

<https://doi.org/10.34883/PI.2024.13.2.050>
УДК 616.98:616.36



Лукашик С.П.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Печеночные проявления клещевых заболеваний

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 30.04.2024

Принята: 17.06.2024

Контакты: svetlanalukashik@mail.ru

Резюме

Симптомы, характеризующие поражение печени, могут быть важными признаками в диагностике клещевых заболеваний, встречающихся в разных странах. В статье рассматриваются клинические и лабораторные особенности, которые могут быть полезны для установления правильного диагноза. Врачи, консультирующие пациентов, проживающих или путешествующих в эндемичных районах, с синдромом лихорадки и признаками поражения печени, должны помнить о клещевых инфекциях, особенно при указании пациентами на укус клеща. При раннем выявлении многие из этих потенциально опасных заболеваний можно вылечить, тем самым избежать прогрессирования процесса и смерти пациентов.

Ключевые слова: клещевые инфекции, печеночные проявления

Lukashik S.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Liver Manifestations of Tick-Borne Diseases

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 30.04.2024

Accepted: 17.06.2024

Contacts: svetlanalukashik@mail.ru

Abstract

Symptoms characterizing liver damage may provide important clues for the diagnosis of tick-borne diseases found in different countries. The article also analyzes clinical and laboratory features that may be useful for diagnostics. Physicians advising patients ill or referring endemic diseases with febrile syndrome and liver injury should be aware of tick-borne infections, especially when referring patients to a tick bite. When studied, many of these complex diseases can be treated, avoiding severe illness and death.

Keywords: tick-borne infections, liver manifestations

■ ВВЕДЕНИЕ

В обзоре основное внимание уделяется характерным печеночным проявлениям и патогенетическим механизмам, связанным с клещевыми заболеваниями, с целью помощи врачам-специалистам в сложных диагностических случаях.

■ БОЛЕЗНЬ ЛАЙМА

Болезнь Лайма – распространенная трансмиссивная инфекция, которая чаще всего вызывается одним из трех патогенных видов спирохет комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*. В Европе и Азии встречаются *B. burgdorferi*, *B. afzelii* и *B. garinii*. В США основным возбудителем заболевания является *B. burgdorferi* [1]. Боррелии передаются человеку и другим позвоночным-хозяевам через укусы инфицированных клещей *Ixodes spp.*, в Европе в основном через укусы *Ixodes ricinus* [1].

Клинические признаки болезни Лайма варьируют в зависимости от стадии [1]. Поражение печени не является классическим проявлением заболевания [2]. О ее вовлечении в патологический процесс чаще свидетельствует повышение уровней аминотрансфераз. Признак встречается у пациентов на ранней диссеминированной стадии болезни, реже при появлении мигрирующей эритемы (66% и 34% соответственно, $p=0,002$) [3]. По данным литературы, одновременное повышение уровней АсАТ и АлАТ наблюдается у 27%, отклонение от нормы одного показателя – у 40% [3, 4]. Однако следует учитывать, что повышение аминотрансфераз при болезни Лайма может быть следствием участия в процессе не только печени, но и мышц и/или результатом коинфицирования возбудителем гранулоцитарного анаплазмоза [5, 6]. В редких случаях при болезни Лайма встречается развитие гранулематозного гепатита [7] и тяжелой гипербилирубинемии [8, 9]. Лабораторные признаки вовлечения в процесс печени обычно уменьшаются или исчезают в течение 3 недель после начала антибактериальной терапии [3].

В патогенезе повышения аминотрансфераз обсуждается возможность прямой инвазии спирохетами ткани печени и развитие иммунологических реакций, интенсивность которых зависит от вида возбудителя [10]. Так, была показана способность *B. burgdorferi* проникать через эндотелиальные клетки сосудов *in vitro* [11], а также сделано предположение о том, что эта инвазивная способность возбудителя ответственна за колонизацию его в тканях *in vivo* [12]. Морфологические изменения наиболее часто встречаются при ранней диссеминированной стадии инфекции. При этом гистологически в синусоидах печени обнаруживаются смешанные воспалительные инфильтраты [13], гиперплазия купферовских клеток, реже микровезикулярные жировые включения и балонизация гепатоцитов [14]. Как было показано, в синусоидах и паренхиме печени можно найти спирохеты [13, 14].

Таким образом, диагноз болезни Лайма следует рассматривать у пациентов, проживающих в эндемичных регионах, у которых наблюдаются изменения функции печени и исключены другие острые или хронические заболевания, протекающие со сходной симптоматикой.

■ ПЯТНИСТАЯ ЛИХОРАДКА СКАЛИСТЫХ ГОР

Пятнистая лихорадка скалистых гор (ПЛСГ) – риккетсиозная инфекция, передающаяся в основном клещами *Dermacentor*. Заболевание вызывается возбудителем *Rickettsia Rickettsii*.

ПЛСГ встречается на территории США, Канады, Мексики, Центральной Америки и в некоторых частях Южной Америки (Боливия, Аргентина, Бразилия и Колумбия). Активность перемещения людей способствует тому, что пациенты с ПЛСГ, приобретенной в эндемичных регионах, обращаются к врачам, практикующим в странах, где заболевание встречается редко или вообще не встречается. Следует учитывать, что о факте укуса клеща пациент может и не вспомнить [15]. Смертность при ПЛСГ без лечения, по разным литературным данным, колеблется от 20% до 80% и заметно снижается при своевременном назначении этиотропной терапии [16].

Манифестирует ПЛСГ у большинства пациентов с лихорадки, головной боли, недомогания, миалгий, артралгий, тошноты. Через 2–4 дня после повышения температуры появляется экзантема [17]. О вовлечении в патологический процесс печени обычно свидетельствует незначительное или умеренное увеличение уровней аминотрансфераз и иногда билирубина. Желтуха при ПЛСГ является неблагоприятным прогностическим признаком и ассоциируется с более высокой смертностью [15, 18]. В исследовании с включением 262 пациентов, умерших от ПЛСГ, желтушность кожи присутствовала у 40%, гепатомегалия – у 55% [18]. Согласно имеющимся литературным данным, диагноз ПЛСГ часто устанавливается с опозданием, что во многом способствует неблагоприятным исходам инфекции. Необходимо помнить, что уровень смертности значительно ниже при назначении пациентам в течение первых 5 дней болезни эмпирической этиотропной терапии [19].

В патогенезе заболевания рассматривается тропность риккетсий к эндотелию сосудов. Описана способность возбудителя инфицировать эндотелиальные клетки синусоидов и портальных кровеносных сосудов, приводя к васкулиту и повреждению печени. В литературе упоминается о молниеносном течении ПЛСГ с массивной деструкцией сосудистой системы печени с или без развития васкулита [20, 21].

Таким образом, при обращении пациентов, путешествовавших или проживающих в эндемичных регионах, с жалобами на лихорадку, головную боль, тошноту, рвоту, жидкий стул и/или боли в животе следует рассматривать в качестве возможного диагноза ПЛСГ. Необходимо помнить, что важное клиническое и прогностическое значение при ПЛСГ имеет поражение печени. В диагностике помогает морфологическое исследование с выявлением характерных признаков деструкции сосудов печени с или без наличия васкулита.

■ ЭРЛИХИОЗ И АНАПЛАЗМОЗ

Эрлихии – облигатные внутриклеточные возбудители, которые передаются клещами *Amblyomma* и *Ixodes*. Двумя наиболее важными видами, способными вызвать заболевание у человека, являются *Ehrlichia Chaffeensis* (возбудитель моноцитарного эрлихиоза) и *Anaplasma Phagocytophilum* (возбудитель гранулоцитарного анаплазмоза).

Моноцитарный эрлихиоз человека является эндемичным для юго-восточных, южно-центральных и среднеатлантических регионов США. Несколько случаев заболевания было выявлено в Новой Англии и на северо-западе Тихоокеанского региона, в Европе, Африке и Мексике. Серологические и молекулярные исследования позвоночных и людей выявили *E. chaffeensis* в Венесуэле, Хорватии, Польше, Греции, Италии и нескольких странах Центральной Африки [22–24]. Гранулоцитарный эрлихиоз человека регистрируется в США, Азии, Центральной Европе и Скандинавии [25, 26].

Поражение печени при эрлихиозе встречается у 80% пациентов. Обычно в крови выявляется преходящее повышение аминотрансфераз [27]. В отдельных случаях уровни АлАТ и АсАТ у пациентов бывают высокими. Может наблюдаться развитие холестаза и печеночной недостаточности [28]. Описана ассоциированная с эрлихиозом гепатоспленомегалия [29]. Появление сыпи при гранулоцитарном анаплазмозе человека наблюдается редко (1–10%), однако при моноцитарном эрлихиозе синдром экзантемы встречается у 30–60% пациентов [27]. От других клещевых инфекций эрлихиоз и анаплазмоз отличает сочетание таких признаков, как лейкопения, тромбоцитопения и холестатическое поражение печени. Клинические проявления обычно купируются назначением этиотропной терапии [28].

Установлено, что поражение печени происходит в результате размножения микроорганизмов внутри гепатоцитов и иммунного повреждения. Гистологическая картина варьирует от очагового некроза гепатоцитов до формирования кольцевых гранулем и признаков холестатического гепатита [27]. Обычно обнаруживаются инфильтрация портальных трактов, лимфоидно-клеточные инфильтраты синусоидов, апоптотически гибнущие гепатоциты. Реже встречаются перегруженные клетки Купфера [27, 29].

Таким образом, диагнозы моноцитарного эрлихиоза или гранулоцитарного анаплазмоза человека следует заподозрить у пациентов с острым заболеванием, сопровождающимся лихорадкой и проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, особенно при наличии цитопении, гепатоспленомегалии, повышенных значений аминотрансфераз, признаков холестаза и соответствующего эпидемиологического анамнеза. Для раннего выявления возбудителя используется метод ПЦР. В случае своевременной диагностики и при правильно назначенном этиотропном лечении можно избежать развития полиорганной недостаточности и смерти.

■ ТУЛЯРЕМИЯ

Туляремия – зоонозная инфекция, вызываемая возбудителем *Francisella tularensis*.

Это высоковирулентная грамотрицательная коккобацилла, передающаяся разными путями, включая прямой контакт с инфицированными животными и укусы членистоногими. Заболевание имеет бимодальное распределение с двумя пиками: пик заболеваемости летом связан с укусом клещей, зимой – с контактом с животными [30].

При заражении туляремией через укус клещей заболевание протекает в язвенно-железистой или брюшнотифозной форме. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта включают анорексию, тошноту, рвоту, боли в животе, иногда диарею. В тяжелых случаях может развиваться некроз кишечника [31]. Поражение печени встречается у 75% пациентов [32]. Гепатоспленомегалия появляется по мере прогрессирования заболевания. Наиболее частыми биохимическими показателями, отражающими нарушенную функцию печени, являются повышение уровней аминотрансфераз и щелочной фосфатазы. В более тяжелых случаях развивается желтуха и появляются признаки выраженного холестаза. В литературе упоминается о случаях гранулематозного гепатита [33–35], а также связанных с туляремией холангита [36], асцита [33], абсцесса печени [37]. При тяжелом заболевании описан рабдомиолиз с почечной недостаточностью и повышенными значениями АсАТ [38].

Морфологические признаки поражения печени включают некроз гепатоцитов с дилатацией синусоидов и воспалительными инфильтратами [30, 39, 40]. Изменения рассматриваются в рамках гранулематозного гепатита, хотя эпителиоидные и гигантоклеточные гранулемы встречаются редко [34]. При окрашивании ткани печени по Граму возбудители инфекции обнаруживаются редко [35].

Таким образом, несмотря на то что при туляремии холестатический гепатит возникает нечасто, диагноз следует иметь в виду у пациентов с неясной этиологией холестаза и соответствующим эпидемиологическим анамнезом.

■ БАБЕЗИОЗ

Бабезиоз – инфекционное, маляриеподобное заболевание, вызываемое простейшими рода *Babesia*, передающееся преимущественно иксодовыми клещами. Из-за общего переносчика у одного и того же пациента может возникать коинфицирование другими возбудителями клещевых заболеваний. Редко заражение происходит при переливании крови, трансплантации паренхиматозных органов или вертикальным путем. Основным возбудителем бабезиоза человека в Соединенных Штатах является *Babesia microti*. В Европе часто регистрируется бабезиоз, вызываемый *Babesia divergens* и *Babesia bovis*, который характеризуется более тяжелым течением, особенно у пациентов после脾эктомии. На северо-востоке Китая описаны случаи заболевания, вызванного *Babesia venatorum* и *Babesia crassa* [41].

Возбудитель бабезиоза способен к инвазии и внутриклеточной репликации, что приводит к гемолизу эритроцитов. Клинические признаки заболевания возникают через 1–6 недель после инфицирования и характеризуются появлением тошноты, рвоты, анорексии, болей в животе, артралгий. У части пациентов наблюдается гепатоспленомегалия. В биохимическом анализе крови обычно находят увеличение уровней непрямого билирубина и аминотрансфераз. Степень повышения показателей зависит от тяжести заболевания [42]. Описаны случаи fulminantного течения инфекции. Пациенты погибают от полиорганной и печеночной недостаточности [43, 44]. При тяжелом течении бабезиоза с признаками выраженного гемолиза прогноз зависит от своевременно назначенной этиотропной терапии. Могут потребоваться переливания крови [42].

Таким образом, клинические проявления бабезиоза характеризуются незначительным повышением аминотрансфераз и признаками гемолиза. Более тяжелое течение заболевания наблюдается у пациентов после脾эктомии. Бабезиоз, вызванный *Babesia divergens* и *Babesia bovis*, ассоциирован с развитием печеночной недостаточности и высоким уровнем смертности.

■ КЛЕЩЕВАЯ ВОЗВРАТНАЯ ЛИХОРАДКА

Клещевую возвратную лихорадку (КВЛ) вызывают возбудители рода *Borrelia* (*Borrelia turicatae*, *Borrelia hermsii* и *Borrelia parkeri* в Северной Америке), передаваемые клещами *Ornithodoros* [45]. Заболевание встречается по всему миру, за исключением нескольких районов на островах юго-западной части Тихого океана, причем эндемичные очаги регистрируются на западе США, юге Британской Колумбии, в Центральной и Южной Америке [46].

Возбудители способны проникать в гепатоциты, быстро размножаться и вызывать очаговые некрозы печени [45]. В обзоре с включением 133 пациентов с

подтвержденным диагнозом КВЛ наиболее частыми жалобами пациентов были тошнота и рвота (77,6% и 73% соответственно), реже встречались боль в животе (46,3%), диарея (19,6%), желтуха (10,3%), гепатомегалия (7,5%) и спленомегалия (4,7%). Нередко наблюдаются тромбоцитопения и признаки геморрагического синдрома, включая кровавую рвоту и диарею (однако они редко бывают клинически выраженными) [47]. При тяжелом течении КВЛ развиваются гепатоспленомегалия и желтуха. Частой причиной смерти пациентов является печеночная недостаточность. При аутопсии находят некрозы печени и геморрагии в желудочно-кишечном тракте [45]. Заболевание более тяжело протекает у беременных и может быть частой причиной выкидышей [45].

КВЛ часто ошибочно диагностируют как болезнь Лайма из-за перекрестной реактивности в диагностических тестах [48]. «Золотой стандарт» диагностики – исследование мазков периферической крови [47, 49].

Таким образом, КВЛ относится к сложно диагностируемым заболеваниям. Из-за перекрестной реактивности в серологических тестах заболевание может быть ошибочно принято за болезнь Лайма. Стандартом для установления диагноза КВЛ в настоящее время является обнаружение возбудителя в мазках периферической крови.

■ КУ-ЛИХОРАДКА

В отличие от других клещевых заболеваний Ку-лихорадка не передается человеку напрямую через укусы клещей. Возбудитель *Coxiella burnetii* сохраняется в клещах (*D. andersoni*) или других членистоногих и передается от них домашним животным, чаще всего крупному рогатому скоту, овцам и козам. Заражение человека происходит после вдыхания загрязненных аэрозолей, что может привести к пневмонии или после употребления сырого молока или свежего козьего сыра – к развитию гепатита [50, 51].

У многих пациентов поражение печени протекает субклинически, однако у некоторых развивается гепатит. В литературе описаны три сценария проявлений поражения печени при Ку-лихорадке: инфекционное гепатитоподобное заболевание; лихорадка неясного генеза с характерными гранулемами, которые обнаруживают при исследовании биоптатов печени; как случайная находка у пациента с острой пневмонией [21]. Постепенному разрешению инфекции способствует правильно назначенная этиотропная терапия.

Характерной гистологической картиной при Ку-лихорадке со стороны печени является очаговый некроз гепатоцитов. В тяжелых случаях некрозы бывают более выраженными и формируются гранулемы [52, 53]. Наиболее распространенный тип гранулем, «гранулема-бублик»: состоит из фибриноидного кольца с четким липидным центром. Однако признак неспецифичен и может наблюдаться при других заболеваниях (например, инфекционном мононуклеозе) [54, 55].

Таким образом, Ку-лихорадку необходимо включать в дифференциальный диагноз при наличии у пациентов признаков гранулематозного поражения печени. Присутствие в ткани печени характерного вида гранулем может указывать на Ку-лихорадку [53].

Алгоритм действий при выявлении повышенных уровней аминотрансфераз крови показан на рисунке.



Алгоритм оценки повышенных ферментов печени на фоне клещевых заболеваний Algorithm for assessing elevated liver enzymes in tick-borne diseases

Примечания: * факторы риска для каждого патогена будут различаться в зависимости от географического региона, сезонности и переносчика; ** клинические признаки и симптомы варьируют в зависимости от конкретного заболевания, существуют схожие синдромы.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клещевые инфекции часто протекают с поражением печени разной степени тяжести и должны быть включены в дифференциальную диагностику острого гепатита у пациентов, проживающих или путешествующих в эндемичных регионах. Возможно одновременное инфицирование пациентов несколькими возбудителями. Наиболее часто печень вовлекается в патологический процесс при эрлихиозе, туляремии и бабезиозе. Холестаз и желтуха чаще выражены у пациентов с эрлихиозом и редко встречаются у пациентов с болезнью Лайма, туляремией, КВЛ.

Для своевременной диагностики и установления этиологии поражения печени необходимо учитывать эпидемиологический анамнез, исключить другие причины повреждения печени, не забывать о междисциплинарном взаимодействии и консультациях пациентов при необходимости врачами различных специальностей (инфекционистами, гастроэнтерологами, гепатологами). Ранняя диагностика и своевременное начало лечения предотвращают прогрессирование клещевых заболеваний, снижая уровень осложнений и смертности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2012;379(9814):461–473.
2. Duffau P., Korbi S., Guillotin V. et al. An unexpected case of *Borrelia garinii* liver infection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2022;21(1):15.
3. Horowitz H.W., Dworin B., Forseter G. et al. Liver function in early Lyme disease. *Hepatology*. 1996;23(6):1412–1417.
4. Kazakoff M.A., Sinusas K., Macchia C. Liver function test abnormalities in early Lyme disease. *Arch Fam Med*. 1993;2(4):409–413.
5. Jabr R., Atrouni W. El. Ehrlichiosis mimicking acute leukemia. *IDCases*. 2022;28:e01480.
6. Schutze G.E., Jacobs R.F. Human Monocytic Ehrlichiosis in Children. *Pediatrics*. 1997;100(1):e10.
7. Chavanet P., Pillon D., Lancon J.P. et al. Granulomatous hepatitis associated with Lyme disease. *The Lancet*. 1987;330(8559):623–624.
8. Baig M., Zheng L., Farmer A. Severe Hyperbilirubinemia: A Rare Complication of Lyme Disease. *Case Rep Gastrointest Med*. 2019;2019:2762389.
9. Ahmed Z., Rehman A.U., Awais A. et al. Lyme Disease and Severe Hyperbilirubinemia: A Rare Presentation of Lyme Disease. *Cureus*. 2020;12(5):e8363.
10. Strle K., Drouin E. E., Shen S. et al. *Borrelia burgdorferi* stimulates macrophages to secrete higher levels of cytokines and chemokines than *Borrelia afzelii* or *Borrelia garinii*. *J Infect Dis*. 2009;200(12):1936–1943.
11. Comstock L.E., Thomas D.D. Penetration of endothelial cell monolayers by *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun*. 1989;57(5):1626–1628.
12. Schaible U.E., Gay S., Museteanu C. et al. Lyme borreliosis in the severe combined immunodeficiency (scid) mouse manifests predominantly in the joints, heart, and liver. *Am J Pathol*. 1990;137(4):811–820.
13. Goellner M.H., Agger W.A., Burgess J.H., Duray P.H. Hepatitis due to recurrent Lyme disease. *Ann Intern Med*. 1988;108z9(5):707–708.
14. Duray P.H., Steere A.C. Clinical pathologic correlations of Lyme disease by stage. *Ann NY Acad Sci*. 1988;539:65–79.
15. Ramphal R., Kluge R., Cohen V., Feldman R. Rocky Mountain spotted fever and jaundice. Two consecutive cases acquired in Florida and a review of the literature on this complication. *Arch Intern Med*. 1978;138(2):260–263.
16. Holman R.C., Paddock C.D., Curns A.T. Analysis of risk factors for fatal Rocky Mountain Spotted Fever: evidence for superiority of tetracyclines for therapy. *J Infect Dis*. 2001;184(11):1437–1444.
17. Middleton D.B. Rocky Mountain spotted fever: gastrointestinal and laboratory manifestations. *South Med J*. 1978;71(6):629–632.
18. Helmick C.G., Bernard K.W., D'Angelo L.J. Rocky Mountain Spotted Fever: Clinical, Laboratory, and Epidemiological Features of 262 Cases. *The Journal of Infectious Diseases*. 1984;150(4):480–488.
19. Kirkland K.B., Wilkinson W.E., Sexton D.J. Therapeutic delay and mortality in cases of Rocky Mountain spotted fever. *Clin Infect Dis*. 1995;20(5):1118–1121.
20. Walker D.H., Hawkins H.K., Hudson P. Fulminant Rocky Mountain spotted fever. Its pathologic characteristics associated with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Arch Pathol Lab Med*. 1983;107(3):121–125.
21. Zaidi S.A., Singer C. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of Tickborne Diseases in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2002;34(9):1206–1212.
22. Yabsley M.J. Natural history of *Ehrlichia chaffeensis*: vertebrate hosts and tick vectors from the United States and evidence for endemic transmission in other countries. *Vet Parasitol*. 2010;167(2–4):136–148.
23. Buller R.S., Arens M., Hmiel S.P. *Ehrlichia ewingii*, a Newly Recognized Agent of Human Ehrlichiosis. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(3):148–155.
24. Gongora-Biachi R.A., Zavala-Velázquez J., Castro-Sansores C.J. First case of human ehrlichiosis in Mexico. *Emerg Infect Dis*. 1999;5(3):481.
25. Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Int J Med Microbiol*. 2004;293(37):27–35.
26. Dahlgren F.S., Heitman K.N., Drexler N.A. Human Granulocytic Anaplasmosis in the United States from 2008 to 2012: A Summary of National Surveillance Data. *Am J Trop Med Hyg*. 2015;93(1):66–72.
27. Dumler J.S., Bakken J.S. Ehrlichial Diseases of Humans: Emerging Tick-Borne Infections. *Clinical Infectious Diseases*. 1995;20(5):1102–1110.
28. Nutt A.K., Raufman J. Gastrointestinal and hepatic manifestations of human ehrlichiosis: 8 cases and a review of the literature. *Dig Dis*. 1999;17(1):37–43.
29. Moskovitz M., Fadden R., Min T. Human ehrlichiosis: a rickettsial disease associated with severe cholestasis and multisystemic disease. *J Clin Gastroenterol*. 1991;13(1):86–90.
30. Gorbach S.L., Bartlett J.G., Blacklow N.R. *Infectious Diseases*. Lippincott Williams & Wilkins, 2004:2546 p.
31. Dienst F.T. Tularemia: a perusal of three hundred thirty-nine cases. *J La State Med Soc*. 1963;115:114–127.
32. Gundry L.P., Warner C.G. Fatal tularemia. *Ann Intern Med*. 1934;7(7):837–852.
33. Evans M.E., Gregory D.W., Schaffner W., McGee Z.A. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(4):251–269.
34. Ortego T.J., Hutchins L.F., Rice J., Davis G.R. Tularemic hepatitis presenting as obstructive jaundice. *Gastroenterology*. 1986;91(2):461–463.
35. Foshay L. Tularemia: a summary of certain aspects of the disease including methods for early diagnosis and the results of serum treatment in 600 patients. *Medicine*. 1940;19(1):1.
36. Verbruyck J. Tularemia: with report of fatal case simulating cholangitis, with postmortem report. *Journal of the American Medical Association*. 1924;82(20):1577–1581.

37. Gourdeau M., Lamothe F., Ishak M. et al. Hepatic abscess complicating ulceroglandular tularemia. *Can Med Assoc J.* 1983;129(12):1286–1288.
38. Penn R.L., Kinasewitz G.T. Factors Associated With a Poor Outcome in Tularemia. *Archives of Internal Medicine.* 1987;147(2):265–268.
39. Foshay L. Cause of death in tularemia. *Archives of Internal Medicine.* 1937;60(1):22–38.
40. Foulger M. Tularemia: report of a case, with postmortem observations and a note on the staining of bacterium tularense in tissue section. *Journal of the American Medical Association.* 1932;98(12):951–954.
41. Krause P.J., Auwaerter P.G., Bannuru R.R. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Babesiosis. *Clin Infect Dis.* 2021;72(2):e49–e64.
42. Pruthi R.K., Marshall W.F., Wiltsie J.C., Persing D.H. Human babesiosis. *Mayo Clin Proc.* 1995;70(9):853–862.
43. Genda J., Negron E.A., Lotfi pour M. et al. Severe Babesia microti Infection in an Immunocompetent Host in Pennsylvania. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports.* 2016;4(3):2324709616663774.
44. Krause P.J., Telford S.R., Spielman A. Concurrent Lyme Disease and Babesiosis: Evidence for Increased Severity and Duration of Illness. *JAMA.* 1996;275(21):1657–1660.
45. Southern P.M.J., Sanford J.P. relapsing fever: A Clinical and Microbiological Review. *Medicine.* 1969;48(2):129.
46. Goubau P.F. Relapsing fevers. A review. *Ann Soc Belg Med Trop.* 1984;64(4):335–364.
47. Dworkin M.S., Anderson D.E., Schwan T.G. et al. Tick-Borne Relapsing Fever in the Northwestern United States and Southwestern Canada. *Clinical Infectious Diseases.* 1998;26(1):122–131.
48. Rath P.M., Rögler G., Schönberg A. et al. Relapsing fever and its serological discrimination from Lyme borreliosis. *Infection.* 1992;20(5):283–286.
49. Jakab Á., Kahlig P., Kuenzli E., Neumayr A. Tick borne relapsing fever – a systematic review and analysis of the literature. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(2):e0010212.
50. Dupont H.T., Raoult D., Brouqui P. et al. Epidemiologic features and clinical presentation of acute Q fever in hospitalized patients: 323 French cases. *Am J Med.* 1992;93(4):427–434.
51. Eldin C., Mélenotte C., Mediannikov O. et al. From Q Fever to Coxiella burnetii Infection: a Paradigm Change. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30(1):115–190.
52. Dupont H.L., Hornick R.B., Levin H.S. et al. Q fever hepatitis. *Ann Intern Med.* 1971;74(2):198–206.
53. Pellegrin M., Delsol G., Auvergnat J.C. et al. Granulomatous hepatitis in Q fever. *Hum Pathol.* 1980;11(1):51–57.
54. Hippe S., Kellner N., Seliger G. et al. Q fever: A rare differential diagnosis of granulomatous disease. *Pathologe.* 2016;37(3):269–274.
55. Travis L.B., Travis W.D., Li C.Y., Pierre R.V. Q fever. A clinicopathologic study of five cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1986;110(11):1017–1020.