

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ЦИТОКИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С БЕЗЭРИТЕМНОЙ ФОРМОЙ ИКСОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА

А.Л. Бондаренко, В.В. Сапожникова

Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

Clinical presentation and concentration of cytokines serum of patients with form without erythema of lyme disease

A.L. Bondarenko, V.V. Sapozhnikova

Kirov State Medical University, Kirov, Russia

Резюме

Цель: изучить клиническую картину и роль провоспалительных (IL-17A, IL-23, IL-33) и противовоспалительных (IL-35) цитокинов у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции.

Материалы и методы: исследованы 30 пациентов с безэритемной формой Лайм-боррелиоза. Диагноз основывался на эпидемиологических, анамнестических, клинико-лабораторных, серологических данных. Определен уровень интерлейкинов сыворотки крови у больных при поступлении в инфекционный стационар и на 10-е сутки госпитализации, а также у 30 здоровых доноров. Группы исследуемых лиц были сопоставимы по полу и возрасту. Анализ сыворотки крови проводился в лаборатории направленного регулирования межмикробных взаимодействий в экзо- и эндоэкологических системах Кировского государственного медицинского университета. Статистическая обработка данных проводилась с использованием StatSoft Statistica v 10.0.

Результаты: при безэритемной форме Лайм-боррелиоза часто встречаются поражения дыхательной системы (60,0%), нервной системы (53,3%), нарушения сердечной деятельности (40,0%), реже — патология печени (26,7%), суставов (10,0%). В сыворотке крови пациентов с безэритемной формой при госпитализации и при выписке достоверно увеличены концентрации IL-17A, IL-23, IL-33 по сравнению со здоровыми донорами. Содержание противовоспалительного IL-35 у пациентов с безэритемной формой в периоде госпитализации и при выписке из стационара достоверно ниже показателей здоровых доноров.

Заключение: у пациентов с безэритемной формой Лайм-боррелиоза установлен ранний комбинированный Th1-Th2 иммунный ответ (повышенное содержание IL-23 и IL-33 сыворотки крови). Повышенные концентрации сывороточных IL-17A и IL-33 у пациентов с безэритемной формой указывают на наличие аутоиммунных и аллергических реакций. У пациентов с безэритемной формой течение воспалительных процессов умеренно ограничивается противовоспалительными реакциями со стороны Treg-системы (недостаточная продукция IL-35).

Ключевые слова: иксовый клещевой боррелиоз, Лайм-боррелиоз, безэритемная форма, цитокины, Th1/Th2-тип иммунного ответа.

Abstract

Purpose of the study: To investigate the role and clinical inflammatory (IL-17A, IL-23, IL-33) and anti-inflammatory (IL-35) cytokines in patients with of form without erythema of Borrelia infection.

Materials and methods: We studied 30 patients with of form without erythema of Lyme borreliosis. The diagnosis was based on epidemiological, medical history, clinical and laboratory, serological data. The blood serum interleukins level was detected from patients at admission to the infectious hospital and on the 10th day of hospitalization, as well as from 30 healthy donors. Groups of investigated persons were matched by sex and age. Blood serum analysis was carried out in the laboratory of directed regulation inter microbe interactions in the exo- and endoecological systems in Kirov State Medical University. Statistical analysis was performed using StatSoft Statistica v 10.0.

Results: Patients with form without erythema of Lyme borreliosis oft have lesions of the respiratory system (60,0%), nervous system (53,3%), cardiac disorders (40,0%), rarely – liver disease (26,7%), joints (10,0%). In blood serum of patients with form without erythema at admission and at hospital discharge concentrations of IL-17A, IL-23, IL-33 are authentically higher compared with healthy donors. The content of anti-inflammatory IL-35 in patients with a form without erythema during hospitalization and at discharge is authentically lower than in healthy donors.

Conclusion: Patients with form without erythema of Lyme borreliosis have early combined Th1-Th2 immune response (increased content of blood serum IL-23 and IL-33). Elevated concentrations of IL-17A and IL-33 serum in patients with form without erythema indicate the presence of autoimmune or allergic reactions. Patients with form without erythema have inflammatory processes limited moderately by inflammatory reactions on the part of Treg-system (lack of IL-35 production).

Key words: Ixodes tick borreliosis, Lyme disease, Lyme borreliosis, form without erythema, cytokines, Th1 / Th2-type immune response.

Введение

Иксодовый клещевой боррелиоз (боррелиозная инфекция, Лайм-боррелиоз, болезнь Лайма) — инфекционное трансмиссивное заболевание, вызываемое патогенными спирохетами генотипа *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передающимися через присасывание клещей рода *Ixodes* [1–3]. Боррелиозная инфекция является международной проблемой общественного здравоохранения. Ежегодная заболеваемость боррелиозной инфекцией в США составляет более 30 000 случаев, в странах Европы — 65 400–85 000 случаев [3–6]. На территории России абсолютный показатель заболеваемости боррелиозной инфекцией за 2010–2015 гг. составляет от 5715 до 9957 случаев в год [7]. Среднероссийские показатели заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом за 6 лет варьируют от 4,00 до 7,02 случаев в год, в среднем $5,2 \pm 0,44$ случаев на 100 000 населения (рис. 1). На севере Волго-Вятского региона европейской части России расположена Кировская область, где абсолютный показатель заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом за 6 лет варьирует от 137 до 494 случаев в год. Относительная заболеваемость боррелиозной инфекцией в Кировской области составляет 10,21–35,57 случаев ежегодно и превышает среднероссийские показатели в 2,5–6,6 раз [7, 8].

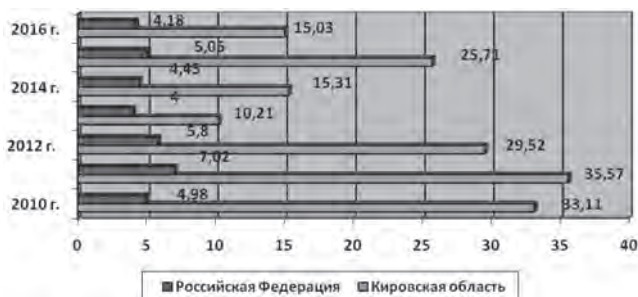


Рис. 1. Заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом на 100 тыс. населения в Кировской области и Российской Федерации (2010–2016 гг.)

Заболевание характеризуется стадийностью течения, наличием труднодиагностируемых безэритемных форм. Безэритемная форма встречается в 10,7–20,0% случаев заболевания, начинается остро с выраженного интоксикационно-воспалительного синдрома, свидетельствует о спирохетемии и ранней диссеминации возбудителя [1, 2]. В результате инфекционного процесса при боррелиозной инфекции поражаются внутренние органы: нервная и сердечно-сосудистая системы, опорно-двигательный аппарат, печень, почки [1, 2, 9].

Цитокины (интерлейкины) являются полипептидными веществами, участвующими в реализа-

ции реакций врожденного и адаптивного иммунитета [10]. Цитокины осуществляют межклеточные взаимодействия, играют важную роль в тканевом гомеостазе при воспалении [10]. При взаимодействии интерлейкины обладают синергическими и антагонистическими свойствами, при этом образуется цитокиновая сеть [10]. Интерлейкины направляют дифференцировку CD4+ клеток в Th1- и Th2-клетки, играют ключевую роль в реализации типов иммунного ответа [10–13]. В настоящее время исследуется взаимосвязь клинических, иммуно-патогенетических особенностей у пациентов с боррелиозной инфекцией при различных клинических формах и стадиях заболевания [15–18]. Успешный клинический исход заболевания с эффективной ликвидацией боррелий связывают с ранним и сильным воспалительным Th-1 типом иммунного ответа, уравновешенным противовоспалительными реакциями и более поздним Th-2 типом иммунного ответа [19, 20]. Кроме того, особенности ранней продукции цитокинов определяют выраженность интоксикационно-воспалительного синдрома и течение иксодового клещевого боррелиоза [21].

У пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом исследована роль некоторых Th1- и Th2-цитокинов (IFN, TNF, IL1, IL-4, IL-6, IL-8, IL-12, IL-22), противовоспалительных интерлейкинов (IL-10) [6, 15–18, 20–22]. Однако на сегодняшний день не изучена взаимосвязь профиля сывороточных цитокинов, ответственных за аллергические и аутоиммунные воспалительные процессы (IL-17A, IL-23, IL-33), и противовоспалительных интерлейкинов (IL-35) в развитии безэритемной формы у пациентов с болезнью Лайма.

Цель исследования — изучить клинические особенности и роль провоспалительных (IL-17A, IL-23, IL-33) и противовоспалительных (IL-35) цитокинов в развитии безэритемной формы боррелиозной инфекции.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза на современном этапе в эндемичном регионе на примере Кировской области.

2. Проанализировать динамику воспалительных (IL-17A, IL-23, IL-33) и противовоспалительных (IL-35) цитокинов у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции.

Материалы и методы

В исследовании с 2011 по 2014 г. участвовали 30 пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции (табл. 1). Больные находились на стационарном лечении в Кировской инфекцион-

ной клинической больнице. Сведения из анамнеза болезни и жизни пациентов были получены при клиническом обследовании и анализе историй болезни пациентов.

Таблица 1

Характеристика больных с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза

Параметр	Значение
Общее количество больных	30 (100,0 %)
Медиана возраста, лет (диапазон)	45 (15 – 75 лет)
Средний возраст, лет	45,5±15,73
Пол: мужской; женский	16 (53,3%); 14 (46,7%)

Пациенты с безэритемной формой были госпитализированы на $4,1 \pm 0,66$ день болезни, находились в инфекционном стационаре $10,4 \pm 0,64$ суток. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Кировского государственного медицинского университета, соответствовало законодательству РФ и международным этическим нормам. От участников исследования было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. В исследовании не участвовали пациенты с соматической патологией опорно-двигательного аппарата, нервной системы, сердца, печени, почек. Также в исследование не были включены пациенты с онкологической патологией, острыми и хроническими инфекционными заболеваниями, беременностью, лактацией. Группа контроля состояла из 30 здоровых доноров, сопоставимых по половому и возрастному составу с группой исследуемых пациентов. Диагноз безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза был поставлен на основании эпидемиологических, анамнестических, клинико-лабораторных показателей. Специфическое подтверждение диагноза включало серологические методы исследования с определением IgM и IgG в реакции иммуноферментного анализа или определение антител к возбудителям боррелиозной инфекции методом иммунного блота. Исследование концентраций интерлейкинов сыворотки крови определялось у 30 пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в первые сутки госпитализации и через 10 дней стационарного лечения, а также у 30 человек из контрольной группы. Образцы венозной крови отбирались в объемах по 10 мл, далее центрифугировались 10 мин при 200 оборотах в минуту. Полученную сыворотку крови замораживали и хранили при температуре -20°C . Исследование цитокинового профиля сыворотки крови проводили в лаборатории направленного регулирования межмикробных взаимодействий в экзо- и эндозокологических системах Киров-

ского государственного медицинского университета. Сыворотки крови исследовались с применением автоматического иммуноферментного анализатора «Personal Lab» фирмы «Adaltis» (Италия) с использованием реактивов «Bender MedSystems» (Австрия), «Uscscn Life Science Ins. Wuhan» (Китай). Концентрации цитокинов определялись по построенной стандартной калибровочной кривой зависимости оптической плотности от концентрации для стандартного антигена. Уровни сывороточных интерлейкинов были получены в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием «StatSoft Statistica v 10.0» и «Microsoft Exel 2002». Минимальный объем выборок был оценен с помощью метода power analysis (stat soft), определена достаточность взятых объемов выборок для мощности критерия (0,95). Качественные данные обрабатывались в виде относительных показателей (%) с вычислением 95% доверительных интервалов (метод Уилсона). Распределение количественных данных (уровней интерлейкинов) было определено путем построения гистограмм и вычисления критерия Колмогорова – Смирнова. При статистической обработке результатов вычислялись медиана (Me), нижний (Q 25,00) и верхний (Q 75,00) квартили. Для определения достоверности различий независимых выборок использовался непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Для установления достоверности различий зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона. Различия значений являлись достоверными при критическом уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Среди пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза преобладали лица трудоспособного возраста (табл. 2).

Таблица 2

Возраст больных с безэритемной формой болезни Лайма, n=30

Возрастной состав пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции	Частота, % (95% ДИ границы)
Менее 30 лет	16,7% (4,18; 29,22)
30 – 59 лет	63,3% (47,18; 79,55)
60 лет и более	20% (6,60; 33,47)

Факт присасывания клеща отмечен у 21 больного (70,0% (54,64; 85,43)), которые были заражены в мае (36,7% (20,52; 52,89)) и июне (33,3% (17,53; 49,20)). Остальные пациенты отрицали присасывание клещей, однако посещали дачные участки (9 человек, 30,0% (14,64; 45,43)). Большинство пациентов удалили клещей в 1-е сутки (56,7% (40,06;

73,35), 13,3% (1,94; 24,78) больных – на 2-е сутки. Чаще следы от присасывания клеща были расположены в области головы и шеи (13,3% (1,94; 24,78)), спины (13,3% (1,94; 24,78)), нижних конечностей (13,3% (1,94; 24,78)). Более редкими локализациями укусов клещей являлись области грудной клетки (10,0% (0; 20,11)), верхних конечностей (6,7% (0; 15,08)), живота (6,7% (0; 15,08)), наружных половых органов (3,3% (0; 9,39)). Большинство пациентов (63,3% (47,18; 79,55)) отмечали присасывание одного клеща. 6,3% (0; 14,54) больных указали на присасывание двух клещей. Большинство пациентов удалили клещей самостоятельно в домашних условиях (63,3% (47,18; 79,55)), только 2 человека обращались в лечебно-профилактические учреждения (6,7% (0; 15,08)). У 8 пациентов (26,7% (11,85; 41,56)) произведено исследование клещей на наличие рРНК боррелий методом полимеразной цепной реакции, положительные качественные результаты выявлены в 6 случаях (20,0% (6,60; 33,47)). В 7 случаях (23,3% (9,16; 37,57)) пациенты получали экстренную антибиотикопрофилактику боррелиозной инфекции.

Инкубационный период заболевания варьировал от 2 до 25 суток, в среднем составил $12,7 \pm 6,87$ суток. У всех пациентов развилась средняя степень тяжести безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза. Интоксикационно-воспалительный синдром у 73,3% (58,51; 88,22) пациентов сочетался с фебрильной лихорадкой, у 26,7% (11,85; 41,56) больных – с субфебрильной температурой тела. Продолжительность фебрильной лихорадки составляла от 1 до 9 суток, в среднем $3,4 \pm 0,51$ суток (рис. 2). Длительность субфебрильной температуры тела составила $5,8 \pm 1,33$ суток, от 1 до 28 суток. Общая продолжительность лихорадочного периода составила от 2 до 28 суток ($8,3 \pm 1,27$).

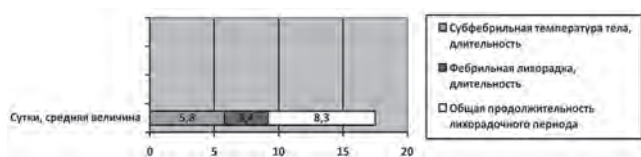


Рис. 2. Характеристика лихорадочного периода пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции, $n = 30$

Тяжесть общего состояния пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции была обусловлена проявлениями интоксикационно-воспалительного синдрома (табл. 3).

При анализе клинического течения безэритемной формы боррелиозной инфекции выявлено, что на фоне интоксикационно-воспалительного синдрома у пациентов возникали нарушения функций систем органов. Часто встречались катаральные явления со стороны верхних и нижних дыхательных путей (60,0% (43,58; 76,49)), поражения нервной системы (53,3% (36,60; 70,12)), нарушения сердечной деятельности (40,0% (23,58; 56,49)), мочевого синдрома (30,0% (14,64; 45,43)), безжелтушные гепатиты (23,3% (9,16; 37,57)), боли в суставах (10,0% (0; 20,11)).

Патология нервной системы (центрального, периферического, вегетативного отделов) встречалась у 16 пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции (53,3% (36,60; 70,12)). У одной четвертой группы пациентов (26,7% (11,85; 41,56)) при поступлении в инфекционный стационар зарегистрировано наличие общемозгового синдрома с интенсивной головной болью, рвотой, болью в глазах. У 10,0% (0; 20,11) больных наблюдался синдром менингизма (ригидность затылочных мышц). У части больных возникало психомоторное возбуждение (13,3% (1,94; 24,78)), нарушение сна (6,7% (0; 15,08)). Расстройства функций вегетативной нервной системы в виде ваго-инсулярных кризов (повышенная потливость, красный дермографизм, головокружение, сонливость, брадикардия) наблюдались у 5 пациентов (16,7% (4,18; 29,22)). У 2 больных (6,7% (0; 15,08)) определен симпатико-адреналовый криз с общей слабостью, бледностью кожи, неприятными ощущениями в области сердца, тахикардией, субфебрильной температурой. Также у 8 пациентов (26,7% (11,85; 41,56)) имелись сенсорные нейропатии дистальных отделов верхних и нижних конечностей (боль, онемение, покалывание и судорожные подергивания).

Патология сердечно-сосудистой системы, определенная по данным электрокардиологического исследования, выявлена у 12 больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции (40,0% (23,58; 56,49)). Клинические проявления нарушений сер-

Таблица 3

Характеристика интоксикационно-воспалительного синдрома у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза

Симптом	Частота, % (95% ДИ границы)	Симптом	Частота, % (95% ДИ границы)
Лихорадка	100,0% (100,03; 100,03)	Озноб	43,3% (26,72; 60,01)
Общая слабость	100,0% (100,03; 100,03)	Миалгии	46,7% (29,94; 63,46)
Головная боль	83,3% (70,84; 95,88)	Артралгии	16,7% (4,18; 29,22)
Головокружение	46,7% (29,94; 63,46)	Тошнота	36,7% (20,52; 52,89)

дечной деятельности встречались у пациентов редко в виде неприятных ощущений в области сердца (6,7% (0; 15,08)). При объективном осмотре приглушенность тонов сердца определялась у 5 больных (16,7% (0; 15,08)). По данным электрокардиологического обследования нарушения сердечного ритма в виде брадикардии наблюдались у 5 пациентов (16,7% (0; 15,08)). У данных больных частота сердечных сокращений составила от 49 до 59, в среднем — $54,2 \pm 2,03$ в минуту. Реже у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции встречались другие нарушения сердечного ритма: синусовая тахикардия (98 ударов в минуту) (3,3% (0; 9,39)) и редкие атриовентрикулярные экстрасистолы (3,3% (0; 9,39)). Нарушение внутрисердечной проводимости встречались в виде неполной блокады правой ножки пучка Гиса (3,3% (0; 9,39)) и замедления внутрижелудочковой проводимости (6,7% (0; 15,08)). Также изменения реполяризации различных отделов миокарда выявлены в 10,0% (0; 20,11) случаев. Снижение сегмента ST на 1 мм выявлено у 1 пациента (3,3% (0; 9,39)).

Патология почек (протеинурия, лейкоцитурия) определялась у 9 больных (30,0% (14,64; 45,43)). Содержание белка в моче было повышено у 5 пациентов (16,7% (4,18; 29,22)) в 1,2–5,5 раза (в среднем $0,3 \pm 0,07$ г/л). Лейкоцитурия (от 4 до 38, в среднем $17,4 \pm 6,97$ в поле зрения) определена у 4 больных (13,3% (1,94; 24,78)).

При обследовании у 26,7% (1,94; 24,78) пациентов имелись клинико-лабораторные признаки гепатита. Увеличение трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 1,1–3,9 раз (в среднем $76,4 \pm 15,71$ Ед/л) определено у 7 больных (23,3% (9,16; 37,57)), синдром холестаза — в одном случае (3,33% (0; 9,39)). Гепатомегалия выявлена у одного пациента (3,3% (0; 9,39)).

Другим характерным клиническим проявлением безэритемной формы боррелиозной инфекции являлся катаральный синдром верхних и нижних дыхательных путей, определенный у

большой половины группы больных (60,0% (43,58; 76,49)). Ринит беспокоил 13,3% (1,94; 24,78) пациентов, фарингит — 53,3% (36,60; 70,12), трахеобронхит — 23,3% (9,16; 37,57). Также у одного больного определен регионарный лимфаденит (3,3% (0; 9,39)). У одной четвертой части группы пациентов (23,3%) присутствовал синдром гастроэнтерита (боли в животе, жидкий стул (9,16; 37,57)). Артралгии коленных суставов беспокоили 10,0% (0; 20,11) пациентов. Ангиопатия сетчатки определена при офтальмологическом обследовании одного больного (3,3% (0; 9,39)).

Таким образом, клиническое течение безэритемной формы иксодового клещевого боррелиоза отличается полиорганностью поражений. У большинства пациентов наблюдаются катаральные явления со стороны верхних и нижних дыхательных путей (60,0% (43,58; 76,49)), поражения нервной системы (53,3% (36,60; 70,12)), нарушения сердечной деятельности (40,0% (23,58; 56,49)), реже — мочевого синдром (30,0% (14,64; 45,43)), безжелтушный гепатит (23,3% (9,16; 37,57)), артралгии (10,0% (0; 20,11)). Наиболее часто у больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции встречается сочетанное поражение нервной, сердечно-сосудистой системы и дыхательной системы (23,3% (9,16; 37,57)). Реже у пациентов с безэритемной формой наблюдается комбинированная патология пяти систем органов (нервная система, желудочно-кишечный тракт, сердце, печень и почки) — 6,7% (0; 15,08).

В результате исследования определено содержание провоспалительных (IL-17A, IL-23, IL-33) и противовоспалительных (IL-35) интерлейкинов в сыворотке крови больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции при госпитализации (табл. 4) и при выписке (табл. 5), а также сравнительный анализ уровней цитокинов (табл. 6). При оценке распределения количественных данных (уровней цитокинов) выявлено отличное от нормального распределение.

Таблица 4

Характеристика содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции при госпитализации и у здоровых доноров

Интерлейкин, пг/мл	Статистический параметр	IL-17A, пг/мл	IL-23, пг/мл	IL-33, пг/мл	IL-35, пг/мл
Пациенты с безэритемной формой госпитализация (n = 30)	Медиана (Me)	0,47	1267,95	84,68	12,07
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,26	399,18	72,55	2,03
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,63	1518,27	121,00	19,92

Окончание таблицы 4

Интерлейкин, пг/мл	Статистический параметр	IL-17A, пг/мл	IL-23, пг/мл	IL-33, пг/мл	IL-35, пг/мл
Здоровые доноры (n = 30)	Медиана (Me)	0,10	24,89	6,79	21,24
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,00	17,56	4,35	13,68
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,64	40,20	11,67	29,44
U-тест Манна – Уитни	P	p = 0,0056**	p = 0,0000***	p = 0,0000***	p = 0,0059**

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблица 5

Характеристика содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции при выписке и у здоровых доноров

Интерлейкин, пг/мл	Статистический параметр	IL-17A, пг/мл	IL-23, пг/мл	IL-33, пг/мл	IL-35, пг/мл
Пациенты с безэритемной формой, выписка (n = 30)	Медиана (Me)	0,29	1137,88	76,17	11,26
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,17	553,42	57,97	2,03
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,63	1508,26	99,22	20,65
Здоровые доноры (n = 30)	Медиана (Me)	0,10	24,89	6,79	21,24
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,00	17,56	4,35	13,68
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,64	40,20	11,67	29,44
U-тест Манна – Уитни	P	p = 0,0281*	p = 0,0000***	p = 0,0000***	p = 0,0043**

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Таблица 6

Сравнительная характеристика содержания цитокинов в сыворотке крови у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции при госпитализации и выписке

Интерлейкин, пг/мл	Статистический параметр	IL-17A, пг/мл	IL-23, пг/мл	IL-33, пг/мл	IL-35, пг/мл
Пациенты с безэритемной формой, госпитализация (n = 30)	Медиана (Me)	0,47	1267,95	84,68	12,07
	Нижний квартиль (Q 25,00)	0,26	399,18	72,55	2,03
	Верхний квартиль (Q 75,00)	0,63	1518,27	121,00	19,92
Пациенты с безэритемной формой, выписка (n = 30)	Медиана (Me)	0,29	1137,88	76,17	11,26
	Нижний квартиль (25,00)	0,17	553,42	57,97	2,03
	Верхний квартиль (75,00)	0,63	1508,26	99,22	20,65
Тест Вилкоксона	P	p = 0,0660	p = 0,2802	p = 0,0629	p = 0,8689

* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

В ходе исследования цитокинового профиля сыворотки крови больных с безэритемной формой при госпитализации определены достоверно повышенные концентрации воспалительных IL-17A, IL-23, IL-33 в сравнении с показателями группы контроля. Содержание противовоспалительного IL-35 у больных с безэритемной формой достоверно снижено по сравнению со здоровыми донорами (см. табл. 4).

В ходе стационарного лечения (см. табл. 6) в сыворотке крови пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза происходит умеренное снижение концентрации провоспалительных IL-17A, IL-23, IL-33 и противовоспалительного IL-35 (различия между показателями групп сравнения не достоверны).

При выписке из инфекционного стационара в сыворотке крови пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции концентрации воспалительных IL-17A, IL-23, IL-33 остаются достоверно выше уровня показателей здоровых доноров (см. табл. 5). Содержание сывороточного противовоспалительного IL-35 у больных с безэритемной формой при выписке достоверно ниже значений группы контроля.

При анализе результатов отечественных исследований выявлено, что безэритемная форма иксодового клещевого боррелиоза в Кировской области и других регионах России протекает со сходными клиническими проявлениями. В исследованиях Н.Н. Воробьевой (2016) у 93,3% пациентов с безэритемной формой в Пермском крае присутствовал общеинфекционный синдром, в нашей работе в 100,0% случаев [23]. У больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции в нашем исследовании длительность инкубационного периода составила $12,7 \pm 6,87$ суток, что сходно с результатами исследований М.Г. Авдеевой ($11,64 \pm 2,20$ дней у пациентов в Краснодарском крае) и Н.Ю. Медведевой (в Иркутской области — $11,9 \pm 1,8$ дня) [24, 25]. Продолжительность лихорадочного периода у больных с безэритемной формой в нашем исследовании составила $8,3 \pm 1,27$ дней, что сопоставимо с результатами исследований в Иркутской области ($8,4 \pm 2,3$ дня) [25].

Важным звеном патогенеза при остром течении боррелиозной инфекции является повреждение эндотелия сосудов и перемещение спирохет в клетки органов-мишеней (кардиомиоциты, гепатоциты, астроциты) [19]. В результате системных сосудистых воспалительных реакций формируются периваскулярные инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов в миокарде, тканях печени, суставах, оболочках мозга. Существенное значение в патогенезе боррелиозной инфекции имеют иммунопатологические процессы с накоплением специфических иммунных комплексов,

содержащих антигены спирохет, в синовиальной оболочке суставов, почках, миокарде. Скопление иммунных комплексов привлекает нейтрофилы, вырабатывающие медиаторы воспаления. Также моноциты, нейтрофилы, лимфоциты, эндотелиальные клетки и фибробласты секретируют провоспалительные интерлейкины после инвазии боррелий с активизацией воспалительных реакций макроорганизма [19]. Разнообразные полиорганные поражения при Лайм-боррелиозе обусловливаются развитием системных васкулитов, а также последующими нарушениями в системе гомеостаза и фибринолиза [19].

В Кировской области у пациентов с безэритемной формой в 53,3% случаев встречаются патологические изменения деятельности нервной системы. В других регионах России частота нарушений нервной деятельности у пациентов с безэритемной формой варьирует (в Красноярском крае — 41,3%, в Краснодарском крае — 50,0%, в Пермском крае — 87,6%) [16, 23, 24]. Развитие поражений нервной системы при боррелиозной инфекции связывают с *B. garinii* [2, 26]. Патогенетические механизмы нейроборрелиоза обусловлены гематогенным и периневральным проникновением боррелий через гематоэнцефалический барьер [1, 19]. В центральной нервной системе боррелии активируют моноциты, макрофаги, дендритные клетки, глиальные клетки, синтезирующие цитокины и хемокины. Выработка хемокинов и цитокинов сопровождается апоптозом олигодендроцитов и астроцитов. В ходе поражения эндотелия капилляров и прекапилляров гематоэнцефалического барьера в сыворотке крови определяются нейроспецифические антигены, вызывающие выработку нейротоксических антител. Прямое токсическое действие *B. burgdorferi* на нервную ткань и иммунные реакции между нейрональными и аксональными белками, сосудистые поражения способны привести к тромбозам сосудов и ишемическим инфарктам головного мозга [19].

В нашем исследовании определены клинические и электрофизиологические (ЭКГ-изменения) признаки нарушения сердечной деятельности у (40,0%) пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза. В других регионах России патология сердечно-сосудистой системы при безэритемной форме заболевания варьирует: 16,4% в Красноярском крае, 52,9% в Приморском крае, 84,4% в Краснодарском крае [16, 24, 27]. Нарушения сердечной деятельности при Лайм-боррелиозе чаще протекают бессимптомно или малосимптомно, выявляются в ходе инструментального обследования. Поражения сердца при иксодовом клещевом боррелиозе не связывают с определенными геновидами боррелий [2]. Развитие кардиальных поражений при боррелиозной

инфекции обусловлено селективным связыванием боррелий с протеогликаном миокарда — декорином [19]. Возбудители иксодового клещевого боррелиоза оказывают прямое повреждающее действие на ткани сердца и индуцируют местные воспалительные реакции. Впоследствии в тканях миокарда образуются трансмуральные воспалительные очаги с лентовидной эндокардиальной лимфоцитарной инфильтрацией. Спирохеты могут быть определены рядом или в пределах этих инфильтратов, между мышечными волокнами или внутри эндокарда [28].

Артралгии коленных суставов в нашем исследовании беспокоили 10,0% пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции. По данным научных исследований, частота поражений суставов у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции наблюдается с частотой 21,4% в Иркутской области, 42,3% в Красноярском крае, 59,0% в Пермском крае [16, 23, 25]. Поражение суставов при боррелиозной инфекции связывают с генотипическими особенностями боррелий, тропностью возбудителя к белку-декорину тканей опорно-двигательного аппарата, выделением воспалительных Th1-цитокинов [19].

По результатам лабораторного обследования у 26,67% пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции определен безжелтушный гепатит с увеличением АЛТ и АСТ в 1,1 — 3,9 раза (в среднем $76,4 \pm 215,71$ Ед/л). По данным исследований в Приморском крае частота Лайм-гепатитов у больных с безэритемной формой заболевания составляет 23,5%, в Пермском крае — 31,1% [23, 29]. Патологические процессы в тканях печени при Лайм-боррелиозе ассоциируются с наличием живых спирохет. Гистологические изменения ткани печени при Лайм-боррелиозе варьируют от лимфоцитарной инфильтрации портальных трактов до выраженных повреждений гепатоцитов [1].

Патология функции почек (протеинурия, лейкоцитурия) определена у 30% пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции. Известно, что при острой стадии боррелиозной инфекции образование циркулирующих иммунных комплексов может активизировать латентные гломерулопатии [30]. В ходе проведения экспериментальной модели болезни Лайма установлено, что *V. Burgdorferi* индуцирует гломерулонефрит.

Таким образом, особое значение в развитии полиорганных поражений при безэритемной форме боррелиозной инфекции имеют системные иммунопатологические процессы.

При анализе содержания цитокинов в сыворотке крови пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза при госпитализации определено повышение уровня провоспалительного Th1-цитокина IL-23 (см. табл. 4) по отноше-

нию к контрольной группе в 50,9 раза ($p < 0,0001$). При этом к выписке пациентов из инфекционного стационара (см. табл. 6) происходит умеренное уменьшение концентрации IL-23 ($p > 0,05$). К выписке из инфекционного стационара содержание IL-23 в 45,7 раза превышает показатели здоровых доноров ($p < 0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о сильном и выраженном Th1-типе иммунного ответа у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза в динамике инфекционного процесса. Известно, что IL-23 является цитокином из семейства IL-12 и представляет собой гетеродимер, состоящий из двух субъединиц (IL-23p19 и IL-12p40) [12]. IL-23 продуцируется дендритными клетками, участвует в Th1-поляризации CD4+ Т-клеток иммунного ответа [12]. IL-23 стимулирует пролиферацию и поддержание особой разновидности Т-хелперов — Th17, участвующей в развитии повреждающих воспалительных реакций, в частности при аутоиммунных процессах [10]. IL-23 играет важную роль в контроле бактериальных инфекций [12]. Также показано, что выраженность Th1-типа иммунного ответа коррелирует с более эффективной иммуноопосредованной гибелью спирохет [17]. Высокие концентрации IL-23 сочетаются с воспалением в эпителиальных тканях и многих органах [12].

В ходе исследования (см. табл. 4) определены статистически значимые различия по содержанию IL-33 у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции при госпитализации в инфекционный стационар, в 12,5 раза превышающие показатели контрольной группы ($p < 0,0001$). В динамике стационарного лечения в сыворотке крови пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза инфекции (см. табл. 6) наблюдается умеренное снижение концентрации IL-33 ($p > 0,05$). К выписке пациентов из стационара (см. табл. 5) уровень IL-33 остается выше в 11,2 раза по сравнению с группой здоровых доноров ($p < 0,000001$). Гиперсекреция IL-33 показывает выраженность Th2-типа иммунного ответа у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза. Установлено, что IL-33 принадлежит к семейству IL-1-цитокинов и имеет молекулярную массу 30 kDa [10]. Интерлейкин повышает выделение цитокинов Th2-клетками и является хемоаттрактантом для Th2-клеток [13]. Установлено, что рецептор IL-33 экспрессируется селективно на Th2-клетках [10]. Определено участие IL-33 в развитии аллергических процессов [10]. IL-33 способствует повышению активации, синтезу цитокинов, дегрануляции, адгезии, выживанию и миграции базофилов [13]. При воздействии IL-33 на первичные тучные клетки увеличивается синтез провоспалительных IL-1 β , IL-6, IL-13, TNF- α , простогландина D2 и моноцитарного хемоаттрактант-

ного белка [13]. мРНК IL-33 содержится в фибробластах и гладко-мышечных клетках кожи, фибробластах синовиальных оболочек и эндотелиальных клеток [13].

При анализе содержания медиатора аутоиммунного воспаления IL-17A нами также получено его превышение в 4,7 раза у пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза при госпитализации (см. табл. 4) относительно контрольной группы ($p < 0,01$). При этом через 10 дней стационарного лечения (см. табл. 6) наблюдается умеренное снижение активности IL-17A ($p > 0,05$). К выписке (см. табл. 5) содержание IL-17A у пациентов с безэритемной формой заболевания превышает уровень здоровых лиц в 2,9 раза ($p < 0,05$). Установлено, что IL-17A представляет собой гомодимер, цитокин с молекулярной массой 32 kDa [11]. Известно, что IL-17A вырабатывается активированными Th17-лимфоцитами памяти [11]. IL-17A стимулирует врожденный иммунитет и иммунную защиту организма [11]. Данный цитокин мобилизует нейтрофилы через гранулопоз, способствует их локальному выживанию [11]. Продукция IL-17A Т-лимфоцитами регулируется активацией IL-23-рецептора [11]. Цитокин IL-17A характеризуется выраженными воспалительными свойствами и индуцирует аутоиммунные патологии и опухолевые процессы [11]. Эффекты и сигнальный путь IL-17A проявляются в тканях суставных хрящей, костей, менисков, кожи, легких, кишечника, почек, а также нервной и кроветворной ткани.

Итак, наши данные свидетельствуют о наличии у пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции в периоде разгара и реконвалесценции выраженного комбинированного Th1/Th2 типа иммунного ответа (гиперпродукция IL-23 и IL-33). В сыворотке крови пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза повышены уровни воспалительных IL-17A и IL-33, участвующих в развитии аутоиммунных и аллергических реакций. В исследованиях А.И. Симаковой и Н.В. Мандраковой (2004) у пациентов в Приморском крае установлены сходные результаты: на 1–5-й и 10–11-й дни болезни определено повышенное содержание цитокинов Th-1 типа (INF γ) и Th-2 типа (IL-4).

При госпитализации пациентов с безэритемной формой боррелиозной инфекции определено достоверно пониженное содержание противовоспалительного сывороточного IL-35 в 1,8 раза (см. табл. 4) в сравнении с группой здоровых доноров ($p < 0,01$). К выписке из стационара (см. табл. 5, 6) происходит дальнейшее снижение концентрации IL-35 – в 1,9 раза меньше значений группы контроля ($p < 0,01$). Известно, что IL-35 принадлежит семейству IL-12 и выделяется дендритными клетками, регуляторными Т-лимфоцитами супрессо-

рами (Treg (Foxp3+)) [10]. IL-35 состоит из двух субъединиц (Ebi3 и IL-12p35) [10]. IL-35 является регуляторным супрессорным фактором, его эффектом является стимулирование наработки регуляторных Т-лимфоцитов супрессоров (Treg), приводящее к снижению дифференцировки Th17 и подавлению продукции IL-17A [10]. В нашем исследовании недостаточная выработка IL-35 может свидетельствовать об ограниченной иммуносупрессии со стороны Treg-системы на течение воспалительных реакций.

Выводы

1. При безэритемной форме боррелиозной инфекции у пациентов наиболее часто определяются поражения нервной системы (53,3%), дыхательной системы (60,0%), нарушения сердечной деятельности (40,0%), реже — патология почек (30,0%), печени (23,3%), суставов (10,0%)

2. У пациентов с безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза гиперпродукция провоспалительных цитокинов сыворотки крови (IL-17A, IL-23, IL-33) свидетельствует о раннем сильном комбинированном Th1-Th2 иммунном ответе с наличием аутоиммунных и аллергических воспалительных реакций. У больных с безэритемной формой боррелиозной инфекции противовоспалительные реакции проявляются ограниченно (умеренная активация IL-35) и свидетельствуют о недостаточной иммуносупрессии воспалительных процессов.

Литература

- Бондаренко, А. Л. Лайм-боррелиоз / А.Л. Бондаренко, О.Н. Любезнова. — Киров, 2009. — С. 185.
- Сандугей, А.В. Трудности клинической диагностики Лайм-боррелиоза / А.В. Сандугей [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. — 2011. — № 8. — С. 42-46.
- Semenza J. C. Climate Change and Infectious Diseases in Europe / J. C. Semenza, B. Menne // *Lancet ID*. — 2009. №9. P. 365-375.
- Walter, K. S. Vectors as Epidemiological Sentinels: Patterns of Within-Tick *Borrelia burgdorferi* Diversity / K. S. Walter, G. Carpi, B. R. Evans, A. Caccone, M. A. Diuk-Wasser // *PLoS Pathog.* — 2016. № 12(7). e1005759. doi: 10.1371/journal.ppat.1005759. ECollection 2016.
- Dandashi, J. A. Texas Occurrence of Lyme Disease and Its Neurological Manifestations / J. A. Dandashi, D. Nizamutdinov, S. Dayawansa, E. Fonkem, J. H. Huang // *J Neuroinfect Dis.* — 2016. — №7(2). pii: 217. Epub 2016 Jun 9.
- Bouquet, J. Longitudinal Transcriptome Analysis Reveals a Sustained Differential Gene Expression Signature in Patients Treated for Acute Lyme Disease / J. Bouquet, M. J. Soloski, A. Swei, C. Cheadle, S. Federman, J. N. Billaud, A. W. Rebman, B. Kabre, R. Halpert, M. Boorgula, J. N. Aucott, C. Y. Chiu // *Mbio.* — 2016. — №7(1). — e00100-16. doi: 10.1128/mBio.00100-16.
- Данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Федерального центра гигиены и эпидемиологии. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 2010–2015 годы.

8. Любезнова, О.Н. Эпидемиология клещевых инфекций на севере Волго-Вятского региона / О.Н. Любезнова, А.А. Бондаренко // Эпидемиология. — 2013. — № 2 (26). — С. 113–116.
9. Naj, X. Actin-Dependent Regulation of *Borrelia burgdorferi* Phagocytosis by Macrophages. X. Naj, S. Linder / *Curr Top Microbiol Immunol.* — 2016. Oct 16.
10. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. — М.: ГЭ-ОТАР-Медиа, 2010.
11. Human IL-17A ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»:1-6.
12. Human IL-23 ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»:1-6.
13. Human IL-33 ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»: 1-6.
14. Interleukin 35. Uscscn Life Science Inc. Wuhan. 2015. «БиоХимМак»: 1-7.
15. Миноранская, Н.С. Значение иммунного статуса для прогноза хронизации боррелиозной инфекции / Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, П.В. Сарап // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 35–40.
16. Миноранская, Н.С. Значение воспалительных маркеров для дифференциальной диагностики различных форм острых иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 1. — URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/viewid=12124> (дата обращения: 25.01.2017).
17. Strle, K. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-Lyme disease symptoms following Erythema migrans / K. Strle, D. Stupica, E. E. Drouin, A. S. Steere, F. Strle // *Clin Infect Dis.* — 2014. — №58 (3). — P. 372-380.
18. Бондаренко, А.А. Динамика уровней интерлейкинов IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 сыворотки крови у пациентов с эритемной формой I стадии боррелиозной инфекции / А.А. Бондаренко, В.В. Сапожникова // Вятский медицинский вестник. — 2016. — № 4 (52). — С. 52–56.
19. Скрипченко, Н.В. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н.В. Скрипченко, А.А. Балинова // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 5–14.
20. Shemanski, J. Cimetidine as a novel adjunctive treatment for early stage Lyme disease / J. Shemanski // *Med Hypotheses.* — 2016. S0306-9877(16)30007-X. doi: 10.1016/j.mehy.2016.03.015.
21. Bachmann, M. Early Production of IL-22 but Not IL-17 by Peripheral Blood Mononuclear Cells Exposed to live *Borrelia burgdorferi*: The Role of Monocytes and Interleukin-1 / M. Bachmann, K. Horn, I. Rudloff, I. Goren, M. Holdener, U. Christen, et al // *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6(10), available at: PMID: PMC2954834.
22. Миноранская, Н.С. Клинико-патогенетическая характеристика хронического иксодового клещевого боррелиоза с поражением опорно-двигательного аппарата / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Сибирское медицинское обозрение. — 2014. — № 2. — С. 62–67.
23. Воробьева, Н.Н. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Н.Н. Воробьева [и др.] // Пермский медицинский журнал. — 2016. — № 4. — С. 6–11.
24. Авдеева, М.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае / М.Г. Авдеева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — № 1. — С. 4–11.
25. Медведева, Н.Ю. Лайм-боррелиоз — эндемичная природно-очаговая инфекция для Иркутской области / Н.Ю. Медведева, К.А. Аитов // Здоровье населения и среда обитания. — 2012. — № 1 (226). — С. 9–10.
26. Черникова, А.А. Проявления иксодового клещевого боррелиоза в зависимости от генотипа боррелий в Приморском крае / А.А. Черникова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2009. — № 4. — С. 26–28.
27. Симакова, А. И. Иксодовый клещевой боррелиоз а Приморском крае / А.И. Симакова // *Pacific Medical Journal.* — 2005. — № 1. — P. 68–71.
28. Scheffold, N. Lyme carditis — diagnosis, treatment and prognosis / N. Scheffold, B. Herkommer, R. Kandolf, A. E. May // *Dtsch Arztebl Int.* — 2015. — № 112 (12). — P. 202-208.
29. Симакова, А.И. Цитокиновый профиль у больных с иксодовым клещевым боррелиозом / А.И. Симакова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2004. — С. 21–24.
30. Rolla, D. Post-infectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure in a patient with Lyme disease / D. Rolla, N. Conti, F. Ansaldo, L. Panaro, T. J. Lusenti // *Renal Inj Prev.* 2013. — №3(1). — P. 17-20.

References

1. Bondarenko, A. L. Lajm-borrelioz / A. L. Bondarenko, O. N. Ljubeznova. — Kirov. — 2009. — S. 185.
2. Sandugej, A. V. Trudnosti klinicheskoj diagnostiki Lajm-borrelioz / A. V. Sandugej, O. A. Hrustalev, N. S. Baranova, L. A. Nizovceva, Ju. A. Pahomova // *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2011. — №8. — S. 42-46.
3. Semenza J. C. Climate Change and Infectious Diseases in Europe / J. C. Semenza, B. Menne // *Lancet ID.* — 2009. №9. P. 365-375.
4. Walter, K. S. Vectors as Epidemiological Sentinels: Patterns of Within-Tick *Borrelia burgdorferi* Diversity / K. S. Walter, G. Carpi, B. R. Evans, A. Caccone, M. A. Diuk-Wasser // *PLoS Pathog.* — 2016. № 12(7). e1005759. doi: 10.1371/journal.ppat.1005759. ECollection 2016.
5. Dandashi, J. A. Texas Occurrence of Lyme Disease and Its Neurological Manifestations / J. A. Dandashi, D. Nizamutdinov, S. Dayawansa, E. Fonkem, J. H. Huang // *J Neuroinfect Dis.* — 2016. — №7(2). pii: 217. Epub 2016 Jun 9.
6. Bouquet, J. Longitudinal Transcriptome Analysis Reveals a Sustained Differential Gene Expression Signature in Patients Treated for Acute Lyme Disease / J. Bouquet, M. J. Soloski, A. Swei, C. Cheadle, S. Federman, J. N. Billaud, A. W. Rebman, B. Kabre, R. Halpert, M. Boorgula, J. N. Aucott, C. Y. Chiu // *Mbio.* — 2016. — №7(1). — e00100-16. doi: 10.1128/mBio.00100-16.
7. Dannye Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka; Federal'nogo centra gigieny i jepidemiologii. Svedenija ob infekcionnyh i parazitarnyh zabojevanijah za 2010-2015 gody.
8. Ljubeznova, O. N. Jepidemiologija kleshhevych infekcij na severe Volgo-Vjatskogo regiona / O. N. Ljubeznova, A. L. Bondarenko // *Jepidemiologija.* — 2013. — №2 (26). — S. 113-116.
9. Naj, X. Actin-Dependent Regulation of *Borrelia burgdorferi* Phagocytosis by Macrophages. X. Naj, S. Linder / *Curr Top Microbiol Immunol.* — 2016. Oct 16.
10. Jarilin, A. A. Immunologija. M.: GJeOTAR-Media; 2010.
11. Human IL-17A ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»:1-6.
12. Human IL-23 ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»:1-6.
13. Human IL-33 ELISA. Bender MedSystems. 2015; ЗАО «БиоХимМак»: 1-6.
14. Interleukin 35. Uscscn Life Science Inc. Wuhan. 2015. «БиоХимМак»: 1-7.
15. Minoranskaja, N. S. Znachenie immunnogo statusa dlja prognoza hronizacii borrelioznoj infekcii / N. S. Minoranskaja, A. N. Uskov, P. V. Sarap // *Zhurnal infektologii.* — 2014. — Tom 6 №1. — S. 35-40.

16. Minoranskaja, N. S. Znachenie vospalitel'nyh mark-erov dlja differencial'noj diagnostiki razlichnyh form ostryh iksodovyh kleshhevyyh borreliozov / N. S. Minoranskaja, E. I. Minoranskaja // *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija*. 2014. — №1. — URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/viewid=12124> (data obrashhenija: 25.01.2017).
17. Strle, K. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-Lyme disease symptoms following Erythema migrans / K. Strle, D. Stupica, E. E. Drouin, A. S. Steere, F. Strle // *Clin Infect Dis*. — 2014. — №58 (3). — P. 372-380.
18. Bondarenko, A. L. Dinamika urovnej interlejkinov IL-17A, IL-23, IL-33, IL-35 syvorotki krovi u pacientov s jeritemnoj formoj I stadii borrelioznoj infekcii / A. L. Bondarenko, V. V. Sapozhnikova // *Vjatskij medicinskij vestnik*. — 2016. — №4 (52). — S. 52-56.
19. Skripchenko, N. V. Sovremennye predstavlenija o patogeneze iksodovyh kleshhevyyh borreliozov / N. V. Skripchenko, A. A. Balinova // *Zhurnal infektologii*. — 2012. — T4. — №2. — S. 5-14.
20. Shemenski, J. Cimetidine as a novel adjunctive treatment for early stage Lyme disease / J. Shemenski // *Med Hypotheses*. — 2016. S0306-9877(16)30007-X. doi: 10.1016/j.mehy.2016.03.015.
21. Bachmann, M. Early Production of IL-22 but Not IL-17 by Peripheral Blood Mononuclear Cells Exposed to live *Borrelia burgdorferi*: The Role of Monocytes and Interleukin-1 / M. Bachmann, K. Horn, I. Rudloff, I. Goren, M. Holdener, U. Christen, et al // *PLoS Pathog*, 2010. Vol. 6(10), available at: PMID: PMC2954834.
22. Minoranskaja, N. S. Kliniko-patogeneticheskaja harakteristika hronicheskogo iksodovogo kleshhevogo borrelioz a s porazheniem oporno-dvigatel'nogo apparata / N. S. Minoranskaja, E. I. Minoranskaja // *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. — 2014. — №2. — S.62-67.
23. Vorob'eva, N. N. Kliniko-patogeneticheskie osobnosti i profilaktika iksodovyh kleshhevyyh borreliozov / N. N. Vorob'eva, O. N. Sumlivaja, M. A. Okishev, A.P. Nebolsina // *Permskij medicinskij zhurnal*. — 2016. — №4.- S. 6-11.
24. Avdeeva, M. G. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika kleshhevogo borrelioz a v Krasnodarskom krae / M. G. Avdeeva, D. Ju. Moshkova, L. P. Blazhnajaja, V. N. Gorodin, S. V. Zotov, A. A. Vanjukov, O. I. Kavalevskaia // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. — 2014. — №1. — S. 4-11.
25. Medvedeva, N. Ju. Lajm-borrelioz — jendemichnaja prirodno-ochagovaja infekcija dlja Irkutskoj oblasti / N. Ju. Medvedeva, K. A. Aitov // *Zdorov'e naselenija i sreda obitanija*. — 2012. — №1 (226). S. 9-10.
26. Chernikova, A. A. Projavlenija iksodovogo kleshhevogo borrelioz a v zavisimosti ot genotipa borrelij v Primorskom krae / A. A. Chernikova, A. V. Gordeec, V. A. Ternovoj, Ju. D. Galanova, E. M. Bondarenko // *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. — 2009. — №4. — S. 26-28.
27. Simakova, A. I. Iksodovyy kleshhevoj borrelioz a Primorskom krae / A. I. Simakova // *Pacific Medical Journal*. — 2005. — №1. — P. 68-71.
28. Scheffold, N. Lyme carditis — diagnosis, treatment and prognosis / N. Scheffold, B. Herkommer, R. Kandolf, A. E. May // *Dtsch Arztebl Int*. — 2015. — № 112 (12). — P. 202-208.
29. Simakova, A. I. Citokinovyy profil' u bol'nyh s iksodovym kleshhevym borreliozom / A. I. Simakova, N. V. Mandrakova, E. V. Markelova, V. A. Ivanis // *Citokiny i vospalenie*. — 2004. — s 21-24.
30. Rolla, D. Post-infectious glomerulonephritis presenting as acute renal failure in a patient with Lyme disease / D. Rolla, N. Conti, F. Ansaldo, L. Panaro, T. J. Lusenti // *Renal Inj Prev*. 2013. — №3(1). — P. 17-20.

Авторский коллектив:

Бондаренко Алла Львовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(8332)33-03-98, e-mail: al.bond@mail.ru

Сапожникова Вера Викторовна — очный аспирант кафедры инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета; тел.: +7-909-721-57-77, t-mail: v_v_sapozhnikova@mail.ru