

Катамнез больных иксодовыми клещевыми боррелиозами, вызванными *Borrelia miyamotoi* или *Borrelia burgdorferi sensu lato*

Л.И. БАГАУТДИНОВА¹, А.Е. ПЛАТОНОВ², Д.С. САРКСЯН¹, О.В. СТУКОЛОВА², Г.А. ШИПУЛИН², В.В. МАЛЕЕВ², М.В. ДУДАРЕВ¹

¹ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Республика Удмуртия, Россия; ²ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) вызываются двумя различными спирохетами — боррелиями группы *Borrelia burgdorferi sensu lato*, возбудителями «классического» Лайм-боррелиоза (ЛБ), и боррелиями вида *Borrelia miyamotoi*, принадлежащего к группе боррелий — возбудителей клещевых возвратных лихорадок. ИКБ, вызываемый *B. miyamotoi* (ИКБ-БМ), — ранее неизвестное инфекционное заболевание, открытое в России. Известно, что последствия перенесенного ЛБ могут длительное время снижать качество жизни реконвалесцентов. Нами была поставлена задача изучить катамнез переболевших «новой» инфекцией ИКБ-БМ в сопоставлении с катамнезом переболевших ЛБ.

Материалы и методы. В исследование включили 41 больного ИКБ-БМ и 41 больного ЛБ, находившихся на лечении в Республиканской инфекционной клинической больнице Удмуртии. В течение года после заболевания за ними осуществляли наблюдение, включающее клиническое и инструментальное исследование сердечной деятельности, расширенный биохимический анализ крови и мочи, позволяющий судить о функциях почек и печени, психологическое анкетирование.

Результаты. У 20—30% переболевших длительное время сохраняются астенический синдром, жалобы и объективные признаки нарушений сердечной деятельности, выявляются наджелудочковая экстрасистолия и диастолическая дисфункция левого желудочка, повышенное и/или нестабильное систолическое артериальное давление. Нарушения функций почек проявляются в снижении скорости клубочковой фильтрации и альбуминурии. У 10—20% пациентов через год после заболевания сохраняются повышенные концентрации аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, а также С-реактивного белка, отмечается увеличение уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности. Патологические последствия ИКБ отличаются полиморфностью и варьируют у различных пациентов, в целом лишь у 68% из них состояние здоровья нормализуется.

Заключение. Мы предполагаем, что существенную роль в патогенезе ИКБ-БМ и ЛБ играет повреждение эндотелия сосудов, возможно, связанное с воспалением и аутоиммунными аспектами иммунного ответа при боррелиозной инфекции. Последствия этого повреждения могут сохраняться и даже усиливаться в течение года, что провоцирует хроническое нарушение функций сердца, почек или печени у ряда реконвалесцентов.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, *Borrelia miyamotoi*, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, катамнез, сердце, почки, астения, биохимический анализ крови.

Follow-up of patients with Ixodes tick-borne borrelioses caused by *Borrelia miyamotoi* or *Borrelia burgdorferi sensu lato*

L.I. BAGAUTDINOVA¹, A.E. PLATONOV², D.S. SARKSYAN¹, O.V. STUKOLOVA², G.A. SHIPULIN², V.V. MALEEV², M.V. DUDAREV¹

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

Ixodes tick-borne borrelioses (ITBB) are caused by two different spirochetes: *Borrelia* from the group of *Borrelia burgdorferi sensu lato*, the agents of the classic Lyme borreliosis (LB), and *Borrelia miyamotoi* that belongs to the group of *Borrelia* causing tick-borne relapsing fevers. ITBB caused by *B. miyamotoi* (BM-ITBB) is a previously unknown infectious disease discovered in Russia. It is known that the LB sequelae may reduce the long-term life quality of convalescents.

Aim. To study the follow-up of those who have recovered from new BM-ITBB infection in comparison with persons who have had LB.

Subjects and methods. The investigation enrolled 41 patients with BM-ITBB and 41 patients with LB who were treated at the Republican Infectious Diseases Hospital of Udmurtia. Within a year after the disease, they were followed up through clinical and instrumental examination of cardiac performance, expanded biochemical analysis of blood and urine, which could; estimate kidney and liver functions, and psychological questioning.

Results. Asthenic syndrome and complaints about and objective signs of cardiac dysfunctions persisted supraventricular extrasystoles, left ventricular diastolic dysfunction, and elevated and/or unstable systolic blood pressure were detected in 20-30% of the convalescents for a long time. Kidney dysfunctions were manifested in albuminuria and the decrease of glomerular filtration rate. A year following the disease, 10-20% patients had persistently elevated concentrations of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and C-reactive protein and had higher levels of total cholesterol and low-density lipoproteins. The pathological consequences of ITBB were polymorphic and varied in different patients; in general, only 68% of them showed health improvement.

Conclusion. We assume that a significant role in the pathogenesis of BM-ITBB and LB is played by vascular endothelial damage possibly associated with the inflammatory and autoimmune aspects of an immune response in *Borrelia* infection. The consequences of this damage may persist and even intensify during a year, which provokes chronic dysfunction of the heart, kidney, or liver in a number of convalescents.

Keywords: *Ixodes tick-borne borrelioses, Borrelia miyamotoi, Borrelia burgdorferi sensu lato, follow-up, heart, kidney, asthenia, biochemical analysis of blood.*

А/Кр — отношение альбумин/креатинин
АВБ — атриовентрикулярная блокада
АГ — артериальная гипертония
АД — артериальное давление
АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспаргатаминотрансфераза
ВНС — вариация, независимая от среднего значения
ДАД — диастолическое АД
ДДЛЖ-1 — диастолическая дисфункция ЛЖ по типу I
ДИ — доверительный интервал
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКБ — иксодовый клещевой боррелиоз
ИКБ-БМ — ИКБ, вызываемый *Borrelia miyamotoi*
КА — коэффициент атерогенности
КВЛ — клещевые возвратные лихорадки
КВЭ — клещевой вирусный энцефалит
КФК — креатинфосфокиназа
ЛБ — Лайм-боррелиоз
ЛЖ — левый желудочек
ЛПВП — липопротеиды высокой плотности
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
МВ-САД — межвизитовая вариабельность систолического АД

МЕ — международная единица
МЭ — мигрирующая эритема
ОХС — общий холестерин
ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в реальном времени
РКИБ — Республиканская клиническая инфекционная больница Ижевска
САД — систолическое АД
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СРБ — С-реактивный белок
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТГ — триглицериды
ФК МК — фиброзное кольцо митрального клапана
ХМ — холтеровское мониторирование
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭхоКГ — эхокардиография
DALY — потерянные годы полноценной жизни (Disability-Adjusted Life Years)
MFI — многопараметрическая шкала астении (The Multidimensional Fatigue Inventory)
VAS-F — визуальная аналоговая шкала астении (Visual Analogue Scale measuring Fatigue)

Термин «иксодовый клещевой боррелиоз» (ИКБ) традиционно используют как синоним десятилетиями изучаемого Лайм-боррелиоза (ЛБ), возбудителями которого являются боррелии группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* [1]. Однако в последние годы показано, что заболевание, диагностируемое как ИКБ в безэритемной форме, в большинстве случаев вызывается другой спирохетой — боррелиями вида *Borrelia miyamotoi* [2–4]. Этот вид, открытый в 1995 г. в Японии, генетически принадлежит к иной группе боррелий — к возбудителям клещевых возвратных лихорадок (КВЛ) [5]. Его повсеместное распространение в зонах умеренного климата Евразии и Северной Америки, где он выявляется в иксодовых клещах-переносчиках, мелких грызунах и других резервуарных хозяевах, убедительно показано в исследованиях, рассмотренных в обзорах [6–8]. По нашим оценкам, клинические случаи ИКБ, вызываемого *B. miyamotoi* (ИКБ-БМ), составляют не менее 25% всех случаев ИКБ, регистрируемых в Российской Федерации; при этом не менее 50 тыс. человек ежегодно подвергаются присасыванию клещей, инфицированных *B. miyamotoi* [9, 10]. Последнее исследование американ-

ских специалистов указывает, что и в эндемичных районах США заболеваемость ИКБ-БМ сопоставима с заболеваемостью иными клещевыми инфекциями [11].

Клинические проявления острой стадии этого ранее неизвестного инфекционного заболевания достаточно хорошо изучены [3, 4, 12–19] и в целом напоминают таковые КВЛ [20]. Однако долгосрочные последствия ИКБ-БМ до настоящей работы не исследованы, как и последствия иных КВЛ, максимальная заболеваемость которыми наблюдается в экономически неблагополучных тропических и субтропических зонах Африки и Азии. Без антибиотикотерапии летальность при «классических» КВЛ составляет около 10%, в остальных случаях после нескольких приступов лихорадки боррелии элиминируются; при своевременной и адекватной терапии удается излечивать даже тяжелые случаи КВЛ, сопровождающиеся сепсисом, респираторным дистресс-синдромом, менингитом [6, 21–23]. Предполагается, в основном исходя из опытов на животных, что возбудители КВЛ могут персистировать в «иммунопrivилегированных» тканях и органах (центральная нервная система, половые железы) и в случае иммуносупрессии инфекция может рецидивировать [24].

В то же время известно, что последствия перенесенного ЛБ могут длительное время снижать качество жизни реконвалесцентов [25–29]. Хронический ЛБ развивается преимущественно у лиц, не получивших своевременной и адекватной антибиотикотерапии, и характеризуется полиморфными, но специфическими проявлениями — поражением суставов, нервной системы, кожи. Неспецифический комплекс симптомов, которые могут наблюдаться

Сведения об авторах:

Багаутдинова Лилия Исмаиловна — ассистент каф. поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины

Сарксян Денис Сосович — к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии

Стуколова Ольга Алексеевна — н.с. группы генной инженерии и биотехнологии

Шипулин Герман Александрович — рук. отд. молекулярной диагностики и эпидемиологии

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., проф., зам. дир. ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, акад. РАН

Дударев Михаил Валерьевич — д.м.н., доц., зав. каф. поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины

Контактная информация:

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

также и после различных инфекционных заболеваний, называют пост-лаймским синдромом. Хронический ЛБ предполагает персистенцию боррелий в организме и поддается лечению антибиотиками, для лечения пост-лаймского синдрома антибиотики не эффективны. Дифференциация хронического ЛБ и пост-лаймского синдрома — сложная клиническая и диагностическая проблема [25, 27—29]. Метаанализ 5 статей показал, что 20—40% пациентов с ЛБ жалуются на усталость, боли в мышцах и суставах, когнитивные проблемы (ухудшение памяти, трудность сконцентрироваться, подобрать точные формулировки и т.п.), которые могут длиться в течение многих лет, несмотря на лечение антибиотиками [30]. Подобных жалоб достоверно приблизительно в 2 раза больше, чем в сопоставимых контрольных группах. Более того, у 20—40% переболевших ЛБ на фоне исчезновения симптомов острого заболевания в последующие 6 мес возникают новые жалобы на устойчиво сохраняющуюся слабость, мышечные и суставные боли, когнитивные затруднения [31].

В полноценной реконвалесценции после перенесенной боррелиозной инфекции нуждаются десятки тысяч россиян. Задача настоящего исследования заключалась в изучении катамнеза переболевших «новой» инфекцией ИКБ-БМ в сопоставлении с катамнезом переболевших ЛБ.

Материалы и методы

В основу работы положены данные проспективного диспансерного наблюдения 41 больного ИКБ-БМ и 41 больного ЛБ, выявление и лечение которых проводилось в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) г. Ижевск в 2010—2013 гг.

Критериями включения в исследуемую группу ИКБ-БМ являлись присасывание иксодового клеща в срок до 1 мес перед появлением клинических симптомов; 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 в реальном времени (ПЦР-РВ) и отсутствие ДНК *B. burgdorferi sensu lato*; исключение клещевого вирусного энцефалита (КВЭ), анаплазмоза, эрлихиоза (использованы методики ПЦР и иммуноферментного анализа). У 63% больных отмечалось появление специфических IgM антител и/или сероконверсия по IgG-антителам к возбудителям ИКБ.

Критериями включения в группу ЛБ являлись присасывание клеща в анамнезе и развитие мигрирующей эритемы (МЭ), что согласно современным рекомендациям [27] достаточно для постановки клинического диагноза ЛБ, а также исключение возможности других клещевых ко-инфекций. У 58% больных при лечении в стационаре выявлены IgM-антитела к *B. burgdorferi sensu lato* и/или сероконверсия по специфическим IgG антителам; у 6 пациентов обнаружена ДНК *B. burgdorferi sensu lato* в капиллярной крови, взятой из области МЭ.

Существенные подробности лабораторного диагноза и клинико-инструментального исследования больных ИКБ-БМ и ЛБ при лечении в стационаре детально рассмотрены в наших предыдущих публикациях [3, 4, 12—19].

Критериями исключения служили наличие в анамнезе, до заболевания ИКБ, соматических расстройств (выраженная артериальная гипертензия — АГ, ишемическая болезнь сердца и т.п.) и возраст старше 55 лет.

Группы ИКБ-БМ и ЛБ сопоставимы по полу (80% мужчин); переболевшие ЛБ несколько старше, чем переболевшие ИКБ-БМ (41 ± 10 и 33 ± 10 лет соответственно).

Контрольную группу (практически здоровые лица) составили 16 мужчин и 6 женщин в возрасте от 25 до 52 лет (в среднем 35 ± 8 лет), не имеющие сердечно-сосудистой патологии и заболеваний почек в анамнезе.

Добровольное информированное согласие получено от всех участников исследования.

Направленное клинико-функциональное обследование пациентов проводили на 1—3-й день пребывания их в стационаре, сразу после выписки, через 1—3 и 12 мес.

Для оценки выраженности астенического синдрома при ИКБ использованы модифицированная шкала астении MFI-20 (The Multidimensional Fatigue Inventory) и шкала VAS-F. Шкала MFI-20 [32, 33] позволяет получить субъективную количественную оценку общей тяжести астении (MFI-общая), а также физической астении (MFI-физио) и психической астении (MFI-психо). Каждая из перечисленных подшкал содержит четыре пункта-утверждения (пример: «я чувствую себя усталым»), оцениваемых от 1 до 5 баллов. Итоговая оценка является суммой баллов отдельных составляющих и, таким образом, может варьировать от 4 до 20 баллов (отсутствие астенических признаков и наибольшая тяжесть астении соответственно).

Визуальная аналоговая шкала астении VAS-F (Visual Analogue Scale measuring Fatigue) [34, 35] отражает количественную оценку субъективной тяжести состояния по двум параметрам: психическая астения VAS-психо, (истощенность, усталость, утомляемость) и физическая астения VAS-физио (слабость). Шкалы ранжированы от 0 (очень хорошее самочувствие) до 10 (максимальная выраженность астении).

При обследовании пациентов регистрировали жалобы, в том числе характерные для патологии сердца. Измерение артериального давления (АД) и диагностика АГ проводили согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ. По результатам 4 обследований в течение года оценивали величину межжизнотой вариабельности систолического АД (МВ-САД) [36].

Осуществляли классическое физикальное обследование и регистрацию электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях. У 24 пациентов проводили суточное мониторирование ЭКГ в 3 грудных отведениях, по результатам которого определяли среднюю, максимальную и минимальную частоту сердечных сокращений (ЧСС), число периодов с синусовой тахикардией и брадикардией, число экстрасистол, смещения интервала ST. Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате экспертного класса General Electric Vivid 7 (США), датчиком с дозированной решеткой частотой 3 МГц по стандартной методике, рекомендованной американской и европейской ассоциациями кардиологов (2008 г.). ЭхоКГ выполняли в М- и В-режимах с применением импульсно-волнового и цветового доплера [16].

Всем обследованным в динамике проводили общеклинический анализ мочи, определяли величину протеинурии и альбуминурии, а также содержание креатинина в разовой (утренней) порции мочи; рассчитывали отношение альбумин/креатинин (А/Кр) [15, 37, 38]. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычисляли по уровню креатинина в крови (методика определения калибрована относительно IDMS — масс-спектрометрии с изотопным разбавлением), а также для 32 исследуемых по цистатину С по формулам СКД-EPI, учитывающим пол, возраст и расу [37, 39, 40].

Расширенный биохимический анализ крови включал определение концентраций аланинаминотрансферазы (АЛАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ) и креатинфосфокиназы (КФК), общего холестерина крови (ОХС) и его фракций (липопротеиды низкой плотности — ЛПНП, липопротеиды высокой плотности — ЛПВП, триглицериды — ТГ), С-реактивного белка (СРБ), в том числе низких концентраций СРБ высокочувствительным турбодиметрическим методом.

Для статистического анализа использовали лицензионную программу IBM SPSS Statistics 19 [41]; уровень значимости различия между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни (для количественных несвязанных переменных, например значения одного и того же параметра у переболевших ИКБ-БМ и ЛБ), критерия Вилкоксона (для количественных связанных переменных, например значения некоторого параметра у одних и тех же лиц во временной динамике), и точного критерия Фишера (для качественных переменных) [42].

Результаты

Клинические проявления острой фазы заболевания у больных ИКБ-БМ и ЛБ в подобны картине, неоднократно описанной ранее в деталях [3, 4, 12–19]. У всех больных ИКБ-БМ наблюдалась лихорадка (температура тела >38 °С), слабость, головная боль, озноб, потливость, отсутствовала МЭ. Напротив, при ЛБ ведущим симптомом являлась МЭ, а проявления лихорадочного синдрома отмечались не более чем у 20–30% больных. В силу этого течение ЛБ рассматривалось клиницистами как легкое в 71%, в то время как для ИКБ-БМ характерно среднетяжелое течение в 91% случаев.

Астенический синдром на стадии реконвалесценции.

Количественные оценки астении, получаемые с помощью 5 шкал (MFI-общая, MFI-физио, MFI-психо, VAS-физио и VAS-психо), хорошо коррелируют друг с другом (коэффициент корреляции от 0,42 до 0,84; $p < 0,001$) и являются взаимодополняющими. Непосредственно при выписке в группе ИКБ-БМ более чем у 60% лиц отмечались те или иные проявления астении (табл. 1), в группе ЛБ жалобы на астению встречались достоверно реже, приблизительно в 40% случаев. Выраженность астении (в баллах) также достоверно выше в группе ИКБ-БМ (рис. 1).

Через 1–2 мес состояние реконвалесцентов из обеих групп улучшалось по всем шкалам ($p < 0,001$, критерий Вилкоксона); различие между группами ИКБ-БМ и ЛБ сохраняется, но теряет достоверность (см. табл. 1; см. рис. 1).

Динамика АД у реконвалесцентов. В настоящее исследование не включены пациенты, страдавшие ранее АГ.

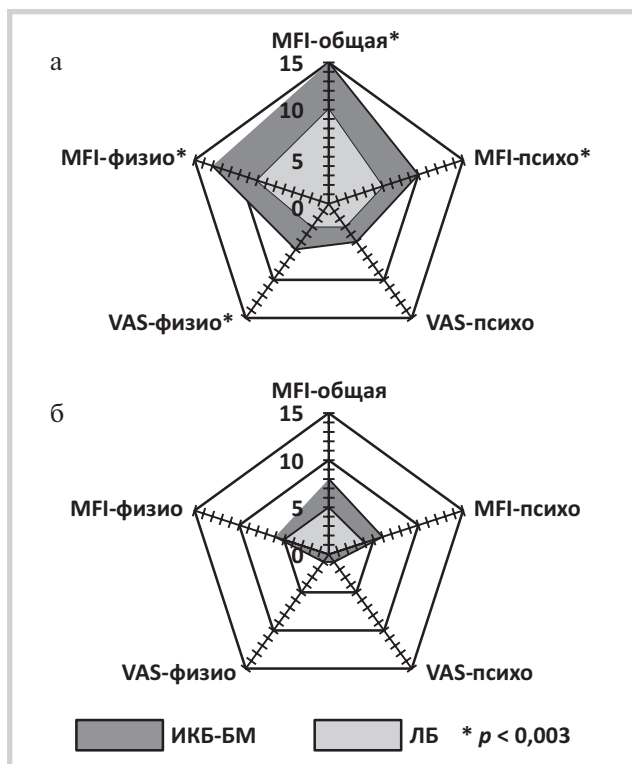


Рис. 1. Средние значения по 5 шкалам, характеризующим выраженность астенического синдрома у больных ИКБ-БМ и ЛБ при выписке (а) и через 1–2 мес (б).

Здесь и на рис. 3, 4: * — достоверные различия между группами ИКБ-БМ и ЛБ.

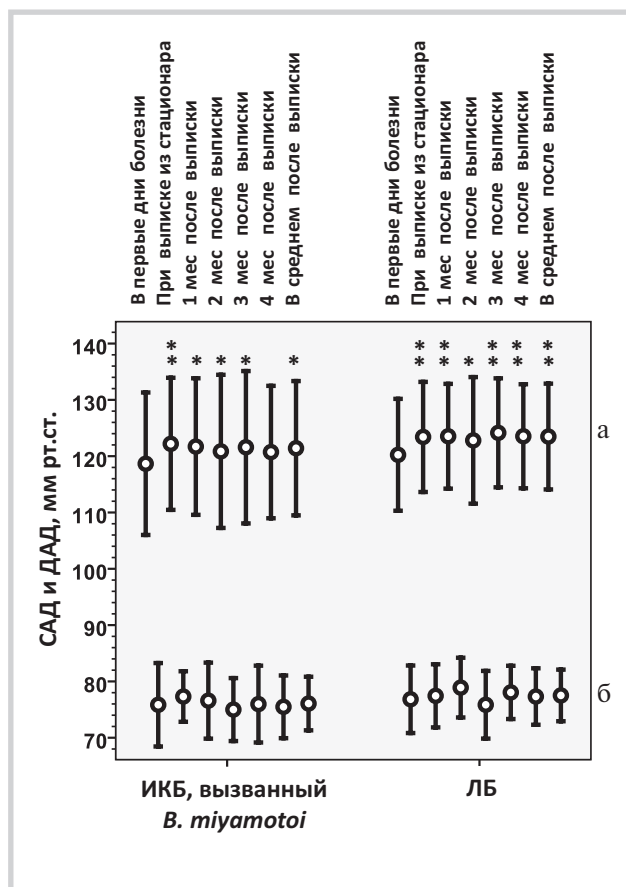


Рис. 2. Динамика САД (а) и ДАД (б) у больных ИКБ-БМ и ЛБ.

* — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ для различий САД при поступлении больного и при последующем наблюдении. САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД.

В момент госпитализации, несмотря на лихорадку у большинства больных ИКБ-БМ среднее САД составило 119 ± 13 и 120 ± 10 мм рт.ст. у пациентов с ИКБ-БМ и ЛБ соответственно; среднее ДАД — 76 ± 7 и 77 ± 6 мм рт.ст. Однако у перенесших ИКБ-БМ и ЛБ на протяжении нескольких месяцев в среднем наблюдалось небольшое, но достоверное повышение САД (рис. 2).

При этом у 2 реконвалесцентов ЛБ и 4 реконвалесцентов ИКБ-БМ САД с 130 мм рт.ст. при поступлении стабильно поднялось до 138–142 мм рт.ст. в 1–4-й месяц наблюдения, что можно расценивать как формирование АГ «de novo». Еще у 6 перенесших ЛБ и 10 перенесших ИКБ-БМ на стадии реконвалесценции САД увеличилось на 8 мм рт.ст. и более (в среднем на 11 мм рт.ст.), при этом среднее САД оставалось в границах от 100 до 130 мм рт.ст. (в среднем 118 мм рт.ст.). Возможно, это повышение также указывает на начальную стадию развития АГ.

В последние годы при оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений значение придается не только величине АД как таковой, но и МВ-САД за длительный период наблюдения [36, 43, 44]. Простой мерой МВ-САД является коэффициент вариации (стандартное отклонение САД, деленное на среднее САД по всем наблюдениям, включенным в исследования). Предложена и скорректированная мера МВ-САД, называемая «вариация, независимая от среднего значения САД»* (ВНС).

Таблица 1. Выраженность астенического синдрома у больных и реконвалесцентов ИКБ-БМ и ЛБ

Группа реконвалесцентов	Проявления астении, % лиц (95% ДИ)			
	как минимум по 1 из 3 шкал: MFI-общая, MFI-физио, MFI-психо при выписке из стационара	как минимум по 1 из 2 шкал: VAS-физио, VAS-психо при выписке из стационара	как минимум по 1 из 3 шкал: MFI-общая, MFI-физио, MFI-психо, 1–2 мес после выписки	как минимум по 1 из 2 шкал: VAS-физио, VAS-психо, 1–2 мес после выписки
ИКБ-БМ	68 (от 54 до 83)*	61 (от 45 до 76)	24 (от 12 до 38)	29 (от 16 до 43)
ЛБ	37 (от 23 до 51)	41 (от 28 до 55)	20 (от 8 до 31)	17 (от 7 до 28)

Примечание. ДИ — доверительный интервал. * — $p < 0,01$ при сравнении с группой ЛБ, критерий Фишера.

Пациенты, у которых значения ВНС относятся к 10% наибольших значений в наблюдаемой группе, имеют достоверно повышенную вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В нашем случае у одного переболевшего ЛБ и 6 переболевших ИКБ-БМ ВНС $\geq 0,05$. Вместе с 6 реконвалесцентами, у которых САД значительно увеличилось (см. выше), они формировали группу лиц, у которых в первые 4 мес после заболевания ИКБ возникли стойкие нарушения сердечной деятельности, более типичные для реконвалесцентов ИКБ-БМ (10 человек, или $24 \pm 7\%$), чем для реконвалесцентов ЛБ (3 человека, или $7 \pm 4\%$); отношение шансов 4,1 при 95% ДИ от 1,03 до 16; $p < 0,05$.

Признаки патологии сердца: объективные наблюдения и жалобы. В работе рассматривались следующие признаки нарушения сердечной деятельности: кардиалгия; перебои в работе сердца; одышка; акроцианоз; пастозность голени; экстрасистолия; глухость тона I на верхушке сердца; систолический шум на верхушке или в прекардиальной области; смещение левой границы сердца кнаружи; тахикардия; брадикардия. Частота выявления 8 из них на различных стадиях реконвалесценции представлена на рис. 3 (тахикардия, брадикардия и смещение границы сердца отмечены только у 1–2 реконвалесцентов). В острый период болезни у 30–40% пациентов наблюдаются те или иные признаки патологии сердца, которые в первые месяцы реконвалесценции регрессируют ($p = 0,001$), при этом у больных ИКБ-БМ медленнее, чем при ЛБ ($p < 0,05$; критерий Манна–Уитни; рис. 4).

Биоэлектрическая активность сердца. В острый период заболевания (первые 1–3 дня госпитализации) у 40 (55%) из 73 больных ИКБ регистрировались те или иные изменения на ЭКГ, чаще всего синусовая аритмия (у 10 пациентов), нарушения проводимости по правой ножке пучка Гиса (у 11), укорочение интервала P–Q (у 4), синусовая брадикардия (ЧСС меньше 55 уд/мин) и тахикардия (ЧСС больше 55 уд/мин) у 6 и 3 человек, умеренные изменения миокарда, признаки нарушения процессов быстрой конечной реполяризации миокарда желудочков, проявляющиеся уплощением или инверсией зубца T. Достоверных различий между больными ИКБ-БМ и ЛБ не отмечалось. Однако через 2 и 12 мес лишь у единичных реконвалесцентов сохранялись умеренные изменения миокарда левого желудочка (ЛЖ) или неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Синусовая брадикардия по-прежнему отмечалась приблизительно у 16% реконвалесцентов, что впрочем не превышало распространенность брадикардии в контрольной группе здоровых лиц без изменений на ЭКГ.

*Англ.: variation independent of the mean — VID [43].

Результаты 24-часового холтеровского мониторирования (ХМ) ЭКГ. В силу небольшого числа наблюдений достоверных различий больных ИКБ-БМ и ЛБ по результатам ХМ-ЭКГ не обнаружено, как и при ЭхоКГ (см. далее). В разгаре заболевания у 3 из 24 больных ИКБ регистрировались безболевыми эпизоды депрессии сегмента ST, в одном случае сочетавшиеся с атриовентрикулярной блокадой (АВБ) 2-й степени. У 3 больных имелись более 100 в сутки наджелудочковых экстрасистол. Через 2 мес у 4 реконвалесцентов выявлена отсутствовавшая в разгаре заболевания экстрасистолия. Еще в одном случае по-прежнему регистрировались эпизоды АВБ 2-й степени. Через год у 4 из 15 реконвалесцентов сохранялась наджелудочковая экстрасистолия с количеством экстрасистол более 100 в сутки, при этом у одного из них выявлено 187 желудочковых экстрасистол в сутки. В целом по итогам ХМ-ЭКГ у 6 реконвалесцентов наблюдались выраженные нарушения сердечной деятельности.

ЭхоКГ. Применение современных методов ЭхоКГ позволило в динамике изучить более 30 показателей, отражающих различные аспекты сердечной деятельности: геометрические параметры сердца (5); состояние механической функции предсердий (3); параметры диастолической и систолической функции ЛЖ (12); характеристики кровоснабжения миокарда и интрамурального градиента (6+6). Далее будут рассмотрены показатели, которые существенно различались в группе реконвалесцентов ИКБ (11 человек перенесли ИКБ-БМ и 10 — ЛБ) и в контрольной группе 17 здоровых испытуемых: отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (VE) к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ (VA); время замедления раннего диастолического трансмитрального потока (DTE); время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT); средняя скорость движения переднеперегородочной и боковой частей фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК) в раннюю диастолу (Ve').

Достоверные отклонения от показателей диастолической функции ЛЖ, типичных для здоровых испытуемых, регистрировались уже при выписке больных ИКБ (рис. 5); у 10–25% пациентов величины Ve', IVRT или DTE выходили за границы нормы. Такой существенный показатель, как отношение VE/VA, был ниже нормы у 10 (48%) из 21 больного. В контексте данного исследования принципиально важно, что последующие наблюдения через 2 и 12 мес не выявили нормализации этих показателей сердечной деятельности.

Показатели функций почек. По данным общеклинического анализа мочи у перенесших ИКБ не выявлено достоверных отличий от нормы. Однако ряд более чувствительных показателей состояния почек указывали на пато-

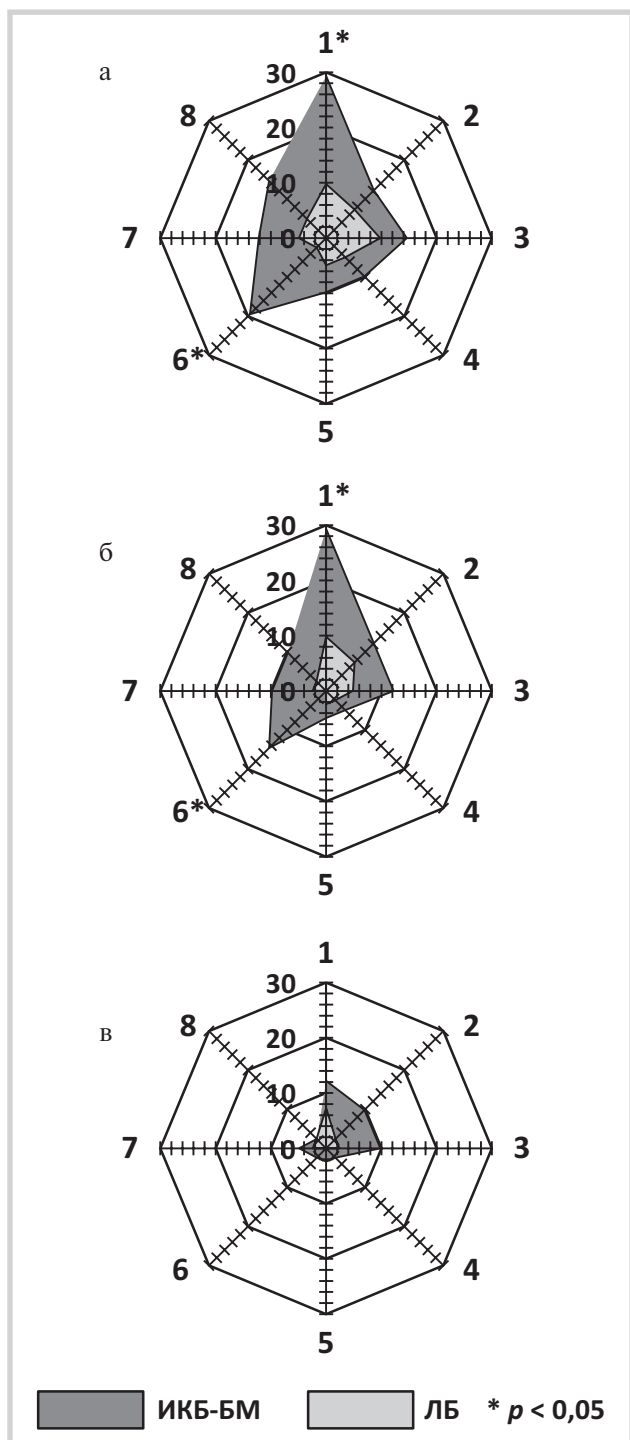


Рис. 3. Частота выявления признаков патологии сердца у больных и реконвалесцентов ИКБ-БМ и ЛБ при выписке (а), 2 мес спустя (б) и год спустя (в).

1 — кардиалгия, 2 — перебои в работе сердца, 3 — одышка, 4 — акроцианоз, 5 — пастозность голеней, 6 — экстрасистолия, 7 — глухость тона I на верхушке сердца, 8 — систолический шум.

логические изменения не только в разгаре болезни, но и на стадии реконвалесценции. Достоверных различий в катамнезе функций почек у больных ИКБ-БМ и ЛБ не обнаружено, поэтому в этом разделе они рассматриваются как единая группа — больные и реконвалесценты ИКБ (табл. 2).

При расчете СКФ по формуле СКД-ЕРІ по креатинину у больных ИКБ преобладающим патологическим проявлением служила незначительно сниженная СКФ (60—89 мл/мин/1,73 м²; см. табл. 2; рис. 6). При этом значительного улучшения клубочковой фильтрации по сравнению с разгаром болезни не наблюдалось даже спустя 12 мес. Более того, у 2—3 реконвалесцентов спустя 1—3 или 12 мес отмечалась даже умеренно сниженная СКФ (<60 мл/мин/1,73 м²), отсутствовавшая в острой фазе. В подгруппе реконвалесцентов, у которых измерена концентрация цистатина С, при расчете СКФ по формуле СКД-ЕРІ по цистатину наблюдалась аналогичная картина: спустя год после заболевания СКФ снижена у 33% реконвалесцентов, хотя в среднем выше ($p=0,01$; критерий Вилкоксона), чем в разгаре болезни. Альбуминурия, оцениваемая по показателю А/Кр, также сохранялась на стадии реконвалесценции у 20—30% переболевших и тенденция к ее снижению была незначимой ($p=0,13$; критерий Фридмана; см. табл. 2).

АлАТ, АсАТ, КФК и маркеры воспаления. Наиболее информативная характеристика данных показателей — доля лиц, у которых они существенно выходят за границы нормы. За единственным исключением достоверных различий значений данных показателей у больных ИКБ-БМ и ЛБ не обнаружено, поэтому в табл. 2 они также представлены как единая группа. В разгаре ИКБ-БМ активность АлАТ и АсАТ повышена у 46 и 61% больных соответственно, при поступлении больных ЛБ у 14 и 22% повышены уровни АлАТ и АсАТ ($p<0,005$ для различия групп ИКБ-БМ и ЛБ). По концентрации КФК разница между группами отсутствовала ($p=0,6$). Со временем уровни АлАТ, АсАТ и КФК достоверно снижались ($p<0,005$, критерий Фридмана), но даже через год приблизительно у 10% реконвалесцентов они превышали границы нормы. Уровень СРБ также снижался ($p=0,0001$), однако у 13% реконвалесцентов был повышен и через год. Повышенная СОЭ сохранялась у 20—25% переболевших.

Характеристики липидемии. Для краткости рассмотрим только концентрации ОХС, ЛПНП и величину коэффициента атерогенности ($КА = (ОХС - ЛПНП) / ЛПНП$), которые у реконвалесцентов ИКБ нередко превышали границы нормы (см. табл. 2). В течение года после заболевания ИКБ в среднем наблюдалась тенденция к увеличению концентраций ОХ и ЛПНП (без значительного изменения КА), все большее число реконвалесцентов оказывалось, исходя из значений ОХС и ЛПНП, в зоне риска развития атеросклероза.

Прочие параметры анализа крови, такие как концентрация общего белка, мочевины, билирубина, глюкозы, электролитов, выходили за границы нормы лишь у 1—2 пациентов, как в разгаре болезни, так и после.

Обсуждение

Ущерб здоровью, наносимый ИКБ, можно оценить в потерянных годах полноценной жизни*. По расчетам голландских специалистов [45], он составляет около 1,8 года на одного больного ИКБ, причем 93% этой величины обусловлены патологической симптоматикой, сохраняющейся у переболевших. Оценки, полученные на россий-

*Англ.: Disability-Adjusted Life Years (DALYs).

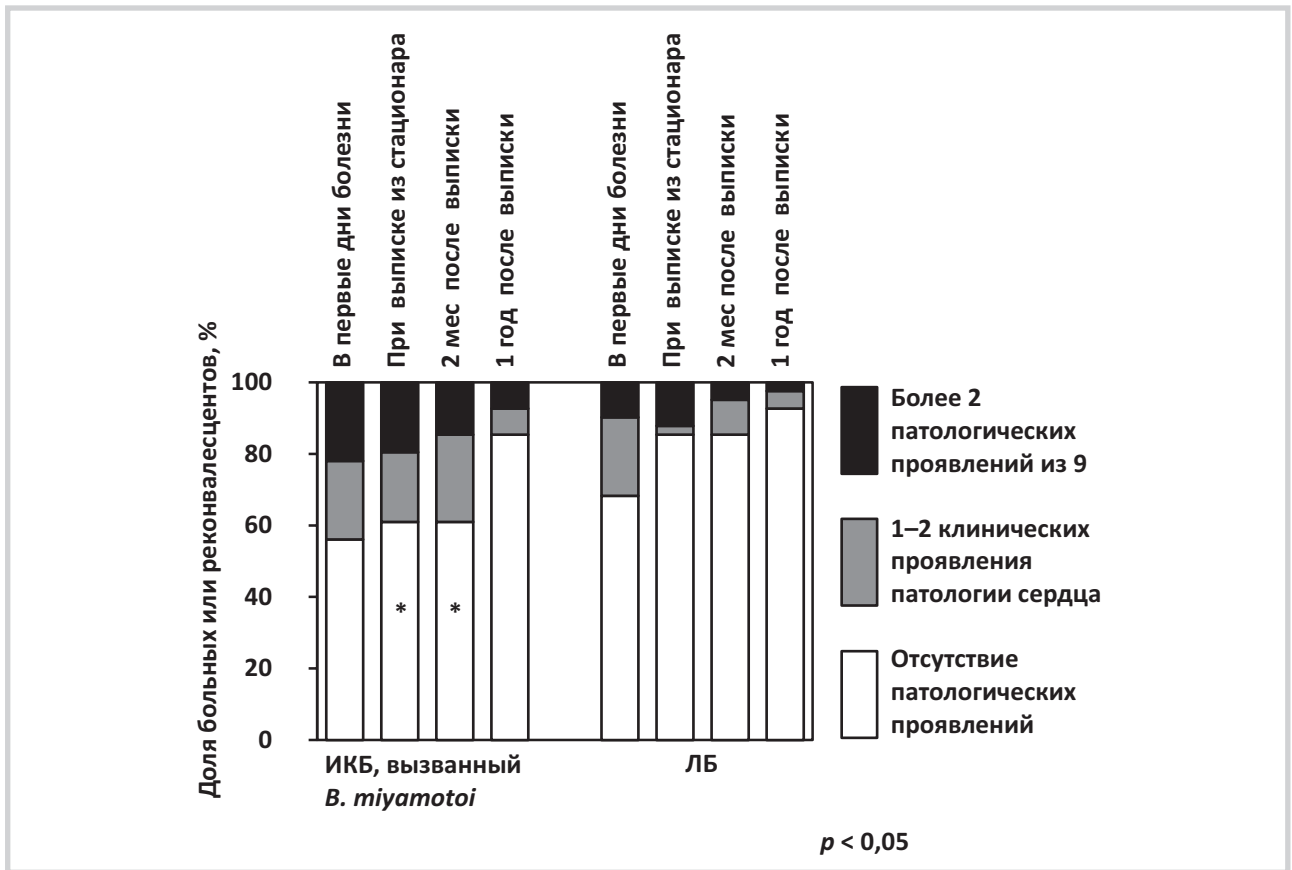


Рис. 4. Доля больных и реконвалесцентов ИКБ-БМ и ЛБ с разной степенью выраженности признаков патологии сердца.

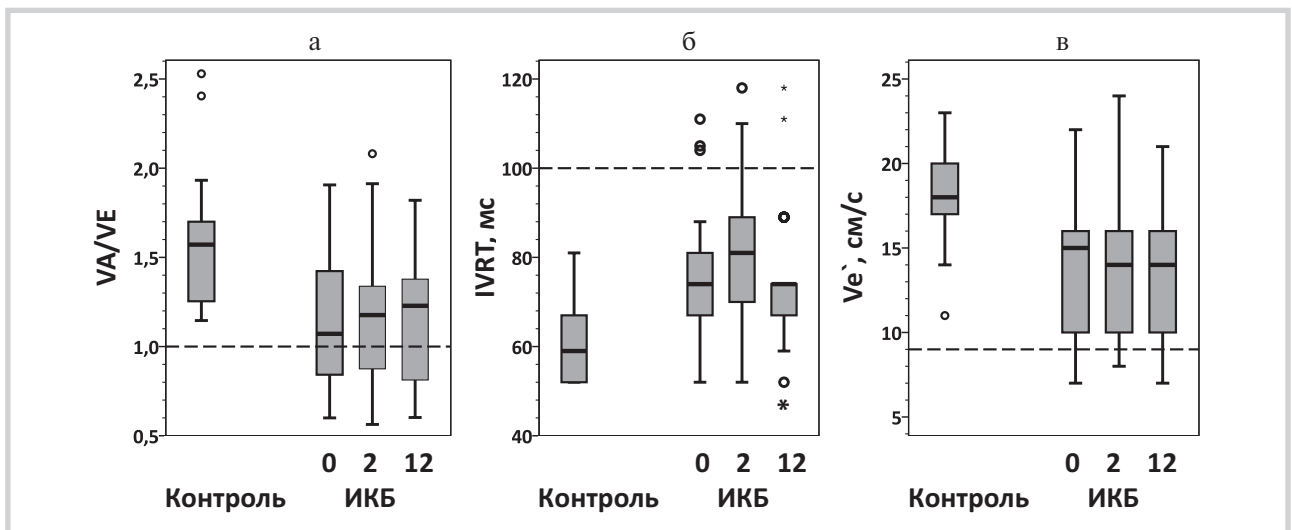


Рис. 5. Некоторые результаты ЭхоКГ больных и реконвалесцентов ИКБ при выписке (0), 2 мес спустя (2) и год спустя (12), а также в контрольной группе здоровых лиц.

Во все сроки различия между контрольной группой и группой ИКБ достоверны ($p < 0,05$). Пунктирные линии указывают границы нормы. а — VA/VE , отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ; б — $IVRT$, время изоволюмического расслабления ЛЖ; в — Ve , средняя скорость движения переднеперегородочной и боковой частей фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу.

ском материале, аналогичны — около 2,0 DALYs на один случай ИКБ, из которых 96% теряются после окончания острой фазы заболевания [46]. При этом в расчеты не включены ни такие последствия ИКБ, как длительно сохраняющаяся физическая и психическая астения, ни воз-

можные соматические нарушения (дисфункции сердечно-сосудистой системы, почек, печени и т.п.), возникновение и развитие которых инициировано острой инфекцией ИКБ-БМ или ЛБ. Их учет приведет к более высокой и достоверной оценке ущерба от ИКБ.

Таблица 2. Параметры расширенного биохимического анализа крови и вычисляемые на их основе показатели, характеризующие состояние почек, печени и липидный обмен у больных и реконвалесцентов ИКБ

Показатель	Контрольная группа здоровых лиц	Больные ИКБ, 1–3-й день лечения	Реконвалесценты ИКБ, через 1–3 мес	Реконвалесценты ИКБ, через 12 мес
Число изученных лиц (креатинин и СКД-ЕРІ по креатинину)	24	70	70	70
Креатинин крови, мкмоль/л	73 (62–82)	85 (74–93) <i>p</i> =0,002	81 (72–91) <i>p</i> =0,02	80 (69–96) <i>p</i> =0,03
СКД-ЕРІ по креатинину, мл/мин/1,73 м ²	109 (101–120)	97 (85–105) <i>p</i> =0,0002	99 (83–111) <i>p</i> =0,01	99 (88–109) <i>p</i> =0,006
СКД-ЕРІ по креатинину <90 мл/мин, но ≥60 мл/мин, незначительно сниженная СКФ	4% (1)	40% (28) <i>p</i> =0,001	27% (19) <i>p</i> =0,006	31% (22) <i>p</i> =0,003
СКД-ЕРІ по креатинину <60 мл/мин, умеренно сниженная СКФ, хроническая болезнь почек стадии 3А	0	0	4,3% (3)	2,9% (2)
Число изученных лиц (цистатин и СКД-ЕРІ по цистатину С)	14	18	18	18
Цистатин С крови, мг/л	0,99 (0,88–1,15)	1,41 (1,30–1,61) <i>p</i> =0,00001	1,21 (0,93–1,51) <i>p</i> =0,10	1,15 (0,98–1,35) <i>p</i> =0,12
СКД-ЕРІ по цистатину С, мл/мин/1,73 м ²	99 (69–102)	52 (43–60) <i>p</i> =0,00001	67 (51–95) <i>p</i> =0,06	70 (54–90) <i>p</i> =0,12
СКД-ЕРІ по цистатину С <60 мл/мин, сниженная СКФ	0	78% (14) <i>p</i> =0,00001	39% (7) <i>p</i> =0,01	33% (6) <i>p</i> =0,02
Число изученных лиц (А/Кр в моче)	12	41	41	41
А/Кр в моче, мг/ммоль	0,62 (0,31–0,98)	2,7 (1,1–5,2) <i>p</i> =0,001	2,0 (1,0–3,1) <i>p</i> =0,0003	1,8 (1,2–3,5) <i>p</i> =0,001
А/Кр в моче ≥3 мг/ммоль, но ≤30 мг/ммоль, умеренно повышенная альбуминурия	8% (1)	42% (17) <i>p</i> =0,04	20% (8) <i>p</i> =0,42	32% (13) <i>p</i> =0,15
А/Кр в моче >30 мг/ммоль, значительно повышенная альбуминурия	0	2% (1)	5% (2)	0
Число изученных лиц (АлАТ, АсАТ, КФК, СРБ, СОЭ)	24	70	70	70
Концентрация АлАТ >45 МЕ/л		29±5% (20)	16±4% (11)	11±4% (8)
АлАТ >45 МЕ/л и отношение АсАТ/АлАТ ≤0,9		17±4% (12)	11±4% (8)	10±3% (7)
Концентрация АсАТ >40 МЕ/л		40±6% (28)	20±5% (14)	9±3% (8)
Концентрация КФК >160 МЕ/л		19±5% (13)	19±5% (13)	11±4% (8)
Концентрация СРБ >6 мг/л	0	37±6% (26) <i>p</i> =0,0001	7±3% (5) <i>p</i> =0,3	13±4% (9) <i>p</i> =0,1
СОЭ >16 мм/ч	4±% (1)	24±5% (17) <i>p</i> =0,04	16±4% (11) <i>p</i> =0,3	23±5% (16) <i>p</i> =0,06
Число изученных лиц (липидемия)	15	70	70	70
ОХС, ммоль/л	4,3 (3,9–4,8)	4,7 (4,1–5,5) <i>p</i> =0,05	5,0 (4,3–5,8) <i>p</i> =0,001	5,0 (4,2–5,7) <i>p</i> =0,006
ОХС >6,2 ммоль/л	0	6±3% (4) <i>p</i> =0,6	9±3% (6) <i>p</i> =0,3	13±4% (9) <i>p</i> =0,1
ЛПНП, ммоль/л	2,5 (2,1–2,8)	2,7 (2,1–3,4) <i>p</i> =0,3	2,8 (2,3–3,5) <i>p</i> =0,09	3,0 (2,5–3,9) <i>p</i> =0,01
ЛПНП >4 ммоль/л	0	7±3% (5) <i>p</i> =0,6	10±4% (7) <i>p</i> =0,3	20±5% (14) <i>p</i> =0,07
КА >3,5	0	21±5% (15) <i>p</i> =0,06	19%±5% (13) <i>p</i> =0,11	14±4% (10) <i>p</i> =0,2

Примечание. Данные представлены в виде медиана (интерквартильный интервал) или % и число лиц (в скобках) или % ± стандартная ошибка и число лиц (в скобках). *p* — достоверность отличия от группы здоровых лиц.

Какие же неблагоприятные долгосрочные последствия ИКБ-БМ и ЛБ были выявлены в данном пилотном исследовании? В группе ЛБ отсутствовали такие «классические» проявления хронической инфекции, как нейро-

боррелиоз, артриты, дерматиты. Не было подобных или иных тяжелых осложнений и в группе реконвалесцентов ИКБ-БМ, что свидетельствует о своевременном выявлении инфекции и эффективности ее антибиотикотерапии.

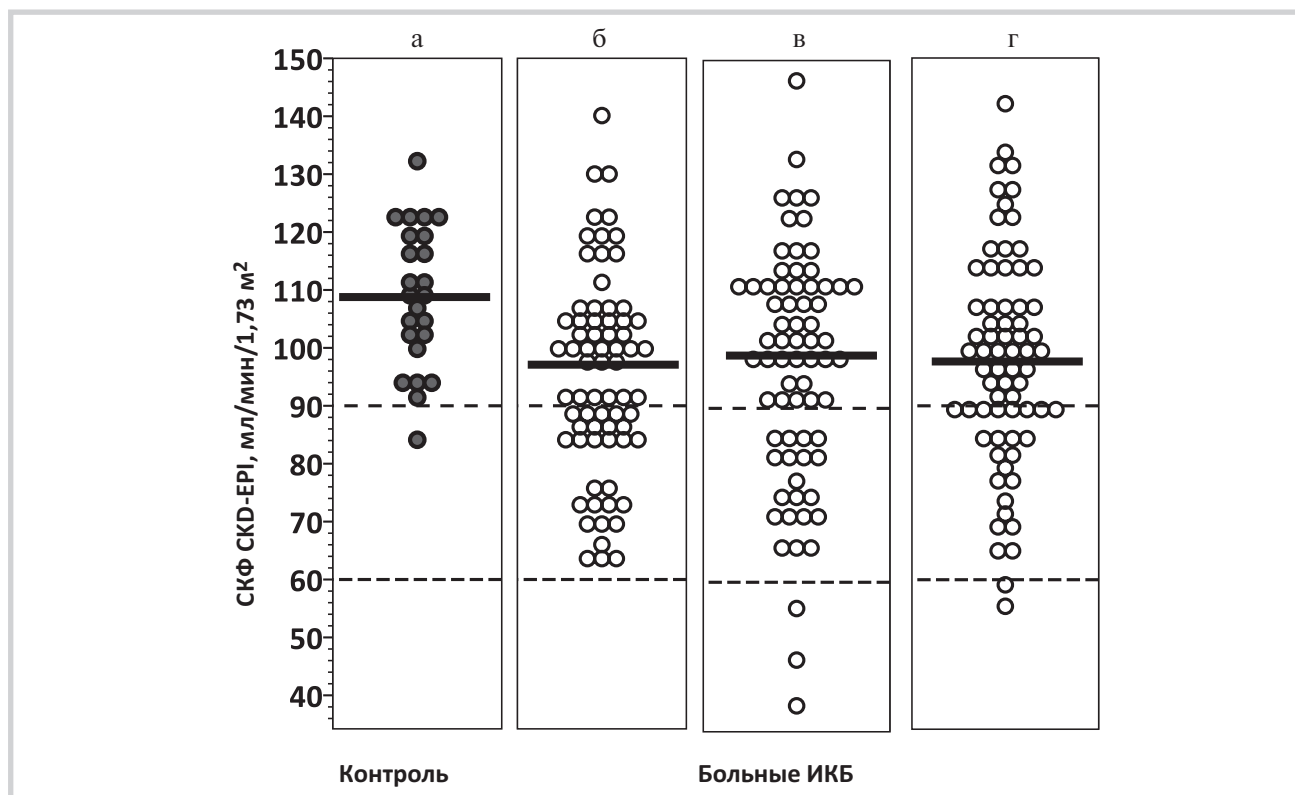


Рис 6. СКФ, вычисляемая по формуле СКД-ЕРІ по креатинину, у больных и реконвалесцентов ИКБ при выписке (б), 2 мес спустя (в) и год спустя (г), а также в контрольной группе здоровых лиц (а).

Каждая точка соответствует СКФ одного индивидуума. Жирный горизонтальный отрезок указывает значение медианы в группе, верхняя прерывистая линия — границу между нормальными и незначительно сниженными величинами СКФ, ниже пунктирной линии лежат умеренно сниженные значения СКФ.

Отсутствовали, возможно, в силу небольшого числа изученных пациентов, и такие редкие последствия ИКБ, как тяжелые миокардиты и васкулиты, инсульты [47–50].

Длительность астении после ЛБ неясна: в метаобзоре [30] утверждается, что она может сохраняться как минимум 3–6 лет, в последней публикации [51] сообщается, что показатели физического и психологического здоровья у реконвалесцентов нормализуются за 1–3 года, за исключением тех переболевших ЛБ, у которых имелись сопутствующие заболевания. В нашем исследовании непосредственно после перенесенного ИКБ-БМ астенический синдром наблюдался у 60% больных, после ЛБ — у 40%, но их самочувствие существенно улучшалось через 1–3 мес (лишь 12% сохраняли признаки астении по шкалам MFI или VAS-F), что могло быть связано с их относительно молодым возрастом. Возможность более длительного сохранения постинфекционного астенического синдрома, особенно у пожилых, старше 55 лет, реконвалесцентов находится в стадии изучения.

Аналогичным образом лишь у 11% реконвалесцентов ИКБ через год сохранялись, по данным физического обследования и опроса, некоторые возникшие в острый период признаки ССЗ.

Боррелии, несомненно, обладают тропностью к сердечной ткани; в наиболее тяжелых случаях Лайм-миокардиты заканчиваются внезапным летальным исходом [48]. Обычно при условии своевременной антибиотикотерапии нарушения проводимости сердца и воспалительные изменения миокарда исчезают приблизительно за 6 нед, хотя на начальном этапе лечения может понадо-

биться временная имплантация кардиостимулятора [49]. В нашем исследовании многочисленные нарушения биоэлектрической активности сердца, типичные для острого периода болезни, также, по данным ЭКГ в покое, через 2 мес наблюдались только у 2% пациентов и отсутствовали через год. Иначе обстоит дело с результатами суточного мониторинга ЭКГ. У 12 реконвалесцентов через год после выписки регистрировалась наджелудочковая экстрасистолия, причем у 4 выраженная (более 100 эпизодов в сутки); у одного реконвалесцента — среднесуточная ЧСС достигала 105 уд/мин.

Несколько иной аспект деятельности сердечно-сосудистой системы отражается в измерениях САД и его межвизитовой вариабельности, по итогам которого мы отнесли к группе риска 13 человек. Метаанализ 37 публикаций показал, что каждое повышение МВ-САД (стандартное отклонение САД в диапазоне 5–10, 10–15 мм рт.ст. и т.д.) ассоциировано с увеличением риска развития инсульта, ИБС, а также смертности от ССЗ и всех причин приблизительно на 20% [44]. Примечательно, что лишь у 5 из 13 реконвалесцентов сердечно-сосудистая патология выявлена методом ХМ-ЭКГ или ЭхоКГ, но предположительно и у остальных 7, как и у 5 других реконвалесцентов с высокими уровнями ОХС и ЛПНП, вероятно ухудшение здоровья в будущем.

Системная ЭхоКГ позволяет не только наблюдать патологические изменения, но и сформулировать предположения о их патогенезе. Большинство случаев выхода параметров ЭхоКГ за рамки нормы ($VE/VA < 1,0$, $IVRT > 100$

мс, DTE >200 мс, скорость движения ФК МК $Ve' < 9$ см/с), зарегистрированных в данном исследовании, рассматривались как свидетельство диастолической дисфункции ЛЖ по типу I (ДДЛЖ-1) [47, 52]. На основании анализа этих показателей можно полагать, что на стадии реконвалесценции у 8 (38%) из 21 переболевшего наблюдаются устойчивые признаки ДДЛЖ-1, которые практически отсутствовали у здоровых испытуемых ($p < 0,05$).

Нарушение функции почек может быть как причиной, так и следствием сердечно-сосудистой патологии и в целом рационально их рассматривать как различные, хотя и взаимосвязанные проявления единого патологического процесса. В популяционных исследованиях показано, что как снижение СКФ <60 мл/мин, так и повышение МВ-САД (>5 мм рт.ст.) ассоциированы с увеличением риска смерти от всех причин приблизительно на 50% [44, 53]. Изучение 19 175 амбулаторных пациентов, у которых измеряли как СКФ, так и МВ-САД, показало при ухудшении функции почек незначительное, но достоверное повышение МВ-САД, т.е. увеличение риска развития ССЗ [43]. Другим проявлением дисфункции почек служит микроальбуминурия, даже невысокий уровень которой достоверно коррелирует с развитием АГ и ССЗ [38]. Степень снижения СКФ и альбуминурия, наблюдавшаяся в данном исследовании у переболевших ИКБ, не позволяют говорить о развитии хронической болезни почек, однако свидетельствуют, что более 30% переболевших перешли в группу риска развития почечной и сердечно-сосудистой патологии, что, несомненно, представляет угрозу их здоровью в будущем. Аналогичный тренд увеличения риска наблюдается и при рассмотрении концентраций ОХС и ЛПНП, а также КА, что особенно настораживает с учетом относительно молодого возраста пациентов. Преходящее повышение концентраций АлАТ, АсТТ и КФК в крови уже описано как типичный симптом ИКБ, особенности ИКБ-БМ в разгаре болезни [3, 4, 13]. В данном исследовании выявлено, что приблизительно у 10% переболевших уровни АлАТ, АсАТ и КФК, выходящие за границы нормы, наблюдались даже через год. Низкий коэффициент де Ритиса (отношение АсАТ/АлАТ) указывает на поражение печени как основную причину повышенного уровня АлАТ. Повышенные концентрации КФК сопровождались выявлением сердечной фракции (изофермента) КФК, выделяющейся при повреждении клеток миокарда.

Спустя год после заболевания к клинически здоровым можно отнести только 56 (68%) реконвалесцентов: 26 переболевших ИКБ-БМ и 30 переболевших ЛБ соответственно. У 22 переболевших ИКБ сохранялись или возникали признаки нарушения функций одного или нескольких органов (сердца, почек, печени). Наконец, у 2 переболевших ИКБ-БМ и 2 переболевших ЛБ в возрасте от 23 до 55 лет состояние здоровья через год следовало признать неудовлетворительным. На фоне выраженных проявлений патологии сердца у 3 стабильно отмечали снижение СКФ и альбуминурию, у 2 — повышенные уровни АлАТ и АсАТ и у всех — признаки хронической воспалительной реакции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии*. 2012;4(2):5-14.

В последние годы накапливаются доказательства того, что нарушения функций здорового эндотелия (таких как экспрессия или секреция противовоспалительных, антитромботических и профибринолитических молекул, регуляция вазодилатации и т.п.) не просто являются «нетрадиционным» фактором риска развития атеросклероза, но играют ключевую роль во всех его фазах, от начала до возникновения атеротромботических осложнений [54]. Образуется порочный круг: дисфункция эндотелия крупных сосудов ведет к дисфункции эндотелия микрокапилляров и наоборот, что провоцирует кардиомиопатию, ишемию миокарда, стенокардию, образование и разрыв атеросклеротических бляшек и, в конечном итоге, развитие ИБС. Существенно, что в долгосрочной перспективе, за 3—7 лет, наличие дисфункций эндотелия повышает риск развития ССЗ именно у здоровых лиц среднего возраста, не имеющих «традиционных» факторов риска (избыточной массы тела, курения и т.п.) [54].

В свою очередь наличие дисфункций эндотелия и атеросклероза коронарной и сонных артерий коррелирует с концентрацией IgG к различным инфекционным агентам [55], в том числе к *B. burgdorferi sensu lato* [56]. Патогенетическим звеном, соединяющим перенесенную инфекцию с развитием ССЗ и хронической болезни почек, могут являться хронизирующиеся воспалительные и аутоиммунные реакции, повреждающие эндотелий сосудов [57]. Сохраняющиеся длительное время повышенные концентрации СРБ и СОЭ у переболевших ИКБ указывают на возможность подобных реакций. По последним данным, иммунодоминантными антигенами *B. miyamotoi* являются основные вариабельные белки наружной мембраны [58], антитела к которым сохраняются у переболевших ИКБ-БМ как минимум в течение года. Возможность развития аутоиммунных реакций, спровоцированных данными антителами, заслуживает изучения.

Заключение

Предположение о дисфункции эндотелия как пусковым механизме органных патологий при ИКБ делает понятной полиморфность последствий боррелиозных инфекций, давно известную при ЛБ и впервые выявленную при ИКБ-БМ. Нарушение функций сосудов, включая микрокапилляры, может затрагивать деятельность практически любых органов. В дальнейшем мы предполагаем изучить долговременные осложнения ИКБ-БМ в контексте интенсивности и длительности воспалительных реакций и специфического иммунного ответа.

Благодарности

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

Конфликт интересов отсутствует.

2. Карань Л.С., Колясникова Н.М., Махнева Н.А. Топоркова М.Г., Надеждина М.В., Есаулкова А.Ю., Романенко В.В., Арумова Е.А., Платонов А.Е., Малеев В.В. Применение

- ПЦР в режиме реального времени для диагностики различных клещевых инфекций. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2010;3:72-77.
3. 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. doi:10.3201/eid1710.101474
 4. 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;84(11):34-41.
 5. 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. doi:10.1099/00207713-45-4-804
 6. Платонов А.Е., Малеев В.В., Карань Л.С. Боррелиозные возвратные лихорадки: забытые и новые. *Терапевтический архив*. 2010;82(11):74-80.
 7. 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
 8. Wagemakers A, Staarink PJ, Sprong H, Hovius JW. *Borrelia miyamotoi*: a widespread tick-borne relapsing fever spirochete. *Trends Parasitol*. 2015;31(6):260-269. doi:10.1016/j.pt.2015.03.008
 9. Sarksyas DS, Platonov AE, Karan LS, Shipulin GA, Sprong H, Hovius JWR. Probability of spirochete *Borrelia miyamotoi* transmission from ticks to humans. *Emerg Infect Dis*. 2015;21(12):2273-2274. doi:10.3201/eid2112.151097
 10. 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. doi:10.1002/nmi2.59
 11. Molloy PJ, Telford SR III, 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
 12. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*. *Инфекционные болезни*. 2012;10(4):41-44.
 13. Платонов А.Е., Сарксян Д.С., Малеев В.В. Применение метода «дерева решений» для построения алгоритма дифференциальной диагностики природно-очаговых инфекций. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):21-26.
 14. Сарксян Д.С., Малинин И.Е., Шахов В.И., Ивонина Е.В., Гасников К.В. Клинико-рентгенологическая характеристика поражения легких при боррелиозе *miyamotoi*. *Медицинский альманах*. 2012;2:250-253.
 15. 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.
 16. Малинин И.Е., Багаутдинова Л.И., Дударев М.В., Сарксян Д.С. Некоторые кардиологические аспекты клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi* и *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Практическая медицина*. 2012;5(60):166-169.
 17. 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.
 18. Платонов А.Е., Сарксян Д.С., Карань Л.С., Шипулин Г.А., Гордыгина Е.В., Малинин О.В., Малеев В.В. Состояние системы свертывания крови и микроциркуляторные нарушения при иксодовом клещевом боррелиозе, вызванном *Borrelia miyamotoi*. *Терапевтический архив*. 2015;87(11):26-32.
 19. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е., Платонова О.В., Карань Л.С. Рецидивирующее (возвратное) течение заболевания, вызванного *Borrelia miyamotoi*. *Терапевтический архив*. 2015;87(11):18-25.
 20. Cutler SJ. Relapsing fever borreliae: a global review. *Clin Lab Med*. 2015;35(4):847-865. doi:10.1016/j.cl.2015.07.001
 21. Платонов А.Е., Koetsveld J., Сарксян Д.С., Платонова О.В., Семенова М.В., Тетелютина Ф.К., Малеев В.В. Патология беременности и родов при клещевых возвратных лихорадках. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2015;6:34-45.
 22. Yossepowitch O, Gottesman T, Schwartz-Harari O, Soroksky A, Dan M. Aseptic meningitis and adult respiratory distress syndrome caused by *Borrelia persica*. *Infection*. 2012;40(6):695-697. doi:10.1007/s15010-012-0296-8
 23. Cadavid D, Barbour AG. Neuroborreliosis during relapsing fever: review of the clinical manifestations, pathology, and treatment of infections in humans and experimental animals. *Clin Infect Dis*. 1998;26(1):151-164.
 24. Larsson C, Andersson M, Bergstrom S. Current issues in relapsing fever. *Curr Opin Infect Dis*. 2009;22(5):443-449. doi:10.1097/QCO.0b013e32832fb22b
 25. Соловей Н.В., Щерба В.В., Карпов И.А., Данилов Д.Е., Анисько Л.А. Последствия перенесенного клещевого боррелиоза: мифы и реальность с позиций доказательной медицины. *Инфекционные болезни*. 2013;11(2):55-63.
 26. Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Каракулова Ю.В. Постинфекционный синдром у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии*. 2014;6(4):27-32.
 27. Moore A, Nelson C, Molins C, Mead P, Schrieffer M. Current Guidelines, Common Clinical Pitfalls, and Future Directions for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease, United States. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(7). doi:10.3201/eid2207.151694
 28. Halperin JJ. Chronic Lyme disease: misconceptions and challenges for patient management. *Infect Drug Resist*. 2015;8:119-128. doi:10.2147/IDR.S66739
 29. Oliveira CR, Shapiro ED. Update on persistent symptoms associated with Lyme disease. *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(1):100-104. doi:10.1097/MOP.000000000000167
 30. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1340-1345. doi:10.1093/ije/dyi129
 31. Aucott JN, Rebman AW, Crowder LA, Kortte KB. Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here? *Qual Life Res*. 2013;22(1):75-84. doi:10.1007/s11136-012-0126-6
 32. Smets EM, Garssen V, Bonke B, De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res*. 1995;39(3):315-325.
 33. Lin JM, Brimmer DJ, Maloney EM, Nyarko E, Belue R, Reeves WC. Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample. *Popul Health Metr*. 2009;7:18. doi:10.1186/1478-7954-7-18

34. Lee KA, Hicks G, Nino-Murcia G. Validity and reliability of a scale to assess fatigue. *Psychiatry Res.* 1991;36(3):291-298.
35. Breitbart W, Rosenfeld B, Kaim M, Funesti-Esch J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch Intern Med.* 2001;161(3):411-420.
36. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlof B, Sever PS, Poulter NR. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet.* 2010;375(9718):895-905.
doi:10.1016/S0140-6736(10)60308-X
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Inter.* 2013;(Suppl 3):1-150.
38. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice. *Int J Clin Pract.* 2008;62(1):97-108.
doi:10.1111/j.1742-1241.2007.01620.x
39. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, Rossert J, Van Lente F, Bruce RD 3rd, Zhang YL, Greene T, Levey AS. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):395-406.
doi:10.1053/j.ajkd.2007.11.018
40. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, Inker LA, Katz R, Polkinghorne KR, Rothenbacher D, Sarnak MJ, Astor BC, Coresh J, Levey AS, Gansevoort RT, CKD Prognosis Consortium. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med.* 2013;369(10):932-943.
doi:10.1056/NEJMoa1214234
41. Наследов А. *SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных*. СПб.: Мир книги; 2011.
42. Платонов А.Е. *Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы*. М.: Изд-во РАМН; 2000.
43. Lasserson DS, Scherpier de HN, de GW, van der WM, Wetzels JF, O'Callaghan CA. What is the relationship between renal function and visit-to-visit blood pressure variability in primary care? Retrospective cohort study from routinely collected healthcare data. *BMJ Open.* 2016;6(6):010702.
doi:10.1136/bmjopen-2015-010702
44. Diaz KM, Tanner RM, Falzon L, Levitan EB, Reynolds K, Shimbo D, Muntner P. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular disease and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension.* 2014;64(5):965-982.
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03903
45. van den Wijngaard CC, Hofhuis A, Harms MG, Haagsma JA, Wong A, de Wit GA, Havelaar AH, Lugner AK, Suijkerbuijk AW, van Pelt W. The burden of Lyme borreliosis expressed in disability-adjusted life years. *Eur J Public Health.* 2015;25(6):1071-1078.
doi:10.1093/eurpub/ckv091
46. Платонов А.Е., Авксентьев Н.А., Авксентьева М.В., Деркач Е.В., Платонова О.В., Титков А.В., Колясникова Н.М. Социально-экономическое бремя пяти природно-очаговых инфекций в Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2015;8(1):47-56.
47. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006;113(14):1807-1816.
doi:10.1161/circulationaha.106.174287
48. Muehlenbachs A, Bollweg BC, Schulz TJ, Forrester JD, DeLeon CM, Molins C, Ray GS, Cummings PM, Ritter JM, Blau DM, Andrew TA, Prial M, Ng DL, Prahlow JA, Sanders JH, Shieh WJ, Paddock CD, Schriefer ME, Mead P, Zaki SR. Cardiac Tropism of *Borrelia burgdorferi*: An Autopsy Study of Sudden Cardiac Death Associated with Lyme Carditis. *Am J Pathol.* 2016;186(5):1195-1205.
doi:10.1016/j.ajpath.2015.12.027
49. Scheffold N, Herkommer B, Kandolf R, May AE. Lyme carditis — diagnosis, treatment and prognosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112(12):202-208.
doi:10.3238/arztebl.2015.0202
50. Zajkowska J, Garkowski A, Moniuszko A, Czupryna P, Ptaszynska-Sarosiek I, Tarasow E, Ustymowicz A, Lebkowski W, Pancewicz S. Vasculitis and stroke due to Lyme neuroborreliosis — a review. *Infect Dis (Lond).* 2015;47(1):1-6.
doi:10.3109/00365548.2014.961544
51. Wills AB, Spaulding AB, Adjemian J, Prevots DR, Turk SP, Williams C, Marques A. Long-term follow-up of patients with Lyme disease: longitudinal analysis of clinical and quality-of-life measures. *Clin Infect Dis.* 2016;62(12):1546-1551.
doi:10.1093/cid/ciw189
52. Моисеев В. С., Киякбаев Г. К. *Кардиомиопатии и миокардиты*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
53. Muntner P, Bowlin g CB, Gao L, Rizk D, Judd S, Tanner RM, McClellan W, Warnock DG. Age-specific association of reduced estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2200-2207.
doi:10.2215/CJN.02030311
54. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis.* 2014;25(8):713-724.
doi:10.1097/MCA.000000000000178
55. Prasad A, Zhu J, Halcox JP, Waclawiw MA, Epstein SE, Quyyumi AA. Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction. *Circulation.* 2002;106(2):184-190.
56. Volzke H, Wolff B, Ludemann J, Guertler L, Kramer A, John U, Felix SB. Seropositivity for anti-*Borrelia* IgG antibody is independently associated with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2006;184(1):108-112.
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2004.10.048
57. Frostegard J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Med.* 2013;11:117.
doi:10.1186/1741-7015-11-117
58. Wagemakers A, Koetsveld J, Narasimhan S, Wickel M, Deponte K, Bleijlevens B, Jahfari S, Sprong H, Karan LS, Sarkisyan DS, van der Poll T, Bockenstedt LK, Bins AD, Platonov AE, Fikrig E, Hovius JW. Variable Major Proteins as targets for specific antibodies against *Borrelia miyamotoi*. *J Immunol.* 2016;196(10):4185-4195.
doi:10.4049/jimmunol.1600014.

Поступила 25.06.2016