doi: 10.17116/terarkh2015871126-32

© Коллектив авторов, 2015

Состояние системы свертывания крови и микроциркуляторные нарушения при иксодовом клещевом боррелиозе, вызванном *Borrelia miyamotoi*

А.Е. ПЛАТОНОВ[1], Д.С. САРКСЯН[2], Л.С. КАРАНЬ[1], Г.А. ШИПУЛИН[1], Е.В. ГОРДЫГИНА[2], О.В. МАЛИНИН[2], В.В. МАЛЕЕВ[1]

[1]ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия; [2]ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Республика Удмуртия, Россия

The blood coagulation system and microcirculatory disorders in ixodid tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi*

A.E. PLATONOV[1], D.S. SARKSYAN[2], L.S. KARAN[1], G.A. SHIPULIN[1], E.V. GORDYGINA[2], O.V. MALININ[2], V.V. MALEEV[1]

[1]Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia; [2]Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Izhevsk, Republic of Udmurtia, Russia

Резюме

Цель исследования. Изучение нарушений в системах свертывания и микроциркуляции крови (МЦК) как возможной причины преходящих дисфункций органов (почек, печени, сердца, легких и др.) у больных иксодовым клещевым боррелиозом, вызванным *Borrelia miyamotoi* (ИКБ-БМ).

Материалы и методы. Обследовали 28 больных ИКБ-БМ и 24 больных с эритемной формой ИКБ (лаймская болезнь — ЛБ), находившихся на лечении в Республиканской инфекционной клинической больнице Удмуртии. При поступлении определяли количество тромбоцитов и наличие D-димеров, измеряли активированное частичное тромбопластиновое время — АЧТВ, протромбиновое время — ПВ, тромбиновое время — ТВ, уровень фибриногена и антитромбина III, скорость зависимого от XIIa-фактора лизиса фибринового сгустка, а также выполняли биомикроскопию конъюнктивы глаза с помощью щелевой лампы.

Результаты. Тромбоцитопения менее $150 \cdot 10^9$/л наблюдалась у 43% больных ИКБ-БМ; из 8 основных изученных показателей, характеризующих состояние системы свертывания, у каждого пациента обнаруживался хотя бы один анормальный показатель, а у 64% больных ИКБ-БМ 3 показателя и более выходят за границы нормы. Напротив, у 71% больных ЛБ все показатели находятся в пределах нормы, у остальных выходят за ее границы не более 1—2 показателей ($p<0,001$). Биомикроскопия глаза выявила существенные внутрисосудистые и сосудистые нарушения (сладж-феномен, замедление или остановка МЦК, извитость или аневризмы сосудов и т.д.) у 79% больных ИКБ-БМ. Существенная патология МЦК не наблюдалась у больных ЛБ. У 14 больных ИКБ-БМ имелись нарушения как системы свертывания, так и МЦК у 11 из них отмечались преходящие признаки тех или иных органных нарушений.

Заключение. Мы предполагаем, что органные нарушения при ИКБ-БМ могут быть отчасти обусловлены выявленными расстройствами систем свертывания и МЦК, поскольку известно, что боррелии не секретируют токсинов.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, Borrelia miyamotoi, система свертывания крови, микроциркуляция.

Aim. To study blood coagulation and microcirculatory disorders as a possible cause of transient dysfunctions of organs (the kidney, liver, heart, lung, etc.) in patients with ixodid tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi* (Bmt).

Subjects and methods. Twenty-four patients with Lyme disease (LD) and 28 Bmt patients treated at Izhevsk City Hospital (Udmurtia) were examined in the study. Platelet counts and the presence of D-dimers were determined; activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, fibrinogen and antithrombin III levels, and Factor XIIa-dependent fibrin clot lysis time were measured. Slit lamp microscopy of the conjunctiva was also carried out.

Results. Platelet counts were less than 150,000 per μL of blood in 43% of the Bmt patients. All the Bmt patients had at least one abnormal coagulation parameter of the eight ones that were tested; 64% of them had marked coagulation disorders with three or more abnormal laboratory findings. In contrast, all the eight parameters were normal in 71% of the LD patients. The other seven LD patients had only one or two abnormal coagulation parameters ($p<0.001$ in comparison with Bmt patients). Microscopic examination of eye capillary blood flow revealed pathological findings that included aggregates of erythrocytes and obstructed and/or sinuous capillaries in 22 (79%) of the Bmt patients, but none of the LD patients. A total of 14 Bmt patients had both coagulation and microcirculatory abnormalities. Eleven of them also had transient signs of organ dysfunction.

Conclusion. As far as Borrelia secrete no known toxins, we hypothesized that uncovered disorders of blood coagulation and microcirculation in Bmt patients may contribute to organ dysfunction.

Keywords: Ixodes tick-borne borreliosis, Borrelia miyamotoi, blood coagulation system, microcirculation.

АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время
ВВЛ — вшиная возвратная лихорадка
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ — доверительный интервал
ИКБ — иксодовый клещевой боррелиоз
ИФА — иммуноферментный анализ
КВЛ — клещевые возвратные лихорадки
КВЭ — клещевой вирусный энцефалит
КИ — конъюнктивальный индекс
КИ-1-2-3 — сумма 3 КИ
ЛБ — лаймская болезнь

МЦК — микроциркуляция крови
ПВ — протромбиновое время
ПЦР — полимеразная цепная реакция
ПЦР-РВ — ПЦР в реальном времени
ТВ — тромбиновое время

В 1995 г. в Японии обнаружили в клещах *Ixodes persulcatus* и в органах полевой мыши *Apodemus argenteus* новый вид боррелий *Borrelia miyamotoi* [1]. В дальнейшем показано широкое распространение этого вида в регионах умеренного климата Евразии и Северной Америки, где он переносится теми же клещами рода *Ixodes*, что боррелии группы *Borrelia burgdorferi* sensu lato — возбудители лаймской болезни (ЛБ) [2—4]. В 2003 г. в Ижевске ДНК *B. miyamotoi* впервые обнаружена сотрудниками ЦНИИ эпидемиологии в крови больных, госпитализированных с подозрением на иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) в безэритемной форме [5]. В настоящее время выявление случаев ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, изучение их клинико-эпидемиологических особенностей активно проводится в России [6—8], начато в США, Европе и Японии [2, 3, 9—12].

B. miyamotoi генетически ближе к боррелиям — возбудителям клещевых возвратных лихорадок (КВЛ), т.е. к *B. persica*, *B. hispanica*, *B. hermsii* и др., а также к *B. recurrentis* — возбудителю вшиной* возвратной лихорадки (ВВЛ) [2—4, 13]. Для этих заболеваний характерна высочайшая концентрация возбудителя в крови, превышающая в ряде случаев 10^8/мл [14—17]. При этом вокруг спирохет могут формироваться микроагрегаты из эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, что вызывает локальные динамические расстройства микроциркуляции крови (МЦК) и последующие органные нарушения [18, 19]. Для боррелиозных КВЛ и ВВЛ типичны тромбоцитопения и изменения в системе свертывания крови, в тяжелых случаях приобретающие характер острого синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [14—17, 20, 21].

Рассуждая по аналогии, можно предположить, что клинико-патогенетические особенности ранее неизвестного заболевания, вызываемого *B. miyamotoi*, также хотя бы отчасти связаны с состоянием системы гемостаза.

Цель работы: выяснить состояние системы свертывания и МЦК при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*.

Материалы и методы

В основу работы положены данные проспективного исследования с участием 28 больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, которые находились на стационарном лечении в Республиканской инфекционной клинической больнице Ижевска в мае-июле 2010 г.

Критериями включения в исследуемую группу «ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*», являлись присасывание иксодового клеща в срок до 1 мес перед появлением клинических симптомов; повышение температуры тела более 38 °С; длительность болезни при поступлении не более 1 нед; выявление в лейкоцитарной взвеси крови больного в 1—2-й день госпитализации ДНК *B. miyamotoi* методом полимеразной цепной реакции ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и отсутствие ДНК *B. burgdorferi* sensu lato; исключение клещевого вирусного энцефалита (КВЭ), анаплазмоза, эрлихиоза (использованы методики ПЦР и иммуноферментного анализа — ИФА).

В качестве группы сравнения обследовали 24 больных эритемной локализованной формой ИКБ, вызываемой, по современным представлениям, *B. burgdorferi* sensu lato [2—4]. У 17 из них при лечении в стационаре выявлены антитела класса IgM к *B. burgdorferi* sensu lato и/или сероконверсия по специфическим антителам класса IgG, еще у 2 обнаружена ДНК *B. burgdorferi* sensu lato в крови.

Сравниваемые группы сопоставимы по полу (82% мужчин и 63% мужчин в исследуемой группе и группе сравнения соответственно) и возрасту (медиана 46 лет, диапазон от 21 года до 74 лет и медиана 56 лет, диапазон от 27 до 76 лет в исследуемой группе и группе сравнения соответственно). По совокупности клинических и лабораторных проявлений все рассматриваемые случаи ИКБ классифицированы как заболевание средней степени тяжести.

Для молекулярно-генетической идентификации возбудителя использовали методики ПЦР-РВ с гибридизационно-флюоресцентной детекцией, разработанные сотрудниками ЦНИИ эпидемиологии: коммерческую тест-систему АмплиСенс TBEV, *B. burgdorferi* sl, *A. phagocytophillum*, *E. chaffeensis/E. muris-FL* и лабораторную методику детекции РНК/ДНК *B. miyamotoi* [6]. Для выделения нуклеиновых кислот из лейкоцитарной взвеси крови применяли набор Рибо-преп; реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора Reverta-L (АмплиСенс). Амплификацию и детекцию осуществляли на приборе ДТ-96 («ДНК-технологии», Москва). 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 класса M и G к возбудителям ИКБ использовали иммуноферментные тест-системы производства ООО «Омникс» (Санкт-Петербург).

Наряду со стандартным общеклиническим и биохимическим обследованием проводили оценку плазменного звена гемостаза (измерение активированного частичного тромбопластино-

* передаваемой вшами. Вшивый — имеющий много вшей, покрытый вшами (*Примеч. ред.*)

Сведения об авторах:

Сарксян Денис Сосович — к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Ижевской государственной медицинской академии; e-mail: bizi1973@gmail.com

Карань Людмила Станиславовна — рук. научной группы разработки новых методов диагностики природно-очаговых заболеваний ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; e-mail: karan@pcr.ru

Шипулин Герман Александрович — рук. отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; e-mail: karan@pcr.ru

Гордыгина Екатерина Валерьевна — асп. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Ижевской государственной медицинской академии; e-mail: gordyga@yandex.rr

Малинин Олег Витальевич — к.м.н., доц., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Ижевской государственной медицинской академии; e-mail: oleg.malinin@yahoo.com

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., проф., акад. РАН, зам. дир. ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; e-mail: maleyev@pcr.ru

Контактная информация:

Платонов Александр Евгеньевич — д.б.н., проф., зав. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123 Москва, Новогиреевская улица, 3А; e-mail: platonov@pcr.ru

вого времени — АЧТВ, протромбинового времени — ПВ, тромбинового времени — ТВ, уровня фибриногена и антитромбина III) и изучение состояния фибринолитической системы (зависимая от XIIa-фактора фибринолитическая активность плазмы, уровень плазминогена) с использованием реагентов ООО «Технология-Стандарт»); определение D-димеров с помощью набора реагентов РеД-Димер-тест производства «НПО Ренам»; биомикроскопия конъюнктивы глаза с помощью щелевой лампы ЩО-01 [21—23].

Количественную оценку нарушений МЦК осуществляли при помощи конъюнктивальных индексов (КИ), перечисленных в **табл. 1**, с последующим суммированием оценки в баллах [23, 24]. КИ-1 — внесосудистые изменения (периваскулярный отек, пигментация, геморрагии), КИ-2 — сосудистые изменения (состояние венул, артериол, капилляров, артериовенозное соотношение, наличие сосудистых клубочков), КИ-3 — внутрисосудистые изменения (замедление МЦК, сладж, остановка кровотока по венулам, артериолам, капиллярам). Значения КИ-1 могли варьировать от 0 (полное отсутствие патологических изменений) до 6 (множественные распространенные внесосудистые изменения). Значения КИ-3, учитывающего по 3 типа изменений для 3 типов сосудов, теоретически могут достигать 18, а значения КИ-2, учитывающего 12 показателей, — 24 баллов. Однако, поскольку учитываемые варианты патологических изменений сосудов взаимоисключают друг друга, реально КИ-2 принимает значения не выше 10, а КИ-3 — не выше 6. Как обобщенный показатель рассчитывалась сумма 3 КИ (КИ-1-2-3).

Эпидемиологические и клинико-лабораторные данные сохраняли в базе данных ACCESS. Для статистического анализа использовали лицензионную программу IBM SPSS Statistics 19 [25]; уровень значимости различия между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни (для количественных переменных) и точного критерия Фишера (для качественных переменных) [26].

Результаты

Клиническая картина заболевания у 28 больных в целом подобна заболеванию у большей группы пациентов с ИКБ, вызванным *B. miyamotoi* (78 пациентов), описанной ранее в деталях [6—8, 27]. У всех больных наблюдалась лихорадка (температура тела 39±0,4 °С), слабость, головная боль, озноб, потливость, отсутствовала мигрирующая эритема. Кроме собственно лихорадочного синдрома у большинства из 28 пациентов наблюдались преходящие проявления той или иной органной патологии: гепатит у 18%, нефрит у 14%, миокардит у 14%, менингеальн ые симптомы у 14%, патологии дыхательной системы у 7%, желудочно-кишечного тракта у 7%; только у 25% больных наблюдалась лихорадочная форма без осложнений.

Исследование системы свертывания крови. Тромбоцитопения менее $150 \cdot 10^9$/л, наблюдалась у 43% больных ИКБ **(табл. 2)**, вызванным *B. miyamotoi*, уровень тромбоцитов в этой группе колебался от 79 до $134 \cdot 10^9$/л, причем у 10% больных количество тромбоцитов составляло менее $100 \cdot 10^9$/л. Несмотря на существенное снижение количества тромбоцитов, ломкость капилляров в клинико-функциональной пробе Кончаловского практически не менялась, весьма редко наблюдались и другие клинические признаки геморрагического синдрома — носовые кровотечения, петехиальная сыпь.

Изменения в коагуляционном звене гемостаза характеризовались укорочением АЧТВ у 54% больных. Значительное уменьшение уровня антитромбина III выявлено у 50% больных.

ПВ выходило за границы нормы в сторону уменьшения у 10 больных, в сторону увеличения — у 5. Тенденции изменения ТВ также оказались разнонаправлены: у 7 больных уменьшение, у 5 увеличение.

Фибринолитическая активность плазмы снижена у 24%; D-димеры выявлены в крови у 43% больных. При этом содержание фибриногена в плазме было выше нормы, а уровень плазминогена — несколько ниже, но эти показатели статистически значимо не отличаются от практически нормальных величин этих показателей в группе сравнения.

В целом все 8 показателей, характеризующих состояние системы свертывания **(см. табл. 2)**, у 71% больных в остром периоде локализованной эритемной формой ИКБ, вызванного *B. burgdorferi* sensu lato, находятся в пределах нормы. В остальных случаях выходят за границы

Таблица 1. **Рассматриваемые в работе нарушения сосудистой системы конъюнктивы глаза и их оценка в баллах**

Параметр	Оценка изменений, баллы		
	0	1	2
1. КИ-1 (внесосудистые изменения)			
1.1. Периваскулярный отек	Нет	Единичные очаги	Распространенный
1.2. Пигментация	Нет	Единичные очаги	Распространенная
1.3. Геморрагии	Нет	Единичные	Множественные
2. КИ-2 (сосудистые изменения)			
2.1. Капилляры — аневризмы, извитость, сетчатость структуры, зоны запустения (каждый вариант патологического изменения учитывается по отдельности)	Нет	Единичные, 1—2 сосуда	Несколько или большинство сосудов
2.2. Артериолы — аневризмы, извитость, неравномерность калибра	Нет	Единичные, 1—2 сосуда	Несколько или большинство сосудов
2.3. Венулы — аневризмы, извитость, неравномерность калибра	Нет	Единичные, 1—2 сосуда	Несколько или большинство сосудов
2.4. Артериовенозное соотношение	Норма	От $^1/_4$ до $^1/_5$	Менее $^1/_5$
2.5. Сосудистые клубочки	Нет	Единичные	Множественные
3. КИ-3 (внутрисосудистые изменения)			
3.1. Капилляры — замедление МЦК, сладж, остановка	Нет	В единичных сосудах	В большинстве сосудов
3.2. Артериолы — замедление МЦК, сладж, остановка	Нет	В единичных сосудах	В большинстве сосудов
3.3. Венулы — замедление МЦК, сладж, остановка	Нет	В единичных сосудах	В большинстве сосудов

нормы не более 1—2 показателей. Напротив, у каждого из пациентов с безэритемной формой ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, есть хотя бы 1 анормальный показатель, а у 64% больных 3 показателя и более выходят за границы нормы (в сторону гиперкоагуляции, а иногда и в сторону гипокоагуляции).

Исследование МЦК. Небольшое число участвовавших в исследовании больных не позволяет детально рассматривать каждое из нарушений сосудистой системы конъюнктивы, выявленных путем биомикроскопии глаза на щелевой лампе. Количественно нарушения МЦК целесообразно оценивать на основе обобщающих КИ. При заболевании, вызванном *B. miyamotoi*, преобладали внутрисосудистые изменения (среднее КИ-3=1,9 при 95% доверительном интервале — ДИ от 1,4 до 2,3), характеризующиеся сладж-феноменом, у 4 человек наблюдались участки с полной остановкой венулярного кровотока и формированием эритроцитарных агрегатов. Из сосудистых изменений (КИ-2=1,8 при 95% ДИ от 1,4 до 2,3), отметим увеличение числа действующих капилляров (у 12 человек), появление участков с сетчатой структурой капилляров, извитость сосудов (чаще венул), уменьшение артериовенозного соотношения за счет увеличения диаметра вен. Внесосудистые изменения встречались реже (КИ-1=1,1 при 95% ДИ от 0,8 до 1,5) и включали периваскулярный отек, участки пигментации по ходу сосудов, единичные геморрагии.

В группе сравнения — ИКБ в эритемной локализованной форме — микроциркуляторные изменения встречались существенно реже (КИ-1=0,3, КИ-3=0,2); преобладали сосудистые изменения (КИ-2=0,8 при 95% ДИ от 0,4 до 1,2), в частности снижение артериовенозного соотношения за счет спазма артерий.

В итоге основным результатом данного раздела исследования является превышением в 5 раз суммарного КИ-1-2-3 при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, в сравнении с аналогичным показателем при ЛБ **(см. табл. 2)**.

Две обобщающие величины — КИ-1-2-3 и число аномальных показателей системы гемостаза из 8 основных изученных показателей (сумма-8) отражают взаимодействующие, но различные элементы единой системы кровообращения. Тем не менее при ИКБ их патологические изменения **(см. рисунок)** достаточно хорошо коррелируют (коэффициент Спирмена 0,64 при 95% ДИ от 0,46 до 0,77; $p<0,01$). В группе наибольшего риска оказываются 14 (50%) больных с ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, у которых и показатели КИ-1-2-3, и показатели суммы-8 выходят за границы условной нормы (точки в верхнем правом квадранте на **рисунке**). Действительно, по клиническим наблюдениям у 79% пациентов из этой группы наблюдается та или иная органная патология: нефрит у 4, миокардит у 3, гепатит у 2, менингизм у 1, пневмония у 1. Напротив, среди 26 пациентов вне зоны риска (точки в нижнем левом квадранте на **рисунке**) отмечены только по одному

Таблица 2. **Показатели системы гемостаза при ИКБ различной этиологии**

№ п/п	Заболевание	ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*	ИКБ, ранняя локализованная эритемная форма	*p*
	число больных в группе	28	24	
	показатель	значения показателей: медиана и интерквартильный интервал		
1	Количество тромбоцитов в крови, 10^9/л	161 (120; 198)	235 (174; 256)	0,001
2	АЧТВ, с	22 (19; 37)	31 (27; 40)	0,01
3	Антитромбин III, %	77 (70; 90)	86 (80; 95)	0,01
4	ПВ, с	13 (10; 19)	16 (13; 18)	0,11
5	ТВ, с	15 (12; 18)	15 (14; 17)	0,48
6	Фибринолитическая активность плазмы, мин	12,1 (9,1; 13,4)	9,3 (8,1; 11,3)	0,01
8	Фибриноген, г/л	3,5 (2,7; 4,4)	3,1 (2,7; 3,7)	0,26
9	Плазминоген, %	93 (87; 127)	102 (90; 119)	0,53
	КИ-1-2-3 (сумма КИ)	5 (4; 6)	1 (0; 2)	0,00000002
	Значения показателей, выходящие за границу нормы	Число больных, у которых значения показателей выходят за границу нормы, абс. (%)		
1	Количество тромбоцитов крови <150·10^9/л	12 (43)	2 (8)	0,011
2	АЧТВ <24 с	15 (54)	3 (13)	0,003
3	Антитромбин III ⩽75%	14 (50)	0	0,00005
4	ПВ <12 с или >20 с	15 (54)	1 (4)	0,0004
4.1	ПВ <12 с	10 (36)	0	
4.2	ПВ >20 с	5 (18)	1	
5	ТВ <13 с или >18 с	12 (43)	1 (4)	0,001
5.1	ТВ <13 с	7 (25)	1 (4)	
5.2	ТВ >18 с	5 (18)	0	
6	Фибринолитическая активность плазмы >14 мин	6 (21)	0	0,025
7	D-димеры, полуколичественно, наличие	12 (43)	1 (4)	0,001
8	Фибриноген >4 г/л	5 (26)	1 (6)	0,18
	Три показателя и более 1—8 вне нормы	18 (64)	0	0,0000005
	КИ-1-2-3 (сумма КИ) КИ >3	22 (79)	0	0,000000002

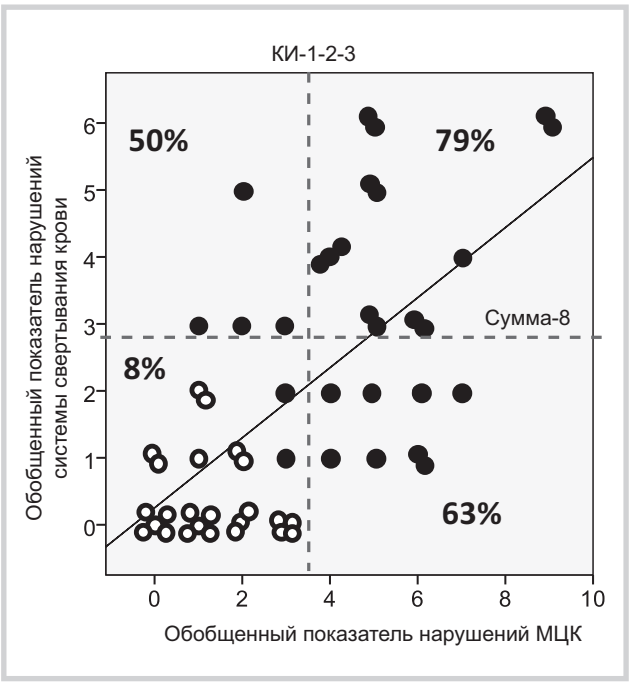
случаю гепатита и пневмонии. Ассоциация факторов риска и осложнений статистически достоверна (p=0,00002).

Обсуждение

Выявленные у больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, достоверные нарушения характеризуют разные стороны и фазы процесса свертывания: тромбоцитарное звено; эффективность «внутреннего» (контактно активируемого) пути и внешнего путей свертывания — АЧТВ и ПВ соответственно; ингибирование свертывания естественным антикоагулянтом — антитромбином III (из семейства серпинов, ингибитор сериновых протеиназ); фазу тромбинообразования, т.е. общее звено путей свертывания — ПВ; заключительную фазу свертывания (образование фибрина) — ТВ; уровень фибринолитической активности — зависимый от XIIa-фактора фибринолиз; образование перекрестно-сшитого фибрина и последующий его лизис — появление D-димеров.

При инфекционной патологии наиболее тяжелым осложнением системы свертывания является синдром ДВС. По современным представлениям в развитии коагулопатии можно выделить 3 фазы: гиперкоагуляционный синдром или «неявное ДВС», гиперкоагуляционная фаза острого синдрома ДВС и гипокоагуляционная фаза острого синдрома ДВС [21, 28]. Кратко описывая эти состояния, следует отметить, что при гиперкоагуляционном синдроме отсутствует масштабное тромбообразование, но резко повышена его опасность и снижена фибринолитическая активность. Гиперкоагуляционная фаза характеризуется образованием множественных сгустков фибрина и тотальными стазами. В результате исчерпываются ключевые факторы свертывания и тромбоциты и наблюдается переход к гипокоагуляционной фазе с выраженными признаками диффузной кровоточивости и полиорганной патологией, вызываемой как образовавшимися тромбами, так и многочисленными геморрагиями. Акад. А.И. Воробьев жестко формулирует: «полиорганная патология есть специфика ДВС и вне синдрома ДВС она не существует» [21].

Как в этом контексте следует трактовать наши наблюдения? **(см. табл. 2, рисунок)**. Снижение уровня антитромбина III увеличивает риск развития тромбозов, так как снижает порог свертывания, и может служить ранним лабораторным признаком острого синдрома ДВС. Снижение фибринолитической активности на фоне появления D-димеров также типично для ДВС и/или тромбозов. Укорачивание ПВ и ТВ соответствует гиперкоагуляции (начальная фаза синдрома ДВС), удлинение — гипокоагуляции (истощение факторов свертывания) [21, 22, 28, 29]. Существенно, что тест на ПВ проводится в условиях предельно высокой искусственной активации свертывания, т.е. отражает максимальный уровень, возможный в конкретном образце плазмы, и нацелен на фиксацию гипокоагуляции в условиях истощения факторов. Наблюдаемое укорачивание ПВ, видимо, отражает воспалительный процесс при инфекции, когда происходит увеличение концентраций ряда факторов свертывания, которые являются белками острой фазы. Укорачиванию АЧТВ ранее не придавали клинического значения, но в последнее десятилетие стало ясно, что активация контактного пути также увеличивает риск образования микро- и макротромбов, а ингибирование факторов XII и XI снижает этот риск, не затрагивая функцию системы свертывания в целом [21, 30, 31]. Таким образом, наблюдаемые изменения показателей у большинства больных соответствуют гиперкоагуляционному синдрому или слабовыраженной гиперкоагуляционной фазе острого синдрома ДВС, хотя приблизительно у 20% больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, отмечаются признаки гипокоагуляции. Однако даже при тромбоцитопении и/или удлинении ПВ и ТВ на фоне сниженной концентрации фибриногена у больных отсутствуют внесосудистые микроциркуляторные изменения, геморрагическая сыпь, выраженные кровотечения и кровоизлияния, что отличает этот боррелиоз от ранее известных КВЛ и, особенно, ВВЛ.



Взаимосвязь показателей.

Каждая точка соответствует одному больному. Черные кружки — больные с ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, белые кружки — ранняя локализованная эритемная форма ИКБ (ЛБ). Вертикальная прерывистая линия отделяет точки с существенно повышенным значением КИ-1-2-3, «область риска» с КИ-1-2-3 ⩾4; горизонтальная прерывистая линия отделяет точки с существенно повышенным значением суммы-8, «область риска» с суммой-8 ⩾3. В образовавшихся 4 квадрантах указано число больных с преходящими нарушениями органных функций.

Учитывая соответствие изменений конъюнктивы состоянию микроциркуляторного русла во всем организме [23, 24], можно предположить, что именно они являются патогенетической основой не слишком тяжелых и преходящих органных нарушений при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi* [7, 8, 27, 32, 33]. Возможно, при этом все же образуются микротромбы, нарушается проходимость и увеличивается проницаемость капилляров, венул и артериол. Следует отметить, что имеет место своеобразная «избирательная полиорганная недостаточность»: у отдельных больных наблюдаются признаки дисфункции лишь 1—2 органов, но в группе больных в целом можно найти пора-

жения разнообразных органов. Сами же внутрисосудистые и сосудистые нарушения могут быть вызваны комплексом причин: непосредственно воспалительным процессом при инфекции (прямым действием пирогенов, цитокинов и других медиаторов воспаления), спровоцированным воспалением изменениями в системе свертывания [34, 35] и, наконец, взаимодействием боррелий с тромбоцитами, эритроцитами, лейкоцитами и белками плазмы крови [18, 19, 36—40].

Инфекция *B. hermsii* вызывает тромбоцитопению у мышей, совпадающую с каждым из приступов спирохетемии; при этом количество тромбоцитов снижается более чем в 10 раз, а время кровотечения соответственно удлиняется [19]. Комплексы тромбоцитов с боррелиями выводятся из кровотока, что может иметь как патологическое значение, способствующее диссеминации и выживанию бактерий, так и, напротив, антибактериальное, поскольку тромбоциты способны секретировать антимикробные агенты, а также привлекать нейтрофилов [36]. Взаимодействие клеток моноцитарно-макрофагального ряда с *B. hermsii* вызывает выделение ими пирогенов и тромбопластина [37]. Ряд возбудителей КВЛ, в частности *B. crocidurae* и *B. duttonii*, вызывают розеткообразование эритроцитов. Эти агрегаты, включающие в физиологических условиях также лейкоциты, закупоривают артериолы, а затем венулы, вызывая повреждение почек, легких и других органов [18, 38]. На модели МЦК в яичках крыс показано, что рядом с микроэмболами, включающими боррелии, возникают интерстициальные геморрагии, наблюдается гибель тканевых клеток. В случае прекращения спирохетемии, микроэмболы постепенно рассасываются и кровоток нормализуется [39]. Боррелии, в частности *B. turicatae*, способны также связываться с эндотелиальными клетками, включая эндотелий капилляров головного мозга, и проникать в окружающие ткани [40], провоцируя в них патологические изменения.

Известно, что боррелии, в том числе *B. miyamotoi*, не синтезируют эндо- или экзотоксины, поэтому в основе патогенеза ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, должны лежать иные механизмы [2—4, 15—17]. Возможно, что явления, описанные для возбудителей КВЛ, которых переносят клещи рода *Ornithodoros*, развиваются также при инфекции *B. miyamotoi* и обусловливают наблюдаемые нарушения в системах свертывания и МЦК. Поскольку бактериальная нагрузка в крови при инфекции *B. miyamotoi*, видимо, ниже, чем при КВЛ и ВВЛ [10], в большинстве случаев проявления органных патологий менее выражены и обратимы.

Благодарности

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №15-15-00072). Авторы признательны медицинскому персоналу Республиканской инфекционной клинической больницы Удмуртской Республики за помощь в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, Nakao M. Genetic and phenotypic analysis of Borrelia miyamotoi sp. nov., isolated from the ixodid tick Ixodes persulcatus, the vector for Lyme disease in Japan. *Int J Syst Bacteriol*. 1995;45(4):804-810.
2. Wagemakers A, Staarink PJ, Sprong H, Hovius JW. Borrelia miyamotoi: a widespread tick-borne relapsing fever spirochete. *Trends Parasitol*. 2015;31(6):260-269.
3. Krause PJ, Fish D, Narasimhan S, Barbour AG. Borrelia miyamotoi infection in nature and in humans. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):631-639.
   doi:10.1016/j.cmi.2015.02.006.
4. Платонов А.Е., Малеев В.В., Карань Л.С. Боррелиозные возвратные лихорадки: забытые и новые. *Терапевтический архив*. 2010;11:74-80.
5. Карань Л.С., Рудникова Н.А., Булгакова Т.А., Журавлев В.И., Афсари Ж.В., Михайлов В.Б., Оганесян Ю.В., Ашба Т.Е., Галимзянов Х.М., Малеев В.В., Шипулин Г.А., Платонов А.Е. ПЦР-диагностика клинических случаев боррелиозов и риккетсиозов. В кн: *Генодиагностика инфекционных заболеваний*. Сб. тр. том 2. Покровский В.И. (ред.). М.: Медицина для всех; 2004:35-37.
6. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, Krause PJ, Fish D. Humans infected with the relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1816-1822.
7. Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Карань Л.С, Малинин И.Е., Халитова Л.И., Шахов В.И., Дударев М.В., Малинин О.В., Малеев В.В. Клинические особенности «нового» клещевого боррелиоза, вызываемого Borrelia miyamotoi. *Терапевтический архив*. 2012;11:34-41.
8. Платонов А.Е., Сарксян Д.С., Малеев В.В. Применение метода «дерева решений» для построения алгоритма дифференциальной диагностики природно-очаговых инфекций. *Терапевтический архив*. 2013;11:21-25.
9. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Barbour AG, Platonov AE, Brancato J, Lepore T, Dardick K, Mamula M, Rollend L, Steeves TK, Diuk-Wasser M, Usmani-Brown S, Williamson P, Sarksyan DS, Fikrig E, Fish D. Borrelia miyamotoi sensu lato seroreactivity and seroprevalence in the Northeastern United States. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1183-1190.
10. Molloy PJ, Telford III SR, Chowdri HR, Lepore TJ, Gugliotta JL, Weeks KE, Hewins ME, Goethert HK, Berardi VP. Borrelia miyamotoi disease in the Northeastern United States: a case series. *Ann Intern Med* 2015;163(2):91-98.
    doi:10.7326/M15-0333.
11. Jahfari S, Herremans T, Platonov AE, Kuiper H, Karan LS, Vasilieva O, Koopmans MP, Hovius JW, Sprong H. High seroprevalence of Borrelia miyamotoi antibodies in forestry workers and individuals suspected of human granulocytic anaplasmosis in the Netherlands. *New Microbes New Infect* 2014;2(5):144-149.
12. Sato K, Takano A, Konnai S, Nakao M, Ito T, Koyama K, Kaneko M, Ohnishi M, Kawabata H. Human infections with Borrelia miyamotoi, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(8):1391-1393.
13. Barbour AG. Phylogeny of a relapsing fever Borrelia species transmitted by the hard tick Ixodes scapularis. *Infect Genet Evol*. 2014;27:551-558.

14. Кареткина Г.Н., Венгеров Ю.Я. Клещевые возвратные лихорадки. В кн: Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. *Тропические болезни. Руководство для врачей*. М.: БИНОМ; 2014;96-98.
15. Dworkin MS, Schwan TG, Anderson DE, Borchardt SM. Tick-borne relapsing fever. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(3):449-468.
16. Larsson C, Andersson M, Bergstrom S. Current issues in relapsing fever. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(5):443-449.
17. Roscoe C, Epperly T. Tick-borne relapsing fever. *Am Fam Physician*. 2005;72(10):2039-2044.
18. Guo BP, Teneberg S, Munch R, Terunuma D, Hatano K, Matsuoka K, Angstrom J, Boren T, Bergstrom S. Relapsing fever Borrelia binds to neolacto glycans and mediates rosetting of human erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106(46):19280-19285.
19. Alugupalli KR, Michelson AD, Joris I, Schwan TG, Hodivala-Dilke K, Hynes RO, Leong JM. Spirochete-platelet attachment and thrombocytopenia in murine relapsing fever borreliosis. *Blood*. 2003;102(8):2843-2850.
20. Ahmed MA, Abdel Wahab SM, Abdel Malik MO, Abdel Gadir AM, Salih SY, Omer A, Al Hassan AM. Louse-borne relapsing fever in the Sudan. A historical review and a clinico-pathological study. *Trop Geogr Med*. 1980;32(2):106-111.
21. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И., Воробьев А.И., Атауллаханов Ф.И. *Практическая коагулология*. М.: Практическая медицина; 2011.
22. Момот А.П. *Патология гемостаза. Принципы и алгоритмы клинико-лабораторной диагностики*. СПб.: ФормаТ; 2006.
23. Волков В.С., Высотский Н.Н., Троцюк В.В., Мишин В.И. Оценка состояния микроциркуляции методом конъюнктивальной биомикроскопии. *Клиническая медицина*. 1976;7:115-118.
24. Волосок А.И., Степанова Н.А., Малкоч А.В., Коломиец И.Ю. Биомикроскопия конъюнктивы в оценке микроциркуляции при гломерулонефрите у детей. *Нефрология и диализ*. 1999;1:47-51.
25. Наследов А. *SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных*. СПб.: Мир книг; 2011.
26. Платонов А.Е. *Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы*. М.: Изд-во РАМН; 2000.
27. Багаутдинова Л.И., Сарксян Д.С., Дударев М.В., Малинин О.В., Кустарников Г.К., Шахов В.И., Малинин И.Е. Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого Borrelia miyamotoi. *Практическая медицина*. 2013;5(74):125-130.
28. Toh CH, Alhamdi Y. Current consideration and management of disseminated intravascular coagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:286-291.
29. Al Dieri R, de Laat B, Hemker HC. Thrombin generation: what have we learned? *Blood Rev*. 2012;26(5):197-203.
30. Matafonov A, Leung PY, Gailani AE, Grach SL, Puy C, Cheng Q, Sun MF, McCarty OJ, Tucker EI, Kataoka H, Renne T, Morrissey JH, Gruber A, Gailani D. Factor XII inhibition reduces thrombus formation in a primate thrombosis model. *Blood*. 2014;123(11):1739-1746.
31. Muller F, Gailani D, Renne T. Factor XI and XII as antithrombotic targets. *Curr Opin Hematol*. 2011;18(5):349-355.
32. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е., Карань Л.С., Шахов В.И. Клинико-функциональное состояние почек у больных иксодовым клещевым боррелиозом, вызванным Borrelia miyamotoi. *Инфекционные болезни* 2013;11(2):21-25.
33. Sarksyan DS, Platonov AE, Karan LS, Krause PJ, Maleev VV. Disorders of blood coagulation in patients with acute Borrelia miyamotoi infection. 13th International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-Borne Diseases; Boston, August 17—21, 2013:154.

    doi:10.3389/978-2-88919-408-7.
34. Esmon CT. Molecular circuits in thrombosis and inflammation. *Thromb Haemost*. 2013;109(3):416-420.
35. Xu J, Lupu F, Esmon C.T. Inflammation, innate immunity and blood coagulation. *Hamostaseologie*. 2010;30(1):5-9.
36. Yeaman MR. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(6):426-437.
37. Butler T, Spagnuolo PJ, Goldsmith GH, Aikawa M. Interaction of Borrelia spirochetes with human mononuclear leukocytes causes production of leukocytic pyrogen and thromboplastin. *J Lab Clin Med*. 1982;99(5):709-721.
38. Shamaei-Tousi A, Martin P, Bergh A, Burman N, Brannstrom T, Bergstrom S. Erythrocyte-aggregating relapsing fever spirochete Borrelia crocidurae induces formation of microemboli. *J Infect Dis*. 1999;180(6):1929-1938.
39. Shamaei-Tousi A, Collin O, Bergh A, Bergstrom S. Testicular damage by microcirculatory disruption and colonization of an immune-privileged site during Borrelia crocidurae infection. *J Exp Med*. 2001;193(9):995-1004.
40. Sethi N, Sondey M, Bai Y, Kim KS, Cadavid D. Interaction of a neurotropic strain of Borrelia turicatae with the cerebral microcirculation system. *Infect Immun*. 2006;74(11):6408-6418.

Поступила 24.06.2015