

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-676-681

Многофакторный анализ клинико-лабораторных показателей, уровней IL-17а, IL-23, IL-33, IL-35 и специфических антител в сыворотке крови у больных безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза

В.В. Сапожникова, А.Л. Бондаренко

ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить взаимосвязь клинико-лабораторных показателей, выработки цитокинов (интерлейкинов IL-17A, -23, -33, -35), специфических иммуноглобулинов IgM и IgG в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза (боррелиозной инфекции).

Материал и методы: у 30 больных с безэритемной формой изучены показатели общего анализа крови, концентрации IL-17A, -23, -33, -35, уровни специфических IgM и IgG в разгар заболевания и в период реконвалесценции. Группа сравнения включала 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группой пациентов. Обработка данных производилась с помощью StatSoft Statistica v 10.0, с применением статистических параметрических и непараметрических методов, многофакторного анализа (метод главных компонент).

Результаты исследования: среди больных с безэритемной формой преобладают лица трудоспособного возраста (80,0%). У большинства пациентов определено сочетание специфических антител к антигенам *Borrelia afzelii* и *Borrelia garinii* (76,7%), а также выраженный интоксикационно-воспалительный синдром (100,0%). У больных определена средняя (90,0%) и тяжелая степень тяжести заболевания с явлениями менингизма (10,0%). Средняя длительность лихорадочного периода у пациентов составила $8,3 \pm 1,27$ дня. ЭКГ-изменения определены у 40,0% больных (нарушения внутрисердечной проводимости — у 20,0%, синусовая брадикардия — у 16,7%, синусовая тахикардия — у 3,3%). У части пациентов (26,7%) установлены клинико-лабораторные признаки безжелтушного гепатита. В ходе лечения у пациентов наблюдалось достоверное понижение содержания палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, а также достоверное повышение содержания тромбоцитов в периферической крови по сравнению с показателями при госпитализации. У больных определены нарушения в цитокиновом профиле (повышение концентрации IL-17A, -23, -33 и дефицит выработки IL-35).

Выводы: по результату многофакторного анализа установлено, что у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции выраженность иммунопатологических сдвигов связана с наличием лихорадочных реакций, поражениями сердца и печени, высокими уровнями IL-23, -33, а также дефицитом IL-35 и специфических IgM и IgG.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: иксодовый клещевой боррелиоз, безэритемная форма, клинико-лабораторные особенности, цитокины, специфические антитела, многофакторный анализ, метод главных компонент.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сапожникова В.В., Бондаренко А.Л. Многофакторный анализ клинико-лабораторных показателей, уровней IL-17а, IL-23, IL-33, IL-35 и специфических антител в сыворотке крови у больных безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(11):676–681. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-676-681.

Multifactorial analysis of clinical laboratory signs, the levels of IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35, and specific antibodies in the serum of patients with Lyme borreliosis without erythema migrans

V.V. Sapozhnikova, A.L. Bondarenko

Kirov State Medical University, Kirov, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to determine the association between clinical laboratory parameters, the production of cytokines (IL-17A, -23, -33, -35), and specific IgM and IgG in the serum of patients with Lyme borreliosis without erythema migrans.

Patients and Methods: complete blood count, the concentrations of IL-17A, -23, -33, -35, and the levels of specific IgM and IgG were measured during acute infection and convalescence (n=30). The control group included age- and sex-matched healthy individuals (n=30). Statistical analysis was performed using the StatSoft Statistica v 10.0 software (parametric and non-parametric methods and multifactorial analysis, i.e., principal component analysis).

Results: most (80%) patients with Lyme borreliosis without erythema migrans are the people of working age. In most patients, the combination of the specific antibodies against *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii* (76.7%) and severe intoxication and inflammatory process (100%) were detected. Moderate and severe disease associated with meningism was diagnosed in 90% and 10%, respectively. The mean duration of hectic period was 8.3 ± 1.27 days. Abnormal ECG was reported in 40% of patients, i.e., conduction abnormalities in 20%, sinus bradycardia in 16.7%,

and sinus tachycardia in 3.3%. The clinical laboratory signs of hepatitis without jaundice were identified in 26.7%. During treatment, the significant reduction in band and segmented neutrophil counts as well as the significant increase in platelet count were revealed compared to these parameters at admission. Abnormal cytokine levels (i.e., the increase in IL-17A, -23, -33 and the deficiency of IL-35) were detected.

Conclusions: multifactorial analysis has demonstrated that the severity of immunological abnormalities in patients with Lyme borreliosis without erythema migrans is associated with fever, cardiac and liver disorders, the high levels of IL-23 and IL-33, and the lack of IL-35 and specific IgM and IgG.

KEYWORDS: tick-borne borreliosis, Lyme disease without erythema migrans, clinical laboratory signs, cytokines, specific antibodies, multifactorial analysis, principal component analysis.

FOR CITATION: Sapozhnikova V.V., Bondarenko A.L. Multifactorial analysis of clinical laboratory signs, the levels of IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35, and specific antibodies in the serum of patients with Lyme borreliosis without erythema migrans. *Russian Medical Inquiry*. 2020;4(11):676–681. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-11-676-681.

ВВЕДЕНИЕ

Иксодовый клещевой боррелиоз (боррелиозная инфекция, Лайм-боррелиоз) является природноочаговым трансмиссивным заболеванием, вызываемым грам-отрицательными бактериями *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передающимися клещами рода *Ixodes*. Боррелиозная инфекция характеризуется полиморфизмом клинических проявлений. Безэритемная форма Лайм-боррелиоза протекает в виде интоксикационного синдрома и остается труднодиагностируемой, т. к. в месте присасывания клеща у больных отсутствует патогномоничный маркер заболевания — мигрирующая эритема [1–10]. Установлено, что клинические проявления у пациентов с Лайм-боррелиозом определяются особенностями иммунного ответа макроорганизма [1–14]. Множество современных научных исследований, в т. ч. в области изучения боррелиозной инфекции, включают изучение иммунологических особенностей и критериев неблагоприятного течения заболевания, а также системный анализ показателей [12–15]. Многофакторный анализ (метод главных компонент) позволяет выявить воздействие отдельных факторов на изменение совокупности показателей и определить связь между исследуемыми признаками [15].

Цель исследования: выявление взаимосвязи клинических, лабораторных особенностей, выработки специфических антител и цитокинов (интерлейкинов IL-17A, -23, -33, -35) у больных с безэритемной формой Лайм-боррелиоза с применением метода многофакторного анализа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2012 по 2014 г. проведено обследование госпитализированных в КОГБУЗ «Инфекционная клиническая больница» 30 пациентов с безэритемной формой Лайм-боррелиоза в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст больных — 45,5±15,73 года), из них мужчины составили 53,3%. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. Диагноз боррелиозной инфекции был поставлен на основании анамнестических, клинико-лабораторных данных и результатов специфической диагностики. Диагноз у пациентов с безэритемной формой Лайм-боррелиоза был установлен в соответствии с классификацией E. Asbring (1988 г.) и Н.Н. Воробьевой (2013 г.) [1–4]. Специфическая серологическая диагностика боррелиозной инфекции у пациентов включала выявление специфических иммуноглобулинов IgM и IgG к антигенным структурам *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii* методом иммуночипа в ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Определение уровней цитокинов (IL-17A, -23, -33, -35) сыворотки крови у пациентов проведено в пери-

од разгара заболевания и реконвалесценции. В контрольную группу были включены 30 здоровых доноров, по полу и возрасту соответствовавшие группе пациентов. Группа контроля состояла из лиц в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст — 45,6±12,27 года), из них мужчин — 53,3%. Уровни цитокинов в сыворотке крови исследуемых лиц определены в ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России с применением реактивов Bender Med Systems (Австрия), Uscscn Life Science Ins. Wuhan (Китай).

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с применением Statistica v 10.0 (StatSoft Inc., США). Качественные данные представлены в виде относительных показателей (%). Распределение количественных данных оценено по построенным гистограммам и критерию Шапиро — Уилка. При нормальном распределении количественных показателей вычислялось среднее арифметическое значение со среднеквадратичным отклонением ($M \pm \sigma$) и проведено сравнение по t-критерию Стьюдента. Медиана, а также нижний и верхний квартили (Me (Q_{25} ; Q_{75})) вычислялись при наличии отличного от нормального распределения показателей. Критерий Манна — Уитни вычислялся для определения достоверных различий при сравнении независимых выборок; критерий Вилкоксона использовался для определения достоверных различий при сравнении зависимых выборок. Коэффициент Спирмена определялся при изучении связи между двумя рядами количественных данных. Достоверность различий значений была установлена при критическом уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2000 по 2019 г. показатели заболеваемости Лайм-боррелиозом в Кировской области превышали среднероссийские в 2,6–8,2 раза [16]. Среди обследованных пациентов с безэритемной формой достоверно чаще встречались трудоспособные лица, реже — пенсионеры (80,0% и 20,0%; $p < 0,001$). Отрицали факт присасывания клеща, но находились на пригородных территориях в сроки 1–35 сут до заболевания 30,0% пациентов. У пациентов определена микст-инфекция *B. garinii* и *B. afzelii* (76,7%), моноинфекция *B. garinii* (20,0%), моноинфекция *B. afzelii* (3,3%). У 21 больного инкубационный период составил от 2 до 25 сут (в среднем 12,7±1,49 дня), у других 9 пациентов (30,0%) инкубационный период не установлен. Госпитализация проведена через 4,1±0,66 сут от манифестации интоксикационного синдрома с лихорадочными реакциями и общей слабостью у всех пациентов (100,0%). Пациенты жаловались на головную боль (83,3%), головокружение (46,7%), ознобы (43,3%), миалгии (46,7%), артралгии (16,7%), тошноту (36,7%), вялость и затормо-

женность (43,3%). Длительность лихорадки у больных составляла $8,3 \pm 1,27$ сут. У большинства пациентов зарегистрирована средняя степень тяжести (90,0%). Тяжелая степень с синдромом менингизма (рвота, выраженная головная боль, боль в глазных яблоках, ригидность мышц затылка) выявлена у 10,0% пациентов с микст-инфекцией *B. garinii*, *B. afzelii*. Нарушение деятельности центральной нервной системы (беспокойство, бессонница, психомоторное возбуждение) отмечено у 30,0% больных, при этом определена микст-инфекция *B. garinii*, *B. afzelii* у 26,6%, моноинфекция *B. garinii* — у 3,3%. Ваго-инсулярные кризы были определены у 5 больных с микст-инфекцией *B. garinii* и *B. afzelii* (16,7%). Сенсорная нейропатия верхних и нижних конечностей (боли, судороги, покалывание, онемение) выявлена у пациентов в 26,7% случаев, среди которых микст-инфекция *B. garinii*, *B. afzelii* определена в 16,7% случаев, моноинфекция *B. garinii* — в 6,7%, моноинфекция *B. afzelii* — в 3,3%.

У больных в 40,0% случаев были установлены нарушения сердечного ритма и проводимости. В частности, у пациентов в 16,7% случаев определена синусовая брадикардия ($54,2 \pm 2,03$ удара в минуту), в 3,3% — синусовая тахикардия (98 ударов в минуту). Нарушения реполяризации миокарда установлены в 10,0% случаев, замедление внутрижелудочковой проводимости — в 6,7%, нарушения атриовентрикулярной проводимости — в 3,3%, редкие атриовентрикулярные экстрасистолы — в 3,3%. Жалобы на дискомфорт в области сердца и приглушенность сердечных тонов определены в 6,7% случаев. У больных с поражениями сердца установлена микст-инфекция *B. garinii*, *B. afzelii* (36,7%) и моноинфекция *B. garinii* (3,3%).

В 26,7% случаев у пациентов определен безжелтушный гепатит с повышением уровня аланинаминотрансферазы в 1,1–2,6 раза (в среднем — $66,5 \pm 7,51$ Ед/л) в сочетании с микст-инфекцией *B. garinii* и *B. afzelii*.

В ходе курсового антибактериального лечения больных были использованы раствор цефтриаксона — у 80,0%, раствор цефотаксима — у 16,7%, раствор бензилпенициллина — у 3,3%.

Течение инфекционного процесса с выраженным интоксикационным синдромом у больных характеризовали изменения в общем анализе крови и уровни специфических IgM, IgG к антигенам *B. garinii* и *B. afzelii* (табл. 1). В процессе лечения у пациентов выявлено достоверное понижение уровней палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, достоверное повышение содержания тромбоцитов, а также тенденция к повышению содержания специфических антител по сравнению с показателями при госпитализации.

Таким образом, в Кировской области безэритемная форма боррелиозной инфекции часто встречается у пациентов трудоспособного возраста (80,0%), в большинстве случаев определяется микст-инфекция *B. garinii* и *B. afzelii* (76,7%), при которой выявляются ЭКГ-изменения (40,0%) и синдром цитолиза (26,7%). У больных с безэритемной формой сдвиги показателей периферической крови отражают выраженность интоксикационного синдрома в разгар заболевания, восстановление показателей гемостаза, повышение активности гуморального иммунитета к периоду реконвалесценции.

В исследовании у больных изучались уровни провоспалительного IL-23, маркера выраженности клеточного звена иммунного ответа. Концентрации IL-23 в сыворотке крови у пациентов в разгар заболевания (Ме 1267,95

Таблица 1. Показатели периферической крови и уровни специфических антител у больных с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в динамике инфекционного процесса

Table 1. Dynamical changes in peripheral blood parameters and the levels of specific antibodies in patients with Lyme disease without erythema migrans

Показатель Parameter	1-7-й день Day 1-7	10-15-й день Day 10-15
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л WBC, $\times 10^9$ /L	6,7 \pm 0,56	6,2 \pm 0,35
Палочкоядерные нейтрофилы, % Band neutrophils, %	5,5 \pm 1,03	1,5 \pm 0,25*
Сегментоядерные нейтрофилы, % Segmented neutrophils, %	64,9 \pm 2,07	55,5 \pm 2,08*
Эозинофилы, % Eosinophils, %	0,7 \pm 0,2	2,2 \pm 0,56**
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	20,9 \pm 1,78	31,8 \pm 1,84*
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л Platelets, $\times 10^9$ /L	212,60 \pm 14,10	248,0 \pm 14,36**
IgM (КП) IgM (PC)	9,1 \pm 1,77	12,9 \pm 2,48
IgG (КП) IgG (PC)	12,5 \pm 3,32	20,9 \pm 6,82

Примечание. * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями в разгаре заболевания; КП — коэффициент позитивности.

Note. * — $p < 0,001$, ** — $p < 0,05$ compared to acute disease; PC — positivity coefficient.

(Q_{25} 399,18; Q_{75} 1518,27) пг/мл) и в период реконвалесценции (Ме 1137,88 (Q_{25} 553,42; Q_{75} 1508,26) пг/мл) достоверно превышали значения здоровых доноров (Ме 24,89 (Q_{25} 17,56; Q_{75} 40,20) пг/мл; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$). Провоспалительный IL-33 является маркером выраженности гуморального звена иммунного ответа, стимулирует секрецию интерлейкинов Т-лимфоцитами хелперами (Th) 2 типа [11]. Концентрации IL-33 сыворотки крови у пациентов в разгар заболевания (Ме 84,68 (Q_{25} 72,55; Q_{75} 121,00) пг/мл) и в период реконвалесценции (Ме 76,17 (Q_{25} 57,97; Q_{75} 99,22) пг/мл) были достоверно выше значений группы контроля (Ме 6,79 (Q_{25} 4,35; Q_{75} 11,67) пг/мл; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$). Следовательно, у больных с безэритемной формой Лайм-боррелиоза повышенные концентрации провоспалительных IL-23 и -33 определяли активность воспалительных процессов, необходимых для элиминации боррелий. Однако при исследовании корреляционной связи выработки IL-23 и -33 у больных не наблюдалось, что могло характеризовать отдельные сформировавшиеся направления реализации Th1- и Th2-типа иммунного ответа.

В исследовании у больных проведен анализ концентрации провоспалительного IL-17A, ответственного за выраженность аутоиммунных воспалительных реакций в соединительной и нервной ткани [11]. Уровни IL-17A у пациентов в разгар заболевания (Ме 0,47 (Q_{25} 0,26; Q_{75} 0,63) пг/мл) и в период реконвалесценции (Ме 0,29 (Q_{25} 0,17; Q_{75} 0,63) пг/мл) были достоверно выше по сравне-

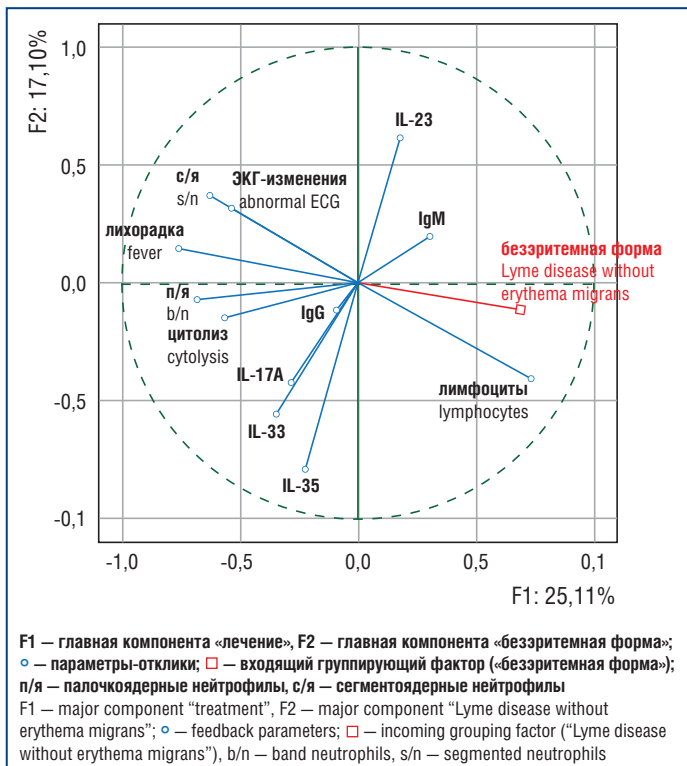


Рис. 1. Многофакторный анализ клинико-лабораторных показателей, уровней цитокинов и специфических IgM и IgG у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в период разгара и реконвалесценции

Fig. 1. Multifactorial analysis of clinical laboratory parameters, the levels of cytokines and specific IgM and IgG in Lyme disease without erythema migrans during acute infection and convalescence

нию с показателями контрольной группы (Me 0,10 (Q₂₅ 0,00; Q₇₅ 0,64) пг/мл; $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,05$), что могло указывать на выраженность аутоиммунных воспалительных реакций. IL-35 вырабатывается Т-лимфоцитами-супрессорами и является цитокином, подавляющим продукцию провоспалительного IL-17A [11]. Концентрации противовоспалительного IL-35 в сыворотке крови у больных в период разгара (Me 12,07 (Q₂₅ 2,03; Q₇₅ 19,92) пг/мл) и период реконвалесценции (Me 11,26 (Q₂₅ 2,03; Q₇₅ 20,65) пг/мл) были ниже показателей группы контроля (Me 21,24 (Q₂₅ 13,68; Q₇₅ 29,44) пг/мл; $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,01$), что характеризовало дефицит выработки противовоспалительного цитокина IL-35. При проведении анализа выработки IL-17A и -35 у больных корреляционная связь между ними отсутствовала, что свидетельствовало о дисбалансе воспалительных и противовоспалительных реакций.

Для выявления наиболее информативных факторов иммунопатогенеза безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза дополнительно проведен системный (многофакторный) анализ данных (рис. 1). При этом оценивалось взаимодействие всех клинико-лабораторных параметров и профиля IL-17A, -23, -33, -35 в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой Лайм-боррелиоза. Были выделены главные компоненты — «форма» и «лечение», определяющие изменчивость всей совокупности показателей. В ходе многофакторного анализа у больных с безэритемной формой были определены наиболее информативные иммунопатологические факторы:

лихорадочные реакции, ЭКГ-нарушения, поражения печени, особенности уровней IL-23, -33, -35 и низкие уровни специфических антител в сыворотке крови. Определение повышенных уровней воспалительных цитокинов у больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции на ранних сроках заболевания может указывать на возможное формирование органичных поражений, замедленный антителогенез.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Кировская область ежегодно является одним из лидеров по заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в России (относительные показатели заболеваемости достигали 55,90 случая на 100 000 населения, в последние годы — 15,03–16,88 случая на 100 000 населения), что связано с климатическими, географическими особенностями (область расположена в подзонах средней и южной тайги, в условиях умеренно-континентального климата). Высокая заболеваемость боррелиозной инфекцией также отмечается на территории Вологодской области (22,85–23,04 случая на 100 000 населения), Костромской области (11,33–17,39 случая на 100 000 населения), Республики Тыва (23,51–32,17 случая на 100 000 населения) [17]. Значительную часть пациентов составляли лица трудоспособного возраста, что отмечено в других отечественных исследованиях (в Московской области — 56%, в Приморском крае — 79,6%) [18, 19]. У большинства пациентов определялась микст-инфекция *B. garinii*, *B. afzelii* (86,7%). На высокую распространенность боррелиозной микст-инфекции указывают работы российских и зарубежных ученых [13, 18, 20, 22].

Средний инкубационный период у больных с безэритемной формой Лайм-боррелиоза в нашем исследовании составил 12,7 сут, в других отечественных исследованиях — от 11,6 до 11,9 сут [18, 21]. У больных определен выраженный интоксикационный синдром (100,0%), ЭКГ-изменения (40,0%), безжелтушный гепатит (26,7%). По результатам отечественных исследований, у большинства пациентов с безэритемной формой Лайм-боррелиоза также отмечаются лихорадка (51,9–100,0%), головная боль (50,0–85,2%) общая слабость (52,9–68,7%), артралгии (16,7–50,0%), поражения сердца (16,4–84,4%) и гепатиты (15–31,1%) [18, 21, 23, 25].

У больных в нашем исследовании определены сдвиги в общем анализе крови, что являлось отражением интоксикационно-воспалительного синдрома, нарушений системы гемостаза в результате генерализованного инфекционного процесса. Сходные изменения выделены у больных с безэритемной формой Лайм-боррелиоза в Пермском крае [3, 4]. Ограниченная тенденция к повышению активности гуморального иммунитета у больных заключалась в умеренном повышении уровней специфических антител (IgM и IgG). Антителогенез у больных Лайм-боррелиозом отмечается не ранее 2–3 нед. от начала болезни, что может быть связано с отсроченной и слабовыраженной спирохетемией, а также с применением антибактериальных средств на ранней стадии заболевания [9, 24, 26]. Важным звеном иммунопатогенеза боррелиозной инфекции являются изменения в цитокиновом профиле с нарушением баланса провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов [9, 10, 23–25, 27]. Отмечено, что для успешного исхода боррелиозной инфекции с элиминацией

возбудителя необходим баланс раннего выраженного воспалительного Th1-типа иммунного ответа и более позднего Th2-типа иммунного ответа при наличии противовоспалительных реакций [24, 28]. В проведенном исследовании у пациентов определен выраженный Th1-/Th2-комбинированный иммунный ответ (повышенные концентрации провоспалительных IL-23 и -33 в сыворотке крови), необходимый для эффективной элиминации боррелий. Однако выявленный дефицит иммуносупрессивных реакций (пониженная выработка противовоспалительного IL-35) при высокой продукции медиатора аутоиммунного воспаления IL-17A свидетельствовал о возможном длительном сохранении иммунопатологических процессов.

Выводы

1. В Кировской области многолетняя заболеваемость боррелиозной инфекцией превышает среднероссийские показатели в 2,6–8,2 раза. Среди больных с безэритемной формой Лайм-боррелиоза преобладает трудоспособное население (80,0%), в большинстве случаев определяется микст-инфекция *B. garinii*, *B. afzelii* (76,7%).
2. У пациентов с безэритемной формой Лайм-боррелиоза в период разгара и период реконвалесценции выражены нарушения в цитокиновом профиле: гиперпродукция воспалительных цитокинов IL-17A, -23 и -33 с дефицитом продукции иммуносупрессивного IL-35.
3. При многофакторном анализе у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции установлена взаимосвязь иммунопатологических сдвигов с лихорадочными реакциями, поражениями сердца и печени, высокими уровнями IL-23 и -33, а также с дефицитом выработки IL-35 и специфических антител IgM, IgG.

Литература

1. Природно-очаговые инфекции. Под ред. А.Л. Бондаренко, Е.О. Утенковой. Киров; 2009.
2. Лайм-боррелиоз. Под ред. А.Л. Бондаренко, О.Н. Любезновой. Киров; 2009.
3. Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Окишев М.А. и др. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. Пермский медицинский журнал. 2016;4:6–11.
4. Воробьева Н.Н., Щекотов В.В., Сумливая О.Н. и др. Клиника иксодовых клещевых боррелиозов на Западном Урале. Пермский медицинский журнал. 2006;13(5):14–22.
5. Утенкова Е.О. Клещевые боррелиозы в Кировской области. Журнал инфектологии. 2010;2(4):119.
6. Сарксян Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы — современное состояние проблемы. Инфекционные болезни. 2015;13(2):61–67.
7. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Эпидемиология клещевых инфекций на севере Волго-Вятского региона. Медицинский альманах. 2013;2(26):113–116.
8. Утенкова Е.О. Исходы иксодовых клещевых боррелиозов. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2013;1:31–35.
9. Миноранская Н.С., Усков А.Н., Сарап П.В. Значение иммунного статуса для прогноза хронизации боррелиозной инфекции. Журнал инфектологии. 2014;6(1):35–40.
10. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Клинико-патогенетическая характеристика хронического иксодового клещевого боррелиоза с поражением опорно-двигательного аппарата. Сибирское медицинское обозрение. 2014;2:62–67. DOI: 10.20333/25000136-2014-2-62-67.
11. Бондаренко А.Л., Сапожникова В.В. Динамика уровней интерлейкинов IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 сыворотки крови у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции. Вятский медицинский вестник. 2016;4:52–56.

12. DeKeukeleire M., Robert A., Luyasu V. et al. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in Belgian forestry workers and associated risk factors. *Parasit Vectors*. 2018;11:277. DOI: 10.1186/s13071-018-2860-2.
13. Huang N.L., Ye L., Lv H. et al. A biochip-based combined immunoassay for detection of serological status of *Borrelia burgdorferi* in Lyme borreliosis. *Clin Chim Acta*. 2017;472:13–19. DOI: 10.1016/j.cca.2017.06.024.
14. Бондаренко А.Л., Барамзина С.В. HCV-цирроз печени: клиника, диагностика, прогностические критерии его формирования на этапе хронического гепатита С. Вятский медицинский вестник. 2010;3:3–8.
15. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. М.: ЛЕНАНД; 2015.
16. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (2010–2018 годы). (Электронный ресурс). URL: <https://www.43.gospotrebnadzor.ru/stat/> Дата обращения: 10.09.2019.
17. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018.
18. Медведева Н.Ю., Аитов К.А. Лайм-боррелиоз — эндемичная природно-очаговая инфекция для Иркутской области. Здоровье населения и среда обитания. 2012;1(226):9–10.
19. Безбородов Н.Г., Половинкина Н.А., Попова С.П. Клинические особенности локализованной стадии клещевого боррелиоза (болезни Лайма). *Земский врач*. 2013;3(20):32–35.
20. Коренберг Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013;5(72):7–17.
21. Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю., Блажняя Л.П. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014;1:4–11.
22. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И., Тарасов В.Н. и др. Этиопатогенетические и клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в природных очагах Южного Урала. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010;5(54):24–34.
23. Мандракова Н.В., Мадич Е.А. Некоторые аспекты иммунопатогенеза острых иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2007;11:91–98.
24. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. Журнал инфектологии. 2012;4(2):5–14.
25. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Значение воспалительных маркеров для дифференциальной диагностики различных форм острых иксодовых клещевых боррелиозов. Современные проблемы науки и образования. 2014;1. (Электронный ресурс). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12124> (дата обращения: 25.08.2019).
26. Сандугей А.В., Хрусталева О.А., Баранова Н.С. и др. Трудности клинической диагностики Лайм-боррелиоза. Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2011;8:42–46.
27. Симакова А.И. Иксодовый клещевой боррелиоз в Приморском крае. Тихоокеанский медицинский журнал. 2005;1:68–71.
28. Бондаренко А.Л., Карань Л.С., Любезнова О.Н. и др. Комплексная характеристика клинико-лабораторных показателей, концентрации IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 и специфических антител у пациентов с эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;8(2):55–61.

References

1. Natural focal infections. Ed. Bondarenko A.L., Utenkova E.O. Kirov; 2009 (in Russ.).
2. Lyme Borreliosis. Ed. Bondarenko A.L., Lyubesnova O.N. Kirov; 2009 (in Russ.).
3. Vorob'eva N.N., Sumliyaya O.N., Okishev M.A. et al. Clinical and pathogenetic features and prevention of ixodic tick-borne borreliosis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016;4:6–11 (in Russ.).
4. Vorob'eva N.N., Shchekotov V.V., Sumliyaya O.N. et al. Clinic of ixodic tick-borne borreliosis in the Western Urals. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006;13(5):14–22 (in Russ.).
5. Utenkova E.O. Tick-borne borreliosis in the Kirov region. *Zhurnal infektologii*. 2010;2(4):119 (in Russ.).
6. Sarksyant D.S. Tick-borne tick-borne borreliosis — the current state of the problem. *Infektsionnyye bolezni*. 2015;13(2):61–67 (in Russ.).

7. Lyubeznova O.N., Bondarenko A.L. Epidemiology of tick-borne infections in the north of the Volga-Vyatka region. *Meditssinskiy al'manakh*. 2013;2(26):113–116 (in Russ.).
8. Utenkova E.O. Outcomes of ixodic tick-borne borreliosis. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy*. 2013;1:31–35 (in Russ.).
9. Minoranskaya N.S., Uskov A.N., Sarap P.V. Importance of the immune status for predicting the chronicity of borreliosis infection. *Zhurnal infektologii*. 2014;6(1):35–40 (in Russ.).
10. Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. Clinical and pathogenetic characteristics of chronic ixodic tick-borne borreliosis with damage to the musculoskeletal system. *Sibirskoye meditsinskoye obozreniye*. 2014;2:62–67 (in Russ.). DOI: 10.20333/25000136-2014-2-62-67.
11. Bondarenko A.L., Sapozhnikova V.V. Dynamics of the levels of interleukins IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 of the blood serum of patients with erythema migrans of ixodes tick-borne borreliosis. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2016;4:52–56 (in Russ.).
12. DeKeukeleire M., Robert A., Luyasu V. et al. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in Belgian forestry workers and associated risk factors *Parasit Vectors*. 2018;11:277. DOI: 10.1186/s13071-018-2860-2.
13. Huang N.L., Ye L., Lv H. et al. A biochip-based combined immunoassay for detection of serological status of *Borrelia burgdorferi* in Lyme borreliosis. *Clin Chim Acta*. 2017;472:13–19. DOI: 10.1016/j.cca.2017.06.024.
14. Bondarenko A.L., Baramzina S.V. HCV cirrhosis of the liver: clinic, diagnosis, prognostic criteria for its formation at the stage of chronic hepatitis C. *Vyatskiy meditsinskiy vestnik*. 2010;3:3–8 (in Russ.).
15. Halafyan A.A. Modern statistical methods of medical research. M.: LENAND; 2015 (in Russ.).
16. Information about infectious and parasitic diseases (2010–2018). (Electronic resource). URL: <https://www.43.rospotrebnadzor.ru/stat/> Access date: 16.11.2020 (in Russ.).
17. On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 2018 (in Russ.).
18. Medvedeva N.Yu., Aitov K.A. Lyme borreliosis is an endemic natural focal infection in the Irkutsk region. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya*. 2012;1(226):9–10 (in Russ.).
19. Bezborodov N.G., Polovinkina N.A., Popova S.P. Clinical features of the localized stage of tick-borne borreliosis (Lyme disease). *Zemskiy vrach*. 2013;3(20):32–35 (in Russ.).
20. Korenberg E.I. Infections transmitted by ixodid ticks in the forest zone and their prevention strategy: changing priorities. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni*. 2013;5(72):7–17 (in Russ.).
21. Avdeeva M.G., Moshkova D.Yu., Blazhnyaya L.P. et al. Clinical and epidemiological characteristics of tick-borne borreliosis in the Krasnodar Territory. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni*. 2014;1:4–11 (in Russ.).
22. Kon'kova-Rejdman A.B., Zlobin V.I., Tarasov V.N. et al. Etiopathogenetic and clinical features of ixodic tick-borne borreliosis in the natural foci of the Southern Urals. *Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni*. 2010;5(54):24–34 (in Russ.).
23. Mandrakova N.V., Madich E.A. Some aspects of immunopathogenesis of acute ixodic tick-borne borreliosis in the Primorsky Territory. *Dal'nevostochnyy zhurnal infeksionnoy patologii*. 2007;11:91–98 (in Russ.).
24. Skripchenko N.V., Balinova A.A. Modern ideas about the pathogenesis of ixodic tick-borne borreliosis. *Zhurnal infektologii*. 2012;4(2):5–14 (in Russ.).
25. Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. The importance of inflammatory markers for the differential diagnosis of various forms of acute ixodic tick-borne borreliosis. *Modern problems of science and education*. 2014;1. (Electronic resource). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=12124> (access date: 25.08.2019) (in Russ.).
26. Sandugej A.V., Hrustalev O.A., Baranova N.S. et al. Difficulties in the clinical diagnosis of Lyme borreliosis. *Uchenyye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2011;8:42–46 (in Russ.).
27. Simakova A.I. Tick-borne tick-borne borreliosis in the Primorsky Territory. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2005;1:68–71 (in Russ.).
28. Bondarenko A.L., Karan' L.S., Lyubeznova O.N. et al. A comprehensive description of clinical and laboratory parameters, the concentration of IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 and specific antibodies in patients with erythema form of tick-borne tick-borne borreliosis. *RMJ. Medical Review*. 2018;8(2):55–61 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сапожникова Вера Викторовна — к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; 610027, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID iD 0000-0002-3930-0460.

Бондаренко Алла Львовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России; 610027, Россия, г. Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID iD 0000-0002-9151-604X.

Контактная информация: Сапожникова Вера Викторовна, e-mail: v_v_sapozhnikova@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.09.2019, поступила после рецензирования 03.10.2019, принята в печать 18.01.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Vera V. Sapozhnikova — *Cand. of Sci. (Med.)*, assistant of the Department of Infectious Diseases, Kirov State Medical University, 112, Karl Marx str., Kirov, 610027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3930-0460.

Alla L. Bondarenko — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Kirov State Medical University, 112, Karl Marx str., Kirov, 610027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9151-604X.

Contact information: Vera V. Sapozhnikova, e-mail: v_v_sapozhnikova@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 15.09.2019, revised 03.10.2019, accepted 18.01.2020.