

## ЗНАЧЕНИЕ ИММУННОГО СТАТУСА ДЛЯ ПРОГНОЗА ХРОНИЗАЦИИ БОРРЕЛИОЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.С. Миноранская<sup>1</sup>, А.Н. Усков<sup>2</sup>, П.В. Сарап<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича, Красноярск, Россия

### Importance of immune status for prognosis chronic borreliosis infections

N.S. Minoranskaya<sup>1</sup>, A.N. Uskov<sup>2</sup>, P.V. Sarap<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup>Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>City Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, Russia

### Резюме

Склонность к хронизации инфекционного процесса является характерной особенностью течения иксодовых клещевых боррелиозов. Раннее выявление лабораторных признаков риска развития хронического течения болезни позволит своевременно скорректировать терапию и предотвратить неблагоприятный исход заболевания.

**Цель исследования:** поиск критериев хронизации при ретроспективном анализе иммунного статуса больных различными клиническими формами острого иксодового клещевого боррелиоза.

**Материалы и методы:** клинические исследования выполнены у 161 пациента с хроническим течением и 420 пациентов с острым течением болезни. Приведены результаты ретроспективного анализа иммунного статуса и цитокинов с учетом выздоровления и хронизации заболевания.

**Результаты исследования:** прогностическими критериями хронизации эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза являлись снижение абсолютного количества лимфоцитов, фагоцитарного индекса, числа фагоцитирующих нейтрофилов, повышенный уровень общих IgM. Значимыми критериями хронизации болезни после перенесенной безэритемной формы заболевания являлись снижение экспрессии цитотоксических CD8+ клеток, снижение соотношения CD4+/CD8+ клеток и снижение числа фагоцитирующих нейтрофилов. Для всех клинических форм острого течения иксодового клещевого боррелиоза был характерен повышенный синтез интерлейкина-8 в периоде реконвалесценции у пациентов с последующей хронизацией заболевания. Сохранение высокого уровня синтеза интерлейкина-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$  после перенесенной эритемной формы болезни являлось прогностическим критерием хронизации заболевания. Характерной особенностью продукции цитокинов у пациентов с сочетанным течением боррелиозно-энцефалитной инфекции в остром периоде заболевания являлся высокий уровень синтеза интерлейкина-4.

### Abstract

Tendency to chronization of infectious process is characteristic of a current the Ixodes tick-borne borreliosis. Early identification of laboratory signs of risk of development of a chronic process of disease will allow to correct in due time therapy and to prevent a disease failure.

**Research objective:** search of criteria for chronization in the retrospective analysis of the immune status of patients with various clinical forms of sharp ixodes tick-borne borreliosis.

**Materials and methods:** clinical trials are executed at 161 patients with a chronic current and 420 patients with a sharp process of disease. Results of the retrospective analysis of the immune status and cytokines taking into account recovery and disease chronization are given.

**Results of research:** predictive criteria of chronization of an erythema form of Ixodes tick-borne borreliosis were decrease in absolute quantity of lymphocytes, a phagocytic index, number of the phagocytic neutrophils, the raised level of the total IgM. Significant criteria of chronization of an illness after the ended non-erythema's form of a disease were decrease in an expression of cytotoxic CD8+ of cells, decrease CD4+/CD8+ of cells and decrease in number the phagocytic neutrophils. For all clinical forms of a sharp process of Ixodes tick-borne borreliosis the increased synthesis interleukin-8 during the convalescence period at patients with the subsequent chronization of a disease was characteristic. Preservation of high level of interleukin-1 $\beta$  secretion and a neoplasm necrosis factor- $\alpha$  after the ended non-erythema's form of an illness was predictive criterion of chronization of a disease. Characteristic of production cytokines at patients with the combined course of a borreliosis-encephalitis infection in the sharp period of a disease was high level of synthesis interleukin-4.

**Conclusion:** adverse predictive criteria of development of a chronic process of Ixodes tick-borne borreliosis are failure of a phagocytic link to immune system, decrease in an expression of cytotoxic CD8+ of the cells, the increased synthesis interleukin-8 and interleukin-4.

**Заключение:** Неблагоприятными прогностическими критериями развития хронического течения иксодового клещевого боррелиоза являются несостоятельность фагоцитарного звена иммунной системы, снижение экспрессии цитотоксических CD8+ клеток, повышенный синтез интерлейкина-8 и интерлейкина-4.

**Ключевые слова:** хронический иксодовый клещевой боррелиоз, прогноз, иммунный статус, цитокины.

## Введение

Актуальность изучения иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) определяется повсеместностью их распространения, высоким уровнем заболеваемости, полиморфизмом клинической симптоматики, склонностью к хронизации инфекционного процесса. На сегодняшний день известно, что хронический процесс обусловлен длительной персистенцией боррелий, уровнем резистентности и реактивности организма [1 – 3]. Для ИКБ характерен медленный антителигенез, что значительно затрудняет своевременную верификацию безэритемных и микст-форм заболевания [1, 4, 5]. Возбудители подавляют компенсаторно-приспособительные и защитно-восстановительные резервы организма, индуцируя иммуносупрессию, прямо пропорциональную количеству боррелий и длительности их персистенции [5, 6]. Полная элиминация возбудителя зависит от эффективности фагоцитоза. В результате формирования адекватного иммунного ответа боррелии становятся доступными для механизмов специфической иммунной защиты [7 – 9]. В ряде случаев фагоцитоз носит незавершенный характер, что способствует лимфогенной и гематогенной диссеминации возбудителя, а следовательно, длительному течению и/или хронизации заболевания [1, 5, 10, 11]. Диссеминация возбудителя при хронических формах ИКБ приводит к перестройкам иммунных реакций и необратимым органным поражениям.

С учетом патогенетических и иммунологических особенностей ИКБ, перспективным направлением научных исследований является раннее выявление в остром периоде болезни клинико-лабораторных критериев хронизации инфекционного процесса [12 – 14]. Предполагается, что прогнозирование течения ИКБ позволит решить важную медико-социальную проблему – снизить риск инвалидизации лиц трудоспособного возраста путем своевременной коррекции терапии острой боррелиозной инфекции.

**Целью исследования** – поиск критериев хронизации при ретроспективном анализе иммунного и цитокинового статуса больных различными клиническими формами острого ИКБ.

## Материалы и методы

Обследование было проведено у 581 больно-

**Key words:** chronic Ixodes tick-borne borreliosis, prognosis, immune status, cytokines.

инфекции, находившихся на стационарном лечении в инфекционном стационаре Городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича г. Красноярска. В соответствии с клинической классификацией пациенты были разделены на 3 основные группы [1]. Первую группу (I) составили 113 (19,4%) пациентов с эритемной формой ИКБ, во вторую группу (II) вошли 242 (41,7%) пациента с безэритемной формой заболевания, третья группа (III) представлена 226 (38,9%) пациентами с микст-инфекцией ИКБ с клещевым энцефалитом (КЭ).

Ретроспективно с учетом исхода заболевания пациенты всех трех групп разделены на впоследствии здоровых (I<sub>зд</sub>, II<sub>зд</sub>, III<sub>зд</sub>) и впоследствии больных хроническим ИКБ (I<sub>хр</sub>, II<sub>хр</sub>, III<sub>хр</sub>). После перенесенной эритемной формы заболевания ИКБ хроническое течение регистрировалось у 16 (14,2%) пациентов (I<sub>хр</sub>), после перенесенной безэритемной формы – у 77 (31,8%) пациентов (II<sub>хр</sub>), после микст-инфекции ИКБ с КЭ – у 68 (30,1%) пациентов (III<sub>хр</sub>). Контрольными группами при анализе являлись группы впоследствии здоровых (I<sub>зд</sub>, II<sub>зд</sub>, III<sub>зд</sub>). Контрольные и исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ( $F = 1,9; p > 0,05$ ) и полу ( $\chi^2 = 7,3; p > 0,1$ ).

Диагноз ИКБ устанавливали на основании клинико-эпидемиологических критериев и подтверждали при обнаружении в сыворотке крови специфических антител IgM и IgG методом ИФА (использовали тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» п. Кольцово Новосибирской области). Лабораторное исследование в острый период болезни проводили в день поступления (D<sub>0</sub>) и через 18 – 21 день (D<sub>18-21</sub>). После купирования острого процесса пациентов наблюдали в амбулаторных условиях в сроки 6 – 12 – 18 месяцев от манифестации заболевания. Исследование иммунного статуса включало подсчет морфологических форм лейкоцитов, определение экспрессии на лимфоцитах молекул: CD3, CD4, CD8. Использовали моноклональные антитела производства ЗАО «Сорбент». Абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ) рассчитывали по формуле: АКЛ = L\*ЛФ\*10, где L – лейкоциты периферической крови, ЛФ – лимфоциты периферической крови. Абсолютное количество CD3+ определяли по формуле: Абс. CD3+ = (АКЛ\*CD3+)/100%, где АКЛ – абсолютное коли-

чество лимфоцитов, CD3+ – процентное содержание в крови CD3+. Оценку фагоцитарной активности нейтрофилов проводили латекс-тестом с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Рассчитывали число фагоцитирующих нейтрофилов (ЧФН) в периферической крови по формуле:  $ЧФН = (L * ФИ * СЯН) / 10$ , где L – лейкоциты периферической крови, ФИ – фагоцитарный индекс, СЯН – сегментоядерные нейтрофилы периферической крови. Концентрацию в сыворотке крови общих IgM и IgG определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле (G. Mancini). Уровень цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-8, TNF- $\alpha$ ) определяли в сыворотке крови методом ИФА с применением тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест». Референсными значениями считали концентрации: для IL-1 $\beta$  – до 5 пг/мл; для IL-4 – до 6 пг/мл; для IL-8 – до 62 пг/мл; для TNF- $\alpha$  – до 8,21 пг/мл.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета программ «Statistica for Windows 6.0». Данные представлены в виде «средней  $\pm$  ошибки среднего» ( $M \pm m$ ). Для определения достоверности различий независимых выборок применяли непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для определения достоверности различий зависимых выборок применяли T-критерий Вилкоксона. Анализ таблиц сопряженности проводили с использованием критерия согласия  $\chi^2$ . Качественную связь признаков оценивали по F-критерию однофакторного дисперсионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05 [15].

### Результаты и обсуждение

При эритемной форме ИКБ в группе I<sub>XP</sub> АКЛ на протяжении болезни оставалось неизменным

( $p > 0,1$ ) и сниженным к периоду реконвалесценции ( $p < 0,05$  в сравнении с группой I<sub>3A</sub>). В период разгара заболевания уровень CD4+ клеток и соотношение CD4+ / CD8+ были снижены в сравнении с их показателями в группе I<sub>3A</sub> ( $p < 0,05$ ). Значения ФИ и ЧФН, в периоде разгара болезни сопоставимые с показателями в группе I<sub>3A</sub>, к периоду реконвалесценции достоверно снижались относительно исходных ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно) и в сравнении с показателями в группе I<sub>3A</sub> ( $p < 0,001$ ). Синтез общих IgM в группе I<sub>XP</sub> к периоду реконвалесценции повышался в сравнении с исходным уровнем и по сравнению со значением в группе I<sub>3A</sub> ( $p < 0,05$ ). Совокупность этих различий можно трактовать как истощение функциональных резервов иммунной системы, включающих недостаточную пролиферацию лимфоцитов, относительный дефицит CD4+ клеток в период разгара болезни, к периоду реконвалесценции приводящий к недостаточности функций фагоцитарного звена иммунной системы. В этом случае повышение синтеза общих IgM к периоду реконвалесценции следует рассматривать как механизм компенсации и лабораторный критерий неэффективности иммунного ответа и риска хронизации инфекционного процесса у пациентов с эритемной формой ИКБ (табл. 1).

При безэритемной форме ИКБ в группе II<sub>XP</sub> в периоде разгара заболевания отмечалось снижение экспрессии цитотоксических CD8+ клеток ( $p < 0,05$  в сравнении с группой II<sub>3A</sub>). Соотношение CD4+ / CD8+ и ЧФН в периоде реконвалесценции были сопоставимы с первоначальными ( $p > 0,1$ ), но стали ниже по сравнению со значениями в группе II<sub>3A</sub> ( $p < 0,05$ ). Механизмом хронизации инфекционного процесса после перенесенной безэритемной формы ИКБ, вероятно, является недостаточное воспол-

Таблица 1

### Ретроспективный анализ иммунного статуса при эритемной форме ИКБ

Показатели	Гр.	$\Delta_0$	$\Delta_{18-21}$	P	p	
					$\Delta_0$	$\Delta_{18-21}$
АКЛ (мкл-1)	IЗД	1380,4 $\pm$ 72,3	1948,9 $\pm$ 69,2	<0,001	>0,1	<0,05
	IХР	1299,3 $\pm$ 146,3	1586,3 $\pm$ 145,8	>0,1		
CD4+ (%)	IЗД	33,0 $\pm$ 1,2	38,8 $\pm$ 1,2	<0,01	<0,05	>0,1
	IХР	24,4 $\pm$ 3,5	36,3 $\pm$ 3,1	<0,01		
CD4+ / CD8+	IЗД	1,38 $\pm$ 0,04	1,31 $\pm$ 0,04	>0,1	<0,001	>0,1
	IХР	0,99 $\pm$ 0,09	1,39 $\pm$ 0,12	<0,01		
ФИ (%)	IЗД	53,5 $\pm$ 1,7	51,3 $\pm$ 2,0	>0,1	>0,1	<0,001
	IХР	51,8 $\pm$ 4,54	29,1 $\pm$ 1,7	<0,01		
ЧФН (мкл-1)	IЗД	2518,2 $\pm$ 150,8	2004,2 $\pm$ 94,9	<0,01	>0,1	<0,001
	IХР	2065,8 $\pm$ 294,9	1077,9 $\pm$ 136,7	<0,05		
IgM (г/л)	IЗД	2,3 $\pm$ 0,3	1,6 $\pm$ 0,1	>0,05	>0,1	<0,05
	IХР	1,4 $\pm$ 0,2	2,1 $\pm$ 0,3	<0,05		

нение популяции цитотоксических лимфоцитов, задействованных в иммунном ответе в период разгара заболевания. Несвоевременная компенсация этих дефектов приводит к нарушению соотношения иммунорегуляторных популяций Т-лимфоцитов и отклонениям показателей иммунной системы от оптимальных, наблюдавшихся у пациентов с благоприятным исходом заболевания. Как и при эритемной форме ИКБ, хронизация сопровождается дефектами фагоцитарного звена иммунной системы в периоде реконвалесценции (табл. 2).

При микст-инфекции ИКБ с КЭ в группе III<sub>хр</sub> в периоде разгара болезни наблюдалось сниженное соотношение CD4+ /CD8+ и **повышенное ФЧ по сравнению** со значениями в группе III<sub>зд</sub> ( $p < 0,05$ ; табл. 3).

Формирование эффективного иммунного ответа при сочетании бактериальной и вирусной инфекций требует тонкой регуляции соотношений иммунорегуляторных популяций лимфоцитов. Развитие дефектов этих механизмов проявляется компенсаторным увеличением функциональной нагрузки (показатель ФЧ) на фагоцитирующие клетки.

Исследования цитокинового статуса также выявили показатели, информативные для прогнозирования исхода различных форм ИКБ.

При эритемной форме болезни на всем протяжении заболевания в группе I<sub>хр</sub> отмечена повышенная продукция ИЛ-8 в периоде разгара ( $p < 0,05$ ) и в периоде реконвалесценции ( $p < 0,001$ ) в сравнении с показателями пациентов в группе I<sub>зд</sub>. В периоде реконвалесценции в группе I<sub>хр</sub> регистрированы высокие уровни продукции ИЛ-1 $\beta$  и сниженная продукция TNF- $\alpha$  в сравнении и группой I<sub>зд</sub> ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно; табл. 4).

Сохранение высокого уровня продукции ИЛ-8 подтверждает неэффективность механизмов иммунного ответа у пациентов с хронизацией инфекционного процесса после перенесенной эритемной формы ИКБ. Дефекты элиминации внутриклеточных микроорганизмов проявляются у этой группы пациентов сохранением активного синтеза ИЛ-1 $\beta$ . Преобладание синтеза ИЛ-1 $\beta$  при относительной недостаточности синтеза TNF- $\alpha$  характерно для раннего иммунного ответа. Дефекты формирования адекватного иммунного ответа являются основой хронизации заболевания и тесно связаны изменениями показателей иммунного статуса и дисбалансом синтеза цитокинов.

При безэритемной форме ИКБ у впоследствии хронически больных (II<sub>хр</sub>) в периоде разгара болезни отмечался повышенный синтез ИЛ-1 $\beta$ , а в периоде реконвалесценции – повышенная продукция ИЛ-8 ( $p < 0,001$  в сравнении с группой II<sub>зд</sub>; см. табл. 4). Отклонения иммунного ответа на инфекцию от оптимальных проявляется на фоне недостаточного восполнения популяции CD8+ лимфоцитов увеличением продукции провоспалительных цитокинов начальных этапов воспаления (ИЛ-1 $\beta$ ).

При микст-инфекции ИКБ с КЭ у впоследствии хронически больных (III<sub>хр</sub>) в периоде реконвалесценции острого течения заболевания отмечались высокие ИЛ-4 и ИЛ-8 в сравнении с группой III<sub>зд</sub> ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно; см. табл. 4). Пролонгация синтеза цитокинов выявлялась в периоде реконвалесценции и свидетельствовала о сохранении инфекционного воспалительного процесса и неэффективности иммунного ответа у пациентов с впоследствии хроническим течением ИКБ.

Таблица 2

## Ретроспективный анализ иммунного статуса при безэритемной форме ИКБ

Показатели	Гр.	Д0	Д18–21	P	p	
					Д0	Д18–21
CD8+ (%)	IIЗД	26,5±0,7	28,2±0,6	<0,05	<0,05	>0,1
	IIХР	23,4±1,0	29,7±1,2	<0,001		
CD4+ /CD8+	IIЗД	1,35±0,03	1,38±0,04	>0,1	>0,1	<0,05
	IIХР	1,38±0,07	1,23±0,06	>0,1		
ФЧН (мкл-1)	IIЗД	1947,6±108,9	2128,1±103,1	>0,1	>0,1	<0,05
	IIХР	1811,5±130,5	1756,7±123,2	>0,1		

Таблица 3

## Ретроспективный анализ иммунного статуса у пациентов с микст-инфекцией ИКБ с КЭ (M±m)

Показатели	Гр.	Д0	Д18–21	P	p	
					Д0	Д18–21
CD4+ /CD8+	IIIЗД	1,19±0,02	1,41±0,04	<0,01	<0,05	>0,1
	IIIХР	1,13±0,03	1,39±0,06	<0,01		
ФЧ	IIIЗД	5,6±0,2	5,7±0,6	>0,1	<0,05	>0,1
	IIIХР	6,6±0,4	5,8±0,3	>0,05		

Таблица 4

## Ретроспективный анализ цитокинового статуса в остром периоде ИКБ

Показатели	Гр.	Δ0	Δ18 – 21	P	p (Δ0/Δ18 – 21)		
					IЗД, IХР	IIЗД, IIХР	IIIЗД, IIIХР
IL-1β (pg/ml)	IЗД	631,4±27,3	478,3±22,1	<0,001	>0,1 <0,01	<0,001 >0,1	>0,1 >0,1
	IХР	771,4±87,4	663,3±54,1	>0,1			
	IIЗД	665,1±25,6	387,3±18,6	<0,001			
	IIХР	800,6±40,5	381,8±28,6	<0,001			
	IIIЗД	778,2±27,1	430,0±18,6	<0,001			
	IIIХР	731,6±37,7	437,2±28,6	<0,001			
IL-4 (pg/ml)	IЗД	70,9±4,5	68,3±2,6	>0,1	>0,05 >0,1	>0,1 >0,1	>0,1 <0,05
	IХР	79,4±6,5	64,0±9,0	>0,1			
	IIЗД	78,4±2,6	73,1±3,3	>0,05			
	IIХР	78,4±3,6	73,9±3,8	>0,1			
	IIIЗД	83,5±2,5	65,9±2,0	<0,001			
	IIIХР	83,7±4,7	77,8±4,0	>0,1			
IL-8 (pg/ml)	IЗД	93,5±5,7	54,3±2,4	<0,001	<0,05 <0,001	>0,1 <0,001	>0,1 <0,001
	IХР	129,4±14,5	152,8±6,3	>0,1			
	IIЗД	63,4±2,3	84,0±2,8	<0,001			
	IIХР	65,3±2,8	116,8±3,9	<0,001			
	IIIЗД	117,1±5,5	72,2±2,5	<0,001			
	IIIХР	127,4±7,7	109,2±4,9	>0,05			
TNF-α (pg/ml)	IЗД	45,9±1,9	38,6±2,0	<0,05	>0,1 <0,05	>0,1 >0,1	>0,05 >0,1
	IХР	39,4±4,1	26,3±2,6	<0,05			
	IIЗД	45,5±1,6	27,4±1,1	<0,001			
	IIХР	47,1±2,3	29,3±1,6	<0,001			
	IIIЗД	43,4±1,6	38,5±1,7	<0,05			
	IIIХР	49,6±2,7	40,2±2,5	<0,01			

Необходимость одновременной активации механизмов противовирусной и антибактериальной защиты затрудняет выявление нарушений и причин хронизации ИКБ после перенесенной микст-инфекции. В этом случае можно отслеживать преобладающие нарушения регуляции иммунных функций при сравнении с показателями выздоровевших пациентов, динамику иммунного статуса которых с учетом благоприятного исхода заболевания можно считать оптимальной.

**Заключение**

Прогностическими критериями хронизации эритемной формы ИКБ при ретроспективном анализе показателей иммунного статуса в остром периоде заболевания являлись: снижение АКЛ, ФИ, ЧФН, повышенный уровень общих IgM. Значимыми критериями хронизации болезни после перенесенной безэритемной формы ИКБ являлись: снижение экспрессии цитотоксических CD8+ клеток, снижение соотношения CD4+ / CD8+ клеток и снижение ЧФН. Достоверных изменений показателей иммунного статуса у больных с микст-инфекцией ИКБ с КЭ для прогноза хронизации ИКБ не было выявлено.

При ретроспективной оценке цитокинового статуса установлено, что для всех клинических форм острого течения ИКБ был характерен повышенный синтез IL-8 в периоде реконвалесценции у пациентов с последующей хронизацией ИКБ. Сохранение высокого уровня секреции IL-1β и TNF-α после перенесенной эритемной формы болезни являлось прогностическим критерием хронизации заболевания. Характерной особенностью продукции цитокинов у пациентов с микст-инфекцией ИКБ с КЭ в остром периоде заболевания являлся высокий уровень синтеза IL-4.

Исходы ИКБ тесно связаны с иммунологическими аспектами патогенеза заболевания, которые проявляются различиями показателей иммунного статуса и цитокинового профиля в остром периоде ИКБ.

Использование в клинической практике иммунологических предикторов открывает перспективы для прогнозирования течения заболевания, мониторинга состояния пациентов, выбора эффективных методик лечения, а также разработки методик иммуноориентированной терапии при различных клинических формах острого боррелиоза.

## Литература

1. Лобзин, Ю.В. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы) / Ю.В. Лобзин, А.Н. Усков, С.С. Козлов. — СПб.: Фолиант, 2000. — 160 с.
2. Мандракова, Н.В. Некоторые аспекты иммунопатогенеза острых иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае / Н.В. Мандракова, Е.А. Мадич // Дальневост. журн. инфекц. патологии. — 2007. — № 11. — С. 91–98.
3. Strieker, R.B. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease / R.B. Strieker, E.E. Winger // Immunol. Lett. — 2001. — V. 76, № 1. — P. 43–48.
4. Усков, А.Н. Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Северо-Западном регионе России (клиника, диагностика, лечение): Автореф. дисс.... д-ра мед. наук / А.Н. Усков. — СПб., 2003. — 44 с.
5. Gern, L. Lyme disease / L. Gern, R. C. Falco // Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. — 2000. — V. 19, № 1. — P. 121–135.
6. Complement Evasion by *Borrelia burgdorferi*: Serum Resistant Promote C3b Degradation / A. Alitalo [et al.] // Infect. and Immun. — 2001. — V. 69. — P. 3685–3691.
7. Новиков, Д.К. Клиническая иммунопатология / Д.К. Новиков, П. Д. Новиков. — М.: Медлит., 2009. — 464 с.
8. Аллергология и иммунология : нац. рук. / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с.
9. Бараулина, А.С. Функциональная активность нейтрофилов у пациентов с хронизацией иксодового клещевого боррелиоза / А.С. Бараулина, Е.Н. Кологривова, О.В. Стронин // Матер. конф. «Актуальные проблемы инфекционной патологии». — Томск, 2009. — С. 11–13.
10. Васильева, Ю.П. Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей: автореф. дисс.... канд. мед. наук / Ю.П. Васильева. — СПб.: НИИДИ, 2003. — 21 с.
11. Пирогова, Н.П. Механизмы нарушений клеточного звена резистентности при клещевых природно-очаговых инфекциях. автореф. дисс.... д-ра мед. наук / Н.П. Пирогова. — Томск: СибГМУ, 2003. — 46 с.
12. Усков, А.Н. Некоторые показатели цитокинового ответа у больных с иксодовыми клещевыми боррелиозами / А.Н. Усков, К.Д. Байгеленов, Н.Е. Гринченко // Инфекционные болезни: современные проблемы диагностики и лечения : материалы рос. науч.-практ. конф. — СПб., 2008. — С. 236–237.
13. Цитокиновый профиль у больных с иксодовыми клещевыми боррелиозами / А.И. Симакова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, № 4. — С. 21–24.
14. Cytokines in Lyme borreliosis: lack of early tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta1 responses are associated with chronic neuroborreliosis / M. Widhe, M. Grusell, C. Ekerfelt [et al.] // Immunology. — 2002. — V. 107, № 1. — P. 46–55.
15. Давыдова, Л.А. Теория статистики в вопросах и ответах: учебное пособие / Л. А. Давыдова. — М.: ТК Велби, Проспект, 2006. — 160 с.

## References

1. Lobzin YuV, Uskov AN, Kozlov SS. Lyme borreliosis (Ixodes tick-borne borreliosis). St. Petersburg: Foliant; c2000.160 p. Russian.
2. Mandrakova NV, Madich YeA. Dalnevost. zhurn. infekts. patologii. 2007; 11:91-8.
3. Strieker RB, Winger EE. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease. Immunol. Lett. 2001; 76(1). 43-8p.
4. Uskov AN. Smeshannyye infektsii, peredayushchiyesya iksodovymi kleshchami v Severo-Zapadnom regione Rossii (klinika, diagnostika, lecheniye) [Mixed infections transmitted ticks in the North-West region of Russia (clinic, diagnosis, treatment)]. [dissertation]. St.Petersburg (Russia); 2003. 44p. Russian.
5. Gern L, Falco RC. Lyme. Rev. sci. tech. Off. int. Epiz. 2000; 19(1): 121-135.
6. Alitalo A, Meri T, Rämö L, et al. Complement Evasion by *Borrelia burgdorferi*: Serum Resistant Promote C3b Degradation. Infect. and Immun. 2001; 69: 3685-3691p.
7. Novikov DK, Novikov PD. The clinical immunopathology. Moscow (Russia): Med.lit; 2009. 464 p. Russian.
8. Khaitov R M, Ilina NI, editors. Allergology and immunology: national guidelines. Moscow (Russia): GEOTAR-Media; 2009. 656 p. Russian.
9. Baraulina AS, Kologrivova YeN, Stronin O V. Funktsionalnaya aktivnost neytrofilov u patsiyentov s khronizatsiyey iksodovogo kleshchevogo borrelioza [ The functional activity of neutrophils in patients with chronicity of Ixodes tick-borne borreliosis. In: Proceedings of the conference «Aktualnyye problemy infektsionnoy patologii» [Actual problems of infectious pathology]. Tomsk; 2009. p. 11-3.
10. Vasilyeva Yu P. Kliniko-immunologicheskiye kriterii khronizatsii iksodovogo kleshchevogo borrelioza u detey [Clinical and immunological criteria for chronic Ixodes tick-borne borreliosis in children]. [dissertation]. St.Petersburg (Russia): NIIDI; 2003. Russian.
11. Pirogova NP. Mekhanizmy narusheniy kletchnogo zvena rezistentnosti pri kleshchevykh prirodno-ochagovykh infektsiyakh [Mechanisms of violations cellular link mite resistance in natural focal infections] . [dissertation]. Tomsk (Russia): SibGMU; 2003. Russian.
12. Uskov AN, Baygelenov KD, Grinchenko NYe. Nekotoryye pokazateli tsitokinovogo otveta u bolnykh s iksodovymi kleshcheyimi borreliozami [ Some indicators of cytokine response in patients with Lyme borreliosis Ixodes] . In: Infektsionnyye bolezni: sovremennyye problemy diagnostiki i lecheniya [Infectious diseases: modern problems of diagnosis and treatment]: Materials of Russian scientific-practical conference. St.Petersburg; 2008. p.236-7
13. Simakova A I, Mandrakova NV, Markelova YeV, et al. Tsitokiny i vospaleniye. 2004; 3(4): 21-4.
14. Widhe M, Grusell M, Ekerfelt C, et al. Cytokines in Lyme borreliosis: lack of early tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta1 responses are associated with chronic neuroborreliosis .Immunology. 2002; 107(1): 46-55.
15. Davydova LA. Theory of Statistics in Questions and Answers: Tutorial. Moscow: TK Velbi, Prospekt; 2006: 160 p.

## Авторский коллектив:

*Миноранская Наталья Сергеевна* — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел.: +7-963-191-27-66, e-mail: bacinf@mail.ru  
*Усков Александр Николаевич* — заместитель директора по научной работе НИИ детских инфекций ФМБА России, д.м.н.; тел.: +7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com  
*Сарап Павел Владимирович* — врач-иммунолог, заведующий отделением переливания крови Городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича г. Красноярск, к.м.н.; тел.: +7-960-758-40-98, e-mail: mssgbox@mail.ru