

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

УДК 616.98:579.834.114]-036.1-092

## КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОФИЛАКТИКА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

*Н.Н. Воробьева\**, *О.Н. Сумливая*, *М.А. Окишев*, *А.П. Неболсина*

*Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия*

## CLINICOPATHOGENETIC PECULIARITIES AND PREVENTION OF TICK-BORNE BORRELIOSSES

*N.N. Vorobiouva\**, *O.N. Sumlivaya*, *M.A. Okishev*, *A.P. Nebolsina*

*Perm State Medical University named after E.A. Wagner, Russian Federation*

---

**Цель.** Изучение клинко-патогенетических особенностей течения иксодовых клещевых боррелиозов на территории Пермского края, разработка их профилактики.

**Материалы и методы.** В 1991–2015 гг. в Пермской краевой клинической инфекционной больнице г. Перми проведено комплексное клинко-лабораторное и инструментальное обследование 1878 пациентов с боррелиозами.

**Результаты.** Заболевание проявляется в двух формах: эритемной (77,5 %) и безэритемной (22,5 %). Органная патология включает поражение нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, печени. Исследование гемодинамической структуры выявило достоверное повышение общего периферического сопротивления. Определение состояния тканевого газообмена обнаружило снижение оксигенации тканей, капиллярно-тканевой диффузии кислорода, тканевого метаболизма и кровотока. При изучении параметров гемостаза зафиксированы изменения в виде повышения уровня РМФК, уменьшения ПТВ и АПТВ ( $p < 0,05$ ). Анализ уровня нейромедиатора серотонина в тромбоцитах крови у больных боррелиозами показал достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений

**Выводы.** Особенность острого течения боррелиоза заключается в поражении различных органов и систем, что необходимо учитывать в диагностике заболевания. Установлены новые патогенетические закономерности в виде структурно-функциональных сосудистых изменений, нарушения гемостаза в виде развития латентного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Установлено снижение активности церебральных серотонинэргических структур при остром течении боррелиоза и показана необходимость коррекции данного состояния. Для предотвращения развития ИКБ эффективно назначение курса антибактериальной профилактики, который приводит к снижению заболеваемости в 10–12 раз.

**Ключевые слова.** Иксодовые клещевые боррелиозы, патогенез, клиника, профилактика.

---

© Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Окишев М.А., Неболсина А.П., 2016

тел. 8 (342) 236-46-39

e-mail: infect-perm@mail.ru

[Воробьева Н.Н. (\*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней; Сумливая О.Н. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней; Окишев М.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней; Неболсина А.П. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней].

**Aim.** The aim of the study was to analyze the clinicopathogenetic peculiarities of tick-borne borrelioses (TBB) course in Perm Krai and their prevention.

**Materials and methods.** During the period from 1991 to 2015, a complex clinicolaboratory and instrumental examination of 1878 patients with borrelioses was carried out at Regional Clinical Infectious Hospital of the city of Perm.

**Results.** The disease is manifested in two forms: erythematous (77,5 %) and erythema-free (22,5 %). The organ pathology includes the damage of nervous and cardiovascular systems, locomotor system and liver. Reliable increase in the total peripheral resistance was detected while studying the hemodynamic structure. Decrease in tissue oxygenation, capillary-tissue oxygen diffusion, tissue metabolism and blood flow was revealed when determining the state of tissue gaseous metabolism. While studying the parameters of hemostasis, changes in the form of raised SFMC level, fall in Pt and APTT were found ( $p < 0,05$ ). Platelet serotonin neuromediator level analyzed in borrelioses patients indicated significant reduction in this index versus the control values.

**Conclusions.** The peculiar feature of acute borreliosis course consists in the damage of different organs and systems that should be taken into consideration in diagnosis of this disease. New pathogenetic mechanisms in the form of structural and functional vascular changes, disturbed hemostasis in the form of development of latent syndrome of disseminated intravascular clotting were stated. Decrease in activity of cerebral serotonergic structures in case of acute borreliosis course was established and need for correction of this status was shown. To prevent TBB development, it is necessary to carry out an antibacterial preventive course, which is of great efficiency, and results in a 10–12 fold reduction of morbidity.

**Key words.** Tick-borne borrelioses, pathogenesis, clinical picture, prevention.

## ВВЕДЕНИЕ

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – трансмиссивные природно-очаговые инфекции с острым и хроническим течением, при которых возможны поражения кожи, нервной и сердечно-сосудистой систем, печени, опорно-двигательного аппарата [1]. Задолго до открытия возбудителя различные клинические проявления инфекции были описаны врачами многих специальностей как симптомы неясной этиологии. В 1982 г. американский микробиолог В. Бургдорфер впервые изолировал возбудителя от иксодовых клещей. В России изучение боррелиоза проводится с 1984 г. сотрудниками НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, в 1991 г. он включен в официальный перечень нозологических форм в нашей стране.

По уровню заболеваемости боррелиоз занимает одно из ведущих мест среди природно-очаговых зоонозов в России. На территории Пермского края также существуют активные природные очаги инфекции [1, 8], причем показатель заболеваемости составляет от 8,5 до 39,9 на 100 000 населения, что в 5–6 раз превышает общероссийский уровень.

*Целью работы* явилось изучение клинико-патогенетических особенностей течения ИКБ на территории Пермского края, разработка их профилактики.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 1991–2015 гг. в Пермской краевой клинической инфекционной больнице проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование 1878 пациентов с ИКБ. Диагноз инфекции устанавливался на основании эпидемиологических (присасывание клеща или посещение леса в сроки, соответствующие инкубационному периоду), клинических (наличие эритемы в месте присасывания клеща, общеинфекционного синдрома, поражения внутренних органов и систем) и серологических данных (обнаружение в сыворотке крови специфических IgM к антигену боррелий).

При исследовании центральной гемодинамики оценивались: сердечный индекс и общее периферическое сопротивление. Изучение кислородного режима тканей и ло-

кального кровотока осуществлялось полярографическим методом с помощью чрескожного датчика типа Clark и транскутанного оксимонитора TCM-2 (Radiometer, Дания). Для оценки гемостаза исследовались: фибриноген, активированное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПТВ), растворимые фибринмономерные комплексы (РМФК). Концентрацию тромбоцитарного серотонина определяли методом твердофазного ИФА с использованием набора Serotonin ELISA Fast Track (LDN, Германия). Антибиотикопрофилактика проводилась 558 пациентам с присасыванием инфицированных боррелиями клещей.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинических наблюдений позволил установить особенности острого течения боррелиоза. Заболевание проявлялось в двух формах: эритемной (77,5 %) и безэритемной (22,5 %) [1–3]. Продолжительность инкубационного периода колебалась от 1 до 40 дней (в среднем  $9,92 \pm 6,6$  дня). Инфекция характеризовалась появлением основного патогномичного признака – мигрирующей эритемы (МЭ) в месте присасывания клеща диаметром от 5 до 72 см, чаще на туловище и конечностях (93,7 %). У 60,8 % пациентов формирование эритемы сопровождалось зудом, жжением. Примерно у 25 % обследованных одновременно с появлением эритемы отмечалось увеличение регионарных лимфатических узлов. У 44,7 % больных кожные поражения сопровождались признаками общинфекционного синдрома. Регрессия МЭ наступала через 3–5 дней после начала специфической антибиотикотерапии. Поражения со стороны внутренних органов и систем наблюдались редко.

При безэритемной форме, в отличие от эритемной, в месте присасывания клеща мигрирующей эритемы не было. Заболевание обычно начиналось с подъема темпера-

туры и развития общинфекционного синдрома. Органная патология включала поражение нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, печени. Общинфекционный синдром регистрировался у 93,9 % человек. Поражение опорно-двигательного аппарата (59,0 %) наблюдалось с первых дней заболевания в виде кратковременных болей в крупных суставах, мышцах и костях. Со стороны нервной системы у 87,6 % пациентов отмечалась общемозговая симптоматика, преходящие синдромы энцефалита, менингоэнцефалита, энцефаломиелита и мононевропатии. Изменения сердечно-сосудистой системы определялись в виде кардиалгий, повышения артериального давления и нарушений на ЭКГ с развитием миокардитов. У 31,1 % больных наблюдалось умеренное увеличение печени, сопровождаемое повышением активности АлАТ в сыворотке крови. Обобщив полученные данные, считаем необходимым выделить следующие клинические варианты раннего периода болезни (рис. 1): артромиалгический, неврологический, гриппоподобный, регионарный лимфаденит, сердечно-сосудистый, гепатит и смешанный [2].

Следующим этапом работы было углубленное изучение ряда патогенетических закономерностей ИКБ.

При исследовании функций системы кровообращения у больных боррелиозом установлено, что артериальная гипертония обуславливает ряд клинических особенностей периода разгара инфекции с усугублением продолжительности течения общинфекционного синдрома (более 3 дней – у 72,2 % против 44,8 % – у нормотензивных больных,  $p < 0,05$ ), частым развитием астеновегетативного симптомокомплекса, а также присоединением кардиоваскулярной симптоматики [3, 4]. Анализ динамики гипертензивной реакции показал значительное повышение АД в разгар ИКБ ( $p < 0,05$ ), а исследование гемодинамической структуры выявило

достоверное повышение общего периферического сопротивления. Определение состояния тканевого газообмена (табл. 1) обнаружило снижение оксигенации тканей, капил-

лярно-тканевой диффузии кислорода, тканевого метаболизма и кровотока относительно аналогичных показателей в группе нормотензивных пациентов ( $p < 0,05$ ).



Рис. 1. Клинические варианты течения раннего периода безэритемной формы клещевых боррелиозов (%)

При изучении различных параметров гемостаза у больных ИКБ (табл. 2) выявлены изменения в остром периоде боррелиоза в виде повышения уровня РМФК, уменьшения ПТВ и АПТВ ( $p < 0,05$ ), свидетельствующие о развитии латентного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания через активацию сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [1, 4].

Известно, что серотонинэргическая система мозга относится к одной из главных

нейромедиаторных систем, значительно изменяющихся при заболеваниях головного мозга. Реакция ее гуморального звена при клещевом боррелиозе в России не изучалась, что и послужило предметом наших последующих исследований. В результате проведенной работы было установлено, что одной из важных патогенетических закономерностей является нарушение функции серотонинэргической системы [5]. Анализ уровня нейромедиатора серотонина в тромбоцитах

Таблица 1

#### Показатели транспорта кислорода и локального кровотока у больных ИКБ

Группа пациентов	$P_{457}$ мм рт. ст.	$P_{377}$ мм рт. ст.	$V_e$ мм рт. ст./с	$V_{d'}$ мм рт. ст./с	$V_{и'}$ мм рт. ст./с	37, mW	45, mW
Больные ИКБ	$92,36 \pm 3,17^*$	$46,84 \pm 2,13^*$	$0,79 \pm 0,10^*$	$0,94 \pm 0,03^*$	$1,54 \pm 0,17^*$	$112,4 \pm 5,14^*$	$282,41 \pm 7,23^*$
Здоровые	$84,37 \pm 1,53$	$33,45 \pm 1,11$	$0,58 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,04$	$1,12 \pm 0,06$	$88,32 \pm 4,87$	$261,55 \pm 4,42$

П р и м е ч а н и е: \* – достоверность различий  $p < 0,05$ .

Таблица 2

#### Показатели гемостаза у больных ИКБ

Показатель	Больные ИКБ	Здоровые
ПТВ (с)	$12,2 \pm 1,23^*$	$18,53 \pm 0,19$
АПТВ (с)	$28,4 \pm 0,90^*$	$45,3 \pm 0,69$
РФМК (мг/мл)	$5,02 \pm 1,9^*$	$3,07 \pm 0,25$

П р и м е ч а н и е: \* – достоверность различий  $p < 0,05$ .

крови у больных боррелиозами (рис. 2) выявил достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений [7]. Его количество имело отрицательную корреляцию с уровнем реактивной тревожности по опроснику Спилбергера–Ханина ( $p < 0,05$ ). Поскольку серотониновая система специализирована существенным образом на обеспечении антидепрессантного эффекта, тревожно-депрессивный синдром, возникающий при остром течении ИКБ, является патогенетически обусловленным ее функциональной недостаточностью.

В связи с тем что у 15–53 % больных, перенесших боррелиоз, в первые 2–3 месяца развиваются резидуальные проявления боррелиоза («постлаймский синдром») [1, 6], которые сохраняются в течение нескольких лет и не ассоциируются с лабораторными и микробиологическими признаками наличия боррелиозной инфекции, можно полагать, что одним из механизмов их развития является истощение серотониновой системы, приводящее к дискоординации работы головного мозга и запуску соматогенной симптоматики.

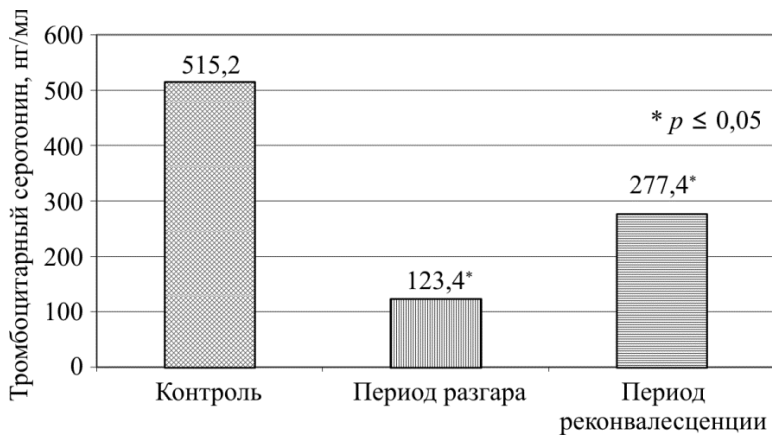


Рис. 2. Концентрация тромбоцитарного серотонина у больных ИКБ в динамике заболевания

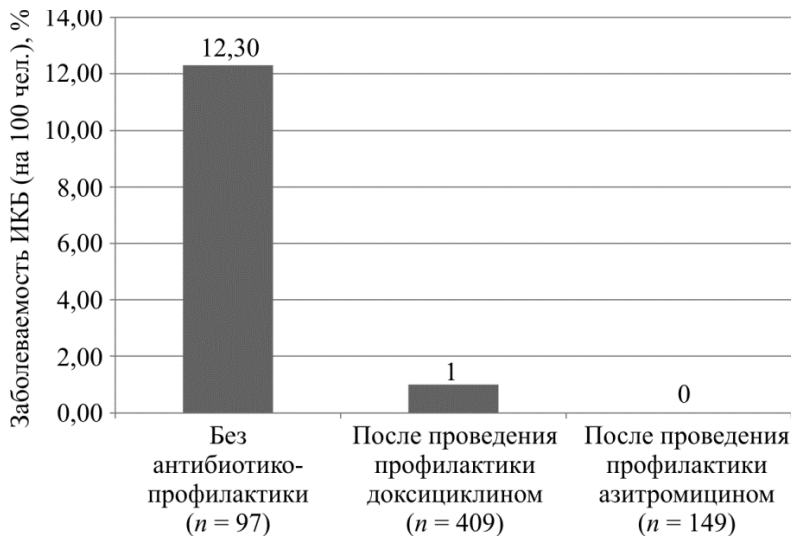


Рис. 3. Показатели заболеваемости ИКБ (на 100 человек) в разных группах эпидопыта после присасывания инфицированных боррелиями клещей

Для коррекции выявленных нарушений в комплекс реабилитационной терапии пациентов с постинфекционной соматогенной астенией, развивающейся после ИКБ, предложено включение адамантилбромфениламина [6]. Установлена его клиническая эффективность, проявляющаяся антиастеническими, анксиолитическими, вегетостабилизирующими свойствами, которые способствуют улучшению показателей качества жизни.

Высокие показатели заболеваемости ИКБ, возможность развития тяжелого и хронического течения диктуют необходимость проведения профилактики данной инфекции. В России вакцинация против этой инфекции отсутствует, поэтому на основании паразитолого-микробиологических показаний был разработан и впервые широко апробирован метод экстренной антибиотикопрофилактики [1]. Он заключался в использовании антибиотиков (доксциклин и азитромицин) у лиц с присасыванием инфицированных боррелиями клещей. Результаты наблюдений (рис. 3) показали высокую профилактическую эффективность этого метода (снижение заболеваемости в 10–12 раз) и дали основание рекомендовать его для широкого применения в работе медицинских учреждений практического здравоохранения России.

## Выводы

Особенность острого течения боррелиоза заключается в поражении различных органов и систем, что необходимо учитывать в диагностике заболевания. Установлены новые патогенетические закономерности в виде структурно-функциональных сосудистых изменений, нарушения гемостаза с развитием латентного синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Выявлено снижение активности церебральных серотонинэргических структур при остром течении боррелиоза и показана необходимость коррекции данного состояния.

Для предотвращения развития ИКБ эффективно назначение курса антибактериальной профилактики, который приводит к снижению заболеваемости в 10–12 раз.

## Библиографический список

1. *Воробьева Н.Н.* Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. Пермь: Урал-Пресс 1998; 136.
2. *Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н.* Клинические варианты иксодовых клещевых боррелиозов в остром периоде заболевания. Медицинская паразитология и паразитарные болезни 2003; 4: 3–7.
3. *Воробьева Н.Н., Щекотов В.В., Сумливая О.Н., Неболзина А.П.* Клиника иксодовых клещевых боррелиозов на Западном Урале. Пермский медицинский журнал 2006; 5: 14–22.
4. *Неболзина А.П., Воробьева Н.Н., Щекотов В.В.* Особенности сочетанного течения иксодового клещевого боррелиоза и артериальной гипертонии. Практическая медицина 2006; 4: 33–34.
5. *Селянина Н.В., Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Каракулова Ю.В., Окишев М.А.* Серотонин периферической крови как маркер церебральных повреждений. Пермский медицинский журнал 2014; 1: 38–43.
6. *Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Каракулова Ю.В.* Постинфекционный синдром у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов. Журнал инфектологии 2014; 4: 27–32.
7. *Сумливая О.Н., Каракулова Ю.В., Воробьева Н.Н.* Мониторинг нейромедиатора серотонина при иксодовых клещевых боррелиозах. Неврологический журнал 2014; 4: 33–37.
8. *Фризен В.И., Афанасьева М.В., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н., Сумливая О.Н., Наумова Л.М.* Алгоритм диагностики заболеваний, передающихся иксодовыми клещами (на примере Пермского края). Медицинская паразитология и паразитарные болезни 2008; 4: 33–36.

Материал поступил в редакцию 16.05.2016