

ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=10049 (дата обращения: 22.06.2018).

4. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь – июнь 2015. [Электронный ресурс]. URL: http://www.rosпотребнадзор.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=3919 (дата обращения: 10.07.2018).

5. Брико Н.И., Витиева Е.А., Горелов А.В., Горелова Е.А., Кудрявцев В.В., Миндлина А.Я. Эпидемиология, клиника, лечение и иммунопрофилактика ротавирусной инфекции: учебное пособие для врачей. М.: б/и, 2015: 137.

6. Плоскирева А.А., Горелов А.В. Алгоритм терапии острых кишечных инфекций у детей. Лечащий врач. 2016; 3: 55–59.

7. Подколзин А.Т. Эпидемиологическая и клиническая характеристика острых кишечных инфекций вирусной этиологии в российской федерации: Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. М., 2015: 46.

8. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 688.

9. Nacata S, Honma S, Numata K, Yamashita T, Oseto M, Jiang X. Prevalence of human calicivirus infection in Kenya as determined by enzyme immunoassays for three genogroups of the virus. J. Clin. Microbiol. 1998; 36 (3): 160–163.

10. Nakata S, Honma S, Numata K, Keiko Kogawa Susumu Ukae Yasuyuki Morita Noriaki Adachi Shunzo Chiba. Members of the family Caliciviridae (Norwalk virus and Sapporo virus) are the most cause of gastroenteritis outbreaks among infants in Japan. J. Infect. Dis. 2000; 181: 2029–2032.

11. Буланова И.А. Обоснование применения лактосодержащих пробиотиков при острых водянистых диареях у

детей раннего возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Архангельск, 2008: 24.

12. Сергеева Н.В. Клинико-патогенетические характеристики ОКИ вирусной этиологии и тактика рациональной терапии: Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. С-Пб., 2004: 24.

13. Эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика и профилактика норовирусной инфекции: методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011: 33.

14. Дорошина Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности и вопросы терапии норовирусной инфекции у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009: 24.

15. Руженцова Т.А. Диагностика и терапия поражений миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2016: 47.

16. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Щербаков И.Т., Толордава Э.Р., Романова, Ю.М., Горелов А.В., Милотина Л.Н., Чебышев Н.В. Сальмонеллезный миокардит в условиях эксперимента. Ученые записки. Вестник Академии. 2015; 7 (2): 121–126.

17. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Горелов А.В. Осложнения ротавирусной инфекции у детей. Педиатрия. 2016; 95 (2): 38–43.

18. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Дорошина Е.А., А.Т. Подколзин, Н.Х.Тхакушинова. Норовирусная инфекция на современном этапе: клинические проявления и терапевтические подходы. Инфекционные болезни. 2011; 9 (2): 100–105.

19. Виферон: инструкция по применению [Электронный ресурс]. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_16089.htm (дата обращения: 20.07.2018).

© Гринева А.А., Скрипченко Н.В., 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-45-52
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-1-45-52>

А.А. Гринева¹, Н.В. Скрипченко^{1,2}

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОРРЕЛИОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

¹ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», Санкт-Петербург, РФ



Проблема иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) является одной из важнейших для современного здравоохранения в виду повсеместного распространения и высокого уровня заболеваемости, в т.ч. среди детского населения. ИКБ характеризуется полиморфизмом клинических симптомов, склонностью заболевания протекать в латентной форме, а также принимать хроническое течение в виду поздней диагностики и отсутствия специфической профилактики. В патогенезе боррелиозной инфекции особую роль отводят аутоиммунным механизмам. Однако роль аутоантител в иммунопатогенезе инфекционных заболеваний, в т.ч. боррелиоза, у детей не изучена. Цель исследования: усовершенствование диагностики ИКБ у детей путем изучения клинико-эпидемиологических и патогенетических аспектов заболевания. Материалы и методы исследования: проведено сравнительное рандомизированное открытое исследование, в которое были включены 344 пациента в возрасте от 1 года до 18 лет, госпитализированных в стационар Детского научно-клинического центра инфекционных заболеваний с подозрением на клещевые инфекции. Критерии включения: факт присасывания клеща и/или посещение лесных массивов, наличие мигрирующей эритемы, лихорадка, подозрение на нейроинфекции (менингит, энцефалит, нейропатия, в т.ч. паралич Бэлла) у пациентов в период сезонной активности иксодовых клещей с апреля по октябрь. Всем пациентам проводили клинический

Контактная информация:

Гринева Александра Александровна – к.м.н., младший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА
Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9
Тел.: (812) 346-22-19, E-mail: a.a.grineva@gmail.com
Статья поступила 6.11.18, принята к печати 20.01.19.

Contact Information:

Grineva Alexandra Alexandrovna – Ph.D., junior researcher of Congenital Infectious Pathology Department, Pediatric Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Russian Federal Biomedical Agency
Address: Russia, 197022, St. Petersburg, Professora Popova str., 9
Tel.: (812) 346-22-19, E-mail: a.a.grineva@gmail.com
Received on Nov. 6, 2018, submitted for publication on Jan. 20, 2019

и неврологический мониторинг, лабораторную диагностику с использованием молекулярно-генетического и серологического методов, электрокардиографическое исследование. По показаниям выполняли спинно-мозговую пункцию с последующим анализом цереброспинальной жидкости, электронейромиограмму, магнитно-резонансную томографию. У 34 пациентов с клещевым боррелиозом был исследован уровень органоспецифических (нейротропных, кардиотропных и естественных) аутоантител в сыворотке крови. Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами осуществляли в течение 2 лет после выписки из стационара. Результаты: у 105 пациентов клещевые инфекции были исключены, по данным клинико-лабораторного мониторинга. Клещевой боррелиоз был подтвержден у 184 детей (76,99%), клещевой энцефалит (КЭ) был диагностирован у 40 детей (16,74%), микстформы КЭ и боррелиоза – у 15 (6,28%). Моноинфекция ИКБ в 97,83% была представлена ИКБ, вызванным *B. burgdorferi s.l.*, а в 2,17% – ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*. Эритемные формы боррелиоза встречались достоверно чаще (75,5%). В ходе анализа содержания специфических органотропных аутоантител у больных с боррелиозной инфекцией, вызванной *Borrelia burgdorferi sensu lato*, выявлено снижение активности гуморального иммунного ответа с органными нарушениями и определены предикторы развития системной патологии со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем. Заключение: уточнение клинических и патогенетических особенностей боррелиозной инфекции у детей позволит усовершенствовать диагностику заболевания.

Ключевые слова: болезнь Лайма, иксодовый клещевой боррелиоз, клещевые инфекции, клинические особенности, патогенез, дети.

Цит.: А.А. Гринева, Н.В. Скрипченко. Клинико-патогенетические особенности боррелиозной инфекции у детей. *Педиатрия*. 2019; 98 (1): 45–52.

A.A. Grineva¹, N.V. Skripchenko^{1,2}

CLINICAL AND PATHOGENETIC PECULIARITIES OF BORRELIOSIS INFECTION IN CHILDREN

¹Pediatric Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Russian Federal Biomedical Agency;

²St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

The problem of Ixodid tick-borne borreliosis (ITB) is one of the most important for modern healthcare due to ubiquity and high incidence rate, also among the child population. ITB is characterized by polymorphism of clinical symptoms, a tendency to latent form and chronic course due to late diagnosis and absence of specific prophylaxis. In the pathogenesis of borreliosis infection a special role belongs to autoimmune mechanisms. However, autoantibodies role in the immunopathogenesis of infectious diseases, including borreliosis, in children has not been studied. Objective of the research – to improve the diagnostics of ITB by studying the clinical, epidemiological and pathogenetic aspects of the disease. Materials and methods: a comparative randomized open-label study which included 344 patients aged 1 to 18 years who were hospitalized at the Pediatric Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases with suspected tick-borne infections was performed. Inclusion criteria: the fact of tick sucking and/or visiting forests, the presence of erythema migrans, fever, suspected neuroinfection (meningitis, encephalitis, neuropathy, including Bell's Palsy) in patients during the period of seasonal activity of ticks from April to October. All patients underwent clinical and neurological monitoring, laboratory diagnostics using molecular-genetic and serological methods, and electrocardiography. According to indications, spinal puncture with subsequent analysis of cerebrospinal fluid, electroneuromyogram, magnetic resonance tomography were performed. In 34 patients with tick-borne borreliosis, the level of organ-specific neurotropic, cardiotropic, and natural serum autoantibodies was examined. Clinical supervision of reconvalescents continued for 2 years after discharge from the hospital. Results: in 105 patients tick-borne infections were excluded, according to the clinical and laboratory monitoring. Tick-borne borreliosis was confirmed in 184 children (76,99%), tick-borne encephalitis (TBE) was diagnosed in 40 children (16,74%), mixed forms of TBE and borreliosis – in 15 (6,28%). ITB mono-infection in 97,83% was represented by ITB caused by *B. burgdorferi s.l.*, and in 2,17% ITB caused by *B. miyamotoi*. Erythematous forms of borreliosis were diagnosed significantly more often (75,5%). The analysis of the content of specific organotropic autoantibodies in patients with borrelia infection caused by *Borrelia burgdorferi sensu lato* revealed a decrease in the activity of the humoral immune response with organ disorders and identified predictors of systemic pathology in the nervous and cardiovascular systems development. Conclusion: clarification of clinical and pathogenetic peculiarities of borreliosis infection in children will improve disease diagnostics.

Keywords: Lyme disease, ixodid tick-borne borreliosis, tick-borne infections, clinical peculiarities, pathogenesis, children.

Quote: A.A. Grineva, N.V. Skripchenko. Clinical and pathogenetic peculiarities of borreliosis infection in children. *Pediatrics*. 2019; 98 (1): 45–52.

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) (болезнь Лайма) – группа инфекционных трансмиссивных природноочаговых заболеваний, вызываемых боррелиями группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi s.l.*) и передающихся иксодовыми клещами. Заболевание характеризуется полиморфностью клинической картины, а также склонностью к хроническому и латентному течению [1]. Доля ИКБ в структуре всех клещевых инфекций составляет до 82% [2]. Полиморфизм симптоматики ИКБ обуславливает трудность диагностики заболевания. Клинический диагноз правомочен только при наличии мигрирующей эритемы (МЭ) – единственного патогномоничного признака болезни Лайма (БЛ). Диагноз безэритемной формы ИКБ, занимающей в структуре ИКБ, по данным разных авторов, до 40% среди всех клещевых инфекций, требует лабораторного подтверждения [3, 4]. Молекулярно-генетический метод, направленный на обнаружение ДНК боррелий в разных биологических жидкостях и биоптатах, не рекомендован к широкому использованию в клинической практике [5]. С целью лабораторного подтверждения диагноза ИКБ в качестве рутинных методов используют серологические: метод иммуноферментного анализа (ИФА) и иммуноблот [6, 7]. Однако их применение на ранних сроках боррелиозной инфекции ограничено в виду медленного антителогенеза [7]. Кроме того, частота серопозитивных тестов у больных с ИКБ редко превышает 50% [8]. Низкая эффективность клинико-лабораторной диагностики ИКБ обуславливает высокую частоту латентных и хронических форм болезни [9].

В то же время установлено, что патогенные свойства самого возбудителя – *B. burgdorferi s.l.*, а также иммунопатологические реакции, которые спирохета запускает в организме человека [10]. Так, способность *B. burgdorferi s.l.* к образованию вегетативных L-форм, обеспечивающих длительную персистенцию возбудителя в организме хозяина, ведет к длительному бессимптомному течению ИКБ и, как следствие, к хронизации инфекционного процесса [11]. Особую роль в патогенезе ИКБ отводят активации патологических аутоиммунных реакций [12, 13]. Нарушения в системе аутоиммунитета человека, вызванные *B. burgdorferi s.l.*, ведут к развитию системных нарушений в виде артрита, миокардита [14], энцефалопатии, периферических невропатий [15], а также являются одной из возможных причин антибиотикорезистентности боррелий [16].

Современные знания об особенностях течения ИКБ среди детского населения остаются скудными. В связи с этим изучение клинических и лабораторных характеристик ИКБ у детей, уточнение патогенетических механизмов развития заболевания являются обоснованным и должно быть направлено на усовершенствование дифференцированного подхода к диагностике и оптимизации тактики ведения пациентов с боррелиозной инфекцией.

Работа выполнена в дизайне сравнительного рандомизированного открытого исследования. В течение 2010–2016 гг. были обследованы 344 детей в возрасте от 1 года до 17 лет, госпитализированных в отделение нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с подозрением на инфекции, передаваемые иксодовыми клещами (ИПК). 105 пострадавших от присасывания клещей были исключены по причине отсутствия у них клинических и лабораторных признаков Лайм-боррелиоза и клещевого энцефалита (КЭ). На стационарном лечении находились 239 больных, из них у 184 детей (76,99%) был подтвержден клещевой боррелиоз, включая 142 случая (77,17%) эритемной формы заболевания и 42 (22,83%) безэритемные формы. У 40 детей (16,74%) был диагностирован КЭ, у 15 пациентов (6,28%) – микстформы КЭ и боррелиоза.

Этиологическую диагностику проводили двумя методами, в зависимости от сроков присасывания клеща. В первые 14 дней использовали молекулярно-генетический метод (полимеразную цепную реакцию – ПЦР). В качестве биологического материала использовали сыворотку крови и цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) пациентов. Молекулярно-генетическая диагностика ИПК (ИКБ, КЭ) осуществляли на базе двух учреждений. В лаборатории отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России выполняли исследования по определению ДНК *B. burgdorferi s.l.* и РНК вируса КЭ на тест-системах «АмплиСенс» производства фирмы «ИнтерЛабСервис» (Москва). Параллельно в лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора проводили исследование по обнаружению *Borrelia miyamotoi* (*B. miyamotoi*). Детекцию *B. miyamotoi* проводили методом ПЦР с регистрацией результата в режиме реального времени, применяя экспериментальную тест-систему.

С 7-х суток от момента присасывания клеща применяли серологический метод диагностики ИКБ и КЭ. Его проведение осуществляли в вирусологической лаборатории отдела вирусологических и молекулярно-биологических методов исследования ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. В качестве основного метода применяли иммуноферментный анализ (ИФА) для определения специфических антител IgM и IgG к боррелиям и вирусу КЭ на тест-системах фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Выполнение всех методик проводили согласно инструкции производителя.

Диагностика эритемной формы ИКБ основывалась на клинико-anamnestических данных (факт присасывания клеща и/или нахождение в лесопарковой зоне, наличие эритемы диаметром более 3 см). У 50 пациентов (35,21%) с эритемной формой ИКБ диагноз был дополнительно подтвержден результатами серологического обследования. Все случаи заболевания безэритемной формой ИКБ были подтверждены лабораторно методом ИФА и ПЦР. Исследование сывороток крови методом ПЦР для обнаружения генома *B. burgdorferi s.l.* не выявило положительных результатов. Однако у 4 пациентов с безэритемной формой была выделена

B. miyamotoi из сыворотки крови методом ПЦР, что составило 2,17% от числа всех случаев заболевания ИКБ. Диагноз КЭ был подтвержден данными серологического обследования у всех больных, из них у 2 пациентов была выделена РНК вируса КЭ из ликвора.

Кроме того, в обследование были включены методы клинической лабораторной диагностики: клинический анализ крови у всех детей, а также однократное исследование ЦСЖ с оценкой плеоцитоза и протеинорахии у пациентов с подозрением на нейроборрелиоз.

Всем детям проводили ЭКГ при поступлении и далее по показаниям в динамике. Запись ЭКГ осуществляли по рутинной методике в 12 отведениях с помощью электрокардиографов различных типов. По клиническим показаниям для оценки характера органических поражений больным проводили дополнительные инструментальные исследования: эхокардиография (ЭХОКГ), электроэнцефалография (ЭЭГ), электроэнцефалография (ЭНМГ), ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов, рентгенологическое исследование суставов – в отделе лучевых и функциональных методов исследования ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга – в отделении лучевой диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

В ходе дополнительного иммунологического обследования у 34 больных с ИКБ, вызванным *B. burgdorferi s.l.*, был исследован уровень органоспецифических (нейротропных, кардиотропных и естественных) аутоантител в сыворотке крови с помощью ЭЛИ-тестов с использованием набора реагентов производства медицинского исследовательского центра «Иммункулус». Среди обследованных пациентов с ИКБ на основании наличия органической патологии были выделены 13 больных с нейроборрелиозом (с невралгией лицевого нерва – 3, полиневралгией – 4, синдромом Баннварта – 5, миелином – 1) и 11 больных с кардиопатией в виде сочетанного нарушения ритма и проводимости (с миграцией водителя ритма по предсердиям – 6 больных, брадикардией с синдромом укороченного RQ, неполной блокадой правой ножки пучка Гисса и нарушениями процессов реполяризации желудочков – 5 пациентов). Группу сравнения составили 10 детей, переносивших ИКБ без органической патологии. Полученные результаты выражали в условных единицах от средней индивидуальной нормы. В качестве нормальных диапазонов колебаний индивидуальной средней принимали значения показателей, находившихся в пределах от –20 до +10 условных единиц (у.е). Значения индивидуальной средней, выходящие за нижнюю и верхнюю границу нормы реакции, указывали соответственно на аномальное снижение или повышение сыровоточного содержания соответствующих аутоантител. С помощью тест-панели «ЭЛИ-Нейро-тест» определяли нейротропные аутоантитела к следующим антигенам: белкам S100, GFAP, NF-200, основному белку миелина (ОБМ), к вольтаж-зависимым кальциевым каналам (ВЗКК), глутаминовым рецепторам, дофаминовым рецепторам, ГАМК-рецепторам, серотониновым рецепторам, М- и Н-холинорецепторам. При помощи тест-панели «ЭЛИ-Анкор-тест» определяли содержание кардиотропных аутоантител к следующим антигенам: мио-

кардиальному мембранному белку CoM-02, миокардиальному цитоплазматическому белку CoS-05-40, β_2 -адренорецепторам, кардиальному белку Cardiac myosin L, к мембранному белку тромбоцитов TrM-03, антинейтрофильным цитоплазматическим антителам или белкам эндотелия сосудов ANCA, ангиостатину, белку PAPP-A. С помощью тест-панели «ЭЛИ-В-тест» определяли содержание естественных аутоантител к следующим антигенам: двуспиральной ДНК, интерферону α , интерферону γ , β_2 -гликопротеину I, Fc-фрагменту иммуноглобулинов, коллагену.

Диспансерное наблюдение за реконвалесцентами ИКБ осуществляли в течение 2 лет в декретированные сроки: через 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после выписки.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7 for Windows. Проводили расчет средних величин, стандартной ошибки средней, коэффициентов корреляции. Применяли параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерий Вальда-Вольфовица) методы вариационной статистики. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

По данным проведенного исследования, выявлено, что в структуре инфекций, передаваемых клещами, у детей за период с 2010 по 2016 гг. ИКБ доминировал и составил 76,99%. КЭ был зарегистрирован у 16,74% пациентов, тогда как микстинфекция КЭ и боррелиоза была установлена в 6,28% случаев. Моноинфекция ИКБ в 97,8% была представлена ИКБ, вызванным *B. burgdorferi s.l.*, а в 2,2% – ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*.

При анализе клинических особенностей боррелиозной инфекции, вызванной *B. burgdorferi s.l.*, у детей выявлено, что инкубационный период заболевания колебался от 1 до 46 дней, составив в среднем $8,9 \pm 0,6$ дней. Клиническая картина характеризовалась преобладанием эритемной формы заболевания (78,9%), острым течением (98,6%), умеренно выраженным общеинфекционным синдромом и вовлечением в патологический процесс внутренних органов у 18,9% пациентов. Общеинфекционный синдром характеризовался фебрильной лихорадкой у 73,7% пациентов, длительность лихорадочного периода составила в среднем $4,1 \pm 0,4$ дня. Выявлено, что регионарный лимфаденит встречался как при эритемной форме ИКБ, так и при безэритемной форме.

Частота развития органических поражений у детей при ИКБ, вызванном *B. burgdorferi s.l.*, зависела от клинической формы заболевания и определяла тяжесть заболевания. Так, при эритемной форме заболевания поражение нервной, сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем имело место у 7% пациентов, в то время как при безэритемной форме этот показатель достигал 57,9%. Среди органических нарушений при ИКБ у детей доминировал нейроборрелиоз с частотой 42% при безэритемной форме и 2,8% – при эритемной форме.

В структуре нейроборрелиоза до 60% составили серозные менингиты, которые в $1/4$ случаев сочетались с поражением периферической нервной системы в виде синдрома Баннварта. Боррелиозные менингиты характеризовались выраженными общемозговыми и менингеальными симптомами. Длительность общемозговой симптоматики не превышала 4 суток, в то время как менингеальные симптомы сохранялись до 2 недель. Воспалительные изменения в ЦСЖ были выражены умеренно за счет лимфоцитарного плеоцитоза (в среднем $126 \pm 60 \cdot 10^6/\text{л}$) при нормальном содержании белка.

Синдром Баннварта у детей как с эритемной, так и с безэритемной формой ИКБ отличался стертыми менингеальными и общемозговыми симптомами, субклиническим течением полирадикулоневропатии в сочетании с клиникой одностороннего пареза лицевого нерва периферического генеза на фоне субфебрильной лихорадки. Боррелиозные полиневропатии отличались преимущественно чувствительными расстройствами при минимальном двигательном дефиците.

Частота больных детей с боррелиозными кардиопатиями, проявлявшимися нарушениями сердечного ритма и проводимости, составила 3,5% у больных с эритемной формой и 15,8% – у пациентов с безэритемной формой заболевания. Анализ ЭКГ-изменений показал, что при эритемной форме заболевания у больных имела место миграция водителя ритма по предсердиям, которая в 80% случаев сочеталась с синдромом укороченного RQ и нарушениями процессов реполяризации желудочков. При безэритемной форме определялись нарушения ритма по типу синусовой брадиаритмии в сочетании с синдромом укороченного RQ. Установлено, что в 36,4% случаев кардиопатии сочетались с очаговой неврологической симптоматикой.

Артриты у детей с ИКБ диагностировались в 0,7 и 5,3% случаев соответственно при эритемной и безэритемной формах, характеризовались реактивными воспалительными изменениями в крупных и средних несимметричных суставах и рецидивирующим течением.

Анализ характера течения ИКБ выявил острое течение (<3 месяцев) заболевания у большинства детей, подострое течение (>3 месяцев) диагностировалось редко у больных с эритемной формой ИКБ (1,4%) и достоверно чаще встречалось у пациентов с безэритемной формой ИКБ (7,9%). Хроническое течение (>6 месяцев) было установлено только у одного больного с безэритемной формой ИКБ, что составило 2,6% от всех случаев.

Анализ показателей клинического анализа крови у больных с эритемной и безэритемной формой ИКБ выявил наличие воспалительных изменений за счет повышения содержания лейкоцитов до $17 \cdot 10^9/\text{л}$ и увеличения СОЭ до 29 мм/ч только у 25% больных без достоверных отличий в двух группах.

Продолжительность госпитализации больных достоверно различалась у больных обеих

групп и не превысила в среднем для больных с эритемной формой 10 дней, а для пациентов с безэритемной формой – 14 дней. Длительность лечения больных с неврологическими нарушениями при ИКБ достигала 32 дней.

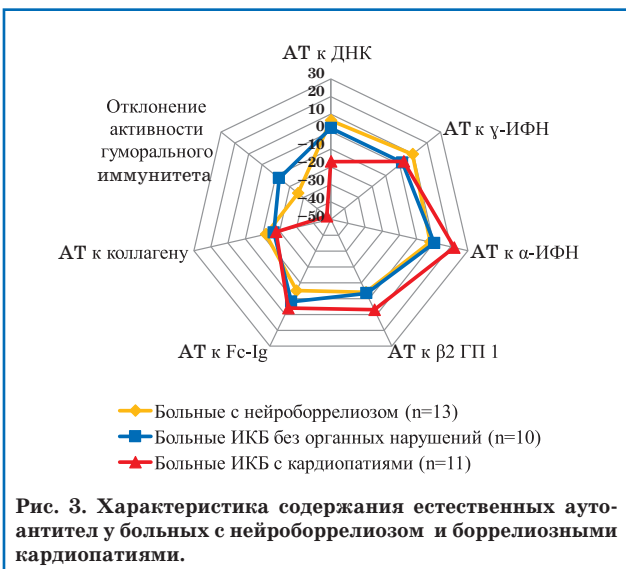
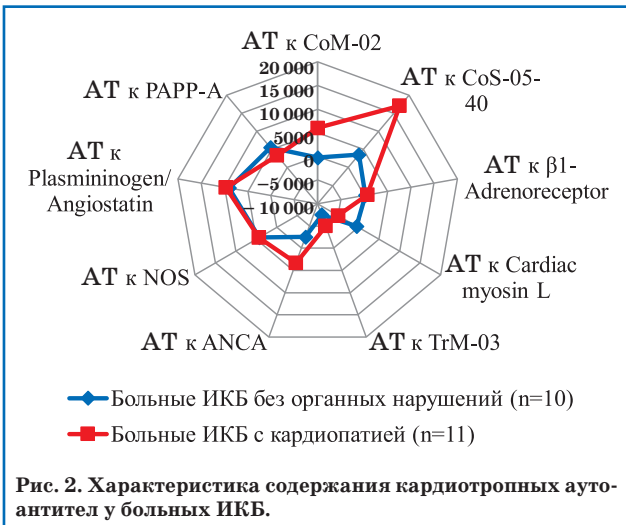
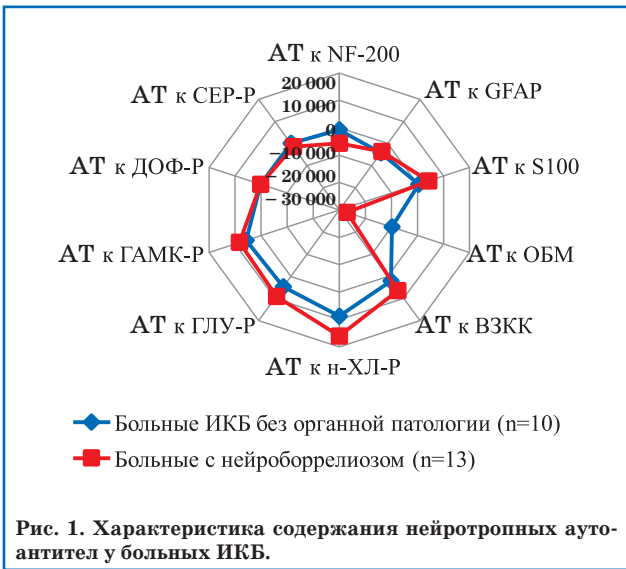
При анализе клинических проявлений боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, установлено, что инкубационный период заболевания колебался от 11 до 19 суток, составив в среднем $13,5 \pm 1,2$ дня. Данная инфекция у детей отличалась тяжелым течением за счет выраженности общеинфекционных и общемозговых симптомов, отсутствием МЭ, поражений внутренних органов и хронизации инфекционного процесса. Анализ общеинфекционного синдрома при данном заболевании выявил фебрильный характер лихорадки со средним температурным показателем $39,3 \pm 0,3$ °C на фоне скудного катарального синдрома у всех больных. Продолжительность общеинфекционных симптомов составила в среднем $3,4 \pm 0,4$ дня. Увеличение периферических лимфоузлов имело место у всех пациентов, причем у 3 больных лимфаденит был регионарным, а у одного пациента имела место полилимфаденопатия. У половины пациентов имела место неврологическая симптоматика: у одного ребенка были выявлены симптомы менингизма и еще у одного больного – очаговая симптоматика в виде судорожного приступа, который с учетом возраста и неврологического статуса пациента был расценен как фебрильные судороги на фоне острого инфекционного заболевания. Продолжительность общемозговых и менингеальных симптомов не превышала 3 суток, а очаговая симптоматика определялась только в течение суток.

Клиническая картина боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, дополнялась цитопеническим синдромом, по данным гемограммы. Так, у всех пациентов определялась тенденция к лейкопении (средний показатель уровня лейкоцитов составил $4,7 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$) с относительным нейтрофилизом (в среднем $56,5 \pm 5,2\%$) и тромбоцитопенией (в среднем $148,5 \pm 15,1 \cdot 10^9/\text{л}$). У 2 пациентов были выявлены гематологические признаки нормохромной анемии легкой степени со снижением уровня эритроцитов до $3,58 \cdot 10^{12}/\text{л}$.

Продолжительность госпитализации пациентов с боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi*, не превышала 10 дней и в среднем составила $6,8 \pm 1,1$ койко-дней. Во всех случаях заболевание имело благоприятный исход после курса проведенной этиотропной и патогенетической терапии.

Благодаря изучению клинических особенностей микст-инфекции ИКБ и КЭ у детей, выявлено, что инкубационный период заболевания не превышал 21 день и в среднем составил $6,7 \pm 1,5$ дней. Данная инфекция отличалась острым течением в 100% случаев, наличием МЭ в 86,6% в месте присасывания клеща и регионарного лимфаденита у 80% пациентов, а также изолированным поражением ЦНС в 13,3% случаев.

Анализ общеинфекционного синдрома при микст-инфекции ИКБ и КЭ выявил, что лихо-



радка имела место у 86,7% пациентов, причем у 54,5% была фебрильной (в среднем $38,2 \pm 0,3$ °C). Поражение ЦНС характеризовалось развитием менингита или менингоэнцефалита на 2-й неделе заболевания, сопровождалось повторной волной лихорадки, что более типично для течения моноинфекции КЭ и дополнялось умеренно выраженными воспалительными изменениями в ЦСЖ в виде лимфоцитарного плеоцитоза от 27 до $308 \pm 140,5 \cdot 10^6$ /л (в среднем $167 \cdot 10^6$ /л) при

нормальном содержании белка. Общемозговые и менингеальные симптомы были выражены сильнее, чем при менингитах моноборрелиозной этиологии, однако отличались меньшей длительностью: менингеальные симптомы сохранялись в среднем $8,5 \pm 0,5$ дней, общемозговые – $2,5 \pm 0,5$ дней.

При анализе показателей клинического анализа крови больных микст-инфекцией ИКБ и КЭ выявлены воспалительные изменения у 30% больных за счет повышения содержания лейкоцитов до $17 \cdot 10^9$ /л и увеличения СОЭ до 29 мм/ч.

В ходе проведенного иммунологического исследования у детей, больных нейроборрелиозом, методом ЭЛИ-тестов «Иммункулус» выявлено, что наиболее достоверными диагностическими критериями поражения центральной и периферической нервной системы при ИКБ было снижение содержания аутоантител к ОБМ более –20 у.е. (в среднем $-27 \pm 1,9$ у.е.) и повышение уровня аутоантител к Н-холинорецепторам более 10 у.е. (в среднем $16 \pm 1,6$ у.е.) (рис. 1).

При оценке содержания кардиотропных аутоантител у больных с боррелиозными кардиопатиями выявлено было увеличение более 10 у.е. (в среднем $17 \pm 3,5$ у.е.) содержания аутоантител к цитоплазматическому белку миокарда CoS-05-40 и повышение уровня аутоантител к антигену ANCA более 10 у.е. (при среднем уровне $13,3 \pm 4,9$ у.е.) (рис. 2).

Благодаря исследованию содержания естественных иммунотропных аутоантител у больных ИКБ с нейроборрелиозом и кардиопатиями с применением корреляционного анализа и последующей оценкой значимости различий в группах больных с органическими нарушениями и без них выявлено, что органическая патология развивалась у пациентов при угнетении активности гуморального иммунитета более –20 у.е.: у больных с нейроборрелиозом в среднем до $-26 \pm 3,7$ у.е., с кардиопатиями при ИКБ – до $-39,3 \pm 1,7$ у.е.

У пациентов с органической патологией со стороны как нервной, так и сердечно-сосудистой системы выявлено снижение относительного содержания аутоантител к коллагену более 20 у.е. Так, средний показатель содержания коллагена у пациентов с нейроборрелиозом составил $-12 \pm 3,9$ у.е. при боррелиозных кардиопатиях он достигал $-21 \pm 0,6$ у.е. Кроме того, выявлено увеличение уровня аутоантител к ИФН γ более 10 у.е. (при среднем показателе $12 \pm 1,5$ у.е.) у пациентов с нейроборрелиозом, тогда как у больных с боррелиозными кардиопатиями имело место превышение содержания аутоантител к ИФН α более 10 у.е. (при среднем показателе $12 \pm 1,5$ у.е.) по сравнению с пациентами без органических нарушений (рис. 3).

Обсуждение

Анализ данных проведенного исследования показал, что у детей в структуре инфекций, передаваемых клещами, доминирует ИКБ, вызванный *Borrelia burgdorferi sensu lato*, с преобла-

данием эритемных форм заболевания (78,9%). Полученные результаты заболеваемости ИПК среди детей совпадают с результатами ранее проведенных исследований, по данным которых Северо-Западный регион является эндемичным по ИКБ, частота эритемной формы которого достигает 98% [17, 18]. Однако в других регионах клиническая картина ИКБ может отличаться. Так, у детей Приморья, по данным В.А. Шарковой и соавт., преобладают безэритемные формы заболевания (52,6%) [19]. Определено, что ИКБ, вызванный *B. burgdorferi s.l.*, у детей протекает как полисистемное заболевание, при этом частота развития органных поражений зависит от клинической формы заболевания. По нашим данным, нейроборрелиоз, кардиомиопатии, артриты достоверно чаще регистрировались у пациентов с безэритемной формой, причем среди системной патологии у детей преобладал нейроборрелиоз преимущественно в виде серозных менингитов. В то время как у взрослых нейроборрелиоз чаще протекает в форме менингоорадикулоневрита и прогрессирующего энцефаломиелита [20]. В соответствии с данными предыдущих исследований, проведенными Г.П. Ивановой [21] и Ю.П. Васильевой [12], у детей участились случаи тяжелого течения боррелиозной инфекции с вовлечением внутренних органов и систем, что, вероятно, связано с инфицированием пациентов несколькими геновидами *B. burgdorferi s.l.*, синергизм которых способен усугубить течение заболевания. Это подтверждает необходимость проведения пациентам с подозрением на ИПК молекулярно-генетического исследования с обязательным генотипированием для определения видовой принадлежности боррелий. Именно благодаря использованию методик молекулярной диагностики удалось впервые определить *Borrelia miyamotoi* у детей Санкт-Петербурга. Это позволило расширить имеющиеся представления об эпидемиологии боррелиозной инфекции в целом. Анализ клинических особенностей боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, показал необходимость дифференцировать данную инфекцию в первую очередь с КЭ. Д.С. Сарксян и соавт. предлагают выделять заболевание, вызванное *B. miyamotoi*, отдельно от классического ИКБ, вызываемого группой *B. burgdorferi s.l.*, в виду того, что *B. miyamotoi* принадлежит к другой генетической линии боррелий – возбудителей возвратных лихорадок [23].

По результатам проведенного исследования выявлено, что у детей микстинфекция ИКБ и КЭ характеризовалась острым течением, наличием клинических признаков обеих инфекций с преобладанием симптомов боррелиоза. Так, МЭ имела место у 86,6% больных детей. В то время как, по данным А.Н. Ускова, у взрослых пациентов с клещевой микстинфекцией (ИКБ+КЭ) эритема встречалась только у 43,3% пациентов [24]. То есть, наличие или отсутствие эритемы после присасывания клеща не исключает у пациента микстинфекцию. Работы по изучению состоя-

ния органоспецифических аутоантител у детей с различной патологией представлены мало, а при инфекционной патологии ранее не проводились. Известны данные по оценке содержания естественных аутоантител у детей с пиелонефритом [25], аритмиями [26], сахарным диабетом [27]. Применение иммунологических методов (ЭЛИ-тестов «Иммунокулус») исследования у детей больных ИКБ с последующей оценкой содержания нейротропных, кардиотропных и естественных аутоантител позволило определить специфические маркеры органных нарушений со стороны нервной и сердечно-сосудистых систем и оценить риски развития аутоиммунной патологии уже на ранних стадиях развития заболевания. Так, выявленный характер изменений содержания нейротропных аутоантител к общему белку миелина и Н-холинорецепторам позволяет предположить наличие как первичных, так и вторичных иммуноопосредованных воспалительных нарушений с развитием демиелинизирующих процессов в сочетании с повреждением рецепторного аппарата нервно-мышечных синапсов у больных нейроборрелиозом. Кроме того, удалось установить, что наиболее значимым критерием для уточнения характера электрокардиографических нарушений в миокарде у детей с ИКБ было определение содержания аутоантител к цитоплазматическому белку миокарда CoS-05-40 и аутоантител к антигену ANCA цитоплазмы нейтрофилов в сыворотке крови. Оценка содержания кардиоспецифических аутоантител у пациентов с боррелиозными кардиопатиями указывает на вовлечение в патологический процесс проводящей системы сердца и сосудистого эндотелия, что, возможно, является морфологической основой для развития кардиопатий и генерализованных васкулитов у больных ИКБ. Результаты исследования содержания естественных аутоантител у больных ИКБ показали неоднородность иммунных нарушений у пациентов с нейроборрелиозом и кардиопатиями. Общее угнетение активности иммунной системы может свидетельствовать об иммуносупрессивном состоянии, что может являться причиной развития органных патологий у данной группы пациентов. Угнетение синтеза аутоантител к коллагену подтверждает участие аутоиммунных процессов в патогенезе ИКБ. Кроме того, нельзя исключить, что выявленные изменения содержания ИФН α и ИФН γ у больных с поражением нервной и сердечно-сосудистой систем указывают на дисфункцию системного цитокинового ответа при боррелиозной инфекции.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования уточнена структура клещевого боррелиоза у детей в Санкт-Петербурге, определены клинические особенности боррелиозной моноинфекции, в зависимости от геновидов боррелий, а также клещевой микстинфекции боррелиоза и КЭ у детей, доказана значимость аутоиммунных процессов в патогенезе ИКБ, вызванного

B. burgdorferi s.l., определены ранние маркеры развития нейроборрелиоза и боррелиозных кардиопатий, что позволило усовершенствовать диагностическую тактику в отношении инфекций, передающихся иксодовыми клещами, и снизить частоту хронических форм БЛ у детей с 32,1% [22] до 2,6%, улучшив тем самым исходы заболевания.

Источник финансирования и конфликт интересов: исследование выполнено без финансовой поддержки, конфликт интересов отсутствует.

Выражение признательности: авторы благодарят за помощь в проведении исследования: докт. биол. наук, проф. А.Е. Платонова, руководителя лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва); докт. мед. наук, проф. А.Б. Полетаева, руководителя медицинского исследовательского центра «Иммункулус» (г. Москва).

Grineva A.A.  0000-0002-5796-5896

Skripchenko N.V.  0000-0001-8927-3176

Литература

1. Лобзин Ю.В., ред. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: методические рекомендации для врачей. СПб., 2010: 64.
2. Rosenber R, Lindsey NP, Fischer M, Gregory CJ, Hinckley AF, Mead PS, Paz-Bailey G, Waterman S, Drexler NA, Kersh GJ, Hooks H, Partridge SK, Visser SN, Beard CB, Petersen LR. Vital Signs: Trends in Reported Vectorborne Disease Cases—United States and Territories, 2004–2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2018; 67 (17): 496–501.
3. Оберт А.С., Дроздов В.Н., Рудакова С.А., Винокуров Ю.И. Иксодовые клещевые боррелиозы: Нозогеографические и медико-экологические аспекты. Новосибирск: Наука. 2001: 20.
4. Stanek G, Wormser GP, Gray J, Strle F. Lyme borreliosis. *The Lancet*. 2012; 379 (9814): 461–473.
5. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. *Clinical microbiology reviews*. 2005; 18 (3): 484–509.
6. Бесхлебова О.В., Гранитов В.М., Дедков В.Г. Лабораторная диагностика клещевых инфекций с природной очаговостью (клещевой риккетсиоз, иксодовый клещевой боррелиоз). Бюллетень медицинской науки. 2017; 4: 50–55.
7. Murray TS, Shapiro EP. Lyme disease. *Clin. Lab. Med.* 2010; 30: 311–328.
8. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Kristoferitsch W, O'Connell S, OrNSTEINI K, Strle F, Gray J. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17 (1): 69–79.
9. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П. Клещевые инфекции у детей. СПб.: Медицина, 2008: 424.
10. Sterka JrD, Rati DM, Marriott I. Functional expression of NOD2, a novel pattern recognition receptor for bacterial motifs, in primary murine astrocytes. *Glia*. 2006; 53 (3): 322–330.
11. Brorson O, Brorson S. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine. *International Microbiology*. 2002; 5 (1): 25–31.
12. Миноранская Н.С. Патогенетические и иммунологические особенности течения иксодовых клещевых боррелиозов. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2007; 68 (1): 5–9.
13. Smith AA, Navasa N, Yang X, Wilder CN, Buyuktanir O, Marques A, Anguita J, Pal U. Cross-species interferon signaling boosts microbicidal activity within the tick vector. *Cell Host & Microbe*. 2016; 20 (1): 91–98.
14. Raveche ES, Schutzer SE, Fernandes H, Bateman H, McCarthy BA, Nickell SP, Cunningham MW. Evidence of *Borrelia* autoimmunity-induced component of Lyme carditis and arthritis. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005; 43 (2): 850–856.
15. Alaedini A, Latov N. Antibodies against OspA epitopes of *Borrelia burgdorferi* cross-react with neural tissue. *Journal of Neuroimmunology*. 2005; 159 (1–2): 192–195.
16. Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clinical Microbiology and Infection*. 2004; 10 (7): 598–614.
17. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Северо-Западном федеральном округе России: аналитический обзор. СПб.: Феникс, 2008: 120.
18. Козлов С.С. Лайм-боррелиоз в Северо-Западном регионе России: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 1999: 39.
19. Шаркова В.А., Черникова А.А., Савина О.Г., Сильванович К.И. Особенности иксодового клещевого боррелиоза у детей Приморья. Национальные приоритеты России. 2016; 4: 64–68.
20. Stock I. Lyme disease – clinical manifestations and treatment. *Med. Monatsschr. Pharm.* 2016; 39 (5): 197–204.
21. Иванова Г.П. Разработка клинико-лабораторной диагностики и лечения иксодового клещевого боррелиоза у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 1999: 22.
22. Васильева Ю.П. Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2003: 20.
23. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*. *Инфекционные болезни*. 2012; 4 (10): 41–44.
24. Усков А.Н. Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Северо-Западном регионе России (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб., 2003: 43.
25. Мальцев С.В., Полетаев А.Б., Мансурова Г.Ш. Естественные аутоантитела к почечным антигенам как прогностический фактор развития пиелонефрита у детей. Вопросы современной педиатрии. 2007; 6 (3): 116–117.
26. Кантемирова М.Г., Луценко Я.В., Абросимова А.А., Кузьменко Л.Г., Полетаев А.Б., Дегтярева Е.А. Особенности спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010; 55 (2): 68–72.
27. Смирнов В.В., Петрайкина Е.Е., Макушева В.Г., Полетаев А.Б. Содержание естественных аутоантител различной специфичности у детей, больных сахарным диабетом. Педиатрия. 2006; 85 (4): 15–18.