

На правах рукописи

САРКСЯН Денис Сосович

**ИКСОДОВЫЙ КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ, ВЫЗВАННЫЙ
BORRELIA MIYAMOTOI – КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ
ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

14.01.09 – Инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2016

Пояснения, список сокращений:

В связи с отсутствием устоявшейся терминологии термины: «ИКБ, вызванный *Borrelia miyamotoi*», «заболевание, вызванное *Borrelia miyamotoi*» и «боррелиоз *miyamotoi*» в тексте прошу рассматривать как синонимы.

Сокращения и термины: «БЛ» (болезнь Лайма), «ББ» (боррелиоз, вызванный *B. burgdorferi sensu lato*), «ЭФБЛ» (эритемная форма болезни Лайма), «ИКБ-ЭФ» (иксодовый клещевой боррелиоз в эритемной форме) в тексте прошу рассматривать как синонимы.

Понимая, что использование русских и латинских слов в одной фразе некорректно, предлагаю рассматривать термин «боррелиоз *miyamotoi* (*миямотои*)» как технический.

Термины «выделение ДНК» и «обнаружение ДНК» прошу рассматривать как синонимы.

Фразе «специфические для *Borrelia miyamotoi* антитела» прошу понимать, как специфические против боррелий – возбудителей возвратных лихорадок.

В тексте автореферата допускается округление цифровых величин до целого значения.

АлАт - аланинаминотрансфераза

АЧТВ – активизированное частичное тромбопластиновое время

ВКЭ - вирусный клещевой энцефалит

ГЛПС – геморрагическая лихорадка с почечным синдромом

ЖЕЛ – жизненная емкость легких

ИГМА – Ижевская государственная медицинская академия

ИКБ - иксодовый клещевой боррелиоз

ИФА - иммуноферментный анализ

КСВ – клиренс свободной воды

ОсМ – осмолярность мочи

ОсП – осмолярность плазмы

ПВ – протромбиновое время

ПФР – почечный функциональный резерв

ПЦР - полимеразная цепная реакция

РИКБ – республиканская инфекционная клиническая больница

ТВ – тромбиновое время

УР – Удмуртская республика.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Род *Borrelia* подразделяется на две подгруппы: 1) возбудителей возвратной лихорадки (*B. recurrentis*, *B. duttoni*, *B. parkeri*, *B. turicatae*, *B. hermsii* и т.д.), встречающихся в зоне субтропического климата и передающихся клещами рода *Ornithodoros* (клещевые возвратные лихорадки), либо платяной вошью - *Pediculus humanus* (вшиные возвратные лихорадки); 2) возбудителей Лайм-боррелиозов (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii* и т.д.), объединенных в единый комплекс *B. burgdorferi sensu lato*, распространенных в странах умеренного климата Северного полушария и передающихся клещами рода *Ixodes*. При этом гомология ДНК у боррелий достигает 40%, что затрудняет межгрупповую серологическую диагностику.

В 1995г. в Японии обнаружили в клещах *I. persulcatus* ДНК нового вида боррелий, названного *B. miyamotoi*. Оказалось, что, несмотря на распространение среди иксодовых клещей, генетически этот микроорганизм принадлежит к группе боррелий – возбудителей возвратных лихорадок. В 2003г. сотрудники ЦНИИ эпидемиологии впервые в мире выявили ДНК *B. miyamotoi* в крови больных безэритемной формой болезни Лайма в г. Ижевске. В последующем было показано ее широкое распространение среди иксодовых клещей на территории Удмуртии и России. С этого момента сложилось впечатление, что нозоформа иксодовый клещевой боррелиоз, или на то время болезнь Лайма, неоднородна и представлена разными по патогенезу и клинике заболеваниями.

На сегодня в мире имеются единичные публикации, посвященные изучаемому заболеванию. В общей сложности в США, Японии и Европе описано чуть более 50 случаев ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*. Большинство наблюдений имели ретроспективный характер, основанный на серологическом изучении банка крови лиц, перенесших неясное лихорадочное состояние, связанное с присасыванием клеща. Проспективных

клинических наблюдений за больными ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, на настоящее время в мире отсутствуют.

И хотя среди ученых продолжаются споры о значении *B. miyamotoi* в патологии человека, поиск больных этой «новой инфекцией» начат во многих странах. ДНК микроорганизма найдена в клещах Франции, Германии, Швеции, Северной Америке, Японии, Казахстане, Польше, Австрии, Словении, Эстонии. Показана высокая инфицированность прокормителей клещей на этих территориях. Описано неблагоприятное течение заболевания (с развитием менингоэнцефалита) у лиц с иммунодефицитными состояниями. Возбудитель получен в чистой культуре (Япония, Голландия, США), изучена нуклеотидная последовательность его линейной хромосомы, разработаны методы ПЦР диагностики и серологической диагностики заболевания.

Изучение этой «новой болезни» - ИКБ, вызванного *B. miyamotoi* продолжено в 2010г. на территории УР, являющейся активным очагом клещевых инфекций. Так республиканский показатель заболеваемости боррелиозом превышает среднефедеративный в 6-8 раз, заклещевленность на территории республики может достигать 50 особей/фл/км, инфицированность клещей боррелиями в отдельные годы составляет 60%. Республика является одним из лидеров по заболеваемости клещевыми инфекциями в стране.

Таким образом, открытие нового возбудителя требует изучения его роли в патологии человека, а описание и систематизация клинической картины, изучение эпидемического процесса, методов диагностики и эффективности терапии ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, на сегодня является актуальной научной задачей.

Цель исследования - Выяснить клинические проявления иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* с учетом эпидемических и патогенетических особенностей для оптимизации диагностики, терапии и профилактики этого заболевания.

Задачи исследования:

1. Выяснить закономерности эпидемиологии иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*;
2. Изучить особенности клинической картины заболевания, вызванного *B. miyamotoi*;
3. Исследовать функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени и почек при этом заболевании;
4. Изучить состояние гемостаза, микроциркуляции, уровень сиаловых кислот и осмотическое давление крови при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*;
5. Выяснить возможности специфической диагностики этого заболевания;
6. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*;
7. Оценить эффективность антибактериальной терапии данного заболевания.

Положения, выносимые на защиту:

1. Заболевание, вызванное *Borrelia miyamotoi*, является неизвестной ранее нозоформой; представляет собой природно-очаговую клещевую инфекцию, имеющую клинико-эпидемиологические отличия от «классической» болезни Лайма.
2. Специфическая диагностика ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, основана на выявлении его ДНК в крови, выделении специфических для возвратных лихорадок антител (анти-GlpQ), обнаружении возбудителя в мазке крови.
3. При использовании антибактериальных препаратов заболевание заканчивается выздоровлением, без использования антибактериальной терапии возможно рецидивирующее течение болезни.

Научная новизна

Описана и систематизирована не известная ранее клиническая картина; представлены новые сведения о функциональном состоянии легких, сердца, печени, почек, системы гемостаза и микроциркуляции при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*. Впервые приведены данные о специфической диагностике боррелиоза *miyamotoi*. Установлены не изученные ранее структура и формы проявления эпидемического процесса, выяснены основные звенья патогенеза этого заболевания.

Практическая значимость

Представлены клинико-эпидемиологические особенности, сведения о диагностике и патогенезе ИКБ, вызванного *Borrelia miyamotoi*, позволяющие отличить это заболевание от других клещевых инфекций.

Разработан и запатентован способ (последовательность действий) диагностики эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза.

Разработан и запатентован способ (последовательность действий) определения инфицированности пациента *Borrelia miyamotoi*.

Обосновано использование антибактериальных препаратов в терапии ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*.

Личный вклад соискателя

Личное участие автора выразилось в определении цели и задач исследования, выборе методов его выполнения, организации и проведении клинического обследования, анализе данных лабораторного и инструментального исследования, анализе проведенного лечения больных, статистической обработке и оценке полученных материалов, обобщении результатов, подготовке публикаций и оформлении диссертации.

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в практику РИКБ г. Ижевска. Материалы работы изложены в информационном письме Министерства Здравоохранения УР «Порядок организации медико-профилактических мероприятий при иксодовом клещевом боррелиозе» (Ижевск, 2013г.) и

информационном письме Министерства Здравоохранения УР «Иксодовые клещевые боррелиозы: ранняя диагностика, лечение, реабилитация» (Ижевск, 2015г.). Материалы диссертации отражены в учебно-методическом пособии для студентов старших курсов медицинских ВУЗов, слушателей ФПК и ПП - «Возвратные лихорадки и болезнь Лайма» (рекомендовано ЦКМС ГБОУ ВПО ИГМА, Ижевск, 2013г.) и используются в учебном процессе на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия». В ходе работы предложены и запатентованы два изобретения – «Способ диагностики эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза» (патент на изобретение № 2490640) и «Способ определения инфицирования пациента вирусом клещевого энцефалита» (патент на изобретение № 2495428).

Публикации

Результаты исследования опубликованы в 54 печатных работах, в том числе 16 - в журналах, рекомендуемых ВАК для публикации основных материалов диссертаций. В зарубежной литературе опубликовано 10 статей и тезисов. В ходе работы предложены и запатентованы два изобретения; оформлено и издано учебное пособие для студентов старших курсов медицинских ВУЗов, слушателей ФПК и ПП; изданы два информационных письма Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики.

Апробация работы

Результаты работы доложены на конференции, посвященной 75-летию кафедры микробиологии ИГМА (Ижевск, 2010г.); 75-летию кафедры дерматовенерологии ИГМА (Ижевск, 2011г.); на 4-й межрегиональной конференции фино-угорских народов (Ижевск, 2010г.); на республиканских конференциях инфекционистов Удмуртии (Ижевск, 2010-11гг.); на 10 Ежегодном Конгрессе детских инфекционистов России (Москва, 2011г.); на 3-4-5 Ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням (Москва, 2011-12-13гг.); на 13 Международном Конгрессе по болезни Лайма и другим клещевым инфекциям (Бостон, США, 2013г.), на 14

Международном Конгрессе по болезни Лайма и другим клещевым инфекциям (Вена, Австрия, 2015г.), на 115 Конгрессе Американского Общества Микробиологов (Новый Орлеан, США, 2015г.).

Апробация работы осуществлена 20.11.2015 г. на совместном заседании кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, кафедры детских инфекций, кафедры микробиологии и вирусологии, кафедры факультетской терапии, кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Структура и объем диссертации

Материал исследования изложен на 281 странице машинописного текста и представлен введением и тремя частями. В тексте 74 рисунка, 57 таблиц, 12 клинических примеров. Список цитируемой литературы включает 159 наименований отечественных и 181 зарубежных источника.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика больных и методы исследования

Работа была выполнена в течение 2010-2015 гг. на базе РИКБ г. Ижевска. За это время обследовано 578 человек, поступивших на стационарное лечение с предварительным диагнозом «Клещевая инфекция?». Из них 103 больных были объединены в основную группу наблюдения (ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*), в качестве группы сравнения были обследованы 83 больных эритемной формой болезни Лайма, группы были однородны по признаку пола, возрасту, тяжести течения заболевания. Критериями для включения в основную группу являлись: присасывание клеща в срок инкубационного периода болезни (35 суток), повышение температуры тела более 37°C, выявление ДНК *B. miyamotoi* методом ПЦР в лейкоцитарной взвеси в первый день госпитализации, отсутствие в крови ДНК *Borrelia burgdorferi* sl; исключение вирусного клещевого энцефалита, анаплазмоза,

эрлихиоза (использованы методы ПЦР и ИФА). Критерии для включения в группу сравнения - присасывание клеща в срок инкубационного периода болезни (35 суток), появление эритемы в месте присасывания клеща в диаметре более 5 см., исключение сопутствующих вирусного клещевого энцефалита, анаплазмоза, эрлихиоза (использованы методы ПЦР и ИФА).

102 больных из 103 человек основной группы перенесли заболевание в безэритемной форме. Среди обследованных больных мужчин было 122 человека (66%), женщин - 64 человека (34%), средний возраст составил $48,6 \pm 17,3$ лет.

Изучение дифференциальной диагностики, коллективного иммунитета и эффективности антибактериальной терапии было произведено ретроспективно.

В работе осуществляли молекулярно – генетическую детекцию ВКЭ, *B. burgdorferi sensu lato*, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophillum*, *E. muris* и *E. chaffeensis*. Для этих целей использовали метод ПЦР в режиме реального времени. Мишенью для амплификации при обнаружении *B. burgdorferi sensu lato*, *B. miyamotoi*, *E. muris* и *E. chaffeensis* являлась 16S РНК, *A. phagocytophillum* – ген *msp2*, ВКЭ – ген *C*.

Для выявления антител к возбудителям ИКБ использовали метод ИФА, наборы реактивов «Боррелиоз-ИФА-IgM» и «Боррелиоз-ИФА-IgG» производство ООО «Омникс» г. Санкт-Петербург. Кроме того, в ходе работы были использованы результаты серологического обследования больных и реконвалесцентов с использованием метода иммунного чипа. В основе метода лежит отдельное определение группоспецифических антител – анти-GlpQ (специфичный маркер группы возвратных лихорадок) и анти-OspC (и др.) – маркера возбудителей группы *B. burgdorferi sensu lato*.

В ходе работы неоднократно пытались выделить чистую культуру возбудителя из крови больных людей. Для этой цели использовали жидкую питательную среду *BSK-H* (США, Япония, Голландия) с последующим контролем роста методом ПЦР и люминесцентной микроскопией.

Бактериоскопию мазка крови производили по стандартной методике с окраской по Романовскому-Гимза.

С целью изучения распространения *B. miyamotoi* было исследовано 765 клещей, отловленных в природе, 329 клещей, снятых с населения, кроме того, были исследованы внутренние органы 104 мелких мышевидных грызунов. Для поимки клещей использовали метод отлова «на флаг», грызуны пойманы с помощью мышеловки-давилки Геро.

В ходе исследования функционального состояния сердечнососудистой системы использовали методы эхокардиографии (аппараты *GE Vivid 7* и *GE Vivid E9*, США) и суточной ЭКГ (аппарат «МЭКГ-НС-02», Россия), были изучены уровень и динамика кардиоспецифических маркеров (Трехкомпонентный Кардиотест «ИммунТех» для определения сердечного тропонина I, изофермента МВ-фракции креатинкиназы и миоглобина ЗАО «АО Юнимед», Россия).

В изучении состояние органов дыхания использовали метод обзорной и прицельной рентгенографии органов грудной клетки и легких (аппарат РУМ-20М, Россия), пневмотахометрии (аппарат «Этон-01, Болгария), реопульмографии («Нейрокартограф РЕО-6М», Россия); исследовали газовый состав крови и кислотно-основное состояние (газоанализатор «*Easy Blood Gas*», США).

Для изучения функционального состояние мочевыводящей системы и печени использовали пробы по оценке фильтрационной и концентрационной функции почек (клиренс эндогенного креатинина, функциональная проба с нагрузкой белком для определения резерва клубочковой фильтрации, клиренс свободной воды, уровень цистатина С), для оценки состояния почечного эндотелия изучали уровень микроальбуминурии (аппарат *HemoCue Albumin 201 System*, Швеция). Для изучения биохимических параметров были использованы автоматические биохимические анализаторы *BS-120* и *BS-200 Mindray* (Китай), реактивы фирмы *Lendman* и *Human*

(Германия). В методах УЗИ и УЗИ-эластометрии применяли аппарат *AIXPLORER SuperSonic* (Франция).

В оценке состояние микроциркуляции использовали метод биоконъюнктивной микроскопии (щелевая лампа ЩО-01, Россия). В ходе работы исследовали АЧТВ, ПВ, ТВ, фибринолитическую активность плазмы, уровень фибриногена, антитромбина-III, плазминогена, Д-димера фибрина, было изучено количество тромбоцитов и их индуцированная ристоцитином агрегация. Исследования выполняли на коагулометре *HUMACLOT DUO* (Германия), ФЭКе СФ-26 (Россия), применяли реактивы «Технология стандарта» и «Ренам» (Россия), *BBInternational* (Великобритания).

Содержание N-ацетилнейраминовой кислоты и ее фракций выполняли с использованием реактивов “Сиалотест-80” фирмы “РЕАХИМ” (Россия). Показатели расчетной и аппаратной осмолярности крови изучали на аппарате “Милиосмометр-криоскоп термоэлектрический МТ-4” (Россия).

Всем пациентам было проведено общепринятое лабораторное исследование согласно стандарту оказания медицинской помощи при иксодовом клещевом боррелиозе (болезни Лайма) – клинический анализ крови, клинический анализ мочи, биохимический анализ крови.

Статистические методы исследования. Использовали пакет прилагаемых к *Microsoft Windows XP* программ - *Microsoft Office Excel* и *Microsoft Office Access*. Статистическую обработку и анализ результатов производили с помощью лицензированных программ «*Statistica 6,0*» и «*SPSS 13,0*», в этой же среде строили графики и диаграммы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Характеристика эпидемического процесса. Средняя инфицированность клещей в природе составила 10%. Боррелиофорность значительно отличалась на различных, порой смежных территориях - значительные цифры (более 20%) зарегистрированы на границе таежной и лесной зон. В наиболее освоенной лесостепной зоне возбудитель встречался реже, инфицированность клеще не превышала 5%. Боррелиофорность клещей от населения достигала 9%.

Помимо клещей, ДНК *B. miyamotoi* была обнаружена во внутренних органах мелких мышевидных грызунов. Инфицированность грызунов в пик численности клещей составила 7%, тогда как глубокой осенью не определялась. По всей видимости, основным резервуаром возбудителя в межэпидемическом периоде являются зимующие клещи; и вероятно, что *B. miyamotoi* не способна к длительной циркуляции в организме грызунов.

Основной путь передачи заболевания - трансмиссивный, реализуемый через присасывание или снятие (повреждение?) клеща. Постулат - «есть болезнь – есть присасывание клеща» был подтвержден у 98% больных. Утверждение «нет присасывание клеща – нет болезни» проверено у 23 больных ГЛПС, 14 ОКИ, 7 ОРЗ и 6 рожей в первый день болезни, отрицавших присасывание клеща - ни в одном случае ДНК *B. miyamotoi* в кровь выявлена не была.

Экспериментальный индекс контагиозности (было организовано проспективное наблюдение за лицами с присасыванием боррелиофорных клещей в анамнезе) составил 8,3%, теоретически рассчитанный – 4,7%. В ходе изучения контагиозности не выявлено случаев субклинического течения болезни.

Изучение многолетней (4 летней) динамики эпидемического процесса при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi* выявило тенденцию к снижению заболеваемости (средний темп прироста - 6,8%). Дальнейший анализ показал,

что многолетняя заболеваемость отражает динамику численности клещей и динамику заболеваемости другими клещевыми инфекциями в Удмуртии.

В ходе анализа сезонности эпидемического процесса установлено, что в течение года заболеваемость представлена кривой с пиком в виде плато в июне и в целом соответствует кривой сезонной заклещевленности с небольшим сдвигом на инкубационный период.

Изучение мест заражения выявило участки с наибольшим лоймопотенциалом. Территориями риска являются наиболее освоенные районы центральной части республики.

Клиническая картина (таблица 1). Инкубационный период в половине случаев составил 10-16 дней, оказавшись более продолжительным, чем при болезни Лайма.

Начальный период удалось выявить у 9% больных, в большинстве случаев он протекал по астеновегетативному типу.

Основным проявлением разгара являлась лихорадка. Как правило, заболевание начиналось с озноба; в течение 6 - 12 часов температура тела достигала максимальных цифр и держалась на уровне фебрильной на протяжении 4 дней. Общий срок повышения температуры тела не превышал 7 дней; ее снижение носило критический характер, реже – ускоренным лизисом.

Почти у 10% больных лихорадка приобретала рецидивирующее течение.

У всех больных лихорадка сочеталась с ознобом, потливостью, головной болью.

Генерализованная лимфаденопатия была обнаружена у 5%, регионарная к месту присасывания клеща у 20% больных, в двух случаях наблюдали умеренные явления лимфангита. Ни в одном случае не выявлено деструктивного течения лимфаденопатии.

Почти у 8% было отмечено непродолжительное и незначительное желтушное окрашивание кожи и слизистых. Менее специфичными

проявлениями болезни оказывались обложенность языка, инъекция сосудов склер, гиперемия плечевого пояса и пастозность лица.

У половины больных наблюдали миалгии, оссалгии, артралгии.

Геморрагический синдром, положительные микроциркуляторные пробы и экзантему встречали у единичных больных.

Status localis (место присасывания клеща) - из 103 больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, типичная для болезни Лайма мигрирующая эритема в месте присасывания обнаружена лишь у одной из них. В двух случаях в месте присасывания клеща формировался экхимоз (кровоподтек). В большинстве случаев место присасывания клеща к моменту поступления в стационар представляло узелок 3-5 мм. в диаметре с участком некроза в центре, покрытый корочкой, по периферии узелок мог быть окружен инфильтратом в диаметре до 10 мм., перифокальная гиперемия не выходила за границы инфильтрата.

Таким образом, клиническая картина ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, имела существенные отличия от клинических проявлений эритемной формы болезни Лайма. В первую очередь это касалось отсутствия эритемы в месте присасывания клеща. Кроме того, имела значение более высокая и продолжительная лихорадка и как следствие интоксикации – более частые слабость, головная боль, миалгии, вегетативная дисфункция. Отличия отмечены и в течение заболеваний – при ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, наблюдались рецидивы лихорадки – проявление не характерное для ЭФБЛ.

Лабораторно-инструментальная диагностика. В ходе клинического анализа крови в разгаре ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, были выявлены склонность к лейкопении, лимфоцитопении, тромбоцитопении, относительному увеличению доли сегментоядерных лейкоцитов, «сдвигу лейкоцитарной формулы влево». Изменение этих же показателей отличало период разгара боррелиоза *miyamotoi* от разгара ИКБ в эритемной форме – при этом заболевании не отмечалось достоверных изменений в содержании форменных элементов крови. В периоде выздоровления происходила

нормализация показателей периферической крови и отличия в этих величинах между двумя заболеваниями исчезали.

В моче почти у каждого пятого наблюдали умеренную протеинурию с полиморфной мочевой симптоматикой. При этом лабораторные изменения мочи в остром периоде заболевания встречали в 3 чаще, чем клинические проявления патологии со стороны почек.

При анализе спинномозговой жидкости у 5 больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, имеющих менингеальные симптомы, ни в одном случае не было обнаружено признаков воспаления.

При исследовании микроциркуляции в конъюнктиве были выявлены внесосудистые изменения - периваскулярный отек, участки пигментации по ходу сосудов. Внутрисосудистые изменения включали сладж-феномен, остановку веноулярного кровотока, формирование эритроцитарных агрегатов. Из сосудистых изменений было отмечено увеличение числа действующих капилляров, появление участков с сетчатой структурой, извитость венул, уменьшение артериовенозного соотношения за счет увеличения диаметра вен.

Изменения, выявленные в системе гемостаза, зачастую имели разнонаправленный характер, затрудняющий единое понимание механизма их возникновения. Так, несмотря на снижение количества тромбоцитов крови, ломкость капилляров в клинико-функциональных пробах практически не менялась, редко наблюдали носовые кровотечения, петехиальную сыпь. Снижение индуцированной ристоцетином агрегации тромбоцитов выявлено у 8%, у 5% агрегационная активность возрастала.

Изменения в коагуляционном гемостазе характеризовались некоторым укорочением АЧТВ, ПТВ и ТВ, уменьшением уровня антитромбина-III, увеличением фибринолитической активности плазмы и концентрации Д-димера фибрина.

Таблица 1

Частота и продолжительность клинических симптомов у обследованных больных

Заболевание	ИКБ, вызванный <i>B. miyamotoi</i>	ЭФБЛ	Уровень значимости различия между группами	ИКБ, вызванный <i>B. miyamotoi</i>	ЭФБЛ	Уровень значимости различия между группами
Число больных	103	83		103	83	
Признаки	Частота, %	Частота, %		Длительность, дни	Длительность, дни	
Эритема в месте присасывания клеща	1	100	< 0.001		3.6 ± 1.2 *	
Температура тела > 38°C	100	16	<0.001	3.9 ± 1.0	2.0 ± 1.1	0.001
Озноб	100	21	<0.001	2.1 ± 0.6	1.1 ± 0.4	<0.001
Потливость	100	21	<0.001	1.7 ± 0.5	1.0	0.001
Головная боль	100	32	<0.001	2.0 ± 0.8	1.3 ± 0.6	0.001
Головокружение	90	5	<0.001	1.6 ± 0.8	1.0	0.5
Слабость	100	55	<0.001	3.0 ± 0.9	1.9 ± 1.1	<0.001
Миалгия, артралгия	58	3	<0.001	1.8 ± 0.8	2.0	1
Боли (болезненность) в животе	20	8	0.14	1.1 ± 1.3	1.3 ± 0.6	0.4
Ощущение сухости во рту	82	13	<0.001	1.4 ± 0.5	1.2 ± 0.5	0.4
Желтушное окрашивание кожи	7	0	0.09	2.6 ± 0.9		
Инъекции сосудов склер	49	0	<0.001	1.5 ± 0.5		
Обложенный язык	60	11	<0.001	1.9 ± 0.7	2.0 ± 0.8	1
Кашель	25	0	<0.001	2.2 ± 0.9		
Аускультативные изменения в легких	20	0	0.004	1.2 ± 0.4		
Ощущение першения в горле	40	0	<0.001	1.4 ± 0.8		
Тошнота	66	8	<0.001	1.6 ± 0.6	1.3 ± 0.6	0.6
Рвота	32	3	<0.001	1.5 ± 0.6	1.0	1
Икота	20	0	0.004	1.1 ± 0.3		
Нарушение зрения («туман» и др.)	22	0	0.002	1.0		

Ригидность мышц затылка	5	0	0.07	2.0 ± 0.7		
Положительный симптом Кернига и/или Брудзинского	4	0	0.5	2.0 ± 0.0		
Кардиалгия в покое	14	0	0.02	2.7 ± 1.3		
Одышка	10	0	0.07	2.4 ± 1.1		
Цианоз	10	0	0.07	1.8 ± 0.9		
Тахикардия	93	2	<0.001	2.8 ± 2.2		
Положительная проба «щипка»	10	0	0.07	1.3 ± 0.3		
Носовое кровотечение	4	0	0.5	1.0		
Диарея	10	3	0.1	1.6 ± 0.9	1.0	1
Положительный симптом Пастернацкого (поколачивания)	8	3	0.38	1.0	1.0	1
Олигоурия, менее 0,7 л/сутки	18	0	0.009	1.2 ± 0.4		
Региональный лимфаденит	20	29	0.45	4.4 ± 2.5	3.1 ± 1.4	0.2

Примечание: * Указано среднее значение ± стандартное отклонение.

В итоге, выявленные изменения можно объединить в два признака – изолированную тромбоцитопению и ДВС-синдром в фазе гиперкоагуляции с активацией фибринолиза. При этом, нарушения микроциркуляции вероятнее всего носили вторичный характер, возникая следом за сосудисто-тромбоцитарными и коагуляционными изменениями.

Обмен сиаловых кислот. Не обнаружено достоверных изменений в метаболизме N-ацетилнейраминовой кислоты и ее фракций, другими словами, выявленные микроциркуляторные нарушения при изучаемом заболевании не связаны с изменениями метаболизма сиаловых кислот.

Осмотическое давление крови. Так же не найдено достоверных изменений в осмотическом давлении крови при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*.

Системные проявления болезни. Клинико-инструментальные изменения в органах дыхания при боррелиозе *miyamotoi* можно объединить в два синдрома – катаральный (7 случаев с клинико-рентгенологическими проявлениями отека легких, 4 больных с клиническими проявлениями острого бронхита) и внебольничную пневмонию (7 больных).

Методом пневмотахометрии у 16% больных было выявлено умеренное снижение вентиляции по обструктивному типу с преимущественным нарушением проходимости мелких бронхов. При этом во всех случаях рентгенологически обнаруживали отек легких, выявлена обратная зависимость между тестом Тиффно и тяжестью отека легких (при использовании бальной оценке тяжести отека легких). Изменение ЖЕЛ обнаружено не было. Методом реопульмонографии в 22% выявлен т.н. дистонический тип кривой, характеризующийся функционально противоположным состоянием на разных уровнях артериального русла. Наблюдали умеренное снижение кровенаполнения органа; снижение тонуса крупных сосудов распределения; повышение тонуса мелких сосудов сопротивления и, наконец, затруднение венозного оттока. При изучении газового состава крови в большинстве случаев (30%) находили

компенсированный метаболический ацидоз, реже - сочетание метаболического ацидоза и дыхательного алкалоза (12%).

Состояние органов дыхания при ИКБ вызванном, *B. miyamotoi*, существенно отличалось от состояния легких при ЭФБЛ – при этом заболевании не находили клинических проявлений поражения органов дыхания, достоверно не изменялась функция внешнего дыхания и показатели реопульмографии.

Поражение сердечнососудистой системы было представлено доброкачественной инфекционной кардиопатией – 15% больных. У каждого десятого больного были отмечены признаки миокардита, принимавшего более затяжное и клинически менее благоприятное течение. Методом эхокардиографии у 25% больных выявлено нарушение диастолического наполнения левого желудочка – наиболее энергетически затратной фазы сердечного цикла. Эхокардиографические признаки сердечной недостаточности наблюдали лишь при возникновении миокардита, при этом изменения внутрисердечной гемодинамики и наблюдаемая асинхрония в сокращении предсердий, вероятно, являлись следствием диастолической дисфункции левого желудочка.

Важной эхокардиографической особенностью изучаемого заболевания (в отличие от болезни Лайма) явилось снижение показателей кровоснабжения и интрамурального градиента миокарда.

У 70% обнаружены неспецифические нарушения автоматизма и проводимости. Безусловно, часть из них имела первичную природу, но большая возникла на фоне электрической нестабильности миокарда, возникшей вследствие основного заболевания.

Отметим, что при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, почти в пять раз чаще встречали клинико-функциональные изменения сердца чем при ЭФБЛ, кроме того, появлялись не типичные для ЭФБЛ изменения кровоснабжения миокарда и как следствие - изменения величины интрамурального градиента.

Поражение печени при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, можно расценить как острый гепатит в большинстве имевший субклиническое или безжелтушное течение. Так у 30% больных наблюдали повышение уровня АлАт, в 7 случаях это повышение сочеталось с гипербилирубинемией за счет прямой фракции. Методами УЗИ и УЗИ-эластометрией каких-либо закономерностей выявить не удалось.

Биохимические изменения состояния печени достоверно чаще встречали у больных в основной группе, чем при ЭФБЛ. При этом т.н. «Лайм-гепатит» широко известное для иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма) состояние. По всей видимости, этот гепатит в первую очередь имеет место при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, а его роль при болезни Лайма переоценена.

Доброкачественная нефропатия возникала у 30% больных и лишь у 10% сочеталась с проявлениями ОПН. Не найдено характерных изменений при УЗИ исследовании почек.

Лабораторные изменения мочи включали полиморфный мочево́й синдром в виде умеренной лейкоцитурии, эритроцитурии. Протеинурия не превышала 1,0 г/л, регистрировали единичные цилиндры. У 10% больных находили увеличение уровня мочевины, креатинина и цистатина С сыворотки, снижение скорости клубочковой фильтрации, снижение резерва клубочковой фильтрации, снижение концентрационной функции почек (клиренса свободной воды).

Почечную недостаточность заметно чаще наблюдали при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, чем при ЭФБЛ. Более достоверными отличия оказались для показателей клубочковой фильтрации, чем для величины КСВ.

Проявления гастроэнтерита (сочетание рвоты с диареей) наблюдали у 4% обследованных. Колитических проявлений не находили.

Менингеальный синдром был обнаружен у 5% больных, что при отсутствии плеоцитоза расценивалось как менингизм, у 2% больных наблюдали признаки инфекционного делирия.

Течение болезни. В большинстве случаев фебрильная лихорадка, сохранялась в течение 3-4 дней с последующим критическим снижением и улучшением состояния. Продолжительность лихорадки не превышала 10 дней.

У 8 из 103 обследованных продолжительность лихорадки превышала 10 дней, температурная кривая носила рецидивирующий (возвратный или волнообразный) характер. Возвратный тип лихорадки наблюдали у 6 человек, из них у 4 отмечали двух волновой характер лихорадочной кривой, у двух – трех волновой. У двух больных волнообразный тип лихорадки не позволил выявить конкретное число периодов – для таких случаев, вероятнее всего, правильнее использовать термин затяжное течение заболевания. У всех больных рецидивы возникали до начала антибиотикотерапии. В целом, клиническая картина рецидивов не имела достоверных отличий от проявлений первой волны лихорадки. В большинстве, при рецидивирующем течении заболевания не отмечали поражение внутренних органов. Антибактериальная терапия оказалась эффективной во всех случаях - наблюдалось критическое снижение температуры тела и улучшение самочувствия в течение последующих 3 дней.

Клиническая классификация. Предлагаемая классификация учитывает клинический полиморфизм, особенности течения и тяжести течения, наличие осложнений. Возможно, в дальнейшем, по мере широкого ознакомления с этой «новой» болезнью она будет упрощена.

Итак, в типичном случае заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, лежит синдром лихорадки и как следствие проявления интоксикации – головная боль, слабость, миалгии, рвота и др. Возможны лимфаденопатия, обложенный язык, нарушение сна, сегментарная гиперемия плечевого пояса. Из лабораторных данных типичны – тромбоцитопения, лейкопения с относительным лимфоцитозом. В ряде случаев, по невыясненным до конца причинам, в патологический процесс вовлекаются внутренние органы – легкие, печень, почки, сердце - проявления поражения которых, могут

доминировать, затрудняя клиническую диагностику «клещевой инфекции» и являясь причиной диагностической ошибки. Проявления такого полиморфизма заложены в обозначении клинических форм заболевания.

В настоящее время отсутствуют общепринятые критерии *тяжести течения* ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, поэтому в работе использованы критерии тяжести течения локализованной формы болезни Лайма («Медико-экономические стандарты оказания помощи больным болезнью Лайма в УР» 2009г.) с изменениями. Критериями легкой степени тяжести ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, являлись повышение температуры тела до 38°C сроком до 3 дней; средней степени тяжести – повышение температуры тела до 39,5°C в течение 5 дней, появление осложнений в виде кардиопатии, гепатита, пневмонии, обострения сопутствующей патологии; тяжелого течения болезни – повышения температуры тела более 39,5°C более 5 дней, возникновение инфекционно-токсического шока, отека легких, миокардита, расстройства сознания (психоза). Частота легкого течения заболевания составила 10%, среднетяжелого – 76%, тяжелого – 14%.

В большинстве случаев течение заболевания сопровождалось одноволновым повышением температуры тела сроком до 10 дней. В ряде случаев возникали рецидивы лихорадки (6% больных), а в ряде случаев волнообразная лихорадка сохранялась более 10 дней, заболевание при этом принимало затяжное течение (3% больных). Эта особенность течения болезни также учтена в предлагаемой классификации.

Осложнения болезни. Из угрожающих жизни осложнений у больных регистрировали инфекционно-токсический шок (4% больных) и отек легких (2% больных). Стоит указать, что патогенетическая терапия этих осложнений была эффективной, летальных исходов не наблюдали.

В качестве другой группы осложнений рассматривали состояния, требующие специальной терапии и последующего наблюдения. К ним отнесены поражение сердца (инфекционная кардиопатия – 16%, миокардит –

10% больных), легких (пневмония – 8% больных), печени (желтушный вариант гепатита – 7%) и психозы (2% больных).

Инфекционный процесс зачастую является провоцирующим фактором в обострении сопутствующей хронической патологии. Анализ течения ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, указывает, что в большинстве случаев активность сопутствующей патологии не менялась за время болезни. С другой стороны, при наличии хронической патологии в т.н. органах мишенях - печени, почках, органах дыхания, происходило ее обострение, что так же нашло отражение в предлагаемой классификации.

Стоит указать, что наблюдались сочетанные осложнения (пневмония с кардиопатией, миокардит с психозом, инфекционно-токсический шок с обострением хронического пиелонефрита и т.д.)

Общая частота осложненного течения составила 33%.

Исходы. Прогноз. Прогноз при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, благоприятный. Большинство больных выписывали в состоянии выздоровления. Больных с рецидивирующим течением после завершения курса антибактериальной терапии так же выписывали здоровыми. Возникавшие пневмония, нефропатия, обострения сопутствующей патологии, миокардит протекали циклично с последующим выздоровлением. Уровень антител (ИФА) прогрессивно снижался в течение года, у большей части лиц антитела не определялись уже через 12 мес. Методом иммунного чипа выявлена более длительная циркуляция специфических антител (3 года). В ходе наблюдения за реконвалесцентами (последующие 3 года) не было обнаружено связанной с перенесенным заболеванием патологии.

Отдельно изучено состояние здоровья у 12 человек, перенесших ИКБ вызванный *B. miyamotoi*, в 2003г. (возбудитель идентифицирован в лейкоцитарной взвеси больных методом ПЦР сотрудниками ЦНИИ эпидемиологии в 2003г.). Все больные перенесли безэритемную форму болезни, выписаны в удовлетворительном состоянии. В течении

последующих 7 лет каких-либо проявлений болезни не отмечено, антител к боррелиям методом ИФА не выявлено.

Изучение состояния здоровья реконвалесцентов как ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, так и ЭФБЛ продолжается (в т.ч. с использованием функциональных методов) и не исключено, что по мере накопления материала в этот раздел могут быть внесены поправки.

Результаты молекулярно-генетической детекции возбудителя. У 76% больных ДНК *B. miyamotoi* была выявлена в крови в течение одного дня, у 21% – в течение 2 дней и у 3% в течение 3 дней. Методика ПЦР, использованная в работе не позволяла прямо определять концентрацию ДНК в крови. Этот показатель анализировали косвенно по т.н. «номеру цикла» - СТ. Не выявлено корреляции между продолжительностью заболевания и величиной СТ. В итоге, речь идет лишь о следующей тенденции – если у больного выявлена ДНК *B. miyamotoi* в крови, то вероятность ее исчезновения через 24 часа составит более 80%. Причина столь быстрого исчезновения возбудителя из крови не ясна.

Несмотря на многочисленные попытки, ни в одном случае не была выявлена ДНК *B. miyamotoi* в моче и спинномозговой жидкости больных.

Исследование кожного биоптата - у 17 человек с ЭФБЛ была произведена биопсия периферического участка эритемы с последующим исследованием полученной взвеси методом ПЦР. Ни в одном случае не была выявлена ДНК *B. miyamotoi*. При этом почти в половине случаев в биоптате эритемы была обнаружена ДНК *B. burgdorferi s.l.*

Изучение антительного ответа. У половины больных наблюдали сероконверсию антител в классической ИФА. Методика ИФА оказывалась чуть более чувствительной при ИКБ в эритемной форме, чем при боррелиозе *miyamotoi* (у реконвалесцентов по IgG).

*Перспективы серологической диагностики ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*.* Известно, что противоборрелиозные антитела, выявляемые в ИФА, не обладают групповой специфичностью и не позволяют

дифференцировать различные виды боррелиозов. Кроме того, боррелии являются слабыми индукторами антителообразования, что объясняет низкую чувствительность ИФА. Диагностика методом ПЦР оказывается эффективной лишь в первые 3 дня болезни. Другими словами, специфическое подтверждение диагноза при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, в современных условиях требует доработки. Поэтому сотрудниками ЦНИИ эпидемиологии в 2012г. для серологической диагностики боррелиоза *miyamotoi* был предложен метод иммунного чипа, в основе которого лежит раздельное определение группоспецифических антител – анти-*GlpQ* (специфичный маркер группы возвратных лихорадок) и анти-*OspC* (и др.) – маркер *B. burgdorferi sensu lato*. Этот метод был апробирован в 2012-15 гг. на материале, полученном в т.ч. в ходе данного исследования. Предварительные результаты показали высокую чувствительность метода – вероятность обнаружения анти-*GlpQ IgM* в разгаре боррелиоза *miyamotoi* превышала 80%, анти-*GlpQ IgG* – 50%. Кроме того, метод иммунного чипа убедительно продемонстрировал высокую специфичность – течение ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, сопровождалось накоплением специфических антител, не обнаруживаемых при эритемной форме ИКБ, сифилисе и лептоспирозе.

Бактериологический метод. Микроскопия мазка крови - возбудитель был обнаружен в виде единичного окрашенного спиралевидного микроорганизма длиной около 20 мкм., диаметром – 0,2 мкм.

Выделение культуры возбудителя из крови - несмотря на многочисленные попытки, не удалось получить чистую культуру возбудителя. ДНК *B. miyamotoi* в меняющейся концентрации сохранялась в питательной среде продолжительное время (более 3 мес.), на протяжении этого срока в среде при микроскопии обнаруживали единичные жизнеспособные особи, но зафиксировать результат не удалось.

*Дифференциальная диагностика ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, с эритемной локализованной формой болезни Лайма, лихорадочной формой клещевого энцефалита, геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (таблица 2).* В ходе работы ретроспективно анализировали проявления первых четырех дней заболеваний при их среднетяжелом течении. В итоге - клиническая картина ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, существенно отличалась от проявлений эритемной формы ИКБ. В первую очередь это касалось отсутствия эритемы и наличия симптомов интоксикации, затрудняющих дифференциальную диагностику боррелиоза *miyamotoi* от лихорадочной формы КЭ и ГЛПС. При этом если в сравнении с ГЛПС, при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, весьма специфичными являлись эпидемиологические данные, то клинико-эпидемиологических проявлений, позволяющих убедительно отличить это заболевание от лихорадочной формы КЭ, выявлено не было.

Более информативным оказалось сочетание клинико-лабораторных симптомов. Так одновременное сочетание лейкопении, лимфоцитопении и увеличение уровня АлАт оказалось более чувствительным признаком для ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, чем лихорадочной формы КЭ. Сочетание лейкопении, лимфоцитопении, отсутствие эритроцитоза отличало изучаемое заболевание от ГЛПС. Из возможных сочетаний клинических симптомов отметим более чувствительную для боррелиоза *miyamotoi*, по сравнению с ГЛПС комбинацию – наличие присасывания клеща в анамнезе и миалгий при одновременном отсутствии вздутия живота, нарушения зрения, сухости во рту и положительных микроциркуляторных проб. Возможных клинических сочетаний, отличающих заболевание, вызванное *B. miyamotoi*, от лихорадочной формы КЭ обнаружено не было.

Таблица 2

Чувствительность и специфичность основных клинико-лабораторных проявлений болезни (четыре дня от начала)

	ИКБ, вызванный <i>V. miyamotoi</i>		Клещевой энцефалит		ГЛПС		ИКБ в ранней локализованной форме	
	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>Se</i>	<i>Sp</i>	<i>Se</i>	<i>Sp</i>
Контакт с клещом (<35 дн.)	1	0,3	1	0,3	0,08*	0	1	0,3
Своевременность обращения за мед. помощью (<1 дня)	0,6	0,34	0,88	0,44	0,92	0,42	0,16	0,2
Расхождение диагноза при поступлении	1	0	0,08*	0,6*	0,2*	0,8*	0*	0,57*
Эритема в месте присасывания клеща	0	0,66	0	0,66	0	0,66	1*	1*
Температура тела более 38°C	1	0,32	0,96	0,32	1,0	0,32	0,04*	0*
Абсолютная тахикардия	0,08	0,84	0,19	0,86	0,32	0,92	0*	0,81*
Относительная брадикардия	0	0,96	0,08	0,98	0,04	0,97	0	0,96
Гипотония	0,04	0,85	0,16	0,88	0,28	0,92	0	0,82
Озноб	1	0,38	0,8	0,32	0,92	0,36	0,12*	0,1*
Потливость	1	0,5	0,84	0,45	0,64	0,38*	0*	0,17
Головная боль	1	0,41	1	0,41	0,76	0,33	0*	0,12*
Гиперестезия	0,08	0,86	0,36	0,96	0,04	0,85	0	0,84
Слабость	1	0,28	1	0,28	1	0,28	0,16*	0*
Нарушение зрения	0,08	0,76	0,04	0,74	0,68*	0,06*	0	0,74
Ощущение сухости во рту	0,2	0,7	0,12	0,68	0,76*	0,92*	0	0,64
Обложенность языка	0,28	0,78	0,44	0,64	0,2	0,76	0*	0,69
Энантема	0,08	0,89	0,12	0,88	0,28	0,93	0	0,84
Аускультативные изменения в легких	0,12	0,6	0,08	0,85	0,32	0,93	0	0,82
Затруднение дыхания	0	0,89	0,04	0,9	0,28*	0,68	0	0,92
Гиперемия плечевого пояса	0,24	0,69	0,16	0,84	0,76*	0,86*	0*	0,61*
Инъекция склер	0,24	0,66	0,16	0,64	0,84*	0,86	0*	0,58*
Желтуха (субиктеричность)	0,12	0,97	0,04	0,94	0,04	0,94	0	0,93

Рвота	0,16	0,82	0,24	0,85	0,28	0,86	0	0,77
Диарея	0,12	0,86	0,12	0,86	0,24	0,9	0,04	0,84
Боли в животе	0,08	0,88	0,12	0,89	0,24	0,93	0	0,85
Вздутие живота	0	0,86	0,04	0,88	0,36*	0,98	0	0,86
Боли в пояснице	0,12	0,9	0	0,86	0,28	0,96	0	0,86
(+) с-м сотрясения	0,04	0,88	0	0,86	0,36*	0,98	0	0,88
(+) микроциркуляторные пробы	0,04	0,89	0	0,88	0,32*	0,98	0	0,88
Миалгии (артралгии, оссалгии)	0,44	0,54	0,36	0,58	0,2	0,86	0*	0,8
Эритроциты более 5*10 ¹²	0,16	0,72	0,08	0,76	0,56*	0,92	0	0,73
Лейкоциты менее 4 * 10 ⁹	0,2	0,97	0,04	0,92	0,04	0,92	0	0,9
Лимфоциты менее 10 %	0,12	1	0	0,96	0	0,96	0	0,96
АлАт более 42 ЕД	0,24	0,96	0,04	0,89	0,08	0,9	0*	0,88
Тромбоциты менее 150 *10 ⁹	0,76	0,72	0*	0,46	0,84	0,74	0*	0,46*
Белок мочи более 100 мг	0,32	0,76	0,12	0,74	0,56	0,85	0*	0,66
Удельный вес мочи более 1025 гр	0,08	0,73	0,04	0,72	0,76*	0,96	0	0,7
Эритроциты в моче более 3	0,12	0,89	0,04	0,86	0,28	0,94	0	0,85
Лейкоциты в моче более 6	0,2	0,86	0,08	0,82	0,32	0,9	0	0,8

Примечание: *Se* – чувствительность, *Sp* – специфичность.

*- отличия от ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, со значимостью < 0,05.

Эффективность антибактериальной терапии (таблица 3). Для статистической обработки оказались пригодными факты использования доксициклина (100 мг. 2 раза в сутки *per os* 10 дней), цефтриаксона (2.0 гр. один в сутки в/в 10 дней) и сочетание доксициклина и цефтриаксона. В качестве критериев эффективности выступали продолжительность лихорадки, наличие ее рецидивов и появление осложнений.

В итоге оказалось, что антибактериальная терапия не влияет на продолжительность лихорадки при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*. При этом без использования антибиотиков в лечении, возрастает вероятность рецидивирующего течения болезни, а использование антибактериальных препаратов предупреждает возникновение рецидивов. Вероятность появления осложнений не зависит от использования антибактериальных препаратов.

*Реакции обострения Яриша-Гексгеймера в терапии заболевания, вызванного *Borrelia miyamotoi*.* Известно, что для возвратных боррелиозных лихорадок характерна высокая концентрация возбудителя в крови. Это порождает особенность в лечении болезни – т.н. реакцию обострения, возникающую при использовании бактерицидных антибактериальных препаратов и заключающейся в кратковременном, связанном (условно) с лизисом бактерий, ухудшении состояния. В работе реакция обострения наблюдалась у 8% больных. У всех этих больных использовали парентеральный путь введения препаратов. У всех больных а/б препараты вводили не позднее 48 часов от начала болезни. В двух случаях до начала антибиотикотерапии был использован в/в преднизолон, что не предупредило возникновение реакции обострения.

Отметим, что не было отмечено влияния доксициклина (бактериостатического антибиотика) на предупреждение реакции обострения в случае его сочетанного использования с цефтриаксоном (бактерицидный антибактериальный препарат).

Таблица 3
Результаты оценки эффективности антибактериальной терапии при ИКБ,
вызванном *B. miyamotoi*

	Без а/б терапии (7 чел.)	Использование а/б (в целом) (76 чел.)	Доксициклин (59 чел.)	Цефтриаксон (11 чел.)	Доксициклин + цефтриаксон (6 чел.)
Продолжительность лихорадки (дней)	4[3-4]	3[2-4]	3[2-4]	3[2-3]	3,5[2-4]
<i>Достоверность отличий между группами*</i>	0,33		0,34	0,22	0,72
Наличие рецидивов лихорадки (%) – с учетом рецидивирующего течения болезни	53%	0	0	0	0
<i>Достоверность отличий между группами*</i>	<0,001		<0,001	0,07	0,04
Наличие осложнений (%)	14%	21%	22%	27%	0
<i>Достоверность отличий между группами*</i>	1,0		1,0	1,0	1,0

*Примечание: * - между группой «Без а/б терапии» и другой группой.*

Анализ факторов риска. В ходе исследования не обнаружена связь между продолжительностью инкубационного периода и особенностями в течении болезни, не получено отличий в распределении основных признаков заболевания (высота и продолжительность лихорадки, уровень АлАт, количество тромбоцитов крови) в зависимости от половой принадлежности, возраста и массы тела больных.

Так же не обнаружено достоверных отличий между объединяющими клиническими признаками (высота и продолжительность лихорадки,

тромбоцитопения, лейкопения, лимфоцитопения, величина СОЭ) в выделенных ранее клинических формах (группах) заболевания. Так же отсутствовала связь между этими величинами в целом. Можно лишь говорить о тенденции – при наличии симптомов гастроэнтерита имела более высокая, но кратковременная лихорадка, а в случае развития миокардита повышение температуры имело большую продолжительность (либо при большей продолжительности лихорадки возрастала вероятность возникновения миокардита).

При анализе лабораторно-инструментальных данных была отмечена зависимость между содержанием факторов коагуляционного гемостаза и рядом величин, характеризующих органную дисфункцию. Так выявлена прямая средней силы связь между величинами АЧТВ, ПВ, ТВ, уровнем Д-димера фибрина и показателями кровоснабжения миокарда. В свою очередь показатели, характеризующие кровоснабжение миокарда были прямо связаны с отношением Е/А – основной характеристики диастолической функции сердца. Кроме того, выявлена обратная связь между изменениями в коагуляционном гемостазе и величиной КСВ характеризующей осморегулирующую функцию почек.

Отметим, что не обнаружено линейного влияния, каких-либо факторов на продолжительность и высоту лихорадки, показатели внешнего дыхания, величину АлАт и уровень мочевины.

Так же не выявлено линейной зависимости между т.н. «номером цикла» СТ (величиной в ПЦР косвенно характеризующей концентрацию возбудителя в крови) и каким-либо клиническим проявлением болезни.

Заключение. Основной вопрос, оставшийся без ответа в ходе данной работы – «Какова причина столь быстрого исчезновения возбудителя из крови»? В большинстве случаев ДНК *Borrelia miyamotoi* в высокой концентрации обнаруживалась в плазме лишь в течение суток, бесследно исчезая через 24 часа. Очевидно, что специфические факторы иммунитета за столь короткое время появиться не могли и остается предполагать либо

действие факторов неспецифической резистентности (например, фагоцитоза), либо несоответствие каких-то параметров крови (среды обитания) потребностям микроорганизма. Учитывая способность *Borrelia miyamotoi* к ингибированию СЗ фракции комплимента, второе положение кажется более вероятным. Полагая, что местом естественного обитания возбудителей возвратных лихорадок являются аргасовые клещи, а пребывание их в иксодовых клещах является следствием относительно недавней мутации, можно представить, что адаптация *Borrelia miyamotoi* к «новой среде обитания» - организму человека пока не завершена.

Итак, представим, что боррелия, попав с током слюны клеща в дерму, размножается в т.н. входных воротах (первичном аффикте? макрофагах?) в течение инкубационного периода. Достигнув необходимого количества, возбудитель преодолевает гистогематический барьер, устремляется в кровь и не находя необходимых там условий для дальнейшего процветания быстро погибает. В ходе работы показано, что заболевание сопровождается массивной, но непродолжительной бактериемией; возможно, интенсивное разрушение микроорганизмов в крови и запускает цепь патогенетических событий, проявляющихся кратковременными и компенсированными сдвигами в системе гемостаза. Выделяемые при распаде микроорганизма БАВ (как вариант - липопроотеиды наружной оболочки - *Vmp*) инициируют высвобождение макрофагами провоспалительных цитокинов, которые в свою очередь могут вызывать лихорадку, повреждать эндотелий, активизировать тромбоциты, оказывать влияние на коагуляционный каскад.

Наблюдаемое в итоге нарушение микроциркуляции приводит к динамическим нарушениям кровоснабжения отдельных органов, итогом которых может стать их вторичное повреждение.

Кроме того, по данным литературы известно, что под влиянием антител вокруг множества боррелий-возбудителей КВЛ и ВВЛ формируются агрегаты из эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, что нарушает микроциркуляцию и приводит к органным повреждениям – «клубки

спирохет закупоривают мелкие сосуды». При этом в эксперименте к спирохетам активно прилипают не только эритроциты, но и бактериальные взвеси (например, взвесь кишечной палочки) и механизм этого феномена до конца не изучен. Возможно, что схожие нарушения кровоснабжения отдельных органов имеют место и при изучаемом заболевании.

Обсуждая возможные механизмы формирования легочных нарушений, укажем, что отек легких и обструкция мелких и средних бронхов укладывается в теоретическую патогенетическую модель возвратных лихорадок (системной воспалительной реакции): высокая бактериемия, сопровождаемая интенсивным разрушением клеток, эндотелиальная дисфункция, плазморея, интерстициальный отек, отек слизистой бронхиального дерева, формирование перибронхиальных инфильтратов могут привести к пассивному сужению просвета воздухоносных путей. Возможно, что продукты воспаления (распада боррелий?) приводят к повреждению эндотелия, последующему увеличению его проницаемости; возникающий следом интерстициальный отек ведет к увеличению расстояния диффузии и затруднению транспорта кислорода, как в легких через альвеолярно-капиллярную мембрану - гипоксемия на фоне значительного альвеолярно-капиллярного градиента, так и в тканях через эндотелий микроциркуляторного русла - снижение венозно-капиллярной разницы O_2 .

В условиях дефицита кислорода возрастает роль анаэробного гликолиза, в результате чего увеличивается количество молочной кислоты в плазме. Дополнительным показателем нарушения тканевого дыхания и накопления нелетучих кислот является увеличение дефицита анионов и дефицита оснований.

Легочная гипертензия, объясняемая либо альвеолярной гиповентиляцией, либо гемоконцентрацией и выявляемая методом реопульмонографии косвенно доказывает эту концепцию.

Интересно возможное объяснение механизма возникновения пневмоний в дебюте боррелиоза *miyamotoi* (4 пневмонии из 7 зарегистрированных возникли на 1-3 день болезни). Известно, что микроциркуляторная система легких является своеобразным механическим фильтром, удаляющим различного рода эмболы (нити фибрина, клетки слущенного эндотелия, конгломераты бактериальных клеток и т.д.), образующиеся или появляющиеся в капиллярах большого круга и поступающие в венозную систему. Логично предположить, что боррелии, попавшие в ткани организма со слюной клеща, начинают свою миграцию по сосудам именно с венозной системы, затем фиксируются капиллярами легких и именно в них формируют первый «метастатический очаг».

Патогенез нарушений в миокарде можно представить следующим образом - изменения внутрисердечной гемодинамики и наблюдаемая асинхрония в сокращении предсердий является следствием диастолической дисфункции левого желудочка. Как известно, диастола желудочка – активный процесс, предполагающий активное сокращение специальным образом закрученных кардиомиоцитов. При этом в нормальных условиях, почти 75% объема крови, поступающей в желудочек, затекает пассивно за счет разряжения, создаваемого изменяющейся формой сердца. При возникновении диастолической дисфункции возрастает роль активной подачи крови предсердиями, увеличивается нагрузка на эту камеру. Вероятно, именно повышение нагрузки сопротивлением на предсердия и как следствие стремление последних к переходу от физиологической эллипсоидной модели в сторону сферической ведет к изменениям в их работе.

Важной особенностью боррелиоза *miyamotoi* явилось снижение показателей кровоснабжения и интрамурального градиента миокарда. Возможно, что именно динамические нарушения кровоснабжения сердечной мышцы запускают цепь дальнейших патогенетических событий – увеличение жесткости ЛЖ, снижение интрамурального градиента миокарда, как

следствие – снижение активной релаксации ЛЖ в диастолу, т.е. формирование диастолической дисфункции. При этом механизм формирования систолической дисфункции остается неясен. Кажется маловероятным, прямое повреждение ткани сердца боррелиями, скорее речь идет о количественных изменениях, возникших на преморбидном фоне, либо являющихся следствием эволюции патогенных свойств возбудителя.

Так же неясна первопричина диффузной ишемизации миокарда. Можно лишь предполагать индуцированную *B. miyamotoi* дисфункцию эндотелия с последующим повышением проницаемости МЦР, интерстициальным отеком, сдавлением муфтами трансудата магистрального русла с дальнейшим снижением объемной скорости кровотока.

Полученные данные указывают на возможность повреждения при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi* как клубочков, так и канальцевого аппарата почек. По всей видимости, в основе патогенеза ренальных дисфункций лежит прямое либо опосредованное через систему иммунной защиты боррелий-индуцированное повреждение эндотелия (в том числе сосудистого клубочка) с последующей активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и тромбоцитопенией. В результате выраженной активации и агрегации тромбоцитов наступает микротромбирование МЦР, динамические нарушения кровоснабжения паренхимы почек, повреждение мембраны сосудистого клубочка с нарушением образования первичной мочи в отдельных нефронах. Как следствие указанных нарушений явились регистрируемая у больных микроальбуминурия и протеинурия, увеличение уровня Д-димера фибрина, увеличение отношения альбумины мочи/креатинин мочи.

Вероятно, что нарушения канальцевых функций (функции осмотического концентрирования) являются вторичными на фоне уменьшения числа действующих нефронов. В этом случае происходит загрузка дистальных отделов функционирующих нефронов осмотически активными веществами, что снижает способность почек всасывать воду даже при увеличенной продукции антидиуретического гормона. Возможно,

дополнительным отрицательным фактором является предполагаемая (по крайней мере, не исключаемая патогенетической моделью ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*) ишемизация паренхимы почки, приводящая к энергетическому истощению эпителия канальцев.

Патогенез рецидивирующего течения еще менее понятен, хотя, применяя известные генетические и иммунологические особенности патогенеза возвратных лихорадок к ИКБ, вызванному *B. miyamotoi*, можно предположить, что в основе рецидивирующего течения при этой инфекции лежит изменение антигенных свойств возбудителя в ходе инфекционного процесса, ускользание его из-под иммунного надзора. При возникновении нового «удачного» сероварианта, происходит последующее накопление его в крови с формированием второй волны бактериемии и повторным повышением температуры тела. Возможным подтверждением этому является обнаружение ДНК *B. miyamotoi* на фоне циркуляции противоборрелиозных IgM (трое больных). Накопление антител к менее антигенным, но более консервативным белкам ведет к снижению уровня бактериемии в каждую последующую волну, что в итоге должно привести к эрадикации возбудителя.

В заключении укажем, что основными положениями, доказывающими роль *B. miyamotoi* в патологии человека и нозологическую обособленность описываемого заболевания являются: ДНК *B. miyamotoi* выявляется в крови людей с однотипными клиническими проявлениями и не выявляется у здоровых; ДНК возбудителя обнаруживается у лиц после присасывания иксодового клеща и не обнаруживается у лиц, не контактировавших с клещом; возбудитель у больных может быть обнаружен при микроскопии окрашенных мазков крови; наличие ДНК *B. miyamotoi* в крови больных людей коррелирует с тяжестью клинических проявлений – исчезновение ДНК из крови сопровождается улучшением состояния больных; в течение болезни происходит образование специфических антител.

ВЫВОДЫ

1. ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, представляет собой природно-очаговую клещевую инфекцию с трансмиссивным путем передачи, невысокой контагиозностью и стойким иммунитетом.
2. С учетом клинических особенностей, заболевание, вызванное *Borrelia miyamotoi*, является самостоятельной нозологической единицей. В отличие от эритемной формы болезни Лайма, при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, отсутствует эритема, более высокая и продолжительная лихорадка, возможны рецидивирующее течение, поражение печени, почек, сердца и легких.
3. В течение заболевания возможны нарушения функции внешнего дыхания, диастолическая дисфункция левого желудочка, нарушения фильтрации и осмотического концентрирования мочи, микроциркуляторные нарушения и изменения в системе гемостаза.
4. Специфическая диагностика ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, основана на обнаружении ДНК в крови, выявлении специфических для возвратных лихорадок антител (анти-GlpQ), обнаружении возбудителя в мазке крови. При этом выявление ДНК возбудителя в крови коррелирует с тяжестью клинических проявлений – исчезновение ДНК из крови сопровождается улучшением состояния больных.
5. В дифференциальной диагностике ИКБ, вызванного *B. miyamotoi* от ГЛПС стоит учитывать эпидемиологические данные и комбинацию ряда клинических симптомов и лабораторных изменений. Клинических проявлений, эпидемиологических и лабораторных данных, позволяющих убедительно отличить это заболевание от лихорадочной формы клещевого энцефалита, не выявлено.
6. Течение заболевания и прогноз благоприятны – на фоне антибактериальной терапии, начатой в первые 48 часов, заболевание заканчивается выздоровлением, без использования антибактериальной терапии возможно рецидивирующее течение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В мониторинге за циркуляцией *B. miyamotoi* в природных очагах рекомендуется использовать полученные эпидемиологические данные (данные о инфицированности клещей и их прокормителей, их территориальном распределении).
2. Рекомендуется использовать полученные клинико-эпидемиологические и инструментальные данные (сведения о частоте и продолжительности клинических симптомов, характерных изменениях крови, мочи, функциональном состоянии легких, сердца, печени и почек) в обосновании предварительного диагноза ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*.
3. Рекомендуется использовать методы специфической диагностики (выявление ДНК возбудителя в крови методом ПЦР, обнаружение его в мазке крови в первые 3 дня заболевания; выявление анти-GlpQ в крови методом иммунного чипа со второй недели болезни) в обосновании окончательного диагноза ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*.
4. Учитывая возможность рецидивирующего течения заболевания, рекомендуется использовать методы специфической диагностики ИКБ, вызванного *B. miyamotoi* в обследовании больных с длительной лихорадкой неясной этиологии в природных очагах инфекции.
5. Рекомендуется использовать антибактериальные препараты (доксциклин 100 мг. 2 раза в сутки *per os* 10 дней при легком и среднетяжелом течении заболевания или цефтриаксон 2,0 гр. один раз в сутки в/в 10 дней при тяжелом или осложненном течении заболевания) в терапии ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*.
6. В дифференциальной диагностике иксодовых клещевых боррелиозов рекомендуется исследовать капиллярную кровь (биоптат кожи) с периферии клещевой мигрирующей эритемы для определения в ней ДНК возбудителя.

Список опубликованных работ и патентов

(в журналах, рецензируемых ВАК и зарубежных изданиях)

1. Клинико-рентгенологическая характеристика поражения легких при иксодовом клещевом боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi*. / Сарксян Д.С., Малинин И.Е., Шахов В.И. и др. // Клинический альманах. 2012г. №2. стр. 42-47.
2. Некоторые кардиологические аспекты клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* и *B burgdorferi s.l.* / Малинин И.Е., Багаутдинова Л.И., Дударев М.В., Сарксян Д.С. и др. // Практическая медицина. 2012г. №4. стр. 34-38.
3. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* / Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Карань Л.С. и др. // Инфекционные болезни. №4. 2012г. стр. 41-44.
4. Клинические особенности «нового» клещевого боррелиоза, вызываемого *B. miyamotoi*. / Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Карань Л.С. и др. // Терапевтический архив. №11. 2012г. стр. 38-46.
5. Клинико-функциональное состояние почек у больных иксодовым клещевым боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi* / Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. и др. // Инфекционные болезни. 2013г. № 2. стр. 21-25.
6. Meta-analysis of the clinical presentation and epidemiological features of 128 *Borrelia miyamotoi* cases from Russia. Abstracts of 13th International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-Borne Diseases; Boston, August 17–21, 2013. B022. // Platonov A.E, Sarksyian D.S, Karan L.S., Maleev V.V., Fish D., Krause P.J.
7. Ecological and climatic conditions matched with human cases of *Borrelia miyamotoi* infection in Russia. Abstracts of 13th International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-Borne Diseases; Boston, August 17–21, 2013. B071. // Platonov A.E, Bartalev S.A., Titkov A.V., Sarksyian D.S, Makhneva N.A., Platonova O.V., Kolyasnikova N.M., Karan L.S., Fish D., Loupian E.A.
8. PCR-based diagnostics of Lyme disease using capillary blood obtained from erythema migrans lesion. Abstracts of 13th International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-Borne Diseases; Boston, August 17–21, 2013. B047. // Sarksyian D.S, Karan L.S., Platonov A.E, Malinin O.V., Maleev V.V.
9. Ixodes tick-borne borreliosis with antibody response to GlpQ antigen of *Borrelia miyamotoi*. Abstracts of 13th International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-Borne Diseases; Boston, August 17–21, 2013. B043. // Karan L.S., Markelov M.L., Sarksyian D.S, Chekanova T.A., Shipulin G.A.

10. Detection of *Borrelia miyamotoi* in ixodes ticks and small mammals in Russia. Abstracts of 13th International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-Borne Diseases; Boston, August 17–21, 2013. A041. // Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Gridneva K.A., Sarksyian D.S., Fedorova M.V.
11. Клинический полиморфизм заболевания, вызванного *Borrelia miyamotoi*. / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В. и др. // Практическая медицина. 2013 г. №5. стр. 126-130.
12. Применение метода дерева решений для построения алгоритма дифференциальной диагностики природно-очаговых инфекций. / Платонов А.Е., Сарксян Д.С., Малеев В.В. // Тер. архив. 2013. №11. 21-26.
13. Случай затяжного течения иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*. / Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Малеев В.В. и др. // Инфекционные болезни. 2013 г. №4. стр. 46-49.
14. *Borrelia miyamotoi* sensu lato Seroreactivity and Seroprevalence in the Northeastern United States. / Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Barbour AG, Platonov AE, Diuk-Wasser M, Usmani-Brown S, Williamson P, Sarksyian DS, Fikrig E, Fish D. // Emerg Infect Dis. 2014 Jul;20(7):1183-90.
15. Диагностическое значение содержания цистатина С в сыворотке при иксодовом клещевом боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi*. / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В. и др. // Практическая медицина. №6. 2014г. стр. 62-64.
16. Recurrent (return) for a disease caused by *Borrelia miyamotoi* Proceedings of the III International Academic Congress “Problems and Prospects of Research in the Americas and Eurasia” (Buenos Aires, Argentina, 3-5 December 2014; 248-56) Denis Sarksyian, Oleg Malinin, Mikhail Dudarev, Igor Reverchuk, Lily Khalitova, Ek. Gordygina.
17. Иксодовые клещевые боррелиозы – современное состояние проблемы. / Сарксян Д.С. // Инфекционные болезни. 2015г. №2. стр. 60-68.
18. The use of routine epidemiological, clinical and laboratory data for discrimination between *Borrelia miyamotoi* disease and other zoonotic infection prevalent in the same area. 14th International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-Borne Diseases, ICLB 2015, September 27-30, 2015 Vienna, Austria. Book of Abstracts, P.10. A.E.Platonov, D.S.Sarksyian, V.V.Maleev.
19. Probability of Spirochete *Borrelia miyamotoi* Transmission from Ticks to Humans. / Sarksyian D.S., Platonov A.E., Karan L.S., Shipulin G.A., Sprong H., Hovius J.W.R. // Emerg Infect Dis. 2015 Dec <http://dx.doi.org/10.3201/eid2112.151097>

20. Рецидивирующее (возвратное) течение заболевания, вызванного *Borrelia miyamotoi* / Д.С. Сарксян, В.В.Малеев, А.Е. Платонов, О.В.Платонова, Л.С. Карань // **Терапевтический архив. 2015. № 11. стр. 18-25.**
21. Состояние системы свертывания крови и микроциркуляторные нарушения при иксодовом клещевом боррелиозе, вызванном *Borrelia miyamotoi*. / А.Е. Платонов, Д.С. Сарксян, Л.С. Карань, Г.А. Шипулин, Е.В. Гордыгина, О.В. Малинин, В.В. Малеев // **Терапевтический архив. 2015. № 11. стр. 26-32.**
22. The Clinical and Epidemiological Characteristics of “New” Human Infection Caused by *Borrelia miyamotoi*. 115 th General meeting of the American Society for Microbiology New Orleans, Louisiana – May 30- June 2, 2015. <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3729&sKey=fd7fe99f-f37e-45a1-b251-75bec3ac7128&cKey=c6daeece-193c-4210-bb04-340a161f8c76&mKey=224bad71-94ea-4fa5-8df3-f4087bdc3625>. Presentation Number 938. A. E. Platonov, D. S. Sarksyian, V. V. Maleev.
23. Способ диагностики эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза. / Малеев В.В., Платонов А.Е., Карань Л.С., Сарксян Д.С., Малинин О.В. // Патент № 2490640. 2012г.
24. Способ определения инфицированности пациента вирусом клещевого энцефалита. / Малеев В.В., Платонов А.Е., Карань Л.С., Сарксян Д.С., Малинин О.В. // Патент № 2495428. 2012г.
25. Патология беременности и родов при клещевых возвратных лихорадках. / Платонов А.Е., Koetsveld J., Сарксян Д.С., Платонова О.В., Семенова М.В., Тетелютина Ф.К., Малеев В.В. // **Инфекционные болезни и эпидемиология. Актуальные вопросы. 2015. №6. стр. 34-45.**

(тезисы и статьи в центральной и местной печати)

26. Прогнозирование исходов при ИКБ / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В. и др. // **Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2010г. №4. стр. 57-59.**
27. Клещевые боррелиозы – состояние проблемы в Удмуртии / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В. и др. // **Бактериологическая служба в Удмуртии: итоги и перспективы (материалы межрегиональной НП конференции) Ижевск, 2010г. стр. 70-73.**
28. Миокардиты и другие формы поражения миокарда при ИКБ / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В. и др. // **Бактериологическая служба в Удмуртии: итоги и перспективы (материалы межрегиональной НП конференции) Ижевск, 2010г. стр. 69-70.**

29. Боррелиоз *miyamotoi* – новая клещевая инфекция в Удмуртии / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дьяченко И.И. и др. // Труды ИГМА. 2011г. Т. 49. стр. 144-147.
30. Боррелиоз *miyamotoi*: эпидемиология, клинические особенности и диагностика / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В. и др. // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2010г. №3. стр. 42-45.
31. Энтомология некоторых клещевых инфекций в Удмуртии / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В. и др. // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2010г. №3. стр. 68-69.
32. Характеристика поражения миокарда при ИКБ / Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. и др. // Инфекционные болезни, 2011г. Т.9. Приложение №1, стр. 333.
33. Клиническая характеристика заболевания, вызванного *B. miyamotoi* / Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. и др. // Инфекционные болезни. 2011г. Т.9. Приложение №1, стр. 333.
34. Исследование биоптата кожи методом ПЦР при иксодовом клещевом боррелиозе / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В. и др. // Инфекционные болезни. 2012г. Т.10. Приложение №1, стр. 335.
35. Характеристика поражения почек при заболевании, вызванном *B. miyamotoi* / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В. и др. // Инфекционные болезни. 2012г. Т.10. Приложение №1, стр. 335.
36. Состояние сократительной функции сердца при иксодовом клещевом боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi* / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В. и др. // Инфекционные болезни. 2012г. Т.10. Приложение №1, стр. 336.
37. Эпидемиология заболевания, вызванного *B. miyamotoi* (по данным Удмуртской Республики) / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Кустарников Г.К. // Инфекция и иммунитет. 2012г. Т.2. №1-2. стр. 193.
38. Контагиозность иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Кустарников Г.К. // Инфекция и иммунитет. 2012г. Т.2. №1-2. стр.194.
39. Структура и формы проявления эпидемического процесса при заболевании, вызванном *B. miyamotoi* / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Кустарников Г.К. // Труды ИГМА. 2012г. Т.50. стр. 134-136.
40. Патогенез поражения сердца при заболевании, вызванном *B. miyamotoi* / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В. и др. // Труды ИГМА. 2011г. Т.50. стр. 136-141.
41. Клинико-функциональное состояние системы кровообращения у больных клещевым боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi sl* / Багаутдинова Л.И., Дударев М.В., Сарксян Д.С. // Труды ИГМА. 2011г. Т.50. стр. 88-92.

42. Клинические формы заболевания, вызванного *B. miyamotoi* / Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Малеев В.В. и др. // Инфекционные болезни. 2013г. Т.11. Приложение №1, стр. 355-356.
43. Рецидивирующее течение заболевания, вызванного *B. miyamotoi* / Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Малеев В.В. и др. // Инфекционные болезни. 2013г. Т.11. Приложение №1, стр. 356.
44. Реакция обострения Яриша-Герксгеймера при заболевании, вызванном *B. miyamotoi* / Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Малеев В.В. и др. // Инфекционные болезни. 2013г. Т.11. Приложение №1, стр. 356-357.
45. Выявление антител к *glpQ* антигену *Borrelia miyamotoi* в сыворотках крови больных в Удмуртии / Карань Л.С., Маркелов М.Л., Сарксян Д.С. и др. // Инфекция и иммунитет. 2013г. № 2. стр. 135-136.
46. Детекция *Borrelia miyamotoi* в клещах рода *Ixodes* и мелких млекопитающих / Карань Л.С., Колясникова Н.М., Гриднева К.А., Сарксян Д.С., Федорова М.В. // Инфекция и иммунитет. 2013г. № 2. стр. 136.
47. Боррелиоз *miyamotoi* - «новая» клещевая инфекция / Сарксян Д.С., Малинин О.В., Дударев М.В., и др. // Труды ИГМА. 2013г. Т.51. стр. 87-89.
48. Климатические и экологические условия в местах заражения человека боррелиями *Borrelia miyamotoi* / Титков А.В., Платонов А.Е., Сарксян Д.С. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни, актуальные вопросы. 2013г. №6. стр. 30-33.
49. Состояние гемостаза и микроциркуляторные нарушения при иксодовом клещевом боррелиозе, вызванном *Borrelia miyamotoi* / Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е., Карань Л.С., Малинин О.В., Дударев М.В., Халитова Л.И. // «Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням», Москва, 24-26 марта 2014г. стр. 275-276.
50. Функция внешнего дыхания при иксодовом клещевом боррелиозе, вызванном *Borrelia miyamotoi* / Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е., Карань Л.С., Малинин О.В., Дударев М.В., Халитова Л.И. // «Материалы VI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням», Москва, 24-26 марта 2014г. стр. 276.
51. Цистатин С крови – маркер дисфункции почек при иксодовом клещевом боррелиозе, вызванном *Borrelia miyamotoi* / Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е., Карань Л.С., Малинин О.В. // «Материалы VI Ежегодного Всеросс-го Конгресса по инф. болезням», Москва, 24-26 марта 2014г. стр. 276.
52. Инфицированность иксодовых клещей и мелких млекопитающих боррелиями различных таксономических групп / Карань Л.С., Колясникова Н.М., Сарксян Д.С.,

- Гриднева К.А., Федорова М.В., Есаулкова А.Ю., Романенко В.В.// В книге: Молекулярная диагностика - 2014 VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Под редакцией В.И. Покровского. Москва, 2014г. стр. 493-494.
53. Выявление антител к *GlpQ* антигену *B. miyamotoi* в сыворотках крови больных в Поволжье / Карань Л.С., Маркелов М.Л., Сарксян Д.С., Любезнова О.Н., Чеканова Т.А., Васильева О.А., Кирдяшкина Н.П., Григорьева Я.Е., Шипулин Г.А., Малеев В.В.// В книге: Молекулярная диагностика - 2014 VIII Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Под редакцией В.И. Покровского. Москва, 2014г. стр. 506-507.
54. Выявление антител к *GlpQ* антигену *B. miyamotoi* в сыворотках крови больных в Удмуртии / Карань Л.С., Маркелов М.Л., Сарксян Д.С.// Инфекция и иммунитет. 2013. № 2. стр. 135.
55. Порядок организации медико-профилактических мероприятий при иксодовом клещевом боррелиозе. Информационное письмо, утвержденное министром здравоохранения УР в 2013г. / Сарксян Д.С., Дьяченко И.И., Гузнищева Н.Г.// Ижевск. 2013г. С.15.
56. Иксодовые клещевые боррелиозы: ранняя диагностика, лечение, реабилитация. Информационное письмо, утвержденное министром здравоохранения УР в 2014г. / Дударев М.В., Халитова Л.И., Сарксян Д.С. // Ижевск. 2014г. С.11.