

МИКРОБИОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 616.98:579.834.1141-036.1-078

Мурзабаева Р.Т., Шарифуллина Л.Д., Мавзютов А.Р., Гильманов А.Ж., Валишин Д.А., Мавзютова Г.А.

ИКСОДОВЫЙ КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ: КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 450008, Уфа, Россия

Для дифференцировки клинических форм иксодовых клещевых боррелиозов проведена клинико-лабораторная оценка особенностей наиболее часто определяемых показателей гемостаза. Иксодовый клещевой боррелиоз на территории Республики Башкортостан характеризовался преимущественно эритемным вариантом болезни со среднетяжелым течением. При этом отмечалось некоторое увеличение количества тромбоцитов, что могло быть вызвано раздражением мегакариоцитарного ростка костного мозга в условиях инфекционного процесса и носить компенсаторный характер, тогда как другие показатели гемостаза при данной клинической форме практически не изменялись. Немногочисленные случаи безэритемных форм иксодовых клещевых боррелиозов клинически протекали более тяжело, с существенно более выраженным интоксикационно-воспалительным синдромом. Это одновременно сопровождалось большими сдвигами сыровоточных биохимических параметров, показателей гемостаза и клеточного состава периферической крови. Выявленные в результате проведенных исследований клинико-лабораторные особенности эритемной и безэритемной форм иксодовых клещевых боррелиозов отражают характер течения болезни и могут служить для оценки степени тяжести, прогноза боррелиозной инфекции и обоснования лечебных мероприятий при этом заболевании.

Ключевые слова: *Borrelia burgdorferi sensu lato*; клинические формы; эпидемиология; гемостаз.

Для цитирования: Мурзабаева Р.Т., Шарифуллина Л.Д., Мавзютов А.Р., Гильманов А.Ж., Валишин Д.А., Мавзютова Г.А. Иксодовый клещевой боррелиоз: клинико-лабораторные особенности. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (11): 711-716.

DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-711-716>

Murzabayeva R.T., Sharifullina L.D., Mavzyutov A.R., Gilmanov A.Zh., Valishin D.A., Mavzyutova G.A.

IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS: CLINICAL AND LABORATORY FEATURES

Bashkir State Medical University, 450008, Ufa, Russia

For a differentiation of clinical forms of ixodic tick-borne borreliosis clinical laboratory assessment of features of the most often defined hemostasis and complete blood count (CBC) indicators is carried out.

Ixodic tick-borne borreliosis in the territory of the Republic of Bashkortostan is characterized by mainly erythematous forms of a disease with a medium-weight current. At the same time some increase in quantity of platelets was noted that could be caused by irritation of a megakaryocytic sprout of bone marrow in the conditions of infectious process and have compensatory character whereas other indicators of CBC and hemostasis at this clinical form practically didn't change. Not numerous cases of the ixodic tick-borne borreliosis non-erythematous forms clinically proceeded more hard, with significantly more expressed toxic-inflammatory syndrome. At the same time it was followed by significant shifts in biochemical parameters, indicators of CBC and hemostasis. The clinical laboratory features of erythematous and non-erythematous forms of ixodic tick-borne borreliosis revealed as a result of the conducted researches reflect character of a course of disease and can serve for assessment of severity, the forecast of the infection and justification of this treatment.

Key words: *Borrelia burgdorferi sensu lato*; clinical forms; epidemiology; hemostasis.

For citation: Murzabayeva R.T., Sharifullina L.D., Gilmanov A.Zh., Mavzyutov A.R., Valishin D.A., Mavzyutova G.A. Ixodic tick-borne borreliosis: clinical and laboratory features. Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics). 2018; 63 (11): 711-716 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-11-711-716>

For correspondence: Mavzyutov A.R., professor, chief of Department of Fundamental and Applied Microbiology; e-mail: ufalab@mail.ru

Information about authors:

Murzabayeva R.T. - orcid.org/0000-0002-9132-4697

Sharifullina L.D. – orcid.org/0000-0003-1426-4261

Mavzyutov A.R. - orcid.org/0000-0001-5943-1882

Gilmanov A.Zh. – orcid.org/0000-0003-0996-6189

Valishin D.A. - orcid.org/0000-0002-1811-9320

Mavzyutova G.A. - orcid.org/0000-0003-2098-1435

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study had no sponsor support.*

Received 31.10.2018
Accepted 25.11.2018

Введение. Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) объединяют большую группу этиологически и патогенетически близких природно-очаговых трансмиссивных заболеваний, которые регистрируются повсеместно. В России показатели заболеваемости боррелиозами за последние 5 лет в 2,5-3 раза превышали аналогичные показатели зарегистрированных случаев риккетсиозов и составляли 3,99 на 100 тыс. населения (5712 случаев). Среди диагностированных случаев ИКБ до 25,7% приходилось на Центральный ФО; на Сибирский - 24,8%; Уральский - 15,9%; Приволжский - 14,1%; Северо-Западный - 13,7%; Дальневосточный - 3,8%; Южный - 1,4% и Северо-Кавказский - 0,6% [1].

Однако специфическая этиологическая диагностика инфекций, вызываемых *Borrelia spp.*, до настоящего времени является серьезной проблемой. Поскольку возбудителями клещевых боррелиозов является свыше 30 видов этих 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* [2] выделяют уже не один, а два рода: *Borrelia* и *Borrelia*. При этом к роду *Borrelia* отнесены возбудители возвратного тифа, а к *Borrelia* spp. - многочисленные виды возбудителей болезни Лайма из группы *Borrelia burgdorferi sensu lato complex* [3].

Исходя из этого, существенно возрастает диагностическое значение клинико-лабораторных данных, позволяющих выявлять патогенетические особенности рассматриваемой группы заболеваний, что необходимо для их своевременной и эффективной терапевтической коррекции.

Особенности патогенеза ИКБ, безусловно, связаны с вирулентностью этиологически значимых микроорганизмов. Известно, что *Borrelia spp.*, являясь грамотрицательными, отличаются от большинства представителей этой группы отсутствием в составе их клеточной стенки липополисахаридов и значительным содержанием липопротеинов (до 8%), являющихся адгезинами и/или рецепторами для эндотелиальных клеток [4]. 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 [5]. Фибронектинсвязывающий белок BVK32 *B. burgdorferi* обеспечивает их взаимодействие с гликозаминогликанами, в частности, с гепарином, гепарансульфатом, дерматансульфатом, хондроитин-6-сульфатом и другими, широко представленными в культурах клеток млекопитающих [6]. Среди известных у *Borrelia spp.* адгезинов большее значение имеет белок Р66, выступающий как порин и как медиатор взаимодействия *B. burgdorferi* с бета₃-цепочечными интегринами, находящимися в мембранах иммунокомпетентных клеток, тромбоцитов и клеток эндотелия, с которым связывают тканевую диссеминацию возбудителя [7, 8]. Указанное определяет тот факт, что одним из наиболее патогенетически весомых звеньев иксодовых клещевых боррелиозов является повреждение эндотелия сосудов с последующим вовлече-

нием в патогенез системы тромбоцитарного и плазменного гемостаза [4].

Цель исследования - клинико-лабораторная оценка наиболее часто определяемых в клинике параметров гемостаза и гематологических показателей при различных клинических формах иксодовых клещевых боррелиозов.

Материал и методы. С 2014 по 2017 г. обследовано 74 пациента с диагнозом ИКБ в возрасте от 16 до 75 лет (в среднем 47,8±17,5 лет). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу.

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). Этиологическую диагностику 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.

В соответствии с действующими протоколами, в перечень проводимых исследований входили: подсчет клеток крови на гематологическом анализаторе Medonic SA-530 фирмы Boule Medical A.B. (Швеция), определение биохимических показателей в сыворотке крови (мочевина, креатинин, 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 АСКА-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 и регулярно проводились процедуры внутрилабораторного контроля качества.

Статистическая обработка полученных данных проводилась параметрическими методами с помощью программного пакета Statistica 6.0 [9].

Антибактериальную терапию (доксциклин, цефтриаксон) проводили в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи. Основанием для начала лечения до завершения клинико-лабораторного обследования пациентов служили наличие лихорадки и установленные факты присасывания клеща.

Результаты и обсуждение. В ходе сбора данных эпидемиологического анамнеза у обследуемых было выявлено, что в 94,8% случаев укусы клещей имели место в летние месяцы. Присасывание клещей у обследованных имело место в 96,5% всех случаев их обнаружения. В 68,1% укусы происходили в населенных пунктах по месту жительства заболевших, 23,2% случаев были связаны с выездом за пределы населенных пунктов во вне рабочее время, 7,7% случаев явились результатом профессиональной деятельности инфицированных. Указанное позволяет рассматривать такие очаги в качестве антропогенных.

В ходе первичного осмотра клинически превалировал среднетяжелый вариант течения боррелиоза (74 случая - 63,8% пациентов), из них в 56 случаях (75,7%) имела место эритемная форма, а в 18 (24,3%) – безэритемная. Следует отметить, что частота регистрации эритемных форм боррелиозной инфекции в различных регионах России варьирует от 31,2% до 92,2% случаев [10-12]. В нашем случае у 42 (36,2%) заболевших диагностировали эритемную форму инфекции с клинически легким вариантом её течения, которую ввиду незначительной клинической значимости для сравнительной оценки клинико-лабораторных данных не использовали.

При осмотре у больных с эритемной формой ИКБ элементы эритемы преимущественно обнаруживались на волосистой части головы, спине, шее, груди, реже на голенях и в области голеностопных суставов. Размеры очагов эритемы варьировали от 5 до 60 см, в 69% случаев не превышая 10 см. У одного из пациентов на коже была отмечена множественная кольцевидная эритема. Элементы сыпи сохранялись 3-18 дней, чаще 9-10 дней (94% случаев). У двух пациенток при случайном попадании элементов клещей на конъюнктиву через 2 недели констатировали офтальмоборрелиоз. У пациентов с безэритемной формой ИКБ по сравнению с эритемной статистически значимо чаще развивался интоксикационно-воспалительный синдром, сопровождавшийся лихорадкой, головной болью, ломотой в теле, а также органными поражениями (табл. 1).

Среди сопутствующих ИКБ клинических симптомов катаральные явления отмечались более чем у половины пациентов с безэритемной формой (55,6%) и лишь у единичных больных с эритемной формой основного заболевания (7,2%). Они проявлялись в виде гиперемии слизистой оболочки ротоглотки, ринита, першения в горле, сухого кашля (но без патологии лёгких). При безэритемном варианте болезни в 1,5 раза чаще, чем при эритемной форме, с первых дней болезни отмечались

жалобы на кратковременные боли в коленных и голеностопных суставах, схожие по интенсивности с болями при реактивном артрите.

Нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы при ИКБ, по данным электрокардиографии, наиболее часто регистрировались у пациентов с безэритемной формой болезни (табл. 1) и характеризовались нарушениями реполяризации миокарда, синусовой тахикардией и замедлением внутрисердечной проводимости у 2 больных (11,2%). В период реконвалесценции на протяжении 3 мес после перенесенного ИКБ отмечались изменения на ЭКГ в виде метаболических нарушений только у одного пациента (1,3%), через 6 мес - проявления астеноневротического синдрома у 2 (2,7%) пациентов с безэритемной формой заболевания. В ходе диспансерного наблюдения больных в течение 12 мес рецидивы и хронизация процесса не регистрировались.

Поражение нервной системы клинически имело место только у одной пациентки (5,6%) с безэритемной формой боррелиозной инфекции на 10-й день болезни, и протекало в виде серозного менингита.

Регионарный лимфаденит в качестве основного проявления ИКБ с большей частотой выявлялся у больных с эритемой, в то время как субфебрильные и фебрильные (выше 38°C) лихорадочные состояния и интоксикационно-воспалительный синдром в целом наблюдались в течение более продолжительного времени у пациентов с безэритемной формой болезни (табл. 2). У этих же больных инкубационный период заболевания был существенно дольше.

По данным исследования биохимических показателей крови у 4 пациентов (22,2%) с безэритемным вариантом болезни было отмечено существенное повышение активности аминотрансфераз - в 1,5-3 раза относительно группы контроля (средние значения АЛТ - 89,6±12,53 Ед/л, АСТ - 117,5±6,79 Ед/л). При эритемной форме ИКБ явные лабораторные признаки цитолиза наблюдались лишь в 2 случаях (3,6%). УЗИ органов брюшной полости, подтвердило гепатомегалию только у 4 из 74 пациентов (5,4%) со среднетяжелым течением заболевания.

При оценке состояния тромбоцитарного звена гемостаза среднее количество тромбоцитов в периферической крови (табл. 3) 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 ($p < 0,01$). Среди показателей плазменного звена гемостаза можно отметить ста-

Таблица 1

Частота клинических проявлений иксодового клещевого боррелиоза при среднетяжелом течении болезни

Клинические симптомы и синдромы	Количество больных / % от общего числа		
	Эритемная форма, n=56	Безэритемная форма, n=18	Достоверность различий, p
Повышение температуры тела	38 (67,8)	18 (100)	<0,0001
Слабость	47 (83,9)	18 (100)	<0,0001
Ломота в теле	32(57,1)	18 (100)	<0,0001
Головная боль	7 (33,3)	13 (72)	<0,0001
Озноб	33 (58,9)	14(77,8)	<0,0001
Головокружение	-	7 (38,9)	-
Катаральный синдром	4 (7,2)	10 (55,6)	<0,0001
Поражение ЦНС	-	1 (5,6)	-
Изменения на ЭКГ	1 (1,8)	3 (16,7)	<0,0001
Артромиялгический синдром	17 (30,3)	9 (50)	<0,01
Регионарный лимфаденит	21 (37,5)	5 (27,7)	>0,05

Таблица 2

Продолжительность симптомов болезни у пациентов с эритемной и безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза

Параметры / симптомы заболевания	Продолжительность симптомов, дни		Достоверность различий, p
	Эритемная форма, n=56	Безэритемная форма, n=18	
Инкубационный период	7,47 ± 0,79	12,61 ± 2,03	<0,05
Интоксикационно-воспалительный синдром	5,93 ± 0,22	8,39 ± 1,11	<0,01
Лихорадка выше 38°C	3,68 ± 0,25	8,10 ± 1,18	<0,05
Субфебрилитет	5,52 ± 0,41	7,25 ± 0,67	<0,05

Таблица 3

Некоторые показатели гемостаза ($M \pm m$) в остром периоде болезни при эритемной и безэритемной форме иксодового клещевого боррелиоза среднетяжелого течения

Показатели (референсные интервалы)	Эритемная форма, n=56	Безэритемная форма, n=18	Здоровые, n=30
Тромбоциты, $\times 10^9$ (150 - 370)	211,2 \pm 7,89 **	** 170,2 \pm 8,5	199,1 \pm 5,9
Фибриноген, г/л (2 - 4)	3,42 \pm 0,34	3,38 \pm 0,15	2,70 \pm 0,46
АЧТВ, сек (22,5 - 35,5)	* 28,8 \pm 1,34 *	** 33,7 \pm 1,54 *	24,9 \pm 0,92
ТВ, сек (14 - 21)	14,6 \pm 0,84	** 24,9 \pm 1,91 **	14,2 \pm 0,97
ПВ, сек (11 - 15)	14,2 \pm 0,51	14,3 \pm 0,65	14,9 \pm 0,72
D-димер при поступлении	513,3 \pm 9,3	** 559,4 \pm 14,4 **	495,9 \pm 10,9
D-димер при выписке	487,6 \pm 11,3	473,4 \pm 15,3	

Примечание. Отмечена достоверность различий с группой контроля * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; между эритемной и безэритемной формами ИКБ $p < 0,05$ * и $p < 0,01$ **.

Таблица 4

Показатели периферической крови ($M \pm m$) в период разгара заболевания при эритемной и безэритемной формах иксодового клещевого боррелиоза средней тяжести

Показатели	Эритемная форма ИКБ, n=56	Безэритемная форма ИКБ, n=18	Здоровые лица, n=30
Эритроциты, $\times 10^{12}$ (4,3-4,8)	4,32 \pm 0,07	4,45 \pm 0,10	4,5 \pm 0,04
Гемоглобин, г/л (130-150)	135,4 \pm 1,96	134,0 \pm 2,21	132 \pm 1,91
Лейкоциты, $\times 10^9$ (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. Отмечена достоверность различий с группой контроля - * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; между эритемной и безэритемной формами ИКБ $p < 0,05$ * и $p < 0,01$ **.

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 ($p < 0,01$). Отмеченные сдвиги развивались на фоне явной тенденции к увеличению содержания фибриногена в плазме крови, вероятно, имеющей острофазный характер.

Кроме отмеченных сдвигов, наблюдалась некоторая тенденция к возрастанию уровня D-димера в крови у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции в период разгара заболевания в сравнении с

группой контроля и больными с эритемной формой ИКБ ($p < 0,01$).

При исследовании клеточных показателей периферической крови в период разгара заболевания у пациентов с эритемной и безэритемной формами боррелиозной инфекции (табл. 4) определялись более высокие показатели лейкоцитов, чем у лиц из группы контроля ($p < 0,01$). 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.

Повышение относительного и абсолютного количества моноцитов (средней субпопуляции клеток при 3-diff анализе) в крови пациентов с эритемной формой ИКБ, по-видимому, может быть связано с более значительной выраженностью местной воспалительной реакции в коже и в подкожных образованиях при наличии эритемы. Подобные тенденции в гемограмме у больных ИКБ отмечались и другими исследователями [13-15].

Через 3 и 6 мес диспансерного наблюдения у реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза, независимо от его клинической формы (эритемная, безэритемная), значимых отличий показателей гемостаза (АЧТВ, ТВ, D-димер) и периферической крови (эритроциты, гемоглобин, гранулоциты, моноциты, тромбоциты) от группы контроля не наблюдалось.

Таким образом, в нашем исследовании у пациентов превалировал эритемный вариант болезни Лайма со среднетяжелым течением заболевания. Вместе с тем, статистически значимые различия частоты, продолжительности и выраженности основных клинических симптомов свидетельствуют о более тяжелом течении безэритемной формы заболевания, для которой характерными были: длительный инкубационный период, высокая продолжительная лихорадка и другие проявления интоксикационно-воспалительного синдрома, органичные поражения в виде катарального (7,2% и 55,6% случаев) и артромиалгического (30,3% и 50%) синдрома, цитолитический синдром (3,6% и 22,2%), отражающий развитие безжелтушного гепатита, нарушения сердечного ритма и процессов реполяризации в миокарде (1,8% и 16,7%), редкого вовлечения в патологический процесс нервной системы (0 и 5,6%, соответственно), значимый лейкоцитоз.

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 [16-18]. Кроме того, боррелии могут связываться с компонентами экстрацеллюлярного матрикса – фибронектином и некоторыми интегринами [18,19], а также с протеогликаном декорином посредством декорин-связывающих белков (Dbp A и Dbp B), обеспечивая диссеминацию и выживание в тканях, богатых декорином (кожа, ткани опорно-двигательной (суставы) и сердечно-сосудистой системы) [16,19-21], что способствует большей выраженности интоксикационно-воспалительного синдрома и более частым органным

поражениям. Последнее, однако, не имеет клинической специфики и может встречаться и при другой патологии, в частности, ассоциированной с липополисахаридами грамотрицательных бактерий [22].

Наряду с выраженной клинической симптоматикой, у пациентов с безэритемной формой ИКБ в нашем исследовании отмечались большие сдвиги сыровоточных биохимических параметров, показателей гемостаза и клеточного состава периферической крови.

Молекулярные механизмы изменений показателей гемостаза у больных ИКБ могут быть связаны с наличием у *Borrelia spp.* значительных количеств мембранных липопротеидов, способных инициировать адгезию микроорганизмов к эндотелиальным клеткам [4]. Адгезия *Borrelia spp.* может сопровождаться частичной нейтрализацией нормального отрицательного заряда неповрежденного эндотелия [23], 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 обследованных при безэритемной форме болезни Лайма. Сходный механизм может играть определенную роль в развитии иных, связанных с микроорганизмами, нарушений системы гемостаза [24], например, при развитии ЛПС-обусловленной гиперкоагуляции вплоть до ДВС крови [25]. В то же время, некоторое увеличение количества тромбоцитов при эритемной форме ИКБ могло быть вызвано раздражением мегакариоцитарного ростка костного мозга в условиях инфекционного процесса и иметь компенсаторный характер, что подтверждается менее значительными изменениями других показателей гемостаза при данной клинической форме заболевания.

При развитии васкулита вследствие повреждения эндотелия сосудов боррелиями, иммунными комплексами, провоспалительными цитокинами и тромбином, кроме гиперагрегации тромбоцитов, в кровь высвобождаются тромбопластические субстанции, которые запускают каскад патологического микросвертывания. Активируются фибринообразование и, одновременно, фибринолиз [26]; в результате которого происходит накопление продуктов деградации фибрина и фибриногена, в том числе D-димера [27]. Активация коагуляционного звена гемостаза и процессов фибринолиза при ИКБ подтверждается обнаруженными сдвигами АЧТВ, ТВ и уровня D-димера в крови, более выраженными при безэритемной форме заболевания. Вместе с тем, следует отметить парадоксальное удлинение тромбинового времени на фоне, вероятно, острофазового возрастания концентрации фибриногена у пациентов с безэритемной формой ИКБ. Этот феномен может быть связан с изменением свойств молекул фибриногена либо, скорее, с появлением в крови ингибиторов фибриногенеза, в роли которых могут выступать ПДФ или даже компоненты самих боррелий. Отсутствие существенных сдвигов ПВ и разнонаправленные изменения АЧТВ при различных формах заболевания позволяют также судить о вовлечении в патологический процесс как тромбоцитов, так и компонентов «внутреннего» пути активации протромбиназы в условиях действия инфекционных факторов, что требует дополнительных исследований.

Можно полагать, что степень тяжести инфекционно-воспалительной реакции при внедрении боррелий в орга-

низм 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 местная эритемная реакция может быть не столь выраженной, но 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. Последующие сдвиги параметров тромбоцитарного и плазменного гемостаза зависят от степени повреждения эндотелия и выраженности системной воспалительной реакции, и поэтому могут отражать тяжесть инфекционного процесса. Определение упомянутых скрининговых и уточняющих параметров плазменного гемостаза, а также активности тромбоцитов (адгезии, индуцированной агрегации) и маркеров повреждения эндотелия (активности фактора Виллебранда, тканевого активатора плазминогена tPA и его ингибитора PAI-1) может применяться для оценки нарушений в свертывающей системе крови [26] на фоне инфекционного процесса, ассоциированного с боррелиями.

Заключение. Иксодовый клещевой боррелиоз на территории Республики Башкортостан характеризуется преимущественно эритемным вариантом болезни с клинически среднетяжелым течением. У пациентов отмечался умеренный лейкоцитоз с выраженным моноцитозом, а также некоторое возрастание количества тромбоцитов, что могло быть вызвано раздражением мегакариоцитарного ростка костного мозга в условиях инфекционного процесса и носить компенсаторный характер, в то время как другие показатели гемостаза и клеточного состава крови при данной клинической форме практически не изменялись. Менее многочисленные случаи безэритемных форм ИКБ клинически протекали тяжелее, с существенно более выраженным интоксикационно-воспалительным синдромом, и сопровождалась более выраженными сдвигами сыровоточных биохимических параметров, клеточного состава периферической крови (лейкоцитоз, моноцитоз) и показателей гемостаза (тенденция к гиперкоагуляции и тромбоцитопении). Выявленные клинико-лабораторные особенности эритемной и безэритемной форм ИКБ отражают характер течения болезни и могут служить для оценки степени тяжести, прогноза боррелиозной инфекции и обоснования лечебных мероприятий при этом заболевании.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА (pp. 2-8, 16-19, 21, 27 с. REFERENCES)

1. Рудаков Н.В., Ястребов В.К., Рудакова С.А. Трансмиссивные клещевые инфекции в Российской Федерации. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии.* 2015; 27: 6-9.
9. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.* М.: МедиаСфера; 2002.
10. Емельянова А.Н., Кижло Л.Б. Клинико-эпидемиологические особенности иксодового клещевого боррелиоза в Забайкальском Крае. *Сибирский медицинский журнал.* 2012; 5: 103-5.
11. Мандракова Н.В., Мадич Е.А. Некоторые аспекты иммунопатогенеза острых иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском

- крае. *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2007; 11: 91-8.
12. Симакова А.И. Иксодовый клещевой боррелиоз в Приморском крае. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2005; 1: 68-71.
13. Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю., Блажная Л.П., Городин В.Н., Зотов С.В., Ванюков А.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014; 1: 4-11.
14. Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Окишев М.А. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. *Пермский медицинский журнал*. 2016; 4: 6-11.
15. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И., Тарасов В.Н., Тарасов В.Д., Ратникова Л.И., Рольшиков О.Б. и др. Этиопатогенетические и клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в природных очагах Южного Урала. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 5 (54): 24-34.
20. Сарксян Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы. Современное состояние проблемы. *Инфекционные болезни*. 2015; 2 (13): 61-7.
22. Мавзютова Г.А., Фазлыева Р.М., Мавзютов А.Р., Хайруллина Р.М., Акбашева А.О., Кузовкина О.З. Состояние антиэндотоксина защиты при внебольничной пневмонии. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2010; 4: 65-71.
23. Козлов А.А., Мелкумян А.Л., Простакова Т.М. *Лабораторная диагностика системы гемостаза*. М.: Принт; 2014.
24. Саяхова Р.М., Тимершина И.Р., Газизова Л.Р., Бакирова А.С., Ахмадуллина Ю.А., Гильманов А.Ж. О лабораторном сопровождении лечебно-диагностического процесса при хронических заболеваниях печени. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 9: 121-2.
25. Гайсина Ю.Р., Ахмадуллина Ю.А., Гильманов А.Ж., Мавзютов А.Р. Эндотоксемия и влияние микробных липополисахаридов на систему гемостаза у женщин с бактериальным вагинозом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011; 6(3): 155-9.
26. Малеев В.В., Полякова А.М., Кравченко А.В. *Нарушения гемостаза при инфекционных заболеваниях*. М.: Де Ново; 2005.
10. Emel'yanova A.N., Kizhlo L.B. Clinic-epidemiological features of ixodic tick-borne borreliosis in Zabaykalsky Krai. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 5: 103-5. (in Russian)
11. Mandrakova N.V., Madich E.A. Some aspects of immunopathogenesis of sharp ixodic tick-borne borreliosis in Primorsky Krai. *Dal'nevostochnyy zhurnal infeksionnoy patologii*. 2007; 11: 91-8. (in Russian)
12. Simakova A.I. Ixodic tick-borne borreliosis in Primorsky Krai. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; 1: 68-71. (in Russian)
13. Avdeyeva M.G., Moshkova D.YU., Blazhnaya L.P., Gorodin V.N., Zotov S.V., Vanyukov A.A. i dr. The Clinic-epidemiological characteristic of tick-borne borreliosis in Krasnodar Krai. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni*. 2014; 1: 4-11. (in Russian)
14. Vorob'yeva N.N., Sumlivaya O.N., Okishev M.A. Clinic-pathogenic features and prevention of ixodic tick-borne borreliosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 4: 6-11. (in Russian)
15. Kon'kova-Reydmann A.B., Zlobin V.I., Tarasov V.N., Tarasov V.D., Ratnikova L.I., Rol'shchikov O.B. i dr. Etiopathogenic and clinical features of ixodic tick-borne borreliosis in the natural centers of South Ural. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2010; 5 (54): 24-34. (in Russian)
16. Carrasco S.E., Troxell B., Yang Y., Brandt S.L., Li H., Sandusky G.E. et al. Outer surface protein OspC is an antiphagocytic factor that protects *Borrelia burgdorferi* from phagocytosis by macrophages. *Infect. Immun*. 2015; 12(83): 4848-60.
17. Coipan E.C., Jahfari S., Fonville M., Oei G.A., Spanjaard L., Takumi K. et al. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Infect. Genet. Evol*. 2016; 42: 66-76.
18. Schlachter S., Seshu J., Lin T., Norris S., Parveen N. The *Borrelia burgdorferi* Glycosaminoglycan Binding Protein Bgp in the B31 Strain Is Not Essential for Infectivity despite Facilitating Adherence and Tissue Colonization. *Infect. Immun*. 2018; 2(86): e00667-17.
19. Kung F., Kaur S., Smith A.A., Yang X., Wilder C.N., Sharma K. et al. A *Borrelia burgdorferi* Surface-Exposed Transmembrane Protein Lacking Detectable Immune Responses Supports Pathogen Persistence and Constitutes a Vaccine Target. *J. Infect. Dis*. 2016; 11(213): 1786-95.
20. Sarksyann D.S. Ixodic tick-borne borreliosis. Current state of a problem. *Infeksionnyye bolezni*. 2015; 2 (13): 61-7. (in Russian)
21. Maccallini P., Bonin S., Trevisan G. Autoimmunity against a glycolytic enzyme as a possible cause for persistent symptoms in Lyme disease. *Med. Hypotheses*. 2018; 110: 1-8.
22. Mavzyutova G.A., Fazlyyeva R.M., Mavzyutov A.R., KHayrullina R.M., Akbasheva A.O., Kuzovkina O.Z. The state of antiendotoxine defence in the community acquired pneumonia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2010; 4: 65-71. (in Russian)
23. Kozlov A.A., Melkumyan A.L., Prostakova T.M. *Laboratory diagnostics of system of a hemostasis*. Moscow: Print; 2014. (in Russian)
24. Salyakhova R.M., Timersheina I.R., Gazizova L.R., Bakirova A.S., Akhmadullina YU.A., Gil'manov A.ZH. About laboratory maintenance of medical and diagnostic process at chronic diseases of a liver. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 9: 121-2. (in Russian)
25. Gaysina YU.R., Akhmadullina YU.A., Gil'manov A.ZH., Mavzyutov A.R. Endotoxemia and effects of microbial lipopolysaccharides on hemostasis in women with bacterial vaginosis. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2011; 6(3): 155-9. (in Russian)
26. Maleyev V.V., Polyakova A.M., Kravchenko A.V. *Нарушения гемостаза при инфекционных заболеваниях*. Moscow: De Novo; 2005. (in Russian)
27. Coleman J.L., Gebbia J.A., Piesman J. Plasminogen is required for efficient dissemination of *B. burgdorferi* in ticks and for enhancement of spirochetemia in mice. *Cell*. 1997; (89): 1111-9.

Поступила 31.10.18

Принята к печати 25.11.18