

УДК616-022.9:595.421:579.834.114(571.63)

А. И. Симакова

ИКСОДОВЫЙ КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: боррелиоз, эпидемиология, иммунопатогенез, клиника.

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) — болезнь Лайма — инфекционное природно-очаговое мультисистемное заболевание, вызываемое спирохетами рода *Borrelia*, переносчиками которых являются иксодовые клещи. На современном этапе Лайм-боррелиоз относится к наиболее распространенным инфекциям с трансмиссивным механизмом передачи. В США ежегодно регистрируется до 12000 случаев болезни [1, 10]. В ряде европейских государств заболеваемость доходит до 150 человек на 100 тыс. населения [12]. В России заболевание зарегистрировано на 68 административных территориях.

Возбудители ИКБ относятся к патогенным спирохетам и входят в комплекс *Borrelia burgdorferi sensu lato*. В настоящее время выделено более 13 патогенных и непатогенных геномных групп, относящихся к данному комплексу. К патогенным для человека относят три геновида — *B. burgdorferi s.s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*. Генетическая разнородность возбудителей послужила основанием расширить представление о болезни Лайма, которая, по сути, объединяет группу нозологически самостоятельных иксодовых клещевых боррелиозов [1].

Диагностика ИКБ не представляет трудностей при наличии патогномичного признака — мигрирующей эритемы, появляющейся на коже в месте укуса клеща [1, 2, 8]. Однако у 20–40% больных отсутствует не только этот симптом, но и сведения о клещевой инокуляции, что затрудняет своевременное выявление заболевания и способствует позднему назначению этиотропной терапии [4, 7]. Остается дискуссионным вопрос о патогенезе ИКБ. Считают, что ведущим фактором в нем является не только повреждающее действие боррелии, но и характер иммунного ответа макроорганизма [5, 14, 15]. Противоречивы сведения о протективных механизмах иммунной защиты. Известны литературные данные о преимуществе иммунного ответа Th2-типа, свойственного инфекциям с внеклеточной локализацией возбудителя, какой является ИКБ [3, 11, 12]. В то же время другие авторы, изучая иммунопатогенез клещевого боррелиоза у детей [3, 5], указывали, что в ранний период болезни наиболее эффективен смешанный (Th1/Th2) тип иммунного ответа, который предотвращает развитие осложнений или хронизацию процесса.

Климато-географические условия Приморского края (умеренный климатический пояс, мозаичность ландшафтов), широкое распространение ИКБ среди населения позволяют говорить о существовании активных очагов этой инфекции в регионе. Показатель заболеваемости ИКБ на 100 тыс. населения за 5 лет (1999–2004 гг.) составил $9,1 \pm 0,83\%$, превысив таковую по Российской Федерации в 1,7 раза.

Целью настоящего исследования являлся анализ особенностей иммунопатогенеза и клинико-эпидемиологических проявлений иксодового клещевого боррелиоза в Приморском крае.

Изучены клинические проявления заболевания у 108 пациентов за 2001–2003 гг. — 63 мужчины и 45 женщин в возрасте 15–79 лет. Чаще болели лица 40 лет и старше (66,4%). Преобладали (79,6%) городские жители. Доминировал бытовой характер заражения (до 96,2%).

Все больные находились на лечении в инфекционном отделении Приморской краевой клинической больницы № 2. Диагноз устанавливали на основании комплекса клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. Специфическое подтверждение диагноза осуществлялось путем выявления противоборрелиозных IgM, IgG и общих антител с использованием коммерческого диагностикума Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им Н.Ф. Гамалеи РАМН и с применением тест-систем Научно-производственной фирмы «Хеликс» (Санкт-Петербург). Диагноз лабораторно подтвержден у 85,6% пациентов с эритемной и у всех пациентов с безэритемной формой ИКБ. Диагностическими считались титры 1:40 и выше, а также нарастание титров противоборрелиозных антител в динамике в 4 раза и более.

Для анализа показателей иммунитета были исследованы основные эффекторные клетки: Т-лимфоциты (CD3), В-клетки (CD22), NK-клетки (CD16). Проводилась также оценка субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4, CD8, CD25, CD95, CD54). Иммунофенотипирование клеток осуществлялось методом иммунофлюоресценции с использованием набора моноклональных антител (НПЦ «МедБиоСпектр», Москва). Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов R&D Diagnostic Inc (США) чувствительностью 1 пг/мл. Статистическую обработку проводили в программах Microsoft Excel и Biostatistics 4.03. Контрольную группу составили 50 здоровых доноров.

У всех больных клинические проявления ИКБ зарегистрированы с апреля по октябрь. Пик заболеваемости (86,5%) пришелся на летние месяцы. Наличие заболевших осенью обусловлено в основном присутствием на территории Приморского края сочетанного ареала клещей (*I. persulcatus* и *I. ricinus*) и появлением в природных очагах свежеперелинявшей клещевой популяции [5].

Мигрирующая эритема послужила основой для разделения больных на две группы. Ее наличие (эритемная форма болезни) было отмечено у 74 человек (68,5%), в 34 случаях (31,5%) ИКБ протекал в безэритемной форме. Средняя продолжительность инкубационного периода при эритемной форме составила $6,2 \pm 0,6$, при безэритемной — $8,0 \pm 1,2$ дней. У 18 человек (16,6%) длительность инкубационного периода установить не удалось. Заболевание у большинства пациентов с мигрирующей эритемой (79,8%) начиналось постепенно. Среди больных безэритемной формой ИКБ в 47,1% случаев отмечалось острое начало, в остальных — постепенное.

Ведущим клиническим признаком болезни при эритематозной форме была мигрирующая эритема, которая в своем классическом виде принята за диагностический критерий ранней стадии болезни в США и в Европе [1]. Эритема появлялась в месте присасывания клеща и до начала этиотропной терапии постепенно увеличивалась в размерах. Наиболее часто (67,6% случаев) она располагалась на туловище. Типичный вид кольцевидной эритемы зарегистрирован у 22 человек (29,7%), в большинстве же случаев она была гомогенной. Появление эритемы сопровождалось регионарным лимфаденитом у 16 больных (21,6%). Длительность ее существования в среднем составила $13,5 \pm 1,6$ дней.

Согласно мнению большинства исследователей, другим наиболее частым проявлением раннего периода ИКБ является интоксикационный синдром [4, 6, 8]. В собственном материале он наблюдался у большинства (89,7%) лиц с эритематозной формой и у всех больных безэритемным ИКБ. Основным проявлением синдрома была лихорадка. Умеренное повышение температуры (38°C и выше) чаще (70,6%) встречалось у пациентов с безэритемной формой болезни. Продолжительность лихорадочного периода оказалась больше у пациентов с безэритемным, чем с эритемным ИКБ ($10,9 \pm 2,3$ и $6,2 \pm 0,6$ дня соответственно).

Другим симптомом была общая слабость, которая одинаково часто встречалась у больных обеими формами ИКБ (соответственно 56,8 и 52,9%). Следует отметить, что головная боль как проявление интоксикации значительно чаще (85,2% случаев) наблюдалась при безэритемной форме. Подобная же закономерность отмечена и при рассмотрении частоты жалоб на боли в мышцах, суставах. Реже регистрировались тошнота и рвота ($4,1 \pm 2,3\%$). Только у 3 из 108 больных в этот период болезни наблюдался катаральный синдром (заложенность носа, насморк, першение и боли в горле, редкий сухой кашель). Таким образом, интоксикационный синдром был более выражен при безэритемной форме заболевания, что согласуется с данными литературы [4, 6, 7].

В более поздние сроки (2–3 неделя болезни) у пациентов с обеими формами клещевого боррелиоза установлены разнообразные нарушения со сторо-

ны внутренних органов, что являлось проявлением диссеминации инфекционного процесса. Поражение сердечно-сосудистой системы проявлялось в основном изменениями на электрокардиограмме. Наиболее часто регистрировались нарушения сердечного ритма. Синусовая брадикардия отмечалась у 16 человек (21,3%) с эритемной и у 3 (8,8%) с безэритемной формой заболевания. В единичных случаях наблюдалась синусовая тахикардия. Также редко регистрировались нарушения проводимости (атриовентрикулярная блокада, блокада правой ножки пучка Гиса). К моменту выписки из стационара в большинстве случаев наступало значительное улучшение или полное исчезновение электрокардиографических изменений.

Особенностью поражения нервной системы у обследуемых больных явилось отсутствие клиники серозного менингита, энцефалита и энцефаломиелита, описанных другими исследователями [4, 6, 8]. В единичных случаях при эритемной форме наблюдали корешковый синдром и неврит тройничного нерва — у 1 пациента с безэритемным ИКБ.

Симптоматика интоксикационного синдрома в большинстве наблюдений продолжалась $5,2 \pm 0,4$ дня. У части пациентов на фоне нормализации температуры тела сохранялись жалобы на постоянную головную боль, слабость, раздражительность, что было расценено как проявления астеновегетативного синдрома.

Вовлечение в патологический процесс печени обнаружено у 18 больных (16,7%) больных. Изменения уровня билирубина и его фракций не зарегистрировано. Выявленные нарушения были расценены как проявления безжелтушного гепатита. Они носили временный характер и купировались через 7–10 дней после начала терапии.

Таким образом, основными проявлениями диссеминации процесса у наблюдавшихся пациентов были нарушения сердечного ритма, паренхиматозный гепатит (табл. 1).

Для оценки показателей иммунного статуса у 42 больных было проведено фенотипирование лимфоидной популяции клеток и определены уровни оппозиционных цитокинов в сыворотке крови в динамике болезни. Известно, что CD4-клетки являются основным дифференцировочным маркером Т-хелперов — продуцентов интерферона- γ и интерлейкина-4, уровень которых определяет Th1/Th2 дихотомию [9]. Главное предназначение субпопуляции CD8 Т-лимфоцитов — санация организма от внутриклеточных инфекций. Кроме того, большинство иммунных CD8-клеток продуцируют интерферон- γ и фактор некроза опухоли- α [11].

Зарегистрировано увеличение уровня Т-хелперов (CD4) и Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8) в раннюю стадию болезни. Однако у больных эритемной формой отмечалась тенденция к снижению общего уровня Т-лимфоцитов и Т-хелперов. Также

Таблица 1

Клиническая характеристика ИКБ в Приморском крае

Показатель	Количество наблюдений			
	эритемная форма		безэритемная форма	
	абс.	M±m, %	абс.	M±m, %
Интоксикационный синдром	74	100,0±0,0	34	100,0±0,0
Катаральный синдром	5	6,8±2,9	4	11,8±5,5
Кардиалгии	6	8,1±3,2	6	17,6±6,5
Повышение артериального давления	6	8,1±3,2	3	8,8±4,9
Изменения на электрокардиограмме	23	31,1±4,5	18	52,9±8,6
Неврологическая симптоматика	3	4,1±2,3	1	2,9±2,3
Астеновегетативный синдром	9	12,1±3,7	10	29,4±7,8
Гепатомегалия	10	13,5±3,9	8	23,5±7,3
Повышение уровня трансаминаз	8	10,8±3,6	7	20,6±6,9

Таблица 2

Содержание основных популяций и субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови у больных ИКБ

Кластер	Концентрация, Г/л			
	Доноры	Все пациенты	Эритемная форма	Безэритемная форма
CD3	1,37±0,16	1,3±0,1	1,2±0,09	1,44±0,2
CD4	0,85±0,09	1,2±0, ¹	0,8±0,07 ²	1,53±0,21 ³
CD8	0,65±0,08	1,2±0, ¹	0,9±0,08 ^{1,2}	1,43±0,31
CD16	0,30±0,03	1,4±0, ¹	0,9±0,1 ^{1,2}	1,6±0,21 ³
CD22	0,28±0,05	1,1±0, ¹	0,9±0,071	1,3±0,1 ^{1,3}
CD25	0,15±0,09	1,2±0, ¹	1,0±0,091	1,37±0,31 ³
CD54	0,38±0,10	1,2±0, ¹	0,9±0,081, ²	1,4±0,21 ³
CD95	0,30±0,02	1,1±0, ¹	0,9±0,081	1,5±0,21 ³

¹ - различие достоверно с группой доноров.² — различие достоверно с общей группой.³ — различие достоверно с эритемной формой болезни.

было определено достоверное увеличение В-лимфоцитов (CD22) в периферической крови у пациентов с обеими формами ИКБ. Их содержание возрастало почти в 4 раза по сравнению с группой здоровых людей. При этом при безэритемной форме этот показатель был достоверно выше, чем при эритемной. Исследование следующего мембранного маркера — CD 16 — позволило установить увеличение числа экспрессирующих его клеток в раннюю стадию ИКБ. Содержание CD16-клеток превышало норму в общей группе в 4,5 раза. Наиболее высокие показатели зафиксированы у лиц с безэритемным течением ИКБ. Значения CD54 — маркера адгезионной молекулы в общей группе отличались увеличением абсолютного содержания клеток в периферической крови. У больных с безэритемным ИКБ количество CD54-клеток было выше в 1,5 раза по сравнению с эритемным.

При инфекциях для определения своевременности или досрочности программированной гибели инфицированной клетки большое значение имеет определение уровня CD95 — показателя экспрессии

рецептора специфических индукторов апоптоза. И, согласно концепции «апоптического иммунодефицита» А.Н. Чередыева и Л.В. Ковальчук, избыточный активационный апоптоз касается в основном ТН-лимфоцитов, что обуславливает снижение интенсивности иммунного ответа и «перевес» в сторону Th2-клеток. Наши исследования CD95 в раннюю стадию ИКБ показали статистически достоверное их увеличение, что позволяет говорить об усилении процессов апоптоза. Так, в общей группе данный показатель был повышен в 3 раза. Важно отметить, что у лиц с безэритемной формой болезни количество CD-95-клеток превышало норму в 1,7 раза.

Таким образом, у пациентов с ИКБ в раннюю стадию болезни была установлена гиперактивация клеточного иммунитета. Однако при безэритемной форме болезни степень активации была достоверно выше, особенно по уровню показателей субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4), В-лимфоцитов (CD22), НК-клеток (CD 16) и активационных маркеров иммунокомпетентных клеток (табл. 2).

Анализ оппозиционных пулов цитокинов (интерферона- γ и интерлейкина-4) показал, что у больных эритемным ИКБ в фазу разгара кожных проявлений наблюдалось повышение их уровней в сыворотке крови в 2,2 раза. В дальнейшем (в периоде разрешения эритемы) зарегистрирована тенденция к снижению их концентрации. В группе лиц с безэритемной формой болезни динамика этих показателей была иной. Зафиксировано умеренное повышение концентрации интерферона- γ в сыворотке крови больных при первичном исследовании и увеличение ее в 3 раза на 10-11 день. Как указывалось выше, интерферон- γ является синергистом и основным активатором Th1-типа иммунного ответа [9, 13]. Повышение его концентрации при безэритемном ИКБ предполагает развитие клеточно-опосредованного иммунного ответа.

Интерлейкин-4 — основной противовоспалительный цитокин, главный продукт Th2-клеток, альтернативный интерферону- γ . Одним из его биологических эффектов является активация В-лимфоцитов [14]. Установлено, что у больных эритемной формой клещевого боррелиоза средние концентрации интерлейкина-4 в крови достоверно превышали контрольный уровень (рис.1). Зафиксировано его повышение уже в ранние сроки болезни ($11,43 \pm 2,66$ пг/мл) с последующим увеличением концентрации в 3,4 раза. У больных безэритемным ИКБ был также зафиксирован высокий уровень интерлейкина-4 ($20,11 \pm 5,5$ пг/мл) в ранние сроки болезни. В последующем обнаружен рост его концентрации в 12 раз по сравнению с группой контроля ($41,47 \pm 11,59$ пг/мл).

Таким образом, у больных эритемной формой ИКБ относительная недостаточность ТН1-клеток в динамике болезни приводит к преобладанию Th2-зависимых процессов иммунного воспаления. В то время как у пациентов безэритемным ИКБ одновременная активация синтеза регуляторных цитокинов (типов Th1/Th2) приводит к формированию смешанного типа иммунного ответа.

Литература

1. Анянзева Л.П. // *Терапевтический архив*. — 2000. — №5. — С. 72-78.
2. Бондаренко А.Л., Аббасова С.В. // *Инфекционные болезни*. — 2004. — Т. 2, № 2. — С. 28-34.
3. Васильева Ю.П. *Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей: автореф. дис... канд. мед. наук*. — СПб., 2003.
4. Воробьева Н.Н. *Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов*. — Пермь: Урал-Пресс, 1998.
5. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Васильева Ю.П. и др. // *Медицинская иммунология*. — 2002. — Т. 4, № 3. — С. 459-466.
6. Козлов С.С. *Лайм-боррелиоз в северо-западном регионе России: автореф. дис... д-ра мед. наук*. — СПб., 1999.
7. Леонова Г.Н., Якушева С.С., Иванис В.А. и др. // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2002. — № 1. — С. 49-53.
8. Лобзин Ю.В. *Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы)*. — СПб.: Фолиант, 2000.
9. Ройт А., Бростов Дж., Мейк Д. *Иммунология*. — М.: Мир, 2000.
10. Усков А.Н. *Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в северо-западном регионе России (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис... д-ра мед. наук*. — СПб., 2003.
11. Хаитов Р.М. *Физиология иммунной системы* — М.: ВИНТИ РАН, 2001.
12. Dattwyler R.J., Volkman D.J., Halperin J.J. // *Ann. New York Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 538, No. 26. — P. 93-102.
13. Forsberg P., Ernerudh J., Ekerfelt C // *Clin. Exp. Immunol.* — 1995. — Vol. 101, No. 3. — P. 453-460.
14. Shanafelt M.C., Soderberg C., Allsup A. // *J. Immunol.* — 1995. — Vol. 154, No. 4. — P. 1684-1690.
15. Sigal L.H., Steere A.C., Freeman D.H. et al. // *Arthr. and Rheum.* — 1986. — Vol. 29, No. 6. — P. 761-769.

Поступила в редакцию 22.12.04.

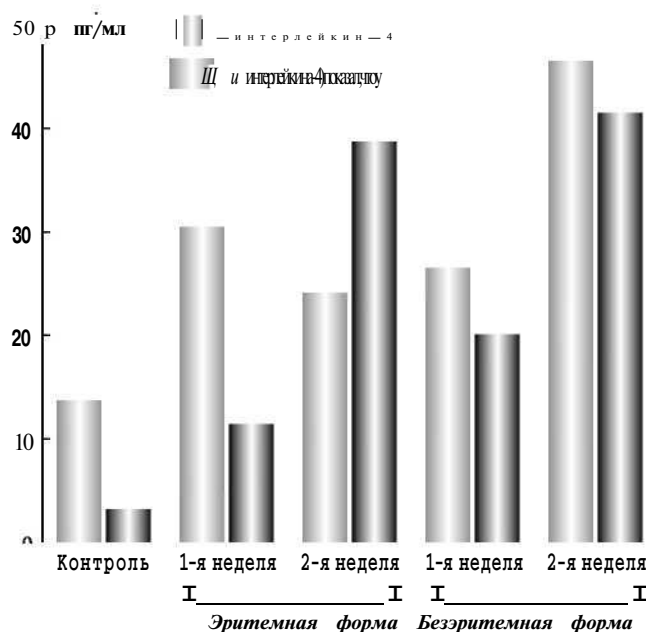


Рис. 1. Концентрация оппозиционных цитокинов в сыворотке крови больных ИКБ.

IXODIC TICK BORRELIOSIS IN PRIMORSKY REGION

A.I. Simakova
Vladivostok State Medical University
Summary — 108 patients have been examined for ixodic tick borreliosis (clinical and epidemiological parameters). It is shown that this pathology is of current importance for the Region inhabitants. Erythematous and in-erythematous forms of this disease are registered there. General intoxication syndrome is more evident at patients suffering from in-erythematous form. Furthermore, there is a cellular immunity hyperactivation. Immune response type is dependent on the form of the disease: Th2-type prevails under erythematous form in acute period; mixed Th1/Th2-type prevails under in-erythematous form.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 1, p. 68-71.