боррелиозом

У пациентов ИКБ наблюдались изменения в содержании форменных элементов крови в зависимости от степени тяжести болезни (Таблица 4).

Как следует из таблицы 4, средний уровень числа эритроцитов при выписке значимо не отличался от уровня нормы ни в целом ($p > 0,99$), ни в группах больных с ИКБ легкой и средней степени тяжести ($p > 0,73$ и $p > 0,88$).

Для уровня содержания гемоглобина имело место значимое превышение нормативных значений и в целом ($p < 0,03$) и для легкой степени тяжести ($p < 0,05$), однако при средней тяжести оно оказалось незначимым ($p > 0,99$).

В количестве лейкоцитов, относительной доле гранулоцитов и лимфоцитов в крови у больных при обеих степенях тяжести ИКБ с момента поступления до выписки статистически значимых изменений не выявлено, $p > 0,45$ и $p > 0,77$; $p > 0,40$ и $p > 0,07$; $p > 0,15$ и $p > 0,54$ соответственно.

Таблица 4 – Клинико-лабораторные показатели крови у больных иксодовым клещевым боррелиозом легкой и средней степени тяжести

Показатели норма	Степень тяжести	N	Поступление	Выписка
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ 4,5 (4,3–4,8)	Легкая	42	4,30 \pm 0,07	4,40 \pm 0,05
	Средняя	74	4,46 \pm 0,06	4,45 \pm 0,05
Гемоглобин, г/л 140,0(130-150)	Легкая	42	134,4 \pm 1,65	139,3 \pm 1,37
	Средняя	74	135,2 \pm 1,63	138,5 \pm 1,44
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ 7,0 (5,5–8,5)	Легкая	42	6,7 \pm 0,30	6,5 \pm 0,21
	Средняя	74	7,4 \pm 0,33	7,3 \pm 0,29
Гранулоциты, % (50-70)	Легкая	42	66,8 \pm 1,26	65,8 \pm 0,45
	Средняя	74	63,5 \pm 1,46	65,7 \pm 0,43
Лимфоциты, % (17-30)	Легкая	42	26,6 \pm 1,29	28,4 \pm 0,51
	Средняя	74	26,8 \pm 1,32	27,5 \pm 0,44
Моноциты, % (5-8)	Легкая	42	6,2 \pm 0,42	5,7 \pm 0,29
	Средняя	74	**10,1 \pm 0,68	*6,8 \pm 0,30**
СОЭ (мм/ч) 10 (5-15)	Легкая	42	12,7 \pm 1,45	10,3 \pm 0,91
	Средняя	74	12,4 \pm 1,51	9,9 \pm 0,76*
Примечание: * отмечены значения, достоверно отличающиеся между легкой и среднетяжелой формой ИКБ при * $p < 0,05$ и при ** $p < 0,01$; между значениями при поступлении и при выписке, $p < 0,05$ *; при $p < 0,01$ **.				

В зависимости от степени тяжести определялись значительно повышенные значения относительного числа моноцитов в периферической крови при ИКБ средней степени тяжести как в разгар болезни, так и к моменту выписки из стационара, а также уровень моноцитов снижался в динамике болезни при среднетяжелом течении ИКБ, $p < 0,0001$.

После выписки из стационара показатели моноцитов в периферической крови у пациентов с легкой и средней степенью тяжести болезни не отличались от значений нормы, $p > 0,19$ и $p > 0,87$ соответственно. Однако при легкой степени тяжести среднее число моноцитов после выписки оказалось значимо ниже, чем в группе контроля, $p < 0,03$. Средний уровень СОЭ при выписке не отличался от нормативного уровня ни в целом ($p > 0,67$), ни в группах с ИКБ легкой и средней степени тяжести ($p > 0,05$ и $p > 0,02$ соответственно).

При изучении показателей печеночных проб выявлено сравнительное повышение уровня общего билирубина при средней степени тяжести ИКБ к моменту выписки из стационара по сравнению с группой контроля, $p < 0,0001$, в то же время эти показатели оставались в пределах значений нормы (Таблица 5).

Таблица 5 – Показатели функциональных печеночных проб у пациентов иксодовым клещевым боррелиозом легкой и средней степени тяжести

Показатели норма	Степень тяжести	N	Поступление	Выписка	Достоверность отличий - p
Билирубин, мкмоль/л	Легкая	42	13,3±1,42	14,6±0,31	>0,30
	Средняя	74	11,4±0,48	14,2±0,35	<0,0001
АЛТ, Ед/л (35-40)	Легкая	42	22,5±1,57	23,7±0,89	>0,30
	Средняя	74	29,1±0,76	27,5±1,38	>0,19
АСТ, Ед/л (35-40)	Легкая	42	22,9±1,48	17,5±0,62	<0,0003
	Средняя	74	28,7±2,55	19,6±0,71	<0,0002

Средний уровень АЛТ при выписке не отличался от уровня группы контроля у пациентов с ИКБ легкой и средней степени тяжести ($p > 0,30$ и $p > 0,19$ соответственно). Для показателей АСТ имело место значимое снижение их среднего уровня по отношению к показателям группы контроля при обеих степенях тяжести болезни ($p < 0,0003$ и $p < 0,0002$ соответственно).

При изучении некоторых параметров гемостаза в зависимости от степени тяжести боррелиозной инфекции у пациентов со среднетяжелым течением болезни по сравнению с легким определялись значимо низкие показатели тромбоцитов в крови при поступлении в стационар ($p < 0,05$) и их количество у больных данной группы значительно повышалось к периоду ранней реконвалесценции с $170,2 \pm 2,43 \times 10^9/\text{л}$ до $239,7 \pm 5,51 \pm 7,76 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$ (Таблица 6).

Регистрировалась некоторая активизация прокоагулянтного звена гемостаза с сохранением в разгар болезни и в периоде реконвалесценции нормального

уровня фибриногена и протромбинового времени как при легкой, так и при среднетяжелой форме боррелиозной инфекции ($p > 0,40$ и $p > 0,5$ соответственно), достоверным удлинением АЧТВ и ТВ в острой стадии болезни средней степени тяжести и достижением значений нормы в стадии выздоровления ($p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно).

Таблица 6 – Некоторые показатели гемостаза у больных иксодовым клещевым боррелиозом легкой и средней степени тяжести

Показатели норма	Степень тяжести	N	Поступление	Выписка	Достоверность отличий - p
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ 270,0 (205-335)	Легкая	42	224,3 \pm 9,18	244,0 \pm 7,61	$> 0,05$
	Средняя	74	*170,2 \pm 2,43	239,7 \pm 5,51**	$< 0,001$
Фибриноген, г/л (2-4)	Легкая	42	3,38 \pm 0,35	3,31 \pm 0,52	$> 0,47$
	Средняя	74	2,97 \pm 0,68	3,22 \pm 0,47	$> 0,40$
АЧТВ, сек (22,5-35,5)	Легкая	42	30,0 \pm 0,91	28,5 \pm 1,45	$> 0,1$
	Средняя	74	32,6 \pm 1,29	28,6 \pm 1,20	$< 0,05$
ТВ, сек (14-21)	Легкая	42	15,5 \pm 0,55	14,6 \pm 0,47	$> 0,1$
	Средняя	74	16,6 \pm 0,82	13,8 \pm 0,83	$< 0,05$
ПТВ, сек (11-15)	Легкая	42	14,0 \pm 0,74	14,6 \pm 0,64	$> 0,1$
	Средняя	74	14,3 \pm 0,61	14,6 \pm 0,87	$> 0,1$
Примечание: *отмечены значения, достоверно отличающиеся между легкой и среднетяжелой формой ИКБ при * $p < 0,05$ и при ** $p < 0,01$; между значениями при поступлении и при выписке, $p < 0,05$ *; при $p < 0,01$ **.					

Выявленные изменения в гемокоагуляционном звене свертывающей системы могут свидетельствовать о развитии латентного ДВС синдрома, поскольку клинических проявлений геморрагического синдрома у пациентов со среднетяжелой формой болезни не было.

С целью получения более полного представления о динамике изменений лабораторных показателей пациентов, перенесших ИКБ, мы предприняли попытку оценить и сравнить эти показатели не только до и после лечения (в периоде разгара и ранней реконвалесценции), но и в катамнезе, в периоде поздней реконвалесценции через три и шесть месяцев после завершения лечения.

Как показано на рисунке 8, зависимость среднего уровня числа лейкоцитов от сроков наблюдения оказалась слабой, но статистически значимой ($\eta^2=14\%$, $F=3,04$, $p<0,04$). Средний уровень числа лейкоцитов практически одинаков при поступлении и выписке ($6,77 \pm 0,30 \times 10^9/\text{л}$ и $6,66 \pm 0,21 \times 10^9/\text{л}$, $p>0,80$), статистически значимо ($p<0,03$) снизился до $5,70 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$ и $5,77 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$ ($p>0,89$) к трем месяцам и к полугоду после завершения лечения. Эти значения совпадали со средним уровнем числа лейкоцитов в группе контроля ($5,49 \pm 0,15 \times 10^9/\text{л}$) и значимо не отличались ($p>0,56$).

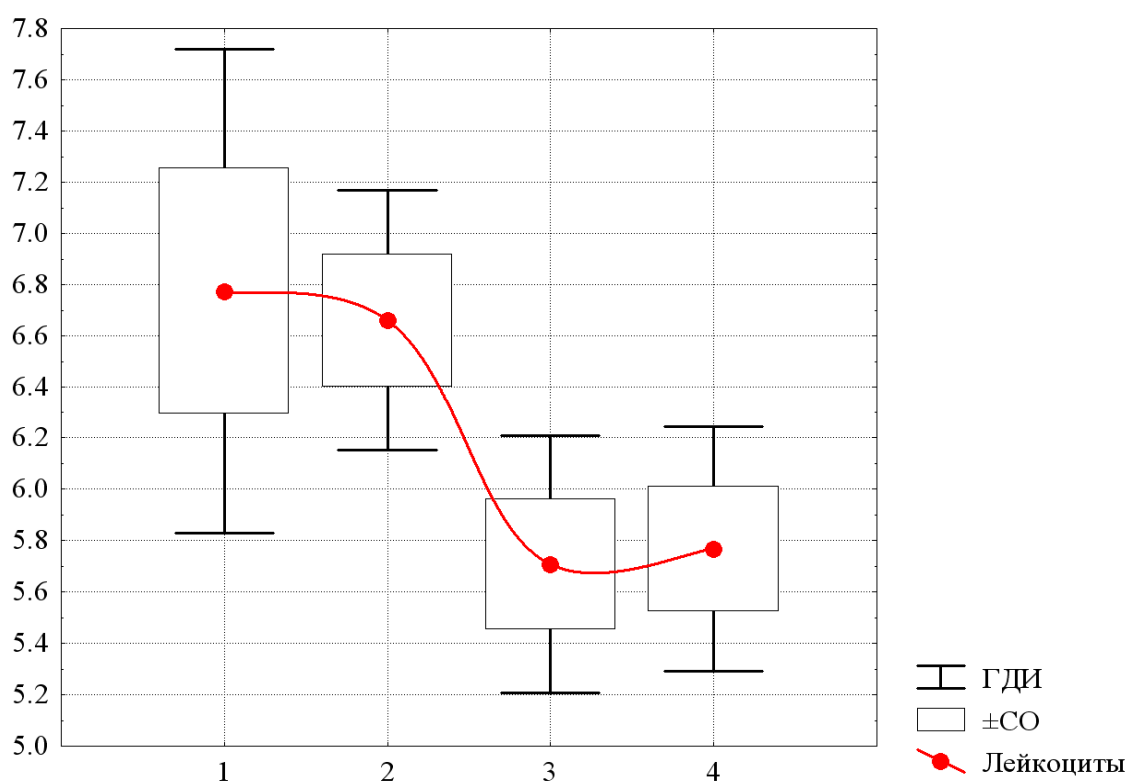


Рисунок 8 - Последовательные изменения среднего уровня числа лейкоцитов у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ИКБ. По оси абсцисс – периоды наблюдения: 1 – при поступлении, 2 – при выписке, 3 – через три месяца и 4 – через шесть месяцев диспансерного наблюдения. По оси ординат – средний уровень числа лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$ с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Зависимость вариаций относительной доли гранулоцитов от периода наблюдения оказалась незначимой по обоим критериям ($F=1,9$; $p>0,13$; $\chi^2=4,5$, $p>0,21$), что позволит свести их к среднему уровню $65 \pm 6\%$. Незначимость этой

зависимости обусловлена тем, что индивидуальные варианты таких последовательных изменений оказались крайне разнообразными – коэффициент конкордации 0,09.

Однако в группе пациентов с ИКБ легкой степени тяжести применение непараметрического ДА по методу Фридмана показало, что в данном случае зависимость последовательных уровней доли гранулоцитов от этапов наблюдения оказалась статистически значимой – $\chi^2=4,5$; $p<0,01$; причем индивидуальные показатели изменений этого параметра оказались достаточно сходными – коэффициент конкордации 0,6.

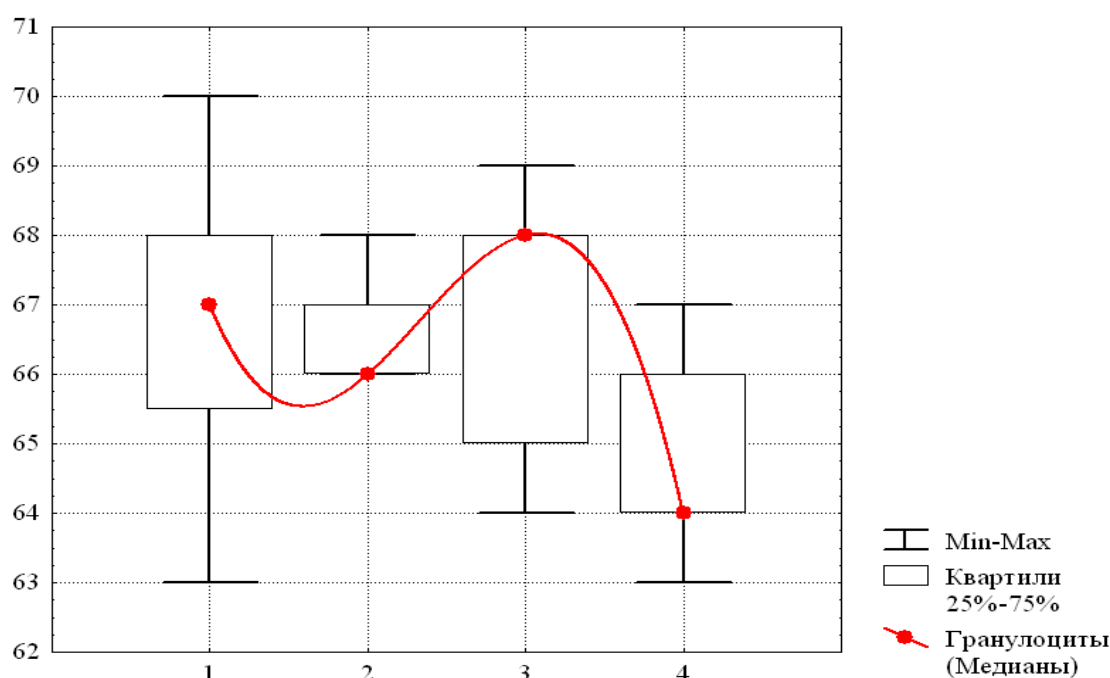


Рисунок 9 - Последовательные изменения числа гранулоцитов в группе пациентов с ИКБ легкой степени тяжести. По оси абсцисс – периоды наблюдения: 1 – при поступлении, 2 – при выписке, 3 – через три месяца и 4 – через шесть месяцев диспансерного наблюдения. По оси ординат – доля гранулоцитов %

Как видно на рисунке 9, в динамике болезни с момента поступления в стационар до трех месяцев после выписки количество гранулоцитов колеблется в пределах нормы, хотя проверка критерием Уилкоксона показала, что сдвиги медиан статистически незначимы ($Z=1,4$; $p>0,13$).

Однако к полугоду после выписки число гранулоцитов статистически значимо ($Z=2,8$, $p<0,01$) снижается. В группе пациентов с ИКБ средней степени тяжести последовательные вариации доли гранулоцитов оказались статистически незначимыми и хаотичными – $\chi^2=4,2$; $p>0,23$; коэффициент конкордации 0,14.

В целом, как и в случае с уровнем лейкоцитов, при поступлении верхняя граница нормы была превышена в двух случаях из 16 (12,5%), но по завершении лечения и далее все 100% значений числа гранулоцитов варьировали в пределах показателей группы контроля.

Зависимость относительной доли лимфоцитов от периода наблюдения также оказалась статистически незначимой по обоим критериям – $F=0,99$; $p>0,40$; $\chi^2=4,1$; $p>0,25$, а индивидуальные профили последовательных уровней этого параметра оказались абсолютно несхожими – коэффициент конкордации 0,04. В группах пациентов с ИКБ легкой и средней степени тяжести последовательные изменения данного параметра также оказались статистически незначимыми – $\chi^2=6,4$; $p>0,09$ и $\chi^2=1,3$; $p>0,73$ соответственно.

Что касается последовательных изменений числа моноцитов, то здесь применение параметрических и непараметрических критериев дало неоднозначный результат (Рисунок 10).

Параметрический ДА показал, что средний уровень числа моноцитов значимо и достаточно отчетливо зависит от периода наблюдения: $\eta^2=16\%$, $F=3,9$; $p<0,02$. Эта зависимость выглядит как поэтапное снижение среднего числа моноцитов от поступления больного в стационар, до полугода после выписки.

Средний уровень числа моноцитов значимо ($p<0,04$) снижается к моменту выписки, далее сохраняется на стабильном уровне до трех месяцев после выписки и повторно значимо снижается по отношению к исходному уровню при поступлении ($p<0,002$) к полугоду после выписки.

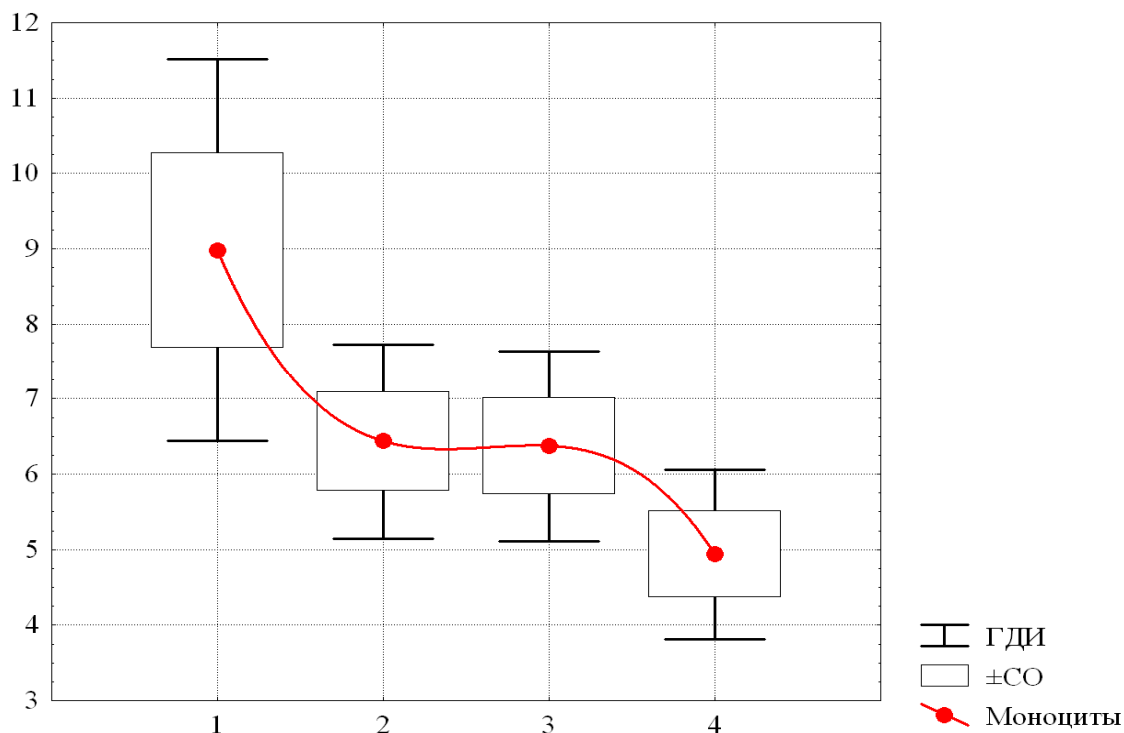


Рисунок 10 - Последовательные изменения среднего уровня числа моноцитов у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ИКБ. По оси абсцисс – периоды наблюдения: 1– при поступлении, 2 – при выписке, 3 – через три месяца и 4 – через шесть месяцев диспансерного наблюдения. По оси ординат – средний уровень числа моноцитов % с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Тем не менее, критерий Уилкоксона показал, что различие между числом моноцитов при поступлении (границы вариации 2 -20%, медиана 6) и через полгода после выписки (границы вариации 2 -10%, медиана 4) является статистически значимым: $Z=2,3$; $p<0,03$. То есть, в принципе тенденция к снижению числа моноцитов имеет место, но в отдаленный период после завершения лечения, и проявляется очень неотчетливо, нерельефно в силу особенностей данной случайной величины.

В целом по группе изменения количества тромбоцитов по данным параметрического ДА оказались значимо связанными с периодами наблюдения ($F=6,7$, $p<0,0006$) (Рисунок 11).

При этом среднее число тромбоцитов после выписки оказалось значимо выше, чем при поступлении ($256,3 \times 10^9/\text{л} \pm 4,04 \times 10^9/\text{л}$ против $194,7 \times 10^9/\text{л} \pm$

$3,86 \times 10^9/\text{л}$), а также к трем месяцам и к полугоду после выписки $228,3 \times 10^9/\text{л} \pm 2,93 \times 10^9$ и $240,1 \times 10^9 \pm 3,14 \times 10^9/\text{л}$ соответственно). Хотя, как видно, численность тромбоцитов в отдаленные сроки оказалась несколько ниже, чем при выписке, однако различия между этими тремя значениями были статистически незначимыми ($p > 0,05 \div > 0,40$).

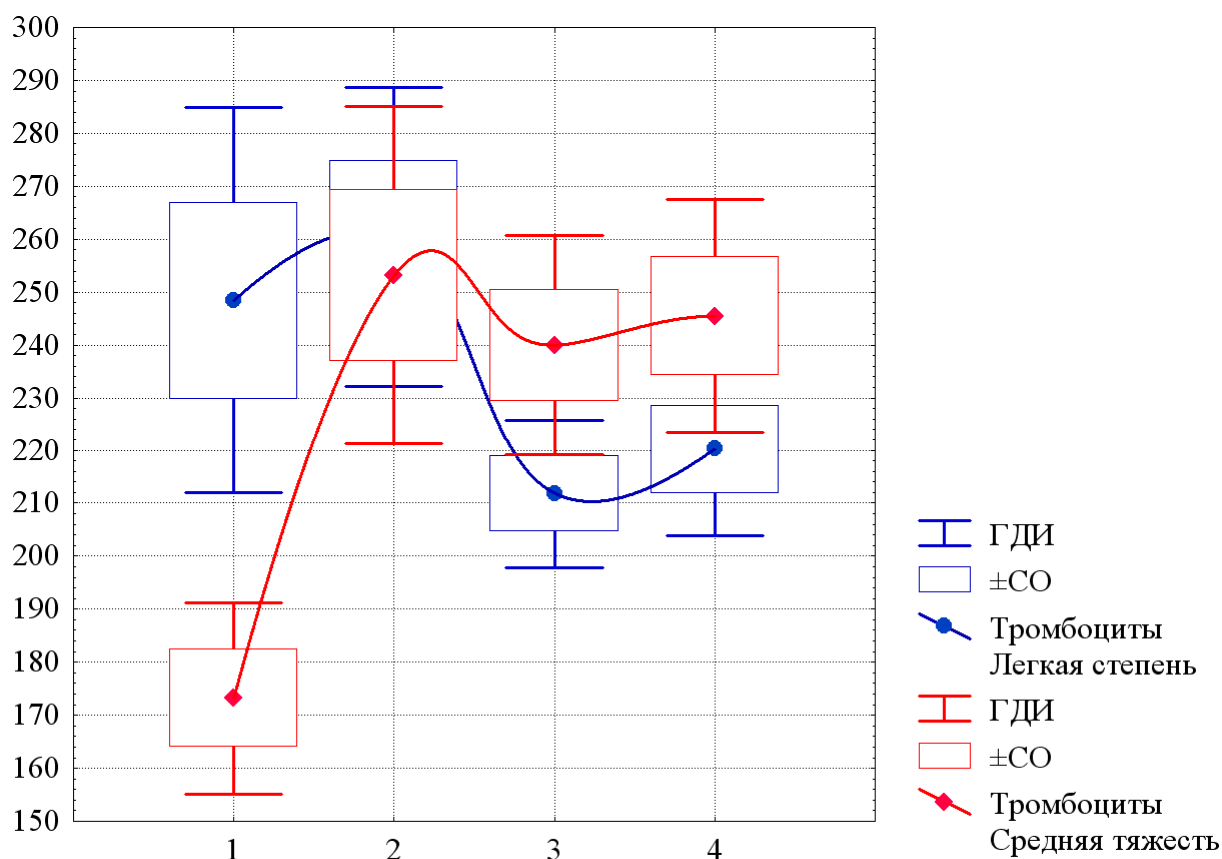


Рисунок 11 - Последовательные изменения среднего уровня числа тромбоцитов у пациентов с легкой и средней степенью тяжести ИКБ. По оси абсцисс – периоды наблюдения: 1– при поступлении, 2 – при выписке, 3 – через три месяца и 4 – через шесть месяцев диспансерного наблюдения. По оси ординат – средний уровень числа тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$ с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Как видно на рисунке 11, динамика последовательных изменений числа тромбоцитов в группах пациентов ИКБ легкой и средней степени тяжести существенно отличается.

К моменту выписки количество тромбоцитов у больных с легкой степенью тяжести незначительно увеличилось с $248,4 \pm 6,42 \times 10^9/\text{л}$ до $260,4 \pm 4,97 \times 10^9/\text{л}$,

$p > 0,53$; через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара отмечалось статистически значимое снижение содержания клеток до $211,8 \pm 2,45 \times 10^9/\text{л}$ и $220,2 \pm 2,9 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$ и $p < 0,02$) соответственно, в то же время их колебания не выходили за пределы вариаций нормы.

Непараметрический ДА анализ по Фридману показал, что данная тенденция в уровне тромбоцитов в динамике болезни в целом оказалась статистически значимой ($\chi^2 = 11,5$; $p < 0,01$).

Как видно на рисунке 11, у больных боррелиозной инфекцией среднетяжелого течения количество тромбоцитов в разгар болезни статистически значимо меньше, чем у пациентов легкой степени тяжести, но к моменту выписки значительно возрастает с $173,2 \pm 3,39 \times 10^9/\text{л}$ до $253,2 \pm 5,97 \pm \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,0001$. В 3 и 6 месяцу диспансерного наблюдения колебания численности тромбоцитов оставались в пределах показателей группы контроля, составляя $239,3 \pm 3,79 \times 10^9/\text{л}$ и $245,5 \pm 4,14 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, различия между ними оказались статистически совершенно незначимыми ($p > 0,44 \div 0,74$). Достоверность этой тенденции в целом подтвердилась как результатами параметрического, так и непараметрического анализа ($F = 9,2$, $p < 0,0002$ и $\chi^2 = 18,5$, $p < 0,0005$). Т.е. в этой группе действительно имеет место отчетливый рост числа тромбоцитов в процессе лечения и в периоде поздней реконвалесценции.

Для иллюстрации клинико-лабораторных особенностей эритемной формы ИКБ приводим следующее клиническое наблюдение.

Под нашим наблюдением летом 2015 г. находились две пациентки, 1978 и 1965 г.р., с диагнозом: Иксодовый клещевой офтальмоборрелиоз. Одна из больных находилась на стационарном лечении в инфекционном отделении ГБУЗ Ишимбайская районная больница в мае месяце, вторая лечилась в амбулаторных условиях под наблюдением врача-инфекциониста КИЗ ГБУЗ Белебеевская городская поликлиника в июне 2015 г. Клинико-эпидемиологические проявления заболевания в обоих случаях были сходными, поэтому их характеристика представлена вместе.

Заболевание началось остро, появились познабливание, повышение температуры до субфебрильных цифр, выраженный отек и покраснение глаза, куда попало содержимое клеща, гиперемия верхней половины лица, общая слабость, ломота в теле. На 3-й день болезни пациентки обратились к врачу с жалобами на лихорадку до 37,5-37,7°C, отечность и гиперемию одного глаза и половины лица, ухудшение зрения на этот глаз, слезотечение, недомогание, ломоту во всем теле, головные боли, тошноту.

Из эпидемиологического анамнеза выяснилось, что за 12 и 14 дней до заболевания при стрижке овец в их шерсти находили клещей, и при случайном раздавливании содержимое клеща попало в один глаз. Сразу после случившегося обе женщины промывали глаза теплой кипяченой водой. За медицинской помощью не обращались и клещи на ИКБ и клещевой энцефалит (КЭ) не были исследованы. Спустя 12 и 14 дней после попадания содержимого клеща на слизистую конъюнктив развивалась клиника ИКБ.

При первичном объективном обследовании состояние больных оценивалось как средней степени тяжести. Температура тела была повышена до 37,5–37,7°C, отмечалась выраженная отечность и гиперемия одной половины лица, диффузный отек верхнего и нижнего века, выраженная гиперемия и отечность конъюнктивы и склеры одного глаза. Развивался регионарный лимфаденит (были увеличены заднешейные и углочелюстные лимфоузлы в диаметре до 2×2 см). Определялась гиперемия слизистой мягкого неба. Со стороны сердца приглушенность тонов сердца, ритм правильный. Печень и селезенка не увеличены, менингеальные знаки не выявлялись.

Больным назначено комплексное обследование, включавшее общеклинические, биохимические анализы, ЭКГ и исследование крови методом ИФА на клещевой энцефалит и клещевой боррелиоз, анаплазмоз и эрлихиоз.

В общем анализе крови при обращении в поликлинику и поступлении в стационар выявлен нормоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево и моноцитоз, нормальное СОЭ (5,9 и 6,6 ×10⁹/л; палочкоядерные нейтрофилы - 5% и 6%,

сегментоядерные нейтрофилы- 46%, лимфоциты-35%, моноциты-10%, СОЭ - 14 мм/ч). В анализе мочи – протеинурия до 0,33 г/л, удельная плотность 1016 и 1018, в осадке мочи единичные (3-4 в поле зрения) эритроциты и лейкоциты (протеинурия). В биохимических анализах крови уровни билирубина, его фракций, АЛТ, АСТ в пределах нормы. У первой пациентки на ЭКГ выявлены изменения в проводящей системе сердца - ритм синусовый, ЧСС – 60 ударов в минуту, нарушение процессов реполяризации боковых отделов левого желудочка, в анамнезе указаний на патологию со стороны сердца ранее не было.

Диагноз верифицирован в ИФА выявлением IgM к боррелиям в диагностическом титре у первой больной в первой пробе сыворотки крови, через 12 дней (во второй сыворотке крови) выявлены как IgM, так и IgG к боррелиям. У второй больной в парных сыворотках с интервалом 12 дней антитела класса IgM к боррелиям не выявлены. Результаты исследования парных сывороток в ИФА на клещевой энцефалит в обоих случаях были отрицательными.

При первичном обращении на основании клинико-эпидемиологических данных был поставлен клинический диагноз: Иксодовый клещевой боррелиоз, I стадия, эритемная форма. В одном случае в первые 2 недели от начала заболевания диагноз подтвержден в ИФА, в другом – нет, однако, следует отметить, что согласно методическим документам Федерального Центра по клещевым боррелиозам, при эритемной форме болезни правомочен клинико-эпидемиологический диагноз.

Пациенткам назначалась антибактериальная терапия: цефтриаксон по 1 г.×2 раза в день в мышцу в течение 10 дней (в стационаре) и доксициклин по 0,1×2 раза в день 10 дней (амбулаторно), антигистаминные препараты (супрастин, диазолин). Первая больная в условиях стационара получала инфузионную дезинтоксикационную терапию, кардиоцитопротекторы в первые 7 дней (глюкозо-солевые растворы, панангин, милдронат). В слизистую конъюнктивы местно назначались водный раствор антибиотиков, глазная тетрациклиновая мазь, раствор альбуцида. На фоне проводимой терапии

постепенно нормализовалась температура (субфебрилитет сохранялся 4 и 5 дней), отек, эритема на лице, гиперемия слизистой конъюнктив исчезли через 7 и 8 дней, слабость, недомогание - через 8 и 9 дней от начала комплексного лечения.

В контрольных анализах (ОАК, биохимический анализ крови) перед выпиской на работу патологических изменений не было, на ЭКГ у первой пациентки изменения в проводящей системе не регистрировались. Реконвалесценты ИКБ выписаны в удовлетворительном состоянии с рекомендацией обязательного дальнейшего диспансерного наблюдения в течение 12 месяцев.

Приведенный клинический пример отражает характерные для эритемной формы болезни проявления в виде острого начала, развития эритемы, интоксикационно-воспалительного синдрома и регионарного лимфаденита.

3.3 Клинико-лабораторная характеристика эритемных и безэритемных форм иксодового клещевого боррелиоза

У исследуемых больных безэритемная форма ИКБ протекала в среднетяжелой форме. Поэтому сравнительная характеристика двух клинических вариантов течения болезни проводилась у 56 пациентов (75,7%) с эритемной и у 18 (24,3%) – с безэритемной формой боррелиозной инфекции среднетяжелого течения.

3.3.1 Клинические особенности эритемных и безэритемных форм иксодового клещевого боррелиоза

Отсутствие кольцевидной эритемы у части пациентов свидетельствует о том, что эритема не абсолютный клинический признак, и указывает на необходимость разработки критериев диагностического поиска и определения терапевтической тактики. У исследуемых больных с безэритемной формой

заболевания, длительность нахождения клеща на месте присасывания колебалась от нескольких часов до трех суток. Клещи были удалены через двое суток и более у 11 (84,6%) пациентов, в течение первых суток у 2 (15,4%) пострадавших. Факт присасывания клеща отмечен у 13 больных (72,2%), причем у 9 пациентов (69,2%) случаев присасывание клещей происходило в черте города, а 5 человек (27,8%) отрицали присасывание клещей.

При безэритемной форме ИКБ место присасывания клеща представляло узелок диаметром 2-4 мм покрытый корочкой. По периферии узелок был окружен кольцом гиперемии диаметром не более 9 мм у 4 (30,7%) пациентов и реже развивался регионарный лимфаденит.

Далее представлен сравнительный анализ основных клинических симптомов у 56 больных с эритемной и 18 - с безэритемной формой ИКБ среднетяжелого течения (Таблица 7).

Таблица 7 – Основные клинические проявления иксодового клещевого боррелиоза средней степени тяжести в зависимости от клинической формы

Клинические симптомы и синдромы	Число больных (кол-во лиц /% от общего числа)		
	Эритемная форма, n=56	Безэритемная форма, n=18	Достоверность отличий - p
Повышение температуры тела	38 (67,8%)	18 (100,0%)	<0,0001
Слабость	47 (83,9%)	18 (100,0%)	<0,0001
Ломота в теле	32(57,1%)	18 (100,0%)	<0,0001
Головная боль	7 (33,3%)	13 (72,3%)	<0,0001
Озноб	33 (58,9%)	14(77,8%)	<0,0001
Головокружение	0 (0%)	7 (38,9%)	-
Катаральный синдром	4 (7,2%)	10 (55,6%)	<0,0001
Синдром цитолиза	2 (3,6%)	4 (22,2%)	<0,0001
Поражения ЦНС	0 (0%)	1 (5,6%)	-
ЭКГ изменения	1 (1,8%)	3 (16,7%)	<0,0001
Артрамиалгический синдром	17 (30,3%)	9 (50%)	<0,01
Лимфаденит	21 (37,5%)	5 (27,7%)	≥0,05

Во всех случаях заболевание начиналось остро. Инкубационный период при безэритемной форме ИКБ был существенно дольше и в среднем составил $12,6 \pm 2,03$ суток, при эритемной форме - $7,5 \pm 0,79$ дней, $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 7, лихорадочный период заболевания у всех наблюдаемых больных сопровождался интоксикационно-воспалительным синдромом, который при безэритемной форме ИКБ статистически значимо чаще по сравнению с эритемной формой болезни проявлялся лихорадкой (100%, $p < 0,0001$), головной болью (72,3%, $p < 0,0001$), ломотой в теле (100%, $p < 0,0001$), ознобом (77,8%, $p < 0,0001$) и большей частотой отмечались органные поражения.

При сравнительном анализе продолжительности основных клинических проявлений ИКБ в зависимости от клинической формы болезни выявлены различия (Таблица 8). У пациентов с безэритемной формой ИКБ продолжительность фебрильной лихорадки составила в среднем $8,1 \pm 1,18$ суток, субфебрильной температуры - $7,25 \pm 0,67$ суток.

Таблица 8 – Продолжительность симптомов болезни у пациентов эритемной и безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза

Основные клинические симптомы	Продолжительность симптомов болезни, дни		Достоверность отличий p
	Эритемная форма n=56	Безэритемная форма n=18	
Длительность лихорадки выше 38 ⁰ С	$3,68 \pm 0,25$	$8,1 \pm 1,18$	$p < 0,05$
Длительность субфебрилитета	$5,52 \pm 0,41$	$7,25 \pm 0,67$	$p < 0,05$
Длительность интоксикационно - воспалительного синдрома	$5,93 \pm 0,22$	$8,39 \pm 1,11$	$p < 0,01$
Длительность инкубационного периода	$7,47 \pm 0,79$	$12,61 \pm 2,03$	$p < 0,05$

Лихорадка выше 38° С и субфебрильная температура продолжалась статистически значимо дольше у пациентов с безэритемной по сравнению с эритемной формой болезни, $p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно. При безэритемной форме боррелиозной инфекции по сравнению с эритемной статистически значимо

дольше оказалась продолжительность инкубационного периода ($p < 0,05$) и интоксикационно-воспалительного синдрома ($p < 0,01$).

Таким образом, сравнительный анализ частоты и продолжительности симптомов интоксикационно-воспалительного синдрома при эритемной и безэритемной форме ИКБ среднетяжелого течения выявил статистически значимые различия, свидетельствующие о более тяжелом течении безэритемной формы болезни.

Органная патология при ИКБ включала поражение опорно-двигательного аппарата, печени, сердечнососудистой систем и нервной систем (Таблица 7, Рисунок 12). У больных эритемной и безэритемной формами боррелиозной инфекции на фоне интоксикационно-воспалительного синдрома возникали нарушения функций органов и систем. У 9 пациентов при безэритемном варианте болезни, в 1,5 раза чаще, чем при эритемной форме, регистрировались боли в коленных и голеностопных суставах с первых дней, они были кратковременными, по характеру напоминали реактивный артрит.

У пяти больных с безэритемной формой болезни выявлен регионарный лимфаденит (27,7%), а при эритемной форме значительно чаще - у одной трети пациентов (37,5%; $p > 0,05$), увеличенные лимфоузлы были незначительно болезненны при пальпации. Катаральные явления отмечались более чем у половины пациентов с безэритемной формой (55,6%, $p < 0,0001$) и лишь у единичных больных с эритемной формой болезни (7,2%) в виде гиперемии слизистой ротоглотки, ринита, першения в горле, сухого кашля. Со стороны легких патологии не было выявлено.

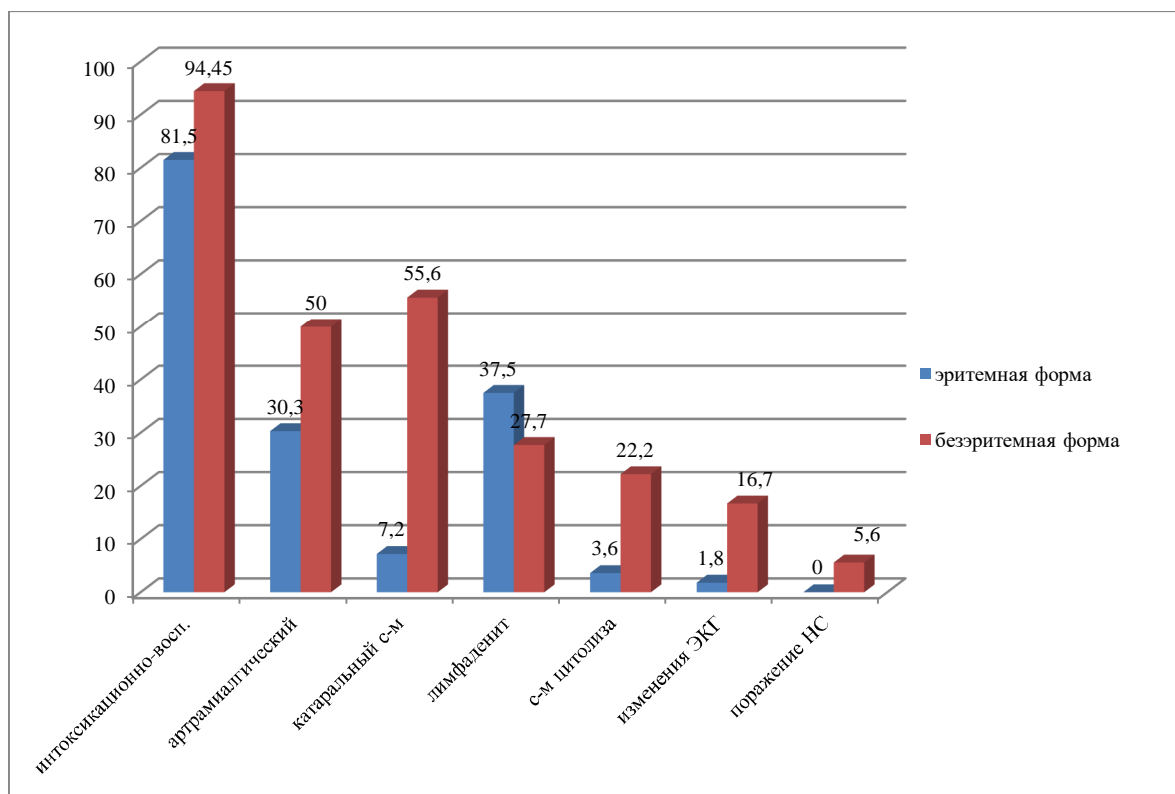


Рисунок 12 - Распределение частоты синдромов поражения органов и систем у больных эритемной и безэритемной формой ИКБ

У 4 пациентов (22,2%) с безэритемной формой болезни наблюдались клиничко-лабораторные признаки гепатита, отмечалось увеличение уровня aminotransferases (АЛТ, АСТ) в 1,5 – 3 раза (средние значения АЛТ составили $89,6 \pm 12,53$ Ед/л, АСТ - $117,5 \pm 6,79$ Ед/л). При эритемной форме ИКБ синдром цитоллиза определялся в 2 (3,6%) случаях. Гепатомегалия подтвердилась при проведении УЗИ ОБП у 4 из 74 пациентов (5,4%).

Патология нервной системы была зарегистрирована у одной пациентки (5,6%) с безэритемной формой боррелиозной инфекции в виде развития серозного менингита на 10-й день болезни. Клинически проявлялся головной болью распирающего характера, сопровождающейся рвотой, гиперракузией и фотофобией. Определялись симптом Кернига, тугоподвижность затылочных мышц на протяжении 3-х суток. В спинномозговой жидкости был умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (цитоз – 250 клеток, лимфоциты - 78%) на фоне повышенного содержания белка (1,51 г/л).

У 3 больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции по данным ЭКГ-исследования выявлена патология сердечно-сосудистой системы. При объективном осмотре у 2 больных определялась приглушенность тонов сердца (11,2%). По данным ЭКГ-исследования нарушения сердечного ритма в виде синусовой тахикардии (102 ударов в минуту) наблюдались у 1 пациента (5,6%), в виде замедления внутрисердечной проводимости – у 2-х больных (11,2%). Нарушение в виде реполяризации миокарда отмечались у одного пациента с эритемной формой болезни. Больные жаловались на тяжесть и боли в области сердца, сердцебиение, одышку при ходьбе, головокружение при перемене положения.

В анализе мочи у 3-х пациентов (16,7%) с безэритемной формой ИКБ отмечалась кратковременная протеинурия с повышением до трех раз, составляя в среднем $0,72 \pm 0,21$ г/л, что клинически расценивалось как токсическое воздействие возбудителя, его токсинов на почки.

Таким образом, органные поражения чаще регистрировались при безэритемной форме ИКБ, за исключением регионарного лимфаденита, который с большей частотой выявлялся у больных с клещевой эритемой ($p \geq 0,05$).

3.3.2 Нарушения в системе гемостаза и в периферической крови у больных боррелиозной инфекцией

Рассмотрим основные параметры гемостаза, исследуемые в клинической практике, у больных с эритемной и безэритемной формой боррелиозной инфекции среднетяжелого течения.

При оценке состояния тромбоцитарного звена гемостаза среднее количество тромбоцитов в периферической крови в период разгара болезни при безэритемной форме ИКБ оказалось статистически значимо ниже, чем у пациентов с эритемной формой и у здоровых лиц из контрольной группы ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно) (Таблица 9).

Таблица 9 – Некоторые показатели гемостаза в остром периоде болезни при эритемной и безэритемной форме иксодового клещевого боррелиоза среднетяжелого течения

Показатели (M±m)	Эритемная форма n=56	Безэритемная форма n=18	Здоровые n=30
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$ 270,0 (205-335)	211,2± 7,89**	**170,2±8,5	199,1± 5,9
Фибриноген, г/л (2-4)	3,42±0,34	3,38±0,15	2,70 ±0,46
АЧТВ, сек (22,5-35,5)	* 28,8 ± 1,34*	** 33,7 ± 1,54 *	24,9 ± 0,92
ТВ, сек (14-21)	14,6 ± 0,84	** 24,9 ± 1,91 **	14,2 ± 0,97
ПТВ, сек (11-15)	14,2 ± 0,51	14,3 ± 0,65	14,9 ± 0,72
Д- димер при поступлении	513,3±9,3	** 559,4±14,4**	495,9±10,9
Д- димер при выписке	487,6±11,3	473,4±15, 3	
Примечание: * отмечены значения, достоверно отличающиеся от значений группы контроля, при *p<0,05 и при **p<0,01; между эритемной и безэритемной формами ИКБ p<0,05*; при p<0,01 **.			

Среди показателей плазменного звена гемостаза можно отметить статистически значимое удлинение АЧТВ в остром периоде эритемной и особенно безэритемной форм ИКБ по сравнению со здоровыми лицами (p<0,01).

Аналогичная тенденция проявлялась в отношении показателей тромбинового времени: у больных с безэритемной формой заболевания оно значительно превышало ТВ при эритемной форме болезни и в группе контроля (p<0,01 и p<0,01 соответственно). Отмеченные сдвиги развивались на фоне явной тенденции к увеличению содержания фибриногена в плазме крови, вероятно, имеющей острофазный характер.

Нами выявлено значительное увеличение содержания Д-димера в крови в периоде разгара болезни у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции. При сравнении значений исследуемого показателя данной группы больных с таковыми группы контроля и пациентов с эритемной формой ИКБ регистрировались достоверные различия (p<0,01 и p<0,01 соответственно).

Таким образом, при сравнительном изучении некоторых параметров гемостаза у больных эритемной и безэритемной формой ИКБ в остром периоде болезни выявлены более выраженные, статистически значимые изменения в исследуемых показателях свертывающей системы при безэритемной форме заболевания (Таблица 9).

При исследовании клеточных показателей периферической крови в период разгара заболевания у пациентов с эритемной и безэритемной формами боррелиозной инфекции определялись более высокие показатели лейкоцитов, чем у лиц из группы контроля ($p < 0,01$) (Таблица 10). При безэритемной форме ИКБ среднее количество лейкоцитов было значимо выше, чем при эритемной форме ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о большей активности системного воспалительного процесса в организме пациентов данной группы.

Таблица 10 – Показатели периферической крови ($M \pm m$) в периоде разгара эритемной и безэритемной форм иксодового клещевого боррелиоза средней тяжести

Показатели ($M \pm m$)	Эритемная форма ИКБ n=56	Безэритемная форма ИКБ n=18	Здоровые лица n=30
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ 4,5 (4,3–4,8)	4,32 \pm 0,07	4,45 \pm 0,10	4,5 \pm 0,04
Гемоглобин, г/л 140,0 (130-150)	135,4 \pm 1,96	134,0 \pm 2,21	132 \pm 1,91
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ 7,0 (5,5–8,5)	**6,9 \pm 0,03*	**8,0 \pm 0,07	5,5 \pm 0,15
Лимфоциты, % (17-30)	26,1 \pm 1,49	30,9 \pm 0,63	28,2 \pm 0,75
Гранулоциты, % (50-70)	63,6 \pm 1,7	62,0 \pm 3,13	60,3 \pm 1,13
Моноциты, % (5-8)	**10,3 \pm 0,82*	**8,3 \pm 0,47	5,1 \pm 0,36
Примечание: * отмечены значения, достоверно отличающиеся от значений группы контроля, при * $p < 0,05$ и при ** $p < 0,01$; между эритемной и безэритемной формами ИКБ $p < 0,05^*$; при $p < 0,01$ **.			

При определении количества моноцитов в крови у пациентов сравниваемых групп в разгар болезни выявлено статистически значимое повышение их значений при сопоставлении с показателями группы контроля, $p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно.

При сравнительном изучении показателей моноцитов крови у больных эритемной и безэритемной формой боррелиозной инфекции определялось более высокое содержание моноцитов в крови у пациентов с эритемной формой заболевания, $p < 0,05$; что, по-видимому, может быть связано с более значительной выраженностью местной воспалительной реакции в коже и в подкожных образованиях при наличии эритемы.

Для иллюстрации клинико-лабораторной характеристики безэритемной формы ИКБ приводим следующий клинический пример.

Пациент К., 1979 г.р., госпитализирован в инфекционное отделение больницы №1 г. Стерлитамака, 28.04.2016 г. на 10-й день болезни. При поступлении предъявлял жалобы на головные боли, озноб, лихорадку до 40°C , общую слабость, утомляемость, снижение аппетита, сухой кашель, боли в суставах.

Из развития заболевания выясняется, что он заболел остро 18.04.2016 г. (10 дней назад) с повышения температуры тела, головной боли. Лечился самостоятельно, принимал жаропонижающие. Состояние пациента не улучшалось, продолжал высоко лихорадить, нарастали общая слабость, головные боли и 28.04.2016 г. был госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом: Острая респираторная инфекция? ГЛПС?

Из эпидемиологического анамнеза выяснилось, что больной приехал в Россию из Узбекистана 02.04.2016 г. на заработки, работает в строительной бригаде в черте города, проживает в городской квартире, где домашних животных нет. Контакт с инфекционными больными отрицает.

Следует отметить, что в 2016 г. весна наступила рано, в апреле, мае было тепло, температура воздуха колебалась от $6-8^{\circ}\text{C}$ ночью до $12-15^{\circ}\text{C}$ в дневное

время. Факт присасывания клеща, встряхивания их с одежды пациент отрицает.

Состояние больного при госпитализации оценивалось как среднетяжелое. Лихорадка была высокой - $39,9^{\circ}\text{C}$. Сознание ясное. Положение больного активное. Определялась бледность кожных покровов, гиперемия слизистой мягкого неба. Увеличения периферических лимфатических узлов не было. Частота дыханий 20 в минуту. При сравнительной перкуссии над всей поверхностью легких выслушивался ясный легочный звук, аускультативно - жесткое дыхание. Видимой пульсации в проекции сердца не отмечалось, при пальпации верхушечный толчок - в пятом межреберье, на 1,5 см кнутри от среднеключичной линии. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения, одинаковый на обеих руках, с частотой 98 ударов в минуту. Артериальное давление 120/80 мм.рт.ст. При перкуссии границы сердца не изменены. При аускультации тоны сердца ясные, шумов нет. Частота сердечных сокращений 98 ударов в минуту. Язык розового цвета, влажный, обложен тонким белым налетом. Живот мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Определяется увеличение печени на 1,5-2 см. Селезенка пальпируется в глубине левого подреберья. Менингеальные и очаговые симптомы отсутствуют.

В общем анализе крови при поступлении в стационар выявлен нормоцитоз (лейкоциты - $4,91 \times 10^9/\text{л}$), сдвиг влево (палочкоядерные - 8% и сегментоядерные нейтрофилы - 66%, лимфоциты - 24%, моноциты - 2%), тромбоцитопения ($46,7 \times 10^9/\text{л}$) и СОЭ 4 мм/ч. В анализе мочи определялась протеинурия до 1,0 г/л, повышенная удельная плотность до 1030, в осадке мочи единичные эритроциты и лейкоциты (4-5 в поле зрения). В биохимических анализах крови билирубин в норме, наблюдалась гиперферментемия (АЛТ - 70 Ед/л, АСТ - 131 Ед/л), СРБ - 50,4 мг/л.

На ЭКГ выявлены изменения в виде нарушения процессов реполяризации миокарда левого желудочка, умеренной брадикардии (ЧСС - 58 ударов в минуту), в анамнезе указаний на патологию со стороны сердца ранее не было. На УЗИ

органов брюшной полости регистрировалась гепатоспленомегалия. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений не выявлено.

Диагноз верифицирован в ИФА выявлением IgM к боррелиям в диагностическом титре в первой пробе сыворотки крови, через 10 дней (во 2-й сыворотке крови) выявлены как IgM, так и IgG к боррелиям.

Выставлен клинический диагноз: Иксодовый клещевой боррелиоз, безэритемная форма, средней степени тяжести.

Пациенту назначалась антибактериальная терапия (имипенем), антигистаминные препараты (супрастин, диазолин), инфузионная, дезинтоксикационная терапия, гепатопротекторы (фосфоглив).

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациента не улучшалось. Учитывая продолжающуюся лихорадку, интоксикацию, были исключены лимфопролиферативные заболевания.

Больному назначено комплексное обследование, включавшее сероиммунологическое исследование в ИФА парных сывороток крови на такие лихорадочные заболевания, как лептоспироз, иерсиниоз, брюшной тиф, бруцеллез, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клещевой боррелиоз, а также микроскопическое исследование препаратов крови на малярию.

Дальнейшее течение болезни с положительной динамикой - с 14.05 2016 г. температура тела нормальная. В контрольных анализах (ОАК, биохимический анализ крови) перед выпиской патологических изменений не было, на ЭКГ изменения не регистрировались. Выписан 16.05.2016 г. на 28 день болезни в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, для клиники безэритемной формы боррелиозной инфекции среднетяжелого течения наиболее характерными были высокая продолжительная лихорадка, боли в суставах и другие проявления интоксикационно-воспалительного синдрома, органные поражения в виде безжелтушного гепатита, нарушения процессов реполяризации в миокарде и синусовой брадикардии.

Приведенные особенности клиники безэритемной формы ИКБ можно объяснить ранним проникновением боррелий с места присасывания в кровяносное русло, преодолевая местные защитные барьеры, дальнейшей диссеминацией в органы, особенно богатые декорином (суставы, сердце, нервная система), тем самым способствуя более выраженному интоксикационно-воспалительному синдрому и частым органным поражениям.

3.3.3 Характеристика клинического случая иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *V.miyamotoi*

При ретроспективном исследовании парных сывороток крови методом иммунного блотинга у двух пациентов с безэритемной формой ИКБ, у которых не были выявлены антитела IgM и IgG к *B. Burgdorferi sensu lato* и они не включались в исследуемую группу больных, был подтвержден диагноз: ИКБ, вызванный *V.miyamotoi*, которые имели свои особенности [55, 56].

Для демонстрации клинико-лабораторной характеристики боррелиозной инфекции, ассоциированной *V.miyamotoi*, приводим клинический пример.

Пациент А., 1955 г.р., поступил в инфекционное отделение Кизинской ЦРБ, 29.06.2016 г. на 3-й день болезни с жалобами на озноб, повышение температуры до 40°C, общую слабость, тошноту, ломоту во всем теле.

Из развития заболевания выясняется, что он заболел остро 27.06.2016 г. с повышения температуры тела, выраженного озноба. Лечился самостоятельно, принимал жаропонижающие. Состояние пациента не улучшалось, продолжал высоко лихорадить, нарастали общая слабость, озноб, тошнота и 29.06. 2016 г. был госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом Реакция на укус клеща. Из эпидемиологического анамнеза выяснилось, что 16.06. 2016 г. пациент отмечал присасывание клеща.

Состояние пациента при госпитализации в стационар оценивалось как среднетяжелое. Отмечалась субфебрильная температура. Сознание ясное.

Положение больного активное. Определялась бледность кожных покровов, гиперемия слизистой мягкого неба. Увеличения периферических лимфатических узлов не было. Частота дыханий 18 в минуту. При сравнительной перкуссии над всей поверхностью легких выслушивался ясный легочный звук, аускультативно - везикулярное дыхание. Видимой пульсации в проекции сердца не отмечалось, границы сердца в норме. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения, одинаковый на обеих руках, с частотой 58 ударов в минуту. Артериальное давление 130/80 мм.рт.ст. При перкуссии границы сердца не изменены. При аускультации тоны сердца ясные, шумов нет. Частота сердечных сокращений 58 ударов в минуту. Язык розового цвета, влажный, обложен тонким белым налетом. Живот мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Определяется умеренная гепатомегалия(1,5-2,0 см). Селезенка пальпируется в глубине левого подреберья. Симптом поколачивания области почек с обеих сторон отрицательный. В позе Ромберга пациент устойчив. Реакция зрачков на свет живая, содружественная. Менингеальные симптомы отсутствуют.

В общем анализе крови при поступлении в стационар выявлен нормоцитоз (лейкоциты – $8,4 \times 10^9$ /л, гранулоциты- 59,6%, лимфоциты – 31,7%, моноциты- 8,7%, тромбоциты- 150×10^9 /л) и СОЭ 17 мм/ч. Общий анализ мочи: без патологических изменений.

В коагулограмме – ПТИ-94%, фибриноген 2,7 г/л.

В биохимических анализах крови билирубин в норме, АЛТ – 54,0 Ед/л, АСТ - 49 Ед/л. На ЭКГ выявлены изменения в виде нарушения процессов реполяризации передней стенки левого желудочка, умеренной брадикардии (ЧСС – 46-48 ударов в минуту), в анамнезе указаний на патологию со стороны сердца ранее не было.

На УЗИ органов брюшной полости регистрировалась признаки хронического панкреатита. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений не выявлено.

Диагноз верифицирован методом иммунного блота:

I с.- антитела к Vир 18 КП -4,9;

II с.- антитела к ВВК 32 КП -3,4; антитела к Vир 5 КП- 4,2; антитела к GlpQ3-9 КП 6,7; антитела к Vир 18 КП - 4,5.

Больному назначено комплексное обследование, включавшее серологическое исследование в ИФА методом парных сывороток крови на такие лихорадочные заболевания, как геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит.

*Выставлен клинический диагноз (ретроспективно): Иксодовый клещевой боррелиоз, безэритемная форма, вызванный *B.miyamotoi*, средней степени тяжести.*

Пациенту, учитывая лихорадку, с момента поступления в стационар назначалась антибактериальная терапия: цефтриаксон по 1г. 2 раза в сутки в вену в течение 10 дней в комбинации с азитромицином по 500 мг в сутки перорально в течение 5 дней, антигистаминные препараты (супрастин), инфузионная дезинтоксикационная терапия (глюкозо-солевые растворы, препараты калия и магния), витамины С, группы В, диклофенак по 3 мл в мышцу, 1 раз в день в течение 5 дней.

Дальнейшее течение болезни с положительной динамикой - с 01.07. 2016 г. температура тела нормализовалась. В контрольных анализах (ОАК, биохимический анализ крови) перед выпиской патологических изменений не было, на ЭКГ изменения не регистрировались. Выписан 09.07. 2016 г. на 13-й день болезни в удовлетворительном состоянии.

*Таким образом, для безэритемной формы боррелиозной инфекции, вызванной *B.miyamotoi*, характерны острое начало, фебрильная лихорадка, выраженный озноб, боли в суставах и другие проявления интоксикационно-воспалительного синдрома, органные поражения в виде безжелтушного гепатита, нарушения процессов реполяризации в миокарде и синусовой брадикардии.*

3.4 Комплексная терапия при иксодовом клещевом боррелиозе

Пациентам с ИКБ назначалось комплексное лечение в соответствии с федеральными стандартами и с учетом клинических рекомендаций МЗ РФ от 2016 года, согласно которым объем медицинской помощи зависит от степени тяжести и осложнений заболевания [139]. При выявлении признаков поражения органов и систем лечение осуществляется консультацией соответствующих специалистов (неврологов, кардиолога, ревматолога) [63, 71, 226].

При легком течении боррелиозной инфекции лечение проводилось амбулаторно под наблюдением врача-инфекциониста. Больные со средней степенью тяжести ИКБ были госпитализированы в инфекционные отделения.

Им проводилась комплексная терапия, которая включала щадящий режим, диетическое питание, этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию, а также физиотерапевтические процедуры. При назначении лечения учитывались клиническая форма и степень тяжести боррелиозной инфекции [43].

Больным устанавливался постельный режим на весь лихорадочный период. Назначалось рациональное питание - легкоусвояемая диета. С этиотропной целью всем исследуемым пациентам проводилась антибактериальная терапия. Антибактериальные препараты назначались перорально или парентерально, при этом их разовые и курсовые дозы зависели от сроков поступления в стационар, степени тяжести и клинического варианта ИКБ [175, 196, 201].

При легкой степени тяжести болезни антибиотики назначались в пероральной форме приема. Преобладающее большинство больных (80,9%) с легкой формой ИКБ получали доксициклин (юнидокс солютаб) по 0,1 г 2 раза в день в течение 10 дней, 8 пациентам (19,1%) назначался амоксиклав по 0,675 г 3 раза в день. Курс антибиотикотерапии составил 10 дней.

В условиях стационара 68 больным (91,9%) со среднетяжелым течением ИКБ назначался цефтриаксон с внутримышечным или внутривенным введением препарата в течение 14 дней, 6 пациентам (8,1%) - доксициклин.

Пациентам со среднетяжелой формой ИКБ при наличии органических поражений: нервной системы (1 чел.), сердца (4 чел.) и суставов (26 чел.) использовались цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) по 1,0 г 2 раза в сутки в течение более длительного времени - 21 дня.

Патогенетическая терапия в начальном периоде болезни включала дезинтоксикационную и антиоксидантную терапию, профилактику ДВС-синдрома. Назначались внутривенные инфузии 5% раствора глюкозы, 0,9% раствора хлорида натрия. С антиоксидантной целью назначался цитофлавин в дозе 0,6 -1,0 мл/кг/сут до 5-10 дней. В борьбе с ДВС-синдромом применялись дезагреганты и ангиопротекторы.

При поражении нервной системы использовались ноотропные препараты, действующие на метаболизм головного мозга, улучшающие кровоснабжение; витамины, антиоксиданты, гормоны.

При поражении сердца применялись рибоксин в вену, медленно 1-2 мл/сут. в одно введение в течение 10-14 дней, милдронат по 5,0 мл в вену 1 раз в день курсом до 10 дней. При поражении суставов назначался ибупрофен внутрь 20-40 мг/кг/сут. в 3-4 приема, или диклофенак внутрь 2 мг/кг/сут. в 3 приема в течение 7-10 дней. Также назначались десенсибилизирующие препараты (фенкарол, лоратадин, супрастин, тавегил, диазолин), различные симптоматические средства: жаропонижающие и обезболивающие (парацетамол, ибупрофен).

В периоде ранней и поздней реконвалесценции (при диспансерном наблюдении) проводилась реабилитационная терапия, включавшая антиоксиданты, микроциркулянты, витаминно-минеральные комплексы.

Таким образом, всем исследуемым пациентам назначалась антибактериальная терапия с учетом сроков поступления, степени тяжести, органических поражений и клинических форм боррелиозной инфекции согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ от 2016 г.

3.5 Исходы иксодового клещевого боррелиоза

Многими исследованиями доказано, что полное клиническое выздоровление после перенесенной боррелиозной инфекции колеблется от 29,0 до 80,0% [30, 33, 103, 170, 171, 127, 6].

После окончания лечения все реконвалесценты были взяты на диспансерный учет в поликлинике по месту жительства.

Первый осмотр проводился через 1 месяц после выписки из стационара или амбулаторного лечения, а последующие - через каждые три месяца в течение года.

В ходе диспансерного наблюдения за реконвалесцентами ИКБ осуществляется оценка эффективности проведенной антибиотикотерапии, своевременное выявление рецидивов, хронических форм боррелиозной инфекции и целенаправленная реабилитационная терапия [176].

Нами проведена оценка состояния реконвалесцентов по клиничко-анамнестическим и лабораторным данным через 3 и 6 месяцев после перенесенного ИКБ. Отдаленные исходы заболевания удалось проследить у всех 116 исследуемых пациентов.

При осмотре выявляли жалобы реконвалесцентов на проявления астено-невротического синдрома, на поражение опорнодвигательного аппарата, сердечно-сосудистой и нервной систем. Оценивали кожные покровы для определения возможных рецидивов мигрирующих эритем, хронического атрофического акродерматита; обращали внимание на суставы: конфигурацию, цвет, местную температуру, объем активных и пассивных движений.

Оценивали пульс, артериальное давление, звучность тонов, ритм, частоту сердечных сокращений; исследовали черепно-мозговые нервы, двигательную и чувствительную сферы, наличие патологических симптомов.

В первую группу вошли реконвалесценты, осмотренные через 3 и 6 месяцев диспансерного наблюдения, из них 42 чел., перенесшие ИКБ в легкой и 74 – в среднетяжелой форме (Таблица 11).

Таблица 11 – Основные клинические и лабораторные проявления периода поздней реконвалесценции иксодового клещевого боррелиоза (через 3 и 6 месяцев)

Основные симптомы	1-я группа (n=116) через 3 мес., абс./ %		2-я группа (n=116) через 6 мес., абс./ %		Уровень значимости, p
	легкая (n=42)	среднетяжелая (n=74)	легкая n=42)	среднетяжелая (n=74)	
Слабость, утомляемость	4/9,5	7/9,5	0	2/2,7	p ₁ >0,1
Головная боль	2/4,8	4/5,4	0	0	p ₁ >0,1
Изменения на ЭКГ	0	1/1,3%	0	0	
Гранулоциты, % (50-70)	66,8 ± 0,97	64,8 ± 0,73	67,2 ± 0,66	66,1 ± 0,34	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
Моноциты	6,4± 1,28	6,2 ± 0,81	4,2 ± 0,66	4,8±0,68	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
Тромбоциты, ×10 ⁹ 270,0 (205-335)	205,8±13,03	209,2±9,44	200,6±16,67	222±9,23	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
АЛТ, Ед/л (35-40)	28,28±5,01	21,72±2,62	28,8±4,93	23,2±2,06	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
АСТ, Ед/л (35-40)	29,82±4,18	25,31±1,72	29,4±3,4	25,8±2,43	p ₁ >0,1 p ₂ >0,1
Примечание: p ₁ – уровень значимости при сравнении реконвалесцентов ИКБ через 3 месяца; p ₂ – уровень значимости при сравнении реконвалесцентов ИКБ через 6 месяцев диспансерного наблюдения.					

При изучении катамнеза 116 реконвалесцентов ИКБ спустя 3 месяца после выписки из стационара у 6 реконвалесцентов, перенесших легкую, и у 11, перенесших среднетяжелую форму боррелиозной инфекции, сохранялся астенический синдром.

После 6 месяцев наблюдения астеноневротический синдром проявлялся у 2 (2,7%) пациентов со среднетяжелым течением ИКБ.

Через 3 и 6 месяцев диспансерного наблюдения у реконвалесцентов ИКБ, независимо от его клинической формы (эритемная, безэритемная), значимых отличий в показателях гемостаза (АЧТВ, ТВ, D-димер), периферической крови (эритроциты, гемоглобин, гранулоциты, моноциты, тромбоциты) и печеночных проб (АЛТ и АСТ) в сравнении с группой контроля не выявлено.

С целью определения функционального состояния цитокиновой системы у 15 реконвалесцентов ИКБ через 3 и 6 месяцев после перенесенного заболевания были определены показатели цитокинового профиля крови. Среди пациентов со средней степенью тяжести ИКБ концентрацию ИЛ-18 удалось определить через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара (в периоде поздней реконвалесценции).

К трем месяцам диспансерного наблюдения средний уровень содержания ИЛ-18 в сравнении с предыдущим этапом наблюдения почти не изменился – $13,4 \pm 7,5$ пг/мл ($p > 0,76$), при этом индивидуальные значения уровней ИЛ-18 у половины пациентов на этом этапе оказались выше, а у второй половины - ниже верхней границы нормы (Рисунок 14, 15). Через 6 месяцев диспансерного наблюдения средний уровень ИЛ-18 статистически значимо ($p < 0,05$) снизился вдвое, до $7,1 \pm 1,3$ пг/мл, при этом уже все значения цитокина ИЛ-18 оказались в пределах нормальной вариации (Рисунок 14, 15).

К шестому месяцу периода поздней реконвалесценции средний уровень ИФН- γ снизился до $1,1 \pm 0,7$ пг/мл, существенно не отличаясь от его исходных показателей и значений группы контроля ($p > 0,08$) (Рисунок 16, 17). Важно отметить и то, что при выписке из стационара верхнюю границу нормальной вариации ИЛ-6 (5 пг/мл) превышали 82% (21 из 38) индивидуальных уровней этого цитокина, то к трем месяцам после выписки все индивидуальные уровни ИЛ-6 оказались в границах нормы (Рисунок 20).

Через полгода после выписки из стационара средний уровень концентрации ИЛ-10 значимо ($p < 0,05$) снижается почти втрое, достигая $60,4 \pm 12,4$ пг/мл. Следует отметить, что, если на всех предыдущих периодах наблюдения индивидуальные значения уровня ИЛ-10 превышали верхнюю границу нормы (70 пг/мл), то к полугоду после выписки все они варьировали в границах $56 \div 82$ пг/мл, у 83,3% (Рисунок 23).

При динамическом наблюдении за реконвалесцентами ИКБ в течение 12 месяцев диссеминации, рецидивов и хронизации процесса не выявлено, что, безусловно, свидетельствует об эффективности антибактериальной терапии.

ГЛАВА 4 ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ

4.1 Показатели провоспалительных цитокинов в крови у больных иксодовым клещевым боррелиозом в зависимости от степени тяжести и динамики болезни

Изучение цитокинового статуса у пациентов ИКБ позволит уточнить иммунопатогенез заболевания. Одной из задач нашей работы явилось определение клинико-патогенетических параллелей между уровнем провоспалительных (TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-18) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в системном кровотоке пациентов с ИКБ и основными клиническими синдромами, степенью тяжести заболевания.

Нами исследован цитокиновый статус 38 больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ в совокупности, госпитализированных в медицинские учреждения РБ в 2014-2016 гг., в зависимости от степени тяжести заболевания. Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых по возрасту и полу.

Среди исследуемых пациентов ИКБ легкой степени тяжести наблюдался в 13 (34,2%) и средней степени тяжести - в 25 (65,8%) случаях. Среди заболевших преобладали женщины – 23 (60,5%), мужчин было 15 (39,5%).

Диагноз эритемной формы ИКБ основывался на основании клинико-эпидемиологических данных (наличие эритемы у всех больных и факта присасывания клеща) и подтвержден выявлением IgM и IgG к боррелиям комплекса *Burgdorferi sensu lato* в ИФА и ретроспективно методом иммунного блота.

Безэритемная форма заболевания диагностировалась при наличии факта присасывания клеща и развитии острого лихорадочного заболевания, путем исключения (по клинике и лабораторно) в динамике таких сезонных инфекций,

как ГЛПС и клещевой энцефалит, также подтверждался выявлением IgM и IgG к боррелиям комплекса *Burgdorferi sensu lato*.

Для исследования содержания цитокинов и его изменений использовался метод параметрического дисперсионного анализа (ДА), который позволяет оценивать силу и достоверность влияния на исследуемый признак «контролируемых факторов» - степени тяжести заболевания и этапов наблюдения за уровнем цитокинов в динамике заболевания. При интерпретации результатов ДА учитывались коэффициент силы влияния фактора (η^2) и его достоверность (F-критерий Фишера и «р» - уровень значимости).

При анализе динамики изменений провоспалительных цитокинов по отдельности выявлено, что последовательные изменения уровня TNF- α оказались достаточно жестко ($\eta^2=61\%$, $F=106,2$; $p<0,0001$) зависимыми от фактора периода заболевания. Влияние степени тяжести заболевания оказалось многократно слабее ($\eta^2=7\%$, $F=25,9$; $p<0,0001$), а влияние сочетанного действия обоих факторов незначимым ($F=1,0$; $p>0,36$). Высокую степень достоверности этих изменений подтвердил и ДА по методу Фридмана – $\chi^2=26,0$, $p<0,0001$ и $\chi^2=48,1$, $p<0,0001$ для ИКБ легкой и средней степени тяжести. При этом последовательные изменения индивидуальных уровней TNF- α в каждой группе оказались практически идентичными (коэффициент конкордации $>0,96$).

Полученные данные указывают, что изменения среднего уровня содержания TNF- α в динамике болезни были существенными, значимыми, однотипными при обеих степенях тяжести заболевания при постоянной значимой разнице уровней этого цитокина при легкой и средней тяжести течения ИКБ. В начале заболевания (в периоде разгара) средние уровни содержания TNF- α максимальны, при легкой степени тяжести ИКБ составили $232,7 \pm 19,0$ пг/мл, при среднетяжелом течении болезни - $301,1 \pm 12,5$ пг/мл (Рисунок 13).

В периоде обратного развития симптомов болезни значения TNF- α в обеих группах снизились в полтора раза, а в периоде ранней реконвалесценции

уменьшились втрое, до $73,5 \pm 5,98$ пг/мл при ИКБ легкой и $107,3 \pm 4,98$ пг/мл при средней степени тяжести болезни.

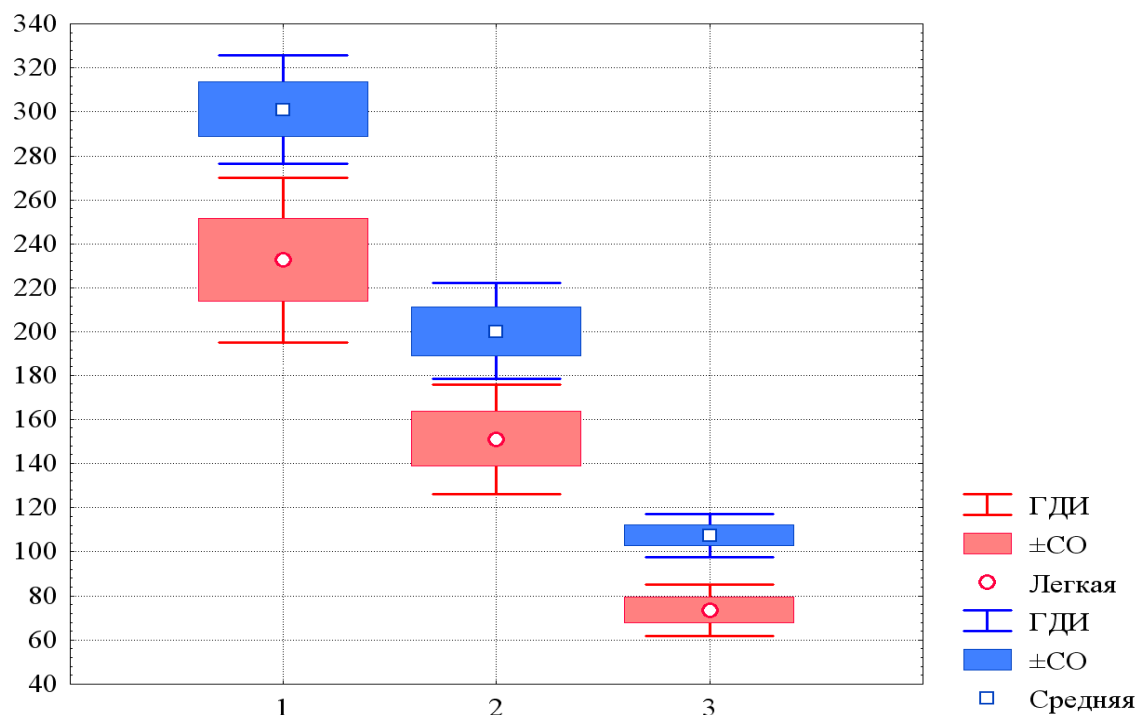


Рисунок 13 - Изменения содержания цитокина TNF- α в сыворотке крови больных ИКБ. По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – разгар болезни, 2 – обратного развития симптомов, 3 – ранней реконвалесценции. По оси ординат – средний уровень TNF- α в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Следует отметить, что полная нормализация индивидуального уровня содержания TNF- α (менее 50 пг/мл) регистрировалась только в двух случаях из 38 (5%) в группе с легкой степенью ИКБ.

Аналогичная ситуация сложилась в отношении содержания в крови IL-18 (Рисунок 14). Значимое влияние на его уровень оказывал фактор периода ИКБ – $\eta^2=23\%$, $F=18,8$; $p<0,0001$. Влияние степени тяжести заболевания также оказалось достаточно заметным – $\eta^2=9\%$, $F=14,2$; $p<0,0003$. Оно проявляется в существенном превышении среднего уровня содержания IL-18 при ИКБ средней степени тяжести, которое оказалось значимым ($p<0,05$ и менее) на всех трех этапах наблюдения. Тем не менее, последовательное снижение концентрации

цитокина в плазме крови одинаково при обеих степенях тяжести заболевания. Проверка непараметрическими критериями показала, что отмеченные тенденции к последовательному снижению уровня ИЛ-18 от этапа поступления больного до выписки являются статистически значимыми ($\chi^2=24,0$, $p<0,0001$ и $\chi^2=38,7$, $p<0,0001$ для легкой и средней степени).

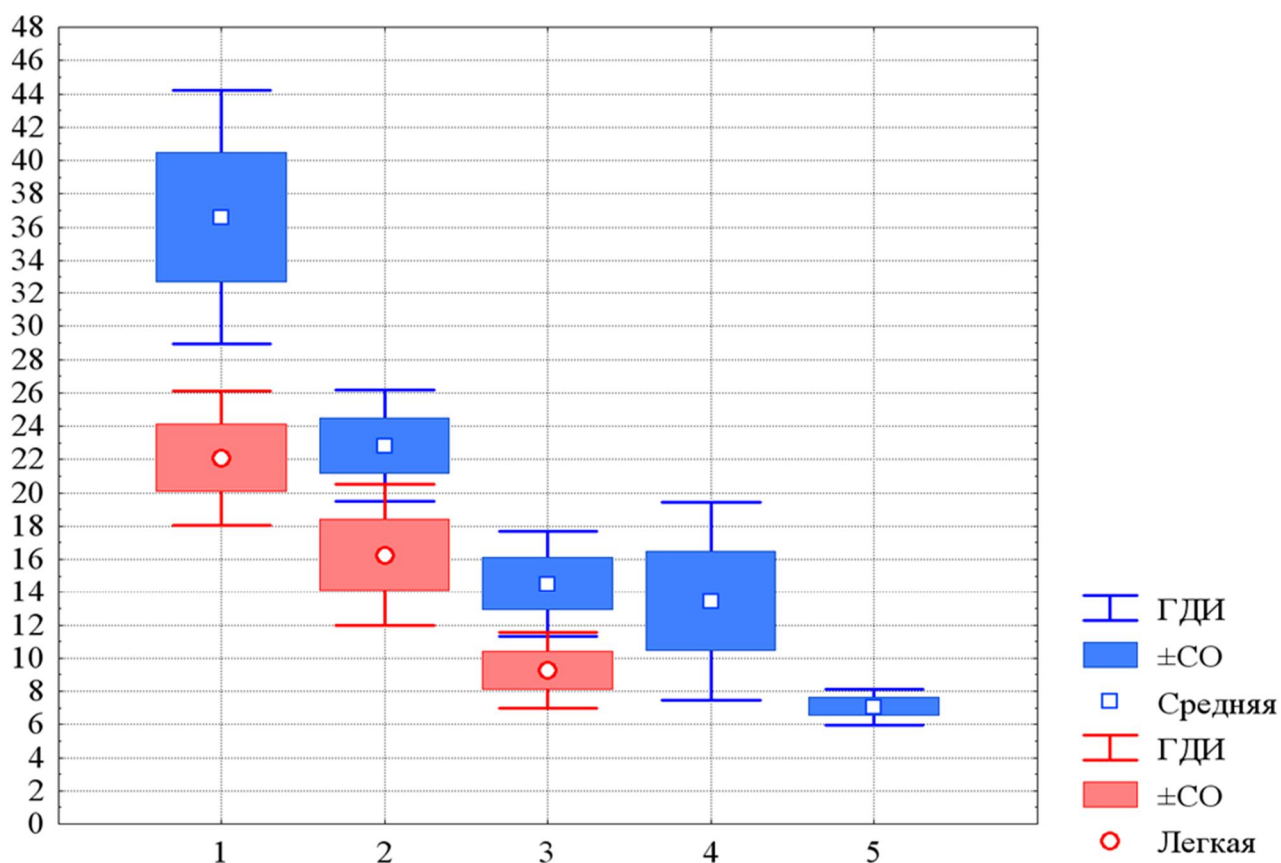


Рисунок 14 - Изменения содержания цитокина ИЛ-18 в сыворотке крови больных ИКБ.

По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – разгар болезни, 2 – обратного развития симптомов, 3 – ранней реконвалесценции, 4 – через 3 месяца и 5 – через 6 месяцев диспансерного наблюдения. По оси ординат – средний уровень ИЛ-18 в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Значимым оказалось и развитие этой тенденции на поздних этапах наблюдения в группе больных со средней степенью тяжести боррелиозной инфекции ($\chi^2=25,3$, $p<0,0001$).

Критерий Манна-Уитни подтвердил также, что к трем месяцам после выписки средний уровень содержания IL-18 в сравнении с предыдущим этапом наблюдения значимо не изменился ($Z=0,38$, $p>0,7$), но к полугоду снижение оказалось существенным ($Z=2,25$; $p<0,03$).

В разгар болезни средний уровень содержания IL-18 в группе больных со среднетяжелой формой ИКБ составляет $31,5 \pm 3,9$ пг/мл (повышается в 3,7 раза), при легкой форме болезни - $22,1 \pm 1,96$ пг/мл (в 2,5 раза) (Рисунок 14).

К выписке из стационара уровень IL-18, последовательно и значимо снижаясь, становится практически в 2 раза ниже и равняется $14,5 \pm 1,62$ пг/мл при средней и $9,2 \pm 1,1$ пг/мл при легкой степени тяжести ИКБ, соответственно. К этому этапу индивидуальные значения уровня IL-18 в группе с легкой степенью ИКБ в 67%, а в группе со средней тяжестью в 40% случаев оказались ниже нижней границы нормы (9 пг/мл).

При среднетяжелой форме ИКБ к трем месяцам после выписки содержание IL-18 в сравнении с предыдущим этапом наблюдения почти не изменился – $13,4 \pm 1,5$ пг/мл ($p>0,76$), при этом индивидуальные значения уровней IL-18 у половины пациентов на этом этапе оказались выше, а у второй половины - ниже верхней границы нормы.

Через 6 месяцев диспансерного наблюдения средний уровень IL-18 статистически значимо ($p<0,05$) снизился до $7,1 \pm 0,26$ пг/мл, при этом все значения цитокина оказались в пределах нормальной вариации (Рисунок 14).

Совершенно иным образом осуществлялись последовательные изменения уровня IL-18 при безэритемной форме ИКБ средней степени тяжести (Рисунок 15). Эти изменения представляют собой последовательное снижение уровня IL-18 со среднего уровня $40,9 \pm 7,32$ пг/мл в разгар болезни, до $28,8 \pm 4,8$ пг/мл в периоде обратного развития симптомов и $17,0 \pm 6,4$ пг/мл в стадии ранней реконвалесценции. Эти изменения оказались очень жестко связанными с этапами наблюдения ($\eta^2=72\%$, $F=65$, $p<<0,0001$) и последовательно статистически значимыми ($p<<0,0001$).

Дисперсионный анализ по Фридману показал, что эта тенденции является статистически значимой ($\chi^2=34,0$, $p \ll 0,0001$), а индивидуальные траектории изменения содержания оказались практически идентичными (коэффициент конкордации Кендала 0,94) (Рисунок 15).

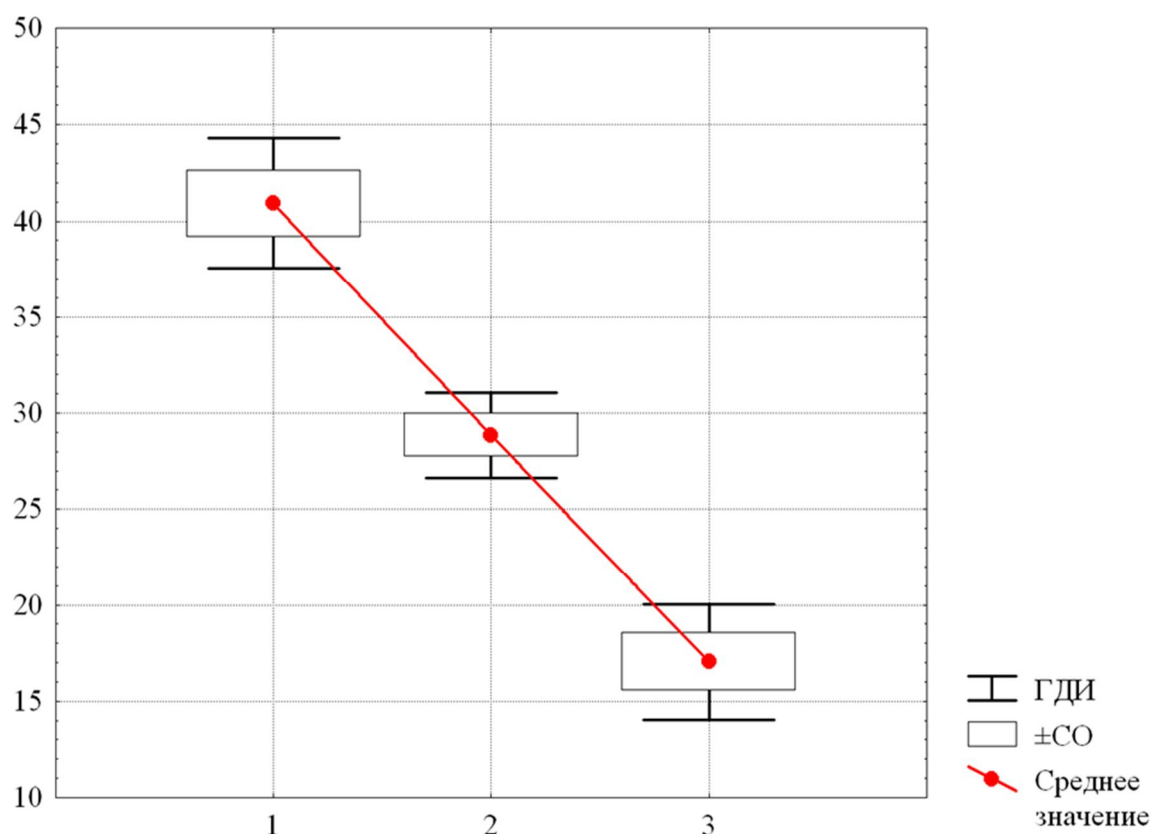


Рисунок 15 - Изменения содержания IL-18 в сыворотке крови больных безэритемной формой ИКБ на разных стадиях заболевания и его лечения.

По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – разгар болезни, 2 – обратного развития симптомов, 3 – ранней реконвалесценции. По оси ординат – средний уровень IL-18 в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Изменения уровня IFN- γ при эритемной форме ИКБ носили двухфазный характер (Рисунок 16). Фаза подъема значений IFN- γ с $3,2 \pm 1,9$ пг/мл на этапе разгара болезни, до $4,1 \pm 2,1$ пг/мл на этапе обратного развития симптомов, за которой следует и фаза снижения до $1,1 \pm 0,7$ пг/мл к 6 месяцу диспансерного наблюдения.

Как видно, в периоде поздней реконвалесценции значения IFN- γ оказались на уровне его исходных показателей ($p>0,08$). Эти изменения были достаточно тесно связаны с этапами наблюдения – $\eta^2=33\%$, $F=13,6$; $p<0,0001$.

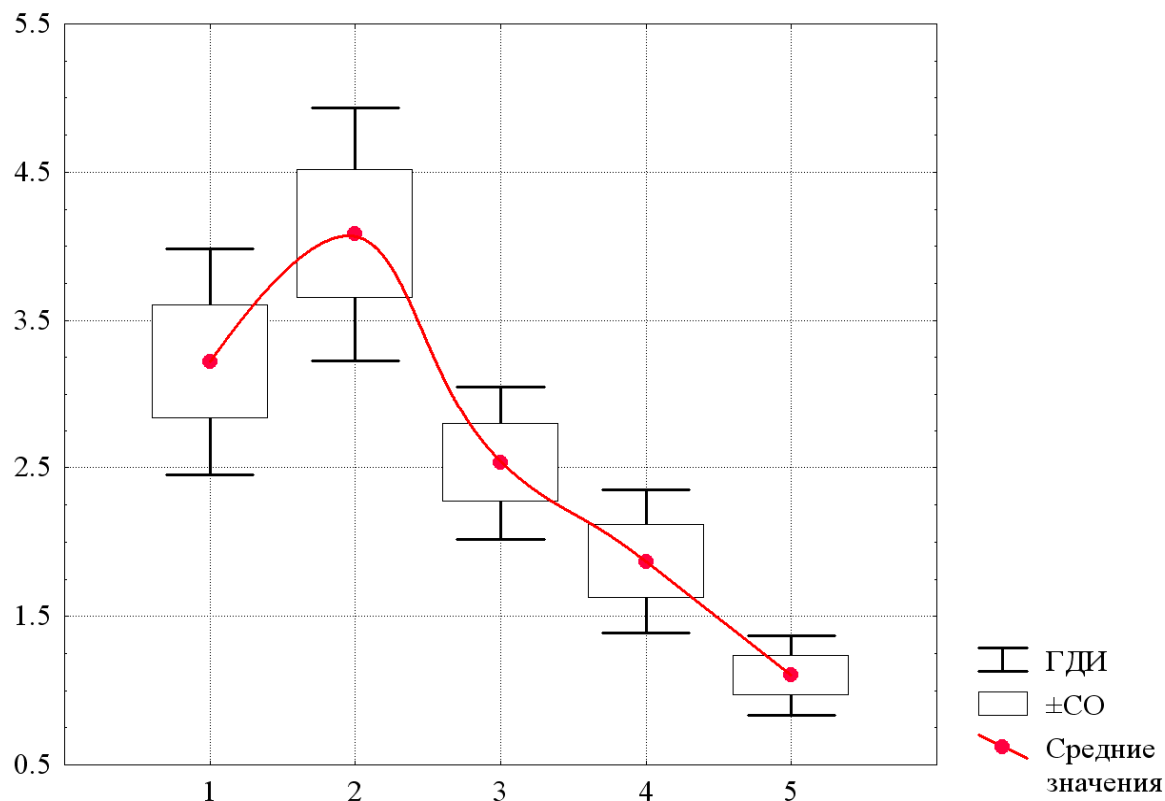


Рисунок 16 - Изменения содержания IFN- γ в сыворотке крови больных эритемной формой ИКБ на разных стадиях заболевания и его лечения.

По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – разгар болезни, 2 – обратного развития симптомов, 3 – ранней реконвалесценции, 4- через 3 месяца и 5- через 6 месяцев диспансерного наблюдения. По оси ординат – средний уровень IFN- γ в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Ранговый дисперсионный анализ по Фридману также показал, что отмеченные тенденции являются статистически значимыми ($\chi^2=81$, $p<0,0001$), а индивидуальные траектории изменения содержания оказались в высокой степени согласованными (коэффициент конкордации Кендала 0,87).

Изменения уровня IFN- γ при безэритемной форме ИКБ носили также двухфазный характер (Рисунок 17).

Фаза подъема с $4,3 \pm 2,2$ пг/мл на этапе разгара болезни, до $8,2 \pm 3,9$ пг/мл на этапе обратного развития симптомов, за которой следует и фаза снижения до $2,7 \pm 1,9$ пг/мл на этапе ранней реконвалесценции.

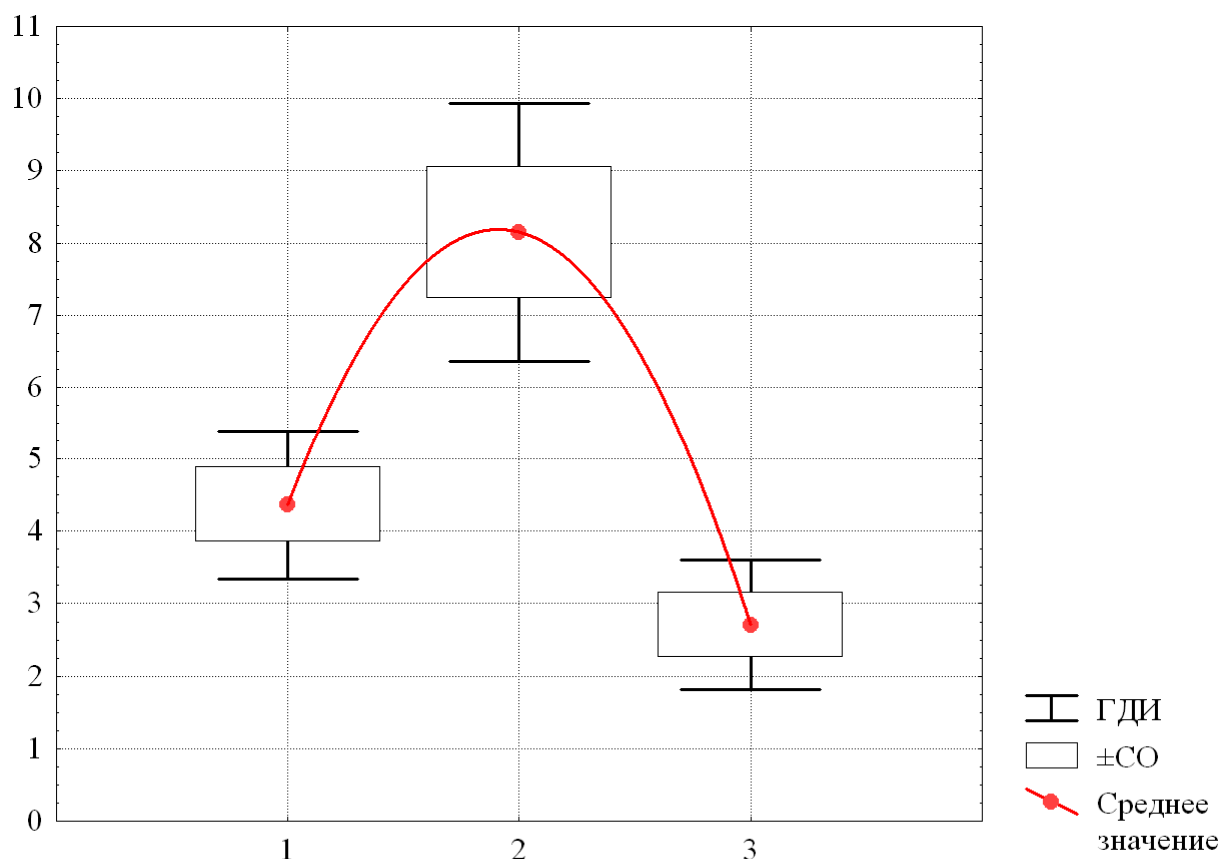


Рисунок 17 - Изменения содержания IFN- γ в сыворотке крови больных безэритемной формой ИКБ на разных стадиях заболевания и его лечения.

По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – разгар болезни, 2 – обратного развития симптомов, 3 – ранней реконвалесценции. По оси ординат – средний уровень IFN- γ в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Как видно, на этом этапе уровень IFN- γ оказался даже ниже исходного, однако значимо от него не отличается ($p > 0,08$). Эти изменения оказались достаточно тесно связанными с этапами наблюдения – $\eta^2 = 41\%$, $F = 17,8$, $p < 0,0001$.

Ранговый дисперсионный анализ по Фридману также показал, что отмеченные тенденции являются статистически значимыми ($\chi^2 = 29,6$; $p < 0,0001$), а индивидуальные траектории изменения содержания оказались в высокой степени согласованными (коэффициент конкордации Кендала 0,82).

Характерно неуклонное снижение содержания цитокина ИЛ-8 от периода разгара болезни до периода ранней реконвалесценции (Рисунок 18). Соответственно, существенное влияние на содержание в плазме этого цитокина оказывал лишь фактор периоды заболевания: $\eta^2=31\%$, $F=29,5$, $p<0,0001$.

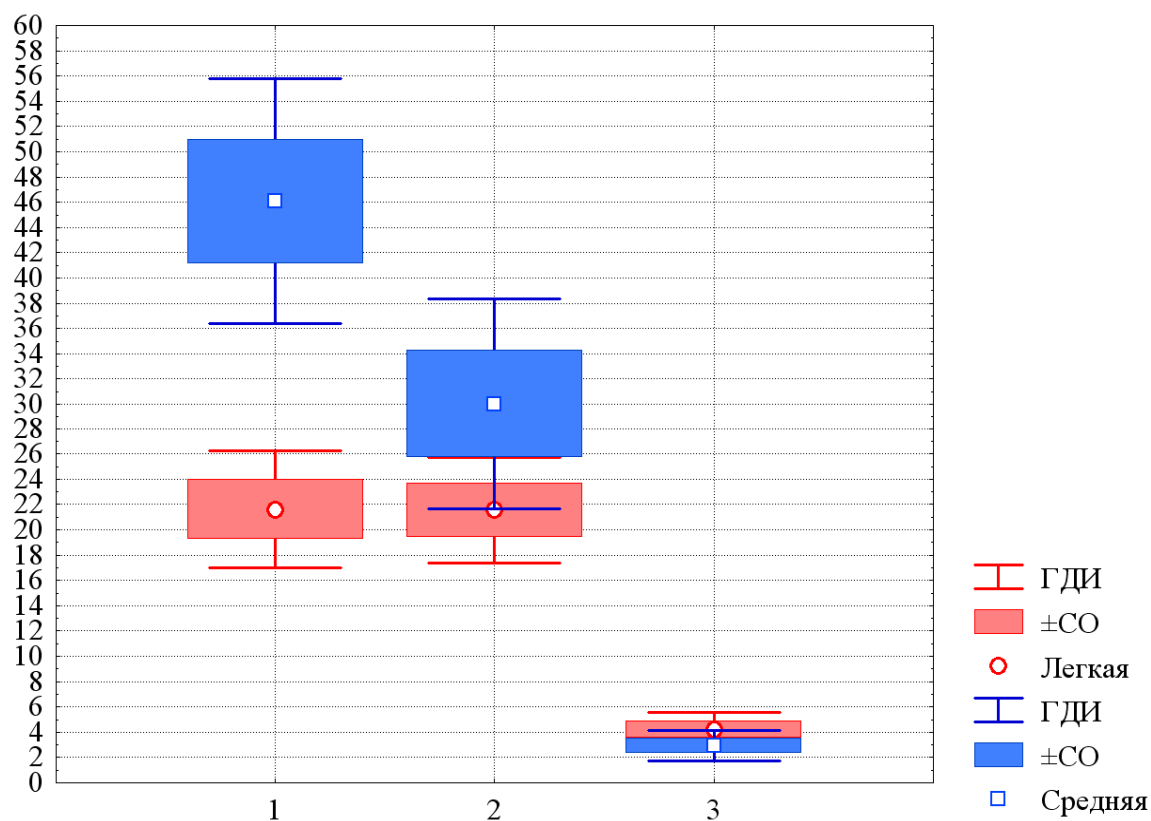


Рисунок 18 - Изменения содержания цитокина ИЛ-8 в сыворотке крови больных ИКБ.

По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – разгар болезни, 2 – обратное развитие симптомов, 3 – ранней реконвалесценции. По оси ординат – средний уровень ИЛ-8 в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Однако в данном случае пусть и более слабым, но значимым оказалось не только влияние тяжести заболевания ($\eta^2=6\%$, $F=12,1$; $p<0,001$), но и сочетанного действия обоих факторов ($\eta^2=6\%$, $F=5,7$; $p<0,005$).

Последнее означает, что характер последовательных изменений содержания ИЛ-8 в крови неодинаков при ИКБ легкой и средней степени тяжести. На рисунке 18 видно, что в период разгара болезни средние значения ИЛ-8 при легкой форме

болезни вдвое ниже, чем при среднетяжелой – $21,6 \pm 2,16$ пг/мл против $46,1 \pm 4,94$ пг/мл.

В периоде обратного развития симптомов болезни концентрация сывороточного IL-8 при боррелиозной инфекции среднетяжелого течения значительно снижается - до $30,0 \pm 4,26$ пг/мл ($p < 0,004$), в то время как при легком течении его уровень оставался без изменений, составив $21,5 \pm 1,93$ пг/мл, и значимых различий в содержании IL-8 в крови в зависимости от степени тяжести заболевания не регистрировались ($p > 0,21$). Данная тенденция сохранялась и в периоде ранней реконвалесценции, при этом средние значения IL-8 в крови резко снизились и значимо не различались, равнясь $4,2 \pm 0,46$ пг/мл при среднетяжелой и $2,9 \pm 0,85$ пг/мл при легкой форме ИКБ ($p > 0,22$).

Следует отметить, что в периоде выздоровления в целом в обеих группах 39% индивидуальных значений сывороточного IL-8 оказались ниже верхней границы нормальной вариации, составившей 1,8 пг/мл. При этом в группе с легкой степенью ИКБ таковых было 27%, а в группе со средней тяжестью болезни - 44%, что свидетельствует о более выраженной тенденции к нормализации содержания IL-8 при среднетяжелом течении болезни. Метод Фридмана показал, что рассмотренные специфические тенденции изменения содержания IL-8 оказались статистически значимыми как при ИКБ легкой ($\chi^2=16,9$, $p < 0,0003$), так и средней ($\chi^2=48,0$, $p < 0,0001$) тяжести, причем согласованность индивидуальных изменений в обеих группах оказалась очень высокой (коэффициент конкордации 0,76 и 0,96 соответственно). Двухфакторный ДА показал, что существенной является зависимость содержания этого цитокина только от этапов наблюдения, т.е. от течения заболевания: $\eta^2=36\%$, $F=35,8$; $p < 0,0001$.

Зависимость содержания IL-1 β от тяжести заболевания оказалась значимой, но на порядок слабее ($\eta^2=3\%$, $F=6,1$, $p < 0,02$), а влияние сочетанного действия обоих факторов вообще статистически не значимым ($F=0,4$; $p > 0,67$). Это означает отсутствие как резких различий среднего уровня IL-1 β при ИКБ разной степени

тяжести, так и какой-либо заметной разницы в характере его изменений по этапам наблюдения. Это хорошо видно на рисунке 19.

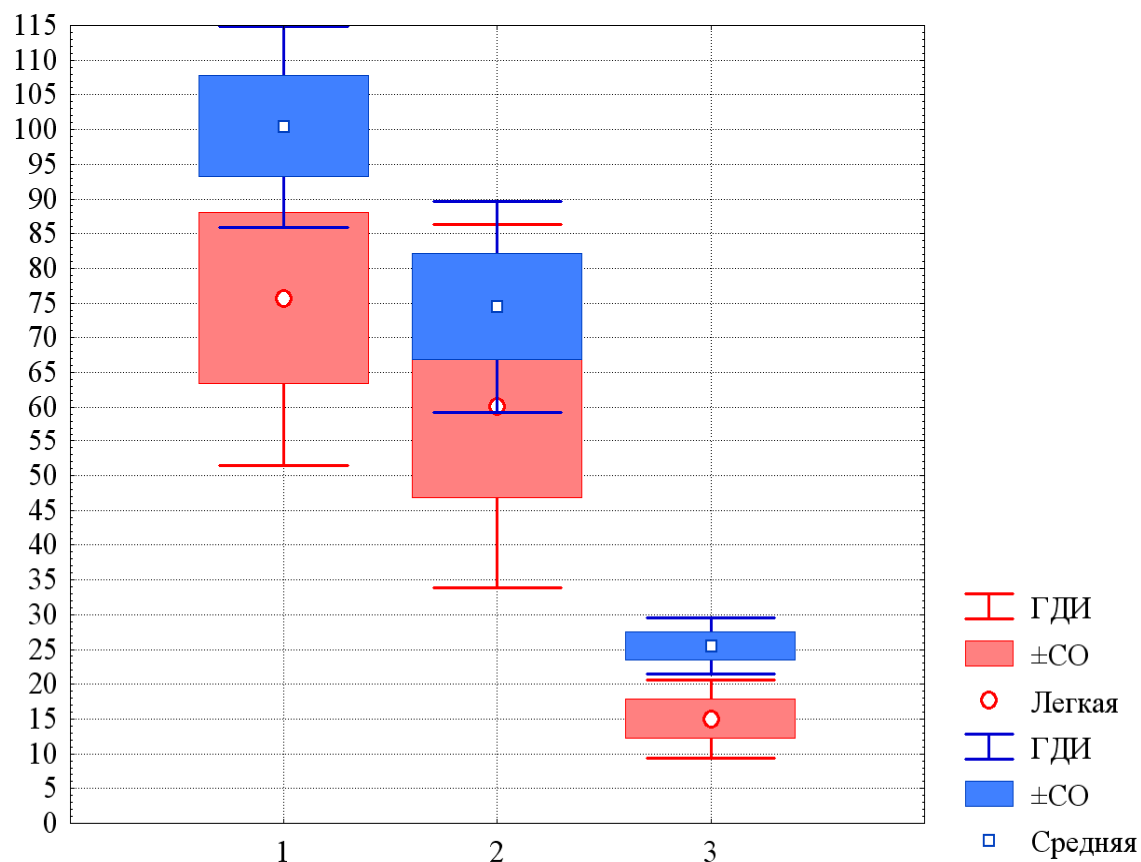


Рисунок 19 - Изменения содержания цитокина IL-1 β в сыворотке крови больных ИКБ на разных стадиях заболевания.

По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – разгар болезни, 2 – обратное развитие симптомов, 3 – ранняя реконвалесценция. По оси ординат – средний уровень IL-1 β в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

В разгар болезни средний уровень IL-1 β при ИКБ средней тяжести оказался выше, чем при легкой: $100,4 \pm 36,9$ пг/мл против $75,7 \pm 44,7$ пг/мл. Однако из-за высокой внутригрупповой вариабельности это различие оказалось незначимым ($p > 0,7$). На этапе обратного развития симптомов средний уровень содержания IL-1 β при средней и легкой степени тяжести ИКБ снижается до $74,5 \pm 38,7$ пг/мл и $60,1 \pm 48,2$ пг/мл соответственно, и еще более сближается ($p > 0,32$). При этом в обеих группах такое снижение оказалось статистически значимым ($p < 0,002$ и $< 0,005$). На этапе ранней реконвалесценции содержание IL-1 β в обеих группах

значимо и существенно (в 4-5 раз) снижается, причем при ИКБ средней тяжести этот уровень остается значимо ($p < 0,006$) выше, чем при легкой: $25,5 \pm 10,4$ пг/мл против $15,0 \pm 10,3$ пг/мл. Отметим также, что лишь в одном случае из 38 (2,6%) индивидуальный уровень ИЛ-1 β (4,8 пг/мл) оказался ниже условной верхней границы нормы (5 пг/мл) и сравним с верхней границей вариации в нашей контрольной группе (4,5 пг/мл).

Дисперсионный анализ по Фридману показал, что отмеченные тенденции являются статистически значимыми как для ИКБ легкой ($\chi^2=21,4$; $p < 0,0001$), так и средней ($\chi^2=43,3$; $p < 0,0001$) тяжести, при этом индивидуальные траектории изменения содержания ИЛ-1 β оказались в высокой степени согласованными (коэффициент конкордации Кендала $> 0,8$).

Таким образом, клиническое течение ИКБ в целом сопровождается отчетливой тенденцией к нормализации уровня ИЛ-1 β , однако и в стадии ранней реконвалесценции полной нормализации уровня провоспалительного цитокина не наступило.

Несколько иным образом изменялось содержание цитокина ИЛ-6, которое удалось проследить до трех месяцев после выписки (Рисунок 20).

Прежде всего, отметим, что уровень содержания ИЛ-6 оказался зависимым фактически только от этапов наблюдения ($\eta^2=35\%$, $F=29,6$, $p < 0,0001$), поскольку влияние фактора тяжести заболевания и сочетанного действия обоих факторов оказалось статистически незначимым ($F=0,28$, $p > 0,59$ и $F=0,78$, $p > 0,48$ соответственно). Это позволило рассматривать данные о содержании этого цитокина ИКБ легкой и средней степени как одну совокупность.

На рисунке 20 видно, что, в отличие от ИЛ-1 β , на этапе обратного развития симптомов средний уровень содержания ИЛ-6 не снижается, а, напротив, заметно и значимо возрастает: с $15,3 \pm 3,6$ пг/мл до $20,4 \pm 7,7$ пг/мл ($p < 0,001$).

Однако при выписке, в стадии ранней реконвалесценции содержание ИЛ-6 в плазме крови больных ИКБ снижается практически вдвое, до $9,1 \pm 6,6$ пг/мл, а к

трем месяцам после выписки становится в среднем еще втрое ниже – $2,9 \pm 0,6$ пг/мл ($p < 0,05$) и оказались в границах нормальной вариации.

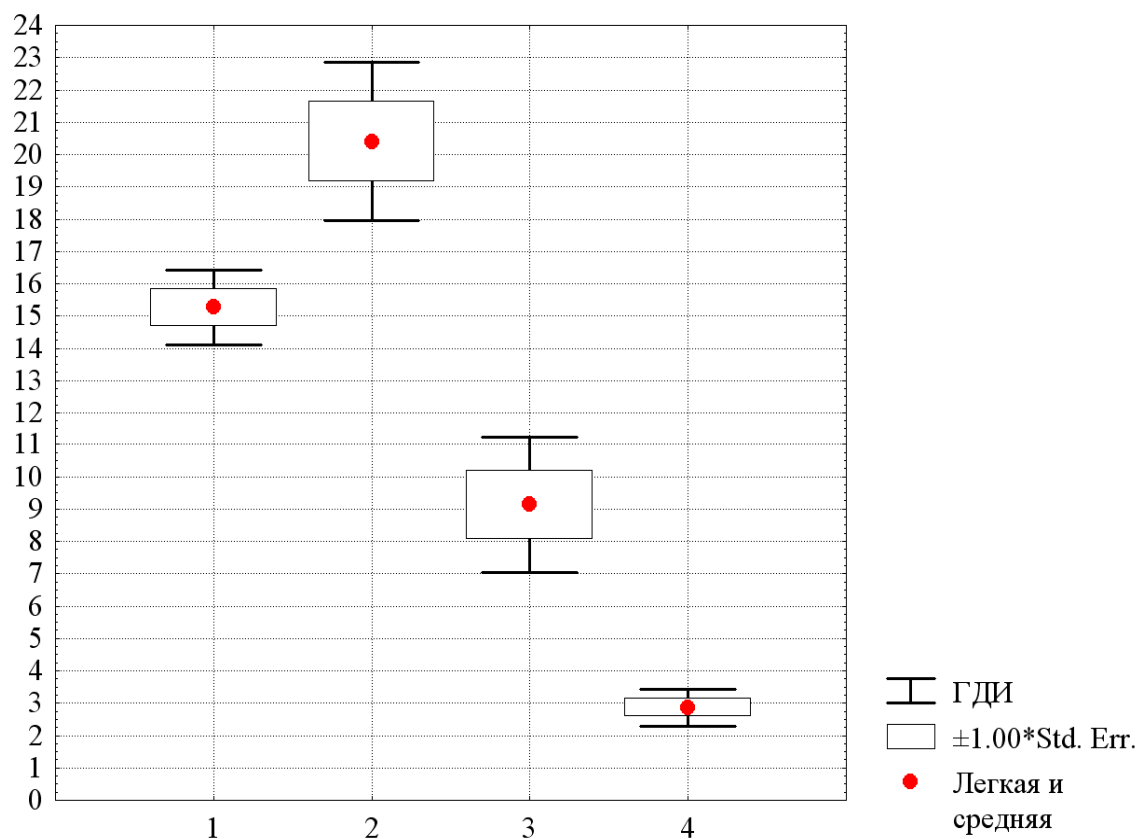


Рисунок 20 - Изменения содержания цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови больных ИКБ на разных стадиях заболевания и его лечения.

По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – разгар болезни, 2 – обратное развитие симптомов, 3 – ранняя реконвалесценция, 4 – через 3 месяца диспансерного наблюдения. По оси ординат – средний уровень ИЛ-6 в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ)

Непараметрический ДА по методу Краскела-Уоллеса показал, что все эти изменения являются статистически значимыми ($\chi^2=43,3$; $p < 0,0001$), и критерий Манна-Уитни подтвердил, что резкое снижение содержания ИЛ-6 к трем месяцам после выписки является значимым ($Z=3,3\%$; $p < 0,002$).

Таким образом, период разгара боррелиозной инфекции характеризуется усиленной продукцией провоспалительных цитокинов: $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-8 , IL-18 , с постепенным уменьшением их уровня в динамике болезни. Концентрация $\text{IFN-}\gamma$

и IL-6 достигает своего пикового уровня в периоде обратного развития симптомов болезни, и в совокупности с провоспалительными цитокинами обеспечивают раннюю воспалительную реакцию и активацию клеточного звена иммунитета.

4.2 Показатели противовоспалительных цитокинов в крови у больных иксодовым клещевым боррелиозом в зависимости от степени тяжести динамики болезни

Рассмотрим теперь динамику изменений противовоспалительных цитокинов. Двухфакторный ДА для значений уровня IL-4 по четырем этапам наблюдения показал, что существенной является только зависимость содержания этого интерлейкина от этапов наблюдения: $\eta^2=35\%$, $F=22,8$; $p<0,0001$ (Рисунок 22).

Зависимость содержания IL-4 от тяжести заболевания оказалась значимой, но все же менее выраженной: $\eta^2=9\%$, $F=18,2$, $p<0,0001$. Совместное влияние обоих факторов оказалось незначимым ($F=0,73$; $p>0,48$; что свидетельствует о практической идентичности характера поэтапных изменений содержания данного цитокина.

Как видно на рисунке 21, характер этих изменений аналогичен таковому для цитокина IL-6, причем средний уровень содержания IL-4 при ИКБ средней степени на всех этапах анализа, кроме последнего, значимо больше, чем при легкой форме болезни.

В периоде обратного развития симптомов при обеих степенях тяжести средний уровень содержания IL-4 возрастает по отношению к периоду разгара болезни примерно на треть – с $64,6 \pm 16,6$ пг/мл до $100,5 \pm 16,8$ пг/мл при ИКБ легкой степени и с $120,0 \pm 50,3$ пг/мл до $160,2 \pm 60,2$ пг/мл при средней степени тяжести. В стадии ранней реконвалесценции средний уровень содержания цитокина IL-4 снижается практически вдвое, до $51,9 \pm 19,3$ пг/мл и $79,9 \pm 40,3$ пг/мл при ИКБ легкой и средней тяжести, соответственно.

К трем месяцам после выписки содержание IL-4 снова значимо ($p < 0,04$) снижается, причем в группах с легкой и средней степенью тяжести ИКБ эти уровни тесно сближаются и значимо ($p > 0,62$) не различаются – $24,2 \pm 15,4$ пг/мл и – $28,9 \pm 17,8$ пг/мл соответственно.

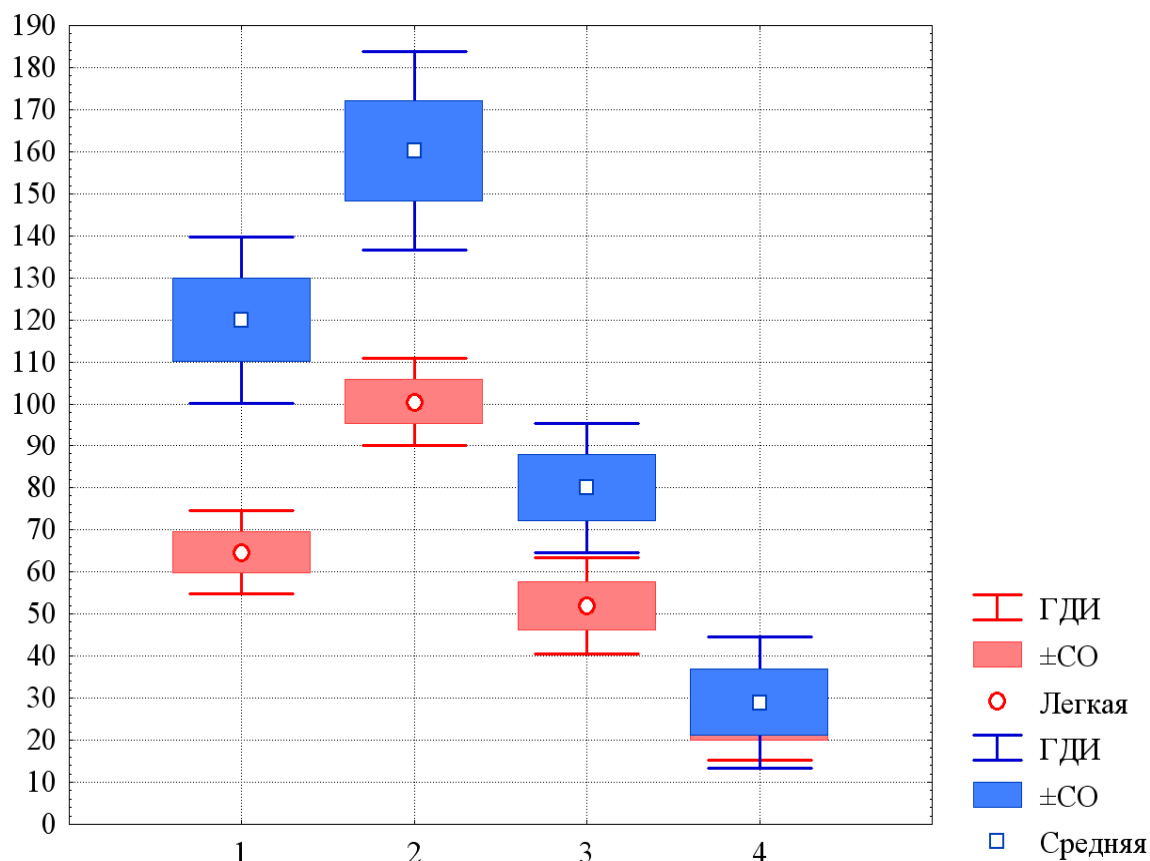


Рисунок 21 - Изменения содержания IL-4 в сыворотке крови больных ИКБ на разных стадиях заболевания и его лечения.

По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – разгар болезни, 2 – обратное развитие симптомов, 3 – ранняя реконвалесценция, 4 – через 3 месяца диспансерного наблюдения. По оси ординат – средний уровень IL-4 в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Применение ДА по методу Краскела-Уоллеса подтвердило, что описанные изменения содержания IL-4 оказались статистически значимыми – $\chi^2=30,6$; $p < 0,0001$ и $\chi^2=42,0$; $p < 0,0001$ для ИКБ легкой и средней степени. А сравнение по критерию Манна-Уитни показало, что к трем месяцам после выписки уровни

этого цитокина в группах с легкой и средней степенью течения болезни фактически не различаются ($Z=0,17$; $p>0,86$).

Дисперсионный анализ показал, что зависимость уровня ИЛ-4 при безэритемной форме от периода наблюдения оказалась очень жесткой – $\eta^2=61\%$, $F=41$, $p<<0,0001$. Как видно на рисунке 22, профиль изменений содержания ИЛ-4 представляет собой фазу подъема с $112,5 \pm 23,5$ пг/мл на этапе разгара болезни, до $202,2 \pm 49,0$ пг/мл на этапе обратного развития симптомов и фазу спада до $102,5 \pm 32,2$ пг/мл на этапе ранней реконвалесценции.

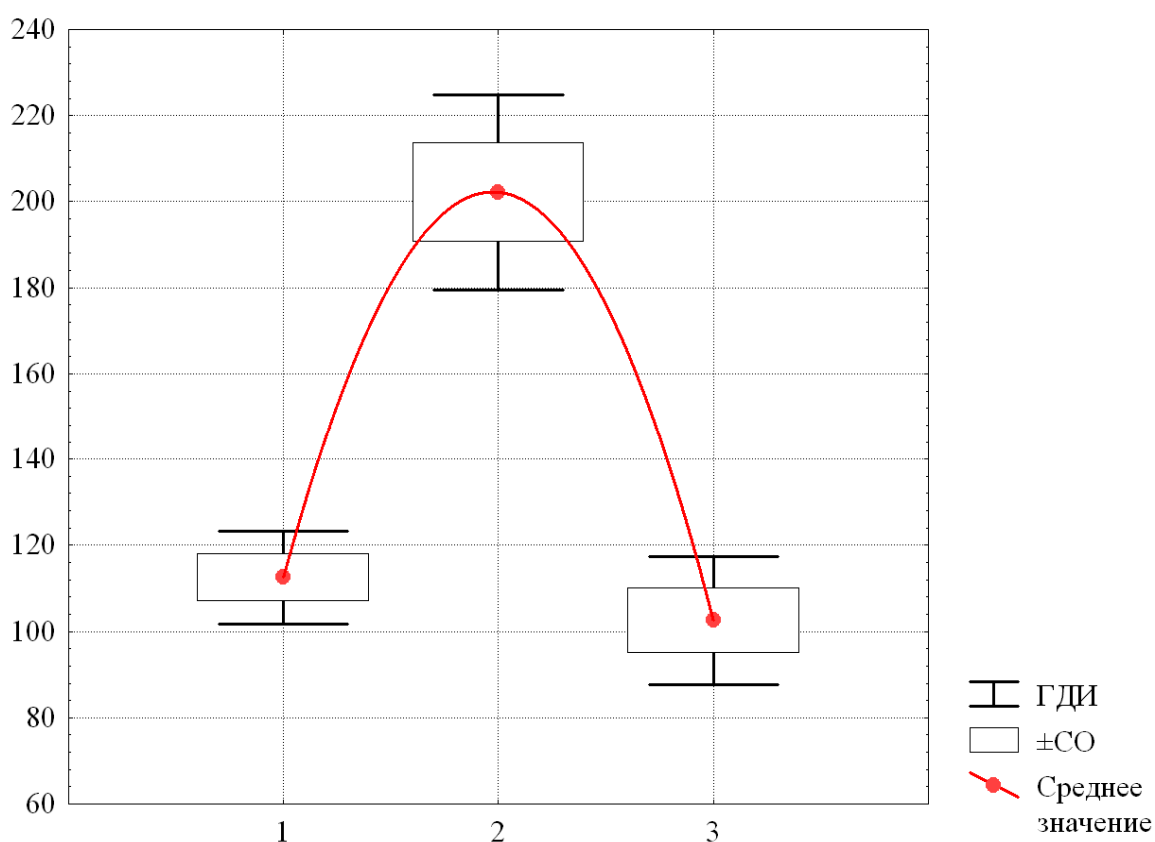


Рисунок 22 - Изменения содержания цитокина ИЛ4 в сыворотке крови больных безэритемной формой ИКБ на разных стадиях заболевания и его лечения. По оси абсцисс – этапы наблюдения: 1 – разгар болезни, 2 – обратное развитие симптомов, 3 – ранняя реконвалесценция. По оси ординат – средний уровень ИЛ-4 в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Как видно, на этом этапе уровень ИЛ-4 практически совпадает с исходным уровнем и значимо от него не отличается ($p>0,41$). Дополнительный ранговый

дисперсионный анализ по Фридману показал, что отмеченные тенденции являются статистически значимыми ($\chi^2=28,8$; $p<0,0001$), причем индивидуальные траектории изменения содержания IL-4 оказались в высокой степени согласованными (коэффициент конкордации Кендала 0,79).

При ИКБ легкой степени тяжести поэтапные вариации уровня содержания IL-10 оказались статистически незначимыми, приближающимися к совершенно случайным ($F=0,39$; $p>0,67$), что позволило свести их к общему среднему уровню $237,4 \pm 39,47$ пг/мл (Рисунок 23).

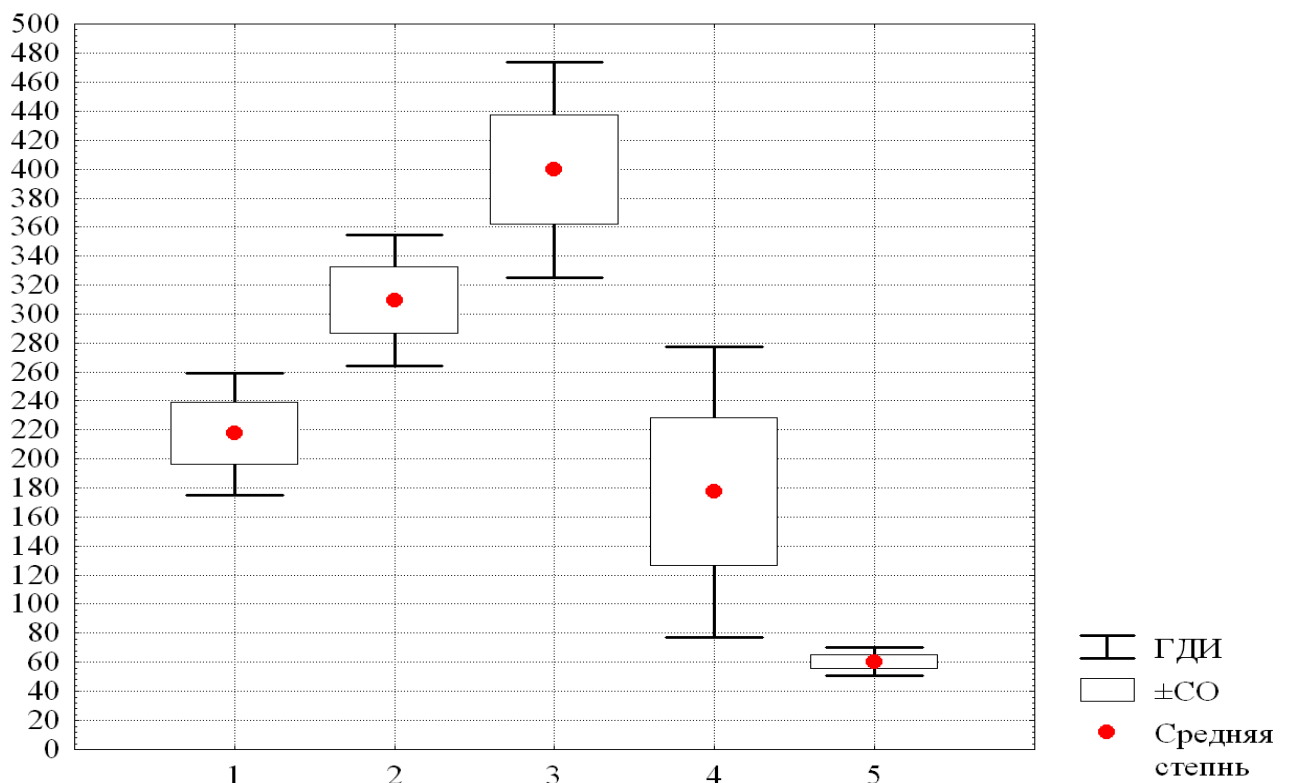


Рисунок 23 - Изменения содержания цитокина IL-10 в сыворотке крови больных ИКБ средней степени тяжести.

По оси абсцисс - периоды заболевания: 1-разгар болезни, 2-обратного развития симптомов, 3-ранней реконвалесценции, 4-через 3 месяца и 5-через 6 месяцев диспансерного наблюдения. По оси ординат-средний уровень IL-10 в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

В то же время при боррелиозной инфекции среднетяжелого течения изменения содержания IL-10 оказались существенно связанными с периодами заболевания ($\eta^2=32\%$, $F=9,4$; $p<0,0001$) и весьма существенными и

своеобразными. Также удалось отследить уровни этого цитокина в катамнезе. Достоверность изменений уровня IL-10 в динамике болезни была подтверждена применением к этим данным ДА по методу Краскела-Уоллеса ($\chi^2=38,2$, $p<0,0001$), а критерий Уилкоксона подтвердил, что существенное снижение уровня данного цитокина к полугоду после выписки в сравнении к 3 месяцу является статистически значимым ($Z=2,2$, $p<0,03$).

На первых трех этапах наблюдения, вплоть до выписки из стационара средний уровень содержания IL-10 последовательно возрастает с $217,1 \pm 21,52$ пг/мл до $399,6 \pm 37,80$ пг/мл. Заметное снижение его уровня (до $177,2 \pm 25,02$ пг/мл) регистрировалось лишь к трем месяцам диспансерного наблюдения. Через полгода после выписки из стационара средний уровень концентрации IL-10 значимо ($p<0,05$) снижается еще почти втрое, достигая $60,4 \pm 2,48$ пг/мл (Рисунок 23). И так, у больных ИКБ содержание противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), постепенно повышаясь, достигает своего пика к периоду обратного развития симптомов и снижается медленными темпами до показателей нормы в периоде поздней реконвалесценции.

Рассмотрим клинический пример больной с иксодовым клещевым боррелиозом, безэритемной формы, с поражением нервной системы (серозный менингит), средней степени тяжести.

Пациентка З., 1994 г.р., поступила в инфекционное отделение городской больницы г. Нефтекамска, 04.05.2016 г. с жалобами на головные боли, головокружение, повышение температуры до 40°C , общую слабость, тошноту, боли в мышцах.

Из анамнеза болезни следует, что она заболела остро 29.04.2016 г с повышения температуры тела, головной боли. Лечилась самостоятельно, принимала жаропонижающие. Состояние пациентки не улучшалось, продолжала высоко лихорадить, нарастали общая слабость, головные боли и 04.05.2016 г. был госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция. Из эпидемиологического анамнеза

выяснилось, что больная отдыхала на природе, в черте города - 25.04.2016г. Контакт с инфекционными больными отрицает. Факт присасывания клеща, встряхивания их с одежды пациентка отрицает.

Из объективных изменений состояние больной при поступлении оценивалось как средней тяжести. Температура тела была субфебрильной 37,5°C. Сознание ясное. Положение больной активное. Определялась бледность кожных покровов, гиперемия слизистой мягкого неба, затрудненное носовое дыхание. Увеличены подчелюстные лимфатические узлы. Частота дыханий 18 в минуту. При сравнительной перкуссии над всей поверхностью легких выслушивался ясный легочный звук, аускультативно - жесткое дыхание. При пальпации верхушечный толчок - в пятом межреберье, на 1,5 см кнутри от среднеключичной линии. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения, одинаковый на обеих руках, с частотой 98 ударов в минуту. Артериальное давление 120/80 мм.рт.ст. При аускультации тоны сердца ясные, шумов нет. Частота сердечных сокращений 98 ударов в минуту. Язык розового цвета, влажный, обложен тонким белым налетом. Живот мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания области почек с обеих сторон отрицательный. В позе Ромберга пациентка устойчива. Реакция зрачков на свет живая, содружественная. Менингеальные симптомы (ригидность затылочных мышц, Кернига, Брудзинского) отсутствуют. С 05.05 2016 г. отмечает ухудшение состояния в виде сильных головных болей, рвоты. Выявлена ригидность затылочных мышц. Общий анализ мочи: без патологических изменений. По данным биохимического анализа крови отмечалось повышение уровня фибриногена до 4,52 г/л и С-реактивного белка до 33,93 мг/л. Уровни билирубина, АлАТ, АсАТ, гаммаглутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, креатинина, мочевины, глюкозы, были в пределах нормы.

При поступлении ОАК в стационар выявлен лейкоцитоз и лимфоцитоз ($11,5 \times 10^9$ /л, гранулоциты - 45%, лимфоциты - 45,2%, моноциты - 9,8%),

тромбоцитопения ($141 \times 10^9/\text{л}$). В ОАМ патологических изменений не выявлено. В коагулограмме – фибриноген 0,900 г/л, АЧТВ 18,40 сек, ТВ 13,80 сек, Д-димер фибрина - положительно, РФМК-10,0 мг/100 мл.

В спинномозговой жидкости – цитоз 250, лимфоциты - 78%, общий белок 1,51 г/л, сахар -5,5 ммоль/л, хлориды-127 ммоль/л.

Содержание цитокинов в сыворотке крови по периодам болезни:

TNF- α -345,75 пг/мл; 196,66 пг/мл; 82,02 пг/мл;

IL-1 β -474,65 пг/мл; 278,70 пг/мл; 34,20 пг/мл;

IL-6-13,54 пг/мл; 11,28 пг/мл; 44,46 пг/мл;

IL-8-5,82 пг/мл; 150,35 пг/мл; 125,7 пг/мл;

IL-18-18,97 пг/мл; 16,21 пг/мл; 6,51 пг/мл;

IL-4-154,14 пг/мл; 256,62 пг/мл; 163,76 пг/мл;

IL-10- 340,10 пг/мл; 365,18 пг/мл; 463,0 пг/мл

На ЭКГ выявлены изменения в виде синусовой аритмии, в анамнезе указаний на патологию со стороны сердца ранее не было. На УЗИ органов брюшной полости и обзорной рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений не выявлено. На КТ головного мозга косвенные признаки гипертензионного синдрома. Консультирована окулистом и неврологом.

Диагноз верифицирован в ИФА выявлением IgM к боррелиям в диагностическом титре в первой пробе сыворотки крови, через 10 дней (во 2-й сыворотке крови) выявлены как IgM, так и IgG к боррелиям.

Выставлен клинический диагноз: Иксодовый клещевой боррелиоз, безэритемная форма, с поражением нервной системы (менингит), средней степени тяжести.

Пациентке назначалась антибактериальная терапия (цефтриаксон, амикацин), антигистаминные препараты (диазолин), инфузионная, дезинтоксикационная терапия, мексидол, диакарб, аспаркам.

Дальнейшее течение болезни с положительной динамикой - с 15.05 2016 г. температура тела нормальная. В контрольных анализах (ОАК, биохимический

анализ крови) перед выпиской патологических изменений не было, на электрокардиограмме изменения не регистрировались. Пациентка выписана из стационара 26.05. 2016 г. на 29-й день болезни в удовлетворительном состоянии.

Приведенный клинический пример отражает динамику цитокинового статуса у пациента безэритемной формой ИКБ среднетяжелого течения с развитием серозного менингита. Из провоспалительных цитокинов продукция IL-8 была замедлена, пик содержания цитокина достигнут только в периоде обратного развития симптом болезни, что может указывать на замедление разрешения и диссеминацию инфекционного процесса в остром периоде болезни. В то же время на фоне проводимой антибактериальной терапии заболевание завершилось клиническим выздоровлением и нормализацией уровня IL-8 в периоде поздней реконвалесценции.

Таким образом, выявленная динамика в продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови у больных ИКБ свидетельствует о развитии ранней воспалительной реакции и активации клеточного и гуморального звеньев иммунной системы организма в ответ на бактериальную инфекцию.

4.3 Корреляционные взаимосвязи между параметрами гемостаза и клиническими синдромами заболевания

В силу особенностей исходных данных (малочисленность выборок и наличие в них повторяющихся значений) нами был использован непараметрический коэффициент корреляции «гамма» (γ), специально разработанный для таких сложных случаев и дающий наиболее адекватную в такой ситуации оценку тесноты корреляционной связи (Реброва О.Ю., 2002).

Для изучения значения некоторых параметров гемостаза в развитии клинических симптомов боррелиозной инфекции проводился анализ характера корреляционных взаимосвязей между содержанием в крови тромбоцитов, уровнем АЧТВ в стадии разгара, угасания симптомов болезни, ранней реконвалесценции и продолжительностью лихорадки, слабости, головной боли и

артромиалгического синдрома. Оценка взаимосвязей между перечисленными параметрами осуществлялась отдельно у пациентов с ИКБ легкой и средней степени тяжести, учитывая выявленные у них статистически значимые различия в количестве тромбоцитов.

Как видно из таблиц 12 и 13, у пациентов с легкой и среднетяжелой формой боррелиозной инфекции коэффициенты корреляции между изучаемыми показателями оказались слабыми и статистически недостоверными.

Таблица 12 - Корреляции между продолжительностью клинических синдромов и показателями гемостаза у пациентов ИКБ легкой степени тяжести

Параметры гемостаза	Лихорадка	Слабость	Головная боль	Артромиалгия
Тромбоциты при поступлении	0,19	0,09	0,09	нет данных
Тромбоциты при выписке	0,10	0,09	0,07	нет данных
АЧТВ при поступлении	-0,07	-0,03	0,22	0,20
АЧТВ при выписке	-0,03	-0,32	0,09	0,07

Исключение составляет статистически значимая ($p < 0,05$) положительная корреляционная связь между длительностью артромиалгического синдрома и числом тромбоцитов в периоде ранней реконвалесценции при среднетяжелом течении ИКБ (Таблица 13).

Таблица 13 – Корреляционные связи между продолжительностью клинических синдромов и показателями гемостаза у пациентов со среднетяжелым течением боррелиозной инфекции

Параметры гемостаза	Лихорадка	Слабость	Головная боль	Артромиалгия
Тромбоциты при поступлении	-0,11	-0,03	-0,10	0,18
Тромбоциты при выписке	0,25	0,12	0,12	0,32*
АЧТВ при поступлении	0,03	0,10	0,01	0,02
АЧТВ при выписке	0,01	0,22	-0,19	-0,17

Примечание: * - выделен случай наличия статистически значимой корреляции.

Выявленная взаимосвязь между продолжительностью артромиалгического синдрома и количеством тромбоцитов, по-видимому, свидетельствует о длительном сохранении синдрома интоксикации, артромиалгического синдрома

как проявление персистенции боррелий, циркуляции иммунных комплексов, что сопровождается повреждением эндотелия сосудов, повышенной агрегацией тромбоцитов в микроциркуляторном русле с развитием тромбоцитопении.

4.4 Корреляционные взаимосвязи между цитокинами TNF- α , IL-4 и IL-18 и основными клиническими синдромами заболевания

Для оценки ролей цитокинов в развитии клинических симптомов боррелиозной инфекции проводился анализ характера корреляционных взаимосвязей между содержанием в крови TNF- α , IL-4 и IL-18 в стадии разгара, угасания симптомов болезни, ранней реконвалесценции и продолжительностью лихорадки, слабости, головной боли и артромиалгического синдрома.

Характер представленных статистических показателей (повторяемость данных, относительно небольшой объем доли) указывал на то, что для оценки таких связей наиболее корректным является применение непараметрического рангового коэффициента гамма γ [109, 132].

Результаты статистических расчетов показали следующее. При ИКБ легкой и средней степени тяжести значения IL-4 по периодам болезни имеют слабую корреляцию с длительностью лихорадки (γ - 0,31; $p > 0,11$; γ - 0,33; $p > 0,14$ соответственно). При среднетяжелом течении боррелиозной инфекции значимых корреляционных связей между содержанием IL-4 в разные периоды болезни и длительностью артромиалгического синдрома не выявлено. При ИКБ легкой и средней степени тяжести между уровнем IL-18 в сыворотке крови в разгар болезни прослеживалась статистически значимая прямая средней силы корреляционная связь с длительностью лихорадочного периода (γ - 0,41; $p < 0,05$; γ - 0,46; $p < 0,04$ соответственно), также выявлена слабая, но статистически значимая корреляция с длительностью головной боли (γ - 0,34; $p \geq 0,05$; γ - 0,36; $p \geq 0,05$ соответственно).

Такие же закономерности определялись при изучении корреляционных связей между концентрацией TNF- α и продолжительностью основных

клинических синдромов боррелиозной инфекции. При легком и среднетяжелом течении заболевания между показателями TNF- α в крови и продолжительностью лихорадки прослеживалась прямая корреляционная связь средней силы (γ -0,39; $p < 0,05$; γ -0,42; $p < 0,05$). Значимые корреляционные связи обнаруживались между уровнем TNF- α в крови и продолжительностью артромиалгического синдрома (γ -0,39; $p < 0,05$; γ -0,42; $p < 0,05$). Выявленные корреляции между содержанием в крови провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-18) в остром периоде ИКБ и клиническими синдромами указывают на выраженность ранней воспалительной реакции и отражают степень тяжести заболевания.

Отсутствие корреляции между концентрацией цитокина IL-4 и клиническими проявлениями ИКБ отражает постепенное включение гуморального звена иммунной системы организма в защиту от боррелиозной инфекции.

ГЛАВА 5 ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, НЕКОТОРЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ДАННЫХ У БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ

Представлял интерес рассмотреть тесноту корреляционных связей между последовательными значениями уровней цитокинов, причем как для последовательных измерений для каждого цитокина, так и между таковыми для разных цитокинов. Данную задачу можно было выполнить, только с использованием методов структурного анализа, в данном случае – факторного. Однако факторный анализ имеет ряд ограничений, связанных, в частности, с соотношением числа используемых переменных и числа объектов исследования – объем набора переменных, скрытую структуру которых предстоит выявить, должен быть меньше, чем число объектов (Ким, Мьюллер, 1989), что обеспечивает устойчивость оценок корреляционной связи между этими переменными.

Для факторного анализа нами были отобраны данные по трем первым периодам наблюдения для трех цитокинов – провоспалительного IL-4, провоспалительных TNF- α и IL-18. Факторный анализ проводился с использованием метода максимального правдоподобия, позволяющего получать контрастные структуры за счет игнорирования шумовых корреляций (Ким, Мьюллер, 1989).

В результате проведенного анализа была выделена трехфакторная структура, объясняющая совокупно 78% вариации корреляционной матрицы.

Как показано на рисунке 24, последовательные (поэтапные) значения каждого из цитокинов проецируются только на ось «своего» фактора, хотя для уровня IL-4 в разгар болезни проекция на ось «своего» фактора оказалась ниже уровня значимости. Это отражает факт наличия между последовательными

значениями уровня содержания каждого из этих цитокинов системы очень тесных, приближающихся к функциональным, корреляционных связей: $0,77 \div 0,95$ для IL-4; $0,67 \div 0,91$ для IL-18 и $0,56 \div 0,64$ для TNF- α . Лишь между уровнем IL-4 в разгар болезни и на последующих двух периодах составляет 0,43 и 0,46 соответственно, в то время как для двух последних этапов она почти вдвое больше (0,86).

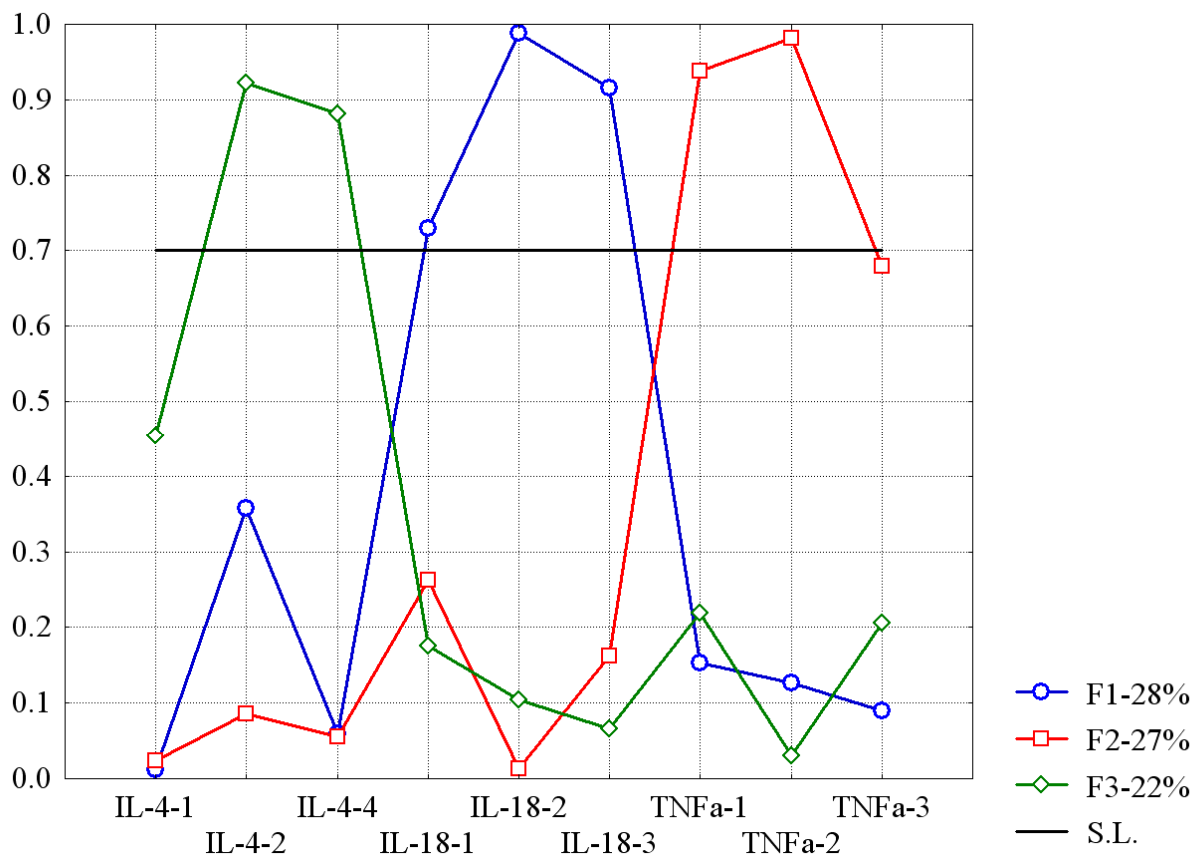


Рисунок 24 - Факторная структура последовательных изменений содержания в крови некоторых цитокинов в ходе лечения пациентов с легкой степенью ИКБ.

По оси абсцисс – аббревиатуры переменных (расшифрованы в названии рисунка) с индексами периода ИКБ: 1 – разгар болезни, 2 – обратное развитие симптомов, 3 – ранняя реконвалесценция. По оси ординат – факторные нагрузки - корреляции переменных с осью «скрытого фактора». F1 – F3 – факторы (главные компоненты) с указанием доли детерминируемой ими вариации массива данных. S. L. – уровень значимых факторных нагрузок

Корреляции же между уровнями содержания разных цитокинов по всем периодам наблюдения оказались кратно меньше. Как следствие, доля

объясняемой каждым из трех независимых факторов вариации корреляционной матрицы оказалась практически равной или сопоставимой.

Для ИКБ средней степени тяжести была выявлена более четкая трехфакторная структура, объясняющая совокупно 82% корреляционной матрицы (Рисунок 25).

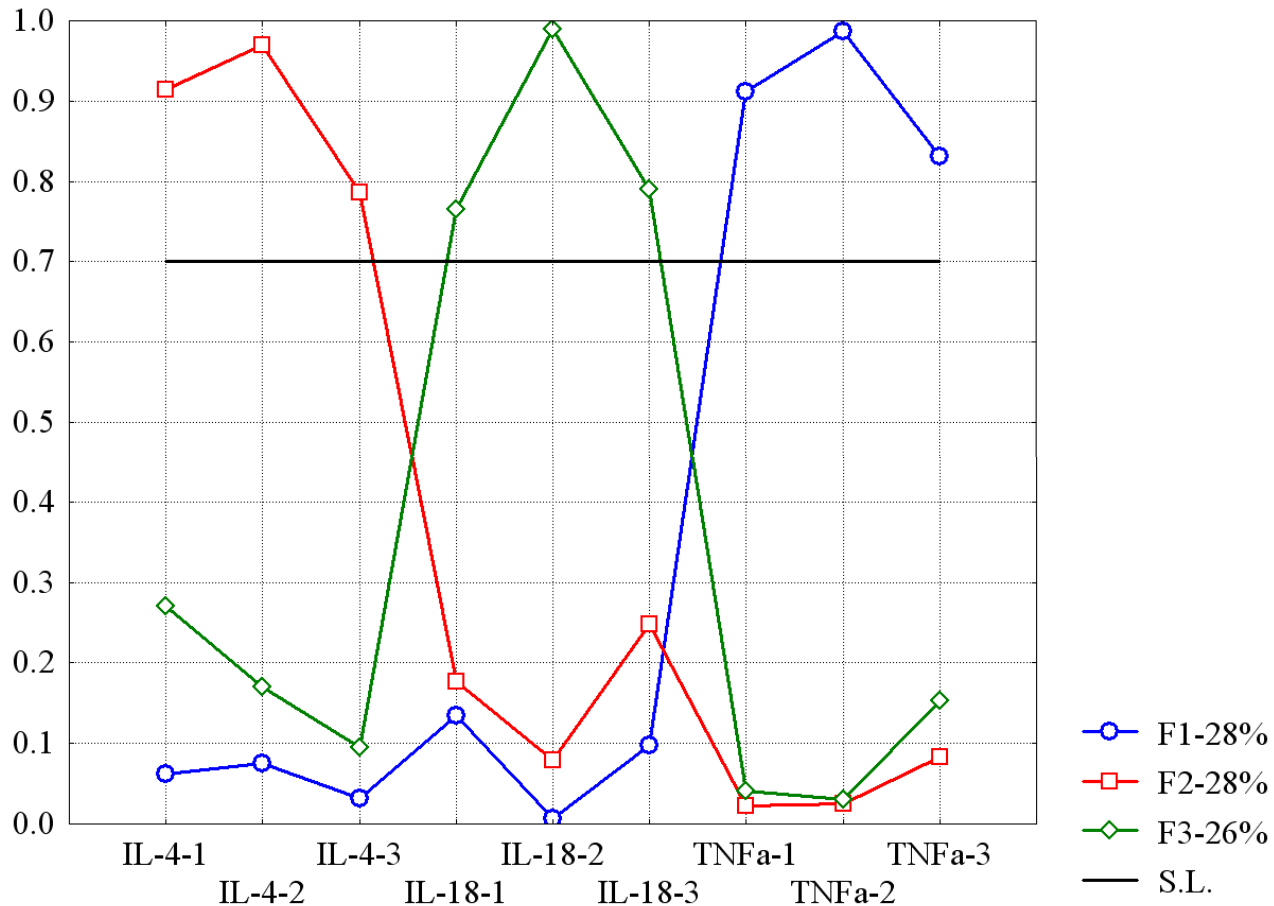


Рисунок 25 - Факторная структура последовательных изменений содержания в крови некоторых цитокинов в ходе лечения пациентов средней степени тяжести ИКБ.

По оси абсцисс – аббревиатуры переменных (расшифрованы в названии рисунка) с индексами периода ИКБ: 1 – разгар болезни, 2 – обратное развитие симптомов, 3 – ранняя реконвалесценция. По оси ординат – факторные нагрузки - корреляции переменных с осью «скрытого фактора». F1 – F3 – факторы (главные компоненты) с указанием доли детерминируемой ими вариации массива данных. S. L. – уровень значимых факторных нагрузок

Как видно на рисунке 25, уровни содержания каждого из трех интерлейкинов четко проецируется на ось вариации только «собственного» фактора. Это является отражением того факта, что для каждого интерлейкина в

отдельности корреляции между последовательными значениями варьировала в пределах от 0,61 до 0,86, в то время как их корреляции с уровнями иных интерлейкинов оказались гораздо ниже и статистически незначимы.

Это позволяет говорить о том, что физиологические механизмы, контролируемые уровнем каждого из рассмотренных нами цитокинов на всех трех периодах заболевания ИКБ относительно независимы. Поэтапные изменения уровня каждого из цитокинов, исключая IL-4 в разгар болезни при ИКБ легкой степени, жестко связаны, но в общем случае практически не влияют на изменения уровня другого цитокина, поскольку они в процессе борьбы с боррелиозной инфекцией выполняют разные функции. Наиболее явно это имеет место при ИКБ средней степени тяжести.

У 18 пациентов с безэритемной формой ИКБ была рассмотрена структура последовательных изменений интерлейкинов IL-4, IL-18 и IFN- γ . Как и в прочих случаях использовались оценки измерения их содержания на трех этапах заболевания периоде разгара болезни, обратного развития симптомов и ранней реконвалесценции.

В результате проведенного анализа была выделена трехфакторная структура, объясняющая совокупно 67% вариации корреляционной матрицы (Рисунок 26). Первый и второй факторы являются «общими», т.е. объясняющими согласованные вариации двух и более переменных (Ким, Мьюллер, 1989). Первый фактор отражает очень тесную корреляцию от 0,67 до 0,82 вариаций уровня IFN- γ на всех трех этапах наблюдения. Она существенно, кратно выше, чем корреляции IFN- γ с прочими шестью переменными (IL4 и IL18 на всех трех этапах наблюдения) – от 0,06 до 0,38 (72% ниже 0,3). Иными словами, изменения содержания IFN- γ в динамике ИКБ тесно согласованы, но относительно независимы от вариаций IL-4 и IL-18.

На ось второго общего фактора со значимыми нагрузками проецируются только последовательные изменения IL-4, что отражает наличие между ними достаточно тесных корреляционных связей от 0,66 до 0,71. Эти корреляции также

существенно, кратно больше корреляций IL-4 с прочими переменными – от 0,01 до 0,39 (83% менее 0,3).

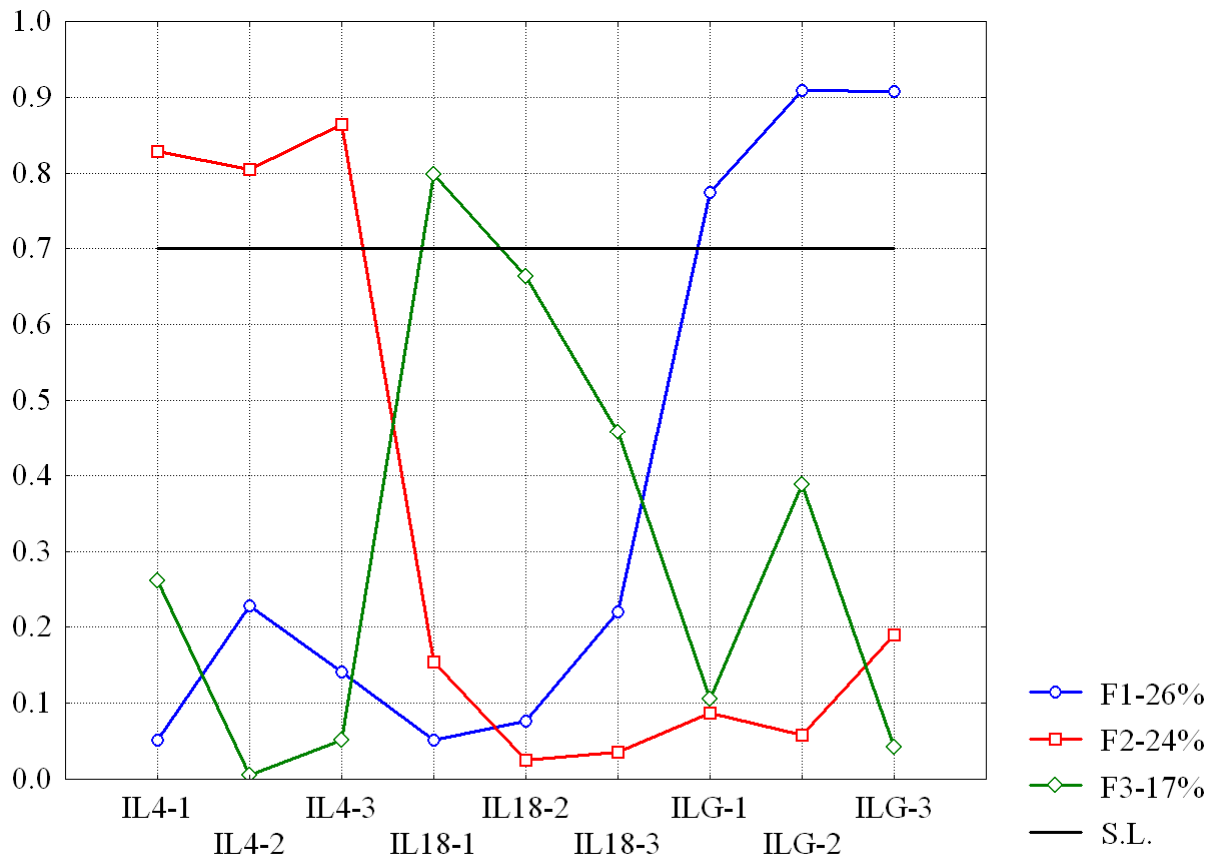


Рисунок 26 - Факторная структура последовательных изменений содержания в крови некоторых цитокинов в ходе лечения пациентов с безэритемной формой ИКБ.

По оси абсцисс – аббревиатуры переменных (расшифрованы в названии рисунка) с индексами периода ИКБ: 1 – разгар болезни, 2 – обратное развитие симптомов, 3 – ранняя реконвалесценция. По оси ординат – факторные нагрузки - корреляции переменных с осью «скрытого фактора». F1 – F3 – факторы (главные компоненты) с указанием доли детерминированной ими вариации массива данных. S. L. – уровень значимых факторных нагрузок

Третий фактор фактически оказался «характерным», т.е. таким, что на него со значимыми факторными нагрузками проецируется только одна переменная (Ким, Мьюллер, 1989) – в данном случае уровень IL-18 в периоде разгар заболевания. Этот уровень нежестко связан с уровнем IL18 в периоде обратного развития симптомов и ранней реконвалесценции ($r=0,58$ и $0,42$ соответственно). В свою очередь уровни IL-18 на этих двух этапах друг с другом практически не

связаны ($r=0,15$). В силу этого проекция данных переменных на ось третьего фактора оказалась незначимой.

Таким образом, при безэритемной форме ИКБ, как и в рассмотренном выше общем случае (обе формы и обе степени тяжести заболевания), можно говорить о том, что физиологические механизмы, контролирующие уровень каждого из этих трех рассмотренных нами цитокинов на всех трех этапах заболевания относительно независимы. Поэтапные изменения уровня каждого из цитокинов жестко связаны, но практически не влияют на изменения уровня другого цитокина, поскольку они в процессе борьбы с болезнью выполняют разные функции. Кроме того, в отличие от «общего случая», последовательные уровни IL-18 оказались достаточно слабо связанными друг с другом. Можно допустить, что в данном случае уровень IL-18 на каждом из трех последовательных периодов наблюдения контролировался либо относительно независимыми, либо практически независимыми (периоды обратного развития симптомов и ранней реконвалесценции) физиологическими механизмами.

Не меньший интерес представлял и анализ структуры связей между изменением содержания трех цитокинов и некоторых клинических параметров, отражающих состояние ряда параметров клеточного иммунитета (число лейкоцитов, относительная доля гранулоцитов и лимфоцитов) и свертывающей системы (число тромбоцитов и АЧТВ). Однако в силу обстоятельств парные значения этих параметров в необходимом количестве могли быть получены только на этапе поступления и при выписке. Кроме того, поскольку при факторном анализе число переменных должно быть как минимум вдвое меньше, чем число объектов, такой структурный анализ пришлось проводить в два этапа.

На первом этапе мы рассматривали структуру связей между количеством лейкоцитов (Лейк), относительной долей гранулоцитов (Гран) и лимфоцитов (Лимф) и IL-4, IL-18 и TNF- α . Как и в предыдущем случае, факторный анализ проводился с использованием метода максимального правдоподобия,

позволяющего получать контрастные структуры за счет игнорирования шумовых корреляций (Ким, Мьюллер, 1989).

В результате была получена четырехфакторная структура, объясняющая совокупно 83% вариации данных (Рисунок 27).

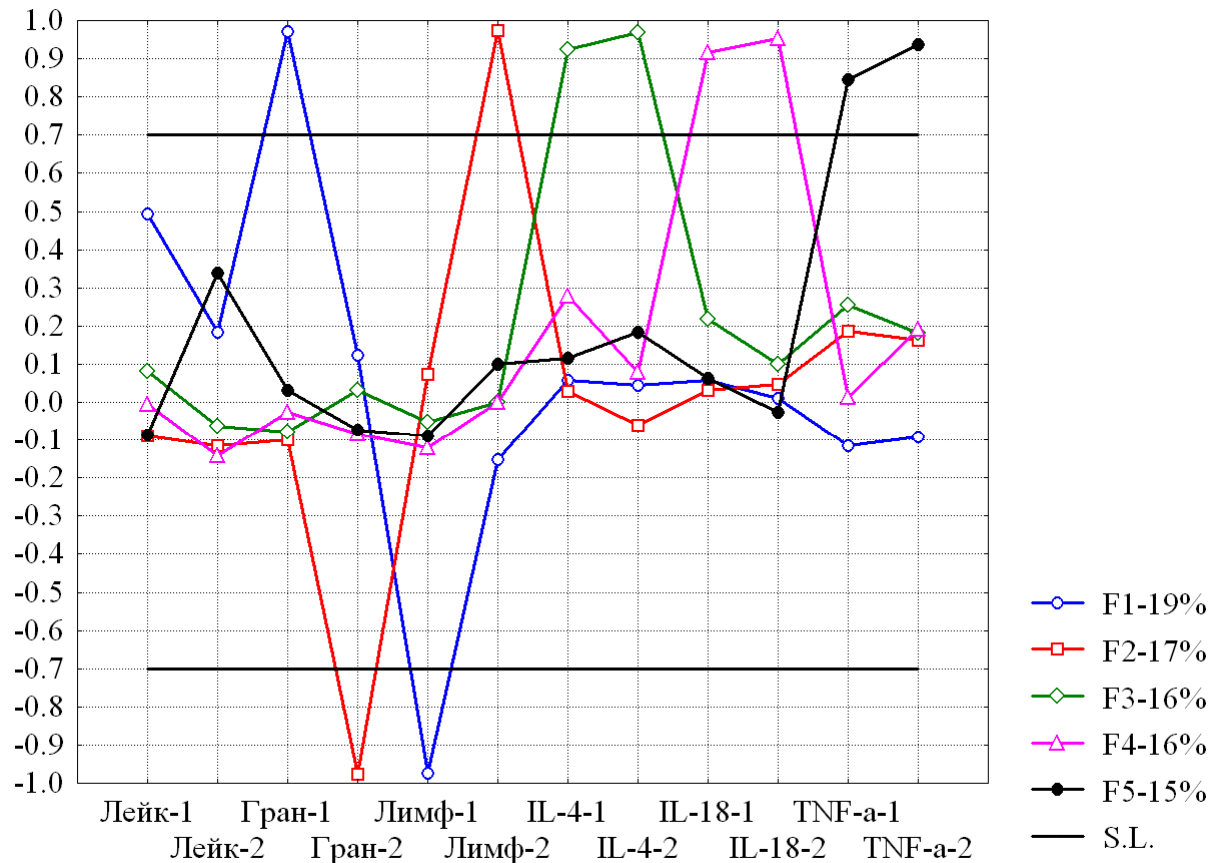


Рисунок 27 - Факторная структура последовательных изменений уровня цитокинов, лейкоцитов, лимфоцитов и гранулоцитов в динамике ИКБ.

По оси абсцисс – аббревиатуры переменных (расшифрованы в названии рисунка) с индексами периода ИКБ: 1 – разгар болезни, 2 – обратное развитие симптомов. По оси ординат – факторные нагрузки - корреляции переменных с осью «скрытого фактора». F1 – F3 – факторы (главные компоненты) с указанием доли детерминируемой ими вариации массива данных. S. L. – уровень значимых факторных нагрузок

Как видно на рисунке 27, все пять факторов являются общими, т.е. отражают согласованные изменения не менее чем двух переменных. Причем первые два являются полярными. Первый фактор отражает наличие очень жесткой отрицательной ($r=-0,96$) корреляции между относительным содержанием

гранулоцитов и лимфоцитов на этапе разгара болезни.

Второй фактор также отражает наличие очень жесткой ($r = -0,98$) отрицательной корреляции этих же показателей белой крови на этапе обратного развития симптомов. Иными словами, относительное содержание гранулоцитов и лимфоцитов на двух этих этапах всегда находилось в реципрокном состоянии: нарастание доли гранулоцитов сопровождалось снижением доли лимфоцитов и наоборот.

Три других общих фактора отражали наличие тесных положительных корреляций ($r = 0,89 \div 0,95$) между содержанием в плазме крови на обоих этапах наблюдения для каждого из трех цитокинов, при отсутствии каких либо связей между самими этими цитокинами. То есть, повторяется картина, описанная выше (Рисунок 26).

Еще более важно отметить, что полученная факторная структура указывает на отсутствие сколь-нибудь существенных связей между вариациями содержания элементов белой крови и данных трех цитокинов.

Как показано на рисунке 28, при ИКБ легкой степени была получена четырехфакторная структура, объясняющая 78% корреляционной матрицы. Второй и четвертый факторы отражают упомянутые выше жесткие связи между последовательными значениями IL-18 и TNF α при отсутствии сколь-нибудь существенных корреляций с прочими переменными.

Первый фактор отражает наличие также очень жесткой корреляции (0,94) между последовательными уровнями числа тромбоцитов при также отсутствии сколь-нибудь существенных корреляций с прочими переменными.

Наиболее интересен третий фактор. Он отражает наличие достаточно тесной связи (0,69) между последовательными значениями АЧТВ, а также более слабых и отрицательных корреляций (-0,46) АЧТВ с уровнем IL-4 на обоих этапах наблюдения, причем последние связаны сопоставимой по величине положительной корреляцией (0,43).

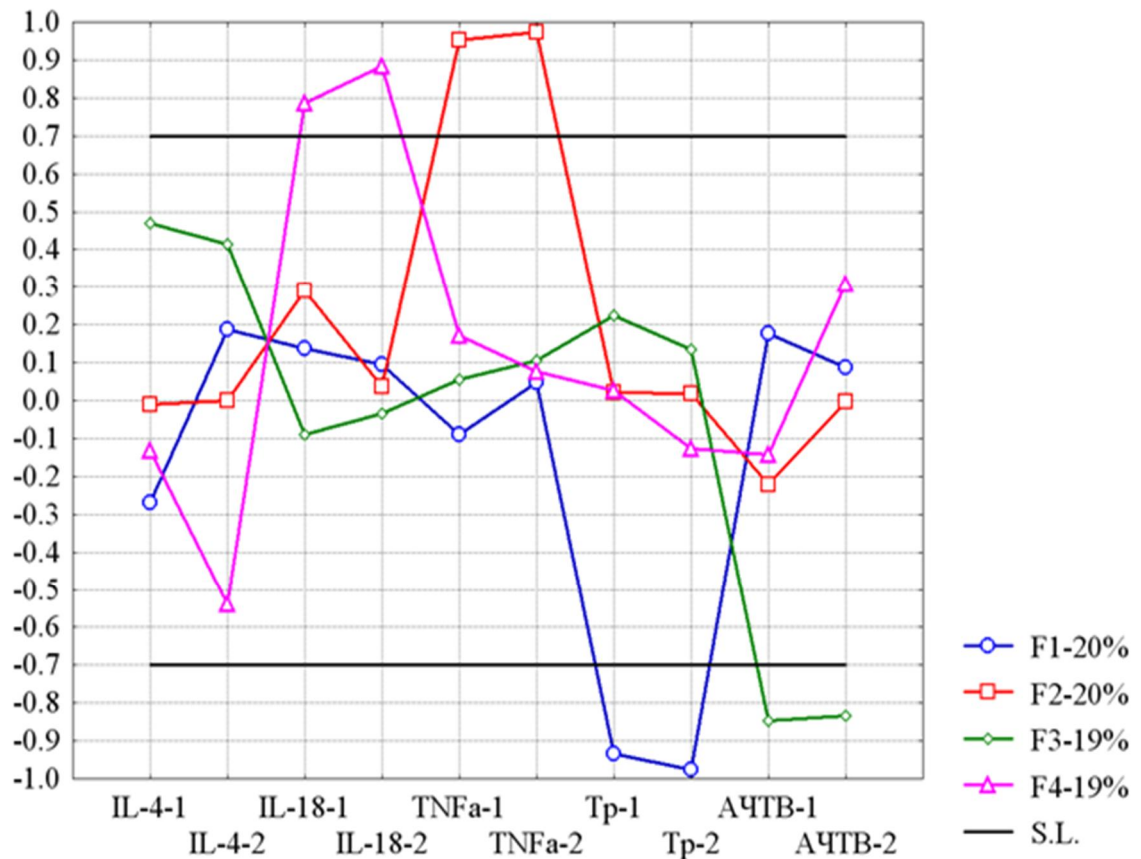


Рисунок 28 - Факторная структура последовательных изменений уровня цитокинов, количества тромбоцитов и показателей АЧТВ в динамике при легкой степени тяжести ИКБ.

По оси абсцисс – аббревиатуры переменных (расшифрованы в названии рисунка) с индексами периода ИКБ: 1 – разгар болезни, 2 – обратное развитие симптомов. По оси ординат – факторные нагрузки - корреляции переменных с осью «скрытого фактора». F1 – F3 – факторы (главные компоненты) с указанием доли детерминируемой ими вариации массива данных. S. L. – уровень значимых факторных нагрузок

То есть уровни IL-18, TNFa и числа тромбоцитов варьируют независимо от прочих параметров. Однако повышению или снижению уровня АЧТВ достаточно часто соответствует согласование снижение уровня IL-4. Иными словами, в этой группе пациентов механизмы, стоящие за изменением уровня АЧТВ и IL-4, в определенной мере функционируют согласованно. Для ИКБ средней степени тяжести была получена трехфакторная структура, детерминирующая 65% дисперсии матрицы корреляций.

Как видно на рисунке 29, дело не только в меньшем числе скрытых

факторов, но и в составе переменных, проецирующихся на оси первого и второго фактора. Первый фактор отражает наличие уже рассмотренной выше жесткой корреляции уровней IL-4 на периодах разгара болезни и обратного развития симптомов.

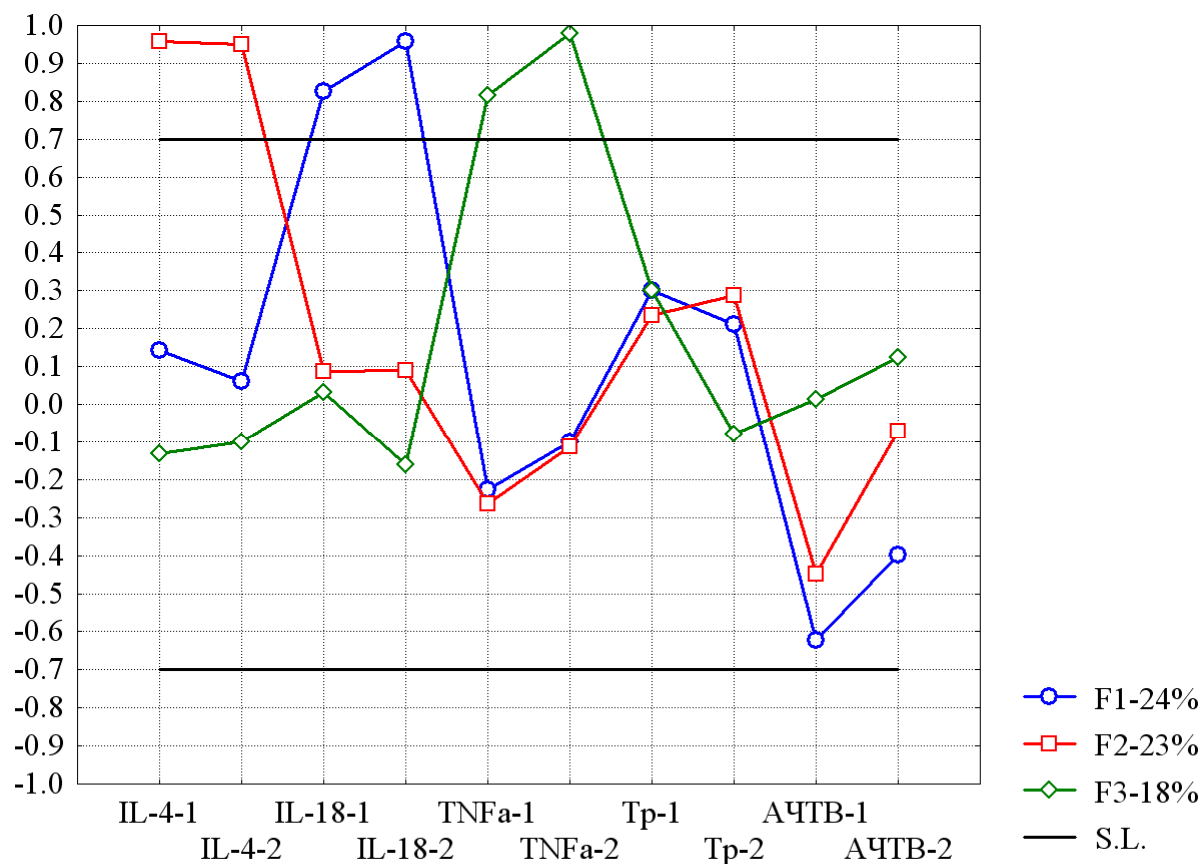


Рисунок 29 - Факторная структура последовательных изменений уровня цитокинов, количества тромбоцитов и показателей АЧТВ в динамике при средней степени тяжести ИКБ.

По оси абсцисс – аббревиатуры переменных (расшифрованы в названии рисунка) с индексами периода ИКБ: 1 – разгар болезни, 2 – обратное развитие симптомов. По оси ординат – факторные нагрузки - корреляции переменных с осью «скрытого фактора». F1 – F3 – факторы (главные компоненты) с указанием доли детерминируемой ими вариации массива данных. S. L. – уровень значимых факторных нагрузок

Однако на эту же «полярную» ось вариации с нагрузкой, близко к значимой, проецируется и уровень АЧТВ в периоде разгара болезни. Это обусловлено наличием отрицательной корреляции АЧТВ на этом этапе и уровнем IL-4 на обоих этапах (-0,53 и - 0,44; соответственно). Уровень АЧТВ в периоде разгара

болезни имеет значимую нагрузку и на ось второго фактора, отражающего жестко согласованные изменения уровня IL-18 в периоде разгара болезни и обратного развития симптомов за счет достаточно выраженных отрицательных корреляций с ними ($-0,52$ и $-0,63$ соответственно).

Корреляции АЧТВ на этапе обратного развития симптомов имеет гораздо более слабые корреляции с уровнем обоих интерлейкинов на обоих этапах (от $-0,11$ до $-0,40$), а уровни АЧТВ на обоих этапах связаны относительно слабо ($-0,47$). Следовательно, независимое друг от друга нарастание или снижение уровней IL-4 и IL-18 сопровождается, как правило, существенным противофазным снижением или нарастанием уровня АЧТВ на этапе разгара болезни. Можно предположить, что при ИКБ средней степени тяжести уровень интерлейкинов и АЧТВ на этапе разгара болезни регулируется одним и тем же, но не общим именно для интерлейкинов механизмом. А при переходе к этапу обратного развития симптомов его влияние постепенно снижается и уровень АЧТВ на этом этапе уже мало зависит как от первоначально уровня, так и от уровня интерлейкинов безотносительно к периоду наблюдения.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Широкое распространение, преимущественное поражение лиц молодого и среднего возраста, полиморфизм клинических симптомов, определенная склонность к латентному течению, отсутствие специфических средств профилактики определяют высокую социальную и медицинскую значимость проблемы ИКБ [37, 64, 140].

Разнообразие клинических вариантов боррелиозной инфекции, включая субклинические, безэритемные формы, затрудняет своевременное распознавание болезни по клинико-эпидемиологическим данным, назначение антибактериальной терапии и прогнозирование особенностей течения и исхода заболевания. В то же время, при запоздалой диагностике, отсутствии антибактериальной терапии ИКБ может принимать рецидивирующее и хроническое течение [117, 216, 162, 167].

В свою очередь, ранняя диагностика заболевания затрудняется недостаточной информативностью в остром периоде болезни как серологических, так и генно-молекулярных методов диагностики [66, 59, 154, 192, 60]. Это указывает на необходимость повторного лабораторного обследования на ИКБ, вызванного *B.Burgdorferi sensu lato*, в динамике, одновременного исключения клещевого энцефалита, боррелиоза, обусловленного *B.miyamotoi*, и геморрагической лихорадки с почечным синдромом, эндемичной для РБ, у пациента с синдромом лихорадки.

В последние годы многими исследователями доказаны региональные различия клинических симптомов ИКБ, определяемые эпидемиологическими особенностями региона, спецификой циркулирующих геновидов боррелий и различной степенью инфицированности клеща [67, 76, 32].

В связи с этим, актуальным является определение характерных клинических симптомов и лабораторных показателей при боррелиозной инфекции на основании изучения различных клинических вариантов болезни, регистрируемой на территории РБ, а также цитокинового профиля и ряда показателей гемостаза,

которые отражают характер ответной реакции иммунной системы пациента на бактериальную инфекцию, и могут позволить оценить степень тяжести и прогноз заболевания.

При анализе заболеваемости ИКБ на территории РБ необходимо отметить, что многолетняя динамика заболеваемости боррелиозной инфекцией за 2003-2016 гг. имела свои особенности, проявляющиеся периодическими спадами и подъемами через каждые 3-4 года, волнообразным течением, однако колебания уровня заболеваемости были умеренными. Кроме того, полученные в лаборатории особо опасных инфекций Центра гигиены и эпидемиологии в РБ результаты определения инфицированности клещей боррелиями от 4,25 до 20% в различных природных биотопах ИКБ свидетельствуют, что РБ является территорией с высоким риском заражения для населения [112].

Таким образом, данные анализа эпидемиологических аспектов боррелиозной инфекции в РБ подтверждают существование на территории республики эндемичных природных очагов заболевания с циклическим и сезонным характером заболеваемости, что определяет медико-социальную значимость ИКБ в нашей республике.

Наиболее часто встречающиеся клинико-лабораторные данные при малой информативности серологических методов диагностики имеют важное диагностическое значение при ИКБ и позволяют рано диагностировать заболевание и назначать антибактериальную терапию.

В соответствии с поставленными в работе целью и задачами, нами проводился анализ частоты и продолжительности основных клинических проявлений боррелиозной инфекции у 116 больных в зависимости от степени тяжести, сначала без учета клинических форм болезни. При этом у 42 (36,2%) пациентов заболевание протекало в легкой и у 74 (63,8%) - в среднетяжелой форме.

Среди обследованных нами пациентов лица трудоспособного возраста составили 77,5%. Аналогичная тенденция прослеживается и на других

территориях РФ, от 56% лиц трудоспособного возраста с ИКБ в Московской области до 79,6% пациентов в Приморском крае [81, 50]. Большинство пациентов с боррелиозной инфекцией отмечали факт присасывания клеща (96,5%); в том числе при безэритемной форме – 72,2%. Максимальное количество случаев заражения зарегистрировано в мае (46,5%) и июне (38,8%). Средний возраст пациентов равнялся $47,0 \pm 16,56$ лет.

Инкубационный период заболевания при безэритемной форме ИКБ был дольше и в среднем составил $12,6 \pm 2,03$ суток, при эритемной форме $7,5 \pm 0,79$ дней, $p < 0,05$. По данным литературы, продолжительность инкубационного периода у больных с эритемной формой варьирует от 6,2 до 6,5 суток (Приморский и Краснодарский край), а при безэритемной форме составляет от 8,0 до 11,9 суток соответственно [81, 50]. Более длительный инкубационный период у пациентов с безэритемной формой (8-45 суток) связан с ранним развитием спирохетемии и диссеминации боррелий из места первичного внедрения [21, 202].

В месте присасывания клеща у 98 (84,5%) пациентов определялась эритема в диаметре от 5 до 46 см, у 18 человек (15,5%) была установлена безэритемная форма заболевания. У 53 пациентов (54,1 %) развитие эритемы сопровождалось зудом, жжением. Эритема сохранялась на коже при легкой форме $3,83 \pm 0,27$ дня, а при средней степени тяжести статистически значимо продолжительнее, в среднем $5,54 \pm 0,33$ суток ($p < 0,05$). Элементы эритемы угасали бесследно у 57 больных (58,2%), с шелушением у 24 (24,5%) и с пигментацией у 16 (16,3 %) пациентов.

Перечисленные особенности эритемы имеют дифференциально-диагностическое значение при распознавании эритемной формы ИКБ.

В начальном периоде болезни у сравниваемых групп больных развивался интоксикационно-воспалительный синдром, который статистически значимо большей частотой регистрировался при среднетяжелом течении болезни по сравнению с легким течением. Так, лихорадка наблюдалась у 98,7% больных со среднетяжелой и у 61,9% - легкой формой ИКБ ($p < 0,0001$), головная боль в 83,8%

и 33,3% ($p < 0,0001$) и ломота в теле в 90,5% и 4,8% случаев ($p < 0,0001$) соответственно (гл. 3.2).

В остром периоде боррелиозной инфекции среднетяжелой формы по сравнению с легкой значимо продолжительнее сохранялись проявления интоксикационно-воспалительного синдрома ($p < 0,01$) и эритемы ($p < 0,05$), а также чаще возникали нарушения функций систем и органов в виде артромиалгического синдрома в 51,4% и 9,5% случаев ($p < 0,0001$) и катарального синдрома в 21,6 и 7,1% ($p < 0,02$) соответственно. Синдром цитолиза наблюдался у 6 (8,11%) и патологические отклонения со стороны сердца у 4 (5,4%) больных со среднетяжелым течением ИКБ.

Полученные нами результаты о зависимости выраженности и продолжительности основных клинических синдромов боррелиозной инфекции от степени тяжести заболевания в целом согласуются с данными литературы [80, 92].

Важным звеном патогенеза в остром периоде ИКБ является поражение эндотелиоцитов сосудов и диссеминация боррелий в органы-мишени с повреждением астроцитов, кардиомиоцитов, гепатоцитов.

Разнообразные поражения органов при боррелиозной инфекции связывают с развитием системных васкулитов, нарушениями в системе гемостаза и фибринолиза, развитием воспалительных реакций в макроорганизме [124, 21].

В нашем исследовании регистрировалась активизация тромбоцитарно-прокоагулянтного звена с достоверным уменьшением количества тромбоцитов в периферической крови, удлинением АЧТВ и тромбинового времени в разгар болезни среднетяжелого течения по сравнению с легким течением с достижением значений нормы в периоде выздоровления ($p < 0,001$; $p < 0,001$ и $p < 0,05$ соответственно) (гл. 3.2.2).

Далее проводилась сравнительная характеристика двух клинических вариантов болезни у 56 пациентов (75,7%) с эритемной и у 18 (24,3%) – с безэритемной формой боррелиозной инфекции среднетяжелого течения. Следует

отметить, что в Иркутской области, Приморском крае безэритемный вариант ИКБ регистрируется со значительно большей частотой (51,8-69,8%), чем в нашей республике (15,5%).

Лихорадочный период заболевания у всех наблюдаемых пациентов сопровождался интоксикационно-воспалительным синдромом, который при безэритемной форме ИКБ статистически значимо чаще по сравнению с эритемной формой болезни проявлялся лихорадкой (в 100% случаев при безэритемной и 67,8% при эритемной форме ИКБ соответственно; $p < 0,0001$), головной болью (в 72,3% и 33,3%, $p < 0,0001$), ломотой в теле (в 100% и 57,1%; $p < 0,0001$), ознобом (77,8% и 58,9%, $p < 0,0001$, соответственно (гл. 3.3.1). Более выраженный интоксикационно-воспалительный синдром у больных с безэритемной формой ИКБ описан исследователями из Владивостока, Иркутска, Перми, Краснодара [1, 21, 39, 79, 81, 50, 21]. У пациентов с безэритемной формой болезни по сравнению с эритемной статистически значимо чаще регистрировались органые поражения в виде катарального синдрома ($p < 0,01$); синдрома цитолиза ($p < 0,001$), ЭКГ-изменений ($p < 0,001$) и артралгии ($p < 0,01$).

Выявленные нами в ходе исследования патологические изменения на ЭКГ, характеризующиеся нарушениями в проводящей системе сердца, в 5,4% случаев отличаются от данных, регистрируемых в Красноярском, Приморском и Краснодарском крае, где патология со стороны сердца регистрируется у 25,0-78,8% пациентов [50, 83, 79].

Спирохеты связываются с протеогликаном миокарда – декорином, оказывая прямое повреждающее действие на сердечную ткань, и индуцируют местные воспалительные процессы [124].

Катаральные явления отмечались более чем у половины исследуемых пациентов с безэритемной формой ИКБ (55,6%, $p < 0,0001$) и лишь у единичных больных с эритемной формой болезни (7,2%) в виде гиперемии слизистой ротоглотки, ринита, першения в горле, сухого кашля. Со стороны легких патология не выявлена. Катаральный синдром значительно чаще регистрируется у

больных безэритемной формой боррелиозной инфекции по сравнению с эритемной в Пермском крае, в Челябинской, Иркутской областях и на Дальнем Востоке [21, 39,61, 65, 79].

У 4 пациентов с безэритемной формой болезни (22,2%) наблюдались клинико-лабораторные признаки безжелтушного гепатита с увеличением уровня aminотрансфераз от 1,5 до 3 раз. При эритемной форме ИКБ синдром цитолиза определялся в 2 (3,6%) случаях. В Иркутской области, Краснодарском крае и в Республике Беларусь при безэритемной форме инфекции поражение печени наблюдалось в 9,1-31,1% случаев.

Патологические изменения в гепатоцитах у больных с ИКБ обусловлены наличием живых спирохет и могут проявляться в виде лимфоцитарной инфильтрации портальных трактов и повреждений клеток печени [12].

Патология нервной системы (серозный менингит) в РБ была зарегистрирована в 5,6% случаев при безэритемной форме боррелиозной инфекции, практически с такой же частотой (3,6-8,4%) отмечалась в других регионах по данным многих исследователей [40, 63, 50, 81].

Раздражение мягких мозговых оболочек головного мозга у пациентов с ИКБ связано с массивной спирохетемией, токсинемией и ранней диссеминацией боррелий [237, 202]. В результате гематогенной и периневральной диссеминации боррелий через гематоэнцефалический барьер в центральную нервную систему активируются моноциты, макрофаги, дендритные и глиальные клетки, синтезирующие провоспалительные цитокины [124, 165].

У 9 пациентов (50%) при безэритемном варианте болезни, в 1,5 раза чаще, чем при эритемной форме (30,3%), регистрировались боли в коленных и голеностопных суставах с первых дней, они были кратковременными, по характеру напоминали реактивный артрит.

Поражение суставов при боррелиозной инфекции обусловлено тропностью боррелий к протеогликану - декорину тканей опорно-двигательного аппарата,

выделением провоспалительных цитокинов, а также с развитием аутоиммунных реакций [124, 158].

Полученные нами результаты о сравнительной характеристике эритемной и безэритемной формы ИКБ средней степени тяжести по структуре основных клинических синдромов заболевания в целом соответствуют данным исследователей других регионов [40, 63], в то же время значительно отличаются по частоте и продолжительности их проявлений.

При исследовании показателей периферической крови наиболее выраженные изменения зарегистрированы у пациентов с безэритемной формой ИКБ. Подобная тенденция отмечалась и в других исследованиях [10]. У пациентов с эритемной и безэритемной формами боррелиозной инфекции в общем анализе крови в разгар болезни определяются статистически значимо высокие показатели лейкоцитов, чем у лиц из группы контроля, $p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно (гл. 3.3.2). При этом у пациентов с безэритемным вариантом болезни средний уровень лейкоцитов оказался существенно выше, чем при эритемной форме ИКБ, $p < 0,05$, что, по-видимому, свидетельствует о развитии более выраженного воспалительного процесса при безэритемной форме ИКБ.

Более высокое содержание моноцитов в крови определялось у пациентов с эритемной формой заболевания, $p < 0,05$; что, по-видимому, указывает на выраженный местный воспалительный процесс в коже и в подкожных образованиях при наличии клещевой эритемы.

При безэритемной форме ИКБ среднее число тромбоцитов в периферической крови в период разгара болезни оказалось статистически значимо ниже показателей тромбоцитов пациентов с эритемной формой болезни и группы здоровых лиц, $p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно.

Среди показателей прокоагулянтного звена гемостаза отмечалось статистически значимое удлинение уровня АЧТВ в остром периоде эритемной и безэритемной форм ИКБ по сравнению с группой здоровых лиц, $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно. При этом у больных с безэритемной формой боррелиозной

инфекции по сравнению с пациентами с эритемой показатели АЧТВ были значительно выше, $p < 0,05$.

Такая же динамика выявлена в показателях ТВ у больных с безэритемной формой заболевания среднетяжелого течения по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$) и эритемной формой болезни ($p < 0,01$).

Нами выявлено статистически значимое увеличение содержания Д-димера в крови в периоде разгара болезни у пациентов с безэритемным вариантом ИКБ в сравнении с группой контроля и эритемной формой болезни ($p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно) (гл. 3.3.2).

У пациентов с клещевой эритемой отмечался умеренный лейкоцитоз с выраженным моноцитозом, а также некоторое снижение количества тромбоцитов, другие показатели гемостаза и клеточного состава крови при данной клинической форме практически не изменялись.

Случаи безэритемных форм ИКБ клинически протекали тяжелее и сопровождалась более выраженными сдвигами сывороточных биохимических параметров, клеточного состава периферической крови (лейкоцитоз) и показателей гемостаза (тенденция к гиперкоагуляции и тромбоцитопении).

Таким образом, сравнительный анализ частоты и продолжительности основных клинических симптомов, лабораторных показателей при эритемной и безэритемной формах боррелиозной инфекции в РБ выявил статистически значимые различия, свидетельствующие о более тяжелом течении безэритемной формы болезни.

При безэритемном варианте боррелиозной инфекции среднетяжелого течения наиболее характерными были более длительный инкубационный период ($12,61 \pm 2,03$ дней при безэритемной против $7,47 \pm 0,79$ суток при эритемной форме болезни; $p < 0,0001$), высокая продолжительная лихорадка ($8,1 \pm 1,18$ против $3,68 \pm 0,25$; $p < 0,0001$) и другие проявления интоксикационно-воспалительного синдрома, органные поражения в виде катарального синдрома (в 55,6% случаев против 7,2%, $p < 0,01$; соответственно); артралгии (50% против 30,3%; $p < 0,01$),

безжелтушного гепатита (22,2% против 3,6%; $p < 0,001$), ЭКГ-изменений (16,7% против 1,8% соответственно; $p < 0,001$). Лишь регионарный лимфаденит с большей частотой выявляется у больных с эритемной формой боррелиозной инфекции ($p \geq 0,05$) (гл. 3.3.1).

Приведенные особенности клиники безэритемной формы ИКБ можно объяснить особенностями проникновения боррелий из места присасывания клеща в кровеносное русло. В отличие от других бактерий, боррелии не синтезируют ферменты (коллагеназа, эластаза, гиалуронидаза), способствующие преодолению тканевых защитных барьеров. Для этих целей боррелии при помощи белка OspA связываются с плазминогеном / плазмином и активируют металлопротеиназы хозяина, что приводит к иницированию воспалительных реакций в сосудах [172, 220, 223, 240]. Кроме того, боррелии могут связываться с компонентами экстрацеллюлярного матрикса – фибронектином и некоторыми интегринами [230, 143], а также с протеогликаном декорином посредством декорин-связывающих белков (Dbr A и Dbr B), обеспечивая диссеминацию и выживание в тканях, богатых декорином (кожа, суставы и сердечно-сосудистая система) [211, 143, 114, 202], способствуя более выраженному интоксикационно-воспалительному синдрому и частым органным поражениям.

Нами проводилось изучение цитокинового профиля крови у больных ИКБ в зависимости от степени тяжести и периода заболевания.

Определение концентрации провоспалительных цитокинов в крови (TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-18), за исключением IL-6 и IFN- γ , у исследуемых больных ИКБ показало значимое повышение их уровня в периоде разгара болезни с тенденцией к снижению в периоде обратного развития симптомов болезни. К периоду выздоровления содержание провоспалительных цитокинов неуклонно снижалось до значений здоровых лиц (TNF- α , IL-1 β , IL-8), при этом оставались повышенные показатели IL-6 и IL-18, которые достигли границ нормальной вариации к 3 месяцу диспансерного наблюдения (гл. 4.1).

Цитокиновый профиль крови исследован при многих инфекционных заболеваниях, результаты которых свидетельствуют о развитии в остром периоде болезни системного воспалительного ответа на внедрение возбудителя [105].

Высокие уровни продукции TNF- α в разгар болезни отражают выраженность ранней воспалительной реакции, соответственно, основных клинических проявлений и степени тяжести заболевания [1, 44].

При развитии выраженной воспалительной реакции в период разгара болезни и при ИКБ превалируют клеточные механизмы элиминации возбудителя с участием нейтрофилов, макрофагов (IL-8, IL-18), дендритных клеток (TNF- α) и фагоцитоза [73, 87].

В разгар болезни средний уровень содержания IL-18 в группе больных со среднетяжелой формой ИКБ повышается в 3,7 раза, при легкой форме болезни в 2,5 раза. К выписке из стационара уровень IL-18, последовательно и значительно снижаясь, становится практически в 2 раза ниже. Через 6 месяцев диспансерного наблюдения средний уровень IL-18 статистически значимо ($p < 0,05$) снижается.

Совершенно иным образом осуществлялись последовательные изменения уровня IL-18 при безэритемной форме ИКБ средней степени тяжести. Эти изменения представляют собой последовательное снижение уровня IL-18 в разгар болезни, далее в периоде обратного развития симптомов и в стадии ранней реконвалесценции. Следует отметить, что недостаточная стимуляция продукции IL-18 может стать причиной неэффективности иммунного ответа и развития хронической формы ИКБ [1].

Важным медиатором воспаления является IL-8, который продуцируется под воздействием бактериальных эндотоксинов и цитокинов (TNF- α , IL-1). Усиленная продукция IL-8 способствует более быстрому завершению воспалительного процесса [73].

При оценке сывороточного уровня IFN- γ в зависимости от клинической формы ИКБ выявлены сходные закономерности в его концентрации в динамике болезни, однако отмечена тенденция к превышению концентрации цитокина при

безэритемной форме боррелиозной инфекции. Изменения уровня IFN- γ как при эритемной, так и при безэритемной форме ИКБ носили двухфазный характер. В периоде разгара болезни отмечено незначительное повышение среднего уровня содержания IFN- γ , что сопровождалось превалированием смешанного типа иммунного ответа Th1/Th2, к периоду обратного развития симптомов ИКБ уровень цитокина значительно возрастает, однако в периоде ранней реконвалесценции уменьшается практически вдвое, а к шести месяцам после выписки достигает значений контрольной группы, что говорит о переключении иммунного ответа на Th2 тип. Известно, что IL-18 является индуктором продукции IFN- γ , однако корреляционные связи между этими цитокинами по периодам болезни не прослеживаются.

К периоду обратного развития симптомов ИКБ средний уровень содержания IL-6 значительно возрастает, в периоде ранней реконвалесценции уменьшается практически вдвое, а к трем месяцам после выписки достигает значений контрольной группы. По своей природе IL-6 является типичным провоспалительным цитокином, однако он может подавлять продукцию других провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1 β) и оказывать противовоспалительный эффект, что отражает реципрокные взаимоотношения между различными группами цитокинов [44, 209].

У обследованных пациентов продукция противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) усиливается постепенно и достигает своего пика в периоде обратного развития симптомов, в дальнейшем снижается медленными темпами и остается статистически значимо высокой через 3 мес. и достигает колебаний нормы к 6 мес. диспансерного наблюдения (гл. 4.2). Противовоспалительный цитокин IL-10, продуцируемый макрофагами и Th-2-лимфоцитами, ингибирует активность макрофагов, подавляет гиперчувствительный ответ замедленного типа Th1-хелперами и стимулирует ответ Th2-клеток, что опосредует повышение продукции антител класса IgG. Дефицит IL-10 приводит к снижению бактериемии и стимулирует продукцию IL-6 [44, 209, 136].

Полученные нами результаты по изучению цитокинового профиля при ИКБ в определенной степени согласуются с данными литературы. Так, Н.С. Миноранская с соавт. (2013, 2015) выявили, что в период разгара при эритемной форме болезни усилен синтез IL-4, при безэритемной форме усилен синтез IL-8. Далее в период реконвалесценции наблюдалось повышение продукции IL-1 β и TNF- α , и повышенный синтез IL-8 при безэритемной форме ИКБ [69]. А также высокий уровень IL-4 в периоде реконвалесценции рассматривается как признак возможной хронизации заболевания [135]. Исследование Д.Ю. Мошковой с соавт. (2016) выявило, достоверное повышение уровня IL-1 β , IFN- γ и IL-4 в остром периоде эритемной формы ИКБ и сохранении у большинства больных нормальных значений IL-2 и низких - IL-10. Исследование Н.В. Мандраковой с соавт. (2007) установило усиление синтеза IFN- γ в периоде разгара эритемной формы клещевого боррелиоза и повышенную продукцию IFN- γ на второй неделе безэритемной формы боррелиозной инфекции, далее в периоде реконвалесценции показатели IFN- γ достигали нормальных значений.

Таким образом, ответная реакция системы цитокинов в период разгара боррелиозной инфекции характеризуется усиленной продукцией сывороточных TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-18, обеспечивающей раннюю воспалительную реакцию и активацию клеточного звена иммунного ответа. Постепенное повышение уровня содержания в крови IL-4 и IL-10 и IL-6, IFN- γ с достижением своего пика к периоду обратного развития симптомов болезни на фоне значительного снижения продукции провоспалительных цитокинов способствуют развитию гуморального и клеточного иммунного ответов, приводящих к элиминации возбудителя и выздоровлению больного [24, 33].

Предполагают, что смешанный Th-1/Th-2- ответ предотвращает хронизацию [24, 33], а мощный противовоспалительный Th-2 тип иммунного ответа может быть связан с благоприятным исходом [198].

Результат факторного анализа отражает наличие сильных положительных корреляций между последовательными изменениями уровня каждого из

цитокинов: $0,77 \div 0,95$ для IL-4; $0,67 \div 0,91$ для IL-18 и $0,56 \div 0,64$ для TNF- α при легком течении ИКБ. Корреляции между последовательными значениями указанных цитокинов варьировали в пределах от 0,61 до 0,86 у пациентов боррелиозной инфекцией среднетяжелого течения. При безэритемной форме ИКБ поэтапные изменения уровня каждого из цитокинов жестко связаны, 0,67 до 0,82 для IFN- γ , 0,66 до 0,71 для IL-4, но практически не влияют на изменения уровня другого цитокина.

Корреляции же между уровнями содержания этих цитокинов по всем периодам наблюдения оказались кратно меньше, что, по-видимому, позволяет говорить о том, что физиологические механизмы, контролирующие уровень каждого из рассмотренных нами цитокинов на всех трех периодах заболевания ИКБ относительно независимы. Поэтапные изменения уровня каждого из цитокинов, исключая IL-4 в разгар болезни при ИКБ легкой степени, жестко связаны, но в общем случае практически не влияют на изменения уровня другого цитокина, что, по-видимому, связано с выполнением ими разных функций в процессе борьбы с боррелиозной инфекцией.

Не меньший интерес представлял и анализ структуры связей между изменением содержания трех цитокинов и свертывающей системы (число тромбоцитов и АЧТВ).

При легком течении ИКБ уровни IL-18, TNF- α и числа тромбоцитов варьируют независимо от прочих параметров. Однако повышению или снижению уровня АЧТВ достаточно часто соответствует согласованное снижение уровня IL-4, по-видимому, у этих пациентов механизмы, стоящие за изменением уровня АЧТВ и IL-4, в определенной мере функционируют согласованно.

При среднетяжелом течении болезни выявлена жесткая корреляция уровней IL-4 в периоде разгара и обратного развития симптомов болезни. Показано наличие отрицательной корреляции АЧТВ в период разгара болезни и уровнем IL-4 на обоих этапах ($-0,53$ и $-0,44$ соответственно). Уровень АЧТВ в периоде разгара болезни отражает жестко согласованные изменения уровня IL-18 в

периоде разгара болезни и обратного развития симптомов за счет выраженных отрицательных корреляций с ними ($-0,52$ и $-0,63$ соответственно). Корреляции АЧТВ в периоде обратного развития симптомов имеет гораздо более слабые взаимосвязи с уровнем исследуемых цитокинов на обоих этапах (от $-0,11$ до $-0,40$), а уровни АЧТВ в эти периоды связаны относительно слабо ($-0,47$). Следовательно, независимое друг от друга нарастание или снижение уровней IL-4 и IL-18 сопровождается, как правило, существенным противофазным снижением или нарастанием уровня АЧТВ в период разгара болезни. Можно предположить, что при ИКБ средней степени тяжести уровень цитокинов и АЧТВ в период разгара болезни регулируется одним и тем же, но не общим именно для цитокинов механизмом. А в периоде обратного развития симптомов его влияние постепенно исчезает и уровень АЧТВ в этом периоде уже мало зависит как от первоначально уровня, так и от уровня IL-4 и IL-18 безотносительно к периоду наблюдения.

Выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) положительная корреляционная связь между длительностью артромиалгического синдрома и числом тромбоцитов в периоде ранней реконвалесценции при среднетяжелом течении ИКБ, что, по-видимому, свидетельствует о длительном сохранении синдрома интоксикации, артромиалгического синдрома как проявление персистенции боррелий, циркуляции иммунных комплексов, что сопровождается повреждением эндотелия сосудов, повышенной агрегацией тромбоцитов в микроциркуляторном русле с развитием тромбоцитопении.

Выявленные прямые корреляционные связи средней силы между содержанием в крови TNF- α и IL-18 в остром периоде ИКБ и основными клиническими синдромами (интоксикационно-воспалительный, артромиалгический) указывают на выраженность ранней воспалительной реакции и отражают степень тяжести боррелиозной инфекции (гл. 4.3). Отсутствие корреляции между IL-4 и клиническими проявлениями в разгар ИКБ, по-видимому, обусловлено постепенным повышением и достижением пика

концентрации цитокина в периоде обратного развития симптомов.

В регуляции функционирования свертывающей системы принимают участие клетки, продуцирующие различные цитокины макрофаги, моноциты, лимфоциты, гранулоциты, эндотелиоциты и др. Также в литературе имеются сведения, доказывающие взаимодействие цитокинов с тромбоцитами и различными факторами, участвующими в свертывании крови и фибринолизе [68].

При изучении некоторых параметров гемостаза (количество тромбоцитов, значения АЧТВ, протромбинового и тромбинового времени, D-димера) у больных ИКБ выявлены изменения в остром периоде заболевания, более существенные при безэритемной форме инфекции среднетяжелого течения, свидетельствующие об активации коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза, что согласуется с данными литературы (гл. 3.3.2).

Молекулярные механизмы изменений показателей гемостаза у больных ИКБ могут быть связаны с наличием у *Borrelia spp.* значительных количеств мембранных липопропротеидов, способных инициировать адгезию микроорганизмов к эндотелиальным клеткам [157]. Адгезия *Borrelia spp.* может сопровождаться частичной нейтрализацией нормального отрицательного заряда неповрежденного эндотелия [57], в результате чего появляется возможность вторичной адгезии тромбоцитов и других клеток крови к эндотелию, их последующей активации и агрегации на внутренней поверхности сосудистой стенки. Указанное, в известной степени, объясняет снижение количества тромбоцитов в крови у пациентов с безэритемной формой ИКБ.

При развитии васкулита вследствие повреждения эндотелия сосудов боррелиями [203, 212], иммунными комплексами, провоспалительными цитокинами и тромбином, кроме гиперагрегации тромбоцитов, в кровь высвобождаются тромбопластические субстанции, которые запускают каскад патологического микросвертывания. Активируются фибринообразование и, одновременно, фибринолиз [77], в результате чего происходит накопление продуктов деградации фибрина и фибриногена, в том числе D-димера [165, 172].

Активация коагуляционного звена гемостаза и процессов фибринолиза при ИКБ подтверждается обнаруженными сдвигами АЧТВ, ТВ и уровня D-димера, более выраженными при безэритемной форме заболевания.

Можно полагать, что степень тяжести инфекционного процесса, выраженности и распространенности воспалительной реакции при внедрении боррелий в организм во многом определяется количеством агента и скоростью его попадания в общий кровоток (что зависит от состояния местных защитных барьеров), а также реактивностью организма. При более массивной и быстрой инвазии микробов развивается системный воспалительный процесс с неизбежным повреждением эндотелия – как первичным (связанным с боррелиями), так и, в основном, вторичным, вызванным действием воспалительных агентов - цитокинов, реактантов острой фазы и др. [19, 22, 82]. Последующие сдвиги параметров тромбоцитарного и плазменного гемостаза зависят от степени повреждения эндотелия и выраженности системной воспалительной реакции, и поэтому могут отражать степень тяжести инфекционного процесса.

Таким образом, выявленные клинические особенности различных вариантов течения иксодового клещевого боррелиоза на территории Республики Башкортостан, изменения в цитокиновом профиле крови, показателях тромбоцитарно-коагуляционного гемостаза, установленные корреляционные взаимосвязи между параметрами цитокинов и клиническими синдромами у пациентов эритемной и безэритемной формой боррелиозной инфекции отражают характер клинического течения болезни и могут служить дополнительным критерием диагностики, оценки степени тяжести, прогноза заболевания и обоснования своевременной антибактериальной терапии.

ВЫВОДЫ

1. На территории Республики Башкортостан регистрируются эритемные (84,5%) и безэритемные (15,5%) формы боррелиозной инфекции, вызванной боррелиями комплекса *Burgdorferi sensu lato*. Впервые диагностируются единичные случаи безэритемного варианта иксодового клещевого боррелиоза, обусловленного *B.tyamotoi*.
2. При иксодовом клещевом боррелиозе выраженность основных клинических синдромов зависит от степени тяжести и клинической формы заболевания. При среднетяжелом течении болезни по сравнению с легким с большей частотой и продолжительностью наблюдаются интоксикационно-воспалительный синдром ($p < 0,01$), эритема ($p < 0,05$) и органные поражения. У пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции средней степени тяжести в сравнении с больными с эритемной формой выявляются более длительный инкубационный период ($p < 0,05$), высокая продолжительная лихорадка ($p < 0,01$), статистически значимо чаще развиваются органные поражения в виде катарального (55,6% и 7,2%, соответственно), артромиалгического (50,0% и 30,3%), цитолитического синдромов (22,2% и 3,6%), поражения миокарда (16,7% и 1,8%), нервной системы (5,6% и 0%) и значимый лейкоцитоз ($p < 0,05$). У пациентов с эритемной формой болезни чаще отмечается регионарный лимфаденит ($p \geq 0,05$) и более высокое содержание моноцитов в крови ($p < 0,05$).
3. Период разгара боррелиозной инфекции характеризуется усиленной продукцией провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-1 β , IL-8, IL-18, с постепенным уменьшением их уровня в динамике болезни. Концентрация IFN- γ и IL-6 достигает своего пикового уровня в периоде обратного развития симптомов болезни. У больных иксодовым клещевым боррелиозом содержание противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) повышается до максимальных значений к периоду обратного развития симптомов и снижается до уровня нормы в периоде поздней реконвалесценции. Показатели цитокинового профиля

оказываются статистически значимо выше при безэритемной форме боррелиозной инфекции среднетяжелого течения по сравнению с эритемной формой и легкой степенью тяжести заболевания. Между уровнем исследуемых цитокинов по периодам болезни корреляционные связи не прослеживаются.

4. В остром периоде иксодового клещевого боррелиоза происходит активация коагуляционного звена гемостаза и процессов фибринолиза в зависимости от степени тяжести и клинической формы болезни. При безэритемной форме боррелиозной инфекции среднетяжелого течения по сравнению с эритемной формой и легкой степенью тяжести болезни наблюдаются статистически значимые различия ($p < 0,01$): низкие показатели тромбоцитов, удлинение тромбинового и активированного частичного тромбинового времени, повышение уровня Д-димера в крови.

5. В остром периоде иксодового клещевого боррелиоза легкой и средней степени тяжести установлены прямые средней силы корреляционные взаимосвязи между уровнем провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-18) в крови и продолжительностью лихорадки и артромиалгического синдрома ($p < 0,05$). Между значениями противовоспалительного IL-4 и длительностью основных клинических синдромов при боррелиозной инфекции значимые корреляционные связи не прослеживаются ($p > 0,14$). При среднетяжелом течении болезни выявлена сильная отрицательная корреляция между показателями АЧТВ и IL-4 (r_1), а также между АЧТВ и IL-18 (r_2) в периоде разгара и обратного развития симптомов: $r_1 = -0,53$ и $r_1 = -0,44$ и $r_2 = -0,52$ и $r_2 = -0,63$ соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки степени тяжести и прогнозирования особенностей течения эритемных и безэритемных форм иксодового клещевого боррелиоза рекомендуется определение значений сывороточных провоспалительных (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , IL-18) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов в остром периоде болезни и в периоде поздней реконвалесценции.

2. Выявленные изменения со стороны основных показателей гемостаза при боррелиозной инфекции рекомендуется использовать в качестве дополнительного критерия оценки степени тяжести и для дифференциальной диагностики безэритемной формы заболевания.

3. Выявленные корреляционные взаимосвязи между содержанием провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-18) и продолжительностью интоксикационно-воспалительного и артромиалгического синдромов отражают выраженность системной воспалительной реакции и тяжесть состояния больных иксодовым клещевым боррелиозом и могут быть рекомендованы для оценки степени тяжести и прогноза заболевания.

4. В виду недостаточной информативности серологических методов диагностики в остром периоде боррелиозной инфекции при получении отрицательного результата анализа крови для подтверждения диагноза рекомендуется проведение повторного лабораторного исследования в динамике: через 2 недели, 1 и 3 месяца.

5. Для верификации этиологии безэритемных форм иксодового клещевого боррелиоза рекомендуется внедрить в клиническую практику дополнительное исследование крови в иммунном блотинге на боррелиоз, вызванный *B. miyamotoi*. Учитывая групповую специфичность и низкую чувствительность метода иммуноферментного анализа, для подтверждения диагноза иксодового клещевого боррелиоза, обусловленного боррелиями комплекса *Burgdorferi sensu lato*, и исключения хронизации процесса рекомендуется применение метода иммунного блотинга.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

1. Проведение дальнейших исследований по изучению распространенности различных геновидов боррелий на территории Республики Башкортостан, особенностей клиники, прогноза боррелиозной инфекции, вызванной отдельными видами возбудителя.

2. Изучить хронические формы ИКБ, их распространенность в различных ландшафтных зонах республики, особенностей клиники, диагностики, дифференциальной диагностики, терапии и профилактики.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ИБ – иммунный блотинг

ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз

ИФА – иммуноферментный анализ

КМЭ – клещевая мигрирующая эритема

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТВ – тромбиновое время

DbrA и DbrB – декорин-связывающие белки боррелий

Ig M, G – иммуноглобулины класса M, G,

IL-1, 2, 4, 6, 8, 10, 18 – интерлейкины 1, 2, 4, 6, 8, 10, 18

Osp A, B, C, D, E, F – протеины поверхностной мембраны боррелий

TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, М.Г. Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ / М.Г. Авдеева, В.В. Лебедев, М.Г. Шубич. – Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Т», 2010. – 328 с.
2. Агафьина, А.С. Сборник статей по применению препарата цитофлавин (2002–2006) / А.С. Агафьина, С.В. Михеев. – СПб., 2006. – 104 с.
3. Алешковская, Е.С. Современные аспекты эпидемиологии и клиники иксодовых клещевых боррелиозов / Е.С. Алешковская, И.В. Зимакова // Материалы областной научно-практической конференции, посвященной 80-летию санэпидслужбы РФ. – Ярославль, 2010. – С. 110.
4. Анализ инфицированности клещей видов *Ixodes Persulcatus* и *Dermacentor Reticulatus* возбудителями трансмиссивных заболеваний на территории Кировской области / С.А. Волков, Е.А. Бессолицына, Ф.С. Столбова, И.В. Дармов // Инфекция и иммунитет. - 2016. – Т. 6, № 2. - С. 173-178.
5. Анализ эпидемиологической обстановки по природно-очаговым зооантропонозам в краевой инфекционной патологии республики Татарстан. Иксодовый клещевой боррелиоз, эрлихиоз и анаплазмоз / А.Ф. Шамсутдинов, В.А. Бойко, В.А. Трифионов [и др.] // Практическая медицина. - 2015. - № 7 (92). - С. 120-123.
6. Баранова, Н.С. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / Баранова Наталия Сергеевна. – М., 2013. - 39 с.
7. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / З.С. Баркаган. - М., 1988. – С. 356-433.
8. Бесхлебова, О.В. Лабораторная диагностика клещевых инфекций с природной очаговостью (клещевой риккетсиоз, иксодовый клещевой боррелиоз) / О.В. Бесхлебова, В.М. Гранитов, В.Г. Дедков // Бюллетень медицинской науки. - 2017. - № 4 (8). - С. 50-55.

9. Болезнь Лайма у взрослых. Клинические рекомендации / Л.Л. Позднякова, Е.И. Филина, Е.П. Тихонова [и др.]. – М., 2016.
10. Бондаренко, А.Л. Динамика уровней интерлейкинов IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 сыворотки крови у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции / А.Л. Бондаренко, В.В. Сапожникова // Вятский медицинский вестник. – 2016. – № 4 (52). – С. 52–56.
11. Бондаренко, А.Л. Клещевые нейроинфекции / А.Л. Бондаренко, О.Н. Любезнова, Е.Л. Контякова. - Киров, 2013.
12. Бондаренко, А.Л. Лайм-боррелиоз / А.Л. Бондаренко, О.Н. Любезнова. – Киров, 2009. – 185 с.
13. Бондаренко, А.Л. Роль цитокинов в развитии сочетанных органных поражений у пациентов с 3-й стадией боррелиозной инфекции / А.Л.Бондаренко, В.В. Сапожникова // Инфекционные болезни. - 2016. - Т. 14, № 3. - С. 14-21.
14. Бондаренко, А.Л. Система провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов сыворотки крови больных с III стадией иксодового клещевого боррелиоза / А.Л. Бондаренко, В.В. Сапожникова // Вестник службы крови России. – 2015. –№ 1. – С. 81-84.
15. Бондаренко, А.Л. Характеристика клинической картины и цитокины сыворотки у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза / А.Л. Бондаренко, В.В. Сапожникова // Журнал инфектологии. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 14-24.
16. Васильева, Ю.П. Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 : 14.00.10 / Васильева Юлия Петровна. – СПб.: НИИДИ, 2003. – 20 с.
17. Витковский, Ю.А. Роль цитокинов в регуляции гемостаза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.17, 14.00.16 / Витковский Юрий Антонович. - Чита, 1997. - 38 с.

18. Возможность использования интерферона- γ при гриппозной инфекции / В.В. Никифоров, Т.В. Сологуб, И.И. Токин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т. 20, № 3. – С. 11–5.
19. Воробьева, Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Н.Н. Воробьева. – Пермь: Урал-Пресс, 1998. – 132 с.
20. Воробьева, Н.Н. Клинико-патогенетические аспекты и антибиотикопрофилактика иксодовых клещевых боррелиозов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.10 / Воробьева Наталья Николаевна. – М., 1996. – 39 с.
21. Воробьева, Н.Н. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая, М.А. Окишев // Пермский медицинский журнал. – 2016. - № 4. – С. 6-11.
22. Воробьева, Н.Н. Нарушение системы гемостаза и микроциркуляции при болезни Лайма / Н.Н. Воробьева // Проблемы клещевых боррелиозов. – М., 1993. – С. 81–82.
23. Воробьева, Н.Н. Стандарты диагностики и лечения больных клещевым энцефалитом и иксодовыми клещевыми боррелиозами / Н.Н. Воробьева, И.А. Главатских, Т.К. Рысинская // Российский медицинский журнал. – 2009. – № 4. – С. 23-25.
24. Воронкова, О.В. Продукция ФНО- α и ИЛ-4 мононуклеарами крови при иксодовом клещевом боррелиозе / О.В. Воронкова, Н.П. Пирогова, А.П. Зима // Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в XXI веке: материалы Всероссийской научно-практической конференции, Томск, 14 февраля 2006 г. – Томск, 2006. – С. 34–35.
25. Выявление боррелиозной инфекции с помощью инновационной тест-системы в формате иммуночипа при склероатрофических поражениях кожи / В.А. Молочков, Т.А. Чеканова, М.Л. Маркелов [и др.] // Российский журнал кожных и венерических болезней. - 2012. - № 2. - С. 32-35.

26. Голубовская, О.А. Лабораторные методы диагностики болезни Лайма / О.А. Голубовская, Е.В. Винницкая // Клиническая инфектология и паразитология. - 2015. - № 4 (15). - С. 50-60.
27. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20-35.
28. Динамика содержания провоспалительных цитокинов в крови больных острой дизентерией с учетом системной энзимотерапии / Е.Г. Рожкова, А.Т. Журкин, Т.В. Беляева [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2012. - № 1. Режим доступа: <http://www.cytokines.ru/2012/1/Art21.php>
29. Дисбаланс продукции и рецепции il-2 и il-4 при длительной антигенемии вируса клещевого энцефалита / А.П. Зима, Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 4-5. Режим доступа: <http://mimmun.ru/mimmun/article/view/196/0>
30. Добкина, М.Н. Катамнез результатов лечения больных с острым иксодовым клещевым боррелиозом / М.Н. Добкина, А.В. Лепехин, Н.Г. Жукова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2003. - № 4. - С. 21-30.
31. Егорова, Т.В. Клинико-иммунологическая характеристика болезни Лайма (клещевого боррелиоза) у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Киров, 1998. – 22 с.
32. Емельянова, А.Н. Клинико-эпидемиологические особенности иксодового клещевого боррелиоза в Забайкальском Крае / А.Н. Емельянова, Л.Б. Кижло // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - № 5. - С. 103-105.
33. Железнова, И.О. Признаки органического поражения головного мозга у пациентов, обследованных в остром периоде иксодового клещевого боррелиоза / И.О. Железнова, П.П. Балашов, А.В. Лепехин // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - № 1. – С. 19-24.
34. Иванова, Г.П. Разработка клинико-лабораторной диагностики и лечения иксодового клещевого боррелиоза у детей: автореф. дис. ... канд. мед.

наук: 14.00.10 / Иванова Галина Петровна. — СПб., 1998. — 22 с.

35. Изучение закономерностей индукции синтеза IL-8 под действием нейтрофильных дефензинов *in vitro* / Ю.В. Чалый, К.В. Котлинский, А.М. Шолух [и др.] // Медицинская иммунология. — 2005. — Т. 7, № 5–6. — С. 579-582.

36. Изучение продукции цитокинов в культурах мононуклеарных клеток, полученных от больных острым и хроническим иксодовым клещевым боррелиозом, в ответ на стимуляцию корпускулярным антигеном боррелий в условиях *invitro*/ Е.Н. Ильинских, А.Г. Семенов, Н.Н. Ильинских [и др.]// Аллергология и иммунология. - 2017. - Т. 18, № 1. - С. 54-56.

37. Иксодовые клещи – переносчики природно-очаговых инфекций и современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту и иксодовому клещевому боррелиозу (болезни Лайма) в республике Татарстан / В.В. Гасилин, М.В. Хакимзянова, Е.В. Таненкова [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 7-1. - С. 46-50.

38. Иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) / А.А. Суздальцев, Л.Л. Попова, Н.Г. Юрченко [и др.] // Диагностика и лечение наиболее распространенных инфекционных болезней. - Самара, 2013. - С. 30-32.

39. Иксодовый клещевой боррелиоз в Прибайкалье / К.А. Аитов, И.В. Малов, В.Н. Злобин [и др.] // Журнал инфекционной патологии. — 2004. — Т. 11, № 1. — С. 41-44.

40. Иксодовый клещевой боррелиоз, поражение нервной системы (случай из практики) / Р.А. Егембердиева, Н.Ф. Хисамутдинов, М.С. Шигина, Е.Е. Берик // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2016. - № 2. - С. 45-47.

41. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1056 с.

42. К вопросу о Лайм боррелиозе в неэндемичных районах / Н.С. Потекаев, О.Л. Иванов, А.А. Халдин [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. — 2014. — № 4. - С. 55-58.

43. К вопросу об интенсивной терапии клещевых боррелиозов / П.Л. Прокопьева, К.А. Аитов, В.А. Борисов [и др.] // Журнал инфекционной патологии. – 2004. – Т. 11, № 1. – С. 52-56.
44. Кашкин, К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / К.П. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1998. – № 11. – С. 21.
45. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология. - 2002. - № 2. - С. 77-79.
46. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
47. Ким, Дж.-О. Факторный анализ: статистические методы и практические вопросы / Дж.-О. Ким, Ч.У. Мьюллер. - М.: Финансы и статистика, 1989. - 77 с.
48. Клинико-лабораторная характеристика заболеваний, вызванных боррелиями, у жителей Новосибирской области в 2015–2017 гг. / М.В. Савельева, Е.И. Краснова, Н.И. Хохлова [и др.] // Журнал инфектологии. - 2018. - Т. 10, № 2. - С. 68-75.
49. Клинико-лабораторные предикторы прогноза исходов иксодовых клещевых боррелиозов/ Н.С. Миноранская, П.В. Сарап, Н.В. Андропова, Е.И. Миноранская // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2015. - Т. 70, № 3. - С. 378-385.
50. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае / М.Г. Авдеева, Д.Ю. Мошкова, Л.П. Блажняя [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. - № 1. - С. 4-11.
51. Клинико-эпидемиологические аспекты трансмиссивных клещевых инфекций на территории центрального федерального округа Российской Федерации / В.В. Никифоров, Ю.Г. Притулина, А.В. Целиковский [и др.]//

Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2017. - № 70. - С. 139-145.

52. Клинико–эпидемиологические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в Республике Башкортостан / Р.Т. Мурзабаева, Л.Д. Шарифуллина, Т.В. Кайданек, Е.В. Рожкова. // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. - Т.11, № 3 (63). - С. 16-19.

53. Клиническая манифестация нейроинфекции при болезни Лайма на фоне иммуносупрессивной терапии / О.А. Антелавы, М.А. Ушакова, Л.П. Ананьева [и др.] // РМЖ. - 2014. - Т. 22, № 7. - С. 558-562.

54. Клинические аспекты трансзозологической коморбидности клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, боррелиоз) / Д.А. Этенко, О.Г. Гамов, А.В. Субботин, В.А. Семёнов // Архив внутренней медицины. - 2013. - № 2 (10). - С. 41-45.

55. Клинические проявления иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*, в контексте иммунного ответа на возбудитель / А.Е. Платонов, М.Г. Топоркова, Н.М. Колясникова [и др.] // Терапевтический архив. - 2017. - Т. 89, № 11. - С. 35-43.

56. Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого *Borrelia miyamotoi* / Л.И. Багаутдинова, Д.С. Сарксян, М.В. Дударев [и др.] // Практическая медицина. - 2013. - № 5 (71). - С. 125-130.

57. Козлов, А.А. Лабораторная диагностика системы гемостаза / А.А. Козлов, А.Л. Мелкумян, Т.М. Простакова. - М.: Принт, 2014.

58. Колобов, В.В. Интерлейкин 33 – ключевой посредник в реализации иммунного ответа / В.В. Колобов // Цитокины и воспаление. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 5-9.

59. Колясникова, Н.М. Мониторинг структуры популяции вируса клещевого энцефалита в Уральском, Западносибирском и Северо-Западном регионах России (вирусологические и молекулярно-биологические исследования): автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2008. - 26 с.

60. Конькова-Рейдман, А.Б. Изучение геновидов боррелий в природных очагах и биологическом материале больных иксодовыми клещевыми боррелиозами в Южно-Уральском регионе России / А.Б. Конькова-Рейдман, В.И. Злобин // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 24-26.
61. Конькова-Рейдман, А.Б. Клещевые трансмиссивные инфекции на Южном Урале: этиология, эпидемиология, клиника, профилактика / А.Б. Конькова-Рейдман, В.Н. Тарасов, В.И. Злобин // Уральский медицинский журнал. – 2011. - № 13 (91). – С. 8-13.
62. Конькова-Рейдман, А.Б. Клинический полиморфизм иксодовых клещевых боррелиозов (микст-инфекция с клещевым энцефалитом) на территории Южно-Уральского региона России / А.Б. Конькова-Рейдман, В.И. Злобин // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – № 1. – С. 17-19.
63. Конькова-Рейдман, А.Б. Случай сочетанной этиологии суставного синдрома в клинической практике: иксодовый клещевой боррелиоз, серонегативный спондилоартрит / А.Б. Конькова-Рейдман// Журнал инфектологии. - 2014. - Т. 6, № 3. - С. 101-102.
64. Конькова-Рейдман, А.Б. Современные аспекты эпидемиологии инфекций, передающихся иксодовыми клещами / А.Б. Конькова-Рейдман, Л.В. Тер-Багдасарян // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2014. - Т. 19, № 5. - С. 26-31.
65. Конькова-Рейдман, А.Б. Сочетанная инфекция иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита на Южном Урале / А.Б.Конькова-Рейдман, В.И. Злобин. - Челябинск, 2016.
66. Коренберг, Э.И. Иксодовые клещевые боррелиозы: основные итоги изучения и профилактики в России / Э.И. Коренберг // Клещевые боррелиозы: материалы науч.-практич. конф. – Ижевск, 2012. – С. 165-172.
67. Коренберг, Э.И. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг, В.Г. Помелова, Н.С. Осин. – М., 2013. – 464 с.

68. Кузник, Б.И. Цитокины и система гемостаза, цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз / Б.И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2012. - № 2. - С. 12-23.
69. Лабораторная диагностика инфекционных болезней: справочник / под ред. В.И. Покровского, М.Г. Твороговой, Г.А. Шипулина. – М.: Издательство БИНОМ, 2013. - С. 159-162.
70. Лайм-боррелиоз вчера и сегодня / З.А. Нурузова, У.А. Султанова, Ш.А. Гафурова [и др.]// Журнал теоретической и клинической медицины. - 2015. - № 5. - С. 128-132.
71. Лайм-боррелиоз: вопросы диагностики и рациональной этиотропной терапии / И.А. Карпов, Н.В. Соловей, Л.А. Анисько [и др.]// Клиническая инфектология и паразитология. - 2015. - № 3 (14). - С. 64-80.
72. Лобзин, Ю.В. Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): методические рекомендации для врачей / Ю.В. Лобзин, А.Н. Усков, Н.Д. Ющук. – М.: ФГОУ ВУНМЦ РОСЗДРАВ, 2011. – 45 с.
73. Лобзин, Ю.В. Лайм-боррелиозы (иксодовые клещевые боррелиозы) / Ю.В. Лобзин, А.Р. Усков, С.С. Козлов. – СПб.: Фолиант, 2012. – 160 с.
74. Лубова, В.А. Иксодовые клещевые боррелиозы (вопросы истории) / В.А. Лубова, Г.Н. Леонова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2016. - Т. 65, № 2. - С. 43-49.
75. Лычев, В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / В.Г. Лычев. – М., 1993. - 158 с.
76. Любезнова, О.Н. Зараженность клещей *Ixodes Persulcatus* возбудителями различных заболеваний в эндемичном регионе Европейской части России / О.Н. Любезнова, А.Л. Бондаренко, Л.С. Карань // Актуальная инфектология. - 2014. – Т. 2, № 3. - С. 49-52.
77. Малеев, В.В. Нарушения гемостаза при инфекционных заболеваниях / В.В. Малеев, А.М. Поляков, А.В. Кравченко. – М.: Де Ново, 2005. – 151 с.

78. Мамчиц, Л.П. Лайм-боррелиоз: характеристика эпидемической ситуации в Республике Беларусь / Л.П. Мамчиц, В.Н. Бортновский, М.А. Чайковская // Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. - 2017. - № 3. - С. 94-100.

79. Мандракова, Н.В. Некоторые аспекты иммунопатогенеза острых иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае / Н.В. Мандракова, Е.А. Мадич // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2007. – № 11. – С. 91-98.

80. Маркеры врожденного и адаптивного иммунитета в коже и периферической крови у пациентов с мигрирующей эритемой как ранним проявлением болезни Лайма / Е.В. Сорокина, Н.К. Ахматова, С.А. Сходова, С.А. Масюкова // Клиническая дерматология и венерология. - 2016. - Т. 15, № 1. - С. 47-53.

81. Медведева, Н.Ю. Лайм-боррелиоз - эндемичная природно-очаговая инфекция для Иркутской области / Н.Ю. Медведева, К.А. Аитов // Здоровье населения и среда обитания. - 2012. - № 1 (226). - С. 9-10.

82. Микроциркуляторные нарушения и состояние системы гемостаза при боррелиозной инфекции / Е.В. Гордыгина, О.И. Ившина, С.В. Юминова, К.П. Дементьева // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. - № 2. – С. 43-46.

83. Миноранская, Н.С. Значение воспалительных маркеров для дифференциальной диагностики различных форм острых иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 1. Режим доступа: <http://www.science-education.ru/ru/article/viewid=12124> (дата обращения: 25.01.2017).

84. Миноранская, Н.С. Значение иммунного статуса для прогноза хронизации боррелиозной инфекции / Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, П.В. Сарап // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 35–40.

85. Миноранская, Н.С. Информативность показателей иммунного и цитокинового статуса для дифференциальной диагностики различных форм иксодовых клещевых боррелиозов/ Н.С.Миноранская, П.В. Сарап // Цитокины и воспаление. - 2013. - Т. 12, № 4. - С. 56-62.

86. Миноранская, Н.С. Клинико–иммунологическая характеристика хронического иксодового клещевого боррелиоза с неврологическими проявлениями / Н.С. Миноранская // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - № 2. - С. 295.

87. Миноранская, Н.С. Особенности продукции цитокинов как патогенетическая основа развития клинических форм острых иксодовых клещевых боррелиозов /Н.С. Миноранская, П.В. Сарап // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 84-88.

88. Миноранская, Н.С. Хроническое течение иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае / Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, Е.И. Миноранская // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 36-40.

89. Мошкова, Д.Ю. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при клещевом боррелиозе / Д.Ю. Мошкова, М.Г. Авдеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т. 21, № 2. – С. 86-92.

90. Муравина, Т.И. Клинический, нейрофизиологический и иммуногенетический анализ нейроборрелиоза: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.13 / Муравина Татьяна Ивановна. – М., 2001. – 31 с.

91. Насонов, Е.Л. Фактор некроза опухоли- α – новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита / Е.Л. Насонов // Клиническая фармакология и терапия. – 2001. – № 1. – С. 64-70.

92. Некоторые кардиологические аспекты клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi sensu lato* / И. Е. Малинин, Л. И. Багаутдинова, Д. С. Сарксян [и др.] // Практическая медицина. - 2012. - № 4. - С. 34 - 38.

93. Новые возможности в серологической диагностике иксодовых клещевых боррелиозов с использованием иммуночипа/ Т.А. Чеканова, М.Л. Маркелов, Л.С. Карань [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - № 12. - С. 51-55.
94. Оборин, М.С. Анализ географических закономерностей распространения клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза на территории России / М.С. Оборин, О.А. Артамонова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2016. - № 1 (135). – С. 87-92.
95. Оптимизация применения полимеразной цепной реакции для лабораторной диагностики иксодовых клещевых боррелиозов / В.Ю. Тетерин, Э.И. Коренберг, В.В. Нефедова, Н.Н. Воробьева // Национальные приоритеты России. - 2009. - № 2. - С. 65-67.
96. Опыт применения метода ПЦР в реальном времени для диагностики инфекций, передающихся иксодовыми клещами / А.В. Ляпунов, М.А. Хаснатинов, Э.Л. Манзарова [и др.]// Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2016. - Т. 18, № 4. - С. 308-312.
97. Особенности иммуноцитокринового ответа у больных иксодовыми боррелиозами с различными клиническими проявлениями / А.Н. Усков [и др.] // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения: материалы рос. науч.-практич. конф. – СПб., 2008. – С. 237.
98. Особенности продукции цитокинов при хронизации иксодового клещевого боррелиоза / А.С. Бараулина, Е.Н. Кологривова, О.Б. Жукова, О.Е. Чечина // Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - № 1. - С. 21-26.
99. Платонов, А.Е. Боррелиозные возвратные лихорадки: забытые и новые / А.Е. Платонов, В.В. Малеев, Л.С. Карань // Терапевтический архив. – 2010. - № 11. – С. 74-80.
100. Платонов, А.Е. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России / А.Е. Платонов, Л.С. Карань, С.Б. Гаранина // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. - № 2. - С. 38-44.

101. Плохинский, Н.А. Биометрия / Н.А. Плохинский. - М.: МГУ, 1970. - 367 с.
102. Полищук, М.В. Иксодовые клещевые боррелиозы: современная эпидемиологическая ситуация в регионах центра европейской части России / М.В. Полищук, Т.Д. Здольник, В.Н. Сметанин // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. - 2017. - Т. 25, № 2. - С. 202-208.
103. Последствия перенесенного клещевого боррелиоза: мифы и реальность с позиций доказательной медицины / Н.В. Соловей, В.В. Щерба, И.А. Карпов [и др.]// Инфекционные болезни. - 2013. - Т. 11, № 2. - С. 55-63.
104. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / под ред. А.Л. Гинцбурга, В.Н. Злобина. – М., 2013. – 464 с.
105. Профиль провоспалительного ответа при сальмонеллезе зависит от серотипа возбудителя / Ж.А. Кцюян, К.А. Казарян, А.А. Мартиросян [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2013. - Т. 12, № 1-2. - С. 131-136.
106. Проявления иксодового клещевого боррелиоза в зависимости от генотипа боррелий в Приморском крае / А.А. Черникова, А.В. Гордеец, В.А. Терновой [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2009. - № 4. - С. 26-28.
107. Радионова, О.А. Особенности иммунного статуса при иксодовых клещевых боррелиозах у детей / О.А. Радионова, И.В. Куимова // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 3. – С. 38.
108. Ранний цитокиновый и иммунный ответ при иксодовом клещевом боррелиозе у детей / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко, Ю.П. Васильева [и др.] // Медицинская иммунология. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 459.
109. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2002. - 306 с.
110. Ревматология: клинические рекомендации / под ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 75 с.
111. Результаты применения метода полимеразной цепной реакции для лабораторного подтверждения иксодовых клещевых боррелиозов / В.Ю. Тетерин,

Э.И. Коренберг, В.В. Нефедова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2010. - № 5. - С. 35-40.

112. Рожкова, Е.В. Эпидемиолого-иммунологические аспекты клещевых инфекций в Республике Башкортостан / Е.В. Рожкова, Г.Г. Умикалова, Л.И. Коробов [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. - 2012. - № 1. - С. 16-18.

113. Ройт, А. Иммунология: пер. с англ. / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.

114. Сапожникова, В.В. Клинико-эпидемиологические особенности и цитокиновый профиль больных с 1 стадией иксодового клещевого боррелиоза/ В.В. Сапожникова // Смоленский медицинский альманах. - 2017. - № 1. - С. 318-321.

115. Сарксян, Д.С. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi* / Д.С. Сарксян, В.В. Малеев, А.Е. Платонов // Инфекционные болезни. – 2012. - № 10 (4). – С.41-44.

116. Сарксян, Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы. Современное состояние проблемы / Д.С. Сарксян // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13, № 2. – С. 61-67.

117. Сарксян, Д.С. Иксодовый клещевой боррелиоз, вызванный *Borrelia miyamotoi* - клинико-эпидемиологическая характеристика, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.09 / Сарксян Денис Сосович. – М., 2016. – 45 с.

118. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (форма 1) за январь - декабрь 2000-2016 года (Данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Федерального центра гигиены и эпидемиологии).

119. Семенов, А.Г. Цитогенетические нарушения, индуцированные антигеном *Borrelia garinii* в лимфоцитах периферической крови здоровых людей в условиях *in vitro*/ А.Г. Семенов, Е.Н. Ильинских, Н.Н. Ильинских // Журнал медико-биологических исследований. - 2018. - Т. 6, № 1. - С. 77-84.

120. Симакова, А.И. Иксодовый клещевой боррелиоза Приморском крае / А.И. Симакова // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2005. - № 1. – С. 68-71.
121. Симакова, А.И. К вопросу о взаимосвязях продукции иммуноглобулина Е и цитокинового профиля у больных иксодовым клещевым боррелиозом / А.И. Симакова, Е.В. Маркелова // Медицинская иммунология. - 2005. - Т. 7, № 4. - С. 411- 416.
122. Симбирцев, А.С. Цитокины в лабораторной диагностике / А.С. Симбирцев, А.А. Тотолян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2015. - № 2. - С. 82-98.
123. Симбирцев, А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев, // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16-22.
124. Скрипченко, Н.В. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н.В. Скрипченко, А.А. Балинова // Журнал инфектологии. – 2012. –Т. 4, № 2. – С. 5–14.
125. Случай болезни Лайма / М.Н. Гаджимурадов, Л.Н. Кажлаева, С.У. Салманов, К.Д. Ганиев // Клиническая дерматология и венерология. – 2009. – № 2. – С. 12-15.
126. Соколовский, Е.В. Дебют клещевого боррелиоза в форме лимфоцитомы кожи и хронической мигрирующей эритемы / Е.В. Соколовский, Т.А. Гориславская, Г.Н. Михеев // Вестник дерматологии и венерологии. – 2015. - № 3. – С. 104-108.
127. Трудности клинической диагностики Лайм-боррелиоза / А.В. Сандугей, О.А. Хрусталева, Н.С. Баранова [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. - 2011. - № 8. – С. 42-46.
128. Утенкова, Е.О. Исходы иксодовых клещевых боррелиозов / Е.О. Утенкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2013. - № 1. - С. 31-35.
129. Утенкова, Е.О. Особенности течения острого периода иксодового клещевого боррелиоза у детей и взрослых / Е.О. Утенкова // Актуальные вопросы экологии человека. - 2015. – Т. 2. – С. 149-153.

130. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов. - 2-е изд., перераб. и допол. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 528 с.
131. Халфин, А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А.А. Халфин. - М.: ООО Бином-Пресс, 2008. – 512 с.
132. Холлендер, М. Непараметрические методы статистики / М. Холлендер, Д. Вульф. - М. Финансы и статистика, 1983. - 518 с.
133. Циркуляция *Borrelia miyamotoi* в природных очагах Прибайкалья / И.В. Войцеховская, И.В. Козлова, О.В. Сунцова [и др.] // Известия Иркутского государственного университета. Сер. Биология. Экология. – 2014. – Т. 8. – С. 56-65.
134. Цитокиновый профиль у больных с иксодовыми клещевыми боррелиозами / А.И. Симакова, Н.В. Мандракова, Е.В. Маркелова, В.А. Иванис // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 21-24.
135. Цитокиновый статус при остром течении боррелиозной инфекции / Н.С. Миноранская, Н.В. Андропова, Е.И. Миноранская, П.В. Сарап // Материалы I Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. - М., 2009. – С. 140.
136. Шарифуллина, Л.Д. Значение иммуноцитоклиновых нарушений в патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Л.Д. Шарифуллина, Р.Т. Мурзабаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 1 (67). - С. 99-104.
137. Широкоступ, С.В. Оценка эпидемиологической ситуации по иксодовому клещевому боррелиозу в Алтайском крае / С.В. Широкоступ, Н.В. Лукьяненко // Сибирский медицинский журнал. – 2013. - № 2. - С. 73-75.
138. Эффективность антибиотикопрофилактики болезни Лайма (клещевого боррелиоза) у лиц, пострадавших от укусов иксодовых клещей / Т.В. Туник, А.В. Ляпунов, М.А. Хаснатинов [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2012. - № 2 (84), Ч. 1. - С.67-70.

139. Эффективность применения комбинированной терапии ранней эритемной стадии болезни Лайма с учетом особенностей иммуногенеза / Е.В. Сорокина, Н.К. Ахматова, С.А. Сходова [и др.]// Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2016. - № 3. - С. 51-56.
140. Янковская, Я.Д. Современное состояние проблемы иксодовых клещевых боррелиозов/ Я.Д. Янковская, Т.Я. Чернобровкина, М.И. Кошкин // Архивъ внутренней медицины. - 2015. - № 6 (26). - С. 21-27.
141. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.
142. A *Borrelia burgdorferi* Surface-Exposed Transmembrane Protein Lacking Detectable Immune Responses Supports Pathogen Persistence and Constitutes a Vaccine Target / F. Kung, S.Kaur, A.A. Smith [et al.] // J. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 213, № 11. – P. 1786-95.
143. A *Borrelia burgdorferi* Surface-Exposed Transmembrane Protein Lacking Detectable Immune Responses Supports Pathogen Persistence and Constitutes a Vaccine Target / F. Kung, S. Kaur, A.A. Smith [et al.] // J. Infect. Dis. – 2016. – № 11 (213). – P. 1786-95.
144. A Highly Expressed Human Protein, Apolipoprotein B-100, Serves as an Autoantigen in a Subgroup of Patients With Lyme Disease / J.T. Crowley, E.E. Drouin, A. Pianta [et al.] // J. Infect. Dis. – 2015. – Vol. 212, № 11. – P. 1841-50.
145. Adeolu, M. A phylogenomic and molecular marker based proposal for the division of the genus *Borrelia* into two genera / M. Adeolu, R.S. Gupta // Antonie Van Leeuwenhoek. – 2014. – Vol. 105, № 6- P. 1049–72.
146. Advances in Serodiagnostic Testing for Lyme Disease Are at Hand / J.A.Branda, B.A. Body, J. Boyle [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 66, № 7. – P. 1133-1139.
147. An Enzyme-Linked Immunosorbent Spot Assay Measuring *Borrelia burgdorferi* B31-Specific Interferon Gamma-Secreting T Cells Cannot Discriminate Active Lyme Neuroborreliosis from Past Lyme Borreliosis: a Prospective Study in the

Netherlands / T. van Gorkom, S.U.C.Sankatsing, W.Voet [et al.] // *J.Clin.Microbiol.* – 2018. – Vol. 56, № 4.

148. Antagonist of the neurokinin-1 receptor curbs neuroinflammation in ex vivo and in vitro models of Lyme neuroborreliosis / A.N. Martinez, G. Ramesh, M.B. Jacobs, M.T. Philipp // *J. Neuroinflammation.* – 2015. – № 12. – P. 243.

149. Antibody Response to Lyme Disease Spirochetes in the Context of VlsE-Mediated Immune Evasion / A.S.Rogovskyy, D.C. Gillis, Y.Ionov [et al.] // *Infect. Immun.* – 2016. – Vol. 85, № 1. – P. e00890-16.

150. Are the current notification criteria for Lyme borreliosis in Norway suitable? Results of an evaluation of Lyme borreliosis surveillance in Norway, 1995–2013 / E. MacDonald, D.F. Vestrheim, R.A. White [et al.] // *BMC Public Health.* – 2016. - № 16. – P. 729.

151. Assessment of antibodies against surface and outer membrane proteins of *Anaplasma phagocytophilum* in Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis paediatric patients / L. Krbková, L. Homola, A. Hlaváčová [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2016. – Vol. 144, № 12. – P. 2597-604.

152. Assessment of HMGB-1 concentration in tick-borne encephalitis and neuroborreliosis / A.Moniuszko-Malinowska, P. Penza, P. Czupryna [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 70. – P. 131-136.

153. Association of immune response to endothelial cell growth factor with early disseminated and late manifestations of Lyme disease but not posttreatment Lyme disease syndrome / K.S. Tang, M.S. Klempner, G.P. Wormser [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61, № 11. – P. 1703-6.

154. Auwaerter, P.G. Lyme borreliosis (Lyme disease): molecular and cellular pathobiology and prospects for prevention, diagnosis and treatment / P.G. Auwaerter, J. Aucott, J.S. Dumler // *Expert. Rev. Mol. Med.* – 2004. – Vol. 6, № 2. – P. 1-22.

155. Barbour, A.G. *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria* / A.G. Barbour // *Borreliaceae* / eds. W.B. Whitman, F. Rainey, P. Kämpfer [et al.]. - 2018. doi:<https://doi.org/10.1002/9781118960608.fbm00308>

156. Bender Med Systems, BMS 2017 human IL-17A ELISA: пер. на рус.язык ЗАО «БиоХимМак», Москва. – Версия от 30.04. 2014.
157. Bergström, S. Microbiological features distinguishing Lyme disease and relapsing fever spirochetes / S. Bergström, J. Normark // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2018. – Bd. 130. – Z. 484–90.
158. *Borrelia burgdorferi* arthritis associated locus Bbaa1 regulates Lyme arthritis and K/B**n* serum transfer arthritis through intrinsic control of Type I IFN production / Y. Ma, K.K.S. Bramwel, R.B. Lochhead [et al.] // *J. Immunol.* - 2015. – Vol. 193, № 12. - P. 6050-6060.
159. *Borrelia burgdorferi* CheY2 Is Dispensable for Chemotaxis or Motility but Crucial for the Infectious Life Cycle of the Spirochete / H. Xu, S. Sultan, A. Yerke [et al.] // *Infect. Immun.* – 2016. – Vol. 85, № 1. – P. e00264-16.
160. *Borrelia burgdorferi* clinical isolates induce human innate immune responses that are not dependent on genotype / L.M. Mason, E.A. Herkes, M.A. Krupna-Gaylord [et al.] // *Immunobiology.* – 2015. – Vol. 220, № 10. – P. 1141-50.
161. *Borrelia burgdorferi* gene expression in vivo and spirochete pathogenicity / J. Anguita, S. Samanta, B. Revilla [et al.] // *Infect. Immun.* – 2000. – Vol. 68, № 3. – P. 1222-30.
162. *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children / S. Esposito, S. Bosis, C. Sabatini [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. e153-8.
163. *Borrelia*-specific interferon-gamma and interleukin-4 secretion in cerebrospinal fluid and blood during Lyme borreliosis in humans: association with clinical outcome / M. Widhe, S. Jarefors, C. Ekerfelt [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 189, № 10. – P. 1881-91.
164. Caulfield, A.J. Lyme Disease Coinfections in the United States / A.J. Caulfield, B.S.Pritt // *Clin. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 827-46.
165. Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis / A. Pietikäinen, M. Maksimow, T. Kauko [et al.] // *J. Neuroinflammation.* – 2016. - № 13. – P. 273.

166. Characterization of Stress and Innate Immunity Resistance of Wild-Type and $\Delta p66$ *Borrelia burgdorferi* / M.W. Curtis, B.L. Hahn, K. Zhang [et al.] // *Infect. Immun.* – 2018. – Vol. 86, № 2. – P. e00186-17.
167. Chomel, B. Lyme disease / B. Chomel // *Rev. Sci. Tech.* – 2015. – Vol. 34, № 2. – P. 569-76.
168. C-Jun NH2-terminal kinase 2 inhibits gamma interferon production during *Anaplasma phagocytophilum* infection / J.H. Pedra, J. Mattner, J. Tao [et al.] // *Infect. Immun.* – 2008. – Vol. 76, № 1. – P. 308-16.
169. Clinical and serological one-year follow-up of patients after the bite of *Ixodes ricinus* ticks infected with *Borrelia burgdorferi sensu lato* / V.T. Briciu, M. Flonta, D.F. Țăulescu [et al.] // *Infect. Dis. (Lond).* – 2017. – Vol. 49, № 4. – P. 277-285.
170. Clinical presentation of Lyme disease in the higher-risk region of Quebec: a retrospective descriptive study / A. Charbonneau, L.P. Charette, G. Rouleau [et al.] // *CMAJ Open.* – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. E139-E145.
171. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells / H. Okamura, H. Tsutsi, T. Komatsu [et al.] // *Nature.* – 1995. – Vol. 378. – P. 88-91.
172. Coleman, J.L. Plasminogen is required for efficient dissemination of *B. burgdorferi* in ticks and for enhancement of spirochetemia in mice / J.L. Coleman, J.A. Gebbia, J. Piesman // *Cell.* – 1997. – № 89. – P. 1111–1119.
173. Comstock, L.E. Penetration of endothelial cell monolayers by *Borrelia burgdorferi* / L.E. Comstock, D.D. Thomas // *Infect Immun.* – 1989. – Vol. 57, № 5. – P. 1626–1628.
174. Correction to: Development of a sensitive PCR-dot blot assay to supplement serological tests for diagnosing Lyme disease / J.S. Shah, I.D. Cruz, S. Ward [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 37, № 5. – P. 993.
175. Cost-effectiveness of longer-term versus shorter-term provision of antibiotics in patients with persistent symptoms attributed to Lyme disease / A. Berende,

L.Nieuwenhuis, H.J.M.TerHofstede [et al.] // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, № 4. – P. e0195260.

176. C-Reactive Protein Response in Patients With Post-Treatment Lyme Disease Symptoms Versus Those With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome / M.Uhde, A.Indart, B.A. Fallon [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2018. doi: 10.1093/cid/ciy299

177. Cross-reactivity between streptococcus and human tissue: a model of molecular mimicry and autoimmunity / J. Froude, A. Gibofsky, D.R. Buskirk [et al.] // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 1989. – Vol. 145. – P. 5-26.

178. Decorin-binding adhesins from *Borrelia burgdorferi* / B.P. Guo, E.L. Brown, D.W. Dorward [et al.] // Mol. Microbiol. – 1998. – Vol. 30. – P. 711–23.

179. Development of a Multiantigen Panel for Improved Detection of *Borrelia burgdorferi* Infection in Early Lyme Disease / L.J. Lahey, M.W. Panas, R. Mao [et al.] // J.Clin. Microbiol. – 2015. – Vol. 53, № 12. – P. 3834-41.

180. Development of a sensitive PCR-dot blot assay to supplement serological tests for diagnosing Lyme disease / J.S. Shah, I. D' Cruz, S. Ward [et al.] // Eur. J.Clin.Microbiol. Infect. Dis. – 2018. – Vol. 37, № 4. – P. 701-709.

181. Differences in Genotype, Clinical Features, and Inflammatory Potential of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* Strains from Europe and the United States / T. Cerar, F. Strle, D. Stupica [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2016. – Vol. 22, № 5. - P. 818-827.

182. Dinarello, C.A. Clinical relevance of interleukin-1 and its multiple biological activities / C.A. Dinarello // Bull. Inst. Pasteur. – 1987. - Vol. 85, № 3. - P. 267-285.

183. Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury / P.A. McCullough, A. Al-Khafaji, T. Ardiles [et al.] // Crit. Care. – 2013. – № 17. – P. 25.

184. Early Production of IL-22 but Not IL-17 by Peripheral Blood Mononuclear Cells Exposed to live *Borrelia burgdorferi*: The Role of Monocytes and Interleukin-1 /

M. Bachmann, K. Horn, I. Rudloff [et al.] // *PLoS Pathol.* - 2010. - Vol. 6, № 10. - available at: PMID: PMC2954834.

185. Elevated level of IL-23 in a subset of patients with post-Lyme disease symptoms following Erythema migrans / K. Strle, D. Stupica, E.E. Drouin [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 158, № 3. – P. 372-380.

186. Evaluation of a sequential enzyme immunoassay testing algorithm for Lyme disease demonstrates lack of test independence but high diagnostic specificity / G.P. Wormser, C.R. Molins, A. Levin [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – P. S0732-8893(18)30053-1.

187. Evaluation of Selected *Borrelia burgdorferi* lp54 Plasmid-Encoded Gene Products Expressed during Mammalian Infection as Antigens To Improve Serodiagnostic Testing for Early Lyme Disease / Z.P. Weiner, R.M. Crew, K.S. Brandt [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2015. – Vol. 22, № 11. – P. 1176-86.

188. Expression of *Borrelia burgdorferi* OspC and DbpA is controlled by a RpoN-RpoS regulatory pathway / A. Hübner, X. Yang, D.M. Nolen [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2001. – Vol. 98, № 22. – P. 12724-9.

189. Halperin, J.J. Diagnosis and management of Lyme neuroborreliosis / J.J. Halperin // *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 5-11.

190. Harel, M. Predicting and preventing autoimmunity, myth or reality? / M. Harel, Y. Shoenfeld // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2006. – № 1069. – P. 322-45.

191. Human IL-23 ELISA. Bender MedSystems. – ЗАО «БиоХимМак»: 1-6, 2015.

192. Humoral immune responses in patients with Lyme neuroborreliosis / T. Cerar, K. Ogrinc, F. Strle, E. Ruzić-Sabljić // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2010. – Vol. 17, № 4. – P. 645-5.

193. Hynote, E.D. Clinical evidence for rapid transmission of Lyme disease following a tick bite / E.D. Hynote, P.C. Mervine, R.B. Stricker // *Diagnostic microbiology and infectious disease.* – 2012. – Vol. 72, № 2. – P. 188–192.

194. Hypothetical Protein BB0569 Is Essential for Chemotaxis of the Lyme Disease Spirochete *Borrelia burgdorferi* / K. Zhang, J. Liu, N.W. Charon, C. Li // *J. Bacteriol.* – 2015. – Vol. 198, № 4. – P. 664-72.
195. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis / E.C. Coipan, S. Jahfari, M. Fonville [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* - 2016. - № 42. - P. 66-76.
196. Incidence and Patterns of Extended-Course Antibiotic Therapy in Patients Evaluated for Lyme Disease / Y.J. Tseng, A. Cami, D.A. Goldmann [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 61, № 10. – P. 1536-42.
197. Inflammasome independent regulation of IL-1-family cytokines / M.G. Netea, F.L. van de Veerdonk, J.W. van der Meer [et al.] // *Rev. Ann. Rev. Immunol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 49-77.
198. Innate immune responses in Lyme borreliosis: Enhanced tumor necrosis factor- α , interleukin-12 in asymptomatic individuals in response to live spirochetes / J. Sjuwall, A. Carlsson, O. Vaarala [et al.] // *Clin. Exper. Immunol.* – 2005. – Vol. 141, № 1. – P. 89–98.
199. Integrin binding by *Borrelia burgdorferi* P66 facilitates dissemination but is not required for infectivity / L.C. Ristow, M. Bonde, Y.P. Lin [et al.] // *Cell. Microbiol.* – 2015. – Vol. 17. – P. 1021–36.
200. Interleukin-18 stimulates hematopoietic cytokine and growth factor formation and augments circulating granulocytes in mice / T. Ogura, H. Ueda, K. Hosohara [et al.] // *Blood.* – 2001. – Vol. 98. – P. 2101-2107.
201. Is the risk of early neurologic Lyme borreliosis reduced by preferentially treating patients with erythema migrans with doxycycline? / F. Strle, D. Stupica, P. Bogovič [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2018. – P. S0732-8893(18)30042-7.
202. Jenny, A.H. *Borrelia burgdorferi* Keeps Moving and Carries on: A Review of Borrelial Dissemination and Invasion / A.H. Jenny // *Front. Immunol.* – 2017. - № 8. – P. 114.

203. Johnson, R. *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease / R. Johnson, G. P. Schmid // *Int. J. Sys. Bacteriol.* –1984. – Vol. 34. – P. 496-497.
204. Kalish, R.A. Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease / R.A. Kalish // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 33. – P. 780-785.
205. Laboratory diagnosis of infection caused by *Borrelia burgdorferi* / R.B. Dessau, J.M. Bangsberg, T.P. Jensen [et al.] // *Ugeskr. Laeger.* – 2006. – Vol. 168, № 34. – P. 2805-2817.
206. Lebech, A.M. Polymerase chain reaction in diagnosis of *Borrelia burgdorferi* infections and studies on taxonomic classification / A.M. Lebech // *APMIS.* –2002. - Vol. 105. - P. 1-40.
207. Liang, F.T. C-terminal invariable domain of VlsE may not serve as target for protective immune response against *Borrelia burgdorferi* / F.T. Liang, M.B. Jacobs, M.T. Philipp // *Infect. Immunol.* – 2001. – Vol. 69. – P. 1337-43.
208. Long-term Follow-up of Patients With Lyme Disease: Longitudinal Analysis of Clinical and Quality-of-life Measures / A.B. Wills, A.B. Spaulding, J. Adjemian [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 62, № 12. – P. 1546-1551.
209. Lyme borreliosis / G. Stanek, G.P. Wormser, J. Gray, F. Strle // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, № 9814. – P. 461-473.
210. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe / G. Stanek, V. Fingerle, K.-P. Hunfeld [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* 2011. – Vol. 17. – P. 69-79.
211. Maccallini, P. Autoimmunity against a glycolytic enzyme as a possible cause for persistent symptoms in Lyme disease / P. Maccallini, S. Bonin, G. Trevisan // *Med. Hypotheses.* – 2018. - № 110. – P. 1-8.
212. Marques, A. Chronic Lyme disease: a review / A. Marques // *Infect. Dis. Clin. N. Am.* –2008. – Vol. 22, № 2. – P. 341-60.
213. McIlroy, D.R. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: The Effect of Baseline Renal Function on

Diagnostic Performance / D.R. McIlroy, G. Wagener, H.T. Lee // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 5. – P. 211-219.

214. Moncada, S. Nitricoxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology / S. Moncada, R.M. Palmer, E.A. Higgs // Pharmacol. Rev. – 1991. – Vol. 43, № 2. – P. 109-142.

215. Moon, K.H. Borrelia burgdorferi CheD Promotes Various Functions in Chemotaxis and the Pathogenic Life Cycle of the Spirochete / K.H. Moon, G. Hobbs, M.A. Motaleb // Infect. Immun. – 2016. – Vol. 84, № 6. – P. 1743-1752.

216. Murray, T.S. Lyme disease / T.S. Murray, E.D. Shapiro // Clin. Lab. Med. – 2010. – Vol. 30, № 1. – P. 311-28.

217. Natural-focal diseases: mapping experience in Russia / S.M. Malkhazova, V.A. Mironova, T.V. Kotova [et al.] // Int. J. Health Geogr. – 2014. - № 13. – P. 21.

218. Nau, R. Lyme disease--current state of knowledge / R. Nau, H.J. Christen, H. Eiffert // DtschArztebl Int. – 2009. – Bd. 106, № 5. – P. 72-81.

219. Nishimoto, N. Anticytokine therapy in autoimmune diseases / N. Nishimoto, T. Kishimoto, K. Yoshizaki // Intern. Med. – 1999. – Vol. 38, № 2. – P. 178-182.

220. Outer surface protein OspC is an antiphagocytic factor that protects Borrelia burgdorferi from phagocytosis by macrophages / S.E. Carrasco, B. Troxell, Y. Yang [et al.] // Infect. Immun. – 2015. – Vol. 83, № 12. – P. 4848-60.

221. Pages, M. B3-integrin sequence variation and rodent susceptibility to hantaviruses / M. Pages, C. Tatard, M. Galan // Abstracts of VIII International conference of HFRS, HPS and hantaviruses. - Athens (Greece), 2010. – P. 205.

222. Peltomaa, M. Persistence of antibody response to the VlsE sixth invariant region (IR6) peptide of Borrelia burgdorferi after successful antibiotic treatment of Lyme disease / M. Peltomaa, G. McHugh, A.C. Steere // J. Infect. Dis. – 2003. – Vol. 187. – P. 1178-1186.

223. Petzke, M. Borrelia burgdorferi Pathogenesis and the Immune Response / M. Petzke, I. Schwartz // Clin. Lab. Med. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 745-64.

224. Propionibacterium acnes treatment diminishes CD4+ NK1.1+ T cells but induces type I T cells in the liver by induction of IL-12 and IL-18 production from Kupffer cells / K. Matsui, T. Yoshimoto, H. Tsutsui [et al.] // J. Immunol. – 1997. – Vol. 159. – P. 97-106.
225. Real-time high resolution 3D imaging of the Lyme disease spirochete adhering to and escaping from the vasculature of a living host / T.J. Moriarty, M.U. Norman, P. Colarusso [et al.] // PLoS Pathog. – 2008. – Vol. 4, № 6. – P. 1–13.
226. Sanchez, J.L. Clinical Manifestations and Treatment of Lyme Disease / J.L. Sanchez // Clin. Lab. Med. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 765-78.
227. Schnarr, S. Lyme borreliosis / S. Schnarr, J.K. Franz, H. Zeidler // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2006. – Vol. 20, № 6. – P. 1099-1118.
228. Schotthoefer, A.M. Ecology and Epidemiology of Lyme Borreliosis / A.M.Schotthoefer, H.M. Frost // Clin. Lab. Med. – 2015. – Vol. 35, № 4. – P. 723-43.
229. Seki, M. A case of Lyme disease in a Japanese woman / M. Seki, Y. Watanabe, H. Kawabata // Infect. Drug. Resist. – 2018. – № 11. – P. 625-628.
230. Shapiro, E. D. Lyme Disease / E. D. Shapiro // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – P. 1724-1731.
231. Shemenski, J. Cimetidine as a novel adjunctive treatment for early stage Lyme disease / J. Shemenski // Med. Hypotheses. – 2016. – № 16. – P. 30007-X.
232. Sibilía, J. Rheumatologic manifestations of Lyme borreliosis / J. Sibilía, B. Jaulhac, F. X. Limbach // Rev. Med. Interne. – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 378-385.
233. Singh, S.K. Differential expression of matrix metalloproteinases and cyclooxygenases in synovial cells exposed to Borrelia burgdorferi / S.K. Singh, H. Morbach, T. Nanki [et al.] // Inflamm. Res. – 2004. – Vol. 53, № 12. – P. 689-96.
234. Sood, S.K. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme disease / S.K. Sood // Clin. Infect. Dis. – 2002. – Vol. 35. – P. 451-464.
235. Steere, A.C. Lyme disease / A.C. Steere // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345, № 2. – P. 115-25.

236. Strieter, R.M. Role of tumor necrosis factor-alpha in disease states and inflammation / R.M. Strieter, S.L. Kunkel, R.C. Bone // *Crit. Care. Med.* – 1993. – Vol. 21, suppl. 10. – P. 447-463.

237. Texas Occurrence of Lyme Disease and Its Neurological Manifestations / J.A. Dandashi, D. Nizamutdinov, S. Dayawansa [et al.] // *J. Neuroinfect. Dis.* - 2016. - № 7 (2). – P. 217.

238. The Accuracy of Diagnostic Tests for Lyme Disease in Humans, A Systematic Review and Meta-Analysis of North American Research / L.A. Waddell, J.Greig, M.Mascarenhas [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 12. – P. e0168613.

239. The beta (3)-integrin ligand of *Borrelia burgdorferi* is critical for infection of mice but not ticks / L.C. Ristow, H.E. Miller, L.J. Padmore [et al.] // *Mol. Microbiol.* – 2012. – Vol. 85. – P. 1105–18.

240. The *Borrelia burgdorferi* Glycosaminoglycan Binding Protein Bgp in the B31 Strain Is Not Essential for Infectivity despite Facilitating Adherence and Tissue Colonization / S.Schlachter, J.Seshu, T. Lin [et al.] // *Infect. Immun.* – 2018. – Vol. 86, № 2. – P. e00667-17.

241. The burden of Lyme borreliosis expressed in disability- adjusted life years / C.C. van den Wijngaard, J.A. Haagsma, G. Wong [et al.] // *Eur. J. Public Health.* – 2015. – Vol. 25, N 6. - P. 1071-1078.

242. The development of an IgG avidity Western blot with potential to differentiate patients with active Lyme borreliosis from those with past infection / S.Mavin, R. Evans, T.Cornulier, A.S. Bowman // *J.Microbiol. Methods.* – 2018. – Vol. 146. – P. 71-76.

243. The Ngal Reporter Mouse Detects the Response of the Kidney to Injury in Real Time / N. Paragas, A. Qiu, Q. Zhang [et al.] // *Nat. Med.* – 2011. - Vol. 17, № 2. – P. 216-222.

244. TI Host Immune Evasion by Lyme and Relapsing Fever *Borreliae*: Findings to Lead Future Studies for *Borrelia miyamotoi* / B.L. Stone, C.A. Brissette // *Front. Immunol.* – 2017. – № 8. – P. 12.

245. TNF- α (Interleukin-18 stimulates hematopoietic cytokine and growth factor formation and augments circulating granulocytes in mice / T. Ogura [et al.] // *Blood*. – 2001. – Vol. 98. – P. 2101-2107.

246. Tumor necrosis factor-alpha genetic predisposing factors can influence clinical severity in nephropathia epidemica / P. Maes, J. Clement, P.H. Groeneveld [et al.] // *Viral Immunol.* – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 558-564.

247. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients / K. Makris, N. Markou, E. Evodia [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2009. – Vol. 47, № 1. – P. 79-82.

248. Zhang, J.R. Genetic variation of the *Borrelia burgdorferi* gene *vlsE* involves cassette-specific, segmental gene conversion / J.R. Zhang, S.J. Norris // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 3698-704.

249. Zhang, J.R. Kinetics and in vivo induction of genetic variation of *vlsE* in *Borrelia burgdorferi* / J.R. Zhang, S.J. Norris // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 3689-97.