

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

Профессор А.Л. Бондаренко¹, Л.С. Карань², к.м.н. О.Н. Любезнова¹,
к.м.н. В.В. Сапожникова¹

¹ ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России, Киров

² ФГБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить взаимосвязь клинико-лабораторных особенностей и концентрации IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35, специфических антител сыворотки крови у пациентов с эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ).

Материал и методы: исследованы клинико-лабораторные показатели, цитокиновый статус, уровни специфических антител у 30 больных с эритемной формой боррелиозной инфекции. Концентрации интерлейкинов в сыворотке крови исследованы у пациентов в разгаре инфекционного процесса и в период реконвалесценции. Подтверждение диагноза ИКБ у больных включало определение IgM и IgG к антигенам *B. afzelii*, *B. garinii* в сыворотке крови методом иммунного блоттинга в лаборатории ФГБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. При анализе клинических проявлений боррелиозной инфекции использована классификация E. Asbring (1988 г.) с дополнениями Н.Н. Воробьевой (2013 г.). Группу сравнения составили 30 здоровых доноров. Анализ данных проводился с помощью StatSoft Statistica v 10.0.

Результаты исследования: среди пациентов с эритемной формой ИКБ в Кировской области преобладают лица трудоспособного возраста (76,7%), часто выявляется микст-инфекция (*B. afzelii*, *B. garinii*) — у 86,7%. У большинства больных определен интоксикационно-воспалительный синдром (96,7%), также выявлены ЭКГ-изменения (30,0%) и нарушения в цитокиновом статусе сыворотки крови (повышение концентрации IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35). У пациентов выявлена прямая средняя корреляционная связь выработки IL-23 и IL-33, а также концентрации IL-17A и IL-35 в динамике заболевания, обуславливающая благоприятный исход инфекционного процесса.

Заключение: у больных с эритемной формой боррелиозной инфекции выраженность иммунопатологических сдвигов связана с лихорадочными реакциями, ЭКГ-изменениями, повышенным содержанием в сыворотке IL-17A, IL-35 и ранней выработкой специфических IgM и IgG.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, эритемная форма, клинико-лабораторные особенности, цитокины, специфические антитела, многофакторный анализ, метод главных компонент.

Для цитирования: Бондаренко А.Л., Карань Л.С., Любезнова О.Н., Сапожникова В.В. 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 // ПМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 8(II). С. 55–61.

ABSTRACT

Complex characteristic of clinical and laboratory parameters, concentration of IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 and specific antibodies of patients with erythematous form of ixodid tick-borne borreliosis

A.L. Bondarenko¹, L.S. Karan², O.N. Lubeznova¹, V.V. Sapozhnikova¹

¹ Kirov State Medical University

² Central Research Institute of Epidemiology, Moscow

Aim: to determine the relationship of clinical and laboratory features and concentrations of IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35, serum specific antibodies in patients with erythema migrans of ixodid tick-borne borreliosis.

Patients and Methods: clinical and laboratory parameters, cytokine status, levels of specific antibodies in 30 patients with erythema migrans form of borreliosis infection were studied. The concentration of interleukins in serum was studied in patients at the height and recovery of the infectious process. Confirmation of the ixodid tick-borne borreliosis diagnosis in patients included the determination of IgM and IgG to *B. afzelii* and *B. garinii* antigens in the blood serum by immune blotting in the laboratory of the Central Research Institute of Epidemiology. When analyzing the clinical manifestations of borrelia infection, the Asbring E. classification (1988) was used with additions of N.N. Vorobyova (2013). The comparison group consisted of 30 healthy donors. Data analysis was performed using StatSoft Statistica v 10.0.

Results: in the Kirov region, people of working age (76.7%) prevail among patients with erythema migrans of ixodid tick-borne borreliosis, mixed infection (*B. afzelii*, *B. garinii*) is often detected — 86.7%. In the majority of patients, a toxic inflammatory syndrome (96.7%) was detected, ECG changes (30.0%) and abnormalities in the cytokine status of the blood serum were also detected (elevated concentrations of IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35). A direct average correlation between the production IL-23 and IL-33, as well as concentrations of IL-17A and IL-35 over the course of the disease, causing a favorable outcome of the infectious process, was revealed in patients.

Conclusion: in patients with erythema migrans of borreliosis infection, the severity of immunopathological changes is associated with feverish reactions, ECG changes, elevated serum levels of IL-17A, IL-35, and early response of specific IgM and IgG.

Key words: ixodid tick-borne borreliosis, erythema form, clinical and laboratory features, cytokines, specific antibodies, multivariate analysis, principal components analysis.

For citation: Bondarenko A.L., Karan L.S., Lubeznova O.N., Sapozhnikova V.V. Complex characteristic of clinical and laboratory parameters, concentration of IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 and specific antibodies of patients with erythematous form of ixodid tick-borne borreliosis // *RMJ. Medical Review*. 2018. № 8(II). P. 55–61.

ВВЕДЕНИЕ

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) (болезнь Лайма, боррелиозная инфекция) — природно-очаговое трансмиссивное инфекционное заболевание, вызываемое грамотрицательными спирохетами генокомплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передающееся клещами рода *Ixodes*, характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений [1–12].

В России абсолютные показатели заболеваемости ИКБ за 2000–2017 гг. варьировали от 5715 до 9957 случаев в год, относительные показатели — от 4,00 до 7,02 случая на 100 тыс. населения [16]. Кировская область находится на севере Волго-Вятского региона России и является активным природным очагом боррелиозной инфекции. Относительные показатели заболеваемости ИКБ в Кировской области за 2010–2017 гг. ежегодно превышали среднероссийские в 2,6–6,6 раза (рис. 1) [16].

Особое внимание в современных научных исследованиях уделяется изучению взаимосвязей клинических и иммунологических особенностей у пациентов с боррелиозной инфекцией при различных формах и стадиях заболевания [8–11]. В настоящее время многочисленные научные работы, в т. ч. и в области изучения ИКБ, включают многомерный статистический анализ данных [12–15]. Многофакторный анализ позволяет определить взаимосвязи между множеством имеющихся показателей и выявить факторы, влияющие на изменчивость всей совокупности данных [15].

Целью настоящего исследования являлось определение взаимосвязей клинико-лабораторных особенностей, уровней специфических антител и иммунорегуляторных

цитокинов (интерлейкины IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35) у пациентов с эритемной формой боррелиозной инфекции с использованием метода многофакторного анализа.

Задачи исследования:

1. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей у больных с эритемной формой ИКБ в Кировской области.
2. Анализ динамики концентрации цитокинов (IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35) в периоде разгара и реконвалесценции у пациентов с эритемной формой.
3. Определение взаимосвязей клинико-лабораторных показателей, концентрации специфических антител и иммунорегуляторных цитокинов в сыворотке крови у больных с эритемной формой.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании с 2011 по 2014 г. приняли участие 30 пациентов с эритемной формой ИКБ в возрасте 25–67 лет (средний возраст — 48,4±12,2 года). Среди больных мужчины составили 53,3%, женщины — 46,7%. Больные проходили курс стационарного лечения в КОГБУЗ «Инфекционная клиническая больница» (г. Киров). Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Кировского ГМУ, соответствовало законодательству РФ и международным этическим нормам. При постановке диагноза ИКБ учитывались сведения эпидемиологического анамнеза, клинико-лабораторные и серологические данные. При анализе клинических проявлений боррелиозной инфекции использована классификация Е. Asbring (1988 г.) с дополнениями Н.Н. Воробьевой (2013 г.) [1–4]. Подтверждение диагноза ИКБ у больных включало определение IgM и IgG к антигенам *B. afzelii*, *B. garinii* в сыворотке крови методом иммунного блоттинга в лаборатории ФГБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Концентрации интерлейкинов в сыворотке крови исследованы у больных в разгаре инфекционного процесса и в период реконвалесценции. Группа сравнения состояла из 30 здоровых доноров, сопоставимых по полу и возрасту с группой обследуемых больных. Исследование концентрации цитокинов в сыворотке крови проводилось в лаборатории направленного регулирования межклеточных взаимодействий в экзо- и эндозеллологических системах ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России. В работе применялся автоматический иммуноферментный анализатор Personal Lab, использовались реактивы Bender MedSystems, Uscscn Life Science Ins. Wuhan. Для статистического анализа результатов исследования использованы программы Microsoft Excel 2007

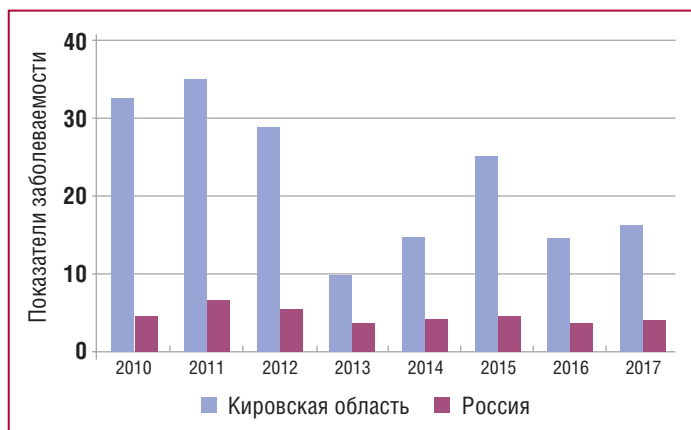


Рис. 1. Относительные показатели заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом в РФ и Кировской области с 2010 по 2017 г. (на 100 тыс. населения)

и StatSoft Statistica v 10.0. При обработке качественных данных вычислялись относительные показатели (%) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ) — метод Уилсона. Анализ таблиц сопряженности включал определение критерия χ^2 . Распределение количественных показателей оценивалось путем построения гистограмм и определения критерия Шапиро — Уилка. При наличии нормального распределения количественных данных вычислялись среднее арифметическое значение (M) и среднеквадратичное отклонение (σ). В случае нормального распределения количественных показателей проводилось попарное сравнение по параметрическому t-критерию Student (t-Test). При отличном от нормального распределения количественных данных определялись медиана (Me), нижний (Q 25,00) и верхний (Q 75,00) квартили. Для установления достоверности различий независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна — Уитни. Для определения достоверности различий зависимых выборок вычислялся критерий Вилкоксона. При статистическом изучении связи двух рядов количественных данных определялся непараметрический коэффициент Спирмена. Различия значений являлись достоверными при критическом уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами установлено, что среди пациентов с боррелиозной инфекцией лица трудоспособного возраста встречались достоверно чаще, чем пенсионеры ($76,7 \pm 1,43\%$ и $23,3 \pm 0,26\%$; $p < 0,001$). $16,7\%$ (95% ДИ: 4,18; 29,22) больных отрицали присасывание клеща, но посещали дачные участки на пригородных территориях в сроки инкубационного периода (1–35 сут). У пациентов выявлены микст-инфекция *B. afzelii* и *B. garinii* в $86,7\%$ (95% ДИ: 75,33; 98,14) случаев; а также моноинфекция (*B. garinii*) — в $10,0\%$ (95% ДИ: 0,00; 20,11) случаев, *B. afzelii* — в $3,3\%$ (95% ДИ: 0,00; 9,33) случаев.

Инкубационный период не был определен у 5 пациентов с эритемной формой боррелиозной инфекции — в $16,7\%$ (95% ДИ: 4,18; 29,22) случаев, у 25 ($83,3\%$ (95% ДИ: 70,80; 95,86)) больных инкубационный период составил от 0 до 20 сут (в среднем $6,6 \pm 1,24$ дня). Средняя степень тяжести заболевания развилась у $80,0\%$ больных (95% ДИ: 66,60; 93,47). Пациенты были госпитализированы через $4,0 \pm 0,72$ сут от начала клинических проявлений заболевания. Тяжесть состояния больных определяли симптомы общеинфекционного характера. Интоксикационно-воспалительный синдром развился у 29 больных ($96,7\%$ (95% ДИ: 90,68; 102,73)). Лихорадочные реакции отмечены у пациентов с частотой $80,0\%$ (95% ДИ: 6,60; 93,47); общая слабость — $96,7\%$ (95% ДИ: 90,68; 100,00), головная боль — $56,7\%$ (95% ДИ: 40,06; 73,35), озноб — $26,7\%$ (95% ДИ: 11,85; 41,56). Средняя длительность лихорадочного периода у пациентов составила $3,3 \pm 0,6$ дня.

У больных определена патология сердечно-сосудистой системы. Изменения в электрокардиограмме (ЭКГ) выявлены у 30% пациентов (95% ДИ: 14,64; 45,43). При объективном обследовании у $10,0\%$ (95% ДИ: 0,00; 20,11) больных определена приглушенность тонов сердца. По результатам ЭКГ выявлена синусовая брадикардия — у $10,0\%$ (95% ДИ: 0,00; 20,11) пациентов, синусовая тахикардия — у $6,7\%$ (95% ДИ: 0,00; 15,08), атриовентрикулярная блокада — у $3,3\%$ (95% ДИ: 0,00; 9,39), изменения реполяризации различных отделов миокарда — у $6,7\%$ (95% ДИ: 0,00; 15,08).

У пациентов с ЭКГ-нарушениями микст-инфекция (*B. afzelii*, *B. garinii*) выявлена в $26,7\%$ случаев (95% ДИ: 11,87; 41,59), моноинфекция (*B. garinii*) — в $3,3\%$ (95% ДИ: 0; 9,33).

Регионарный лимфаденит определен у 4 пациентов с микст-инфекцией *B. afzelii*, *B. garinii* — в $13,3\%$ (95% ДИ: 1,94; 24,78). В $6,7\%$ случаев (95% ДИ: 0,00; 15,08) у пациентов определены клиничко-лабораторные признаки безжелтушного гепатита (повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) $44,3–65,6$ Ед/л) и микст-инфекция (*B. afzelii*, *B. garinii*). Жалобы на боли в суставах беспокоили $6,7\%$ (95% ДИ: 0,00; 15,08) больных с микст-инфекцией (*B. afzelii*, *B. garinii*).

У всех пациентов имелся патогномичный симптом боррелиозной инфекции — мигрирующая эритема диаметром более 5 см с наличием следа после присасывания клеща в центре (рис. 2, 3). Наличие эритемы у пациентов



Рис. 2. Кольцевидная мигрирующая эритема на коже верхней конечности



Рис. 3. Сплошная мигрирующая эритема на коже спины

сопровождалось субъективными симптомами: зудом кожи — у 70,0% (95% ДИ: 56,64; 85,43), жжением — у 36,7% (95% ДИ: 20,54; 52,92), болезненностью — у 33,3% (95% ДИ: 17,50; 49,16), отечностью — у 26,7% (95% ДИ: 11,87; 41,59). Размеры эритем варьировали от 5 до 45 см. Сплошные эритемы встречались чаще кольцевидных (73,3±1,54% и 26,7±1,48%; $p < 0,001$). Яркая гиперемия эритемы определялась в 36,7% (95% ДИ: 20,54; 52,92) случаев, бледная окраска эритемы — также в 36,7% случаев (95% ДИ: 20,54; 52,92). Длительность сохранения эритемы составила от 2 до 29 сут, в среднем — 9,6±5,04 сут. Эритемы угасали бесследно в 56,7% (95% ДИ: 40,09; 73,38) случаев, а также с остаточными явлениями: шелушением — в 23,3% (95% ДИ: 9,13; 37,53) и пигментацией — в 20,0% (95% ДИ: 6,60; 33,47) случаев.

Пациенты с эритемной формой получили курсы антибактериальной терапии: раствор цефтриаксона — 93,3% (95% ДИ: 84,93; 100,00), раствор бензилпенициллина — 6,7% (95% ДИ: 0,00; 15,13).

Объективным отражением течения инфекционного процесса у пациентов с ИКБ являлись изменения в лабораторных показателях периферической крови, а также концентрации специфических сывороточных антител к антигенам *B. afzelii*, *B. garinii* (табл. 1).

В ходе стационарного лечения у пациентов наблюдалось достоверное понижение содержания палочкоядерных нейтрофилов по сравнению с показателями при госпитализации. Уровни тромбоцитов в периферической крови пациентов с эритемной формой достоверно повышались от разгара к реконвалесценции инфекционного процесса. У больных с ИКБ наблюдалась тенденция к повышению выраженности реакций гуморального иммунитета, необходимая для эффективного завершения инфекционного процесса.

Таким образом, эпидемиологическими особенностями у пациентов с эритемной формой ИКБ в Кировской области являются преобладание среди заболевших лиц трудоспособного возраста, частое выявление микст-инфекции (*B. afzelii*, *B. garinii*). Особенности клинической картины у больных являются нарушения сердечной деятельности в виде ЭКГ-изменений (30,0%), реже определяются лимфаденит, артралгический синдром и синдром цитолиза. Лабораторные показатели периферической крови у пациентов с эритемной формой отражают наличие интоксикационного синдрома

в разгаре заболевания. К периоду реконвалесценции у больных с эритемной формой наблюдаются восстановление системы гемостаза и фибринолиза, а также повышение выраженности реакций гуморального иммунитета.

IL-23 играет важную роль в дифференцировке Т-хелперов 1 типа и выработку нейтрофилов, является провоспалительным цитокином в эпителиальной и нервной ткани [17]. Концентрации IL-23 (Me (Q 25,00; Q 75,00)) в сыворотке крови у пациентов с эритемной формой в периоде разгара составили 249,05 (64,23; 485,56) пг/мл, в периоде реконвалесценции — 276,75 (97,60; 524,27) пг/мл, что в обоих случаях достоверно превышало показатели группы сравнения (24,89 (17,56; 40,20) пг/мл; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$). Итак, у больных с эритемной формой повышенные уровни IL-23 в сыворотке крови указывали на активность воспалительных реакций, направленных на элиминацию боррелий.

Провоспалительный IL-33 повышает выделение цитокинов Т-хелперами 2 типа [18]. Концентрации IL-33 (Me (Q 25,00; Q 75,00)) в сыворотке крови у больных с эритемной формой в периоде разгара (45,80 (18,99; 85,56) пг/мл) и в периоде реконвалесценции (50,65 (21,44; 101,65) пг/мл) достоверно превышали показатели здоровых доноров (6,79 (4,35; 11,67) пг/мл; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$).

IL-17A способствует развитию воспалительных процессов в нервной и соединительной ткани [19]. В проведенном исследовании у больных с эритемной формой в сыворотке крови выявлены повышенные концентрации IL-17A по сравнению с показателями группы сравнения. Уровни IL-17A (Me (Q 25,00; Q 75,00)) у пациентов с эритемной формой в периоде разгара (0,74 (0,22; 3,19) пг/мл) и реконвалесценции (0,49 (0,22; 8,31) пг/мл) достоверно превышали показатели контрольной группы (0,10 (0,00; 0,64) пг/мл; $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$). Повышенные концентрации IL-17A в сыворотке крови у пациентов с эритемной формой свидетельствовали о выраженности воспалительных реакций в связи с наличием очага гиперэргического воспаления в коже.

IL-35 является противовоспалительным цитокином, выделяется Т-лимфоцитами супрессорами [20]. Функция IL-35 состоит в подавлении продукции провоспалительного IL-17A. Концентрации IL-35 (Me (Q 25,00; Q 75,00)) в сыворотке крови у больных с эритемной формой в периоде разгара (22,99 (5,12; 50,62) пг/мл) и в периоде реконвалесценции (24,29 (9,49; 44,63) пг/мл) умеренно превышали показатели здоровых доноров (21,24 (13,68; 29,44) пг/мл).

В ходе исследования использован метод многофакторного анализа (метод главных компонент) профиля IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 в сыворотке крови у пациентов с эритемной формой боррелиозной инфекции. В нашей работе главными компонентами являлись «форма» и «лечение», оказывающие влияние на изменчивость лабораторно-иммунологических показателей у больных. На первом этапе исследования был проведен многофакторный анализ концентрации IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 у пациентов в период разгара и реконвалесценции инфекционного процесса (рис. 4).

При оценке результатов многофакторного анализа наибольшее влияние на изменчивость статуса цитокинов у больных оказывала главная компонента F1 («лечение»). У пациентов наблюдались динамические изменения статуса всех исследуемых цитокинов с перемещением факторов «IL-17A», «IL-23», «IL-33», «IL-35»

Таблица 1. Характеристика показателей периферической крови и уровней специфических антител у пациентов в динамике

Показатель	1-7-й день болезни	10-15-й день болезни
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,3±0,34	5,9±0,28
Палочкоядерные нейтрофилы, %	3,9±0,64	2,5±0,42*
Сегментоядерные нейтрофилы, %	61,2±2,07	56,7±2,33
Эозинофилы, %	1,7±0,32	2,2±0,38
Лимфоциты, %	25,5±1,90	30,3±2,22
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	194,7±10,94	220,0±9,80*
IgM (КП)	16,6±3,71	26,9±3,94
IgG (КП)	15,8±5,22	20,9±4,43

Примечание. КП – коэффициент позитивности;

* – $p < 0,05$ – по сравнению с показателями в разгаре заболевания.

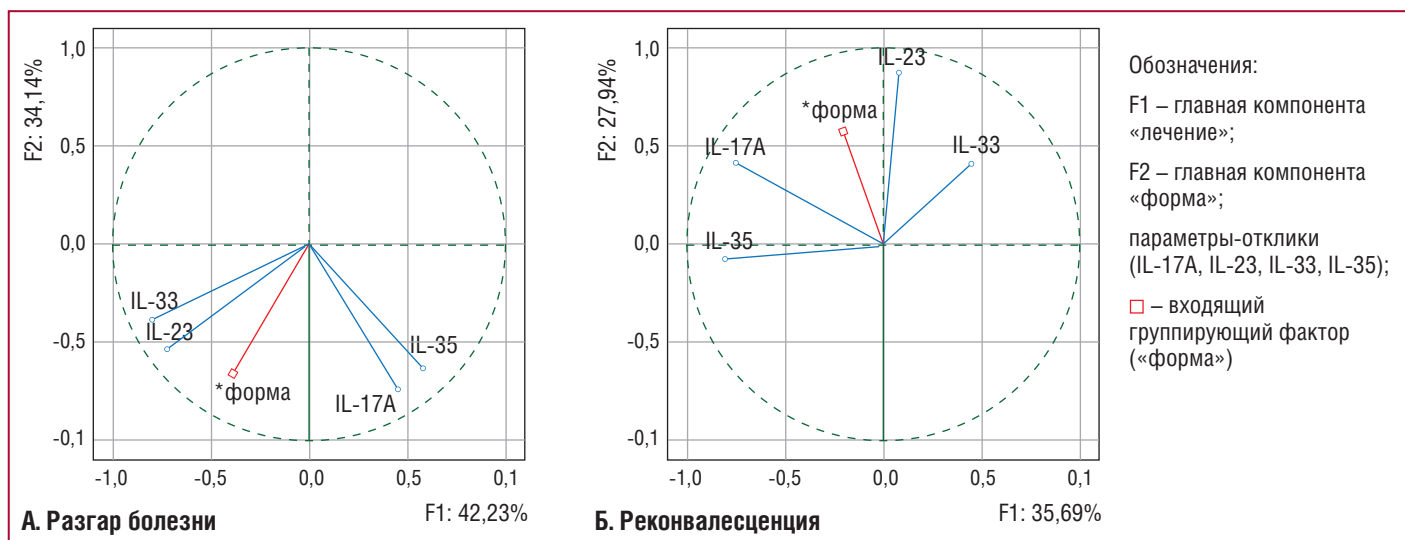


Рис. 4. Многофакторный анализ концентрации цитокинов в сыворотке крови больных с эритемной формой боррелиозной инфекции (n=30)

из отрицательной в положительную область значений системы координат главных компонент «форма» и «лечение». Итак, выявленные изменения концентрации IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 у больных в периоде реконвалесценции являлись благоприятными прогностическими признаками для выздоровления.

В исследовании формализованно – в виде точечных сообществ представлены функциональные состояния (по концентрациям интерлейкинов в сыворотке крови) пациентов с эритемной формой боррелиозной инфекции в периоде разгара и реконвалесценции (рис. 5). Маркировка исследуемой группы: Э – пациенты с эритемной формой ИКБ в периоде разгара и реконвалесценции.

Каждая точка представляла функциональное состояние лица из группы пациентов по совокупности выработки IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 периферической крови (рис. 5). В ходе многофакторного анализа цитокинового статуса было определено смещение сообщества точек из отрицательной в положительную область оси F2 в динамике стационарного лечения. Следовательно, в течение инфекционного процесса происходило положительное изменение

статуса всех исследуемых интерлейкинов, связанное с началом периода реконвалесценции у больных.

В работе обнаружена прямая средняя корреляционная связь – зависимость между концентрациями IL-23 и IL-33 сыворотки крови у больных с эритемной формой в периоде разгара ($r=0,65$; $p<0,05$) и реконвалесценции ($r=0,67$; $p<0,05$). У больных с эритемной формой содержание IL-17A и IL-35 находилось в прямой средней корреляционной связи в периоде разгара ($r=0,58$; $p<0,05$) и реконвалесценции ($r=0,53$; $p<0,05$). Следовательно, у пациентов выявлена взаимосвязь воспалительных реакций и иммуносупрессивных процессов в динамике заболевания, обуславливающая благоприятный исход инфекционного процесса. Итак, эффективному завершению инфекционного процесса у пациентов способствовал выраженный комбинированный Th1/Th2 тип иммунного ответа с уравновешенными провоспалительными и иммуносупрессивными процессами. Выявленные особенности цитокинового профиля (IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35) у больных с эритемной формой являлись благоприятным прогностическим критерием для выздоровления.

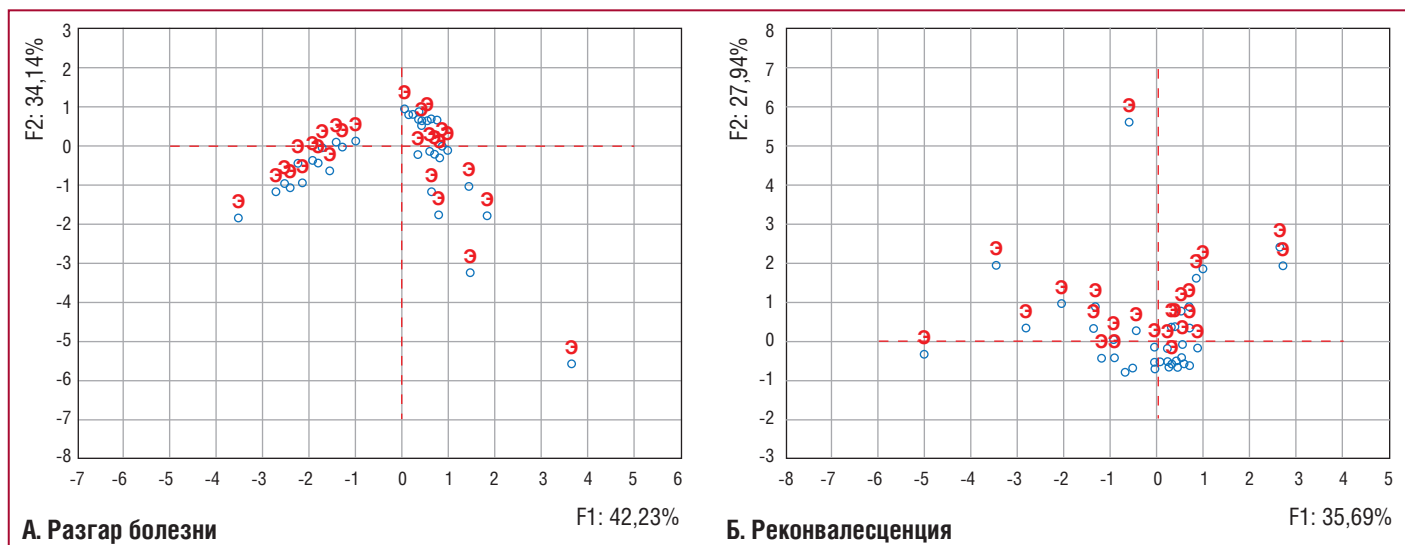


Рис. 5. Локализация группы больных с эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза (n=30) в системе координат главных компонент (F1 «лечение» и F2 «форма») в периоде разгара и реконвалесценции

Применение системного подхода при анализе клинико-лабораторных показателей, уровней специфических антител и цитокинов (IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35) в периферической крови позволило выявить наиболее информативные клинико-иммунологические факторы у пациентов с эритемной формой и динамику иммунологических сдвигов в ходе проведенного лечения (рис. 6).

По результатам многофакторного анализа иммунопатологические сдвиги у больных с эритемной формой в динамике инфекционного процесса ассоциировались с лихорадочными реакциями, ЭКГ-патологией, изменением концентрации в сыворотке крови IL-17A, IL-35 и повышением выработки специфических IgM и IgG (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Кировская область является природным очагом боррелиозной инфекции [1, 2, 7]. Область входит в число наиболее неблагоприятных регионов по заболеваемости ИКБ (относительные показатели заболеваемости в последние годы достигли 35,5 случая на 100 тыс. населения), наряду с Вологодской областью (40,5 случая на 100 тыс. населения) и Пермским краем (39,9 случая на 100 тыс. населения) [3, 16, 21–24]. Высокие показатели заболеваемости ИКБ на территории Кировской области связаны с географическими и климатическими особенностями (расположение в подзоне средней и южной тайги, умеренно-континентальный климат) [1, 2, 5, 7]. Среди заболевших преобладают лица трудоспособного возраста. Подобная тенденция определена в других регионах РФ (от 56% лиц трудоспособного возраста с ИКБ в Московской области до 79,6% пациентов в Приморском крае) [23, 24].

Большинство заболевших указывали на факт присасывания клеща. Отсутствие факта присасывания клеща в анамнезе у больных не исключает вероятность трансмиссивного пути передачи, т. к. больные могли не заметить присасывание нимф и самцов иксодовых клещей [1, 2]. У пациентов часто определялась микст-инфекция *B. afzelii*, *B. garinii* (86,7% случаев). О широко распространенности в РФ и странах Евразии боррелиозной микст-инфекции свидетельствует ряд научных исследований [5, 21, 22].

В исследовании длительность инкубационного периода у больных составила в среднем 6,6 дня. В различных регионах РФ продолжительность инкубационного периода у пациентов с эритемной формой составляет от 6,2 сут (Приморский край) до 6,5 сут (Краснодарский край) [23, 25]. У наблюдаемых нами больных имелись частые жалобы на общую слабость, наличие лихорадочных реакций, также определялись ЭКГ-изменения и синдром цитолиза. По результатам отечественных исследований у пациентов часто развиваются лихорадка (30,1–89,7%), головная боль (15,7–63,5%), общая слабость (51,0–56,8%), артралгии (9,2–29,6%), регионарный лимфаденит (21,6–52,3%), безжелтушный гепатит (11,8–25%). В различных регионах РФ патология ЭКГ определяется у пациентов с эритемной формой в 25,1–78,7% случаев, при этом нарушения внутрисердечной проводимости встречаются в 5,5–7,1% случаев [1–5, 23–25].

При анализе показателей периферической крови у больных выявленное повышение содержания нейтрофильных гранулоцитов в начале инфекционного процесса могло быть связано с выполнением барьерной функции, которая заключается в способности клеток

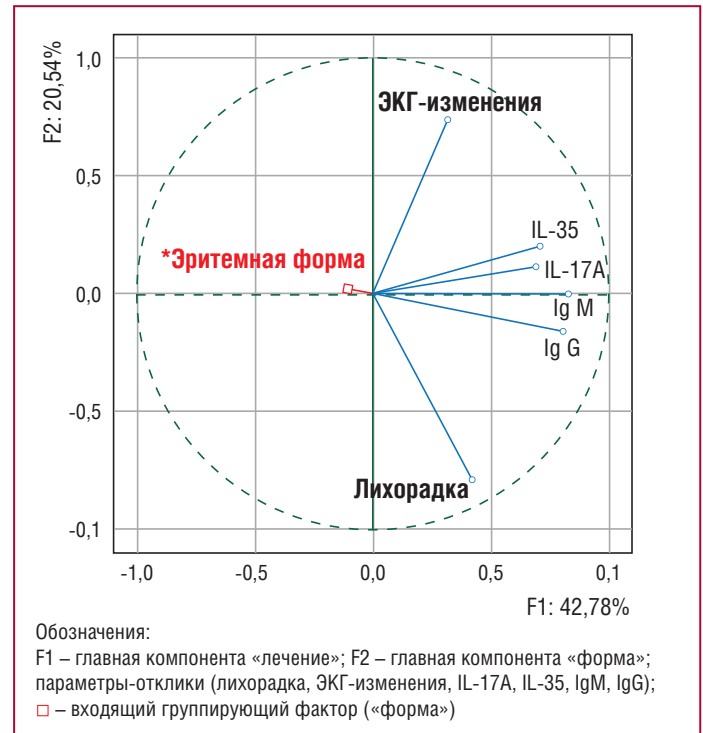


Рис. 6. Многофакторный анализ клинико-лабораторных показателей, уровней цитокинов (IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35) и специфических IgM и IgG у больных с эритемной формой (n=30) в периоде разгара и реконвалесценции

к фагоцитозу боррелий и секреции воспалительных цитокинов. При боррелиозной инфекции возможно развитие системных васкулитов с нарушениями в системе гемостаза и фибринолиза, активацией воспалительных реакций макроорганизма [3, 4]. Сдвиги системы гомеостаза характерны для ИКБ как генерализованного инфекционного процесса [3, 4, 26].

Реакция со стороны органов иммунной системы и иммунологические сдвиги клеточного и гуморального звеньев иммунитета являются важными звеньями патогенеза ИКБ [9, 10, 27, 28]. В настоящее время исследуются особенности выработки интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с различными формами и стадиями боррелиозной инфекции [9–11, 27, 28]. В нашей работе у больных с эритемной формой обнаружены выраженность воспалительных реакций (повышенные концентрации IL-23 и IL-33 сыворотки крови), а также взаимосвязь воспалительных реакций и иммуносупрессивных процессов (содержание IL-17A и IL-35) в динамике заболевания. Итак, эффективному завершению инфекционного процесса у пациентов способствовал комбинированный Th1/Th2 тип иммунного ответа с уравновешенными провоспалительными и иммуносупрессивными процессами. Выраженность реакций Th1/Th2 типов иммунного ответа с повышенной выработкой цитокинов (интерфероны ИФН α , ИФН β , ИФН γ , ФНО α ; IL-1 α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17A, IL-22, IL-23, IL-27) у больных с ИКБ выявлена и в других научных работах [9, 10, 27, 28]. Отмечено, что успешный исход инфекционного процесса с эффективной элиминацией боррелий взаимосвязан с ранним сильным воспалительным Th-1 типом иммунного ответа, уравновешенным противовоспалительными реакциями и более поздним Th-2 иммунным ответом [28].

Выводы

1. В Кировской области отмечается высокий уровень заболеваемости ИКБ, превышающий среднероссийские показатели в 2,6–6,6 раза. У больных с эритемной формой микст-инфекция (*B. afzelii* и *B. garinii*) определяется в 86,7% случаев. Особенности клинической картины у больных являются ЭКГ-изменения (30%), реже определяются лимфаденит, артралгический синдром и синдром цитолиза.
2. У больных с боррелиозной инфекцией в периоде разгара и реконвалесценции выявлены нарушения в цитокиновом профиле со стойкой гиперпродукцией IL-23 и IL-33, а также определено изменение концентрации IL-17A и IL-35.
3. По результатам многофакторного анализа у больных с эритемной формой в динамике инфекционного процесса иммунопатологические сдвиги взаимосвязаны с лихорадочными реакциями, ЭКГ-патологией, изменением содержания сывороточных IL-17A, IL-35 и ранней выработкой специфических IgM и IgG.

Литература

1. Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О. Природно-очаговые инфекции. Киров, 2009. 262 с. [Bondarenko A.L., Utenkova E.O. Prirodno-ochagovye infektsii. Kirov, 2009. 262 s. (in Russian)].
2. Бондаренко А.Л., Любезнова О.Н. Лайм-боррелиоз. Киров, 2009. 185 с. [Bondarenko, A.L., Lyubeznova O.N. Lajm-borrelioz. Kirov, 2009. 185 s. (in Russian)].
3. Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Окишев М.А., Неболсина А.П. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов // Пермский медицинский журнал. 2016. № 4. С. 6–11 [Vorob'eva N.N.,

- Sumliyava O. N., Okishev M. A., Nebolsina A.P. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti i profilaktika iksodovykh kleshhevyykh borreliozov // Permskij meditsinskij zhurnal. 2016. № 4. S. 6–11 (in Russian)].
4. Воробьева Н.Н., Щекотов В.В., Сумливая О.Н., Неболсина А.П. Клиника иксодовых клещевых боррелиозов на Западном Урале // Пермский медицинский журнал. 2006. Т. 13 (5). С. 14–22 [Vorob'eva N.N., Shhekotov V.V., Sumliyava O. N., Nebolsina A.P. Klinika iksodovykh kleshhevyykh borreliozov na Zapadnom Urale // Permskij meditsinskij zhurnal. 2006. T. 13 (5). S. 14–22 (in Russian)].
5. Утенкова Е.О. Клещевые боррелиозы в Кировской области // Журнал инфектологии. 2010. Т. 2 (4). С. 119–120 [Utenkova E.O. Kleshhevye borreliozy v Kirovskoj oblasti // Zhurnal infektologii. 2010. T. 2 (4). S. 119–120 (in Russian)].
6. Сарксян Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы — современное состояние проблемы // Инфекционные болезни. 2015. Т. 13 (2). С. 61–67 [Sarksyant D.S. Iksodovye kleshhevye borreliozy — sovremennoe sostoyanie problemy // Infektsionnye bolezni. 2015. T. 13 (2). S. 61–67 (in Russian)].
7. Любезнова О.Н., Бондаренко А.Л. Эпидемиология клещевых инфекций на севере Волго-Вятского региона // Медицинский альманах. 2013. Т. 2 (26). С. 113–116 [Lyubeznova O.N., Bondarenko A.L. Epidemiologiya kleshhevyykh infektsij na severe Volgo-Vyatskogo regiona // Meditsinskij al'manakh. 2013. T. 2 (26). S. 113–116 (in Russian)].
8. Утенкова Е.О. Исходы иксодовых клещевых боррелиозов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2013. № 1. С. 31–35 [Utenkova E.O. Iskhody iksodovykh kleshhevyykh borreliozov // Ehpideмиология i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2013. № 1. S. 31–35 (in Russian)].
9. Миноранская Н.С., Усков А.Н., Сарап П.В. Значение иммунного статуса для прогноза хронизации боррелиозной инфекции // Журнал инфектологии. 2014. Т. 6 (1). С. 35–40 [Minoranskaya N.S., Uskov A. N., Sarap P.V. Znachenie immunnogo statusa dlya prognoza khronizatsii borrelioznoj infektsii // Zhurnal infektologii. 2014. T. 6 (1). S. 35–40 (in Russian)].
10. Миноранская Н.С., Миноранская Е.И. Клинико-патогенетическая характеристика хронического иксодового клещевого боррелиоза с поражением опорно-двигательного аппарата // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 2. С. 62–67 [Minoranskaya N.S., Minoranskaya E.I. Kliniko-patogeneticheskaya kharakteristika khronicheskogo iksodovogo kleshhevogo borreliozs s porazheniem oporno-dvigatel'nogo apparata // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. 2014. № 2. S. 62–67 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

ВСЕРОССИЙСКАЯ ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Посвященная 100-летию преподавания медицинской паразитологии в России

6-7 декабря 2018 г., Клуб Военно-медицинской Академии имени С.М. Кирова
(г. Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский проспект, 1)



ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Главное военно-медицинское управление МО РФ
- Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова

- Ассоциация врачей-инфекционистов
- Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- ООО «Человек и его здоровье»

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Этиотропная терапия:
 - вирусных инфекций
 - бактериальных инфекций
 - паразитарных болезней
 - микозов
 - госпитальных инфекций
- Резистентность микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам
- Вакцинопрофилактика актуальных инфекций

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

- Прием тезисов до **6 ноября 2018 г.**
- Предварительная регистрация до **23 ноября 2018 г.**
- Бронирование и оплата проживания в отеле до **23 ноября 2018 г.**



ОО «Человек и его Здоровье»
+7 (812) 380 3155; 380 3156

welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru