

7. Baftiu, A. Safety aspects of antiepileptic drugs—a population-based study of adverse effects relative to changes in utilization / A. Baftiu, M. Lima, K. // Svendsen Eur J Clin Pharmacol. – 2019. – Vol. 75, № 8. – P. 1153–1160. - doi: 10.1007/s00228-019-02678-1.
8. Comparative Long-Term Effectiveness of a Monotherapy with Five Antiepileptic Drugs for Focal Epilepsy in Adult Patients: A Prospective Cohort Study / QY. Zeng [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 7: doi: 10.1371/journal.pone.0131566.
9. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy / KM. Park [et al.] // Journal of Clinical Neuroscience. – 2013. – Vol. 20. – P. 1079–82.
10. Wang, XQ. Antiepileptic drug-induced skin reactions: a retrospective study and analysis in 3793 Chinese patients with epilepsy / XQ. Wang, S. Lang, XB. Shi // Clin Neurol Neurosurg. – 2012. – P. 862. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.01.019.
11. Namazi, S. Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs in Epileptic Outpatients: A Cross-Sectional Study in Iran / S. Namazi, A. Borhani-Haghighi, I. Karimzadeh // Clinical Neuropharmacology. – 2011. – Vol. 34, N 2. – P. 79–83.
12. Pattern of adverse drug reactions to anti-epileptic drugs: a cross-sectional one-year survey at a tertiary care hospital / B.S. Roopa [et al.] // Pharmacoepidem. Drug Safe. – 2008. – Vol. 17, N 8. – P. 807–812.
13. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy: Adverse Effects and Drug Load / M.P. Canevini [et al.] // Epilepsia. – 2010. – Vol. 51, N 5. – P. 797–804. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02520.x

УДК 616.99-002:595.421
© Коллектив авторов, 2021

Р.Т. Мурзабаева¹, Л.Д. Шарифуллина², Н.А. Абрашина¹, А.Х. Лукманова³
**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭРИТЕМНОЙ
И БЕЗЭРИТЕМНОЙ ФОРМ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая инфекционная больница» филиал, г. Стерлитамак

³ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая инфекционная больница», г. Уфа

В клинической практике регистрируются 2 клинические формы иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), протекающие с эритемой и без данного синдрома, при которых возникают трудности в диагностике, оценке тяжести и прогноза заболевания.

Цель работы – изучить клинические особенности и патогенетическое значение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии эритемной и безэритемной форм ИКБ.

Результаты. Для безэритемного варианта ИКБ в отличие от эритемного наиболее характерны синдром интоксикации и вовлечение в патологический процесс суставов, органов дыхания, сердечно-сосудистой и нервной систем. В сравниваемых группах выявлены однонаправленные изменения в цитокиновом профиле крови: достоверно высокие уровни провоспалительных цитокинов в периоде разгара заболевания и значительное снижение их уровня до нормализации в периоде выздоровления, а пик продукции противовоспалительных и провоспалительного (IFN- γ) цитокинов наступает в стадию уменьшения проявлений болезни, восстановление до значений нормы к 3–6 месяцу диспансерного наблюдения. Выявленные взаимосвязи между значениями медиаторов воспаления и клиническими симптомами свидетельствуют о зависимости характера течения болезни от интенсивности системного воспалительного синдрома.

Выводы. Динамика продукции цитокинов при ИКБ свидетельствует о раннем формировании Th1- и постепенном -Th2 типов ответа иммунной системы. При безэритемном варианте заболевания уровень исследуемых цитокинов существенно выше, это проявляется более тяжелым течением болезни и полиорганными поражениями.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, клинические формы, цитокины, типы иммунного ответа.

R.T. Murzabaeva, L.D. Sharifullina, N.A. Abrashina, A.H. Lukmanova
**CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ERYTHEMA
AND NON-ERYTHEMA FORMS OF IXODIC TICK-BORNE BORRELIOSIS**

2 clinical forms of ixodic tick-borne borreliosis are recorded occurring with and without erythema in which difficulties arise in the diagnosis, assessment of the severity and prognosis of the disease.

The purpose of the work is to study the clinical features and pathogenetic significance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of erythematous and non-erythematous forms of ixodic tick-borne borreliosis.

Results. In contrast to erythema, the syndrome of intoxication and involvement of joints, respiratory organs, cardiovascular and nervous systems in the pathological process are most characteristic for the non-erythema variant of ixodic tick-borne borreliosis. In the compared groups, unidirectional changes in the blood cytokine profile were revealed: reliably high levels of proinflammatory cytokines during the peak period and a significant decrease in their level to normalization during the recovery period, and the peak in the production of anti-inflammatory and proinflammatory (IFN- γ) cytokines occurs at the stage of reducing of the disease manifestations and recovery to normal values by 3–6 months of dispensary observation. The revealed relationships between the values of inflammatory mediators and clinical symptoms indicate the dependence of the nature of the disease course on the intensity of the systemic inflammatory syndrome.

Conclusions. The dynamics of cytokine production in ixodic tick-borne borreliosis indicates the early formation of Th1 and gradual Th2 types of immune response. In the non-erythema variant of the disease, the level of the studied cytokines is significantly higher which is manifested by a more severe course of the disease and multiple organ lesions.

Key words: tick-borne borreliosis, clinical forms, cytokines, types of immune response.

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) относится к инфекциям с природной очаговостью и широкой распространенностью [1–5].

В настоящее время ИКБ регистрируется в 73 регионах РФ, за 2010–2016 гг. ежегодно выявляется от 5,7 до 9,9 тыс. случаев. Особенности

безэритемного варианта ИКБ, составляющего 10-20% случаев болезни, определяются ранним проникновением боррелий в кровь и распространением по органам и тканям [6]. Благодаря значительному содержанию в клеточной стенке липопroteидов (до 8%), являющихся адгезинами, *Borrelia* spp. отличается тропностью к эндотелиальным клеткам [7], а также наличием DbpA и DbpB, которые взаимодействуют с белковым компонентом протеогликана и повышают способность боррелий колонизировать эпителиальные покровы [8]. Установлено, что белок P66 из группы адгезинов боррелий определяет воздействие возбудителя на мембраны тромбоцитов, эндотелиоцитов, лимфоцитов и его тканевое рассеивание [9]. Рядом исследователей выяснено патогенетическое значение нарушения взаимодействия между Th1- и Th2- типами ответной реакции системы иммунитета при инфекционных заболеваниях, которое регулируется колебаниями продукции медиаторов воспаления [5,10,11]. При недостаточной информативности серологической диагностики ИКБ ввиду слабой иммуногенности боррелий возрастает значение клинико-лабораторных данных для своевременной диагностики и терапии заболевания.

Вышеизложенное определяет актуальность изучения особенностей клинических проявлений, цитокинового статуса и корреляций между ними при двух клинических вариантах ИКБ для диагностики, оценки степени тяжести и прогноза болезни.

Цель работы – изучить клинические особенности и патогенетическое значение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в развитии эритемной и безэритемной форм иксодового клещевого боррелиоза.

Материал и методы

Нами проводилась сравнительная характеристика клинико-лабораторных проявлений болезни у 56 больных (75,7%) с эритемной и у 18 (24,3%) – с безэритемной формой ИКБ среднетяжелого течения. Пациенты госпитализировались в инфекционные стационары гг. Уфы и Нефтекамска и Янаульской ЦРБ Республики Башкортостан. Условия включения в исследование: наличие у больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ интоксикационно-воспалительного синдрома, суммарных и специфических иммуноглобулинов к боррелиям, зарегистрированных в ИФА иммунном блоттинге и информированное согласие пациента. Критериями исключения явились: хроническая патология органов дыхания, сердечно-сосудистой системы и почек в стадии обостре-

ния, наличие специфических антител к возбудителям клещевого энцефалита, гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза человека. Также исследуемым пациентам были сделаны общий анализ крови, функциональные печеночные пробы (билирубин, АЛТ, АСТ), УЗИ органов брюшной полости (ОБП), электрокардиография (ЭКГ). Диагноз ИКБ подтверждался выявлением в сыворотке крови специфических иммуноглобулинов классов IgM и IgG к комплексу *B. burgdorferi sensu lato* методом ИФА и иммунного блоттинга (Вектор-Бест, Россия). Нами проводилось изучение концентрации сывороточных провоспалительных (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-18) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов у 38 пациентов с ИКБ и у 30 практически здоровых лиц иммуноферментным методом (ООО «Протеиновый контур», Россия). Забор крови осуществляли по периодам болезни: на 2-5-й дни болезни (период разгара), на 7-11-е сутки (перелом в течение ИКБ), на 14-19-й дни от начала заболевания (перед выпиской из стационара) и через 3 и 6 месяцев после клинического выздоровления. Уровни исследуемых медиаторов воспаления измерялись в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Для статистической обработки результатов применялись методы вариационной статистики, программного пакета Statistica 6. При нормальном распределении данных вариационного ряда (по критерию Шапиро–Вилка) использовалась двухфакторная модель дисперсионного анализа (ДА) по Р. Фишеру, в которой контролируемыми факторами были период и степень тяжести боррелиозной инфекции [12]. Вычислены средние арифметические (M) и стандартные отклонения (SD). При наличии больших колебаний значений признака выбран непараметрический (ранговый) ДА по Фридману. Различия между сравниваемыми группами по периодам болезни определялись по критерию Манна–Уитни (U). Для изучения взаимосвязей использовались ранговая корреляция Спирмена (r) и непараметрический коэффициент гамма (γ).

Результаты и обсуждение

Возраст исследуемых больных ИКБ колебался от 18 до 75 лет (в среднем $47,0 \pm 16,56$ года).

При эритемном варианте ИКБ у 56 (75,7%) пациентов в месте присасывания клеща развивалась эритема в диаметре от 5 до 46 см, у 18 (24,3%) человек – она отсутствовала. В табл. 1 представлена клиническая характеристика сравниваемых групп больных ИКБ.

Таблица 1

Частота клинических симптомов при двух вариантах боррелиозной инфекции			
Клинические симптомы и синдромы	Число больных (кол-во лиц /% от общего числа)		
	эритемная форма, n=56	безэритемная форма, n=18	достоверность различий - p
Повышение температуры тела	38 (67,8%)	18 (100,0%)	<0,0001
Слабость	47 (83,9%)	18 (100,0%)	<0,0001
Ломота в теле	32 (57,1%)	18 (100,0%)	<0,0001
Головная боль	7 (33,3%)	13 (72,3%)	<0,0001
Озноб	33 (58,9%)	14 (77,8%)	<0,0001
Головокружение	0 (0%)	7 (38,9%)	-
Катаральный синдром	4 (7,2%)	10 (55,6%)	<0,0001
Синдром цитолита	2 (3,6%)	4 (22,2%)	<0,0001
Поражения ЦНС	0 (0%)	1 (5,6%)	-
ЭКГ изменения	1 (1,8%)	3 (16,7%)	<0,0001
Артрамиалгический синдром	17 (30,3%)	9 (50%)	<0,01
Лимфаденит	21 (37,5%)	5 (27,7%)	>0,05

В начальном периоде безэритемной формы ИКБ со статистически значимой частотой развивался интоксикационно-воспалительный синдром, который проявлялся лихорадкой (100%, $p<0,0001$), головной болью (72,3%, $p<0,0001$), ломотой в теле (100%, $p<0,0001$) и чаще регистрировались поражения органов и систем (суставов, сердца, печени, ЦНС).

Сравнительный анализ продолжительности основных клинических симптомов при двух клинических вариантах ИКБ выявил значительные различия (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у больных с безэритемным вариантом боррелиозной инфекции лихорадка выше 38°C и субфебрилитет так же как и интоксикационно-воспалительный синдром продолжались значительно дольше, $p<0,05$, $p<0,05$, $p<0,01$ соответственно.

И на фоне выраженных проявлений интоксикационно-воспалительного синдрома чаще развивались нарушения функций органов и систем. Как следует из табл. 1, при безэритемном варианте ИКБ с самого начала болезни в 1,5 раза чаще по сравнению с эритем-

ным регистрировались артралгии в мелких и средних суставах. Патогенетически артралгический синдром при боррелиозе объясняется тропностью боррелий к протеогликану - декорину тканей костно-суставной системы, действием медиаторов воспаления, а также возможностью развития аутоиммунных реакций [13,14]. А регионарный лимфаденит значительно чаще наблюдался у пациентов с эритемной формой заболевания, $p\geq 0,05$.

В 4 (22,2%) случаях при безэритемном варианте ИКБ наблюдалась картина безжелтушного гепатита с повышением уровня аминотрансфераз в 1,5-3 раза (средние показатели АЛТ равнялись $89,6\pm 12,53$ Ед/л, АСТ – $117,5\pm 6,79$ Ед/л) и гепатомегалией (подтверждалось по данным УЗИ ОБП). У одной больной (5,6%) при боррелиозе без эритемы на 10-й день болезни развилась картина серозного менингита, которая характеризовалась сильной головной болью, рвотой, ригидностью мышц затылка, умеренным цитозом с преобладанием лимфоцитов (78%) и появлением белка в ликворе (1,51 г/л).

Таблица 2

Продолжительность основных симптомов болезни при двух вариантах течения ИКБ			
Основные клинические симптомы	Продолжительность симптомов болезни, дни		Достоверность различий p
	эритемный вариант n=56	безэритемный вариант n=18	
Длительность лихорадки выше 38°C	$3,68\pm 0,25$	$8,1\pm 1,18$	$p<0,05$
Длительность субфебрилитета	$5,52\pm 0,41$	$7,25\pm 0,67$	$p<0,05$
Длительность интоксикационно-воспалительного синдрома	$5,93\pm 0,22$	$8,39\pm 1,11$	$p<0,01$
Продолжительность периода икубации	$7,47\pm 0,79$	$12,61\pm 2,03$	$p<0,05$

Развитие синдрома менингита при ИКБ обусловлено проникновением в кровь большого количества боррелий с ранней диссеминацией, преодолением ГЭБ и попаданием в головной мозг, а также активацией глиальных клеток, моноцитов, макрофагов, синтезирующих медиаторы воспаления [15].

При изучении ЭКГ у пациентов с безэритемным вариантом инфекции зарегистрирована синусовая тахикардия в одном (5,6%) и замедление внутрисердечной проводимости

в 2-х случаях (11,2%). Лишь у одного больного с эритемой выявлено нарушение реполяризации миокарда. Установлено, что спирохеты могут связываться с протеогликаном миокарда – декорином, а также оказывать непосредственное повреждающее действие на ткань сердца и запускать местный воспалительный процесс [16].

У больных ИКБ обеих групп в общем анализе крови отмечался более выраженный лейкоцитоз, чем у практически здоровых лиц,

$p < 0,01$ и $p < 0,01$ соответственно. При безэритемном варианте инфекции средний уровень лейкоцитов оказался существенно выше, $p < 0,05$, а при эритемном в лейкоформуле отмечался высокий моноцитоз, $p < 0,05$.

Представленные данные сравнительного анализа частоты и продолжительности клинических симптомов и лабораторных показателей подтверждают более тяжелое течение безэритемной формы инфекции.

Сопоставление полученных нами результатов по клинико-лабораторной характеристике двух вариантов ИКБ с данными исследователей из других регионов РФ свидетельствует об их отличии по частоте и продолжительности болезни. Так, более выраженные симптомы интоксикации и поражения органов и систем при безэритемном варианте болезни наблюдались в Красноярском, Пермском и Краснодарском краях, в Иркутской и Челябинской областях [1,2,17-19].

Тяжесть течения безэритемной формы ИКБ определяется способностью боррелий взаимодействовать с протеогликаном декорина, что приводит к диссеминации и персистенции возбудителя в тканях с развитием выраженной интоксикации [20,14].

При изучении продукции медиаторов воспаления у исследуемых больных ИКБ отмечались пиковый уровень провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-18) в крови в начальном периоде и постепенное снижение их значений до уровня группы контроля в периоде реконвалесценции или к 3-му месяцу диспансерного наблюдения.

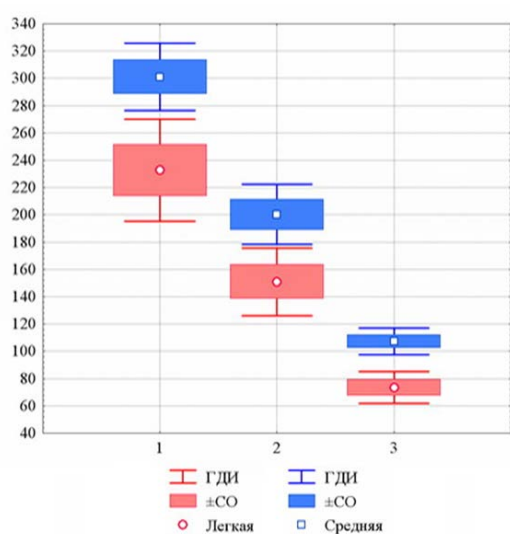


Рис. Изменения содержания цитокина TNF- α в сыворотке крови больных ИКБ. По оси абсцисс – периоды заболевания: 1 – разгар болезни; 2 – период обратного развития симптомов; 3 – период ранней реконвалесценции. По оси ординат – средний уровень TNF- α в пг/мл с указанием границ доверительного интервала (ГДИ) и стандартной ошибки (СО)

Учитывая однонаправленную динамику концентрации этих двух провоспалительных цитокинов при ИКБ, приводим описание по периодам болезни только одного цитокина – TNF- α (см. рисунок).

Статистический анализ динамики продукции TNF- α показал, что изменения уровня цитокина оказались статистически значимо ($\eta^2=61\%$, $F=106,2$; $p < 0,0001$) зависимыми от фактора периода ИКБ. Влияние степени тяжести болезни оказалось значительно слабее ($\eta^2=7\%$, $F=25,9$; $p < 0,0001$), а влияние сочетанного действия обоих факторов незначимым ($F=1,0$; $p > 0,36$). Полученные данные свидетельствуют, что изменения содержания TNF- α по периодам заболевания были значимыми, однонаправленными с достоверной разницей уровней этого цитокина при легкой и среднетяжелой форме ИКБ. В разгар болезни продукция TNF- α максимальна. При легкой форме ИКБ уровень TNF- α достигли $232,7 \pm 19,0$ пг/мл, а при среднетяжелой – $301,1 \pm 12,5$ пг/мл. В периоде уменьшения симптомов заболевания в сравниваемых группах концентрация TNF- α снизилась в 1,5 раза, а в стадии выздоровления – в 3 раза, составляя $73,5 \pm 5,98$ пг/мл при легкой и $107,3 \pm 4,98$ пг/мл при среднетяжелой форме боррелиозной инфекции.

Нами впервые исследовались особенности продукции IL-18 у больных с ИКБ в зависимости от клинической формы и степени тяжести болезни. В период разгара отмечалась максимальная концентрация цитокина в крови, при этом у пациентов со средней степенью тяжести болезни его уровень превышал значений группы контроля в 3,7 раза, с легкой – в 2,5 раза. Концентрация IL-18 постепенно снижалась и в период выздоровления оказалась в 2 раза ниже исходного показателя. По истечении 6 месяцев катamnестического изучения уровень IL-18 достиг значений группы контроля. При безэритемном варианте боррелиозной инфекции отмечалась максимально активная продукция IL-18 в остром периоде болезни. При этом пиковый уровень продукции цитокина выявлен в период разгара болезни с последующим постепенным снижением его концентрации до значений группы контроля в период выздоровления.

Далее определялась концентрация IFN- γ в сыворотке крови с учетом клинического варианта ИКБ, выявлены однонаправленные изменения в значениях по периодам болезни.

Динамика уровня IFN- γ в крови при эритемной форме боррелиозной инфекции имела двухфазный характер. В начальном периоде регистрировалось умеренное повышение

ние синтеза IFN- γ , в стадии снижения проявлений болезни отмечался пиковый уровень концентрации данного медиатора воспаления, в последующем – двукратное снижение в стадии выздоровления. Только к 3-му месяцу диспансеризации показатели IFN- γ снизились до значений нормальной вариации.

При безэритемном варианте ИКБ также наблюдались двухфазовые колебания уровня IFN- γ . В разгар болезни отмечался незначительный подъем продукции цитокина ($4,3 \pm 2,2$ пг/мл), в стадии уменьшения симптомов она достигла своего пика ($8,2 \pm 3,9$ пг/мл), затем снижалась до $2,7 \pm 1,9$ пг/мл к моменту выписки из стационара. Выявленная динамика уровня IFN- γ достаточно тесно связана с этапами наблюдения – $\eta^2=41\%$, $F=17,8$, $p<0,0001$. Ранговый дисперсионный анализ по Фридману также показал, что наблюдаемые тенденции оказались статистически значимыми ($\chi^2=29,6$, $p<0,0001$). Установлено, что IL-18 индуцирует продукцию IFN- γ , хотя взаимосвязей между этими цитокинами выявить не удалось.

Таким образом, наблюдается усиленная продукция TNF- α и IL-18 в разгар ИКБ со снижением их концентрации в динамике болезни, достижение пикового уровня синтеза IFN- γ в период спада проявлений инфекции в комплексе. TNF- α и IL-18 определяют развитие раннего системного воспалительного синдрома Th1- типа, а IFN- γ содействует формированию Th2-типа ответа иммунной системы. Медиаторы воспаления стимулируют функциональную активность нейтрофилов, естественных киллеров (ЕК), цитотоксических (ЦТЛ) и В-лимфоцитов, обеспечивая их активную миграцию в очаги воспаления [10,11,13,17,5]. При безэритемном варианте ИКБ выявлена статистически значимо большая продукция исследуемых цитокинов в динамике болезни.

При определении особенностей продукции противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) в динамике заболевания выявлены медленное повышение их концентрации до максимальных значений к стадии спада клинических проявлений, затем постепенное

снижение, выше значений группы контроля к 3-му месяцу, и нормализация к 6-му месяцу после выписки из стационара. Такая динамика исследуемых медиаторов воспаления содействует развитию Th2 типа иммунного ответа. По данным литературы IL-10 синтезируется макрофагами, Th2-лимфоцитами, угнетает замедленного типа Th1-лимфоцитов и повышает активность Th2-клеток, что обеспечивает усиление синтеза иммуноглобулинов класса IgG [10,13,18,21].

С целью выяснения патогенетической роли исследуемых цитокинов двух групп в клиническом течении ИКБ были изучены взаимосвязи между ними. При этом установлены прямые корреляции средней силы между значениями TNF- α и IL-18 в разгар болезни и длительностью интоксикационно-воспалительного ($\gamma=0,39$; $p<0,05$) и артромиалгического синдромов ($\gamma=0,42$; $p<0,05$), которые свидетельствуют о зависимости характера течения болезни от интенсивности системного воспалительного синдрома.

Заключение

Полученные данные сравнительного анализа частоты и продолжительности клинических симптомов и лабораторных показателей подтверждают более тяжелое течение безэритемной формы ИКБ. Выявленная динамика продукции цитокинов при боррелиозной инфекции свидетельствует о раннем формировании Th1 типа и постепенном – Th2 типа иммунного ответа. При безэритемном варианте болезни отмечается более активная продукция медиаторов воспаления, что сопровождается развитием выраженного инфекционно-воспалительного синдрома и поражением органов и систем.

Установленные различия в двух клинических вариантах ИКБ, особенности продукции медиаторов воспаления в динамике болезни, взаимосвязи между параметрами цитокинового профиля и основными синдромами у исследуемых пациентов свидетельствуют о характере течения боррелиозной инфекции и могут быть использованы для диагностики, оценки степени тяжести и прогноза заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Мурзабаева Расима Тимерьяровна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rmurzabaeva@yandex.ru.

Шарифуллина Ленера Дауфитовна – к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе ГБУЗ РКИБ филиал. Адрес: 453100, г. Стерлитамак, ул. Карая Муратова, 58. E-mail: str.rkib@doctortb.ru.

Абрашина Надежда Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hope24.11@yandex.ru.

Лукманова Айгуль Халафеттиновна – врач-инфекционист ГБУЗ РКИБ. Адрес: г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. E-mail: rkib@doctortb.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иксодовый клещевой боррелиоз в Прибайкалье / К.А. Аитов [и др.]// Журнал инфекционной патологии. – 2004. – Т.11, № 1. – С. 41-44.

2. Конькова-Рейдман, А.Б. Кleshhevye transmissivnye infekcii na Yuzhnom Urале: etiologiya, epidemiologiya, klinika, profilaktika / А.Б. Конькова-Рейдман, В.Н.Тарасов, В.И. Злобин // Уральский медицинский журнал. – 2011. – №13 (91). – С. 8-13.
3. Рудаков, Н.В. Трансмиссивные клещевые инфекции в Российской Федерации / Н.В.Рудаков, В.К. Ястребов, С.А. Рудакова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2015. – №27. – С. 6-9.
4. Сарксян, Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы. Современное состояние проблемы / Д.С. Сарксян // Инфекционные болезни. – 2015. – Т.13, №2. – С. 61-67.
5. Бондаренко, А.Л. Характеристика клинической картины и цитокины сыворотки у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза / А.Л.Бондаренко, В.В. Сапожникова // Журнал инфектологии. – 2017. – Т.9, №3. – С. 14-24.
6. Трудности клинической диагностики Лайм-боррелиоза / А.В. Сандугей [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. – 2011. – №8. – С. 42-46.
7. Bergström, S. Microbiological features distinguishing Lyme disease and relapsing fever spirochetes / S. Bergström, J. Normark // Wien Klin Wochenschr. – 2018. – 130. – P. 484-90.
8. Decorin-binding adhesins from *Borrelia burgdorferi* / B.P. Guo [et al.] // Mol. Microbiol. – 1998. – 30. – P. 711-23.
9. Integrin binding by *Borrelia burgdorferi* P66 facilitates dissemination but is not required for infectivity / L.C. Ristow [et al.] // Cell. Microbiol. – 2015. – №17. P. 1021-36.
10. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология. – 2002. – №2. – С. 77-79.
11. Симбирцев, А.С. Цитокины в лабораторной диагностике / А.С.Симбирцев, А.А. Тотолян // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2015. – №2. – С. 82-98.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 306 с.
13. Мошкова, Д.Ю. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при клещевом боррелиозе / Д.Ю. Мошкова, М.Г. Авдеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2016. – Т.21, №2. – С. 86-92.
14. Maccallini, P. Autoimmunity against a glycolytic enzyme as a possible cause for persistent symptoms in Lyme disease / P. Maccallini, S.Bonin, G.Trevisan // Med. Hypotheses. – 2018. – 110. – P. 1-8.
15. Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis / Pietikäinen A. [et al.] // J. Neuroinflammation. – 2016. – №13. – P. 273.
16. Некоторые кардиологические аспекты клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi sensu lato* / И.Е. Малинин [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – №4. – С. 34-38.
17. Миноранская, Н.С. Особенности продукции цитокинов как патогенетическая основа развития клинических форм острых иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская, П.В. Саран // Цитокины и воспаление. – 2013. – Т.12, №3. – С. 84-88.
18. Воробьева, Н.Н. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая, М.А. Окишев // Пермский медицинский журнал. – 2016. – №4. – С. 6-11.
19. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае / М.Г. Авдеева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – №1. – С. 4-11.
20. *Borrelia burgdorferi* Surface-Exposed Transmembrane Protein Lacking Detectable Immune Responses Supports Pathogen Persistence and Constitutes a Vaccine Target / F. Kung [et al.] // J. Infect. Dis. – 2016. – № 11 (213). – P. 1786-95.
21. Мандракова, Н.В. Некоторые аспекты иммунопатогенеза острых иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае / Н.В. Мандракова, Е.А. Мадич // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2007. – №11. – С. 91-98.

REFERENCES

1. Aitov K.A., Malov I.V., Zlobin V.N. [i dr.] Iksodovyykleshhevojborrelioz v Pribajkal'e // Zhurnal infekcionnoj patologii. 2004. T.11, № 1. S. 41-44.
2. Kon'kova-Rejdman A.B., Tarasov V.N., Zlobin V.I. Kleshhevye transmissivnye infekciina Juzhnom Urале: jetiologija, jepidemiologija, klinika, profilaktika // Ural'skij medicinskij zhurnal. 2011; 91(13): 8-13. (In Russ.).
3. Rudakov N.V., Jastrebov V.K., Rudakova S.A. Transmissivnye kleshhevye infekcii v Rossijskoj Federacii.Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2015; (27):6-9. (In Russ.).
4. Sarksjan D.S. Iksodovye kleshhevye borreliozy. Sovremennoe sostojanie problemy // Infekcionnye bolezni. 2015;13(2): 61-67. (In Russ.).
5. Bondarenko A.L., Sapozhnikova V.V. Harakteristika klinicheskoy kartiny I citokiny syvorotki u pacientov s bezjeritemnoj formoj iksodovogo kleshhevog borrelioz. Zhurna linfoektologii. 2017; 9(3):14-24. (In Russ.).
6. Sandugej A.V., Hrustalev O.A., Baranova N.S. [i dr.] Trudnosti klinicheskoy diagnostiki Lajm-borrelioz / Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2011; (8): 42-46. (In Russ.).
7. Bergström S., Normark J. Microbiological features distinguishing Lyme disease and relapsing fever spirochetes // Wien KlinWochenschr. 2018; 130:484-90.
8. Guo B.P., Brown E.L., Dorward D.W. [et al.] Decorin-binding adhesins from *Borrelia burgdorferi* // Mol. Microbiol. 1998; 30:711-23.
9. Ristow L.C., Bonde M., Lin Y.P. [et al.] Integrin binding by *Borrelia burgdorferi* P66 facilitates dissemination but is not required for infectivity // Cell. Microbiol. 2015. 17. 1021-36.
10. Ketlinskij S.A. Rol' T-helperovtipov 1 i 2 v reguljacii kletocnogo I gumoral'nogo immuniteta // Immunologija. 2002; (2):77-79. (In Russ.).
11. Simbircev A.S., Totoljan A.A. Citokiny v laboratornoj diagnostike // Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2015; (2): 82-98. (In Russ.).
12. Rebrova O.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. M.: MediaSfera, 2002. 306 s. (In Russ.).
13. Moshkova D.Ju., Avdeeva M.G. Kliniko-immunologicheskie osobennosti vospalitel'nogo processa pri kleshhevom borrelioz / Jepidemiologija I infekcionnye bolezni. 2016;21(2): 86-92. (In Russ.).
14. Maccallini P., Bonin S., Trevisan G. Autoimmunity against a glycolytic enzyme as a possible cause for persistent symptoms in Lyme disease // Med. Hypotheses. 2018. 110. 1-8.
15. Pietikäinen A., Maksimow M., Kauko T. [et al.] Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis. J. Neuroinflammation. 2016; (13): 273. porazhenie CNS(In Russ.).
16. Malinin I.E., Bagautdinova L.I., Sarksjan D.S. [i dr.] Nekotorye kardiologicheskie aspekty kleshhevog borrelioz, vyzvannogo B. miyamotoi B. burgdorferi sensulato // Prakticheskaj amedicina. 2012; (4):34 - 38. (In Russ.).
17. Minoranskaja, N.S., Sarap P.V. Osobennosti produkcii citokinov kak patogeneticheskaja osnova razvitija klinicheskikh form ostryh iksodovyyh kleshhevyh borreliozov // Citokinyivospalenie. 2013; 12(3): 84-88. (In Russ.).
18. Vorob'eva N.N., Sumlivaja O.N., Okishev M.A. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti I profilaktika iksodovyyh kleshhevyh borreliozov. Permskij medicinskij zhurnal. 2016;(4): 6-11. (In Russ.).
19. Avdeeva M.G., MoshkovaD.Ju., Blazhnjaja L.P. [i dr.] Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika kleshhevog borrelioz v Krasnodarskom krae // Jepidemiologija I infekcionnye bolezni. 2014; (1): 4-11. (In Russ.).
20. Kung F., Kaur S., Smith A.A. [et al.] A *Borrelia burgdorferi* Surface-Exposed Transmembrane Protein Lacking Detectable Immune Responses Supports Pathogen Persistence and Constitutes a Vaccine Target // J. Infect. Dis. 2016. № 11 (213). P. 1786-95.
21. Mandrakova N.V., Madich E.A. Nekotorye aspekty immunopatogeneza ostryh iksodovyyh kleshhevyh borreliozov v Primorskom krae. Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2007; (11): 91-98. (In Russ.).