Клинико-иммунологические аспекты хронических иксодовых клещевых боррелиозов

Миноранская Н.С.¹,
Черных В.И.²,
Тихонова Е.П.¹,
Тюшевская О.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.С. Карповича», 660062, г. Красноярск, Российская Федерация

Изучены клинические проявления и изменения иммунного статуса у больных с хроническим течением иксодового клещевого боррелиоза на территории Красноярского края. Хронизация инфекционного процесса после эритемной формы заболевания наблюдалась у 7,8% пациентов, после безэритемной формы – у 37,5% больных, после микст-инфекции с клещевым энцефалитом – у 33,2% пациентов; впервые выявленный хронический боррелиоз диагностирован у 21,5% пациентов. Заболевание характеризовалось рецидивирующим течением (88,8%), поражением опорно-двигательного аппарата (42,9%), нервной системы (34,1%) и сочетанием органных поражений (23,0%). Наблюдались длительно регистрируемые повышенные показатели острой фазы воспаления, α_1 - и α_2 -глобулины, дефицит γ -глобулинов. Иммунный статус характеризовался клеточным иммунодефицитом со снижением цитотоксических механизмов иммунной защиты и дефектом макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы. Изменения в гуморальном звене иммунитета соответствовали нарастающей активности инфекционного процесса.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Миноранская Н.С., Тихонова Е.П.; набор и обработка материала – Черных В.И., Тюшевская О.А.; статистическая обработка результатов – Черных В.И.; написание текста – Миноранская Н.С.; редактирование – Тихонова Е.П.

Для цитирования: Миноранская Н.С., Черных В.И., Тихонова Е.П., Тюшевская О.А. Клинико-иммунологические аспекты хронических иксодовых клещевых боррелиозов // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 61–66. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-61-66>

Статья поступила в редакцию 17.12.2019. Принята в печать 02.07.2020.

Ключевые слова:

иксодовый клещевой боррелиоз, хроническое течение, иммунный статус

Clinical and immunological aspects of chronic tick-borne borreliosis

Minoranskaya N.S.¹,
Chernykh V.I.²,
Tikhonova E.P.¹,
Tyushevskaya O.A.¹

¹ Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

² Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, 660062, Krasnoyarsk, Russian Federation

Clinical manifestations and changes in the immune status in patients with a chronic course of tick-borne borreliosis in the Krasnoyarsk Territory were studied. Chronization of the infectious process after the erythema form of the disease was observed in 7.8% of patients, after the non-erythema form – in 37.5% of patients,

after mixed infection with tick-borne encephalitis – in 33.2% of patients; newly diagnosed chronic borreliosis was diagnosed in 21.5% of patients. The disease was characterized by a relapsing course (88.8%), damage to the musculoskeletal system (42.9%), nervous system (34.1%) and a combination of organ lesions (23.0%). Long-term elevated indicators of the acute phase of inflammation, α_1 - and α_2 -globulins, and deficiency of γ -globulins were observed. The immune status was characterized by cellular immunodeficiency with a decrease in the cytotoxic mechanisms of immune defense and a defect in the macrophage-phagocytic link of the immune system. Changes in the humoral immunity link were consistent with the increasing activity of the infectious process.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest

Funding. The study had no sponsor support.

Contribution. Concept and design of the study – Minoranskaya N.S., Tikhonova E.P.; collection and processing of material – Chernykh V.I., Tyushevskaya O.A.; statistical processing of results – Chernykh V.I.; text writing – Minoranskaya N.S.; editing – Tikhonova E.P.

For citation: Minoranskaya N.S., Chernykh V.I., Tikhonova E.P., Tyushevskaya O.A. Clinical and immunological aspects of chronic tick-borne borreliosis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 61–66. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3-61-66> (in Russian)

Received 17.12.2019. **Accepted** 02.07.2020.

Keywords:

tick-borne borreliosis, chronic course, immune status

Исходные клещевые боррелиозы (ИКБ) представляют собой этиологически сходную группу инфекционно-воспалительных заболеваний, вызываемых боррелиями комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, которые клинически характеризуются развитием порой необратимых органических поражений, склонностью к затяжному хроническому течению, приводящему, в свою очередь, к снижению качества жизни больных и инвалидности [1–3]. Патогномичная клиническая симптоматика при ИКБ сравнительно скудна, включает мигрирующую эритему при остром течении болезни, синдром Баннварта и хронический атрофический акродерматит при хроническом течении инфекционного процесса. Особенностью патогенеза заболевания является поздний иммуногенез; поскольку специфические антитела продуцируются достаточно медленно, подтвердить заболевание в острый период ИКБ при отсутствии мигрирующей эритемы достаточно сложно [4–6].

Трудности клинко-иммунологической диагностики приводят к несвоевременной этиотропной терапии болезни, что является одной из причин формирования хронического инфекционного процесса. Сенсибилизация тканей к боррелиям, иммунное воспаление, несостоятельность клеточного и макрофагально-фагоцитарного звеньев иммунной системы, медленный антителогенез являются одними из основных патогенетических аспектов хронизации ИКБ [7, 8].

Цель – изучение особенностей клинических проявлений и изменений иммунного статуса у больных с хроническим течением ИКБ на территории Красноярского края.

Материал и методы

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «КрасГМУ» Минздрава России. Исследование проведено с 2010 по 2018 г. на базе инфекционного отделения КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича». Отобраны 205 пациентов с установленным диагнозом: хронический ИКБ, из них 96 (46,8%) мужчин и 109

(53,2%) женщин ($\chi^2=3,1$; $p>0,1$); средний возраст пациентов составил $45,0\pm 1,1$ года. Хронизацию инфекционного процесса после эритемной формы ИКБ наблюдали у 16 (7,8%) пациентов, после безэритемной формы (БЭФ) ИКБ – у 77 (37,5%) больных, после микст-инфекции ИКБ с клещевым энцефалитом (КЭ) – у 68 (33,2%) пациентов.

Впервые выявленный хронический ИКБ установлен у 44 (21,5%) пациентов; вероятно, в данных случаях в острую фазу заболевания имела место субклиническая (латентная) форма болезни. В катamnестическое (проспективное) исследование глубиной в 2 года включены 195 (93,2%) пациентов. Во всех клинических случаях диагноз подтвержден методом иммуноферментного анализа с определением специфических антител классов IgM и IgG к *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Степень воспалительного процесса оценивали по результатам биохимических показателей острой фазы воспаления (С-реактивный белок, сиаловые кислоты, серомукоид, альбумины, глобулины), которые определяли на биохимическом анализаторе «Hitachi-912» фирмы Roche Diagnostics (Швейцария) с использованием адаптированных методик. Уровень С-реактивного белка определяли латекс-тестом, сиаловые кислоты и серомукоид – сиалотестом-100.

Для оценки неспецифической иммунорезистентности исследовали иммунный статус пациентов. Изучали клеточное, гуморальное звенья иммунитета и фагоцитоз. Рассчитывали абсолютное количество лимфоцитов; уровень CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ определяли методом непрямой флуоресценции с моноклональными антителами на люминесцентном микроскопе «Люмам И-1». Использовали моноклональные антитела, производимые ЗАО «Сорбент». Фагоцитарную активность нейтрофилов оценивали латекс-тестом с определением фагоцитарного индекса и фагоцитарного числа. Рассчитывали число фагоцитирующих нейтрофилов. Концентрацию сывороточных иммуноглобулинов (общих IgM и IgG) исследовали методом простой радиальной иммунодиффузии по G. Mancini (1965).

По клиническим показаниям проводили люмбальную пункцию с последующим цитологическим и молекулярно-генетическим исследованием ликвора, а также выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга.

Для сравнительной характеристики лабораторных показателей сформирована контрольная группа клинических здоровых людей ($n=35$). Контрольная и исследуемая группы сопоставимы по возрасту ($F=1,538$; $p>0,1$) и полу ($\chi^2=6,822$; $p>0,1$).

Клинический диагноз хронического ИКБ подтвержден динамическим выявлением специфических антител. Специфические антитела определяли каждые 6 мес на протяжении 2 лет. Иммуноферментный анализ проводили на спектрофотометре для микропланшетов «iMark™» (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) при длине волны 450 нм. Для подтверждения диагноза выявляли специфические антитела классов IgM и IgG к *B. burgdorferi* s. l. с использованием тест-систем «ЛаймБест-IgM», «ЛаймБест-IgG» производства ЗАО «Вектор Бест» (Кольцово, Россия). Диагностически значимым считали количество антител >20 ед/мл. У пациентов после ранее перенесенного острого ИКБ первое исследование сыворотки крови, при котором был подтвержден хронический инфекционный процесс, проводили спустя 6 мес от последнего серологического исследования.

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена с применением пакета статистических программ Statistica для Windows 8.0. Описательные статистики для количественных, нормально распределенных (W -критерий Шапиро–Уилка) данных представлены в виде средней величины и ее ошибки ($M \pm m$).

Для определения достоверности различий независимых выборок применяли непараметрический U -критерий Манна–Уитни. Описательные статистики для качественных признаков представлены абсолютными значениями и процентными долями. Группы сравнивали с использованием критерия χ^2 . Влияние одного или нескольких независимых факторов на зависимую переменную определяли при помощи F -критерия однофакторного дисперсионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность инфекционного процесса по данным эпидемиологического анамнеза и клинических

проявлений болезни у пациентов с впервые выявленным хроническим ИКБ составила $10,8 \pm 0,3$ мес. В большинстве клинических случаев регистрировали рецидивирующее течение болезни ($72,7 \pm 0,02$ vs $27,3 \pm 0,04\%$; $\chi^2=16,4$, $p<0,001$). Длительность заболевания не определялась характером течения хронического ИКБ и составила $9,8 \pm 0,3$ мес при рецидивирующем и $9,6 \pm 0,6$ мес при непрерывном течении ($U=182,0$, $p>0,1$).

После ранее перенесенной БЭФ ИКБ также у подавляющего большинства больных отмечено рецидивирующее течение заболевания; непрерывное течение болезни зарегистрировано после ранее перенесенных БЭФ ($n=4$; 5,2%) и микст-инфекции ИКБ и КЭ ($n=7$; 10,3%). В большинстве клинических случаев отмечена стадия субкомпенсации патологического процесса (70,2%).

Клинические проявления хронического ИКБ учитывали по длительности и интенсивности общинфекционного синдрома и по наличию и выраженности органических поражений. Общинфекционный синдром с вегетативными дисфункциями выявлен в большинстве случаев. Лихорадку регистрировали у 146 (71,2%) пациентов со средней интенсивностью – температура тела $37,8 \pm 0,05$ °C и средней продолжительностью $8,9 \pm 0,3$ дня. Чаще выявлено субфебрильное повышение температуры тела ($p<0,001$). Субфебрилитет более длительно наблюдали у больных с хроническим ИКБ после перенесенной БЭФ заболевания ($10,3 \pm 0,7$ дня; $F=4,1$, $p<0,05$).

В табл. 1 представлен спектр органических поражений при хроническом ИКБ, который характеризовался значительным многообразием, однако наиболее часто регистрировали поражение одной системы органов ($77,0 \pm 2,9$ vs $23,0 \pm 2,9\%$; $\chi^2=54,5$; $p<0,001$).

В ходе проведения однофакторного дисперсионного анализа установлено, что достоверно чаще ($\chi^2=233,3$; $p<0,001$) в патологический процесс вовлекался опорно-двигательный аппарат (ОДА). Клинические проявления со стороны ОДА наблюдали у 121 (59,0%) пациента, которые протекали по артралгическому варианту (58,7%). В 79,3% случаев от общего количества больных с поражением ОДА патологический процесс затрагивал коленный сустав. Полимиалгический синдром выявлен у каждого 3-го больного. Следует отметить, что из общего числа пациентов с поражением ОДА в подавляющем большинстве (84,3%) регистрировали рецидивирующее течение ИКБ (табл. 2).

В структуре неврологической симптоматики заболевания достоверно ($92,9 \pm 2,8$ vs $7,1 \pm 2,8\%$; $\chi^2=122,0$, $p<0,001$)

Таблица 1. Спектр органических поражений при хроническом иксодовом клещевом боррелиозе

Органные поражения	Абс. число	%
С поражением одной системы	158	$77,0 \pm 2,9$
Опорно-двигательный аппарат	77	$36,1 \pm 3,4$
Центральная нервная система (ЦНС)	2	$1,0 \pm 0,7$
Периферическая нервная система (ПНС)	38	$18,5 \pm 2,7$
Вегетативная нервная система	44	$21,5 \pm 2,9$
С сочетанным поражением 2 систем	47	$23,0 \pm 2,9$
Опорно-двигательный аппарат и ПНС	42	$20,5 \pm 2,8$
Опорно-двигательный аппарат и ЦНС	2	$1,0 \pm 0,7$
Синдром Баннварта	3	$1,5 \pm 0,8$

Таблица 2. Спектр клинических проявлений поражения опорно-двигательного аппарата (ОДА)

Клинические проявления поражения ОДА (n=121)	Абс. число	%
Артралгический вариант, всего	71	58,6±3,7
Моноартралгии: всего	54	44,6±3,2
коленного сустава	38	31,4±2,4
локтевого сустава	16	13,2±1,6
Олигоартралгии: всего	17	14,0±1,2
коленного и локтевого суставов	8	6,6±0,6
коленного и голеностопного суставов	8	6,6±0,6
локтевого и голеностопного суставов	1	0,8±0,6
Артритический вариант, всего	50	41,3±2,9
Моноартриты: всего	40	33,1±2,3
коленного сустава	36	29,8±2,1
локтевого сустава	4	3,3±0,2
Олигоартриты: всего	10	8,3±0,4
коленного и локтевого суставов	5	4,1±0,3
коленного и лучезапястного суставов	1	0,8±0,03
локтевого и лучезапястного суставов	4	3,3±0,2
Полимиалгический синдром	36	29,8±2,1

превалировали нарушения со стороны периферической нервной системы (ПНС) по сравнению с регистрируемой симптоматикой со стороны центральной нервной системы (ЦНС). Неврологические проявления хронического ИКБ выявлены у 39 (45,9±5,4%) пациентов как единственное органное поражение и у 46 (54,1±5,4%) пациентов в сочетании с артропатиями. Вегетативные дисфункции характеризовались преобладанием как парасимпатотонуса, так и симпатотонуса вегетативной нервной системы (ВНС): 59,0 vs 41,0%; $p>0,1$. Следует отметить, что поражение ЦНС в виде менингита, менингоэнцефалита, синдрома Баннварта у больных с хроническим ИКБ являлось дебютом заболевания, а результаты серологической диагностики в совокупности с молекулярно-генетическим (обнаружение ДНК боррелии в ликворе методом ПЦР-диагностики) и функциональным (мультифокальное поражение вещества головного мозга по картине МРТ головного мозга) методами исследования позволили впервые верифицировать диагноз. Полирадикулоневрит с преимущественным поражением шейного и поясничного отделов позвоночника сопровождался умеренным корешковым синдромом, люмбалгиями, цервикалгиями – отмечен у каждого 10-го пациента. Спектр неврологических клинических проявлений у больных с хроническим течением ИКБ представлен в табл. 3.

Вторичных дерматологических проявлений заболевания не зарегистрировано, что, вероятно, связано с региональной особенностью клинического течения ИКБ. Однако известно, что в Красноярском крае циркулирует геновид *B. burgdorferi sensu afzelii*, инфицирование которым сопряжено с поражением кожных покровов.

Поражения сердечно-сосудистой системы в 17,6% случаев характеризовались незначительными кардиалгиями, синусовой брадикардией, замедлением распространения импульса по проводящей системе сердца, которые носили неорганический кратковременный характер и были сопряжены с выраженностью общинфекционного синдрома.

Патологический процесс при хроническом ИКБ сопровождался изменениями воспалительных маркеров сыворотки крови. Показатели С-реактивного белка, сиаловых кислот и серумокоида были выше контрольных значений на всем протяжении болезни ($p<0,001$). При последующих обследованиях содержания их были сопоставимы с предыдущими значениями через 18 и 24 мес ($p>0,1$), за исключением С-реактивного белка, уровень которого через 18 мес был ниже такового через 12 мес (9,2±0,2 vs 12,1±0,3; $p<0,001$). Содержание общего белка, альбуминов и β -глобулинов в сыворотке крови на протяжении 2 лет было сопоставимо с контролем и в динамике болезни ($p>0,1$). Определялось высокое содержание α_1 - и α_2 -глобулинов, сохраняющееся на протяжении всего наблюдения. В течение 2 лет наблюдался дефицит γ -глобулинов ($p<0,001$ в сравнении с контролем), однако через 12 и 24 мес выявлено увеличение содержания в сыворотке крови γ -глобулинов в сравнении с предыдущими обследованиями (15,2±0,3 vs 14,2±0,1; $p<0,01$ и 15,6±0,2 vs 14,8±0,2; $p<0,05$ соответственно).

При первом исследовании спустя 6 мес от манифестации болезни и при первичном обследовании у больных с впервые выявленным хроническим ИКБ одновременно были определены антитела классов IgM и IgG к боррелиям в 41,5±4,5% случаев. У остальных пациентов обнаружены только специфические IgM (22,9±2,3%) и только специфические IgG

Таблица 3. Неврологические клинические проявления при хроническом течении болезни

Клинические проявления нейроборрелиоза	Абс. число	%
Вегетативная нервная система:		
всего	205	100,0±0,00
преобладание симпатотонуса ВНС	84	41,0±2,8
преобладание парасимпатотонуса ВНС	121	59,0±3,8
Центральная нервная система:		
всего	7	3,4±0,2
менингит	2	1,0±0,05
менингоэнцефалит	2	1,0±0,05
синдром Баннварта	3	1,4±0,06
Периферическая нервная система:	80	39,0±2,4
мононеврит бедренного нерва	17	8,3±0,4
мононеврит лицевого нерва	9	4,3±0,3
мононеврит тройничного нерва	12	5,8±0,3
мононеврит отводящего нерва	4	1,9±0,08
плексит	17	8,3±0,4
полирадикулоневрит	21	10,2±0,9

(35,6±3,4%). Отсутствие выработки IgG к боррелиям, вероятно, связано со сниженной иммунореактивностью организма. Учитывая, что для ИКБ характерен нестерильный иммунитет, выявление IgG без IgM позволило подтвердить диагноз при наличии характерных клинических проявлений болезни; при динамическом исследовании у этих больных определялись IgM к боррелиям в течение 1,5–2 мес.

Через 12 мес от манифестации болезни у 10 (4,9±0,6%) пациентов специфические антитела не обнаружены; отсутствие клинических проявлений болезни позволило снять диагноз. В остальных случаях [195 (93,2%) пациентов] продолжали определять в циркуляции специфические антитела классов IgM (22,4±2,7%), IgG (31,2±2,9%) и антитела к боррелиям (41,5±3,7%). Через 18 мес у 52,2±4,8% пациентов в циркуляции антитела к боррелиям отсутствовали. Специфические антитела классов IgM (12,7 ±1,2%), IgG (10,2±1,2%) свидетельствовали о пролонгировании инфекционного процесса.

Спустя 2 года после манифестации ИКБ специфические антитела не выявлены еще у 22,0±2,4% пациентов; у остальных 43 (21,0±1,9%) больных антитела к боррелиям определены у 22 пациентов (10,7±1,3%), а в 5,9±0,7 и 4,4±0,6% случаев обнаруживали только IgM или IgG к боррелиям соответственно.

Проанализирован иммунный статус пациентов с хроническим ИКБ: на протяжении 2 лет наблюдения показатели клеточного, фагоцитарного и гуморального звеньев иммунной системы были сопоставимы с предыдущими значениями. В течение первого года наблюдения (через 6 и 12 мес) отмечалось снижение абсолютного количества лимфоцитов и доли цитотоксических CD8⁺-клеток ($p<0,05$ в сравнении с контролем). В течение всего периода наблюдения регистрировался сниженный уровень абсолютного и процентного количества CD3⁺- и CD4⁺-клеток относительно контроля. Показатели фагоцитоза были сопоставимы с контролем, что косвенно свидетельствует о несостоятельности макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы. Со стороны гуморального звена иммунитета отмечались высокое содержание сывороточных IgM и дефицит сывороточных IgG

в течение 2 лет ($p<0,05$ в сравнении с контролем), что свидетельствовало о нарастающей активности инфекционного процесса.

Заключение

Хронизация инфекционного процесса при ИКБ чаще всего развивалась после перенесенных БЭФ болезни (37,2±3,2%) и сочетанного течения ИКБ и КЭ (33,5±3,7%). В каждом 5-м случае хронического ИКБ заболевание впервые было выявлено уже на хронической стадии; у этих пациентов, вероятно, ранее имела место латентная форма болезни. Для хронического ИКБ наиболее характерно рецидивирующее течение (88,8±6,7%), поражение ОДА (42,9±4,3%), нервной системы (34,1±2,6%) и сочетание органических поражений (23,0±1,8%).

Воспалительный компонент по результатам биохимических показателей сыворотки крови проявлялся повышением острофазных реакций (С-реактивного белка, сиаловых кислот, серомукоида), сохраняющихся на всем протяжении болезни, а также интенсивной выработкой α_1 -глобулинов и α_2 -глобулинов, дефицитом γ -глобулинов, что свидетельствовало об активности воспаления на фоне хронической инфекции. Иммунный статус пациентов с хроническим ИКБ характеризовался клеточным иммунодефицитом со снижением цитотоксических механизмов иммунной защиты и дефектом макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы. Изменения в гуморальном звене иммунитета соответствовали нарастающей активности инфекционного процесса в период обследования.

Специфические антитела к боррелиям комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* длительно выявлялись при хроническом ИКБ, однако без динамического их определения и патогномичной клинической симптоматики заболевания это не имеет диагностической значимости. К 18 и 24 мес от манифестации болезни в большинстве случаев (52,1±4,7 и 22,0±1,9% соответственно) инфекционный процесс прекращался. К 2 годам наблюдения у каждого 5-го пациента заболевание продолжалось, что требовало повторных курсов лечения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Миноранская Наталья Сергеевна (Natalya S. Minoranskaya) – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: bacinf@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6510-5730>

Черных Владимир Игоревич (Vladimir I. Chernykh) – врач-инфекционист КГБУЗ «КМКБСМП им. Н.С. Карповича», Красноярск, Российская Федерация

E-mail: biopsya1985@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8380-8579>

Тихонова Елена Петровна (Elena P. Tikhonova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: tihonovaer@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6466-9609>

Тюшевская Ольга Анатольевна (Olga A. Tyushevskaya) – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Российская Федерация

E-mail: olga_tyushevskay@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3555-4700>

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). Санкт-Петербург : Фолиант, 2000. 160 с.
2. Наджафова Ш.Ф. Лаймский боррелиоз: эпидемиология, биология возбудителя, иммунитет, клиника, диагностика, вакцинация // Вестник современных исследований. 2019. № 1.7 (28). С. 51–64.
3. Steere A.C., Schoen R.T., Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis // Ann. Intern. Med. 1987. Vol. 107, N 5. P. 725–731.
4. Мурзабаева Р.Т., Шарифуллина Л.Д., Мавзютов А.Р. и др. Иксодовый клещевой боррелиоз: клинико-лабораторные особенности // Клиническая лабораторная диагностика. 2018. Т. 68, № 11. С. 711–716.

5. Canica M.M., Nato F., du Merle L. et al. Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp. Nov. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis // Scand. J. Infect. Dis. 1993. Vol. 25, N 4. P. 441–448.
6. Verhaegh D., Joosten L., M. Oosting M. The role of host immune cells and *Borrelia burgdorferi* antigens in the etiology of Lyme disease // Eur. Cytokine Netw. 2017. Vol. 28, N 2. P. 70–84.
7. Lantos P.M. Chronic Lyme disease // Infect. Dis. Clin. North Am. 2015. Vol. 29, N 2. P. 325–340.
8. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов // Журнал инфектологии. 2012. Т. 4, № 2. С. 5–14.

REFERENCES

1. Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Kozlov S.S. Lyme borreliosis (ixodic tick-borne borreliosis). Saint Petersburg: Foliant, 2000: 160 p. (in Russian)
2. Nadzhafova Sh.F. Lyme borreliosis: epidemiology, pathology biology, immunity, clinic, diagnosis, vaccination. Vestnik sovremennykh issledovaniy [Bulletin of Modern Research]. 2019; 1.7 (28): 51–64. (in Russian)
3. Steere A.C., Schoen R.T., Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. Ann Intern. Med. 1987; 107 (5): 725–31.
4. Murzabayeva R.T., Sharifullina L.D., Mavzyutov A.R., et al. Ixodid tick-borne borreliosis: clinical and laboratory features. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2018; 68 (11): 711–6. (in Russian)

5. Canica M.M., Nato F., du Merle L., et al. Monoclonal antibodies for identification of *Borrelia afzelii* sp. Nov. associated with late cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. Scand J Infect Dis. 1993; 25 (4): 441–8.
6. Verhaegh D., Joosten L., M. Oosting M. The role of host immune cells and *Borrelia burgdorferi* antigens in the etiology of Lyme disease. Eur Cytokine Netw. 2017; 28 (2): 70–84.
7. Lantos P.M. Chronic Lyme disease. Infect Dis Clin North Am. 2015; 29 (2): 325–40.
8. Skripchenko N.V., Balinova A.A. Modern ideas about the pathogenesis of ixodid tick-borne borreliosis. Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]. 2012; 4 (2): 5–14. (in Russian)