

ХРОНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ В КРАСНОЯРСКОМ КРАЕ

Н.С. Миноранская¹, А.Н. Усков², Е.И. Миноранская¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

² Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия

Chronic course of Ixodes tick borreliosis in Krasnoyarsk region

N.S. Minoranskaya¹, A.N. Uskov², E.I. Minoranskaya¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Vojno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² Science Research Institute of Children's Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель исследования – оптимизация клинической диагностики хронического течения иксодовых клещевых боррелиозов с учетом показателей иммунного и цитокинового статусов пациентов.

Материалы и методы: проведено клинико-иммунологическое обследование больных хроническим иксодовым клещевым боррелиозом в Красноярском крае. Наблюдения выполнены на 205 пациентах в течение 1,5 лет. Диагноз устанавливали на основании клинико-эпидемиологических сведений, подтверждали выявлением специфических антител к боррелиям методом иммуноферментного анализа. Определяли показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, фагоцитоза, цитокины (интерлейкин-1 β , 4, 8, фактор некроза опухоли- α).

Результаты исследования: показана частая хронизация инфекционного процесса после перенесенных безритемной формы заболевания (37,5%) и сочетанных форм иксодового клещевого боррелиоза с клещевым энцефалитом (33,2%). Клинические проявления характеризовались вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата (42,9%) и его сочетанным поражением с нервной системой (38,5%). Редким вариантом хронического течения боррелиоза являлось поражение центральной нервной системы как дебюта заболевания (3,5%). Общеинфекционный синдром в рецидив заболевания сопровождался вегетативными дисфункциями с преобладанием парасимпатотонуса (59,0%) и симпатотонуса (41,0%) и лихорадочными реакциями (71,2%), чаще с субфебрильным повышением температуры тела (51,2%).

Заключение: патогенетические механизмы хронического течения иксодовых клещевых боррелиозов тесно связаны с воспалительным процессом и иммуноопосредованными реакциями организма и характеризуются наличием клеточного иммунодефицита, несостоятельностью фагоцитоза, подавлением синтеза интерлейкина-4 и интенсивной продукцией интерлейкина-8.

Ключевые слова: хронический иксодовый клещевой боррелиоз, клинические проявления, опорно-двигательный аппарат, иммунный статус, цитокины.

Abstract

The purpose of the study – the optimization of clinical diagnosis of chronic course of Ixodes tick-borne borreliosis based on indicators of immune and cytokine status of patients.

Materials and Methods: clinical and immunological study of patients with chronic Ixodes tick-borne borreliosis in the Krasnoyarsk region. The observations were made on 205 patients for 1,5 years. The diagnosis was based on clinical and epidemiological data confirmed the identification of specific antibodies to borrelia by ELISA. The indices of cellular and humoral immune system, phagocytosis, cytokine (interleukin-1 β , 4, 8, tumor necrosis factor- α).

Results: Show Part chronicity of infection after a non-eritemic form of the disease (37,5%) and combined forms of Ixodes tick-borne borreliosis with tick-borne encephalitis (33,2%). Clinical manifestations were characterized by the involvement in the pathological process of the musculoskeletal system (42,9%) and combined lesions to the nervous system (38,5%). A rare variant of the chronic course of borreliosis was central nervous system as the onset of the disease (3,5%). Common infectious syndrome relapse accompanied by autonomic dysfunction with prevalence parasympatotonus (59,0%) and simpatotonus (41,0%), and febrile reactions (71,2%) were more subfebrile with fever (51,2%).

Conclusion: pathogenetic mechanisms of chronic course of Ixodes tick-borne borreliosis closely associated with inflammation and immune-mediated reactions of the organism, and are characterized by the presence of cellular immunodeficiency, insolvency phagocytosis, suppression of the synthesis of interleukin-4 and interleukin-8 intensive products.

Key words: chronic Ixodes tick-borne borreliosis, clinical manifestations, musculoskeletal system, immune status, cytokines.

Введение

В структуре клещевых инфекций большой удельный вес составляют иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ). Актуальность их изучения определяется полиморфизмом клинической симптоматики, склонностью к хронизации инфекционного процесса, трудностями ранней клинико-лабораторной диагностики [1–3]. В настоящее время заболевание регистрируется в 68 субъектах Российской Федерации. За последние 10 лет показатель заболеваемости в стране колеблется в пределах 4,5–7,0 случаев на 100 тыс. населения. Красноярский край является крупнейшим природным очагом ИКБ. Средний многолетний показатель заболеваемости за последние 10 лет составил $12,0 \pm 1,0$ случаев на 100 тыс. населения, что превышает общероссийский уровень в 1,5–2,5 раза [4].

Хронизация инфекционного процесса при боррелиозе обусловлена длительной персистенцией возбудителя, развитием иммунопатологических реакций, сопряженных с неспецифической резистентностью организма [1, 5]. Хроническое течение ИКБ приводит к необратимым воспалительно-дегенеративным и дистрофическим органам поражениям со стороны опорно-двигательного аппарата, нервной, сердечно-сосудистой систем, кожных покровов, что, в свою очередь, обуславливает снижение качества жизни лиц молодого трудоспособного возраста [1, 3, 6, 7].

Интенсивное изучение ИКБ в России и за рубежом в конце XX столетия позволило систематизировать и определить отличия клинических форм и течения заболевания в различных географических регионах. Особенности клинического течения ИКБ, вероятно, связаны с гетерогенностью циркулирующих боррелий на эндемичных территориях [1, 4, 6]. Однако до сих пор остается открытым вопрос о ранней клинической диагностике ИКБ и возможности использования в качестве ранних маркеров верификации показателей иммунной системы. До конца не определена диагностическая ценность изучения синтеза цитокинов, а имеющиеся неоднозначные результаты исследований этого вопроса порой противоречивы [8–11].

Цель исследования — оптимизация клинической диагностики хронического течения ИКБ с учетом показателей иммунного и цитокинового статусов пациентов.

Материалы и методы

Клинические наблюдения выполнены на 205 больных с установленным диагнозом хронический ИКБ, из них 96 (46,8%) мужчин и 109 (53,2%) женщин ($\chi^2 = 1,4$; $p > 0,1$); средний возраст в исследуемой группе составил $45,0 \pm 1,1$ лет. Для сравнения лабораторных показателей сформирована кон-

трольная группа здоровых доноров ($n = 35$). Исследуемая и контрольная группы сопоставимы по возрасту ($F = 0,3$; $p > 0,1$) и полу ($\chi^2 = 0,0$; $p > 0,1$).

Наблюдение больных осуществлялось в течение 1,5 лет с момента установления диагноза.

Лабораторные исследования проводили каждые 6 месяцев. Применяли тест-системы производства ЗАО «Вектор-Бест» п. Кольцово Новосибирской области. Диагноз подтверждали по наличию в сыворотке крови специфических иммуноглобулинов классов IgM и IgG к боррелиям методом иммуноферментного анализа (ИФА). Общепринятые биохимические показатели крови определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi 912» производства «RocheDiagnostics» (Швейцария) с помощью адаптированных методик. Дополнительно в сыворотке крови определяли: С-реактивный белок латекс-тестом, сиаловые кислоты и серомукоид сиалотестом-100, белковые фракции электрофорезом через прокладку целлюлозы.

Изучение иммунного статуса включало подсчет лейкоформулы, количественное определение экспрессии на лимфоцитах молекул: CD3, CD4, CD8 и абсолютное количество клеток иммунной системы. Использовали моноклональные антитела производства ЗАО «Сорбент». Абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ) рассчитывали по формуле: $АКЛ = L \cdot \text{лф} \cdot 10$, где L — лейкоциты периферической крови, лф — лимфоциты периферической крови. Абсолютное количество CD3+ определяли по формуле: $Абс. CD3+ = (АКЛ \cdot \% CD3+) / 100\%$, где АКЛ — рассчитанное по соответствующей формуле абсолютное количество лимфоцитов, % CD3+ — процентное содержание в крови CD3+. Оценку фагоцитарной активности нейтрофилов проводили латекс-тестом с определением фагоцитарного индекса (ФИ) и фагоцитарного числа (ФЧ). Число фагоцитирующих нейтрофилов (ЧФН) рассчитывали по формуле: $ЧФН = (L \cdot \text{ФИ} \cdot \text{сян}) / 10$, где L — лейкоциты периферической крови, ФИ — фагоцитарный индекс, сян — сегментоядерные нейтрофилы периферической крови. Концентрацию в сыворотке крови общих IgM, IgG определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле (G. Mancini).

Уровень цитокинов (IL-1 β , IL-4, IL-8, TNF- α) определяли в сыворотке крови методом ИФА. Референсными значениями считали концентрации для IL-1 β — до 5 пг/мл, для IL-4 — до 6 пг/мл, для IL-8 — до 62 пг/мл, для TNF- α — до 8,21 пг/мл.

Пациентам с поражением опорно-двигательного аппарата проводили ультразвуковое исследование суставов на аппарате «Aloka-3500» (Япония).

Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена с применени-

ем пакета статистических программ «Statistica for Windows 6.0». Фактические данные представлены в виде «средней ± 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 χ^2 . Количественную связь признаков оценивали по F-критерию однофакторного дисперсионного анализа. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимали равным 0,05 [12].

Результаты и обсуждение

Из общего числа наблюдаемых больных у 21,5% пациентов заболевание было установлено впервые. В 7,8% случаев хронизация инфекционного процесса наступала после перенесенной эритемной формы ИКБ, в 37,5% случаев – после перенесенной безэритемной формы заболевания, в 33,2% случаев – после микст-инфекции ИКБ с клещевым энцефалитом (КЭ). В подавляющем большинстве случаев (88,8%) регистрировалось рецидивирующее течение болезни ($\chi^2 = 243,6$; $p < 0,001$). У 70,2% пациентов наблюдалась стадия субкомпенсации; стадии компенсации и декомпенсации отмечались у 20,9% и 8,0% пациентов соответственно ($\chi^2 = 195,4$; $p < 0,001$).

В подавляющем большинстве клинических случаев в патологический процесс вовлекался опорно-двигательный аппарат как единственное органное поражение (42,9%), так и в сочетании с патологией нервной системы (38,5%; рис. 1).



Рис. 1. Спектр системных поражений при хроническом ИКБ

Клинические проявления хронического ИКБ учитывались по длительности и выраженности общепаразитарного синдрома и наличию органических поражений.

Общепаразитарный синдром в рецидив заболевания характеризовался вегетативными дисфункциями и лихорадкой, которая регистрировалась у 71,2% пациентов. Средняя продолжитель-

ность лихорадочного периода составила $8,9 \pm 0,3$ дней. В 51,2% случаев отмечалось субфебрильное повышение температуры тела ($p < 0,001$). Вегетативные дисфункции проявлялись преобладанием парасимпатотонуса (59,0%) и симпатотонуса (41,0%) вегетативной нервной системы (ВНС).

Тяжелые поражения центральной нервной системы (ЦНС) являлись дебютом заболевания у пациентов с впервые выявленным хроническим ИКБ. Серозный менингит (1,0%) и менингоэнцефалит (1,0%) сопровождались менингеальной симптоматикой, лимфоцитарным плеоцитозом, в случаях менингоэнцефалита – незначительной белково-клеточной диссоциацией. Органическое поражение ЦНС при менингоэнцефалите у 1 (0,5%) пациента подтверждалось результатом МРТ головного мозга, где были выявлены мультифокальные очаги преимущественно белого вещества обоих полушарий и левой гемисферы мозжечка.

Поражение соматической периферической нервной системы характеризовалось мононевритами бедренного (8,3%), лицевого (4,4%), тройничного (5,8%), отводящего (1,9%) нервов, плекситом (7,8%), полирадикулоневритом (10,2%). Мононевриты бедренного и тройничного нервов, плекситы регистрировались чаще ($p < 0,05$) и наблюдались в основном у пациентов после перенесенных безэритемной формы болезни и микст-инфекции ИКБ с КЭ ($p < 0,05$). Полирадикулоневрит с поражением шейного и поясничного отделов сопровождался умеренным корешковым синдромом, люмбалгиями, цервикалгиями и отмечался у 10,2% пациентов (рис. 2).

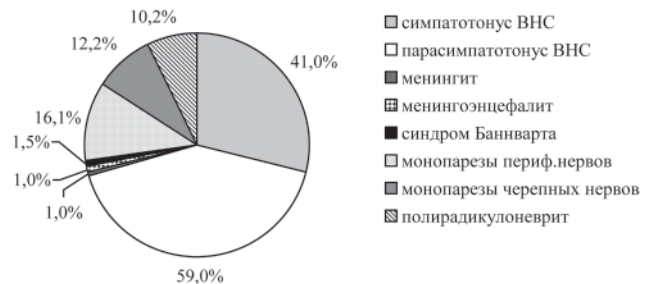


Рис. 2. Клинические проявления поражения нервной системы

Наиболее часто регистрировалось поражение опорно-двигательного аппарата ($57,1\%$; $\chi^2 = 7,6$; $p < 0,01$) по артралгическому (34,1%) и артритическому (22,9%) вариантам ($p < 0,01$). Частота артропатий при хроническом ИКБ не зависела от ранее перенесенной клинической формы болезни ($\chi^2 = 1,4$; $p > 0,1$). Артралгический синдром сопровождался болями в суставах, усиливающимися при

физических нагрузках, тугоподвижностью, отсутствием явных признаков воспаления; результатами УЗИ суставов артрит у данных больных не верифицирован. В большинстве случаев (69,8%) наблюдались артралгии коленного сустава ($p < 0,001$). Артралгии двух суставов с вовлечением коленного и локтевого суставов отмечались у 3,9% пациентов, коленного и голеностопного суставов — у 3,9% пациентов, локтевого и голеностопного суставов — у 0,5% пациентов. Чаще поражался коленный сустав ($p < 0,01$).

Артритический вариант поражения суставов наблюдался у 22,9% пациентов и сопровождался отеком околосуставных мягких тканей, тугоподвижностью вследствие отека и боли. Деформации суставов и их функциональной недостаточности не установлено, что, вероятно, связано со сравнительно малой длительностью болезни: как правило, продолжительность развития тяжелых боррелиозных артритов составляет 2–3 года [13]. Результаты УЗИ пораженных суставов определили наличие выпота в суставной полости, незначительный отек мягких тканей и локальные утолщения синовиальной оболочки.

Моноартрит коленного сустава регистрировался в 87,5% случаев, локтевого сустава — в 12,5% случаев. Олигоартриты характеризовались сочетанным поражением коленного и локтевого (2,4%), коленного и лучезапястного (0,5%), локтевого и лучезапястного (1,9%) суставов. Полимиалгический синдром отмечался у каждого шестого пациента (17,6%), и в 63,9% случаев сопровождал артралгии и артриты (рис. 3).



Рис. 3. Клинические проявления поражения опорно-двигательного аппарата

Вторичных дерматологических проявлений хронического ИКБ не наблюдалось. Со стороны сердечно-сосудистой системы в 17,6% случаев имели место незначительные кардиалгии, синусовая брадикардия, замедление распространения

импульса по проводящей системе сердца, носившие кратковременный характер и сопряженные с общеинфекционным синдромом.

Результаты анализа клинического течения хронического ИКБ на территории Красноярского края свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс опорно-двигательного аппарата (63,0%), в том числе в сочетании с патологией соматической нервной системы (20,5%). Тяжелые поражения ЦНС регистрируются сравнительно редко (3,5%). Однако, по некоторым литературным данным, на территории России в клинике хронического ИКБ преобладает поражение нервной системы [1, 2, 6], а в США и Европе — артриты боррелиозной этиологии [7, 13, 14].

Патологический процесс при хроническом течении ИКБ сопровождался изменениями показателей воспалительных маркеров сыворотки крови, средние значения которых достоверно различались по сравнению с контролем, за исключением уровней общего белка, альбуминов и β -глобулинов ($p > 0,1$). Активность воспаления подтверждалась повышением острофазных реакций (С-реактивного белка, сиаловых кислот, серомукоида), сохраняющимся на всем протяжении болезни, интенсивной выработкой $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -глобулинов и дефицитом γ -глобулинов (табл. 1).

Состояние иммунной системы у пациентов с хроническим ИКБ характеризовалось развитием дефектов клеточного звена. В течение первого года наблюдения отмечалось снижение АКЛ и доли цитотоксических CD8+ клеток ($p < 0,05$ в сравнении с контролем). На протяжении всего периода наблюдения регистрировался сниженный уровень абсолютного и процентного количества CD3+ и CD4+ клеток относительно контроля. Показатели фагоцитоза были сопоставимы с контролем, что на фоне инфекции косвенно свидетельствовало о несостоятельности макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы. Со стороны гуморального звена иммунитета отмечались высокое содержание общих IgM и дефицит общих IgG в течение 2 лет ($p < 0,05$ в сравнении с контролем; табл. 2).

Изменения цитокинового статуса могут свидетельствовать об активности воспалительного процесса и реактивности иммунной системы при хронической инфекции [5, 8, 9, 11]. Особенности синтеза цитокинов при хроническом ИКБ показали отсутствие существенных изменений за весь период наблюдения. Отмечались повышенный синтез IL-1 β , IL-8 и подавление продукции IL-4 в сравнении с контролем. Уровень TNF- α в исследуемой группе пациентов был сопоставим с контролем (табл. 3).

Таблица 1

Биохимические показатели сыворотки крови при хроническом течении ИКБ

Показатели	Контроль	Обсл.	M±m	P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₃₋₄
С-реактивный белок (у.е.)	0,6±0,2	1	16,8±0,3**	<0,001	<0,001	>0,1
		2	12,2±0,3**			
		3	9,2±0,2**			
		4	8,8±0,3**			
Сиаловые кислоты (г/л)	163,8±3,8	1	243,5±4,8**	<0,05	>0,1	>0,1
		2	226,7±3,9**			
		3	216,5±3,7**			
		4	211,8±3,4**			
Серомукоид (г/л)	0,2±0,02	1	0,4±0,02**	<0,001	>0,1	>0,1
		2	0,3±0,02**			
		3	0,3±0,03**			
		4	0,3±0,02**			
α1-глобулины (%)	4,0±0,3	1	7,5±0,4**	>0,1	>0,1	>0,1
		2	7,6±0,3**			
		3	6,9±0,4**			
		4	6,7±0,4**			
α2-глобулины (%)	6,7±0,3	1	11,5±0,4**	>0,1	>0,1	>0,05
		2	12,2±0,4**			
		3	11,6±0,3**			
		4	10,8±0,3**			
γ-глобулины (%)	19,1±0,7	1	14,2±0,2**	<0,01	>0,1	<0,05
		2	15,2±0,3**			
		3	14,8±0,2**			
		4	15,6±0,2**			

* – p<0,05 в сравнении с контролем, ** – p<0,001 в сравнении с контролем.

Таблица 2

Иммунный статус при хроническом течении ИКБ

Показатели	Контроль	Обсл.	(M±m)	Обсл.	(M±m)	p
АКЛ (мкл ⁻¹)	1858,1±97,8	1	1436,8±77,2*	3	1769,8±89,9	>0,1
		2	1474,8±75,5*	4	1750,4±76,9	
CD3+ (абс.)	1175,3±74,5	1	765,6±64,5*	3	834,6±65,2*	>0,1
		2	868,6±64,2*	4	911,5±76,9*	
CD3+ (%)	62,9±1,6	1	45,5±2,6*	3	42,8±1,8**	>0,1
		2	39,8±1,9**	4	43,7±1,9**	
CD4+ (%)	38,0±1,8	1	30,9±1,4*	3	30,2±1,5*	>0,1
		2	31,4±1,3*	4	32,2±1,7*	
CD8+ (%)	28,5±1,1	1	21,5±1,3*	3	24,1±1,4	>0,1
		2	23,4±1,5*	4	25,3±1,5	
ФИ (%)	47,5±3,2	1	50,2±2,9	3	51,6±2,3	>0,1
		2	52,5±3,1	4	54,5±2,8	
ФЧ	6,1±0,6	1	5,1±0,7	3	5,4±0,4	>0,1
		2	5,9±0,6	4	5,5±0,5	
ЧФН (мкл ⁻¹)	1680,9±183,9	1	1016,5±152,5	3	1146,6±153,2	>0,1
		2	1156,5±165,3	4	1196,4±163,7	
IgM (г/л)	1,6±0,1	1	2,1±0,1*	3	2,2±0,1*	>0,1
		2	2,3±0,2*	4	2,3±0,3*	
IgG (г/л)	18,7±0,7	1	14,5±0,6*	3	15,9±0,6*	>0,1
		2	15,2±0,5*	4	14,9±0,8*	

* – p<0,05 в сравнении с контролем, ** – p<0,001 в сравнении с контролем.

Цитокиновый статус при хроническом течении ИКБ

Показатели	Контроль	Обсл.	M±m	Обсл.	M±m	P
IL-1β (пг/мл)	83,8±7,9	1	216,5±25,2*	3	156,2±15,6*	>0,1
		2	196,6±19,5*	4	136,6±17,3*	
IL-4 (пг/мл)	47,6±4,0	1	29,6±3,7*	3	31,3±4,9*	>0,1
		2	28,6±3,9*	4	31,5±4,7*	
IL-8 (пг/мл)	72,9±7,2	1	110,9±5,6*	3	114,2±5,2**	>0,1
		2	122,6±8,2*	4	119,3±6,9**	
TNF-α (пг/мл)	6,8±0,6	1	8,5±1,2	3	9,8±1,4	>0,1
		2	11,2±1,3	4	8,7±0,9	

* – $p < 0,05$ в сравнении с контролем, ** – $p < 0,001$ в сравнении с контролем.

Выводы

1. В большинстве случаев хроническое течение иксодового клещевого боррелиоза в Красноярском крае сопряжено с ранее перенесенными безэритемной формой заболевания и сочетанными формами ИКБ и КЭ (37,5% и 33,2% соответственно). В каждом пятом случае хроническое течение заболевания выявлялось впервые, что позволяет предположить ранее перенесенную субклиническую форму заболевания.

2. Клинические проявления хронического ИКБ характеризовались рецидивирующим течением (88,8%), частым вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата (42,9%) по артралгическому варианту (34,1%). Тяжелые поражения центральной нервной системы регистрировались в единичных случаях (3,5%). У каждого четвертого больного (23,0%) наблюдались сочетанные поражения.

3. Хроническое течение ИКБ сопровождалось повышением биохимических маркеров острой фазы воспаления (С-реактивного белка, сиаловых кислот, серомукоида), диспротеинемией в сторону увеличения $\alpha 1$ - и $\alpha 2$ -глобулинов сыворотки крови и дефицита γ -глобулинов.

4. В иммунном статусе отмечалось снижение экспрессии субпопуляций лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+), отсутствие фагоцитарных реакций, сниженное количество общих IgG. Иммунный статус пациентов характеризовался клеточным иммунодефицитом со снижением цитотоксических механизмов иммунной защиты и дефектом макрофагально-фагоцитарного звена иммунной системы. Изменения в гуморальном звене иммунной системы соответствовали нарастающей активности инфекционного процесса в течение всего периода наблюдения.

5. Цитокиновый статус характеризовался подавлением синтеза противовоспалительного IL-4 и

интенсивной продукцией IL-8, что свидетельствует о запуске механизмом хемотаксиса и пролонгировании воспалительного процесса.

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. Иксодовые клещевые боррелиозы / Л.В. Лукашова [и др.] // Бюл. сиб. медицины. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 59–66.
3. Pavan WO. Local epidemiology and clinical manifestations of Lyme disease // Int J Med Sci. – 2009. – V. 6 (3). – P. 123.
4. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Красноярском крае / Т. Г. Хазова [и др.] // Журн. инфекционной патологии. – 2009. – № 3. – С. 212–213.
5. Скрипченко, Н. В. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н. В. Скрипченко, А. А. Балинова // Журн. инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 5–14.
6. Симакова, А.И. Особенности хронических иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае / А. И. Симакова, В. А. Иванис // Дальневост. журн. инфекц. патологии. – 2007. – № 11. – С. 98–102.
7. Stanek, G. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe / G. Stanek [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2011. – V. 17 (1). – P. 69–79.
8. Демьянов, А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–35.
9. Кетлинский, С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: Фолиант, 2008. – 552 с.
10. Ройд, А. Иммунология / А. Ройд, Д.Ж. Бростофф, Д. Мейл. – М.: Мир, 2000. – 592 с.
11. Цитокиновый профиль у больных с иксодовым клещевым боррелиозом / А.И. Симакова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 21–24.
12. Давыдова, Л.А. Теория статистики в вопросах и ответах : учебное пособие / Л.А. Давыдова. – М.: ТК Велби, Проспект, 2006. – 160 с.
13. Steere, A.C. Clinical definitions and differential diagnosis of Lyme arthritis / A.C. Steere // Scand J Infect Dis. – 1991. – V. 77 (5). – P. 51–54.

14. Creange, A. Clinical manifestation and epidemiological aspects: neurological and psychiatric manifestation in the course of Lyme Borreliosis / A. Creange // *Med Mal Infect.* — 2007. — V. 37 (7–8). — P. 532–539.

References

1. Lobzin Yu. V., Uskov A. N., Kozlov S. S. Lyme borreliosis (Ixodes tick-borne borreliosis). St. Petersburg: Foliant; 2000. (in Russian).
2. Loukashova L.V., Karpova M. R., Lepyokhin A. V. et al. *Bulleten' sibirskoj mediciny.* 2006;5(1) :59-66. (in Russian).
3. Pavan WO. Local epidemiology and clinical manifestations of Lyme disease. *Int J Med Sci.* 2009;6(3): 123.
4. Hazova T. G., Volkov E. V., Timoshkin A. B. et al. *Zhurnal infekcionnoj patologii.* 2009;(3):212-3. (in Russian).
5. Skripchenko N. V., Balinova A. A. *Zhurnal infektologii.* 2012;4(2):5-14. (in Russian).
6. Simakova A. I., Ivanis V. A. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii.* 2007;(11):98-102. (in Russian).

7. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011 Jan;17(1):69-79.

8. Dem'janov A. V., Kotov A. Yu., Simbircev A. S. // *Tsitokiny i vospalenie.* 2003;2(3):20-35. (in Russian).
9. Ketlinskij S. A., Simbircev A. S. *Cytokines.* St. Petersburg: Foliant; 2008. (in Russian).
10. Rojd A., Brostoff D. J., Mejl D. *Immunology.* Moscow: World; 2000. (in Russian).
11. Simakova A. I., Mandrakova N.V., Markelova Ye.V. et al. *Tsitokiny i vospalenie.* 2004;3(4):21-4. (in Russian).
12. Davydova L. A. *Theory of Statistics: Questions and Answers: Tutorial.* Moscow: TK Velbi, Prospekt; 2006. (in Russian).
13. Steere AC. Clinical definitions and differential diagnosis of Lyme arthritis. *Scand J Infect Dis.* 1991;77(5):51-4.
14. Creange A. Clinical manifestation and epidemiological aspects: neurological and psychiatric manifestation in the course of Lyme Borreliosis. *Med Mal Infect.* 2007 Jul-Aug;37(7-8):532-9.

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., доцент; тел.: + 7-963-191-27-66, 8(391)246-93-72; e-mail: bacinf@mail.ru

Усков Александр Николаевич — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России; д.м.н.; тел.: + 7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com

Миноранская Елена Игоревна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого; к.м.н., доцент; тел.: + 7-962-074-54-27, 8(391)246-93-74; e-mail: elen_minor@mail.ru