

На правах рукописи

**САПОЖНИКОВА**  
**Вера Викторовна**

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БАЛАНСА  
ЦИТОКИНОВ В ТЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗЕ ИКСОДОВОГО  
КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА**

14.01.09 – инфекционные болезни

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Киров – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

*Бондаренко Алла Львовна*

**Официальные оппоненты:**

*Воробьева Наталья Николаевна* - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Сарксян Денис Сосович* - доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Ижевская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация** - Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

Защита диссертации состоится «25» мая 2018 г. в «\_\_» часов на заседании Диссертационного Совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

**Ученый секретарь диссертационного Совета,**

Член-корреспондент РАН,  
доктор медицинских наук,  
профессор

*Горелов Александр Васильевич*

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

Иксодовый клещевой боррелиоз (боррелиозная инфекция) - инфекционное трансмиссивное природноочаговое заболевание, вызываемое спирохетами генокомплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* и передающееся клещами рода *Ixodes*, склонное к хроническому течению с поражениями кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата и сердца (L. Borgermans et al., 2016). У пациентов с хронической боррелиозной инфекцией формируются стойкие патологические органические изменения, ухудшающие качество жизни и приводящие к инвалидности (С. С. Van den Wijngaard et al., 2016). В странах Северной Америки и Евразии иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) является актуальной проблемой общественного здравоохранения и считается наиболее распространенным трансмиссивным заболеванием, передаваемым иксодовыми клещами (С. С. Van den Wijngaard et al., 2016). Значительная часть мирового нозареала ИКБ находится на территории Российской Федерации (РФ), где имеется 73 эндемичных административных территории (Malkhazova S. M. et al., 2014). Кировская область располагается на севере Волго-Вятского региона европейской части РФ и является активным природным очагом ИКБ. Труднодиагностируемыми клиническими проявлениями ИКБ являются безэритемная форма и персистирующая стадия (Е. О. Утенкова, 2015). Ряд современных научных исследований посвящен поиску прогностических критериев хронического течения инфекционного процесса при ИКБ (Н. С. Миноранская с соавт., 2014). Изучается взаимосвязь клинических проявлений и особенностей выделения иммунорегуляторных цитокинов у больных с ИКБ (Т. Cerar, 2016). Успешный клинический исход инфекционного процесса с элиминацией боррелий связывают с ранними сильными воспалительными процессами, уравновешенными противовоспалительными реакциями (А. Pietikäinen et al., 2016). Показано, что сильный клеточный тип иммунного ответа при ограниченной выраженности гуморального звена иммунитета способствует хроническому течению ИКБ (J. Shemensci, 2016). Таким образом, изучение клинико-эпидемиологических и иммунологических особенностей ИКБ при различных клинических формах необходимо для определения ранних прогностических критериев течения и исхода инфекционного процесса.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время проведен ряд научных исследований эпидемиологических, клинико-лабораторных, иммуно-патогенетических, экспериментальных особенностей ИКБ. Единичные научные работы отражают взаимосвязь клинико-эпидемиологических и иммуно-патогенетических показателей при различных формах и стадиях ИКБ. За рубежом исследованы отдельные иммунологические механизмы патогенеза ИКБ с помощью

экспериментальных моделей инфекции (выработка IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35) (J. Kuo et al., 2011; M. Oosting et al., 2011). Данные интерлейкины являются взаимодействующими компонентами цитокиновой сети, внутри которой они регулируют выраженность воспалительных и противовоспалительных реакций, способствуют реализации Th1- и Th2-типов иммунного ответа. В США проводилось изучение роли IL-17A, IL-23 в развитии клинических проявлений у пациентов с эритемной формой, диссеминацией ИКБ и пост-Лайм синдромом, однако цитокиновый статус был определен однократно и не отражал динамику течения инфекционного процесса (K. Strle et al., 2014). Исследовалась выработка IL-33 мононуклеарами периферической крови у больных с эритемной формой ИКБ (M. Oosting, et al., 2011). Также известно, что в странах Северной Америки и Евразии ИКБ вызывается различными геновидами боррелий (T. Cerar et al., 2016). Итак, механизмы участия факторов иммунной системы (IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35) в формировании клинических проявлений у пациентов с эритемной, безэритемной формами в динамике инфекционного процесса, а также с персистирующей стадией ИКБ ранее не исследовались. Остается малоизученным вопрос определения критериев прогноза боррелиозной инфекции на ранней стадии инфекционного процесса.

**Цель работы:** Определить клинико-эпидемиологические и иммунопатогенетические особенности у больных с иксодовым клещевым боррелиозом для разработки критериев течения и прогноза заболевания.

#### **Задачи исследования**

- 1) Изучить клинико-эпидемиологические особенности боррелиозной инфекции на современном этапе в эндемичном регионе на примере Кировской области;
- 2) Проанализировать динамику воспалительных (IL-17A, IL-23, IL-33) и противовоспалительного (IL-35) цитокинов у пациентов с эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза;
- 3) Определить особенности цитокинового профиля у больных с хронической боррелиозной инфекцией;
- 4) Проанализировать взаимодействие провоспалительных и противовоспалительного интерлейкинов с выраженностью клинических симптомов и изменениями лабораторных показателей у пациентов с различными клиническими формами иксодового клещевого боррелиоза;
- 5) Выявить иммунологические предикторы перехода боррелиозной инфекции в персистирующую стадию.

#### **Научная новизна**

Впервые выявлена взаимосвязь клинико-лабораторных особенностей, продукции специфических антител и иммунорегуляторных цитокинов IL-17A,

IL-23, IL-33, IL-35 у пациентов с эритемной, безэритемной формами и хроническим ИКБ.

Впервые разработаны дополнительные критерии раннего прогноза хронического течения ИКБ.

Впервые исследована выраженность воспалительных реакций (особенности концентрации IL-17A, IL-23, IL-33 в сыворотке крови) и иммуносупрессивных процессов (IL-35) у больных с ИКБ в зависимости от клинической формы и стадии болезни.

Впервые использован статистический метод многофакторного анализа совокупности клинико-лабораторных показателей, профиля сывороточных цитокинов (IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35) и выработки специфических антител у пациентов с ИКБ для определения наиболее информативных параметров и степени выраженности иммунопатологических сдвигов при различных формах и стадиях заболевания.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

В результате комплексного обследования пациентов с различными формами ИКБ выявлена взаимосвязь клинико-лабораторных особенностей, уровней специфических антител, выраженности воспалительных реакций и иммуносупрессивных процессов. Разработаны дополнительные критерии прогноза хронического течения на ранних сроках боррелиозной инфекции. Неблагоприятными иммунологическими предикторами развития персистирующей стадии иксодового клещевого боррелиоза у больных с эритемной и безэритемной формами могут служить повышенные уровни цитокинов (IL-17A, IL-23, IL-35) с дефицитом продукции IL-33. Выявление дополнительных факторов прогноза хронического течения у больных с боррелиозной инфекцией может использоваться при диспансерном наблюдении больных после перенесенных эритемной и безэритемной форм с разработкой индивидуальных схем ведения пациентов из групп риска.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Установленная взаимосвязь клинических особенностей, изменений лабораторных показателей и уровней IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 и специфических антител в сыворотке крови больных позволяет уточнить иммунопатогенетические механизмы эритемной, безэритемной формы и персистирующей стадии ИКБ.
2. Комплексная оценка клинико-лабораторных, иммунологических показателей у пациентов с различными формами ИКБ с использованием статистического метода многофакторного анализа позволяет выявить наиболее информативные иммуно-патологические параметры, взаимосвязанные с формой инфекционного процесса либо с проведенным лечением, а также определить дополнительные неблагоприятные прогностические критерии и исход заболевания.

### **Методология и методы исследования**

В ходе исследования применялись общенаучные методы, основанные на системном анализе с применением формально-логических, общенаучных, и специфических методов. Работа является открытым сравнительным проспективным исследованием. При выполнении диссертации использованы эпидемиологические, клинические, лабораторные, серологические, иммунологические, статистические методы исследования.

### **Степень достоверности и апробация работы**

В исследовании использовались современные методики сбора и обработки первичного материала. Проведено репрезентативное исследование на представительных выборочных совокупностях с обоснованием подбора объектов наблюдения. Достоверность результатов исследования подтверждена современными методами статистической обработки с применением прикладной программы «Stat Soft Statistica» v. 10. Материалы исследования были представлены на российских и международных научно-практических конференциях: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвященной 200-летию Казанского государственного медицинского университета и 90-летию кафедры инфекционных болезней КГМУ, Казань, 2014; XIV, XVI, XVIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке», Киров, 2013, 2015, 2017; VI, VII, VIII, IX Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням, Москва, 2014, 2015, 2016, 2017; V Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Актуальные проблемы науки XXI века», Смоленск, 2017; III, IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания», Сочи, 2016, 2017.

### **Личный вклад автора**

Автором выполнено планирование, организационная работа, исследовательская деятельность, подготовка разделов диссертации. Диссертантом произведен отбор пациентов в группы наблюдения, клиническое обследование больных. Проанализированы данные лабораторного, иммунологического, инструментального методов исследования. Автором произведен анализ и статистическая обработка результатов, подготовлены научные разделы диссертационной работы, выводы и практические рекомендации.

### **Внедрение результатов**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность врачей КОГБУЗ «Инфекционная клиническая больница».

Материалы исследования используются в учебном процессе кафедры инфекционных болезней на лечебном и педиатрическом факультетах ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России. Результаты диссертационного исследования включены в содержание лекций и практических занятий ординаторов кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Кировский ГМУ» Минздрава России.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.09 – инфекционные болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 1, 2, и 3 паспорта специальности «инфекционные болезни».

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 18 печатных работ, в том числе 9 статей, из них 5 в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией РФ для публикаций основных положений диссертаций на соискание ученой степени.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 199 страницах, включает введение, обзор литературы, 4 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы (167 источников, в том числе 76 отечественных и 91 зарубежных). Работа иллюстрирована 24 таблицами и 55 рисунками, 9 клиническими случаями.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Общая характеристика больных и методов исследования**

За период с 2011 по 2016 годы нами было обследовано 90 пациентов с ИКБ в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст -  $47,8 \pm 14,31$  лет), среди которых женщины составили 53,3%, мужчины – 46,7%. Среди больных с ИКБ эритемная форма была установлена у 30 человек, безэритемная форма – у 30 человек, персистирующая стадия – у 30 человек. Пациенты с эритемной и безэритемной формами ИКБ получали курс стационарного лечения в КОГБУЗ «Инфекционная клиническая больница». Больные с персистирующей стадией ИКБ находились на диспансерном наблюдении в кабинетах инфекционных заболеваний лечебно-профилактических учреждений города Кирова. Специфическая диагностика

ИКБ проводилась с использованием метода ИФА сыворотки крови с обнаружением IgM, IgG к антигенам боррелий. Также серологическое подтверждение диагноза ИКБ включало определение антител к антигенам *B. afzelii* и *B. garinii* методом иммунного блоттинга (иммуночипа).

У 60 пациентов с эритемной и безэритемной формами ИКБ содержание сывороточных IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 исследовалось в разгаре клинических проявлений (в первые 7 суток болезни), а также в периоде реконвалесценции (на 10-15 сутки заболевания). Уровни цитокинов сыворотки крови были определены у 30 больных с персистирующей стадией ИКБ в периоде обострения. Контрольную группу составили 30 здоровых доноров, сопоставимые по возрастному и половому составу с группами наблюдаемых пациентов. Обработка результатов исследования производилась с использованием программ Microsoft Excel 2007 и Stat Soft Statistica v 10.0. При статистическом анализе в случае нормального распределения количественных данных вычислялись среднее арифметическое значение (M), среднеквадратичное отклонение ( $\sigma$ ). При наличии нормального распределения показателей проводили попарное сравнение количественных данных по параметрическому t-критерию Student (t-Test). Для определения связи между двумя рядами количественных данных вычислялся параметрический коэффициент Пирсона. При отличном от нормального распределении данных определялись медиана (Me), нижний (Q 25,00) и верхний (Q 75,00) квартили. Для определения достоверности различий исследуемых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни и парный критерий Вилкоксона. Для статистического изучения связи между двумя рядами количественных данных вычислялся непараметрический коэффициент Спирмена. Различия значений являлись достоверными при критическом уровне значимости более 95% ( $p < 0,05$ ). Многофакторный анализ количественных показателей производился в модуле Principal components & classification analysis программы STATISTICA 10.0. Для проведения многофакторного анализа были составлены массивы количественных данных с выделением группирующих факторов «форма» и «лечение». Обработка качественных данных проводилась путем вычисления относительных величин (%) в виде 95%-доверительных интервалов (метод Уилсона). Анализ таблиц сопряженности производился с определением критерия  $\chi^2$ . Качественная связь признаков оценивалась с вычислением критерия Фишера.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

В Кировской области относительные показатели заболеваемости ИКБ с 2000 по 2016 годы составляют 10,21-55,90 ежегодно и превышают среднероссийские показатели в 2,6-8,2 раза. Среди обследованных нами пациентов лица трудоспособного возраста встречались достоверно чаще, чем пенсионеры (в группе больных с эритемной формой –  $76,7 \pm 1,43\%$  и  $23,3 \pm 0,26\%$ ;

$p < 0,001$ ; в группе пациентов с безэритемной формой –  $80,0 \pm 1,35\%$  и  $20,0 \pm 0,24\%$ ;  $p < 0,001$ ; в группе больных с персистирующей стадией ИКБ –  $66,7 \pm 0,49\%$  и  $33,3 \pm 0,09\%$ ;  $p < 0,05$ ). Большинство пациентов с ИКБ отмечали факт присасывания клеща (среди больных с эритемной формой –  $83,3\%$ ; безэритемной формой –  $76,7\%$ ; хронической боррелиозной инфекцией –  $100,0\%$ ). Средний возраст пациентов при всех клинических формах ИКБ мало отличался и составил в группе больных эритемной формой –  $48,4 \pm 12,20$  лет, безэритемной формой –  $45,5 \pm 15,73$  лет, хронической боррелиозной инфекцией –  $50,6 \pm 13,99$  лет. Одна пациентка с эритемной формой ( $3,3\%$  ( $0,00; 9,39$ )), шесть больных с безэритемной формой ( $20,0\%$  ( $6,60; 33,47$ )) получили экстренную профилактику боррелиозной инфекции. Клиническая картина заболевания у данных пациентов развилась после приема незавершенного курса антибактериальных средств. Среди больных с персистирующей стадией ИКБ профилактические мероприятия после присасывания клеща не проводились.

Среди пациентов с эритемной формой инфекционный процесс был вызван микст-инфекцией *B. afzelii* и *B. garinii* в  $86,7\%$  ( $75,33; 98,14$ ) случаев; *B. garinii* – в  $10,0\%$  ( $0,00; 20,11$ ) случаев, *B. afzelii* – в  $3,3\%$  ( $0,00; 9,33$ ) случаев. У больных с безэритемной формой заболевание было обусловлено микст-инфекцией *B. afzelii*, *B. garinii* – в  $76,7\%$  ( $62,53; 90,93$ ) случаев, *B. garinii* – в  $20,0\%$  ( $6,60; 33,47$ ) случаев, *B. afzelii* – в  $3,3\%$  ( $0,00; 9,33$ ) случаев. При обследовании пациентов с персистирующей стадией ИКБ также часто определялась микст-инфекция (*B. afzelii*, *B. garinii*) –  $86,7\%$  ( $75,33; 98,14$ ) случаев, реже – моно-инфекция, вызванная *B. garinii* ( $10,0\%$  ( $0,00; 20,11$ )) и *B. afzelii* ( $3,3\%$  ( $0,00; 9,33$ )). В нашем исследовании пациенты с эритемной формой ИКБ поступали в инфекционный стационар через  $4,0 \pm 0,72$  суток от начала клинических проявлений заболевания, больные с безэритемной формой были госпитализированы в сходные сроки ( $4,1 \pm 0,66$  суток). У пациентов с безэритемной формой ИКБ продолжительность инкубационного периода была достоверно выше, чем у больных с эритемной формой ( $12,7 \pm 1,49$  суток и  $6,6 \pm 1,24$  суток;  $p < 0,01$ ). У больных с безэритемной формой ИКБ по сравнению с пациентами с эритемной формой установлен более длительный лихорадочный период ( $8,3 \pm 1,27$  суток и  $3,3 \pm 0,56$  суток;  $p < 0,01$ ), чаще наблюдались головная боль ( $83,3 \pm 1,26\%$  и  $56,7 \pm 1,68\%$ ;  $p < 0,05$ ), миалгии ( $46,7 \pm 1,69\%$  и  $10,0 \pm 1,02\%$ ;  $p < 0,01$ ), головокружение ( $46,7 \pm 1,69\%$  и  $16,7 \pm 1,26\%$ ;  $p < 0,05$ ), вялость и заторможенность ( $43,3 \pm 1,68\%$  и  $6,7 \pm 0,84\%$ ;  $p < 0,001$ ), тошнота ( $36,7 \pm 1,63\%$  и  $6,7 \pm 0,84\%$ ;  $p < 0,01$ ). У пациентов с эритемной и безэритемной формами ИКБ определена взаимосвязь длительности инкубационного и лихорадочного периодов ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ).

Поражения центральной нервной системы в виде синдрома энцефалопатии (беспокойство с психомоторным возбуждением, нарушение сна) чаще встречались у больных с безэритемной формой по сравнению с пациентами эритемной формой ИКБ ( $20,0 \pm 1,35\%$  и  $3,3 \pm 0,61\%$ ;  $p < 0,05$ ). У пациентов с безэритемной формой с проявлениями энцефалопатии выявлялась микст-

инфекция (*B. garinii*, *B. afzelii*) – 26,7% (11,87;41,59) и моно-инфекция (*B. garinii*) – 3,3% (0,00;9,33). У одной пациентки с микст-инфекцией (*B. garinii*, *B. afzelii*) и эритемной формой ИКБ нарушение функции центральной нервной системы сочеталось с пенсионным возрастом и присасыванием клеща в течение 2 суток (3,3% (0,00;9,33)). У 10,0% (0,00;20,11) пациентов с безэритемной формой ИКБ наблюдался синдром менингизма, проявляющийся интенсивной головной болью, рвотой, болью в глазах, ригидностью затылочных мышц. В нашей работе у пациентов с безэритемной формой ИКБ, имеющих синдром менингизма, обнаруживалась микст-инфекция *B. garinii* и *B. afzelii*.

В ходе исследования у 30,0% (14,64;45,43) пациентов с эритемной формой и 40,0% (23,58;56,49) больных с безэритемной формой ИКБ встречались электрокардиографические и клинические признаки патологии сердечно-сосудистой системы. У больных с эритемной формой ИКБ с ЭКГ-нарушениями микст-инфекция (*B. afzelii*, *B. garinii*) выявлена в 26,7% (11,87;41,59), моно-инфекция (*B. garinii*) – 3,3% (0,00;9,33). У пациентов с безэритемной формой ИКБ с поражениями сердца чаще определялась микст-инфекция (*B. afzelii*, *B. garinii*) – 36,7% (20,54;52,92), редко – моно-инфекция (*B. garinii*) – 3,3% (0,00;9,33). При электрокардиографии у больных с эритемной и безэритемной формами выявлены симптомы нарушения ритма и проводимости сердца: синусовая брадикардия (10,0% (0,00;20,11) и 16,7% (4,18;29,22)); синусовая тахикардия (6,7% (0,00;15,09) и 3,3% (0,00;9,39)), редкие атриовентрикулярные экстрасистолы (0,0% (0,00;0,00) и 3,3% (0,00;9,39)); неполная блокада правой ножки пучка Гиса (3,3% (0,00;9,39) и 3,3% (0,00;9,39)); а также замедление внутрижелудочковой проводимости (0,0% (0,00;0,00) и 6,7% (0,00;15,09)), изменение реполяризации миокарда (6,7% (0,00;15,09) и 10,0% (0,00;20,11)); снижение сегмента ST на 1 мм (3,3% (0,00;9,39) и 3,3% (0,00;9,39)).

Катаральный синдром со стороны верхних дыхательных путей чаще определялся среди пациентов с безэритемной формой по сравнению с больными эритемной формой ИКБ ((16,7% (4;20;29,26)) и 3,3% (0,00;9,33)). У пациентов с безэритемной формой и катаральным синдромом микст-инфекция (*B. afzelii*, *B. garinii*) определялась в 10,0% (0,00;20,11) случаев, моно-инфекция *B. garinii* – в 3,3% (0,00;9,33) случаев, моно-инфекция *B. afzelii* – в 3,3% (0,00;9,33) случаев. Среди больных с безэритемной формой ринит беспокоил 13,3% (1,93;24,74) пациентов, фарингит – 16,7% (4;20;29,26). У одной больной с эритемной формой ИКБ определен фарингит и микст-инфекция *B. afzelii*, *B. garinii* (3,3% случаев (0,00;9,39)).

У пациентов с безэритемной формой ИКБ по сравнению с больными эритемной формой ИКБ достоверно чаще встречались лабораторные признаки гепатита ( $26,7 \pm 0,45\%$  и  $6,7 \pm 0,25\%$ ;  $p < 0,05$ ). У пациентов с безэритемной формой с нарушением функции печени среднее значение АЛТ составило  $66,5 \pm 7,51$  Ед/л и определялась микст-инфекция (*B. afzelii*, *B. garinii*). У двух пациентов с

эритемной формой и микст-инфекцией (*B. afzelii*, *B. garinii*) содержание АЛТ сыворотки крови было повышено до 44,3-65,6 Ед/л.

У 30 пациентов с эритемной формой ИКБ мигрирующая эритема возникала через 1-32 суток после присасывания клеща (в среднем – через  $8,1 \pm 7,80$  дней). Сплошные эритемы встречались чаще, чем кольцевидные ( $73,3 \pm 1,54\%$  и  $27,7 \pm 1,48\%$ ;  $p < 0,001$ ). Наличие эритемы у пациентов сопровождалось субъективными симптомами: зуд ( $70,0\%$  ( $54,64; 85,43$ )), жжение ( $36,7\%$  ( $20,54; 52,92$ )), болезненность ( $33,3\%$  ( $17,50; 49,16$ )), отечность ( $26,7\%$  ( $11,85; 41,56$ )). Эритемы угасали бесследно ( $56,7\%$  ( $40,06; 73,35$ )), с шелушением ( $23,3\%$  ( $9,16; 37,57$ )) и пигментацией ( $20,0\%$  ( $6,60; 33,47$ )).

Таким образом, эпидемиологическими особенностями у пациентов с эритемной и безэритемной формами ИКБ в Кировской области являются частая заболеваемость лиц трудоспособного возраста и взаимосвязь заболевания с микст инфекцией (*B. afzelii* и *B. garinii*). Клиническими особенностями у больных ИКБ являются нарушения сердечной деятельности виде ЭКГ-изменений и катаральный синдром, с одинаковой частотой встречающиеся у пациентов с эритемной и безэритемной формами. У пациентов с безэритемной формой по сравнению с больными эритемной формой наблюдается большая продолжительность инкубационного и лихорадочного периода, частые нарушения функционирования внутренних органов – нервной системы и печени.

В исследовании определено, что персистирующая стадия ИКБ развивается через  $1,5 \pm 0,31$  года после присасывания клеща. В группе больных с хроническим ИКБ лица трудоспособного возраста встречались чаще, чем пенсионеры ( $66,7 \pm 0,48\%$  и  $33,3 \pm 0,09\%$  соответственно;  $p < 0,01$ ). Среди пациентов с персистирующей стадией ИКБ  $46,7\%$  ( $29,94; 63,46$ ) перенесли эритемную форму заболевания,  $40,0\%$  ( $23,58; 56,49$ ) – безэритемную. Антибактериальное лечение получали  $26,7\%$  ( $11,85; 41,56$ ) больных с безэритемной формой и  $10,0\%$  ( $0,00; 20,11$ ) с эритемной формой. У  $16,7\%$  ( $4,18; 29,22$ ) пациентов после безэритемной формы и  $10,0\%$  ( $0,00; 20,11$ ) больных после эритемной формы ИКБ были определены признаки органных поражений: нервной системы в виде астено-вегетативного синдрома ( $10,0\%$  ( $0,00; 20,11$ )), серозного менингита ( $3,3\%$  ( $0,00; 9,39$ )), сенсорной нейропатии ( $10,0\%$  ( $0,00; 20,11$ )); Лайм-кардита ( $10,0\%$  ( $0,00; 20,11$ )); артралгии ( $6,7\%$  ( $0; 15,08$ )). Манифестация ИКБ у больных на персистирующей стадии выявлена в  $13,3\%$  ( $1,94; 24,78$ ) случаев. У пациентов с персистирующей стадией ИКБ поражения нервной системы определялись в  $93,3\%$  ( $84,98; 100,00$ ) случаев, суставная патология – в  $93,3\%$  ( $84,98; 100,00$ ) случаев, поражения сердца –  $40,0\%$  ( $23,58; 56,49$ ), кожные проявления –  $6,7\%$  ( $0,00; 15,08$ ). У всех пациентов с хроническим ИКБ поражения органов и систем являлись сочетанными. В исследовании у больных определены варианты распространенной сочетанной патологии – поражения нервной системы и суставов –  $53,3\%$  ( $36,60; 70,12$ ); нервной системы, суставов и сердца –  $33,3\%$  ( $17,50; 49,16$ ). Более редкие полиорганные патологии у пациентов с

персистирующей стадией ИКБ – нервной системы, суставов и кожи – 6,7% (0,00;15,08), суставов и сердца – 3,3% (0,00;9,39), сердца и нервной системы – 3,3% (0,00;9,39).

Нейроборрелиоз является характерным клиническим проявлением персистирующей стадии инфекционного процесса (Н. С. Баранова, 2013; В. Oczco-Grzesik et al., 2017). В исследовании изолированные поражения центрального отдела нервной системы определялись у 23,3% (9,16;37,57), более часто встречалась сочетанная патология центральной и периферической нервной системы (70,0% (54,64;85,43)). Стаж клинических проявлений поражений нервной системы у пациентов с персистирующей стадией ИКБ составил  $7,2 \pm 0,63$  лет. Среди пациентов с хроническим нейроборрелиозом микст-инфекция *V. afzelii*, *V. garinii* определялась в 80,0% (66,60;93,47) случаев; моно-инфекция *V. garinii* – в 10,0% (0,00;20,11) случаев, моно-инфекция *V. afzelii* – в 3,3% (0,00;9,39) случаев. Симптомы энцефалопатии наблюдались у больных в среднем через  $1,8 \pm 0,43$  года после присасывания клеща.

Патология опорно-двигательного аппарата определена у пациентов с хроническим ИКБ в 93,3% (84,98;100,00) случаев. Высокая частота патологии опорно-двигательного аппарата у больных с персистирующей стадией ИКБ может обуславливаться длительным протеканием воспалительно-дегенеративных процессов в суставах ( $7,2 \pm 0,92$  лет). Среди пациентов с хроническими поражениями опорно-двигательного аппарата микст-инфекция *V. afzelii*, *V. garinii* была определена в 83,3% (70,84;95,88) случаев, моно-инфекция *V. garinii* – в 6,7% (0,00;15,08) случаев, моно-инфекция *V. afzelii* – в 3,3% (0,00;9,39) случаев. Наиболее часто у больных с хроническим ИКБ встречались поражения коленных суставов (83,3% (70,84;95,88)), кистей и стоп (60,0% (43,58;76,49)), локтевых суставов (53,3% (36,60;70,12)). Пациенты предъявляли жалобы на артралгии (93,3% (84,98;100,00)), утреннюю скованность (56,7% (40,06;73,35)). Признаки артрита выявлялись в ходе динамического наблюдения у больных с персистирующей стадией ИКБ в 33,3% (17,50;49,16) случаев; проявления артроза в 46,7% (29,94;63,46) случаев. Поражения опорно-двигательного аппарата возникали у пациентов через  $1,6 \pm 0,21$  лет после присасывания клеща.

У больных с хроническим ИКБ в 40,0% случаев (23;58;56,49) определена патология сердечно-сосудистой системы. Клиническая манифестация поражений сердца наблюдалась у больных с персистирующей стадией ИКБ через  $1,9 \pm 0,22$  года после присасывания клеща. Стаж патологии сердца у пациентов с персистирующей стадией ИКБ составил  $7,9 \pm 1,79$  лет. Среди больных с кардиальной патологией микст-инфекция *V. afzelii*, *V. garinii* выявлена в 33,3% (17,50;49,16) случаев, моно-инфекция *V. afzelii* в 3,3% (0,00;9,39) случаев, моно-инфекция *V. garinii* – в 3,3% (0,00;9,39) случаев. Наиболее часто пациенты предъявляли жалобы на неприятные ощущения в области сердца (26,7% (11,85;41,56)), перебои в работе сердца (26,7% (11,85;41,56)), одышку при

физической нагрузке (13,3% (1,94;24,78)). По результатам ЭКГ у пациентов с поражениями сердца были определены нарушения ритма: синусовая брадикардия (20,0% (6,60;33,47)), синусовая аритмия (6,7% (0,00;15,08)), наджелудочковые экстрасистолии (6,7% (0,00;15,08)), желудочковые экстрасистолии (6,7% (0,00;15,08)). Нарушения проводимости сердца проявлялись у пациентов с персистирующей стадией ИКБ в виде атриовентрикулярной блокады 1 степени – 3,3% (0,00;9,39), атриовентрикулярной блокады 2 степени – 3,3% (0,00;9,39), блокады ножек пучка Гиса (13,3% (1,94;24,78)), снижения внутрипредсердной проводимости (3,3% (0,00;9,39)). В исследовании высокая частота поражений сердца у больных с персистирующей стадией (в 40,0% (23;58;56,49) случаев) обусловлена длительным протеканием патологических изменений сердечно-сосудистой системы при хроническом инфекционном процессе (более 7 лет).

Редкие кожные поражения на персистирующей стадии ИКБ – хронический атрофический акродерматит и лимфоцитоза кожи грудной железы отмечались у двух пациентов (6,7% (0,00;15,08)) и были обусловлены микст-инфекцией *V. afzelii*, *V. garinii*. У больных с персистирующей стадией ИКБ среднее содержание IgM к антигенам боррелий составило  $7,5 \pm 1,45$  (КП), IgG –  $14,2 \pm 5,45$  (КП), что характеризовало наличие периода обострения хронического заболевания.

Таким образом, персистирующая стадия ИКБ наблюдается у лиц трудоспособного возраста в среднем через  $1,5 \pm 0,31$  года после присасывания клеща и в 63,3% случаев связана с отсутствием профилактических и лечебных мероприятий. У пациентов с хроническим ИКБ наиболее часто выявляется микст-инфекция *V. afzelii* и *V. garinii* (86,7%), сочетанные поражения нервной системы (93,3%), суставов (93,3%), сердца (40,0%).

В настоящее время ряд научных исследований посвящен изучению роли системы цитокинов врожденного и приобретенного иммунитета при ИКБ. Получены результаты исследования уровней ИФН $\alpha$ , ИФН $\beta$ , ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-22, ИЛ-27 у больных ИКБ, характеризующие наличие прямой зависимости между степенью нарушений функций иммунной системы и особенностями клинических форм заболевания (О. А. Бургасова с соавт., 2010; Н. С. Миноранская с соавт., 2014; T. Cerar et al., 2016).

Известно, что ИЛ-23 играет важную роль в Th-1 дифференцировке лимфоцитов. Высокие концентрации ИЛ-23 сочетаются с воспалением в эпителиальной и нервной ткани [Human IL-23 ELISA, Bender Med Systems, 2015]. В нашем исследовании впервые изучены концентрации Th1-цитокина ИЛ-23 в сыворотке крови у больных с эритемной и безэритемной формами боррелиозной инфекции в разгаре и реконвалесценции заболевания. Уровни ИЛ-23 сыворотки 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;  $p_1 < 0,001$ ;  $p_2 < 0,001$ ). У больных с безэритемной формой уровни IL-23 в периоде разгара (1267,95 (399,18;1518,27) пг/мл) и реконвалесценции (1137,88 (553,42; 1508,26) пг/мл) достоверно превышали значения здоровых доноров ( $p < 0,001$ ). Однако наибольшая выраженность воспалительных реакций, о чем свидетельствовали высокие концентрации IL-23, наблюдалась у пациентов с безэритемной формой, по сравнению с больными эритемной формой как в периоде разгара (1267,95 (399,18;1518,27) пг/мл и 249,05 (64,23;485,56) пг/мл;  $p < 0,001$ ), так и в периоде реконвалесценции (1137,88 (553,42;1508,26) пг/мл и 276,75 (97,60;524,27) пг/мл;  $p < 0,001$ ). Итак, у пациентов с эритемной и безэритемной формами повышенные уровни IL-23 в сыворотке крови указывали на активность воспалительных реакций, направленных на элиминацию боррелий, с наибольшей выраженностью у больных с безэритемной формой.

У больных с персистирующей стадией концентрации IL-23 в сыворотке крови в периоде обострения достоверно превышали показатели здоровых доноров (52,09 (32,46;72,45) пг/мл и 32,46 (17,56;56,10) пг/мл);  $p < 0,05$ ). Уровни IL-23 у пациентов с хроническим ИКБ были достоверно ниже, чем у больных с эритемной формой в периоде разгара (52,09 (32,46; 72,45) пг/мл и 249,05 (64,23;485,56) пг/мл;  $p < 0,001$ ) и реконвалесценции (52,09 (32,46; 72,45) пг/мл и 276,75 (97,60;524,27) пг/мл;  $p < 0,001$ ). Концентрации IL-23 в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой достоверно превышали показатели больных с персистирующей стадией в периоде разгара (1267,95 (399,18;1518,27) пг/мл и 52,09 (32,46; 72,45) пг/мл;  $p < 0,001$ ) и реконвалесценции (1137,88 (553,42;1508,26) пг/мл и 52,09 (32,46; 72,45) пг/мл;  $p < 0,001$ ). У пациентов с персистирующей стадией повышенные уровни IL-23 свидетельствовали о выраженности воспалительных реакций. Однако у больных с хронической боррелиозной инфекцией наблюдалась меньшая активность воспалительных реакций по сравнению с больными с эритемной и безэритемной формами, возможно связанная с более низкой спирохетемией. Итак, в качестве раннего иммунологического критерия формирования хронического течения у больных с боррелиозной инфекцией может являться определение пониженных концентраций IL-23 в сыворотке крови от 32,46 до 72,45 пг/мл.

В нашей работе впервые определены концентрации Th-2 цитокина IL-33 в сыворотке крови у пациентов с эритемной, безэритемной формами и больных с персистирующей стадией боррелиозной инфекции. Уровни IL-33 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)  $p_1 < 0,001$ ;  $p_2 < 0,001$ ). У пациентов с безэритемной формой концентрации IL-33 в периоде разгара (84,68 (72,55;121,00) пг/мл) и реконвалесценции (76,17 (57,97;99,22) пг/мл) достоверно превышали показатели группы сравнения (6,79 (4,35;11,67) пг/мл;  $p_1 < 0,001$ ;  $p_2 < 0,001$ ). У больных с безэритемной формой наблюдались

более выраженные воспалительные реакции, связанные с активностью IL-33, по сравнению с больными эритемной формой в периоде разгара (84,68 (72,55;121,00) пг/мл и 45,80 (18,99;85,56) пг/мл,  $p < 0,001$ ). В периоде реконвалесценции у пациентов с безэритемной формой наблюдалась тенденция в более высокой активности IL-33 (76,17 (57,97;99,22) пг/мл), чем у больных с эритемной формой (50,65 (21,44;101,65) пг/мл). Следовательно, у больных с безэритемной формой по сравнению с пациентами эритемной формой повышенные концентрации IL-33 в сыворотке крови отражали наибольшую активность воспалительных реакций.

У пациентов с хронической боррелиозной инфекцией уровни IL-33 в сыворотке крови в периоде обострения соответствовали показателям группы сравнения (6,79 (4,35;9,23) пг/мл и 6,79 (4,35;11,67) пг/мл), что характеризовало отсутствие активации воспалительных реакций у исследуемой группы больных. Концентрации IL-33 в сыворотке крови у пациентов с персистирующей стадией были достоверно понижены по сравнению с показателями больных с эритемной формой в периоде разгара (6,79 (4,35;9,23) пг/мл, и 45,80 (18,99;85,56) пг/мл;  $p < 0,001$ ) и реконвалесценции (6,79 (4,35;9,23) пг/мл и 50,65 (21,44;101,65) пг/мл;  $p < 0,001$ ). Уровни IL-33 в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой достоверно превышали показатели больных с персистирующей стадией в периоде разгара (84,68 (72,55;121,00) пг/мл и 6,79 (4,35; 9,23) пг/мл,  $p < 0,001$ ) и реконвалесценции (76,17 (57,97;99,22) пг/мл и 6,79 (4,35; 9,23) пг/мл,  $p < 0,001$ ). Отсутствие активности IL-33 в сыворотке крови у пациентов с персистирующей стадией свидетельствовало об ограниченной выраженности воспалительных реакций. Следовательно, ранним дополнительным иммунологическим предиктором развития хронического течения у больных с боррелиозной инфекцией может служить дефицит содержания IL-33 в сыворотке крови от 4,35 до 9,23 пг/мл.

В проведенном исследовании у больных с эритемной, безэритемной формами и пациентов с хронической боррелиозной инфекцией в сыворотке крови выявлены повышенные концентрации IL-17A, ответственного за воспалительные процессы в соединительной и нервной ткани, по сравнению с показателями группы сравнения. Уровни IL-17A 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;  $p_1 < 0,001$ ;  $p_2 < 0,001$ ). У больных с безэритемной формой концентрации IL-17A в периоде разгара (0,47 (0,26;0,63) пг/мл) и реконвалесценции (0,29 (0,17;0,63) пг/мл) достоверно превышали значения здоровых доноров (0,10 (0,00;0,64) пг/мл;  $p_1 < 0,01$ ;  $p_2 < 0,05$ ). В исследовании наблюдалась тенденция наибольшей выраженности воспалительных реакций (по показателям выработки IL-17A) у пациентов с эритемной формой по сравнению с больными безэритемной формой периоде разгара (0,74 (0,22;3,19) пг/мл и 0,47 (0,26;0,63) пг/мл) и в периоде реконвалесценции (0,49 (0,22;8,31) пг/мл и 0,29

(0,17;0,63) пг/мл). 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.

У больных с хроническим ИКБ уровни IL-17A в сыворотке крови в периоде обострения достоверно превышали значения здоровых лиц (2,65 (0,64;6,91) пг/мл и 0,10 (0,00;0,64) пг/мл);  $p<0,001$ ). Концентрации IL-17A в сыворотке крови у пациентов с персистирующей стадией умеренно превышали показатели больных с эритемной формой в периоде разгара (2,65 (0,64; 6,91) пг/мл и 0,74 (0,22;3,19) пг/мл) и реконвалесценции (2,65 (0,64; 6,91) пг/мл и 0,49 (0,22;8,31) пг/мл). Однако уровни IL-17A в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой были достоверно понижены относительно показателей больных с персистирующей стадией в периоде разгара (0,47 (0,26;0,63) пг/мл и 2,65 (0,64; 6,91) пг/мл;  $p<0,01$ ) и реконвалесценции (0,29 (0,17;0,63) пг/мл и 2,65 (0,64;6,91) пг/мл;  $p<0,01$ ). Следовательно, у пациентов с персистирующей стадией наблюдались максимальные показатели выработки IL-17A, свидетельствующие о выраженности воспалительных процессов в тканях нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Итак, в качестве дополнительного раннего критерия формирования хронического течения у больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции может являться определение повышенных концентраций IL-17A в сыворотке крови от 0,64 до 6,91 пг/мл.

В исследовании впервые определены уровни иммуносупрессивного IL-35, ограничивающего активность провоспалительного IL-17A, в сыворотке крови у пациентов с боррелиозной инфекцией. Концентрации IL-35 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). У пациентов с безэритемной формой в сыворотке крови уровни IL-35 в периоде разгара (12,07 (2,03;19,92) пг/мл) и реконвалесценции (11,26 (2,03;20,65) пг/мл) были достоверно понижены относительно показателей здоровых доноров (21,24 (13,68;29,44) пг/мл;  $p_1<0,01$ ,  $p_2<0,01$ ). Итак, у больных с безэритемной формой наблюдался дефицит выработки противовоспалительного IL-35. Пониженные относительно показателей здоровых доноров уровни IL-35 в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой (в разгаре заболевания – от 2,03 до 19,92 пг/мл, в реконвалесценции – от 2,03 до 20,65 пг/мл) могут являться дополнительными иммунологическими критериями длительного сохранения воспалительных реакций.

У пациентов с персистирующей стадией концентрации IL-35 в сыворотке крови превышали показатели здоровых доноров (26,69 (12,62;38,19) пг/мл и 21,24 (13,68;29,44) пг/мл;  $p<0,05$ ), что характеризовало выраженную активность Т-регуляторных лимфоцитов-супрессоров у исследуемой группы больных. Уровни IL-35 сыворотки крови у пациентов с персистирующей стадией

умеренно превышали показатели больных с эритемной формой в периоде разгара (26,69 (12,62;38,19) пг/мл и 22,99 (5,12;50,62) пг/мл) и реконвалесценции (26,69 (12,62;38,19) пг/мл и 24,29 (9,49;44,63) пг/мл). Концентрации IL-35 сыворотки крови у пациентов с безэритемной формой были достоверно понижены относительно показателей больных с хроническим ИКБ в периоде разгара (12,07 (2,03;19,92) пг/мл и 26,69 (12,62; 38,19) пг/мл;  $p < 0,01$ ) и реконвалесценции (11,26 (2,03;20,65) пг/мл и 26,69 (12,62; 38,19) пг/мл;  $p < 0,001$ ). Следовательно, в качестве раннего иммунологического предиктора развития хронического течения у больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции может являться определение повышенных концентраций IL-35 в сыворотке крови от 12,62 до 38,19 пг/мл.

В ходе исследования впервые применен метод многофакторного анализа совокупного профиля сывороточных IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 у пациентов с различными клиническими формами боррелиозной инфекции с определением главных компонент. В нашей работе главными компонентами являлись «форма» и «лечение», оказывающие влияние на изменчивость лабораторно-иммунологических показателей у больных боррелиозной инфекцией.

На первом этапе исследования был произведен многофакторный анализ содержания цитокинов IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 у пациентов с эритемной и безэритемной формами в разгаре и реконвалесценции инфекционного процесса. При оценке результатов многофакторного анализа наибольшее влияние на изменчивость статуса цитокинов у больных с эритемной формой оказывала главная компонента  $F_1$  («лечение»). У пациентов с безэритемной формой, в отличие от больных с эритемной формой главной компонентой являлась «форма» инфекционного процесса. Итак, цитокиновый статус у больных с безэритемной формой в большей степени был связан с клиническими особенностями заболевания. По результатам многофакторного анализа у пациентов с эритемной формой наблюдались динамические изменения статуса всех исследуемых цитокинов с перемещением факторов «IL-17A», «IL-23», «IL-33», «IL-35» из отрицательной в положительную область значений системы координат главных компонент «форма» и «лечение». Итак, выявленные динамические изменения уровней IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 у больных с эритемной формой в периоде реконвалесценции являлись благоприятными прогностическими признаками для выздоровления.

У больных с безэритемной формой после завершения курса стационарного лечения выявлена положительная динамика факторов «IL-17A», «IL-23», «IL-33» с перемещением из отрицательной в положительную область оси  $F_1$  («форма»). Следовательно, у больных с безэритемной формой к периоду реконвалесценции определялась выраженность воспалительных реакций, которые были направлены на элиминацию боррелий из кровяного русла и очагов ранней диссеминации, следовательно, являлись благоприятным прогностическим фактором для выздоровления. У больных с безэритемной

формой фактор «IL-35» в динамике инфекционного процесса, напротив, перемещался из положительной области системы координат главных компонент ( $F_1$  и  $F_2$ ) в отрицательную область оси  $F_1$  («форма»). Отрицательная динамика выработки иммуносупрессивного IL-35 у пациентов с безэритемной формой наблюдалась на фоне повышения выраженности воспалительных реакций, ассоциированных с активной системой Th17-лимфоцитов. Итак, у пациентов с безэритемной формой наблюдалось отсутствие супрессии воспалительных реакций, что могло способствовать длительному сохранению иммунопатологических процессов.

В исследовании была обнаружена прямая средняя корреляционная связь зависимость между концентрациями IL-23 и IL-33 сыворотки крови у пациентов 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 с эритемной формой выявлена взаимосвязь воспалительных реакций и иммуносупрессивных процессов в динамике заболевания, обуславливающая благоприятный исход инфекционного процесса. По результатам многофакторного и корреляционного анализов содержание IL-17A и IL-35 сыворотки крови у пациентов с безэритемной формой не было взаимосвязано между собой, что свидетельствовало об отсутствии влияния системы T-лимфоцитов супрессоров на выработку провоспалительного IL-17A. У больных с безэритемной формой выработка IL-23 и IL-33 имела обратную среднюю корреляционную связь в периоде разгара заболевания ( $r=-0,53$ ;  $p<0,05$ ). Однако в периоде реконвалесценции у больных с безэритемной формой наблюдалась выраженная выработка IL-23 и IL-33 без корреляционной связи, что характеризовало сформировавшиеся отдельные типы реализации воспалительных реакций. Итак, у пациентов с безэритемной формой в периоде разгара и реконвалесценции установлена активность воспалительных реакций, направленная на элиминацию боррелий из кровяного русла и очагов диссеминации, необходимая для эффективного завершения инфекционного процесса. Однако у больных с безэритемной формой к периоду реконвалесценции дефицит иммуносупрессивных реакций может обуславливать активность воспалительных процессов.

На втором этапе произведен многофакторный анализ цитокинового статуса IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 в сыворотке крови у пациентов с персистирующей стадией. Нами определено, что у больных с хронической боррелиозной инфекцией факторы цитокинов «IL-23» и «IL-33» располагались в различных квадрантах системы координат осей главных компонент  $F_1$  и  $F_2$ . Изолированная активность провоспалительного IL-23 в сыворотке крови у больных с персистирующей стадией боррелиозной инфекции отражала длительность воспалительных деструктивных реакций в соединительной и

нервной ткани. По результату многофакторного и корреляционного анализа цитокинового профиля у больных с хронической боррелиозной инфекции выработка ИЛ-17А и ИЛ-35 не являлась взаимосвязанной. И так, иммунопатогенетической особенностью у пациентов с персистирующей стадией являлась выраженность воспалительных процессов (повышенные концентрации ИЛ-17А, ИЛ-23), способствующая протеканию деструктивных иммунопатологических реакций в соединительной и нервной ткани. У больных с персистирующей стадией боррелиозной инфекции активность противовоспалительных реакций (гиперсекреция ИЛ-35) могла обуславливать сохранение инфекционного процесса.

На третьем этапе проведения многофакторного анализа впервые произведено сравнение лабораторно-иммунологических показателей (лейкоциты, палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, тромбоциты, ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-33, ИЛ-35, IgM и IgG к антигенам боррелий) у пациентов с эритемной и безэритемной формами боррелиозной инфекции в периоде разгара и реконвалесценции. В ходе анализа установлено, что у больных с эритемной и безэритемной формами уровни ИЛ-17А, ИЛ-35, специфических IgM были ассоциированы с входящим группирующим фактором «форма», следовательно были взаимосвязаны с клиническими особенностями инфекционного процесса. Факторы показателей «эозинофилы», «лимфоциты», «ИЛ-23», ассоциировались с осью  $F_2$ , были однонаправлены с вектором «лечение» и имели значимые факторные нагрузки на ось  $F_2$ , следовательно, возрастали у больных с эритемной и безэритемной формами в ходе стационарного лечения. Повышение уровней эозинофилов периферической крови у больных с эритемной и безэритемной формами указывало на увеличение активности аллергических процессов у больных к периоду реконвалесценции. Повышение содержания лимфоцитов периферической крови и Th1-цитокина ИЛ-23 у больных с эритемной и безэритемной формами в динамике стационарного лечения свидетельствовало о возрастании активности воспалительных реакций.

В исследовании установлено, что у пациентов с безэритемной формой наблюдались иммунопатологические изменения, взаимосвязанные с наличием лихорадочных реакций, поражениями сердца и печени, а также с высокими уровнями ИЛ-23, ИЛ-33, дефицитом ИЛ-35 и специфических IgG. У больных с эритемной формой иммунопатологические сдвиги ассоциировались с лихорадочными реакциями, ЭКГ-изменениями, повышенным содержанием сывороточных ИЛ-17А, ИЛ-35 и ранней выработкой специфических IgM и IgG. У пациентов с персистирующей стадией иммунопатологические реакции были взаимосвязаны с наличием хронических поражений нервной системы, суставов и сердца с повышенными уровнями специфических IgM, гиперсекрецией цитокинов ИЛ-17А, ИЛ-35, ИЛ-23 и дефицитом ИЛ-33.

В ходе многофакторного анализа цитокинов сыворотки крови ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-33, ИЛ-35 в системе координат главных компонент «форма» и «лечение»

были формализовано представлены три точечных сообщества, представляющие пациентов с эритемной, безэритемной формами и больных с хронической боррелиозной инфекцией. Точечное сообщество пациентов с безэритемной формой было сконцентрировано в отрицательной области оси главной компоненты  $F_1$  «форма», что характеризовало максимальную выраженность иммунопатологических процессов у данной группы обследуемых лиц. Сообщество точек, представляющее больных с персистирующей стадией, напротив, располагалось в положительной области главной компоненты  $F_1$ , что свидетельствовало о наименьшей активности иммунопатологических реакций у данной группы пациентов. Сообщество точек, представляющее больных с эритемной формой, занимало как отрицательную так и положительную области значений главной компоненты «форма», и имело переходное, промежуточное состояние по выраженности иммунопатологических процессов между пациентами с безэритемной формой и хронической боррелиозной инфекцией.

Таким образом, применение системного подхода при анализе клинико-лабораторных показателей, уровней специфических антител и цитокинов (IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35) в периферической крови у пациентов с эритемной, безэритемной формами и персистирующей стадией боррелиозной инфекции позволило выявить степень выраженности иммунопатологических сдвигов, зависимость изменений от проведенного лечения и клинической формы инфекционного процесса. Специфичность уровней исследуемых сывороточных цитокинов у пациентов с эритемной и безэритемной формами боррелиозной инфекции в периоде разгара и реконвалесценции, а также у больных с персистирующей стадией позволяет использовать их как критерии благоприятного либо неблагоприятного исхода инфекционного процесса. Выявление дисбаланса воспалительных реакций (гиперсекреции IL-17A, IL-23 и пониженная активность IL-33) у пациентов с эритемной и безэритемной формами боррелиозной инфекции в периоде реконвалесценции может служить дополнительным прогностическим критерием возможного хронического инфекционного процесса.

## **ВЫВОДЫ**

1. В Кировской области отмечается высокий уровень заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом, превышающий среднероссийские показатели в 2,6-8,2 раза. Микст-инфекция (*B. afzelii* и *B. garinii*) определяется у больных в 83,3% случаев. Среди пациентов с боррелиозной инфекцией преобладают лица трудоспособного возраста (74,7%).
2. У пациентов с безэритемной формой по сравнению с больными эритемной формой наблюдается более длительный инкубационный и лихорадочный период, и достоверно чаще выявляются поражения нервной системы и печени. Хронический иксодовый клещевой боррелиоз развивается через  $1,5 \pm 0,31$  года

после присасывания клеща, в 63,3% случаев связан с отсутствием профилактических и лечебных мероприятий, проявляется у всех больных сочетанными поражениями: нервной системы (93,3%), суставов (93,3%), сердца (40,0%).

3. У больных с боррелиозной инфекцией в периоде разгара и реконвалесценции выявлены нарушения в цитокиновом профиле с гиперпродукцией IL-23 и IL-33, максимально выраженные у пациентов с безэритемной формой, а у пациентов с эритемной формой определены повышенные концентрации IL-17A и IL-35. У больных с безэритемной формой на фоне гиперпродукции провоспалительного IL-17A регистрируются пониженные уровни противовоспалительного IL-35.

4. Иммуно-патогенетическими особенностями у пациентов с хроническим иксодовым клещевым боррелиозом являются гиперсекреция IL-17A, IL-23, IL-35 и дефицит выработки IL-33.

5. По результатам многофакторного анализа у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции установлены наиболее выраженные иммунопатологические изменения, взаимосвязанные с наличием лихорадочных реакций, поражениями сердца и печени, а также с высокими уровнями IL-23, IL-33, дефицитом IL-35 и специфических IgM и IgG. У больных с эритемной формой определена умеренная выраженность иммунопатологических сдвигов, взаимосвязанная с лихорадочными реакциями, ЭКГ-изменениями, повышенным содержанием сывороточных IL-17A, IL-35 и ранней выработкой специфических IgM и IgG. Хронические поражения нервной системы, суставов и сердца у пациентов с персистирующей стадией боррелиозной инфекции связаны с повышенными уровнями IL-17A, IL-35, IL-23, дефицитом IL-33 при минимальной выраженности иммунопатологических нарушений.

6. Выявлены иммунологические прогностические критерии хронического течения у больных с боррелиозной инфекцией на ранних сроках инфекционного процесса (гиперпродукция IL-23, IL-17A при дефиците выработки IL-33).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Лицам, проживающим в эндемичном по иксодовому клещевому боррелиозу регионе, в период эпидемического сезона при появлении симптомов интоксикации, нарушениях со стороны нервной системы, сердца и печени необходимо проведение серологического обследования на боррелиозную инфекцию (исследование крови методом иммуноферментного анализа или иммунного блоттинга на наличие антител к антигенам боррелий) даже при отсутствии факта присасывания клеща.

2. Выявление пониженного содержания противовоспалительного IL-35 сыворотки крови от 2,03 до 20,65 пг/мл у больных с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза может служить дополнительным критерием неблагоприятного течения заболевания с длительной активностью воспалительных процессов.

3. Выявление у больных с боррелиозной инфекцией дисбаланса иммунорегуляторных цитокинов сыворотки крови (дефицит выработки IL-33 на фоне гиперсекреции IL-23 и IL-17A) может служить ранним дополнительным критерием возможного хронического течения заболевания.

#### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

1. Изучение взаимосвязи клинико-лабораторных показателей, уровней специфических антител и IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 в сыворотке крови у реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза при диспансерном наблюдении через 1,3,6,12 месяцев после заболевания.

2. Разработка индивидуальных схем ведения пациентов из группы риска возможного хронического течения боррелиозной инфекции.

3. Выявление особенностей изменения клинико-лабораторных показателей, концентрации IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 и специфических антител в сыворотке крови у пациентов на ранних сроках боррелиозной инфекции при различных схемах этиотропного и иммуномодулирующего лечения.

#### **Список опубликованных работ по теме диссертации**

1. Бондаренко, А. Л. Клиническая характеристика полиорганной патологии на поздней стадии иксодового клещевого боррелиоза / А. Л. Бондаренко, О. Н. Любезнова, В. В. Сапожникова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию заслуженного деятеля науки РФ, профессора Д. А. Голубкова «Актуальные проблемы полипатий в клинической и профилактической медицине», 2013 г. – Челябинск: 2013 г. – С. 72-75.

2. Любезнова, О. Н. Результаты наблюдения за пациентами с Лайм-боррелиозом в эндемичном регионе / О. Н. Любезнова, А. Л. Бондаренко, Е. О. Утенкова, В. В. Сапожникова // Актуальные вопросы инфекционной патологии. Сборник материалов VI Съезда инфекционистов республики Беларусь, Витебск, 29-30 мая, 2014 г. - С. 105-106.

3. Сапожникова В. В. Клиническая характеристика комбинированных органных поражений на III стадии боррелиозной инфекции / В. В. Сапожникова, Т. В. Жолобова, Н. Н. Волкова, М. А. Александрова // Сборник трудов XIV научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке», 1-3 апреля, 2013 г. - Киров: 2013 г. - С. 94-97.

4. Бондаренко, А. Л. Особенности клинической картины хронической стадии боррелиозной инфекции / А. Л. Бондаренко, Е. О. Утенкова, О. Н. Любезнова, В. В. Сапожникова // Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням, Москва, 24-26 марта, 2014 г. – С. 45.

5. Бондаренко, А. Л. Цитокиновый статус у пациентов с III стадией боррелиозной инфекции / А. Л. Бондаренко, В. В. Сапожникова, О. Н.

Любезнова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы инфекционной патологии», посвященной 200-летию Казанского государственного медицинского университета и 90-летию кафедры инфекционных болезней КГМУ, 8-10 октября 2014 г. – Казань: 2014 г. С. 17.

6. **Бондаренко, А. Л. Система провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов сыворотки крови больных с III стадией иксодового клещевого боррелиоза / А. Л. Бондаренко, В. В. Сапожникова // Вестник службы крови России. - 2015. - №1. – С. 82-84.**

7. Бондаренко, А. Л. Клинико-патогенетические особенности поражений опорно-двигательного аппарата у больных с III стадией боррелиозной инфекции / А. Л. Бондаренко, В. В. Сапожникова // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 30 марта – 1 апреля, 2015 г. – С. 52.

8. Сапожникова В. В. Клинико-патогенетическая характеристика поражений нервной системы у пациентов с III стадией иксодового клещевого боррелиоза / В. В. Сапожникова // Сборник трудов XVI Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке», 15-17 апреля, 2015 г. - Киров: 2015 г. - С. 173-174.

9. Бондаренко, А. Л. Содержание интерлейкинов сыворотки крови у пациентов с безэритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза / А. Л. Бондаренко, В. В. Сапожникова // Материалы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Сочи, 1-4 ноября 2016 г., С. 53-54.

10. Бондаренко, А. Л. Патогенетическая характеристика интерлейкинов сыворотки крови у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции / А. Л. Бондаренко, В. В. Сапожникова // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 28-30 марта, 2016 г. – С. 44-45.

11. **Бондаренко, А. Л. Роль цитокинов в развитии сочетанных органных поражений у пациентов с III стадией боррелиозной инфекции / А. Л. Бондаренко, В. В. Сапожникова // Инфекционные болезни. – 2016. - №3. – С. 14-21.**

12. **Бондаренко, А. Л. Динамика уровней интерлейкинов IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 сыворотки крови у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции / А. Л. Бондаренко, В. В. Сапожникова // Вятский медицинский вестник. – 2016. - №4. – С. 52-56.**

13. Бондаренко, А. Л. Сравнительная характеристика оппозиционных цитокинов (IL-17A, IL-35) сыворотки крови пациентов с эритемной и безэритемной формами I стадии иксодового клещевого боррелиоза // А. Л.

**Бондаренко, В. В. Сапожникова // Российский аллергологический журнал. – 2017. - №1. – С. 127-129.**

14. Бондаренко, А. Л. Особенности клинической картины и содержание цитокинов сыворотки крови у пациентов с безэритемной формой I стадии иксодового клещевого боррелиоза в периоде разгара / А. Л. Бондаренко, В. В. Сапожникова // Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 27-29 марта, 2017 г. – С. 46.

15. Сапожникова, В. В. Клинико-эпидемиологические особенности и цитокиновый профиль больных с I стадией иксодового клещевого боррелиоза / В. В. Сапожникова // Смоленский медицинский альманах. 2017. №1. – С. 311-314.

16. Сапожникова, В. В. Клиническая характеристика и содержание цитокинов (ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-33, ИЛ-35) у пациентов с эритемной и безэритемной формами I стадии иксодового клещевого боррелиоза / В. В. Сапожникова // Материалы XVIII Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежь и медицинская наука в XXI веке», Киров, 2017, С. 144-145.

**17. Бондаренко, А. Л. Характеристика клинической картины и цитокины сыворотки крови у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза / А. Л. Бондаренко, В. В. Сапожникова // Журнал инфектологии. – 2017. - №3. – С. 14-24.**

18. Бондаренко, А. Л. Эпидемиологические особенности и многофакторный анализ содержания ИЛ-17А, ИЛ-23, ИЛ-33, ИЛ-35 сыворотки крови у пациентов с эритемной формой в разгаре и реконвалесценции заболевания / А. Л. Бондаренко, В. В. Сапожникова // Материалы IV Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции с международным участием, Сочи, 1-4 ноября 2017 г., С. 36-37.

#### **Список сокращений**

ИКБ – иксодовый клещевой боррелиоз

ИФА - иммуноферментный анализ

ЭКГ - электрокардиография

ИЛ – интерлейкин

Th1 – Т-хелперы 1 типа

Th2 – Т-хелперы 2 типа