

Случай тромбоз воротной вены и ее ветвей у пациента, серопозитивного по антигенам боррелий

Е.В. Резник^{1,3}, М.П. Прушковская², Е.Д. Преснова¹, Н.А. Новикова², Р.А. Ивашенко³, Е.И. Дедов^{1,2}, А.Э. Никитин², И.Г. Никитин¹

¹Кафедра госпитальной терапии №2 лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Россия

³ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова» Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Представлен случай тромбоза воротной вены и ее ветвей у пациента, серопозитивного по антигенам боррелий. Пациент 34 лет с хроническим гастритом, ассоциированным с хеликобактерной инфекцией, и желчнокаменной болезнью в анамнезе был госпитализирован в связи с развитием болей в эпигастральной области и лихорадкой до 38,7°C в течение 11 дней после пикника в лесу без зарегистрированного присасывания клеща. При мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости выявлен тромбоз воротной вены и ее ветвей. Гематологическая, онкологическая, ревматологическая патология не выявлены, данных за тромбофилию не выявлено. При иммунофлюоресцентном анализе выявлен высокий уровень антител к *Borrelia burgdorferi* IgM 62,2 U/мл с увеличением до 190 U/мл. В иммуноблоттинге были обнаружены антитела к *Borrelia* IgM к OspA, p31 и OspC, p25. Через 2 нед после антикоагулянтной, антибактериальной и дезинтоксикационной терапии симптоматика регрессировала, при контрольной томографии тромбоз воротной вены и ее ветвей не выявлен. У пациентов с лихорадочной неясной генеза и тромбозом воротной вены и ее ветвей при наличии эпидемиологического анамнеза целесообразен скрининг на антигены *Borrelia*.

Ключевые слова: боррелиоз, болезнь Лайма, тромбоз, *Borrelia burgdorferi*, нейроборрелиоз.

Case of thrombosis of the portal vein and its branches in a patient seropositive for *Borrelia antigens*

E.V. Reznik^{1,3}, M.P. Prushkovskaya², E.D. Presnova¹, N.A. Novikova², R.A. Ivaschenko³, E.I. Dedov^{1,2}, A.E. Nikitin², I.G. Nikitin¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³V.M. Buyanov City Clinical Hospital, Moscow, Russia

Borreliosis after sucking ticks is an acute problem in the world. People do not go to doctors after that often, which leads to the development of various complications. Thrombosis of veins of various localization can be one of them. Thrombosis of the portal vein represents a significant problem too with high morbidity and mortality. The risk factors for splanchnic vein thrombosis include infections, but its relationship with borreliosis has not been studied. A 34-year-old man with chronic helicobacter-associated gastritis and gallstones was hospitalized due to development during the last 11 days of epigastric pain and fever to 38.7 °C after a picnic at the forest without a registered tick bite. The blood leukocytes were increased to $11.2 \cdot 10^9/l$, lymphocytes 70%, C-reactive protein 34.6 mg/l, procalcitonin 0.195 ng/ml. The multispiral computed tomography of the abdominal cavity revealed thrombosis of portal, lienalis and superior mesenteric veins. D-dimer was 1.98 mcg/ml, antithrombin III 75%. JACK2V617F, oncological, rheumatic, thrombophilia markers, blood and urine cultures were negative. A high concentration of anti-*Borrelia burgdorferi* IgM 62.2 U/ml and its increasing to 190 U/ml in dynamics was revealed at the immunofluorescence assay. Anti-*Borrelia* IgM to OspA, p31 and OspC, p25 were detected at the immunoblotting assay. Anticoagulation, doxycycline, detoxification therapy reduced pain and normalized temperature and inflammation markers. Vein thrombosis was not detected at the control tomography after 2 weeks. Despite that the combination of thrombosis and borreliosis is rare, it is necessary to screen for *Borrelia antigens* in patients with splanchnic vein thrombosis and fever.

Keywords: borreliosis, Lyme disease, thrombosis, *Borrelia burgdorferi*, neuroborreliosis.

АГ – антигены

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АНЦА – антинейтрофильные цитоплазматические антитела

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АТ – антитела

АЦЩП – антитела к циклическому цитруллиновому пептиду

ВА – волчаночный антикоагулянт

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИБ – иммунный блоттинг

ИФА – иммуноферментный анализ

ЛСК – линейная скорость кровотока

МПЗ – миелопролиферативные заболевания

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ПСА – простатспецифический антиген

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНИФ – реакция непрямой иммунофлюоресценции

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

СБК – синдром Бадда-Киари

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ТВВО – тромбоз вен внутренних органов

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФКС – фиброколоноскопия

ЭГДС – эзофагогастроуденоскопия

ЭКГ – электрокардиограмма

СРБ – С-реактивный белок

Ig – иммуноглобулины

IgM – иммуноглобулины класса М

Боррелиоз (клещевой боррелиоз, болезнь Лайма, нейроборрелиоз) – инфекционное заболевание, вызываемое спирохетами из рода *Borrelia* (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* и *B. afzelii*), передающиеся преимущественно трансмиссивным путем при присасывании иксодового клеща, поражающее чаще всего кожу, нервную систему, опорно-двигательный аппарат и сердечно-сосудистую систему. Гораздо реже боррелиоз может проявлять себя поражением печени, почек, глаз, бронхов и других органов [1–4].

В типичных случаях данное заболевание характеризуется острым началом с появлением мигрирующей, часто кольцевидной эритемы и/или симптомов интоксикации и лихорадки. Приблизительно у каждого седьмого пациента заболевание впервые манифестирует симптомами или синдромами поражения внутренних органов, без предшествующей эритемы и заметного лихорадочного периода. Чаще всего наблюдаются поражения нервной системы: менингит (менингоэнцефалит), неврит черепных нервов, радикулоневрит. Предшествовать появлению клинической симптоматики может короткий продромальный период, проявляющийся слабостью, недомоганием, головной болью. В дальнейшем нарастает слабость, усиливается головная боль, появляются лихорадка от субфебрильной до 40°C, озноб, головная боль, головокружение, тошнота, миалгии, артралгии, в ряде случаев лимфаденопатия [5–7].

Клещевой боррелиоз имеет 2 формы: эритемную (70–80% больных) и безэритемную (20–30% больных), что свидетельствует об особенностях взаимоотношений организма и инфекционного агента [5, 6]. При эритемной форме болезни в стадию локальной инфекции в месте локализации возбудителя возникает местное воспаление. Под действием факторов воспаления число боррелий уменьшается и в центре эритемы появляется зона просветления, которая по форме эритемы напоминает кольцо.

В дальнейшем уменьшение количества факторов воспаления приводит к появлению новых колец гиперемии, поэтому используется термин мигрирующей эритемы [5, 6]. Безэритемная форма клещевого боррелиоза протекает без поражения кожи с лихорадкой и рядом неспецифических симптомов (головная боль, артралгия, тошнота, слабость, утомляемость и т.д.) [5, 6].

Круг заболеваний, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику при боррелиозе, очень широк в связи с полиморфизмом клинической симптоматики. В первую очередь дифференциальный диагноз проводится с заболеваниями кожных покровов, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой и нервной систем. Эритемную форму боррелиоза необходимо дифференцировать с инфекционными эритемами (Розенберга, много-

формной экссудативной эритемой и пр.); инфекционными заболеваниями, протекающими с экзантемой (моноцитарный эрлихиоз человека, клещевой сыпной тиф Северной Азии, инфекционный мононуклеоз, рожа); аллергическими и контактными дерматитами; коллагенозами. При наличии суставного синдрома необходимо дифференцировать с ревматической лихорадкой, ревматоидным, реактивным артритом, болезнью Рейтера, коллагенозами, остеоартрозом, псориатическим, подагрическим артритом, инфекционными специфическими артритами (туберкулезным, сифилитическим, бруцеллезным и пр.), диабетической артропатией. При существовании кардиальной симптоматики боррелиоз дифференцируют с ишемической болезнью сердца, миокардитом, эндокардитом, перикардитом. При присутствии признаков поражения центральной и периферической нервной системы необходимо дифференцировать с неврологическими заболеваниями: энцефалитом, менингитом, полирадикулоневритами другого генеза, черепно-мозговыми травмами, острым нарушением мозгового кровообращения, внутричерепным кровоизлиянием, остеохондрозом позвоночника с корешковым синдромом, нейропатией лицевого нерва, нейросифилисом, энцефалопатией, миелопатией, рассеянным склерозом. Также необходимо исключать инфекционные заболевания другой этиологии: грипп, лептоспироз и др. У ряда пациентов с боррелиозом развивается рвота, отмечаются боли в животе, кратковременная диарея, что заставляет дифференцировать болезнь Лайма с острыми кишечными инфекциями [4–6].

Диагностика боррелиоза должна основываться на клинических (наличие лихорадки, интоксикационного синдрома, мигрирующей эритемы, поражения нервной системы, опорно-двигательного аппарата, кардиологических проявлений), эпидемиологических [пребывание в эндемичном очаге в весенне-летний период (с апреля по октябрь в РФ); факт присасывания или наползания клеща; употребление сырого молока коз и коров, через которое в ряде случаев может произойти инфицирование] критериях, результатах микроскопического (выявление возбудителя в спинномозговой жидкости, крови, синовиальной жидкости, биоптатах тканей методом прямой микроскопии с окраской по Левадити, флюоресцентной или электронной микроскопии), серологического (реакция непрямои иммунофлюоресценции – РНИФ, иммуноферментный анализ – ИФА, иммунный блоттинг – ИБ) и молекулярно-генетического (полимеразной цепной реакции – ПЦР) анализов.

Концентрация боррелий в тканях очень низкая, поэтому часто микроскопические методы не позволяют обнаружить их в исследуемом материале, даже после обогащения (например, центрифугированием).

Метод ПЦР является очень чувствительным и теоретически позволяет установить присутствие нескольких единичных молекул ДНК или РНК микроорганизма в анализируемом биологическом образце. Однако чувствительность ПЦР-диагностики составляет при раннем боррелиозе 25–30%, а при хроническом нейроборрелиозе – 10%. Главной проблемой ПЦР-диагностики клещевых боррелиозов является большое количество ложноотрицательных ре-

Сведения об авторах:

Прушковская Мария Петровна – зав. 5-м терапевтическим отделением ЦКБ РАН

Преснова Евгения Дмитриевна – соискатель каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

Новикова Наталья Александровна – к.м.н., врач-терапевт 5-го терапевтического отделения ЦКБ РАН

Иващенко Роман Александрович – врач рентгенологического отделения ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗМ

Дедов Евгений Иванович – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии №2 ЛФ ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; зам. главного врача ЦКБ РАН

Никитин Алексей Эдуардович – д.м.н., проф., главный врач ЦКБ РАН

Никитин Игорь Геннадиевич – д.м.н., проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ

Контактная информация:

Резник Елена Владимировна – д.м.н., проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ; тел./факс: 8(495)321-55-44; тел.: 8(916)380-39-23; e-mail: elenaresnik@gmail.com; <https://elibrary.ru/authors.asp> SPIN-код 3494-9080; ORCID <http://orcid.org/0000-0001-7479-418X>; ResearcherIDN-6856-2016

Таблица 1. Динамика показателей общего анализа крови

Показатель	22.05	24.05	30.05	31.05	02.06	05.06	08.06	Референт- ные пределы	Ед. изм.
Нейтрофилы палочкоядерные, %	6,000	6,000	5,000	5,000	2,000	2,000	4,000	1 – 6	%
Эритроциты, RBC	5,660	5,040	4,920	5,180	5,180	4,810	5,250	4,2 – 5,6	10 в 12 ст/л
Гемоглобин, HGB	160,000	143,000	138,000	145,000	143,000	136,000	147,000	131 – 172	г/л
Гематокрит, HCT	46,100	40,800	40,000	42,300	42,100	39,300	43,900	39 – 50	%
Средний объем эритроцита, MCV	81,400	81,000	81,300	81,700	81,300	81,700	83,600	80 – 100	куб. мкм
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCH	28,300	28,400	28,000	28,000	27,600	28,300	28,000	27 – 35	пг
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, MCHC	347,000	350,000	345,000	343,000	340,000	346,000	335,000	320 – 360	г/л
Распределение эритроцитов по объему, RDW	13,400	13,000	13,800	14,600	13,700	14,300	14,800	11 – 14,8	%
Количество тромбоцитов, PLT	195,000	184,000	195,000	220,000	255,000	242,000	241,000	150 – 400	10 в 9 ст/л
Средний объем тромбоцитов, MPV	10,900	9,900	10,100	10,400	9,300	9,900	11,200	6 – 11	куб. мкм
Тромбокрит, PCT	0,210	0,180	0,200	0,230	0,240	0,240	0,270	0,1 – 1	%
Распределение тромбоцитов по объему, PDW	17,200	17,600	17,600	17,100	17,400	17,600	14,200	12 – 18	%
Лейкоциты	8,300	7,200	10,300	10,900	11,200	9,600	10,900	4 – 9	10 в 9 ст/л
Нейтрофилы сегментоядерные, %	45,500	28,000	13,000	16,000	24,000	15,000	25,000	47 – 72	%
Лимфоциты, %	45,200	56,000	70,000	69,000	65,000	70,000	56,000	19 – 37	%
Моноциты, %	6,100	5,000	10,000	6,000	6,000	12,000	10,000	3 – 11	%
Эозинофилы, %	2,300	5,000	2,000	4,000	2,000	1,000	5,000	0,5 – 5	%
Базофилы, %	0,900	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,000	0 – 1	%
Нейтрофилы, абс. число	3,860	2,448	1,854	2,289	2,912	1,632	3,161	2,04 – 5,8	10 в 9 ст/л
Лимфоциты, абс. число	3,752	4,032	7,210	7,521	7,280	6,720	6,104	1,2 – 3,0	10 в 9 ст/л
Моноциты, абс. число	0,506	0,360	1,030	0,654	0,672	1,152	1,090	0,09 – 0,6	10 в 9 ст/л
Эозинофилы, абс. число	0,191	0,360	0,206	0,436	0,224	0,096	0,545	0,02 – 0,3	10 в 9 ст/л
Базофилы, абс. число	0,075	0,000	0,000	0,000	0,112	0,000	0,000	0,0 – 0,065	10 в 9 ст/л
СОЭ по Вестергрену	6,000	7,000	9,000	13,000	19,000	21,000	47,000	2 – 15	мм/ч

В связи с этим больному проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов брюшной полости с внутривенным введением контрастного вещества и контрастированием верхних отделов желудочно-кишечного тракта водой. При данном обследовании в воротной вене, в проксимальном отделе селезеночной вены, в верхней брыжеечной вене, в субсегментарных и сегментарной ветви VIII сегмента печени, в правой доле ветви воротной вены выявлены внутрипросветные дефекты наполнения, на основании которых сделано заключение о наличии у больного тромбоза воротной вены и ее ветвей (рис. 2). Увеличения размеров печени не отмечено. В воротах печени выявлены немногочисленные лимфоузлы

размерами до 1,2×0,8 см, единичный лимфоузел размером 2,3×1,5 см. В просвете желчного пузыря – конкремент диаметром 0,3 см.

При МСКТ органов грудной полости с внутривенным введением контрастного вещества очаговые и инфильтративные изменения в легких не выявлены. Обнаружены дегенеративные изменения в грудном отделе позвоночника.

Для исключения тромбоза другой локализации, в том числе вен нижних конечностей, проведено дуплексное сканирование. Эхопризнаков патологии магистральных вен обеих нижних конечностей, в том числе тромбоза и флеботромбоза, в доступных визуализации сегментах венозного русла на момент исследования не выявлено.

Таблица 2. Динамика показателей биохимического анализа крови

Показатель	22.05	24.05	26.05	29.05	31.05	02.06	05.06	08.06	Референтные пределы	Ед. изм.
Калий	4,520	–	4,380	–	4,670	–	–	–	3,50 – 5,10	ммоль/л
Глюкоза	5,500	–	5,390	–	–	–	–	–	4,1 – 5,9	ммоль/л
СКФ (MDRD)	83,764	–	88,708	–	–	–	–	–	60,00 – 999,00	мл/мин/1,73 м ²
Общий белок	79,200	–	–	–	66,200	–	–	–	66,0 – 83,0	г/л
Альбумин	46,800	–	–	–	–	–	–	–	35,0 – 52,0	г/л
Мочевина	4,100	–	2,800	–	2,500	–	–	–	2,8 – 7,2	ммоль/л
Мочевая кислота	442,870	–	–	–	–	–	–	–	208 – 428	мкмоль/л
Билирубин непрямой	11,900	–	6,000	–	–	–	–	–	0,0 – 16,6	мкмоль/л
Билирубин прямой	3,600	–	1,800	–	–	–	–	–	0,0 – 4,4	мкмоль/л
Билирубин общий	15,500	–	7,800	–	–	–	–	–	5,0 – 21,0	мкмоль/л
Щелочная фосфатаза	96,100	–	100,700	–	101,700	–	–	–	30,0 – 120,0	Ед/л
Холестерин ЛПОНП	0,546	–	–	–	–	–	–	–	0,00 – 1,00	ммоль/л
Коэффициент атерогенности	4,354	–	–	–	–	–	–	–	0,00 – 4,00	–
Натрий	136,000	–	136,000	–	138,000	–	–	–	135,0 – 145,0	ммоль/л
Холестерин ЛПВП	0,790	–	–	–	–	–	–	–	0,90 – 1,90	ммоль/л
Железо	4,600	–	–	–	–	–	–	–	12,50 – 32,20	мкмоль/л
СРБ	34,63	24,52	12,37	10,15	6,86	7,75	3,69	3,19	0,0 – 6,0	мг/л
Триглицериды	1,190	–	–	–	–	–	–	–	0 – 1,7	ммоль/л
Холестерин общий	4,230	–	–	–	–	–	–	–	0,00 – 5,20	ммоль/л
Холестерин ЛПНП	2,894	–	–	–	–	–	–	–	0,00 – 2,60	ммоль/л
АСТ	62,000	–	68,300	–	45,600	–	–	52,300	0,0 – 50,0	Ед/л
АЛТ	108,200	–	107,200	–	66,600	–	–	72,500	0,0 – 50,0	Ед/л
ГГТП	40,800	–	46,500	–	56,200	–	–	47,000	0,0 – 55,0	г/л
Антистрептолизин – О	–	–	–	291,600	–	–	–	–	0,0 – 200,0	МЕ/мл
Ревматоидный фактор	–	–	–	18,800	–	–	–	–	0,0 – 14,0	МЕ/мл
ЛПВП отношение	0,230	–	–	–	–	–	–	–	0,33 – 10 000,00	–
Креатинин	94,900	–	90,300	–	74,300	–	–	–	74,0 – 110,0	мкмоль/л
Прокальцитонин	–	0,195	0,162	0,125	0,121	–	0,131	0,131	0 – 0,1	нг/мл

Примечание. ГГТП – гаммаглутамилтранспептидаза; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности.

При оценке коагулограммы выявлено увеличение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) до 11,0 мг/100 мл и D-димера до 1,98 мкг/мл, а также сниженные антитромбина III в одном из анализов (табл. 3).

Для исключения паранеопластического характера тромбоза воротной вены и ее ветвей, селезеночной и верхнебрыжеечной вен определены уровни онкомаркеров СА 19-9, раковоэмбрионального антигена, а также простатспецифического антигена (ПСА), которые оказались в пределах нормы. При фиброколоноскопии (ФКС) органической патологии не выявлено. При УЗИ мягких тканей выявлены эхопризнаки симметричной неспецифической паховой лимфаденопатии. При УЗИ простаты и мочевого пузыря не выявлено отклонений от нормы. Большой осмотрен отоларингологом, неврологом, патологических изменений органов не выявлено. Проконсультирован инфекционистом, наличие инфекционного заболевания не заподозрено.

Для исключения врожденной и приобретенной тромбофилии, помимо оценки уровня антитромбина III, оценили концентрацию других естественных ингибиторов свертывания.

Концентрация протеина С была нормальной – 80,0%, концентрация протеина S несколько снижена – 49,0%. Кроме того, провели анализ полиморфизмов генов факторов свертывания крови методом ПЦР [фактор V (Leiden), протромбин]. Полиморфизм в генах факторов свертывания крови не обнаружен.

Полиморфизмов в генах интегрин альфа-2 и тромбоцитарного гликопротеина также обнаружено. Выявлены полиморфизм в гене MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктаза, A222V, C>T) rs 1801133 – CT; полиморфизм в гене MTHFR (E429A, A>C) rs 1801131 – AA; полиморфизм в гене MTR (метионинсинтаза, D919G, A>G) rs 1805087 – AA; полиморфизм в гене MTRR (метионинсинтазаредуктаза, 122M, A>G) rs 1801394 – AG; полиморфизм в гене SLC19A1 (транспортер фолатов, H27R, A>G) rs 105266 – GG (табл. 4). Как известно, наличие нескольких мутаций в генах фолатного цикла может быть реализовано в виде повышения уровня гомоцистеина и развития тромбозов [12].

Для исключения заболеваний соединительной ткани проведены анализы на антитела (АТ) к циклическому цитруллиновому пептиду (АЦЦП), к двухспиральной дезокси-

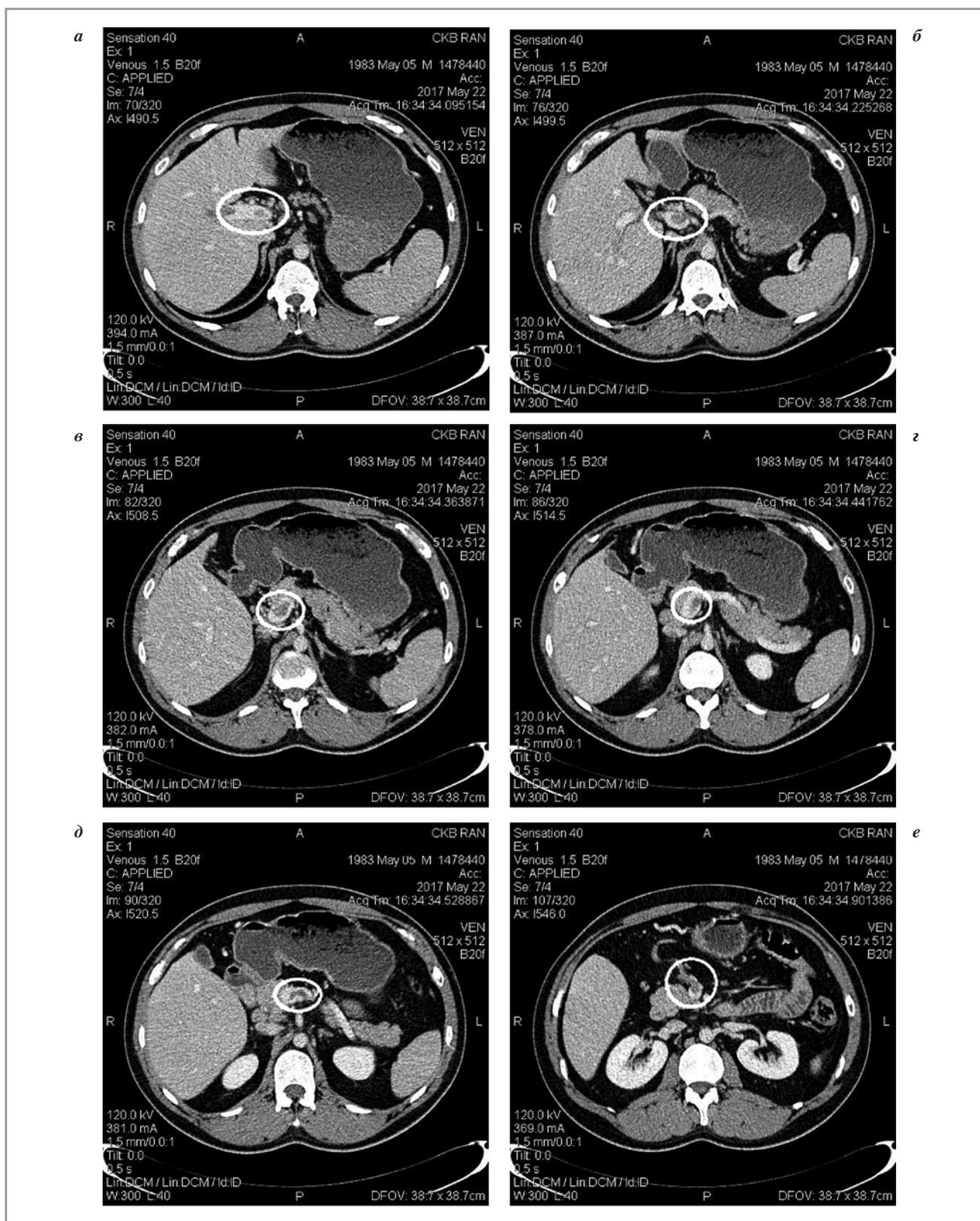


Рис. 2. МСКТ брюшной полости при поступлении. Визуализируется: *а* – воротная вена; *б, в, г, д* – селезеночная вена; *е* – верхняя брыжеечная вена.

рибонуклеиновой кислоте (ДНК, anti-ds-DNA), к односпиральной ДНК (anti-ss-DNA), к малым модуляторным РНК (smRNA), антицентромерные, антитопоизомерные антитела, антинейтрофильные цитоплазматические антитела

(АНЦА), не обнаружены. Получено пограничное значение волчаночного антикоагулянта 1,2.

Поскольку частой причиной тромбоза вен брюшной полости являются миелопролиферативные заболевания

Таблица 3. Динамика показателей коагулограммы и агрегатограммы крови, цитратная плазма

Показатель	22.05	23.05	24.05	26.05	31.05	02.06	05.06	07.06	08.06	Референтные пределы	Ед. изм.
МНО	1,140	–	–	–	–	1,070	1,060	1,110	1,190	0,9 – 1,27	–
Протромбин по Квику	78,000	–	–	–	–	87,000	89,000	82,000	72,000	70,0 – 120,0	%
Антитромбин III	–	83,000	–	75,000	86,000	–	–	–	–	80 – 120	%
Фибриноген	2,920	–	2,780	–	2,700	–	–	–	2,860	2 – 4	г/л
РФМК	–	11,000	–	8,000	7,500	–	–	–	6,500	0 – 4	мг/100 мл
D-димер	–	1,980	–	1,630	1,120	–	–	–	0,550	0 – 0,5	мкг/мл
Агрегация тромбоцитов с АДФ	–	13,000	–	–	–	–	–	–	–	7 – 15	с
АЧТВ	29,200	–	–	30,100	29,900	–	–	–	–	24 – 35	с

Примечание. АДФ – аденозиндифосфат; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

Таблица 4. Полиморфизм генов фолатного цикла

Параметр	Результат
Полиморфизм в гене <i>MTHFR</i> (метилентетрагидрофолатредуктаза, A222V, C>T) rs 1801133	CT
Полиморфизм в гене <i>MTHFR</i> (E429A, A>C) rs 1801131	AA
Полиморфизм в гене <i>MTR</i> (метионинсинтаза, D919G, A>G) rs 1805087	AA
Полиморфизм в гене <i>MTRR</i> (метионинсинтазаредуктаза, 122M, A>G) rs 1801394	AG
Полиморфизм в гене <i>SLC19A1</i> (транспортер фолатов, H27R, A>G) rs 105266	GG

Таблица 5. Нарастание *anti-Borrelia burgdorferi* IgM

26 Май 2017: <i>anti-Borrelia burgdorferi</i> IgM – 62,200 Ед/мл (до 18 не обнаружено; 18–22 – сомнительно; более 22 – обнаружено); <i>anti-Borrelia burgdorferi</i> IgG – 5,000 Ед/мл (менее 10 – не обнаружено; 10–15 – сомнительно; более 15 – обнаружено)
02 Июнь 2017: <i>anti-Borrelia burgdorferi</i> IgM – 190,00 Ед/мл (до 18 – не обнаружено; 18–22 – сомнительно; более 22 – обнаружено); <i>anti-Borrelia burgdorferi</i> IgG – 5,000 Ед/мл (менее 10 – не обнаружено; 10–15 – сомнительно; более 15 – обнаружено)

(МПЗ), проведен анализ крови на мутацию гена *JAK2V617F* — типичную мутацию, приводящую к развитию МПЗ, которая присутствует почти у всех пациентов с истинной полицитемией и у половины пациентов с тромбоцитопенией и первичным миелофиброзом [12]. Мутация гена *JAK2V617F* обнаружена у большого количества случайно выбранных больных с тромбозом вен внутренних органов, включая синдром Бадда–Киари (СБК) и тромбоз воротной вены. У данного больного соответствующей мутации не выявлено.

В течение недели лечения в стационаре у больного сохранялось лихорадочное состояние (см. рис. 1). На фоне назначенной антикоагулянтной терапии по поводу тромбоза вен органов брюшной полости боли в эпигастральной области начали регрессировать, общее самочувствие улучшилось. Причина лихорадки оставалась неясна. С учетом времени года (конец мая – июнь), эпидемиологической обстановки, несмотря на отсутствие прямых указаний на присасывание клеща и отсутствие обнаружения первичного очага на теле больного, решено исследовать кровь на наличие антител к боррелиям.

В ходе серологической оценки антител к боррелиям в диагностической лаборатории ЦКБ РАН выявлено повышение титра *anti-Borrelia burgdorferi* IgM – 62,200 Ед/мл. При исследовании через неделю при повторном исследовании отмечалось нарастание титра IgM более чем в 3 раза (табл. 5). Несмотря на это, инфекционным не исключалась ложноположительная реакция. Поэтому проведен ИБ в лицензированной Клинико-диагностической лаборатории KDL МО Ясенево (табл. 6), при котором выявлены антитела к антигену боррелий OspA, p31 (наружный поверхностный белок A) и OspC, p25 (наружный поверхностный белок C, маркер свежей инфекции).

Несмотря на отсутствие четких клинико-эпидемиологических данных за боррелиоз (факта присасывания или наползания клеща, мигрирующей эритемы), с учетом нарастания титра IgM к боррелиям (см. табл. 5) и результатов ИБ (см. табл. 6), учитывая сохранение лихорадки на фоне лечения цефтриаксоном 2 г/сут в течение 14 дней, больному начато лечение доксицилином в дозировке 100 мг 2 раза в день в течение 14 дней, на фоне чего отмечена нормализация температуры тела, регресс болей в животе, нормализация маркеров воспаления.

В связи с выявленным тромбозом сосудов системы воротной вены в стационаре пациенту назначена антикоагулянтная терапия: эноксапарин натрия 0,8 мл 2 раза в день подкожно в течение 10 дней с последующим переходом на амбулаторный прием ривароксабана 20 мг/сут. Самочувствие больного через месяц после выписки из стационара при контрольном осмотре полностью нормализовалось, жалобы отсутствовали. В амбулаторных условиях пациент принимал ривароксабан в течение

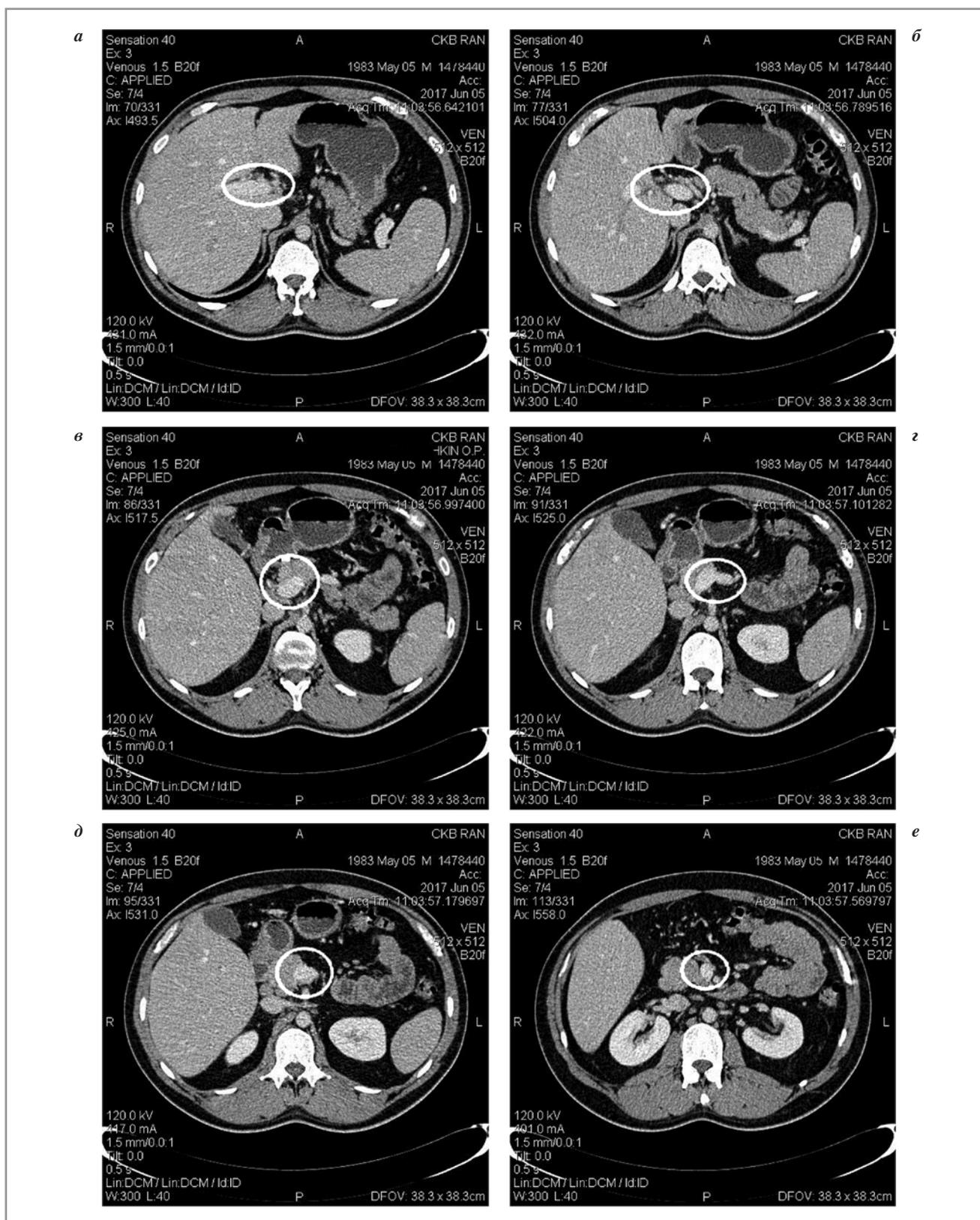


Рис. 3. МСКТ брюшной полости. Визуализируется: *а* – воротная вена; *б, в, г, д* – селезеночная вена; *е* – верхняя брыжеечная вена.

6 мес. На контрольной МСКТ брюшной полости данных за тромбоз воротной вены и ее ветвей не выявлено (**рис. 3**). Принято решение о продолжении антикоагулянтной терапии до 1 года.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует, что тромбоз воротной вены и ее ветвей может выявляться

Таблица 6. Иммуноблоттинг

Наименование исследования	Результат	Нормальные значения
Антитела к боррелиям (<i>Borrelia</i>), IgM (иммуноблоттинг)		
Антитела к боррелиям (<i>Borrelia</i>), IgM (иммуноблот) test	Не обнаружено	
Антитела к боррелиям (<i>Borrelia</i>), IgM (иммуноблоттинг)		
Экспрессируемые к основной белковоподобной последовательности	Не обнаружено	Не обнаружено
Белок мембранных везикул, р83	Не обнаружено	Не обнаружено
BmpA, р39	Не обнаружено	Не обнаружено
OspA, р31	Обнаружено	Не обнаружено
р30	Не обнаружено	Не обнаружено
OspC, р25	Обнаружено	Не обнаружено
р21	Не обнаружено	Не обнаружено
р19	Не обнаружено	Не обнаружено
р17	Не обнаружено	Не обнаружено
Заключение	Положительный	
Антитела к боррелиям (<i>Borrelia</i>), IgG (иммуноблоттинг)		
Экспрессируемые к основной белковоподобной последовательности	Не обнаружено	Не обнаружено
Белок мембранных везикул, р83	Не обнаружено	Не обнаружено
BmpA, р39	Не обнаружено	Не обнаружено
Osp, р31	Не обнаружено	Не обнаружено
р30	Не обнаружено	Не обнаружено
OspC, р25	Не обнаружено	Не обнаружено
р21	Не обнаружено	Не обнаружено
р19	Не обнаружено	Не обнаружено
р17	Не обнаружено	Не обнаружено
Заключение	Отрицательный	

у больных, серопозитивных по антигенам боррелий. У данного пациента получены положительные результаты ИФА с нарастанием титров IgM с 62 до 190 Ед/мл и положительные результаты ИБ к 2 антигенам боррелий IgM к OspA, р31 и OspC, р25. В соответствии с современными рекомендациями по лабораторной диагностике боррелиоза, критерием диагностики боррелиоза является положительный результат в комбинации двух тестов: ИФА и ИБ, что имеется у нашего пациента [4, 5]. Использование для ИФА очищенных антигенов боррелий, а также рекомбинантных антигенов обуславливает высокую степень специфичности теста [5]. ИБ является более специфичным и информативным тестом, чем ИФА. В то же время в классическом понимании боррелиозный иммуноблоттинг не является подтверждающим тестом по сравнению с ВИЧ-иммуноблоттингом. Это связано со сложностью интерпретации его результатов, поскольку не всегда возможно дифференцировать активную инфекцию от ранее перенесенной или дать четкий положительный ответ при раннем боррелиозе. Метод иммуноблоттинга является скорее качественным, чем количественным [5].

Согласно рекомендациям Второй национальной конференции по серологической диагностике болезни Лайма и Центра по контролю заболеваний (Center for Diseases Control, CDC, США), серологическая диагностика боррелиоза должна быть двухэтапной. На первом этапе необходимо проведение иммуноферментного или иммунофлюоресцентного анализа с обнаружением IgM и IgG к боррелиям. При положительном и сомнительном результате необходим второй этап диагностики – ИБ. Результат иммуноблоттинга определения IgM считают положительным, если в нем выявляются 2 и более из 3 полос антигенов: 21–24 kDa (OspC – молекулярный вес варьирует), 39 kDa (BmpA) и флагеллин – 41 kDa (Fla). Для иммуноблоттинга выявляе-

ния IgG в положительном варианте ответа должны выявляться минимум 5 из 10 полос, соответствующие следующим антигенам: 18 kDa, 21–24 kDa (OspC – молекулярный вес варьирует), 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa (BmpA), 41 kDa (Fla), 45 kDa, 58 kDa (не GroEL), 66 kDa и 93 kDa [15].

В настоящее время считают, что некоторые из антигенов боррелий важны для детекции специфических IgG: Osp17, р21, р39, р41, р66, р83/100 (р93) из штаммов *B. Afzelii*; р14, р41, р93 из штаммов *B. Garinii* и OspA, OspC, р93 из штаммов *B. Burgdorferisensustricto*. Наиболее часто специфические IgM в иммуноблоттинге обнаруживают к р18, OspC, р39, р41 из штаммов *B. Afzelii*; р39, р41, р66, р83 из штаммов *B. Garinii* и OspC, OspA из штаммов *B. Burgdorferi sensustricto*. Однако спектр антител к различным антигенам, выявленный в иммуноблоттинге, может варьировать в зависимости от стадии инфекции. Если положительный результат ИФА подтверждается ИБ, это означает, что серологически диагноз достоверен [5].

Всегда следует помнить о возможности получения в серологических тестах ложноотрицательных или ложноположительных результатов исследования. Ложноотрицательные результаты серологических исследований могут наблюдаться у пациентов с проявлениями иммунодепрессивных состояний (неопластические процессы, СПИД и др.), а также на ранних стадиях клещевого боррелиоза [5].

Использование диагностических тест-систем, основу которых составляет ограниченный набор антигенов (например, только OspA), может привести к ситуации, когда отрицательный результат исследования обусловлен тем, что иммунная система человека просто не продуцирует против этих антигенов специфические антитела, поскольку у боррелий, персистирующих в организме человека, эти белки отсутствуют [5].

Ложноположительные результаты в серологических исследованиях возможны из-за «эффекта перекреста» при наличии у пациентов других (инфекционных и неинфекционных) заболеваний. Например, у больных трепанематозами (возбудители *T. Pallidum* и *T. Phagedenis*) и другими спирохетозами (возбудители клещевого возвратного тифа: *B. Persica*, *B. Hermsii*, *B. Duttoni* и др.), так как вышеуказанные микроорганизмы имеют многие сходные антигенные детерминанты с таковыми у возбудителей боррелиоза [5].

Для исключения подобных ошибок, перед исследованием следует проводить «истощение» сыворотки антигенами этих спирохет. Ложноположительные реакции могут регистрироваться у больных с ревматоидным артритом, системными заболеваниями соединительной ткани, при неопластических процессах. Использование технологии «истощения» (предварительная адсорбция ревматоидного фактора) позволяет значительно снизить вероятность получения ложных результатов [5].

Следует особо подчеркнуть, что в случаях, когда у пациентов при неоднократных исследованиях постоянно обнаруживаются повышенные титры IgM (без сероконверсии), то это следует расценивать как ложноположительный результат. Причины этого явления часто остаются невыясненными [5].

Следует помнить, что переоценка диагностической значимости лабораторных тестов, без учета клинической картины заболевания, может явиться причиной гипердиагностики клещевого боррелиоза, что в свою очередь может привести к комплексу лечебно-диагностических ошибок [5].

Несмотря на все вышесказанное, учитывая эпидемиологическую обстановку, данные о пикнике в лесу, серологических тестов с 3-кратным нарастанием титров антител к боррелиям в динамике, обнаружения 2 полос IgM к боррелиям в иммуноблоттинге, эффективность лечения доксициклином, у данного пациента обосновано говорить о серопозитивности по антигенам боррелий. К сожалению, у пациента в иммуноблоттинге не определены антитела к флагеллину 41kDa (Fla), результат определения которых мог бы дать более четкое представление о наличии/отсутствии безэритемной формы боррелиоза.

Необходимо учитывать, что продуцируемые к боррелиям АТ обладают перекрестной иммунологической активностью как в отношении антигенов боррелий, так и тканевых белков (например, аксональных белков нервной ткани, белков синовиальной оболочки, а также сосудов). Это может способствовать повреждению сосудистой стенки и развитию тромбозов [5]. Кроме того, развитие тромботических осложнений на фоне боррелиоза может быть связано с синдромом эндотелиальной дисфункции, при которой влияние инфекционного агента вызывает сбой активности эндотелия и, следовательно, вазоконстрикторный эффект и образование прокоагулянтов [13, 14].

Гистологически в пораженных органах и тканях (коже, подкожной клетчатке, лимфоузлах, селезенке, миокарде, мозге, периферических ганглиях и т.д.) при боррелиозе выявляются клеточные инфильтраты из лимфоцитов, плазматических клеток и эозинофилов, боррелии, свободно лежащие в межклеточном пространстве, вокруг сосудов и расположенные внутри эндотелиальных клеток, макрофагов и фибробластов, а также тромбоз и реканализация капилляров и венул [5]. Возможно, в связи с развитием технологий и доступности визуализирующих методов обследования тромбозы вен внутренних органов будут чаще выявляться у пациентов с болезнью Лайма.

Вероятно, развитию тромбоза указанной локализации в представленном случае в некоторой степени могло способствовать обострение хронического калькулезного холецистита с выраженной вторичной воспалительной реакцией. Значительное расширение селезеночной вены (10 мм) у данного больного, видимо, явилось следствием затруднения венозного оттока вследствие тромбоза. Повышение уровня АСТ и АЛТ, вероятнее всего, обусловлено активацией цитолиза в условиях имеющейся патологии.

В базе данных Pubmed нам удалось найти всего 4 статьи о сочетании боррелиоза и тромбоза.

I. Ansari и соавт. описали случай тромбоза венозного синуса в головном мозге ребенка на фоне протекающей болезни Лайма [9]. Ребенок поступил в стационар с жалобами на головную боль, длившуюся 3 нед, 2 эпизода рвоты и диплопию в течение 2 дней. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с контрастированием вен выявили полную окклюзию правого и частичную левого поперечных синусов. Дальнейшее обследование показало, что титры антител к боррелиям положительны: IgM 4,1 мг/дл. В ИБ выявлены антитела к антигенам *Borrelia burgdorferi*. После назначенного лечения ацетазоламидом, низкомолекулярным гепарином и внутривенного цефтриаксона натрия через месяц симптомы регрессировали.

М. Adamaszek и К. Vlažina также описали тромбоз венозного синуса в головном мозге, ассоциированный с нейроборрелиозом [10, 11]. Подробные серологические тесты не проводились.

G. Demirok описал случай окклюзии сосудов сетчатки у девушки, серопозитивной по АГ боррелий [8]. Девушка 23 лет поступила с жалобами на фотопсию левого глаза. После детального осмотра офтальмологом обнаружены окклюзия центральной вены сетчатки и отек диска зрительного нерва, что привело к снижению остроты зрения. При лабораторном обследовании выявлена мутация гетерозиготной метилентетрагидрофолатредуктазы и антитела к боррелиям с помощью ИБ. Специфического лечения не проводилось, для профилактики пациентка принимала ацетилсалициловую кислоту. Через 20 дней симптомы регрессировали.

В последние десятилетия выделено несколько этиологических факторов тромбоза вен внутренних органов (ТВВО), включая СБК и тромбоз воротной вены. Эти факторы можно разделить на местные и системные. К местным факторам развития СБК относятся солидные злокачественные новообразования или кисты, сдавливающие венозный тракт. Тромбоз воротной вены часто встречается как осложнение цирроза печени или злокачественных новообразований печени и желчных путей. Информации за наличие подобной патологии у представленного пациента не выявлено. К другим местным факторам риска относят абдоминальные операции, инфекции и воспаление в брюшной полости [12]. По-видимому, к числу инфекций, способных приводить к ТВВО, можно отнести и боррелиоз. Из системных факторов, которые могли способствовать тромбообразованию, у данного пациента выявлено снижение концентрации протеина S. Кроме того, у пациента в начале обследования получено пограничное значение волчаночного антикоагулянта 1,2, в динамике уровень вернулся к нормальному диапазону. Возможно, транзиторное повышение этого показателя связано с применением антикоагулянтов, на фоне которых волчаночный антикоагулянт может дать ложноположительный результат. Или, возможно, инфекция могла потенцировать развитие вторичного антифосфолипидного синдрома с развитием тромбоза.

Заключение

При обследовании человека с лихорадкой и тромбозом вен внутренних органов, в том числе воротной вены и ее ветвей, следует учитывать возможную взаимосвязь

этой симптоматики с боррелиозной инфекцией и проводить ее адекватную и своевременную диагностику.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Joanna Zajkowska, Piotr Lewczuk, Franc Strle, Gerold Stanek Lyme Borreliosis: From Pathogenesis to Diagnosis and Treatment. *Clin Dev Immunol.* 2012;July; 2012:231657. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3449121/> accessed Oktober 3, 2017
2. Prof Gerold HYPERLINK "javascript:void(0);" Stanek, Prof Gary P HYPERLINK "javascript:void(0);" Wormser, MD, Prof Jeremy HYPERLINK "javascript:void(0);" Gray, PhD, Prof Franc Strle, MD Lyme borreliosis. 2011 September;379(9814):461-73. [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(11\)60103-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(11)60103-7/fulltext) accessed September 30, 2017
3. Singha SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clinical Microbiology and Infection.* July 2004;10(Issue 7):598-614. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14628871> accessed Oktober 17, 2017
4. Лайм-боррелиоз: учеб.-метод. пособие/Н.В. Соловей [и др.]. – Минск: БГМУ, Л18 2015. 31 с. [Lime-borreliosis: a teaching method. allowance / NV. Solovey [and others]. - Minsk: BSMU, L18 2015. 31 p. (In Russ.).]
5. Болезнь Лайма у взрослых: клин. рекомендации/ И.В. Шестакова [и др.]. – 2014. – 76 с. [Lyme disease in adults: a clinical guidelines / I.V. Shestakova [etc]. – 2014. – 76 p. (In Russ.).]
6. Клещевой вирусный энцефалит у взрослых: клин. рекомендации/ И.В. Шестакова [и др.]. – 2014. – 85 с. [Tick-borne viral encephalitis at adults: a clinical guidelines/ I.V. Shestakova [etc.]. – 2014. – 85 p. (In Russ.).]
7. Низов А.А. Лихорадка неясного генеза: учебно-методическое пособие для студентов лечебного факультета/ А.А. Низов, Н.С. Асфандиярова, Э.И. Колдынская; ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. – Рязань: РИО РязГМУ, 2015.–137 с. [Nizov AA. Fever of not clear genesis: an educational and methodical grant for students of medical faculty / AA. Nizov, NS. Asfandiyarova, EI. Koldynskaya; SEI VPO to RYAZGM of the Russian Ministry of Health. – Ryazan: RIO to RyazGM, 2015.–137 p. (In Russ.).]
8. Gülizar Demirok, Mehmet Fatih Kocamaz, Berati Hasanreisoglu. Unilateral sequential papillophlebitis and central retinal artery occlusion in a young healthy patient. *Indian J Ophthalmol.* 2015 Dec;63(12):921-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4784082/#!po=8.33333> accessed September 27, 2017.
9. Irfan Ansari, MD; Brian Crichlow, MD; Kammi B. Gunton, MD A Child With Venous Sinus Thrombosis With Initial Examination Findings of Pseudotumor Syndrome. *Arch Ophthalmol.* 2002 Jun;120(6):867. <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/270833> accessed September 24, 2017.
10. Katarina Blažina, Vladimir Miletić, Maja Relja, Danira Bažadona. Cerebralsinovenous thrombosis: a rare complication of Lyme neuroborreliosis. *Wiener klinische Wochenschrift.* January 2015; 127(Issue1–2):65-7. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00508-014-0622-5> accessed Oktober 14, 2017.
11. Michael Adamaszek, Alexander Heinrich, Andreas Rang, SönkeLangner, Alexander V. Khaw. Cerebral sinovenous thrombosis associated with Lyme neuroborreliosis. *J Neurology.* March 2010;257 (Issue 3):481-3. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00415-009-5397-7> accessed September 22, 2017.
12. Juan Carlos Garcia-Pagan, Elisabetta Buscarini and etc. Клинические рекомендации EASL: заболевания сосудов печени. *J Hepatology.* July 2015. Пропуск тома, №, стр. http://www.easl.eu/medias/cpg/pdf_files/Vascular_diseases_of_the_liver_RU.pdf accessed January 25, 2018.
13. Петухов В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума). *Consilium Medicum. Хирургия.* 2008;1:3-11 [Petukhov VA. Endothelial dysfunction: current state of the matter (based on the materials of a scientific symposium). *Consilium Medicum. Surgery.* 2008;1:3-11 (In Russ.).] <http://cnmt.tomsk.ru/articles/antistax.pdf> accessed December 15 2017.
14. Мельникова Ю.С., Макарова Т.П. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней. *Казанский медицинский журнал.* 2015;96(4):659-65 [Melnikova YuS, Makarova TP. Endothelial dysfunction as the central link of the pathogenesis of chronic diseases. *Kazan Medical Journal.* 2015;96(4):659-65. (In Russ.).] <http://journals.eco-vector.com/kazanmedj/issue/view/126> accessed December 21 2017.
15. Andrew Moore, Christina Nelson, Claudia Molins, Paul Mead, Martin Schriefer Current Guidelines, Common Clinical Pitfalls, and Future Directions for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease. *United States Emerging Infectious Diseases.* July 2016;22(7). [www.cdc.gov/eid]

Поступила 24.04.2018