

На правах рукописи

Радионова Ольга Александровна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ У ДЕТЕЙ
НА ТЕРРИТОРИИ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2015

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Куимова Ирина Валентиновна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Аитов Курбандурды

(Иркутский государственный медицинский университет, профессор кафедры инфекционных болезней)

доктор медицинских наук, профессор

Лепехин Алексей Васильевич

(Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии)

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский институт дружбы народов» (г. Москва)

Защита состоится «___» _____ 2016 в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 206.062.01 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://ngmu.ru/dissertation/380>)

Автореферат разослан «___» _____ 2016 года

Ученый секретарь

диссертационного совета

Н. Г. Патурина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – группа этиологически самостоятельных острых или хронических спирохетозных природно-очаговых инфекций, возбудители которых передаются иксодовыми клещами и способны поражать различные органы и системы (нервную и сердечно-сосудистую системы, кожу, опорно-двигательный аппарат) (Воробьева Н. Н., 1998; Коренберг Э. И., 2002; Покровский В. И., 2013). В Российской Федерации (РФ) ИКБ официально регистрируются с начала 1992 г., и с того времени заболеваемость возросла почти в 3 раза, с 2477 до 6375 случаев в 2014 г. (4,45 : 100 000 населения). Ландшафтно-географические особенности Новосибирской области (НСО), высокая численность переносчиков боррелий – клещей *Ixodes persulcatus* – способствуют стабильно высокой заболеваемости ИКБ: в Новосибирской области она превышает общероссийский показатель, в среднем, в 2 раза. Среднегодовое количество случаев ИКБ в НСО среди детей до 17 лет составляет 3,91 : 100 000, а среди детей до 14 лет – 4,11 : 100 000 населения. Особенности клинических проявлений острого и возможность развития хронических форм данного заболевания у детей в Западно-Сибирском регионе России, вопросы диагностики, пути профилактики и протоколы лечения, тактика диспансерного наблюдения остаются нерешенными. Эти аспекты требуют дальнейшего изучения, что определяет высокую значимость боррелиозной инфекции для практического здравоохранения и медицинской науки.

Цель исследования. Установить клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности течения иксодовых клещевых боррелиозов у детей на эндемичной территории Новосибирской области с обоснованием рациональных подходов к диагностике и диспансеризации.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности острых иксодовых клещевых боррелиозов у детей различных возрастных групп на территории Новосибирской области.

2. Оценить эффективность использования иммуноферментного анализа для постановки диагноза иксодовой клещевой боррелиоз.

3. Определить динамику выработки специфических антител к боррелиям в зависимости от возраста пациентов и сроков заболевания.

4. Оценить особенности реакции субпопуляционной структуры лимфоцитов и лейкоцитарных индексов при иксодовом клещевом боррелиозе у детей.

5. На основании катамнеза определить частоту и характер исходов острых иксодовых клещевых боррелиозов у детей.

Научная новизна исследования. Изучены и обобщены эпидемиологические и клинико-иммунологические особенности острых ИКБ у детей, проживающих на территории Новосибирской области (отсутствие тяжелых форм и висцеральных поражений на фоне антибактериальной терапии). Оценена динамика наработки специфических антител к боррелиям в различных возрастных группах у детей с ИКБ, показана высокая эффективность метода иммуноферментного анализа (ИФА) при лабораторной диагностике острых клещевых боррелиозов у детей в Западно-Сибирском регионе. Впервые в Новосибирской области проведено катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими острые клещевые боррелиозы, и установлено отсутствие хронизации инфекции среди пациентов, получивших своевременную антибактериальную терапию острых форм ИКБ на протяжении предпринятого катамнеза.

Практическая значимость. Определены клинико-эпидемиологические особенности острых ИКБ у детей, проживающих на эндемичной территории Западной Сибири, в различных возрастных группах. На основании изучения динамики появления специфических антител к боррелиям установлены оптимальные сроки для постановки реакции ИФА с обоснованием показаний к исследованию второй сыворотки в период диспансерного наблюдения за реконвалесцентами. На основании проведенных исследований разработан алгоритм обследования больных с присасыванием клеща в анамнезе, который может быть использован как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Положения, выносимые на защиту

1. Большинство случаев клещевого боррелиоза у детей в Новосибирской области протекает в эритемной форме (83,3 %). Региональные

особенности заболевания представлены более частым вовлечением в процесс детей от 4 до 7 лет. Клиника начального периода у детей проявляется местными кожными поражениями, увеличением регионарных лимфатических узлов, умеренно выраженными симптомами общей интоксикации с превалированием лихорадочной реакции.

2. На территории Новосибирской области зарегистрировано до 87,8 % положительных результатов в реакции иммуноферментного анализа при верификации диагноза иксодовых клещевых боррелиозов у детей, что позволяет рассматривать данный метод в качестве основного в диагностике.

3. Серологическое обследование с определением антител класса Ig M к боррелиям является наиболее информативным с 3-й недели заболевания, для обнаружения антител класса Ig G – с 6-й недели.

4. Для территории Новосибирской области за 10-летний период не установлено хронизации иксодовых клещевых боррелиозов у детей, получивших своевременную антибактериальную терапию острых форм заболевания.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на Российской научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфекционной патологии», посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета (Томск, 2009), на научно-практической конференции «Проблемы диагностики клещевых инфекций» (Новосибирск, 2010), на научно-практической конференции «Актуальные вопросы клещевых инфекций. Клещевой энцефалит, клещевой боррелиоз, эрлихиоз, анаплазмоз, бабезиоз. Лихорадка Западного Нила» (Новосибирск, 2012), на медицинском форуме «Здравоохранение Сибири 2013» (Новосибирск 2013), на заседании областного общества инфекционистов «Актуальные вопросы природно-очаговых инфекций» (Новосибирск, 2014), конференции областного общества инфекционистов и эпидемиологов «К 80-летию кафедры инфекционных болезней. Актуальные вопросы гриппа, ОРВИ, клещевых инфекций» (Новосибирск, 2015), на 7-м ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным

участием (Москва, 2015). Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» Новосибирского государственного медицинского университета (Новосибирск, 2015). Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета, номер государственной регистрации 01201362201.

Внедрение результатов исследования в практику. Результаты исследования внедрены в практическую работу инфекционных стационаров города Новосибирска (Городская инфекционная клиническая больница № 1, Детская городская клиническая больница № 3). Материалы диссертационного исследования внедрены в учебную программу для студентов V–VI курсов педиатрического и лечебного факультетов, а также в учебный курс повышения квалификации врачей-инфекционистов на кафедре инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 16 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах и изданиях из перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 36 таблиц и 21 рисунка. Указатель литературы представлен 170 источниками, из которых 107 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование методом сплошной выборки было включено 190 детей в возрасте от 1 до 16 лет, из них 125 больных, находившихся на лечении в Детской городской клинической больнице № 3 в период с 1999 по 2011 гг. Критериями включения пациентов в исследование были: возраст детей до 16 лет, наличие укуса или напоязания клеща в анамнезе, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями

исключения пациентов из исследования были: возраст старше 16 лет, наличие клинических симптомов острых вторичных (интеркуррентных) заболеваний, наличие аутоиммунных заболеваний, наличие хронических заболеваний в фазе обострения. Группу контроля составили 65 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу, которые были обследованы во время диспансеризации (рисунок 1). Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 60 от 20.12.2013).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Распределение детей по возрастным группам проведено согласно возрастной периодизации, принятой в 1965 г. на 7-й Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (Москва) (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных по возрасту и полу

Пол \ Возраст (лет)	1–3	4–7	8–12	13–16	Всего	Доля (%)
Женский	10	28	15	7	60	48
Мужской	5	22	29	9	65	52
Всего	15	50	44	16	125	—
Доля (%)	12	40	35,2	12,8		100%

В соответствии с задачами исследования, были выделены группы больных в зависимости от этиологии заболевания (см. рисунок 1). При постановке диагнозов ИКБ и клещевого энцефалита (КЭ) учитывалась совокупность эпидемиологических, клинических, лабораторных критериев, данных серологического (ИФА) и молекулярно-генетического обследования (ПЦР). Оценка степени тяжести иксодовых клещевых боррелиозов у детей проводилась в зависимости от выраженности основных симптомов заболевания в соответствии с классификацией Ю. В. Лобзина и В. С. Антонова (1996). Для проведения ИФА-диагностики использовалась иммуноферментная тест-система «Боррелиоз-ИФА-комби» (ООО «Омникс», Санкт-Петербург). Для выявления антител класса М обследовано 79 пациентов с ИКБ на 1-й, 2-й и 3-й неделях заболевания и 36 пациентов в катамнезе через 6 месяцев. Для выявления антител класса G – 61 пациент с ИКБ на 4-й, 5-й и 6-й неделях заболевания и 39 пациентов в катамнезе через 6 месяцев. Для выявления ДНК боррелий комплекса *B. burgdorferi* s. l. использовался метод двухраундовой полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией продуктов реакции в режиме реального времени с использованием набора «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l.» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск). Методом ПЦР на 7–14-й день болезни исследовались кровь (27 больных ИКБ) и ликвор (6 больных ИКБ с менингизмом). Для выявления антител к вирусу КЭ использовался набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса М и G к вирусу клещевого энцефалита «ВектоВКЭ-IgM», «ВектоВКЭ-IgG» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск), обследовано 26 человек. При оценке содержания субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови определяли общее число лейкоцитов, лимфоцитов, CD3 (зрелые Т-лимфоциты), CD4 (Т хелперы/индукторы), CD8 (Т лимфоциты цитотоксические), CD56, CD16 (натуральные киллеры), CD 20 (В-лимфоциты), соотношение CD4/CD8. Для определения субпопуляций лимфоцитов использовали расширенные панели моноклональных антител отечественного производства («Сорбент», Москва), обследовано 45 больных на 1–3-й и 38 больных на 10–14-й дни болезни. Катamnестическое обследование для выявления критериев хронизации проводилось через 6 и 18 месяцев

40 больным, перенесшим моноинфекцию острого ИКБ (40,4 %). Статистическая обработка данных проводилась программами SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Office Excel в операционной среде Windows XP. Определяли доли, средние величины исследуемых морфометрических показателей и ошибку средней. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента и непараметрических критериев Манна – Уитни и χ^2 -квадрат. Зависимость между признаками определяли методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ или $p < 0,01$.

Клинико-эпидемиологическая характеристика острой боррелиозной инфекции у детей. Возрастной диапазон 125 больных составил 1–16 лет. Дети в возрасте от 4 до 7 лет (40 %, 50 из 125 человек) болели клещевыми инфекциями достоверно чаще, чем в возрасте от 1 до 3 лет (12 %, 15 из 125 человек) ($p < 0,05$). Иксодовый клещевой боррелиоз диагностирован у 108 больных (86,4 %), в том числе как моноинфекция – у 99 из 125 человек (79,2 %) – группа 2, микст-инфекция ИКБ и клещевого энцефалита у 9 из 125 человек (7,2 %) – группа 4.

Известно, что патогномичным симптомом раннего периода ИКБ является мигрирующая эритема (МЭ), которая появляется в месте укуса клеща, что явилось признаком условного разделения больных на 2 клинические формы: эритемную (ЭФ) и безэритемную (БЭФ). Наличие МЭ отмечено у 90 из 108 больных ИКБ (83,3 %), у 18 из 108 пациентов (16,7 %) ИКБ протекал в виде БЭФ, в том числе в 9 случаях микст-инфекции КЭ + ИКБ. В 43,4 % случаев моноинфекция ИКБ протекала в легкой форме, в 56,6 % в среднетяжелой. Инкубационный период варьировал от 5 до 22 дней и в среднем составлял $8,7 \pm 5,2$ дня. Наибольшая продолжительность инкубационного периода ($10,2 \pm 0,74$ дня) была зафиксирована у детей в возрастной группе от 8 до 12 лет. Длительная лихорадка (более 7 дней) при острых ИКБ достоверно чаще регистрировалась в группе детей в возрасте 13–16 лет (45,4 % против 2,8 % в группе детей 8–12 лет, $p < 0,05$) (таблица 2).

Средняя высота температуры тела у больных моноинфекцией ИКБ составила $38,3^\circ\text{C} \pm 0,71^\circ\text{C}$. Отмечалась прямая достоверная зависимость длительности температуры от максимальной высоты ($r = 0,28$; $t = 2,46$; $p < 0,05$).

Выраженная головная боль отмечена у 6 из 99 больных (6,1 %), рвота – у 10 больных (10,1 %), в том числе у 2 повторная – 2,02 %.

Таблица 2 – Взаимосвязь продолжительности лихорадки с возрастом больных ИКБ

Возрастная группа		Лихорадка 1–3 дня	Лихорадка 4–7 дней	Лихорадка свыше 7 дней	Всего
1–3 года	Абс	8	7 ^Δ	0	15
	%	53,3 %	46,7 %	0,00 %	—
4–7 лет	Абс	27	10	0	37
	%	73,0 %	27,0 %	0,00 %	—
8–12 лет	Абс.	28	7	1	36
	%	77,8 %	19,4 %	2,8 %	—
13–16 лет	Абс.	4 ^{*Δ}	2	5 ^{*Δ°}	11
	%	36,4 %	18,2 %	45,4 %	—
Всего					99
Примечания: различия частот достоверны по критерию χ^2 при $p < 0,05$: * – при сравнении с группой 4–7 лет; Δ – при сравнении с группой 8–12 лет; ° – при сравнении с группой 1–3 года.					

У детей в возрастной группе от 1 до 3 лет укусы клещей достоверно чаще – 86,7 % (13 из 15 больных) локализовались в области головы, чем в старших возрастных группах ($p < 0,05$). Мигрирующая эритема располагалась в месте присасывания клеща и появлялась в срок до 45 дней от момента присасывания клеща к коже, в среднем на 11 ± 7 день. Размеры МЭ в среднем составляли $6,6 \text{ см} \pm 4 \text{ см}$ (максимально – до 20 см). Наименьшие размеры эритемы выявлены у детей в возрасте от 13 до 16 лет ($4,0 \text{ см} \pm 1,0 \text{ см}$), наибольшие ($7,1 \text{ см} \pm 0,7 \text{ см}$) в группе детей от 8 до 12 лет. Размеры эритемы достоверно коррелировали с длительностью инкубационного периода ($r = 0,27$; $t = 2,53$; $p < 0,05$). Чаще возникновение эритемы не сопровождалось субъективными ощущениями, лишь у троих детей (3 %) отмечалось повышение местной температуры в области МЭ. Длительность существования МЭ составила в среднем 8 ± 5 дней, максимально – до 36 дней. В 2,1 % случаев (2 из 99 больных) отмечалась эритема в виде двойного кольца. С момента начала антибактериальной терапии эритема угасала

в среднем через $7,0 \pm 4,0$ дня. В 11,1 % случаев (10 из 90 больных с ЭФ ИКБ) эритема угасала с последующим шелушением. У 100 % больных с безэритемной формой и 83,3 % обследованных методом ИФА больных с эритемной формой диагноз ИКБ был подтвержден серологически. Лишь в 22,2 % случаев (6 из 27 человек) ПЦР крови подтверждала диагноз ИКБ. Исследования ликвора у всех обследованных больных дали отрицательный результат. Полученные результаты ПЦР свидетельствуют о низкой информативности данного теста при ИКБ.

При сравнении клинических особенностей течения микст-заболеваний (ИКБ + КЭ) и моноинфекции ИКБ у детей не удалось выявить достоверно значимых отличий в длительности инкубационного, лихорадочного периода и выраженности интоксикационного синдрома, что позволяет в отсутствии МЭ верифицировать диагноз микст-инфекции ИКБ + КЭ (лихорадочной формы) только при наличии серологического обследования, данные сопоставимы с результатами других исследователей (Миноранская Н. С., 2014). Случаев поражения нервной системы при микст-инфекции зарегистрировано не было. Всем детям, больным ИКБ, проводилась антибактериальная терапия, в среднем в течение $10,0 \pm 2,0$ дней. Использовались препараты пенициллинового ряда, в том числе аминопенициллины (85 детей – 85,3 % случаев), доксициклин (10 детей – 10,5 %), цефалоспорины (2 ребенка – 2,1 %) и ступенчатая терапия – в 2,1 % случаев (у 2 детей). У получивших препараты пенициллинового ряда длительность лихорадки была достоверно меньше, чем у пациентов, пролеченных доксициклином ($2,5 \pm 0,2$ дня против $3,9 \pm 0,4$ дня; $p < 0,05$). Исход заболевания у всех больных был благоприятным.

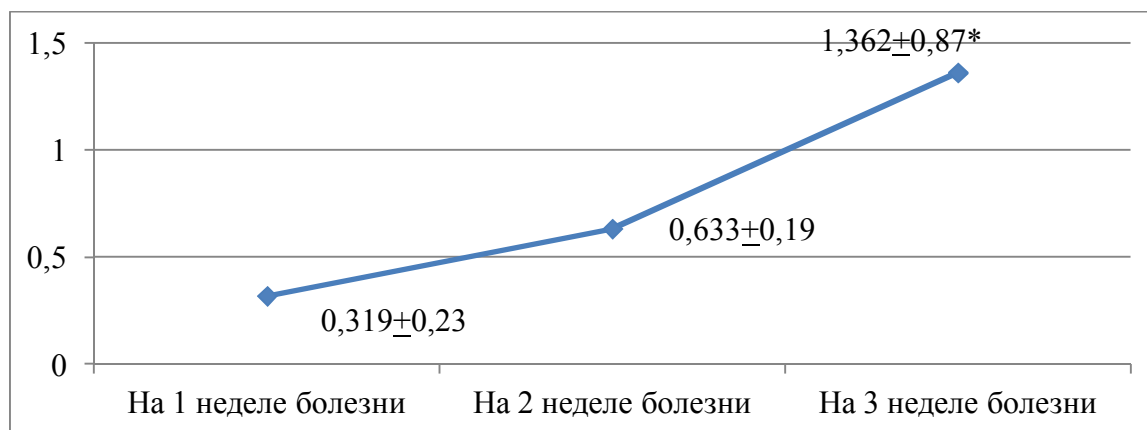
Характеристика иммунологических изменений при ИКБ у детей. Для определения оптимальных сроков обнаружения специфических IgM был проведен анализ результатов исследований сыворотки крови пациентов с ИКБ, проведенных на 1-й, 2-й и 3-й неделе заболевания. Информативность метода у больных ЭФ ИКБ составила 87,8 %. Антитела класса Ig M к боррелиям достоверно чаще обнаруживались на 3-й неделе от начала заболевания (90,9 %), чем на 1-й и 2-й (16,7 % и 53,3 % соответственно) ($p < 0,05$) (таблица 3).

Положительные значения оптической плотности (ОП) при определении антител уровня IgM были максимальными также на 3-й неделе заболевания $1,362 \pm 0,87$, что достоверно отличалось от результатов, полученных на 1-й неделе заболевания ($p < 0,05$) (рисунок 2).

Таблица 3 – Частота выявления антител класса IgM в зависимости от сроков заболевания у больных ИКБ

Срок забора сыворотки	Количество положительных результатов		Количество отрицательных результатов	
	Абс.	%	Абс.	%
1 неделя заболевания, n = 12	2	16,7%	10	83,3%
2 неделя заболевания, n = 15	8 *	53,3%	7	46,7%
3 неделя заболевания, n = 44	40 * ^Δ	90,9%	4 * ^Δ	9,1%

Примечания: различия частот достоверны по критерию χ^2 при $p < 0,05$: * – при сравнении с группой обследованных на 1-й неделе заболевания; ^Δ – при сравнении с группой обследованных на 2-й неделе заболевания.



Примечание. * – различия достоверны по критерию Стьюдента в сравнении с группой обследованных на 2-й неделе болезни при $p < 0,05$.

Рисунок 2 – Изменение показателя средней оптической плотности (ОП) сыворотки при положительных результатах (антитела класса Ig M) в зависимости от сроков заболевания у больных ИКБ в единицах оптической плотности ($M \pm m$)

Антитела класса Ig G к боррелиям достоверно чаще обнаруживались на 6-й неделе от начала заболевания (43,5 %), чем на 4-й неделе (10 %) ($p < 0,05$) (таблица 4). Положительные значения ОП сыворотки при определении уровня антител IgG также были наибольшими на 6-й неделе заболевания – $2,611 \pm 0,24$.

Таблица 4 – Частота выявления антител класса IgG в зависимости от сроков заболевания у больных ИКБ

Срок забора сыворотки	Количество положительных результатов		Количество отрицательных результатов	
	Абс.	%	Абс.	%
4 неделя заболевания, n = 20	2	10 %	18	90 %
5 неделя заболевания, n = 18	6	33,3 %	12	66,7 %
6 неделя заболевания, n = 23	10 *	43,5 %	13	56,5 %
Примечание. * – различия частот достоверны по критерию χ^2 при $p < 0,05$, при сравнении с группой обследованных на 4-й неделе заболевания.				

Активность наработки антител различных классов к боррелиям в зависимости от возраста обследованных детей представлена в таблице 5. Наиболее высокие показатели при исследовании ОП сыворотки зафиксированы при исследовании антител класса Ig M у детей в возрастной группе от 13 до 16 лет ($2,079 \pm 0,203$), что отличалось относительно показателей у детей от 1 до 3 лет ($p < 0,05$).

В общем анализе крови больных острыми ИКБ на 1–3-й день болезни число лейкоцитов колебалось от $3,7 \times 10^9/\text{л}$ до $18 \times 10^9/\text{л}$ и в среднем составило $7,8 \pm 2,8 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитоз имел место у 27 из 99 больных (27,3 %), лейкопения – у 4 больных (4,04 %). Выявлена достоверная обратная связь возраста больных, высоты лейкоцитоза и абсолютного числа палочкоядерных нейтрофилов ($r = -0,23$; $t = -2,3$; $p < 0,05$ и $r = -0,25$; $t = -2,17$; $p < 0,05$ соответственно), а также с абсолютным числом лимфоцитов и моноцитов ($r = -0,25$; $t = -2,5$; $p < 0,05$ и $r = -0,27$; $t = -2,7$; $p < 0,05$ соответственно). У детей с острыми ИКБ на 1–3-й день болезни достоверно, по сравнению с группой контроля соответствующего возраста, повышалось абсолютное число

палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов, что косвенно отражает активацию микро-макрофагального звена иммунитета в ответ на внедрение боррелий (таблица 6).

Таблица 5 – Характеристика антительного ответа в зависимости от возраста, исследование методом ИФА в единицах оптической плотности ($M \pm m$)

Возраст, лет	Кол-во детей в возрастных группах, чел. (%)	Из них обследовано методом ИФА, чел. (%)	Антитела к боррелиям Ig M		Антитела к боррелиям Ig G	
			ОП сыворотки (положительно)	ОП сыворотки (отрицательно)	ОП сыворотки (положительно)	ОП сыворотки (отрицательно)
1–3	15 (12%)	12 (9,6%)	1,106 $\pm$ 0,24	0,073 $\pm$ 0,04	—	0,029 $\pm$ 0,004
4–7	50 (40%)	36(28,8%)	1,252 $\pm$ 0,924	0,06 $\pm$ 0,048	2,314 $\pm$ 0,327	0,0318 $\pm$ 0,02
8–12	44 (35,2%)	25(20%)	1,051 $\pm$ 0,79	0,047 $\pm$ 0,019	2,425 $\pm$ 0,53	0,041 $\pm$ 0,027
13–16	16 (12,8%)	6(4,8%)	2,079 $\pm$ 0,203*	0,043 $\pm$ 0,014	1,825 $\pm$ 0	0,034 $\pm$ 0,018
Всего	125 (100%)	79 (63,2%)	—	—	—	—
Примечание. * – различия достоверны по критерию критерия Стьюдента в сравнении с группой детей от 1 до 3 лет, $p < 0,05$.						

Таблица 6 – Показатели общего анализа крови у здоровых детей и детей, больных ИКБ ($M \pm m$)

Показатели	Группа 5 (группа контроля, здоровые дети, $n = 65$)		Группа 2 (ИКБ, $n = 99$)			
	До 6 лет, $n = 28$	7–16 лет, $n = 37$	До 6 лет, $n = 47$	p	7–16 лет, $n = 52$	p
Палочкоядерные нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	0,11 $\pm$ 0,003	0,09 $\pm$ 0,006	0,27 $\pm$ 0,24	$p < 0,05$	0,18 $\pm$ 0,12	$p < 0,05$
Сегментоядерные нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	4,11 $\pm$ 0,05	3,32 $\pm$ 0,12	4,66 $\pm$ 2,37	$p > 0,05$	4,40 $\pm$ 2,12	$p < 0,01$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	3,96 $\pm$ 0,07	2,23 $\pm$ 0,1	3,16 $\pm$ 1,72	$p < 0,05$	2,26 $\pm$ 0,78	$p > 0,05$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,29 $\pm$ 0,03	0,21 $\pm$ 0,02	0,45 $\pm$ 0,26	$p < 0,05$	0,34 $\pm$ 0,28	$p < 0,05$
СОЭ, мм/ч	6,6 $\pm$ 0,1	5,5 $\pm$ 0,2	12,64 $\pm$ 8,2	$p < 0,01$	12,86 $\pm$ 9,09	$p < 0,01$
Примечание. * – различия достоверны по критерию Стьюдента в сравнении с группой контроля соответствующего возраста.						

Интегральные показатели лейкоцитограммы периферической крови позволяют оценить работу эффекторных механизмов иммунной системы, неспецифической иммунологической резистентности организма у больных ИКБ разного возраста. Средние показатели лейкоцитарного индекса интоксикации по формуле Кальф-Калифа Я. Я. (ЛИИ) и Рейса Б. А. (ЛИИр) $4,2 \pm 3,6$ и $1,67 \pm 1,1$ свидетельствуют о раннем развитии у детей, больных ИКБ, эндотоксикоза. Средняя величина лейкоцитарного индекса (ЛИ) в 1,7 раза превышала нормальные значения и составила $0,71 \pm 0,6$ (против $0,41 \pm 0,03$), что отражает преобладание клеточного звена иммунной системы. Исследование индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) у пациентов с ИКБ выявило двукратное превышение нормы в начале заболевания в 1-3 дни болезни ($20,8 \pm 15,2$ против $8,73 \pm 1,26$). Достоверной зависимости между высотой ЛИИ и ЛИИр, ЛИ и ИСЛЭ и возрастом, длительностью инкубационного периода, максимальной температурой, длительностью лихорадки и величиной эритемы в сантиметрах не выявлено. В начале заболевания (1–3-й день болезни) транзиторные реактивные изменения иммунной системы у детей с ЭФ ИКБ характеризовались достоверным снижением относительного содержания CD3- ($38,25 \% \pm 1,08 \%$) и CD4-лимфоцитов ($26,9 \% \pm 0,94 \%$) в сравнении с группой здоровых детей ($p < 0,05$). Также отмечалось умеренное снижение относительного числа CD20- ($10,93 \% \pm 0,68 \%$), различия достоверны в сравнении с группой здоровых детей ($p < 0,05$). Общий уровень лимфоцитов изменялся незначительно (таблица 7).

Через 10–14 дней, на фоне успешно проводимой антибактериальной терапии и положительной динамики клинически, была зафиксирована нормализация уровня CD3- и CD4-, снижение относительного содержания CD8-лимфоцитов, повышение уровня CD20- ($30,67 \pm 0,71$), CD56-, CD16-лимфоцитов ($30,36 \pm 0,93$) (рисунок 3). Общее число CD3-лимфоцитов при ЭФ ИКБ уменьшается, вероятно, вследствие миграции лимфоцитов из циркулирующей крови в очаг воспаления и регионарные лимфатические узлы. Увеличение количества естественных киллерных клеток через 10–14 дней свидетельствует о включении механизмов, направленных на санацию очага инфекции.

Таблица 7 – Содержание субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови у детей с ИКБ в динамике заболевания по результатам CD-типирования ($M \pm m$)

Показатели	При поступлении в стационар (1–3-й день заболевания), n = 45	При выписке из стационара (в динамике, через 10–14 дней), n = 38	Здоровые дети, n = 65
Лимфоциты, кл/мкл	2322 $\pm$ 201	2297 $\pm$ 283	3095 $\pm$ 285
Т-лимфоциты (CD3), %	38,25 $\pm$ 1,08*	58,1 $\pm$ 5,4	65,7 $\pm$ 1,7
Т-хелперы (CD4), %	26,9 $\pm$ 0,94*	30,3 $\pm$ 2,6	39,8 $\pm$ 2,1
Т-лимфоциты цитотоксические (CD 8), %	22,57 $\pm$ 0,54	12,6 $\pm$ 2,7	23,8 $\pm$ 1,3
В-лимфоциты (CD 20), %	10,93 $\pm$ 0,68*	30,67 $\pm$ 0,71*	14,5 $\pm$ 2,8
НК-натуральные киллеры (CD 56, CD 16), %	11,77 $\pm$ 1,02	30,36 $\pm$ 0,93*	15,2 $\pm$ 1,3
Примечание: * – различия достоверны по критерию Стьюдента в сравнении с группой контроля при $p < 0,05$.			

Диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими ИКБ, через 6 и 18 месяцев после острых форм ИКБ позволяет оценить эффективность проведенного лечения, выявить случаи перехода заболевания в хронические формы, определить круг лиц, нуждающихся в дальнейшем врачебном наблюдении и проведении повторного курса терапии. Катамнестическое обследование и анализ амбулаторных карт выполнено у 40 (40,4 %) детей, ранее перенесших ИКБ, через 6 и 18 месяцев. В процессе обследования не удалось выявить четких данных за формирование специфических суставных поражений и проявлений кардита боррелиозного характера у детей, перенесших острые ИКБ и получивших антибактериальную терапию. Обследование реконвалесцентов методом ИФА через 6 месяцев после перенесенных ИКБ не выявило длительной персистенции антител классов IgM к боррелиозному антигену, что свидетельствовало о благоприятном исходе заболевания. Антитела класса IgG к боррелиозному антигену сохранялись через 6 месяцев лишь у 25 % (10 из 40) обследованных детей, что также косвенно свидетельствует о полной элиминации боррелий у большинства детей, больных ИКБ (рисунок 4).

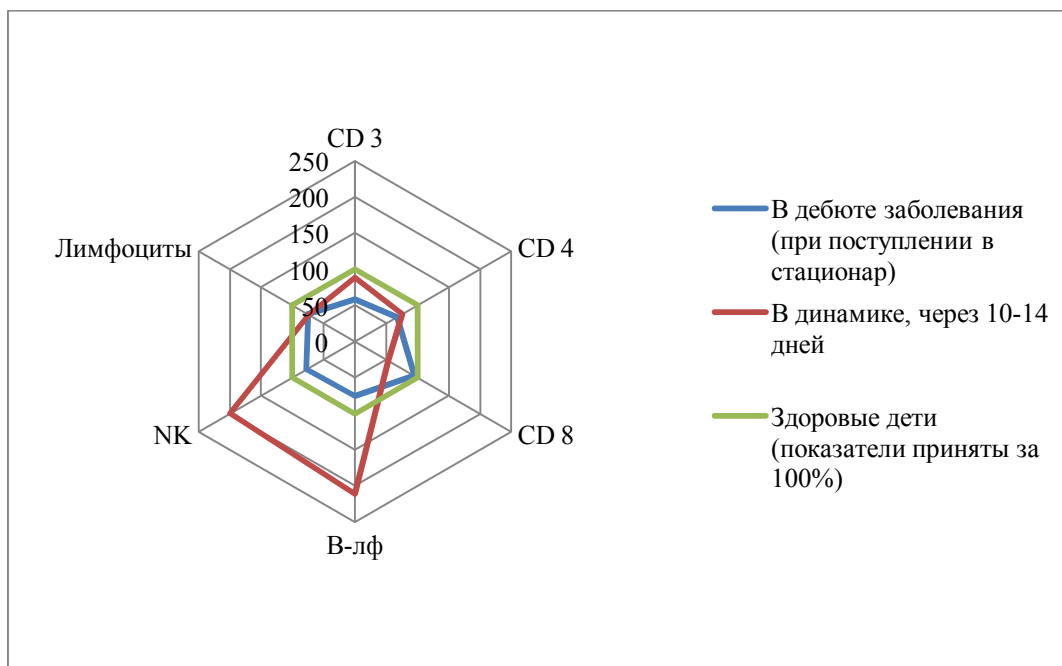
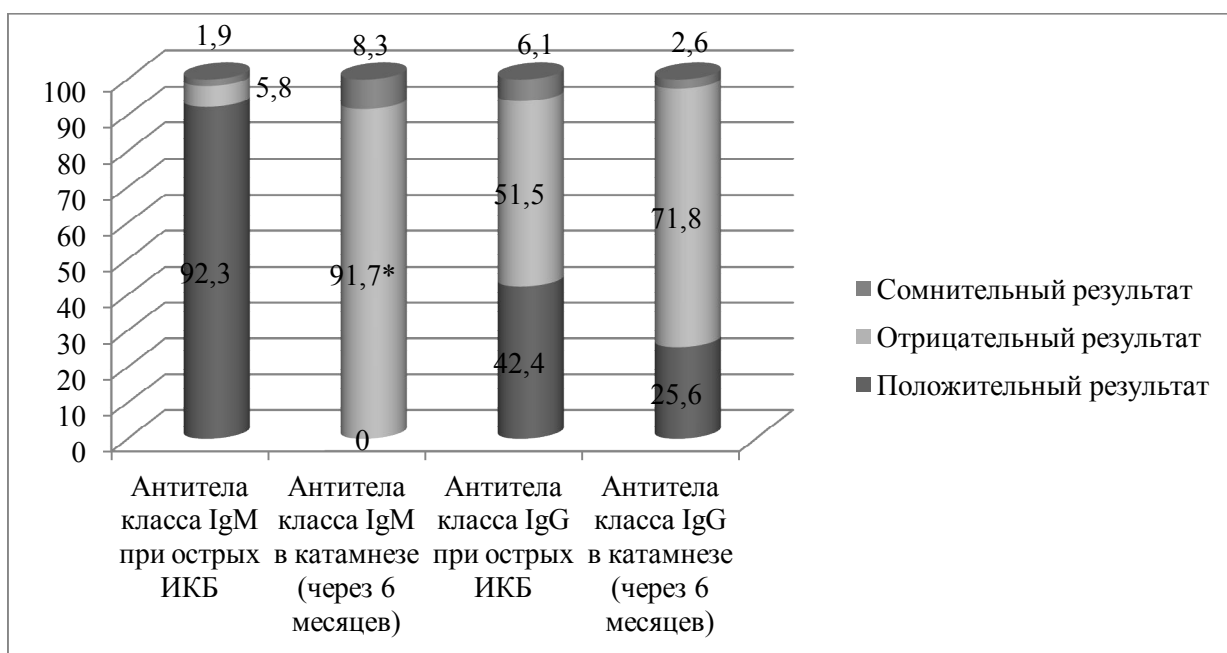


Рисунок 3 – Иммунологический профиль у детей с иксодовыми клещевыми боррелиозами



Примечание. * – различия частот достоверны по критерию χ^2 при $p < 0,01$, при сравнении с группой обследованных в остром периоде ИКБ.

Рисунок 4 – Частота обнаружения антител IgM и IgG к боррелиям в реакции ИФА (в %) у детей, больных ИКБ, в начале заболевания и через 6 месяцев (n = 40)

При получении сомнительных результатов методом ИФА с целью подтверждения полученных результатов проведено дополнительное обследование больных с использованием метода иммунного блоттинга (через 6 месяцев после выписки, 10 % пациентов). К преимуществам метода иммунного блоттинга можно отнести высокую разрешающую способность между отрицательными и положительными результатами и более точное выявление срока заражения. У всех 10 % детей результаты иммунного блоттинга были отрицательными, что подтвердило отсутствие Ig класса М и G в крови реконвалесцентов и позволило прекратить дальнейшие исследования.

ВЫВОДЫ

1. В структуре иксовых клещевых боррелиозов у детей на территории Новосибирской области преобладала острая эритемная форма (83,3 %) средней степени тяжести с благоприятным циклическим течением и с полным выздоровлением на фоне антибактериальной терапии. Наибольшая средняя продолжительность лихорадочного периода ($10,2 \text{ дней} \pm 0,74 \text{ дней}$) и максимальные размеры клещевой эритемы ($7,1 \text{ см} \pm 0,69 \text{ см}$) выявлены у детей в возрасте от 8 до 12 лет.

2. Антитела класса Ig М к боррелиям достоверно чаще обнаруживались на 3-й неделе, а антитела класса Ig G к боррелиям – на 6-й неделе от начала заболевания. Более выраженный гуморальный иммунный ответ выявлен в возрастной группе от 14 до 16 лет, а менее выраженный – у детей от 1 до 3 лет.

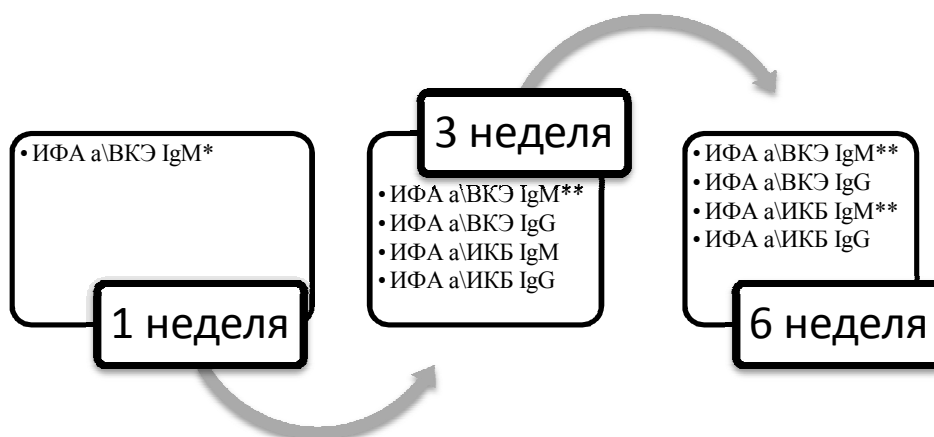
3. Реакция иммуноферментного анализа оказалась высокоинформативна для подтверждения диагноза острых иксовых клещевых боррелиозов – у 87,8% больных эритемными формами. С целью верификации диагноза дополнительное серологическое обследование целесообразно проводить в сроки после 6 недели от начала заболевания.

4. В начале заболевания (1–3 дни болезни) у детей с эритемной формой иксовых клещевых боррелиозов отмечались транзиторные реактивные изменения иммунной системы со снижением относительного содержания CD3- ($38,25 \% \pm 1,08 \%$) и CD4- ($26,9 \% \pm 0,94 \%$), CD20-лимфоцитов ($10,93 \% \pm 0,68 \%$).

5. У детей, перенесших острые иксодовые клещевые боррелиозы, в процессе катamnестического наблюдения не выявлено формирования хронической формы заболевания и специфического боррелиозного поражения сердца, суставов и нервной системы. При обследовании методом ИФА через 6 месяцев после перенесенных острых форм не установлено персистенции антител классов Ig M; антитела класса Ig G к боррелиозному антигену сохранялись у 25,6 % обследованных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется обследовать больных с укусом клеща в анамнезе на 3-й неделе заболевания (для более вероятного обнаружения антител Ig M) и 6-й неделе заболевания (для более вероятного обнаружения антител Ig G). Объем и сроки серологического обследования представлены в алгоритме на рисунке 5.



Примечания: * – при наличии повышения температуры и подозрения на клещевые инфекции. ** – при необходимости повторного исследования или динамической оценки.

Рисунок 5 – Алгоритм серологического обследования после присасывания клеща

2. У пациентов с присасыванием клеща в анамнезе, при наличии клинических проявлений, независимо от изменений на коже, на первом этапе следует проводить серологическое обследование на ИКБ с использованием реакции ИФА. При получении сомнительных результатов в реакции ИФА следует провести дополнительное исследование методом иммунного блоттинга на втором этапе, что позволяет повысить диагностическую ценность исследования и верифицировать диагноз.

3. Для исключения развития хронических форм у детей, перенесших

ИКБ, при наличии соответствующих жалоб, рекомендуется проводить диспансерное наблюдение, включающее объективное обследование, исследование гемограммы и биохимической активности воспалительных маркеров и кардиоселективных ферментов сыворотки крови, инструментального обследования (ЭХО-кардиоскопия, ультразвуковое исследование суставов), продолжительностью не менее 18 месяцев, с исследованием специфических антител Ig M и Ig G через 6 и 18 месяцев после острой инфекции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Радионова, О. А.** Диагностика иксодовых клещевых боррелиозов у детей двухступенчатым методом / **О. А. Радионова, И. В. Куимова** // **Эпидемиология и инфекционные болезни.** – 2012. – № 4. – С. 13–15.
2. **Радионова, О. А.** Особенности иммунного статуса при иксодовых клещевых боррелиозах у детей / **О. А. Радионова, И. В. Куимова** / **Медицина и образование в Сибири (электронный журнал).** – 2014. – № 3. – 6 с. – www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1386
3. **Радионова, О. А.** Клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов у детей / **О. А. Радионова, Е. И. Краснова** // **Лечащий врач.** – 2014. – № 3. – С. 65–68.
4. **Радионова, О. А.** Показатели раннего иммунного ответа у детей с инфекционным клещевым боррелиозом / **О. А. Радионова, И. В. Куимова** // **Журнал инфектологии.** – 2010. – Т. 2, № 3. – С. 149–150.
5. **Радионова, О. А.** Особенности первых клинических проявлений клещевых боррелиозов у детей / **О. А. Радионова, И. В. Куимова, А. В. Сагайдачная** // **Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей : материалы 7-го конгресса детских инфекционистов России, 3–5 декабря 2008 года** // **Детские инфекции.** – 2008. – С. 123–124.
6. **Радионова, О. А.** Клинико-патогенетические аспекты клещевых боррелиозов (обзор литературы) / **О. А. Радионова** // **Актуальные проблемы инфекционной патологии: материалы Российской научно-практической конференции.** – Томск, 2009. – С. 143–146.

7. **Радионова, О. А.** Тенденции распространения заболеваемости клещевыми боррелиозами в Новосибирской области / **О. А. Радионова**, И. В. Куимова, Т. Г. Сурдина // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей : материалы 8-го конгресса детских инфекционистов России. – Москва, 2009. – С. 112.

8. **Радионова, О. А.** Характеристика клинико-эпидемиологических особенностей иксодовых клещевых боррелиозов у детей в Новосибирской области / **О. А. Радионова**, И. В. Куимова, Т. Г. Сурдина // 2-й Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням, Москва, 29–31 марта 2010 года // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8. Приложение 1. – С. 258.

9. Актуальность проблемы трансмиссивных клещевых инфекций в Новосибирской области / И. В. Куимова, **О. А. Радионова**, Н. Н. Шульгина, Ю. Г. Молчанова // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики : материалы 10-го конгресса инфекционистов России. – Москва, 2011. – С. 57–58.

10. **Радионова, О. А.** Отдаленные последствия иксодовых клещевых боррелиозов у детей и особенности диспансеризации после перенесенной острой инфекции / **О. А. Радионова**, И. В. Куимова // 3-й Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням, 28–30 марта 2011, Москва // Инфекционные болезни. – 2011. – Т. 9. Приложение 1. – С. 304–305.

11. Куимова, И. В. Роль серологических тестов в улучшении диагностики иксодовых клещевых боррелиозов / И. В. Куимова, **О. А. Радионова** // 4-й Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням, Москва, 26–28 марта 2012 г. // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10. Приложение 1. – С. 209.

12. **Радионова, О. А.** Скрининговые и подтверждающие тесты двухшаговой серологической диагностики клещевых боррелиозов / **О. А. Радионова**, И. В. Куимова // 4-й Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням, Москва, 26–28 марта 2012 г. // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10. Приложение 1. – С. 313.

13. **Радионова, О. А.** Возможности серологических тестов в диагностике безэритемных форм клещевых боррелиозов у детей /

О. А. Радионова, И. В. Куимова // 6-й Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням, Москва, 24–26 марта 2014 г. // Инфекционные болезни. – 2014. – Т.12. Приложение 1. – С. 260.

14. **Радионова, О. А.** Иксодовые клещевые боррелиозы – особенности течения у детей / О.А. Радионова, И. В. Куимова // Третий конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, г. Екатеринбург, 21–23 мая 2014 года // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 2. Приложение. – С. 80.

15. **Радионова, О. А.** Риск хронизации иксодовых клещевых боррелиозов у детей после перенесенной острой инфекции / **О. А. Радионова**, Е. И. Краснова, И. В. Куимова // 7-й Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием, Москва, 30 марта – 1 апреля 2015 г. // Инфекционные болезни. – 2015. – Т. 13. Приложение 1. – С. 280.

16. **Радионова, О. А.** Лабораторная диагностика иксодовых клещевых боррелиозов у детей / **О. А. Радионова**, И. В. Куимова, Т. Г. Сурдина // Здравоохранение Сибири – 2013 : материалы медицинского форума, 22–24 мая 2013 года. – Новосибирск, 2013. – С. 61–62.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БЭФ	– безэритемная форма
ИКБ	– иксодовые клещевые боррелиозы
ИФА	– иммуноферментный анализ
КЭ	– клещевой энцефалит
МЭ	– мигрирующая эритема
НСО	– Новосибирская область
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РФ	– Российская Федерация
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ЭФ	– эритемная форма