

- of virus-reactive serum immunoglobulin M antibody in confirmed West Nile virus encephalitis cases. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9 (3): 376–9.
7. Tilley P.A.G., Zachary G.A., Walle R., Schnee P.F. West Nile detection and commercial assays. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 (7): 1154–5.
8. Prince H.E., Tobler L.H., Yeh C., Geftter N., Custer B., Busch M.P. Persistence of West Nile virus-specific antibodies in viremic blood donors. *Clin. Vaccine Immunol.* 2007; 14: 1228–30.
9. Butenko A.M. Scientific conference of the Problem commission “Arboviruses and other Zoonoses viruses”. Topical issues of the study of West Nile Fever, dengue fever and other tropical imported arboviral infections in the Russian Federation. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2014; (3): 58–61. (in Russian)
10. Papa A., Anastasia A., Delianidou M. West Nile virus IgM and IgG antibodies three year post-infection. *Hippokratia.* 2015; 19 (1): 34–6.

Поступила 30.03.16

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.98:579.834.114]-078.33

Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ КЛЕЩЕВОМ БОРРЕЛИОЗЕ

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 350063, г. Краснодар

Было исследовано цитокиновый статус 46 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ СКИБ в 2013–2014 гг., из них острое течение иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) наблюдалось у 41 (89%) человека, подострое и хроническое – у 5 (11%), в динамике заболевания исследован уровень провоспалительных (ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-2) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов. Средний возраст заболевших при остром течении эритемной формы ИКБ составил 41,1 \pm 1,83 года, мужчин было 37%, женщин 63%. У 31,1% обследованных больных наблюдались симптомы поражения ПНС, у 51,1% – изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Для острого течения эритемной формы клещевого боррелиоза характерно достоверное повышение уровня ИЛ-1 β , ИФН- γ и ИЛ-4 при сохранении у большинства больных нормальных значений ИЛ-2 и низких значений ИЛ-10. При подостром и хроническом течении клещевого боррелиоза сохраняется повышенный уровень ИЛ-1 β , ИФН- γ , нормальные значения ИЛ-2 и низкие значения ИЛ-10, при этом уровень ИЛ-4 также снижен. Повышение уровня ИЛ-2 при остром течении эритемной формы клещевого боррелиоза ассоциировано с лихорадкой и поражением сердечно-сосудистой системы. В процессе этиотропной терапии цефтриаксоном (исследование на 5-й и 12-й день лечения) происходило достоверное снижение уровня ИЛ-2 ($p < 0,05$), в то время как лечение доксициклином не влияло на уровень исследованных интерлейкинов. Выявленные изменения цитокинового статуса при остром течении клещевого боррелиоза соответствуют развитию иммунного ответа по типу антителозависимой клеточно опосредованной цитотоксичности. Снижение повышенного уровня ИЛ-2 позволяет оценить эффективность этиотропной терапии. Хроническое течение заболевания отличается низким уровнем ИЛ-4.

Ключевые слова: клещевой боррелиоз, клиника, прогноз, иммунный ответ, цитокины.

Для цитирования: Мошкова Д.Ю., Авдеева М.Г. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при клещевом боррелиозе. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2016; 86-92. DOI : 10.17816/EID40898

Moshkova D.Yu., Avdeeva M.G.

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF INFLAMMATION IN LYME BORRELIOSIS

Kuban State Medical University, 4, Sedina str., Krasnodar, 350063, Russian Federation

The cytokine status was studied in 46 patients hospitalized in Specialized Clinical Infectious Diseases Hospital in 2013-2014. Acute course of the infection of Ixodes tick borreliosis (ITB) was observed in the 41 (89%) case, subacute and chronic - in 5 (11%), in the dynamics of the disease there was studied the level of proinflammatory (IFN- γ , IL-1 β , IL-2) and anti-inflammatory (IL-4, IL-10) cytokines. The average age of diseased patients in the acute course of the erythematous form of ITB amounted to 41,1 \pm 1,83 years, men accounted for 37%, women - 63%. In 31.1% of the patients there were observed symptoms of the involvement of the peripheral nervous system PNC, in 51.1% - changes in the cardiovascular system. For the acute course of the erythematous form of ITB there is typical the significant increase of IL-1 β , IFN- γ and IL-4 level, while in maintaining of normal levels of IL-2 and IL-10 low values in the majority of patients. In subacute and chronic course of Ixodes borreliosis there is persisted the elevated level of IL-1 β , IFN- γ , normal values of IL-2 and low values of IL-10, while the level of IL-4 is also lowered. The increase of the IL-2 level in the acute course of the erythematous form of Ixodes borreliosis is associated with fever and involvement of the cardiovascular system. In the process of causal treatment with ceftriaxone (examination on the 5th and 12th day of the treatment) there was a significant decrease in the level of IL-2 ($p < 0,05$), whereas treatment with doxycycline failed to affect the level of interleukins investigated. The revealed changes in the cytokine status in acute course of Ixodes borreliosis correspond to the development of the immune response on the type of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. The decline of elevated level of IL-2 permits to evaluate the effectiveness of the causal treatment. The chronic course of the diseases is differed by low levels of IL-4.

Для корреспонденции: Авдеева Марина Геннадьевна, ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4, e-mail: avdeevam@mail.ru

Key words: tick-borne Lyme disease, clinical prognosis, immune response, cytokines.

For citation: Moshkova D.Yu., Avdeeva M.G. Clinical and immunological features of inflammation in lyme borreliosis. *Epidemi-ologiya i Infektsionnye Bolezni. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian journal)* 2016; 21(2): 86-92. (In Russ.). DOI: 10.17816/EID40898

For correspondence: Marina G. Avdeeva, MD., PhD., DSci., professor, head of the Department of infectious disease and phthisiopulmonology. E-mail: avdeevam@mail.ru

Information about authors:

Avdeeva M.G., <http://orcid.org/0000-0002-4979-8768>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 06.02.16

Accepted 30.03.16

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) относится к одному из наиболее распространенных природно-очаговых заболеваний [1]. Случаи ИКБ регистрируются в 68 субъектах РФ, в 2012–2015 гг. уровень заболеваемости колебался в пределах 4,0–5,8 на 100 тыс. населения. Ежегодно регистрируется от 5 до 8 тыс. случаев заболевших. По сравнению с 2014 г. в январе–декабре 2015 г. наблюдался рост заболеваемости на 13,3% [2].

На территории Краснодарского края природные очаги ИКБ сформировались в начале 2000-х гг. [3, 4]. В последние годы распространение ИКБ в крае имеет тенденцию к возрастанию: в 2012 г. оно составило 1,1 на 100 тыс. населения, в 2013–2014 гг. – 1,45–1,33 на 100 тыс. населения [5]. ИКБ, регистрируемый в Краснодаре, протекает как в эритемной, так и в безэритемной форме. Заболевание имеет преимущественно острое, у части больных – подострое и хроническое течение. У некоторых пациентов при этом наблюдаются патологические изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и нервной систем [3, 4].

Хотя изучение ИКБ ведется с момента идентификации заболевания, до настоящего времени четко не определены причины его перехода в хроническую форму. Известно, что центральным звеном иммунных реакций при инфекционном процессе являются мононуклеары и вырабатываемые ими провоспалительные и противовоспалительные цитокины. В целом функциональное состояние этих клеток при спирохетозах во многом определяет исход заболевания, что было детально продемонстрировано нами на примере лептоспироза [6], однако в случае боррелиоза роль мононуклеаров не столь однозначна. Позднее появление специфических антител к боррелиям, характерное для ИКБ, затрудняет своевременную диагностику, особенно в случае безэритемных форм заболевания. Также нуждаются в уточнении критерии прогнозирования исходов ИКБ с точки зрения вероятности персистенции возбудителя и развития иммунопатологических реакций. Очевидно, это должно существенно влиять на выбор схемы и длительности этиотропной терапии.

Материалы и методы

Исследован цитокиновый статус 46 пациентов, госпитализированных в ГБУЗ СКИБ в 2013–2014 гг. Острое течение ИКБ наблюдалось у 41 (89%) человека, подострое – у 2 (4%), хроническое – у 3 (7%). Среди заболевших преобладали женщины – 63%, мужчин было 37%. Больные с острым и подострым течением поступали в разные периоды заболевания – с 3-го по 120-й день болезни, в среднем на $16,6 \pm 2,82$ день. Диагноз эритемной формы ИКБ выставлен на основании клинико-эпидемиологических данных (наличие эритемы у всех больных и присасывание клеща) и подтвержден серологически методом ИФА с определением IgM и IgG к боррелиям. Все больные получали антибактериальную терапию цефтриаксоном и/или доксициклином. Содержание цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- γ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием реактивов НПО «Цитокин» (Санкт-Петербург) с чувствительностью 1 пикограмм на миллилитр (пг/мл). Исследование проводилось в первый день госпитализации, что соответствовало разным срокам заболевания, и в динамике на 5-й и 12-й дни проведения антибактериальной монотерапии доксициклином или цефтриаксоном. Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц. Все клинические и лабораторные данные обрабатывались методами вариационной статистики с оценкой достоверности различий сравниваемых показателей при помощи критерия Стьюдента и коэффициента ассоциации (q). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Клинически у обследованных больных лихорадочный синдром присутствовал в 24,5% случаев. Размер эритемы варьировал от 4 до 30 см, в среднем составлял $14,7 \pm 3,39$ см, эритема сохранялась в течение $12,8 \pm 1,44$ дня. У 31,1% пациентов наблюдались симптомы поражения нервной системы, при этом астеновегетативный синдром выявлен у трети больных (28,6%), цефалгия – у

Таблица 1

Показатели цитокинового статуса при эритемной форме клещевого боррелиоза в зависимости от длительности заболевания

Группа обследованных	ИЛ-1 β	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-10	ИФН- γ
Норма	1,6 \pm 0,05	10,5 \pm 0,42	3,24 \pm 0,29	16,1 \pm 2,10	6,9 \pm 2,70
1-я неделя	17,3 \pm 2,59***	6,09 \pm 0,69***	7,76 \pm 1,78*	7,05 \pm 1,31***	31,65 \pm 3,91***
2-я неделя	18,7 \pm 4,45***	14,1 \pm 3,42	9,2 \pm 2,38*	13,9 \pm 4,40	37,16 \pm 10,96*
3-я неделя	14,9 \pm 2,66***	18,7 \pm 7,9	9,1 \pm 2,31*	9,1 \pm 1,54*	25,03 \pm 4,28**
4-я неделя	16,4 \pm 2,05***	11,2 \pm 2,44	8,0 \pm 2,87	7,1 \pm 0,88**	36,4 \pm 12,45*
Подострый и хронический	13,8 \pm 1,37***	19,7 \pm 6,06	5,3 \pm 2,49	7,4 \pm 1,04**	38,8 \pm 6,32*

Примечание. Отличие от нормы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

42,9%, цервикобрахиоалгия, цервикокраниалгия, миофасцилярный синдром, полинейропатия конечностей и вестибулопатия наблюдались соответственно у 7,1%, у 1 больного имел место менингизм. Уже в первый месяц заболевания у 82,2% обследуемых наблюдались изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: признаки ваготонии – у 31,1%, нарушения проводимости – у 4%, неспецифические нарушения реполяризации миокарда – у 35,6%, аритмия – у 11,1% больных.

Результаты изучения цитокинового статуса у больных эритемной формой ИКБ, определенного при разной длительности сохранения воспалительного процесса, в зависимости от времени обращения за медицинской помощью, и во всех случаях – до начала этиотропной терапии (см. табл. 1).

Изучаемый нами ИЛ-1 β , продуцируемый главным образом макрофагами покровных тканей в ответ на прямое раздражение микробными продуктами, относится к медиаторам доиммунного воспаления. ИЛ-1 β существенно превышал норму во все периоды заболевания и принимал максимальные значения при поступлении больных в поздние сроки на 2–4-й неделе болезни – 18,7 \pm 4,45 и 16,4 \pm 2,05 пг/мл. В то же время ассоциативная связь между повышением ИЛ-1 β и наличием лихорадки, интоксикационного и суставного синдрома отсутствовала. Тем не менее длительное повышение уровня ИЛ-1 β в отсутствие этиотропного лечения свидетельствует о течении инфекционного процесса без тенденции к выздоровлению.

Известно, что ИЛ-2, продуцируемый Т-хелперами, необходим для пролиферации преактивированных антигеном Т- и В-лимфоцитов, макрофагов, а также усиливает функциональную активацию Т-хелперов и стимулирует выработку цитокинов для всех популяций лимфоцитов. При остром ИКБ у большинства обследованных уровень ИЛ-2 не превышал норму: у 70,6% больных в 1-ю неделю заболевания был даже ниже нормы (6,09 \pm 0,69 пг/мл, $p < 0,001$). Только у 30% пациентов наблюдалось повышение уровня ИЛ-2 на

2–3-й неделе болезни в 2,8–2,6 раза. При длительности заболевания 3 мес и более ИЛ-2 достоверно от нормы не отличался ($p > 0,05$).

Повышение уровня ИЛ-2 было достоверно связано с наличием лихорадки и признаками поражения сердечно-сосудистой системы: брадикардия, аритмия, блокады ($q = 1$). Связь повышения уровня ИЛ-2 с поражением нервной системы была умеренной ($q = 0,5$). У больных с нормальными показателями ИЛ-2 чаще регистрируется ускорение СОЭ ($Q = 0,92$), умеренная связь отмечена с лимфоцитозом ($q = 0,44$), а также повышением уровня СРБ ($q = 0,40$) и КФК ($q = 0,43$). Низкий уровень ИЛ-2 наблюдался у больных с нормальной температурой тела и сохраняющейся эритемой.

Отсутствие повышенного уровня ИЛ-2 на фоне воспалительного процесса ведет к несостоятельности клеточного и гуморального иммунитета. Известно, что большинство цитолитических и супрессорных Т-лимфоцитов не продуцирует ИЛ-2, но отвечают на его действие пролиферацией. В НК-клетках в ответ на действие ИЛ-2 помимо усиления пролиферации происходит увеличение продукции ИФН- γ и усиливается НК-опосредованный цитолизис.

Секреция ИФН- γ клетками, участвующими в реализации врожденных иммунных реакций, играет важную роль на ранних этапах защиты организма от инфекции. На этапе развития адаптивного иммунного ответа главными источниками ИФН- γ служат Т-лимфоциты. Антагонистами ИФН- γ являются ИЛ-4 и ИЛ-10. Известно, что интерферон-гамма активизирует дифференцировку Т-клеток в сторону Th-1 и ингибирует Th-2 [7]. У всех обследованных больных эритемной формой острого клещевого боррелиоза уровень ИФН- γ был достоверно повышен. На 1-й неделе его значения составляли в среднем 31,65 \pm 3,91 пг/мл ($p < 0,001$) при норме 6,9 \pm 2,70 пг/мл. На 2–3-й неделе заболевания показатели имели значительный разброс: у 60% он был повышен до 27,11 \pm 5,15 пг/мл ($p < 0,01$), а у 40% имелось значительное увеличение, в десятки и сотни раз превышающее норму. У 77,78% пациентов при длительности заболе-

Таблица 2

Цитокиновый статус у больных эритемной формой острого клещевого боррелиоза при лечении цефтриаксоном

Показатель	Цефтриаксон		<i>p</i>
	до лечения	после лечения	
ИЛ-1β	21,42±3,42	19,85±3,34	> 0,05
ИЛ-2	19,88±3,47	9,66±1,9	< 0,05
ИЛ-4	7,34±1,47	9,13±2,43	> 0,05
ИЛ-10	7,36±2,22	7,75±1,02	> 0,05
ИНФ-γ	34,41±4,40	33,56±3,58	> 0,05

вания месяц и более ИНФ-γ сохранялся высоким, составляя в среднем 53,4±12,42 пг/мл, у 2 больных был повышен значительно – 146,24 и 82,79 пг/мл.

Нами также изучен ИЛ-4, который является регулятором пролиферативного ответа В-лимфоцитов, продуцирующих IgE, играющего решающую роль в патогенезе реакций немедленной гиперчувствительности. Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 был достоверно повышен на 1–3-й неделях заболевания. В первую неделю заболевания ИЛ-4 превышал норму в 2,5 раза, при поступлении на 2-й и 3-й неделе от начала заболевания был выше нормы в 3,5 и 3,4 раза и составлял соответственно 9,2±2,38 пг/мл и 9,1±2,31 пг/мл ($p < 0,01$). В группе больных с подострым и хроническим течением ИКБ достоверного повышения уровня ИЛ-4 не наблюдалось (5,3±2,49 пг/мл), при этом у пациентов с хроническим течением заболевания обнаружено его снижение до 2,6±0,9 пг/мл ($p < 0,05$).

ИЛ-10, продуцируемый макрофагами и Th-2, ингибирует активность макрофагов, в том числе их антиген-презентирующую функцию, синтез лимфокинов. Он подавляет гиперчувствительный ответ замедленного типа Th-1 клетками и стимулирует ответ Th-2 клеток, что опосредует повышение продукции антител класса IgG [8, 9]. Уровень противовоспалительного ИЛ-10 при норме 16,1±2,10 пг/мл у обследованных больных повышался лишь в единичных случаях. У большинства больных при поступлении во все периоды заболевания ИЛ-10 был достоверно ниже нормы и соответственно составил на 1-й неделе 7,05±1,31 пг/мл ($p < 0,001$), на 3-й неделе – 9,1±1,54 пг/мл ($p < 0,05$), на 4-й неделе – 7,1±0,88 пг/мл ($p < 0,01$). Только на 2-й неделе болезни ИЛ-10 не отличался от нормы – 13,9±4,40 пг/мл ($p > 0,05$).

Изучение цитокинового статуса при подостром и хроническом течении выявило следующие тенденции: у всех наблюдавшихся больных были повышены провоспалительные цитокины: ИЛ-1β – 13,8±1,37 пг/мл и ИНФ-γ – 38,8±6,32 пг/мл ($p < 0,001$), при этом они достоверно не отличались

от уровня показателей у больных, госпитализированных в ранний период ($p > 0,05$) острого клещевого боррелиоза. Противовоспалительные цитокины оставались на низком уровне: ИЛ-10 был достоверно ниже нормы – 7,4±1,04 пг/мл ($p < 0,01$) и также достоверно не отличался от показателей в ранний период острого боррелиоза ($p > 0,05$). Уровни ИЛ-4 и ИЛ-2 не отличались от нормы.

Сопоставление уровня цитокинов у больных, поступивших в 1-ю неделю заболевания, с группой хронического ИКБ выявило достоверные различия только по уровню ИЛ-4 (7,7±1,78 пг/мл на 1-й неделе и 2,55±0,90 пг/мл при хроническом ИКБ ($p < 0,05$)). Полученные нами данные о низком уровне активности ИЛ-4 у больных хроническим боррелиозом согласуются с результатами исследования других авторов [10].

Изучение влияния антибактериальной терапии на показатели цитокинового статуса выявило, что в процессе лечения доксициклином не происходит нормализации ни одного из рассмотренных показателей (табл. 2). При лечении цефтриаксоном наблюдается достоверное снижение уровня ИЛ-2 ($p < 0,05$) уже через пять дней терапии, в то время как уровень ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-10 и ИНФ-γ достоверно не изменяется. Это свидетельствует о более выраженном положительном влиянии цефтриаксона на воспалительный процесс у больных эритемной формой острого клещевого боррелиоза и возможности использовать в качестве критерия эффективности терапии определение уровня ИЛ-2.

Обсуждение

Известно, что первоначальное развитие воспалительного процесса связано с неспецифическими провоспалительными медиаторами, среди которых важное место занимает монокин ИЛ-1β. Бактериальный антиген захватывается антигенпрезентирующими клетками, прежде всего макрофагами и дендритными клетками лимфоузлов, селезенки, эпидермиса. Поглощая антиген, данные клетки подвергают его ферментативному расщеплению с представлением фрагментов на свою внешнюю мембрану в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости II типа, распознаваемого Т- и В-лимфоцитами. Одновременно инициируется синтез ИЛ-1 в виде внутриклеточной, секреторной и мембранной форм. Мембранная форма ИЛ-1 способствует распознаванию антигенного комплекса Т- и В-лимфоцитами и передаче сигнала от макрофагов [8].

Важнейшим свойством монокина ИЛ-1 является запуск пролиферации преактивированных антигеном Т- и В-лимфоцитов. При этом в зависимости от особенностей антигена происходит дифференцировка Т-хелперов в клетки 1-го или 2-го типа:

Th×1 и Th×2. Активированные Т-хелперы переходят к синтезу последующей серии интерлейкинов – ИЛ-2, ИФН-γ, ФНОα (Th×1) или ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 (Th×2), которые регулируют дальнейший ход иммунного ответа. В результате запускается преимущественно клеточный или гуморальный иммунитет с активацией Т-киллеров и В-лимфоцитов. Образуются клоны специфических Т-киллеров, способных разрушать клетки, поврежденные паразитом, и клоны антителопродуцирующих клеток, секретирующих иммуноглобулины (М, G, А), нейтрализующие бактериальные антигены. В ряде случаев уничтожение внутриклеточного паразита происходит за счет натуральных киллеров (НК) по средствам антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности. НК способны поражать клетки-мишени, нагруженные антителами. При этом их активность повышается под влиянием цитокинов Т-клеток, и в первую очередь интерферона-гамма.

Как показывает проведенное нами исследование, иммунологический ответ при клещевом боррелиозе характеризуется длительным сохранением острофазового ответа в виде повышенного уровня провоспалительных цитокинов – ИЛ-1β и ИФН-γ, сохраняющегося при переходе процесса в подострое и хроническое течение. С высоким уровнем ИЛ-1β, как правило, связывают проявления интоксикационного синдрома и поражение опорно-двигательного аппарата – лайм-артриты [11]. Однако мы наблюдали высокий уровень ИЛ-1β и у больных с отсутствием лихорадочного, интоксикационного и суставного синдромов. Длительная продукция макрофагами острофазового монокина ИЛ-1β может быть следствием сохраняющегося антигенного раздражения и косвенно подтверждает персистенцию боррелий в организме. Известно влияние ИЛ-1β на кератиноциты и фибробласты, приводящее к усилению их пролиферации [8]. В дальнейшем это может вести либо к репарации и восстановлению целостности тканей, либо к формированию очага хронического воспаления, что и наблюдается при клещевом боррелиозе.

В то же время у большинства больных уровень регуляторных и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-10) на протяжении всей болезни оставался незначительно повышенным, нормальным или даже снижался. Повышенный уровень ИЛ-2 коррелировал с лихорадкой и поражением сердечно-сосудистой системы, низкие значения, напротив, – с нормальной температурой тела при сохранении эритемы. Низкий уровень ИЛ-10 и нормальные значения ИЛ-2 не создают условий для перехода инфекционного процесса на стадию ограничения воспаления и способствуют затяжному течению процесса.

Известно, что ИЛ-1 усиливает эффект ИЛ-4 по

стимулированию пролиферации В-лимфоцитов и продукции антител. При клещевом боррелиозе мы наблюдали одновременное повышение уровня обоих цитокинов. Однако гуморальный ответ при ИКБ считается поздним и неэффективным [11, 12]. Повышенный уровень ИЛ-4, видимо, в основном обуславливает выработку IgE и отвечает за развитие и поддержание реакции гиперчувствительности немедленного типа, что клинически проявляется специфической эритемой.

Ранее было показано, что выздоровление и гладкое течение ИКБ наблюдается при повышении ИФН-γ и ИЛ-4, низкий уровень интерлейкина-4 ассоциируется с отсутствием антител и хронизацией [10, 12]. Другие исследователи указывают на высокий уровень ИЛ-4 в период реконвалесценции как признак возможной хронизации заболевания [13]. Предполагают, что смешанный Тх1/Тх2-ответ предотвращает хронизацию [10, 12], а мощный противовоспалительный ответ Тх1 может быть связан с благоприятным исходом [14].

Полученные нами данные позволяют предположить развитие иммунного ответа при ИКБ по типу антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности с участием НК. Так, для эффективной элиминации внутриклеточно персистирующих боррелий требуется активация клеточного иммунитета. Однако из-за низкого уровня ИЛ-2 активации Т-киллеров не происходит. В то же время высокий уровень ИФНγ ведет к активации НК. Их роль в патогенезе хронического клещевого боррелиоза обсуждается в ряде исследований [15–17]. Работе НК способствует повышенное содержание иммунных комплексов, описанное ранее при ИКБ [18, 19]. За счет Fc-рецептора (CD16) НК связывают антитела, образовавшие иммунные комплексы с антигенами на поверхности клеток-мишеней, и запускают процесс лизиса или апоптоза инфицированной клетки.

Выводы

1. Для острого течения эритемной формы клещевого боррелиоза характерно достоверное повышение уровня ИЛ-1β, ИФН-γ и ИЛ-4 при сохранении у большинства больных нормальных значений ИЛ-2 и низких значений ИЛ-10.

2. При подостром и хроническом течении сохраняется повышенный уровень ИЛ-1β, ИФН-γ, нормальные значения ИЛ-2 и низкие значения ИЛ-10, при этом уровень ИЛ-4 также снижен.

3. Повышение уровня ИЛ-2 при остром течении эритемной формы ИКБ ассоциировано с лихорадкой и поражением сердечно-сосудистой системы. Снижение повышенного уровня ИЛ-2 позволяет оценить эффективность этиотропной терапии.

Выявленные изменения цитокинового статуса

при остром течении клещевого боррелиоза соответствуют развитию иммунного ответа по типу антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. *Лайм-боррелиоз. (Иксодовые клещевые боррелиозы)*. СПб.: Фолиант; 2000.
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. *Статистические материалы*. http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details. (от 04.02.2016).
3. Блажная Л.П., Беляк Г.М., Зимина Е.В., Арапов Ю.П. Клещевой боррелиоз в Краснодарском крае. В кн.: *Материалы Южнороссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России*. Ростов-на-Дону–Краснодар: Советская Кубань; 2005: 33–4.
4. Тарасова Л.С., Городин В.Н., Блажная Л.П., Шачина О.А., Арапов Ю.П., Беляк Г.М. Клинико-лабораторная характеристика Лайм-боррелиоза. В кн.: *Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины / Материалы Российской научно-практической конференции*. СПб.: ВМедА; 2006: 285–6.
5. Авдеева М.Г., Мошкова Д.Ю., Блажная Л.П., Городин В.Н., Зотов С.В., Ванюков А.А. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2014; (1): 4–11.
6. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г., Ананьина Ю.В., Турьянов М.Х., Лучшев В.И. *Иктерогеморрагический лептоспироз*. Краснодар: Советская Кубань; 2001.
7. Никифоров В.В., Сологуб Т.В., Токин И.И., Цветков В.В., Ерофеева М.К. и др. Возможность использования интерферона-γ при гриппозной инфекции. *Эпидемиол. и инфекц. бол.* 2015; 20 (3): 11–5.
8. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. *Инфекционный процесс и системный воспалительный ответ*. Нальчик: ООО «Полиграфсервис и Т»; 2010.
9. Хаитов Р.М. *Иммунология*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
10. Воронкова О.В., Пирогова Н.П., Зима А.П. Продукция ФНО-α и ИЛ-4 мононуклеарами крови при иксодовом клещевом боррелиозе. В кн.: *Всероссийская научно-практическая конференция «Современная ситуация и перспективы борьбы с клещевыми инфекциями в XXI веке»*. Томск, 14 февраля 2006 г. Томск; 2006: 34–5.
11. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. *Инфекционные болезни: Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009: 513–20.
12. Железничкова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Васильева Ю.П., Монахова Н.Е., Карчевская Л.В., Иванова Г.П. и др. Ранний цитокиновый и иммунный ответ при иксодовом клещевом боррелиозе у детей. *Медицинская иммунология*. 2002; 4 (3): 459.
13. Миноранская Н.С., Андропова Н.В., Миноранская Е.И., Сапар П.В. Цитокиновый статус при остром течении боррелиозной инфекции. В кн.: *Материалы I ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням*. М.; 2009: 140.
14. Sjuwall J., Carlsson A., Vaarala O., Bergstrum S., Ernerudh J., Forsberg P. et al. Innate immune responses in Lyme borreliosis: Enhanced tumor necrosis factor-α, interleukin-12 in asymptomatic individuals in response to live spirochetes. *Clin. Exper. Immunol.* 2005; 141 (1): 89–98.

15. Marques A., Brown M.R., Fleisher T.A. Natural killer cell counts are not different between patients with post-lyme disease syndrome and controls. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (8): 1249–50.
16. Stricker R.B., Winger E.E. Natural killer cells in chronic Lyme disease. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (11): 1704–6.
17. Nielsen C.M., White M.J., Goodier M.R., Riley E.M. Functional significance of CD57 expression on human NK cells and relevance to disease. *Front. Immunol.* 2013, 4, Article 422. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00422/full> (accessed 06 February 2016).
18. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. *Журнал инфектологии*. 2012; 4 (2): 5–14.
19. Авдеева М.Г., Лебедев В.В., Шубич М.Г. Молекулярные механизмы развития инфекционного процесса. *Клин. лаб. диагн.* 2007; (4): 15–22.

REFERENCES

1. Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Kozlov S.S. *Lyme borreliosis. (Ixodes Tick Borreliosis)*. [Laym-borrelioz. (Iksodovye kleshchevye borreliozy)]. St. Petersburg: Foliant; 2000. (in Russian)
2. *The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Statistical Materials*. Available at: http://www.rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details. (accessed 04.02.2016).
3. Blazhnyaya L.P., Belyak G.M., Zimina E.V., Arapov Yu.P. Lyme borreliosis in Krasnodar region. In: *Materials South Russian Scientific-practical Conference “Actual problems of infectious pathology of the South of Russia”*. [Materialy Yuzhno-Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii “Aktual’nye voprosy infektsionnoy patologii Yuga Rossii”]. Rostov-na-Donu–Krasnodar: Sovetskaya Kuban’; 2005: 33–4. (in Russian)
4. Tarasova L.S., Gorodin V.N., Blazhnyaya L.P., Shachina O.A., Arapov Yu.P., Belyak G.M. Clinical and laboratory characteristics of Lyme-borreliosis. In: [Infektsionnyye bolezni: problemy zdavookhraneniya i voennoy meditsiny / Materialy Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii]. St. Petersburg: VMedA; 2006: 285–6. (in Russian)
5. Avdeeva M.G., Moshkova D.Yu., Blazhnyaya L.P., Gorodin V.N., Zotov S.V., Vanyukov A.A. et al. Clinical and laboratory characteristics of Lyme-borreliosis in Krasnodar region. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2014; (1): 4–11. (in Russian)
6. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G., Ananina Yu.V., Turyanov M.Kh., Luchshev V.I. *Icterohemorrhagic Leptospirosis*. [Ikterogemorrhagicheskiy leptospiroz]. Krasnodar: Sovetskaya Kuban’; 2001. (in Russian)
7. Nikiforov V.V., Sologub T.V., Tokin I.I., Tsvetkov V.V., Erofeeva M.K. et al. The opportunity of using interferon-γ in influenza infection. *Epidemiol. i infekts. bol.* 2015; 20 (3): 11–5. (in Russian)
8. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. *Infection and Systemic Inflammatory Response*. [Infektsionnyy protsess i sistemnyy vospalitel’nyy otvet]. Nal’chik: ООО “Poligrafservis i T”; 2010. (in Russian)
9. Khaïtov R.M. *Immunologiya*. Moscow: GEOTAR-Media; 2006. (in Russian)
10. Voronkova O.V., Pirogova N.P., Zima A.P. Production FNO-α and IL-4 by mononuclears of blood in Ixodes tick-borne Lyme disease. In: *All-Russian Scientific-practical Conference “Current Situation and Prospects for the Fight Against Tick-borne Infections in the XXI Century”*. [Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya “Sovremennaya situatsiya i perspektivy bor’by s kleshchevymi infektsiyami v XXI veke. Tomsk, 14 fevralya 2006 g.]. Tomsk; 2006: 34–5. (in Russian)

11. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. *Infection Diseases: National Leadership*. [Инфекционные болезни: Национальное руководство]. Moscow: GEOTAR-Media; 2009: 513–20. (in Russian)
12. Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Vasil'eva Yu.P., Monakhova N.E., Karchevskaya L.V., Ivanova G.P. et al. Early cytokine and immune response in the Ixodes tick borreliosis in children. *Meditinskaya immunologiya*. 2002; 4 (3): 459. (in Russian)
13. Minoranskaya N.S., Andronova N.V., Minoranskaya E.I., Sarap P.V. *Cytokine status in acute form of Borrelia infection*. In: *Materials 1 Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases*. [Материалы I Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням]. Moscow: 2009: 140. (in Russian)
14. Sjuwall J., Carlsson A., Vaarala O., Bergstrum S., Ernerudh J., Forsberg P. et al. Innate immune responses in Lyme borreliosis: Enhanced tumor necrosis factor- α , interleukin-12 in asymptomatic individuals in response to live spirochetes. *Clin. Exper. Immunol.* 2005; 141 (1): 89–98.
15. Marques A., Brown M.R., Fleisher T.A. Natural killer cell counts are not different between patients with post-lyme disease syndrome and controls. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (8): 1249–50.
16. Stricker R.B., Winger E.E. Natural killer cells in chronic Lyme disease. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009; 16 (11): 1704–6.
17. Nielsen C.M., White M.J., Goodier M.R., Riley E.M. Functional significance of CD57 expression on human NK cells and relevance to disease. *Front. Immunol.* 2013, 4, Article 422. Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2013.00422/full> (accessed 06 February 2016).
18. Skripchenko N.V., Bubnova A.A. Current views on the pathogenesis of Ixodes tick borreliosis. *Zhurnal infektologii*. 2012; 4 (2): 5–14. (in Russian)
19. Avdeeva M.G., Lebedev V.V., Shubich M.G. Molecular mechanisms of infection. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2007; (4): 15–22. (in Russian)

Поступила 06.02.16

Сведения об авторах:

Мошкова Дарья Юрьевна, очный аспирант каф. инфекционных болезней и фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России.

ПАРАЗИТАРНЫЕ БОЛЕЗНИ И ТРОПИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.995.122.21-06:616.36-008.5]-036.1

Бронштейн А.М.^{1,2,3}, Малышев Н.А.⁴, Федянина Л.В.¹, Давыдова И.В.⁴

ФАСЦИОЛЕЗ С ДЛИТЕЛЬНЫМ БЕССИМПТОМНЫМ ТЕЧЕНИЕМ У БОЛЬНОГО ИЗ ТУРКМЕНИСТАНА, ОСЛОЖНИВШИЙСЯ ОСТРОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ: ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8/2; ²Инфекционная клиническая больница № 1, 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63; ³«Российский национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова», 117997, г. Москва, ул. Островитянинова, д. 1; ⁴«Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473, г. Москва, Делегатская ул., д. 20/1

Приведен случай многолетнего бессимптомного течения фасциоза у мигранта, приехавшего в Россию из Туркменистана. Течение фасциоза осложнилось острым развитием механической желтухи вследствие обтурации общего желчного протока половозрелой *Fasciola hepatica*. Проведена магнитно-резонансная холангиография, эндоскопическая папиллотомия и экстракция гельминта с последующим лечением триклабендазолом. При дифференциальном диагнозе у больных с механической желтухой следует учитывать фасциоз, особенно у лиц, посетивших эндемические очаги. Данное наблюдение и обзор литературы свидетельствуют, что у мигрантов из стран ближнего зарубежья относительно высок риск инфицирования *F. hepatica* с бессимптомным течением болезни и непредсказуемым развитием осложнений.

Ключевые слова: фасциоз; *Fasciola hepatica*; обтурация общего желчного протока; магнитно-резонансная холангиография; эндоскопическая папиллотомия; механическая желтуха; триклабендазол; Туркменистан.

Bronshteyn A.M.^{1,2,3}, Malyshev N.A.⁴, Fedianina L.V.¹, Davydova I.V.⁴

ACUTE BILIARY OBSTRUCTION WITH CHOLESTASIS CAUSED BY FASCIOLA HEPATICA IN A PATIENT TRAVELLED TO TURKMENISTAN: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW.

Для корреспонденции: **Бронштейн Александр Маркович**, доктор мед. наук, проф., гл. науч. сотр. Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, проф. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, зав. кабинетом паразитарных болезней и тропической медицины Инфекционной клинической больницы № 1, г. Москва, e-mail: bronstein@mail.ru