

Багаутдинова Лилия Исмагиловна

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ У ПЕРЕНЕСШИХ ИКСОДОВЫЙ
КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ**

14.01.09 - Инфекционные болезни

14.01.05 - Кардиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2017 г.

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

академик РАН,

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук

Малеев Виктор Васильевич

Дударев Михаил Валерьевич

Официальные оппоненты:

Конькова-Рейдман Алена Борисовна - доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кухарчук Валерий Владимирович - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела проблем атеросклероза НИИ Кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский Кардиологический научно-производственный комплекс» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Защита состоится «__»_____2018 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а.).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте www.crie.ru.

Автореферат разослан «__»_____2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук,

профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Проблема заболеваний, передаваемых иксодовыми клещами, представляется чрезвычайно актуальной для многих регионов Российской Федерации, а их последствия носят междисциплинарный характер, выходя за рамки инфекционной клиники. Удмуртская Республика, являясь природным очагом иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), входит в пятерку регионов Российской Федерации с высокой заболеваемостью ИКБ.

С проблемой клещевого боррелиоза и его последствий сталкиваются не только инфекционисты, но и врачи других специальностей: ревматологи, кардиологи, дерматологи, неврологи. Спектр патологических изменений при данном заболевании с течением времени может расширяться, выраженность органных дисфункций – нарастать, что снижает качество жизни реконвалесцентов, ограничивает их трудоспособность. В рамках развивающихся при данном заболевании полиорганных дисфункций особого внимания заслуживает состояние сердечно-сосудистой системы.

В 1995 г. японскими учеными в журнале «International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology» была опубликована статья, в которой описывалось выделение ДНК нового микроорганизма, названного *Borrelia miyamotoi* [Fukunaga M. et al, 1995]. Имеются лишь единичные описания клинических особенностей клещевого боррелиоза, вызываемого данным микроорганизмом [Fukunaga M., 1995; Платонов А.Е., 2010]; ближайшие и отдаленные исходы заболевания не ясны. Указанные обстоятельства требуют проведения специальных клинических исследований в данном направлении.

Степень разработанности темы исследования

Результаты проведенных ранее исследований свидетельствуют о том, что прекращение инфекционного процесса у значительного числа больных ИКБ не означает полного клинического выздоровления; длительно сохраняющиеся остаточные проявления заболевания (у 36,7% пациентов) расцениваются как т.н. «резидуальный боррелиоз» [Воробьева Н.Н., 1998].

Известно, что при ИКБ нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются в основном расстройствами атриовентрикулярной проводимости (вплоть до полной блокады), развитием миокардита, дилатацией полостей сердца при хроническом течении, а также повышением артериального давления (АД) в ранние сроки заболевания [Воробьева Н.Н. 2006; Лобзин Ю.В., 2000, Ананьева Л.П., 2002; Бондаренко А.Л., 2005; Сандугей А.В., 2012; Жолобова Т.Ю., 2008; Козлов С.С., 1999; Woolf P.K., 1991; Stanek G., 1990]. Отметим, что проведенные ранее исследования выполнены у пациентов с заболеванием, вызванным *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Остается открытым вопрос о патогенезе повышения АД и формирования артериальной гипертензии (АГ) у перенесших ИКБ. В настоящее время отсутствует единое представление о влиянии боррелиозной инфекции на сосудистую стенку и

«вкладе» системного воспаления в «персистирование» органных дисфункций при ИКБ. Требуется уточнения функциональное состояние почек при клещевом боррелиозе, в т.ч., в контексте кардиоренальных взаимосвязей.

Частота субклинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, выявляемых при помощи дополнительных методов исследования, особенно в позднем периоде, остается неизвестной, не в полной мере использованы возможности современных высокочувствительных методов диагностики, в т.ч., тканевой доплер-эхокардиографии (Эхо-КГ).

Указанные обстоятельства свидетельствуют о необходимости более углубленного динамического исследования состояния системы кровообращения у перенесших ИКБ, особого внимания, в этой связи, заслуживает «новый» вариант заболевания, вызываемый *Borrelia miyamotoi*.

Цель исследования

Клинико-функциональная характеристика системы кровообращения у перенесших ИКБ, вызванный *B. burgdorferi sl* и *B. miyamotoi*, для обоснования мероприятий динамического наблюдения и лечения у реконвалесцентов заболевания.

Задачи исследования

1. В динамическом аспекте представить клиническую характеристику состояния сердечно-сосудистой системы у перенесших ИКБ, вызванный *B. burgdorferi sl* и *B. miyamotoi*;
2. С использованием современных диагностических подходов оценить характер и особенности сердечно-сосудистых нарушений у реконвалесцентов ИКБ;
3. Проанализировать взаимосвязь параметров состояния системы кровообращения, почек и системного воспаления у реконвалесцентов ИКБ;
4. Обосновать целесообразность и сроки динамического (диспансерного) наблюдения и лечения у перенесших ИКБ.

Научная новизна

Установлено, что «новый» боррелиоз, характеризуется более выраженными и стойкими, по сравнению с ИКБ, вызванным *B. burgdorferi sl*, изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы, развивающимися на фоне повышения маркеров воспаления и повреждения эндотелия.

Отмечено, что у 16,7% пациентов с заболеванием, вызванным *B. miyamotoi*, развивается миокардит, характеризующийся повышением уровня биомаркеров повреждения кардиомиоцитов, ускорением коронарного кровотока, снижением систолического интрамурального градиента, диастолической дисфункцией левого желудочка (ДДЛЖ) по I типу.

Впервые представлена клинико-патогенетическая характеристика АГ, формирующейся у перенесших заболевание.

Отмечено, что длительное «персистирование» сердечно-сосудистых дисфункций при «новом» клещевом боррелиозе обусловлено формированием

патологических кардиоренальных взаимосвязей и длительным персистированием системного воспаления.

Констатировано, что реконвалесценты ИКБ нуждаются в динамическом (диспансерном) наблюдении с участием кардиолога.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные результаты демонстрируют динамику патологических изменений системы кровообращения у перенесших ИКБ.

Представлено описание клинических особенностей ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*.

Практическому здравоохранению предложена научно-обоснованная программа диспансерного наблюдения за перенесшими ИКБ, включающая оптимальный алгоритм диагностических мероприятий. Предложен вариант фармакологической коррекции АГ у реконвалесцентов ИКБ.

Методология и методы исследования

Методологической основой для выполнения исследования послужил критический анализ работ отечественных и зарубежных авторов по изучаемой проблеме с последующей формулировкой цели и задач (целевых подсистем). Объектом исследования явились пациенты с ИКБ, вызванным *Borrelia burgdorferi sl* и *Borrelia miyamotoi*. Дизайн исследования предполагал динамический клинический анализ состояния системы кровообращения у реконвалесцентов ИКБ с использованием современных высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов диагностики. Полученные результаты систематизированы и изложены в главах собственных наблюдений. Сформулированы выводы, практические рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы.

Положения, выносимые на защиту

1. Период реконвалесценции ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, по сравнению с ИКБ, вызванным *B. burgdorferi sl*, характеризуется более выраженными и стойкими клиничко-эхокардиографическими изменениями системы кровообращения, признаками системной воспалительной реакции, а также – повышением альбуминурии.
2. У 16,7% заболевших ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, регистрируется миокардит, характеризующийся в течение первых двух месяцев возрастанием уровня МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК), снижением систолического интрамурального градиента, ускорением коронарного кровотока в передней нисходящей и верхушечной перфорантной коронарных артериях.
3. Период реконвалесценции заболеваний, вызванных *B. burgdorferi sl* и *B. miyamotoi*, характеризуется гипертензионной направленностью изменений гемодинамики и повышенной вариабельностью систолического АД (САД): у 18 % пациентов формируется АГ, ассоциированная с ДДЛЖ, повышенной мочевиной экскрецией альбумина и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

4. *Периндоприла аргинин* у перенесших ИКБ способствует эффективной коррекции АГ, снижению межвизитной вариабельности САД, уменьшению альбуминурии и системного воспаления.

Степень достоверности и апробация работы

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, основаны на изучении достаточного по объему клинического материала. В работе использованы современные диагностические подходы, полностью соответствующие поставленным задачам. Выводы аргументированы и закономерно следуют из проведенных исследований.

Результаты работы внедрены в практику Бюджетного учреждения здравоохранения Удмуртской Республики «Республиканская клиническая инфекционная больница» Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики. Издано информационное письмо для врачей-терапевтов, врачей общей практики «Иксодовые клещевые боррелиозы: ранняя диагностика, лечение, реабилитация» (Ижевск, 2014 г.). Разработаны методические рекомендации для студентов старших курсов «Возвратные лихорадки и болезнь Лайма» (Ижевск, 2013 г.).

В ходе работы над диссертацией предложены и запатентованы два изобретения – «Способ диагностики эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза» (патент на изобретение № 2490640) и «Способ определения инфицирования пациента вирусом клещевого энцефалита» (патент на изобретение № 2495428).

Материалы диссертации используются при чтении лекций и проведении практических занятий на кафедрах ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (кафедра поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП, кафедра инфекционных болезней и эпидемиологии).

Основные положения работы были доложены и обсуждены на IV межрегиональной конференции финно-угорских народов (Ижевск, 2010 г.); на межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 75-летию кафедры микробиологии ИГМА (Ижевск, 2010 г.), на межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Л.А. Лещинского, (Ижевск, 2011 г.), на XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Ижевск 2012 - 2013 г.), на XIII Международном Конгрессе по болезни Лайма и другим клещевым инфекциям (Бостон, США, 2013 г.), на Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» (Москва, 2013 г.), на V, VII, VIII, IX, XI Национальных конгрессах терапевтов (2010-2016 г.г.), на III Международном научном конгрессе «Проблемы и перспективы исследований в Америке и Евразии» (Буэнос-Айрес, Аргентина, 2014 г.), на XXIII межрегиональной конференции российского научного медицинского

общества терапевтов (Ижевск, 2016 г.), на I, V международном образовательном форуме «Российские дни сердца» (Москва, 2013, 2017 г.).

По материалам диссертации опубликовано 30 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных в перечне рецензируемых научных изданий ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично сформулированы идея и цель исследования, проведены все клинические и организованы лабораторные обследования, собран, статистически обработан и проанализирован фактический материал, результаты исследования внедрены в клиническую практику и учебный процесс.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 192 страницах, содержит 23 таблицы, 37 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 197 источников, из них 99 – на русском языке и 98 - на английском языке.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных пациентов и методы исследования

В период с 2010 по 2016 годы проведено клиническое наблюдение за 186 пациентами с диагнозом «Иксодовый клещевой боррелиоз». Работа выполнялась на кафедре поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» (зав. каф. - д.м.н., доцент Дударев М.В); отдельные разделы выполнены совместно с доцентом кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия», д.м.н. Сарксяном Д.С. (зав. каф. – к.м.н., доцент Малинин О.В.). У 103 заболевших в крови выявлена ДНК *B. miyamotoi*, остальные 83 пациента имели локализованную эритемную форму ИКБ. Всем пациентам назначалась стандартная антибактериальная терапия в первые 48 часов заболевания.

Для углубленной оценки состояния системы кровообращения у больных ИКБ была сформирована основная группа (82 пациента, средний возраст – $36,8 \pm 10,8$ лет), не имеющих в анамнезе и по данным анализа медицинской документации сердечно-сосудистой патологии, а также – заболеваний почек. В основную группу вошло 42 пациента с безэритемной формой ИКБ, вызванного *B. miyamotoi* (подгруппа 1) и 40 пациентов с диагнозом «ранняя локализованная эритемная форма ИКБ», вызванного *B. burgdorferi sl* (подгруппа 2). Направленное клинико-функциональное обследование пациентов проводилось на 1-3-й день пребывания в стационаре, сразу после выписки (10-14 день), через 1-3 месяца, 6 месяцев, а также – по прошествии 12 месяцев (в отдельных случаях – более 12 месяцев). В контрольную группу (практически здоровые лица) вошли 24 человека (18 мужчин и 6 женщин); средний возраст пациентов контрольной группы – $35,4 \pm 8,3$ года.

Оценка эффективности антигипертензивной терапии проведена у 15 пациентов основной группы (подгруппа «Периндоприл», средний возраст – $45,2 \pm 9,9$ года).

Сбор анамнеза и физическое исследование пациентов выполнялись в соответствии с принципами классической пропедевтики внутренних болезней. Измерение АД и диагностика АГ проводились согласно рекомендациям Российского медицинского общества по АГ и Всероссийского научного общества кардиологов (2010). Проводилась оценка межвизитной вариабельности АД (ВАД) (ВАД «от визита к визиту» (visit-to-visit variability)) как SD (стандартное отклонение среднего для средних значений САД и диастолического АД (ДАД)) или как коэффициент вариации (CV), равный SD/M , где M — среднее значение АД. [Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д., 2014].

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) выполнялось в 12 стандартных отведениях на аппарате «ЭКЗТ-02 «АКСИОН»» (Россия).

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось на аппарате «МЭКГ-НС-02», произведенного ООО «ДМС Передовые технологии» (Россия).

Эхокардиографическое исследование производили на аппарате экспертного класса General Electric Vivid 7 (США), датчиком с дозированной решеткой частотой 3 МГц по стандартной методике, рекомендованной американской и европейской ассоциацией кардиологов (2008 г.). Эхо-КГ выполнялась в М- и В-режимах с применением импульсно-волнового и цветного доплера.

В динамике (на 1-3 день госпитализации, через 2 месяца, через 12 месяцев) в утренней порции мочи оценивали уровень креатинина, протеинурии и альбуминурии. Рассчитывалось отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней моче; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по креатинину, а также – цистатину С определялась с использованием формулы СКД-ЕРІ.

Уровень С-реактивного белка (hs-СРБ) определялся высокочувствительным турбодиметрическим методом на анализаторе Clima MC-15 с использованием набора фирмы DiaSys (Германия).

Сывороточный уровень биомаркеров повреждения миокарда оценивался и с использованием иммунохроматографической тест-системы «Трехкомпонентный Кардиотест «ИммунТех» для определения миоглобина (Myo), изофермента МВ-фракции креатинкиназы (МВ-КК) и сердечного тропонина I (сTnI) (ЗАО «АО Юнимед» г. Москва).

Статистические методы исследования. Статистический анализ выполнялся с использованием программы Microsoft®Excel 2010 и «Statistica 6.1».

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Клинические проявления заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, существенно отличаются от «классического» ИКБ, ассоциированного с *B. burgdorferi sl* (табл. 1). Если ранним специфическим проявлением ИКБ, вызванного *B. burgdorferi sl*, является эритема в месте присасывания клеща, то при т.н. «новом» клещевом боррелиозе клиническую картину периода разгара определяют

фебрильная лихорадка, признаки интоксикации, а также симптомы, указывающие на возможное вовлечение в патологический процесс легких, сердца, печени, почек. У 8 из 103 поступивших в РКИБ больных с ИКБ, вызванным *V. miyamotoi*, лихорадка носила рецидивирующий характер.

Таблица 1

Частота и продолжительность клинических симптомов у перенесших ИКБ

Клинические симптомы	ИКБ, вызванный <i>V. miyamotoi</i> (частота, %) (n=103)	ИКБ, вызванный <i>V. burgdorferi</i> (частота, %) (n=83)	Уровень значимости различия между группами	ИКБ, вызванный <i>V. miyamotoi</i> (продолжительность, дни) (n=103)	ИКБ, вызванный <i>V. burgdorferi</i> (продолжительность, дни) (n=83)	Уровень значимости различия между группами
Эритема в месте присасывания клеща	1	100	< 0,001		3,6 ± 1,2 *	
Температура тела > 38°C	100	16	<0,001	3,9 ± 1,0	2,0 ± 1,1	0,001
Озноб	100	21	<0,001	2,1 ± 0,6	1,1 ± 0,4	<0,001
Потливость	100	21	<0,001	1,7 ± 0,5	1,0	0,001
Головная боль	100	32	<0,001	2,0 ± 0,8	1,3 ± 0,6	0,001
Головокружение	90	5	<0,001	1,6 ± 0,8	1,0	0,5
Слабость	100	55	<0,001	3,0 ± 0,9	1,9 ± 1,1	<0,001
Боли (болезненность) в животе	20	8	0,14	1,1 ± 1,3	1,3 ± 0,6	0,4
Ощущение сухости во рту	82	13	<0,001	1,4 ± 0,5	1,2 ± 0,5	0,4
Желтушное окрашивание кожи	7	0	0,09	2,6 ± 0,9		
Инъекции сосудов склер	49	0	<0,001	1,5 ± 0,5		

Обложенный язык	60	11	<0,001	1,9 ± 0,7	2,0 ± 0,8	1
Аускультативные изменения в легких	20	0	0,004	1,2 ± 0,4		
Тошнота	66	8	<0,001	1,6 ± 0,6	1,3 ± 0,6	0,6
Рвота	32	3	<0,001	1,5 ± 0,6	1,0	1
Ригидность мышц затылка	10	0	0,07	2,0 ± 0,7		
Положительный симптом Кернига и/или Брудзинского	4	0	0,5	2,0 ± 0,0		
Положительная проба «щипка»	10	0	0,07	1,3 ± 0,3		
Носовое кровотечение	4	0	0,5	1,0		
Региональный лимфаденит	20	29	0,45	4,4 ± 2,5	3,1 ± 1,4	0,2

Примечание: * Указано среднее значение ± стандартное отклонение

Характерными клиническими проявлениями ИКБ являются кардиалгия, одышка, сердцебиение, глухость I тона и систолический шум на верхушке или в прекардиальной области (табл. 2), чаще регистрируемые у больных боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi*; указанные симптомы могут свидетельствовать о поражении миокарда. По прошествии 14 дней положительная клиническая динамика отмечена, главным образом, в группе «классического» боррелиоза, где упомянутая симптоматика фиксировалась в 3 раза реже, чем в подгруппе боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* ($\chi^2=4,50$; $p<0,05$). Указанные различия между сравниваемыми подгруппами сохранялись и в более поздние периоды наблюдения (через 2 и 12 месяцев). Отметим, что т.н. «относительная брадикардия», характерная для ряда инфекционных заболеваний, регистрировалась, по данным первого обследования, в 7 раз чаще при клещевом боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi* ($\chi^2=11,76$; $p<0,05$).

Таблица 2

Частота регистрации клинических проявлений, характерных для патологии сердца (абс. число / % от общего числа)

Клинические симптомы	ИКБ, вызванный <i>B. miyamotoi</i>				ИКБ, вызванный <i>B. burgdorferi sl</i>			
	На 1-3 день госпитализации (n = 42)	Через 10-14 дней (n=42)	Через 2 мес (n=42)	Через 12 мес (n=42)	На 1-3 день госпитализации (n=40)	Через 10-14 дней (n=40)	Через 2 мес (n=40)	Через 12 мес (n=40)
Кардиалгия	14 (33,3%)	12 (28,6%)**	12 (28,6%)** *	6 (14,3%)	11 (27,5%)	4 (10%)	4 (10%)	2 (5%)
Одышка	9 (21,4%)	7 (16,6%)	5 (11,9%)	4 (9,5%)	5 (12,5%)	3 (7,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)
Тахикардия	18 (42,9%)*	5 (11,9%)	5 (11,9%)	4 (9,5%)	3 (7,5%)	3 (7,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)
Акроцианоз	8 (19%)	4 (9,5%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)	3 (7,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	0
Пастозность голеней	8 (19%)	4 (9,5%)	2 (4,8%)	1 (2,4%)	3 (7,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	0
Брадикардия относит.	15 (35,7%)*	0	0	0	2 (5%)	0	0	0
Смещение левой границы сердца кнаружи	8 (19%)	1 (2,4%)	1 (2,4%)	0	3 (7,5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)	0
Глухость I тона на верхушке	8 (19%)	5 (11,9%)	4 (9,5%)	2 (4,8%)	3 (7,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Систолический шум на верхушке или в	8 (19%)	5 (11,9%)	4 (9,5%)	1 (2,4%)	3 (7,5%)	2 (5%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)

прекардиальной области								
-----------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--

Примечание: * – достоверность различий между подгруппами (в период наблюдения на 1-3 день) ($p < 0,05$)

** - достоверность различий между подгруппами (в период наблюдения на 10-14 день) ($p < 0,05$)

*** - достоверность различий между подгруппами (в период наблюдения через 2 мес) ($p < 0,05$)

По данным нашего исследования у реконвалесцентов ИКБ (ранее – нормотоников) зафиксирована тенденция к повышению АД (табл. 3). Прогностически значимое увеличение межвизитной ВАД (по САД более 4,8 мм рт.ст.), свидетельствующее о повышенной «прессорной готовности» системы кровообращения, регистрировалось в 2 раза чаще при заболевании, вызванном *B. miyamotoi* (у 32,5% и 66,6% пациентов соответственно). У 17,5% пациентов, перенесших заболевание, вызванное *B. burgdorferi sl*, и у 19% реконвалесцентов ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, повышение АД было стабильным, в связи с чем мы констатировали у них формирование АГ.

Таблица 3

Динамика артериального давления у перенесших ИКБ

Показатель	Здоровые n=24	ИКБ				
		На 1-3 день госпитализации (n = 82)	На 14-й день (n = 82)	Через 1 месяц (n = 82)	Через 2 месяца (n = 82)	Через 3 месяца (n = 82)
САД, мм рт. ст.	113,1±10,2 0	119,45±1 1,33 *	122,80±1 0,75*	122,62±10, 78*	121,82±12, 43*	122,86±11, 76*
ДАД, мм рт. ст.	72,1±7,06	76,34±6, 71 *	77,38±5, 04*	77,74±6,14 *	75,43±5,78	77,01±5,92 *

Примечание: * - межгрупповые различия (в сравнении со здоровыми) (p<0,05)

Наиболее характерными проявлениями электрической нестабильности сердца у перенесших ИКБ явились: изменения конечной части желудочкового комплекса, синусовая тахикардия и нарушение проводимости. В дебюте заболевания у 8,1% больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, регистрировались признаки нарушения реполяризации желудочков (уплощение или инверсия зубца Т), сохранявшиеся через 2 месяца у 3,6% пациентов. Лишь к 12 месяцу зафиксировано восстановление исходно нарушенной у 21,6% реконвалесцентов ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, проводимости по правой ножке пучка Гиса.

Только при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, отмечены эпизоды суправентрикулярной экстрасистолии (100 в сутки): на 1-3 день – в 11, 7% случаев, через 2 месяца – в 12,5%.

По данным Эхо-КГ фракция изгнания и объем ЛЖ у всех пациентов были в пределах нормы. Вместе с тем, у обследованных зафиксированы признаки ДДЛЖ по I типу (снижение трансмитрального градиента, снижение раннего диастолического наполнения и компенсаторное увеличение наполнения в фазу предсердной систолы). По прошествии 2 месяцев указанные признаки отмечались у 45,4% перенесших «классический» боррелиоз и у 27,3% реконвалесцентов ИКБ, вызванного *B.*

miyamotoi. Более того, и через 12 месяцев признаки нарушенной релаксации ЛЖ выявлены почти у половины обследованных, что свидетельствует о стойкости указанного нарушения.

Современные ультразвуковые технологии (трансторакальная визуализация коронарных артерий, оценка интрамурального градиента) позволяют выявить самые ранние признаки дисфункции миокарда. Как следует из таблицы 4 при заболевании, вызванном *B. miyamotoi*, значения максимальной скорости кровотока в дистальном сегменте передней нисходящей артерии (ПНА) превышали таковые у здоровых ($p>0,05$), а также – пациентов, перенесших ИКБ, вызванный *B. burgdorferi sl* ($p>0,05$). Скорость диастолического кровотока в верхушечной перфорантной артерии (ПА) во все периоды наблюдения у больных клещевым боррелиозом была выше, по сравнению со здоровыми, при этом, в подгруппе перенесших ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, исследуемые значения, опять же, превышали таковые в подгруппе сравнения. Возможными причинами указанных изменений может являться повышение сосудистого сопротивления за счет развития воспаления в интимае, а также – эндотелиальная дисфункция (ЭД); указанное предположение иллюстрируют корреляции уровня альбуминурии с максимальной скоростью кровотока в ПНА ($r=0,64$, $p<0,05$) и ПА ($r=0,79$, $p<0,05$) у реконвалесцентов ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*.

Таблица 4

Эхокардиографические параметры кровоснабжения миокарда у обследованных пациентов

Показатели	ИКБ, вызванный <i>B. miyamotoi</i> (n=35)			ИКБ, вызванный <i>B. burgdorferi sl</i> (n=35)			Здоровые (n=15)
	1-3 день	2 мес	12 мес	1-3 день	2 мес	12 мес	
ПНА dist V _{макс} , см/с	22,0 [19,5; 29,0]	22,0 [19,5; 25,0]	25,0 [19,5; 26,5]	18,5 [18,0; 20,0]	20,0 [19,0; 21,0]	21,0 [16,5; 23,0]	18,5 [16,25; 25,5]
Perforant (ПА) V _{макс} , см/с	29,0 [24,0; 33,5]*	29,0 [24,5; 31,5]*	24,0 [21,0; 28,0]	26,0 [23,5; 32,7]	27,0 [24,5; 30,0]	26,0 [23,2; 28,5]	25,0 [22,5; 26,75]

Примечание: сравнение с группой здоровых лиц

*– тенденция к различию между сравниваемой подгруппой и здоровыми ($0,05<p<0,1$)

Изменение коронарного кровотока может, в свою очередь, являться одной из причин ДДЛЖ; в известной степени, указанное предположение подтверждается корреляциями между площадью сечения ПНА с VE/VA (отношение пиковой скорости поздне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость А) к пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость Е)) ($r = 0,80$; $p<0,05$), DTE (время замедления раннего диастолического трансмитрального потока) ($r = - 0,71$, $p<0,05$), а

также – максимальной диастолической скоростью в верхушечной ПА и скоростью А ($r = 0,80$, $p < 0,05$). У реконвалесцентов «нового» боррелиоза скорость кровотока в ПНА коррелировала с уровнем САД ($r = 0,71$; $p < 0,05$), в группе сравнения зафиксированы корреляции площади сечения в ПНА с уровнем САД и ($r = -0,71$, $p < 0,05$) и ДАД ($r = -0,70$, $p < 0,05$), что может быть обусловлено дефектом регуляции тонуса коронарных сосудов в ответ на повышение АД и, опять же, вести к повышению «жесткости» миокарда [Дзяк Г.В. и соавт., 2014].

Нами впервые при данном заболевании проведена оценка интрамурального (миокардиального) градиента (таблица 5).

Систолический интрамуральный градиент у перенесших ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, в течение двух месяцев был ниже такового в группе сравнения, что указывает на преходящее нарушение региональной сократимости миокарда.

Таблица 5

Параметры интрамурального градиента миокарда у перенесших ИКБ

Показатели	ИКБ, вызванный <i>B. miyamotoi</i> (n=35)			ИКБ, вызванный <i>B. burgdorferi sl</i> (n=35)			Здоровые (n=15)
	1-3 день	2 мес	12 мес	1-3 день	2 мес	12 мес	
MVG sis c⁻¹	1,86[1,63;2,22]*	1,75[1,39;2,18]*	2,04[1,50;2,22]	2,28[1,77;2,47]	1,86[1,53;1,92]	2,3[1,66;3,42]	2,48[1,6;3,4]

Примечание: *– достоверность различий между сравниваемыми подгруппами пациентов перенесших ИКБ, вызванный *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi sl* ($p < 0,05$)

**– достоверность различий между сравниваемой группой и здоровыми ($p < 0,05$)

Описанные выше изменения, сохранялись на фоне устойчивого повышения (в границах умеренной выраженности) сывороточного уровня СРБ у больных ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*: даже по прошествии 12 месяцев наблюдения небольшое увеличение показателя регистрировалось более чем у четверти пациентов. Указанное обстоятельство заслуживает внимания в связи с имеющимися доказательствами ассоциации повышения уровня СРБ с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений [Cook N.R., 2006, Ridker P.M., 2014, 2017]. На возможный «вклад» системного воспаления в «персистирование» дисфункций системы кровообращения у реконвалесцентов клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, могут указывать корреляции между уровнем СРБ и скоростью Е ($r = 0,69$, $p < 0,05$), а также – VE/VA ($r = 0,64$, $p < 0,05$).

Как свидетельствуют проведенные ранее исследования, в остром и подостром периодах ИКБ боррелии локализуются преимущественно в эндотелии сосудов и лишь в дальнейшем перемещаются в клетки органов: кардиомиоциты, гепатоциты, астроциты [Comstock L.E., 1989, Girschick H.J., 1996, Krause A, 1994, Moriarty T.J., 2008, Tylemska – Werzbanowska S., 1996]. По нашим данным, достаточно стойким проявлением периода

реконвалесценции ИКБ является повышение альбуминурии, что свидетельствует о генерализованной дисфункции эндотелия [Мухин Н.А., 2007, Шишкин А.Н., 2008, Стахова Т.Ю., 2014]. Указанное нарушение регистрируется и характеризуется стойкостью при обоих вариантах заболевания: на 1-3 день, через 2 месяца и по прошествии года у больных «новым» боррелиозом и в группе сравнения в 40,9%, 27,2%, 27,2% и 36,8%, 26,3%, 26,3% соответственно. Корреляция между ДАД и альбуминурией ($r = 0,50, p < 0,05$) у перенесших ИКБ позволяют рассматривать ЭД как один из возможных механизмов формирования АГ. Уровень альбуминурии у больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, коррелировал со скоростью кровотока в ПНА ($r=0,64, p < 0,05$) и в ПА ($r=0,79, p < 0,05$), что может подтверждать уже упоминавшееся предположение о роли ЭД в зафиксированных нарушениях коронарного кровотока.

Исследование биомаркеров повреждения миокарда показало значимое повышение МВ-КК и Муо в первые дни заболевания у 7 больных (16,7%) ИКБ, вызванным *B. miyamotoi* (через 2 месяца частота гиперферментемии снизилась до 2,4%). Установлена сопряженность повышения МВ-КК с выявлением кардиалгии ($r=0,81, p < 0,05$), тахикардии ($r=0,64, p < 0,05$), одышки ($r=0,41, p < 0,05$), глухости I тона сердца ($r=0,56, p < 0,05$) и систолического шума ($r=0,64, p < 0,05$). Согласно диагностическими критериями Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (1980, 1988) и Европейским рекомендациям (2013), у 16,7% заболевших клещевым боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi*, можно констатировать развитие миокардита. Известно, что при ряде острых инфекционных заболеваний развивается нетяжелый миокардит, который часто остается нераспознанным [Моисеев В.С., 2013]. Эхокардиографически миокардит у пациентов характеризовался снижением систолического интрамурального градиента, ДДЛЖ по I типу, а также – ускорением коронарного кровотока в ПНА и ПА. В группе пациентов с миокардитом отмечались признаки нарушения реполяризации желудочков, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, а также – суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы. Особо отметим, что у 2-х больных на первой неделе заболевания регистрировались эпизоды безболевого ишемии миокарда (до 3-х эпизодов в сутки суммарной продолжительностью до 6 минут), не выявлявшиеся при повторном обследовании через 2 месяца что, по-видимому, обусловлено воспалительными изменениями миокарда и коронарных артерий. Миокардит характеризовался значимым увеличением сывороточной концентрации СРБ (более 5 мг/л), сохранявшимся в течение 2-х месяцев.

Сопряженность сердечно-сосудистых и почечных дисфункций у больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, иллюстрируют корреляции СКФ со скоростью А ($r=-0,67, p < 0,05$) и со скоростью кровотока в верхушечной ПА ($r=-0,72, p < 0,05$), уровня цистатина С – с площадью сечения ПНА ($r= -0,83, p < 0,05$); у перенесших «классический» боррелиоз СКФ коррелировала с VE/VA ($r = 0,64; p < 0,05$) и с DTE ($r = - 0,76; p < 0,05$).

У перенесших клещевой боррелиоз проведена оценка антигипертензивной терапии препаратом «престариум А». Препарат назначался 15 пациентам, у которых на протяжении 3 месяцев от начала наблюдения зафиксировано стойкое повышение АД в пределах АГ 1 степени, в начальной дозе 5 мг 1 раз в день (у двух пациентов

потребовалось увеличение дозы до 10 мг). Исследование показало, что монотерапия препаратом в суточной дозе 5-10 мг позволяет эффективно контролировать уровень АД в границах целевых значений. Кроме того, под влиянием терапии произошло снижение А/Кр (с 2,85[2,41-3,27] мг/моль до 2,17[1,81-2,35] мг/моль; $p < 0,05$), а также – сывороточного СРБ (с 3,26[1,81-4,72] мг/л до 0,78[0,30-1,12] мг/л; $p < 0,05$).

Обобщая полученные результаты исследования, можно констатировать, что для ИКБ характерны клинические симптомы и функциональные нарушения, свидетельствующие о дисфункции сердечно-сосудистой системы. У перенесших клещевой боррелиоз возможно формирование АГ ассоциированной с ДДЛЖ, повышенной мочевого экскрецией альбумина и сниженной клубочковой фильтрации. ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, характеризуется клиническими, функциональными и лабораторными признаками поражения сердечной мышцы, которые не наблюдаются при ИКБ, вызванном *B. burgdorferi sl.* Период реконвалесценции «нового» варианта боррелиоза характеризуется длительным повышением маркеров системного воспаления и снижением систолического интрамурального градиента миокарда. Полученные результаты подчеркивают необходимость диспансерного наблюдения за пациентами.

ВЫВОДЫ

1. У заболевших ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, чаще, чем при эритемной форме боррелиоза, отмечаются клинические (кардиалгия, глухость I тона, систолический шум на верхушке), электрокардиографические (нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, суправентрикулярная экстрасистолия) и эхокардиографические (снижение систолического интрамурального градиента, увеличение скорости кровотока в ПНА и ПА) проявления дисфункции системы кровообращения.
2. У 16,7% реконвалесцентов ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, регистрируется миокардит, характеризующийся в течение первых двух месяцев возрастанием уровня МВ-КК, снижением систолического интрамурального градиента, ускорением кровотока в ПНА и ПА.
3. Период реконвалесценции заболеваний, вызванных *B. burgdorferi sl* и *B. miyamotoi*, характеризуется гипертензионной направленностью изменений центральной гемодинамики и повышенной вариабельностью САД; у 18 % формируется АГ, ассоциированная с ДДЛЖ, повышенной альбуминурией и сниженной СКФ.
4. Продолжительность сердечно-сосудистых нарушений при клещевом боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi*, обусловлена длительно «персистирующим» системным воспалением и формированием патологических кардиоренальных взаимосвязей.
5. *Периндоприла аргинин* у перенесших ИКБ способствует эффективной коррекции АГ, снижению межвизитной ВАД и альбуминурии, уменьшению системного воспаления.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Реконвалесценты эритемной формы клещевого боррелиоза и клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, нуждаются в динамическом (не менее 1 года) наблюдении у терапевта, предусматривающем контроль АД и ЭКГ.
2. У перенесших клещевой боррелиоз, вызванный *B. miyamotoi*, в перечень обязательных исследований на постгоспитальном этапе следует включить

определение СРБ, сывороточной активности МВ-КК, а также – проведение Эхо-КГ; при выявлении миокардита тактику дальнейшего ведения пациентов должен определять кардиолог.

3. При регистрации у перенесших ИКБ АГ и принятии решения о целесообразности антигипертензивной терапии оправдано стартовое назначение препарата периндоприла аргинин в дозе 5-10 мг 1 раз в сутки.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Представляется актуальным оценить влияние перенесенного клещевого боррелиоза на течение уже имеющейся у пациента патологии системы кровообращения (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность).

2. Целесообразно глубокое направленное изучение влияния боррелиозной инфекции на состояние сосудистого эндотелия, характер прогрессирования атеросклеротического процесса и развитие его осложнений.

3. Важно провести всестороннюю динамическую оценку состояния почек у пациентов, перенесших клещевой боррелиоз (в зависимости от варианта возбудителя, наличия предшествовавшей патологии).

4. Требуется разработка и широкое внедрение в практику новых доступных методов лабораторной диагностики (ПЦР-РРВ) ИКБ, вызванного *B.miyamotoi*, что будет способствовать раннему выявлению заболевания, своевременному назначению этиотропной терапии и последующему «включению» реконвалесцентов в систему динамического (диспансерного) наблюдения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

ВАД - вариабельность артериального давления

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДДЛЖ - диастолическая дисфункция левого желудочка

ИКБ - иксодовый клещевой боррелиоз

ЛЖ – левый желудочек

МВ-КК - МВ-фракция креатинкиназы

ПА - перфорантная артерия

ПНА - передняя нисходящая коронарная артерия

САД - систолическое артериальное давление

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ЭД - эндотелиальная дисфункция

ЭКГ - электрокардиография

Эхо-КГ – эхокардиография

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ И ПАТЕНТОВ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Малинин О.В. Боррелиоз *miyamotoi*: эпидемиология, клинические особенности и диагностика / О.В. Малинин, М.В. Дударев, Г.К. Кустарников, И.И. Дьяченко, Д.С. Сарксян, С.В. Эшмаков, И.Е. Малинин, Л.И. Халитова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2010. - № 3. - С. 42-43.
2. Малинин О.В. Прогнозирование исходов при иксодовом клещевом боррелиозе / О.В. Малинин, М.В. Дударев, Г.К. Кустарников, И.И. Дьяченко, Д.С. Сарксян, С.В. Эшмаков, И.Е. Малинин, Л.И. Халитова, В.И. Шахов // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. - 2010. - № 4. - С. 57-59.
3. Сарксян Д.С. Миокардиты и другие формы поражения миокарда при иксодовом клещевом боррелиозе / Д.С. Сарксян, О.В. Малинин, М.В. Дударев, И.И. Дьяченко, И.Е. Малинин, В.И. Шахов, Л.И. Халитова // Бактериологическая служба в Удмуртии: итоги и перспективы (материалы межрегиональной научно-практической конференции) Ижевск, 2010г. С. 69-70.
4. Сарксян Д.С. Клещевые боррелиозы: состояние проблемы в Удмуртии / Д.С. Сарксян, О.В. Малинин, М.В. Дударев, И.И. Дьяченко, И.Е. Малинин, Л.И. Халитова, В.И. Шахов // Бактериологическая служба в Удмуртии: итоги и перспективы (материалы межрегиональной научно-практической конференции) Ижевск, 2010г. С. 70-73.
5. Халитова Л.И. Клинические особенности раннего периода иксодового клещевого боррелиоза в Удмуртской республике / Л.И. Халитова, М.В. Дударев, Д.С. Сарксян // Сборник материалов V Национального конгресса терапевтов. - Москва. - 2010. - С. 240.
6. Халитова Л.И. Кардиологические аспекты раннего иксодового клещевого боррелиоза в Удмуртской Республике в зависимости от видовой принадлежности возбудителя / Л.И. Халитова, М.В. Дударев, Д.С. Сарксян // Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня рождения профессора Л.А. Лещинского. – Ижевск. - 2011г. - С.191-192.
7. Сарксян Д.С. Исследование биоптата кожи методом полимеразной цепной реакции при иксодовом клещевом боррелиозе / Д.С. Сарксян, О.В. Малинин, М.В. Дударев, В.И. Шахов, И.Е. Малинин, Л.И. Багаутдинова // Инфекционные болезни. 2012г. Т.10. Приложение №1, С. 335.
8. Сарксян Д.С. Характеристика поражения почек при заболевании, вызванном *B. miyamotoi* / Д.С. Сарксян, О.В. Малинин, М.В. Дударев, В.И. Шахов, И.Е. Малинин, Л.И. Багаутдинова // Инфекционные болезни. 2012г. Т.10. Приложение №1, С. 335.
9. Сарксян Д.С. Состояние сократительной функции сердца при иксодовом клещевом боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi* / Д.С. Сарксян, О.В. Малинин, М.В. Дударев, В.И. Шахов, И.Е. Малинин, Л.И. Багаутдинова // Инфекционные болезни. 2012г. Т.10. Приложение №1, С. 336.
10. Багаутдинова Л.И. Клинико-функциональное состояние системы кровообращения у больных клещевым боррелиозом, вызванным *Borrelia miyamotoi* и *Borrelia burgdorferi sensu lato* / Л.И. Багаутдинова, М.В. Дударев, Д.С. Сарксян, И.Е. Малинин // Труды ИГМА. - 2012. - Том 50. - С. 88- 92.

11. Сарксян Д.С. Патогенез поражения сердца при заболевании, вызванном *Borrelia miyamotoi* / Д.С. Сарксян, О.В. Малинин, М.В. Дударев, Г.К. Кустарников, И.Е. Малинин, Л.И. Халитова, В.И. Шахов // Труды ИГМА. - 2012. – Т. 50. - С. 136 – 140.
12. Малинин И.Е. Некоторые кардиологические аспекты клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi sensu lato* / И.Е. Малинин, Л.И. Багаутдинова, М.В. Дударев, Д.С. Сарксян // Практическая медицина. - 2012. - № 4. - С. 34-38.
13. Сарксян Д.С. Клинические особенности «нового» клещевого боррелиоза, вызываемого *B. miyamotoi* / Д.С. Сарксян, А.Е. Платонов, Л.С. Карань, И.Е. Малинин, Л.И. Халитова, В.И. Шахов, М.В. Дударев, О.В. Малинин, В.В. Малеев // Терапевтический архив. - 2012. - № 11. - С. 38-46.
14. Багаутдинова Л.И. К характеристике состояния сердечно-сосудистой системы у больных клещевым боррелиозом / Л.И. Багаутдинова, М.В. Дударев, А.В. Мельников // Российский кардиологический журнал. – 2013. - №2. -Приложение №2. - С. 24.
15. Сарксян Д.С. Клинические формы заболевания, вызванного *B. miyamotoi* / Д.С. Сарксян, В.В. Малеев, А.Е. Платонов, Л.С. Карань, О.В. Малинин, М.В. Дударев, Л.И. Халитова, И.Е. Малинин, Д.И. Борисов // Инфекционные болезни. 2013г. Т.11. Приложение №1, С. 355- 356
16. Сарксян Д.С. Рецидивирующее течение заболевания, вызванного *B. miyamotoi* / Д.С. Сарксян, В.В. Малеев, А.Е. Платонов, Л.С. Карань, О.В. Малинин, М.В. Дударев, Л.И. Халитова, И.Е. Малинин, Д.И. Борисов // Инфекционные болезни. 2013г. Т.11. Приложение №1, С. 356.
17. Сарксян Д.С. Реакция обострения Яриша - Герксгеймера при заболевании, вызванном *B. miyamotoi* / Д.С. Сарксян, В.В. Малеев, А.Е. Платонов, Л.С. Карань, О.В. Малинин, Г.К. Кустарников, М.В. Дударев, Л.И. Халитова, И.Е. Малинин // Инфекционные болезни. 2013г. Т.11. Приложение №1, С. 356-357.
18. Багаутдинова Л.И. Кардиоренальные дисфункции и системное воспаление у больных клещевым боррелиозом / Л.И. Багаутдинова // Современные аспекты медицины и биологии (материалы XIII научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием) Ижевск. – 2013. - С. 203-204.
19. Багаутдинова Л.И. Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого *Borrelia miyamotoi* / Л.И. Багаутдинова, Д.С. Сарксян, М.В. Дударев, О.В. Малинин, Г.К. Кустарников, В.И. Шахов, И.Е. Малинин // Практическая медицина. - 2013. - №5. - С. 125-130.
20. Сарксян Д.С. Боррелиоз *miyamotoi* – «новая» клещевая инфекция / Д.С. Сарксян, М.В. Дударев, И.И. Дьяченко, И.Е. Малинин, В.И. Шахов, Л.И. Халитова, Д.И. Борисов // Труды ИГМА. - 2013. – Т. 51- С. 87-88.
21. Багаутдинова Л.И. Клинико-функциональные особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных иксодовым клещевым боррелиозом / Л.И. Багаутдинова, М.В. Дударев // Профилактическая медицина. – 2013. - Т. 16 - №2. - С. 13.
22. Багаутдинова Л.И. Характеристика состояния сердечно-сосудистой системы и почек у больных иксодовым клещевым боррелиозом / Л.И. Багаутдинова, М.В. Дударев

// Сборник материалов VIII Национального конгресса терапевтов. – Москва. - 2013. – С. 28-29.

23. Багаутдинова Л.И. Кардиальная дисфункция при иксодовом клещевом боррелиозе / Л.И. Багаутдинова, М.В. Дударев // Современные аспекты медицины и биологии (материалы XIV межвузовской научно-практической конференции молодых ученых и студентов) Ижевск. – 2014. - С. 272-273.

24. Сарксян Д.С. Диагностическое значение содержания цистатина С в сыворотке при иксодовом клещевом боррелиозе, вызванном *Borrelia miyamotoi* / Д.С. Сарксян, О.В. Малинин, М.В. Дударев, Л.И. Халитова, В.Г. Иванов, Г.М. Иванова, Н.И. Булатова // Практическая медицина. - 2014. - №7 - С. 64-67.

25. Багаутдинова Л.И. Состояние сердца у перенесших иксодовый клещевой боррелиоз / Л.И. Багаутдинова, М.В. Дударев // Сборник материалов IX Национального конгресса терапевтов. - Москва. - 2014. – С. 20-21.

26. Багаутдинова Л.И. Особенности клинико-функционального состояния сердца при иксодовом клещевом боррелиозе / Л.И. Багаутдинова, М.В. Дударев, С.В. Елисеева // Сборник научных трудов БУЗ УР «ГКБ№6 МЗ УР» - 75 лет. – Ижевск. - 2014. - С. 22-23.

27. Denis Sarksyian. Recurrent (return) for a disease caused by *Borrelia miyamotoi* Proceedings of the III International Academic Congress “Problems and Prospects of Research in the Americas and Eurasia” (Buenos Aires, Argentina, 3-5 December 2014; 248-56) Denis Sarksyian, Oleg Malinin, Mikhail Dudarev, Igor Reverchuk, Lily Khalitova, Ek. Gordygina.

28. Багаутдинова Л.И. Катамнез больных иксодовыми клещевыми боррелиозами, вызванными *Borrelia miyamotoi* или *Borrelia burgdorferi sensu lato* / Л.И. Багаутдинова, А.Е. Платонов, Д.С. Сарксян, О.В. Стуколова, Г.А. Шипулин, В.В. Малеев, М.В. Дударев // Терапевтический архив. - 2016. - № 11. - С. 43- 54.

29. Багаутдинова Л.И. Клинические и эхокардиографические аспекты последствий иксодового клещевого боррелиоза/ Л.И. Багаутдинова, М.В. Дударев // Сборник материалов XI Национального конгресса терапевтов. – Москва. - 2016. – С. 14-15.

30. Багаутдинова Л.И. К характеристике кардиологических последствий иксодового клещевого боррелиоза / Л.И. Багаутдинова, М.В. Дударев // Сборник материалов образовательного форума «Российские дни сердца» 2017. - С. 95.

31. Способ диагностики эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза. / Малеев В.В., Платонов А.Е., Карань Л.С., Малинин О.В., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Малинин И.Е., Шахов В.И, Халитова Л.И. // Патент №2490640. 2012г.

32. Способ определения инфицированности пациента вирусом клещевого энцефалита. / Малеев В.В., Платонов А.Е., Карань Л.С., Малинин О.В., Дударев М.В., Сарксян Д.С., Малинин И.Е., Шахов В.И, Халитова Л.И. // Патент № 2495428. 2012г.