

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

Н.В. Скрипченко, А.А. Балинова

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

Current knowledge of Lyme disease's pathogenesis

N.V. Skripchenko, A.A. Balinova

Research Institute of Children Infections FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. В обзоре представлены современные микробиологические, иммунологические и молекулярно-генетические особенности иксодовых клещевых боррелиозов. Описаны механизмы диссеминации и адаптации боррелий в условиях макроорганизма. Освещена роль *B. burgdorferi* s.l. в развитии аутоиммунных заболеваний и неходжскинских лимфом.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, иммунный ответ, ген, *Borrelia burgdorferi*.

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) (синонимы болезнь Лайма, Лайм-боррелиоз, иксодовый клещевой боррелиоз, боррелиоз Лайма) — группа инфекционных трансмиссивных природноочаговых заболеваний, вызываемых боррелиями группы *Borrelia burgdorferi* sensu lato и передающихся иксодовыми клещами. Заболевание характеризуется полиморфностью клинической картины, а также склонностью к хроническому и латентному течению [6].

Болезнь Лайма является самым распространённым трансмиссивным заболеванием, передаваемым клещами, в России, Европе и США. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), в 2009 г. болезнь Лайма заняла пятое место в числе самых распространенных заболеваний, подлежащих регистрации, когда заболеваемость составила 29 959 случаев на 100 тыс. населения [84].

Иксодовые клещевые боррелиозы широко распространены в лесных областях Европы. Максимальная частота заболевания на европейской территории зарегистрирована в Германии, Австрии, Словении и Швеции [33].

В России, как и в США и Европе, иксодовые клещевые боррелиозы распространены широко, однако отличаются этиологической неоднородностью структуры. В настоящее время в Российской Федерации иксодовые клещевые боррелиозы зарегистрированы в 68 субъектах [13]. В России ежегодно в течение последних 10 лет регистрируется от 6,8 до 8,7 тыс. случаев заболевания ИКБ. В 2010 г.

Abstract. This review present current immunological, microbiological and molecular genetic features of Lyme disease. The mechanisms of borrelia's dissemination and adaptation in the macroorganism are describe. The role of *B. burgdorferi* s.l. in the development of autoimmune diseases and non-Hodgkin-lymfomas is describe.

Key words: Lyme disease, immune response, gen, *Borrelia burgdorferi* s.l.

в Российской Федерации зарегистрировано 7063 случая, в том числе у 538 детей до 14 лет, показатель заболеваемости на 100 тыс. населения составил 4,98. В 2011 г. заболеваемость увеличилась на 41%, показатель заболеваемости составил 7,02 на 100 тыс. населения [83].

История изучения Лайм-боррелиоза (ЛБ) насчитывает более 100 лет, когда впервые были описаны некоторые проявления этого заболевания. Первое описание хронического атрофического акродерматита (классического синдрома поражения кожи при боррелиозе) дал Buchwald в 1883 г., опубликовав работу под названием «Диффузная идиопатическая атрофия кожи». Русский врач А.М. Поспелов (1886) назвал это заболевание «Самостоятельная атрофия кожи у взрослых». В 1902 г. по предложению Гекстеймера и Гартманна данный синдром получил название «Хронический атрофический акродерматит» (болезнь Пика — Гекстеймера). В 1909 г. шведский дерматолог Арвид Афцелиус (Arvid Afzelius) впервые сделал сообщение на заседании Шведского общества дерматологии в Стокгольме о случае мигрирующей эритемы у пожилой женщины и первым обратил внимание на то, что подобные кожные проявления связаны с укусом членистоногих, в частности, клещей *Ixodes redivii* (старое название *Ixodes ricinus*). Впервые в 1911 г. Burckhardt, позднее в 1926 г. Е.Н. Павловский, затем в 1943 г. Bafverstedt опубликовали сообщения о случаях доброкачественной лимфоцитомы кожи (до-

броккачественный лимфаденоз). Garin и Vujadoux (1922 г.), а затем и Wannwarth (1941 г.) первыми описали заболевания с проявлениями менингита, сопровождающиеся корешковыми болями, которые наблюдались у больных после присасывания иксодовых клещей. В России в 1940—1970-е гг. отечественные исследователи (А.Г. Панов, А.Н. Шаповал, М.Н. Сорокина, К.Г. Уманский и др.), изучавшие другое трансмиссивное заболевание, передающееся иксодовыми клещами, — клещевой энцефалит, описывали случаи заболевания, возникающего после присасывания клеща и сопровождающегося развитием эритемы и радикулярного синдрома. Впервые антибиотик (пенициллин) использовал в 1946 г. Svartz для лечения хронического атрофического акродерматита. Изучение иксодовых клещевых боррелиозов как нозологической формы началось в 1975 г. в США, где А. Steeg изучал вспышку ревматоидных артритов у детей и взрослых в штате Коннектикут, в небольшом городке Лайм. Было отмечено, что болезнь возникает после присасывания клещей, артрит часто сочетался с мигрирующей кольцевидной эритемой.

Возбудитель был открыт только спустя 7 лет, в 1982 г., американским микробиологом W. Burgdorferi при обследовании голодных взрослых клещей *Ixodes dammini*. В 1984 г. Джон Рассел установил принадлежность выделенного возбудителя к роду *Borrelia Swellengrebel 1900* (порядок Spirochaetales, Buchanan 1917, семейство Spirichetaceae, Swellengrebel 1907). В 1984 г. возбудитель этого заболевания получил официальное название *Borrelia burgdorferi*. В соответствии с «Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» (МКS10), а также «Международной номенклатурой болезней» (Женева, 1985 г.), заболевание получило наименование «болезнь Лайма» (Lyme disease).

В нашей стране болезнь Лайма была верифицирована в 1985 г. в Северо-Западном регионе. Российские ученые активно включились в изучение ИКБ с 1987 г. (Коренберг Э.И., 1987; Крючечников В.Н. и соавт. 1987; Деконенко Е.П. и соавт., 1988; Иванов К.С. и соавт., 1988; Ананьева А.В. и соавт., 1990; Антонов В.С., 1992). В 1991 г. заболевание было включено в официальный перечень нозологических форм, имеющих в России под названием «клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)».

Возбудителями болезни Лайма или иксодового клещевого боррелиоза являются боррелии группы *Borrelia burgdorferi sensu lato*, переносчиками которых служат преимущественно иксодовые клещи. Основное эпидемическое значение имеют *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*, *Ixodes scapularis* [67]. В России наиболее распространены *Ixodes persulcatus*, а в западных регионах нашей страны и в Европе — *Ixodes ricinus* [6].

В Северной Америке основными переносчиками болезни Лайма являются клещи *Ixodes scapularis* [19]. Возбудители болезни Лайма относятся к порядку Spirochaetales, семейству Spirochaetaceae, роду *Borrelia*. Спирохеты рода *Borrelia* можно разделить на две группы: 1 — возбудители собственно болезни Лайма, 2 — возбудители возвратных лихорадок. В настоящее время в рамках единого вида открыто 18 геновидов боррелий [68]. И только три из них считаются наиболее патогенными для человека: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*. К группе возбудителей возвратных лихорадок относят *Borrelia lonestari*, которая передается *Amblyomma americanum* в Северной Америке [21], и *Borrelia miyamotoi*, которая была выделена из клещей *Ixodes persulcatus* в Японии [40] и из клещей *Ixodes ricinus* в Швеции [38]. Генотипические особенности возбудителя находят четкое отражение в клинических проявлениях ИКБ, что обуславливает полиморфность клинической картины в зависимости от этиологии заболевания. В Северной Америке ИКБ вызывается только *Borrelia burgdorferi sensu stricto* и обуславливает преимущественное поражение суставов. В Европе и России наиболее распространены штаммы *Borrelia garinii* и *Borrelia afzelii*. Локализованное поражение кожи в виде мигрирующей эритемы наблюдается наиболее часто (до 90%) при инфицировании *B. afzelii*, тогда как *Borrelia garinii* обуславливает преимущественное поражение нервной системы (до 40%) [6, 68].

В Европе доля клещей, зараженных *B. Burgdorferi s.l.*, колеблется в диапазоне от 0,5% до 85%, в США этот показатель может варьировать от 1% до 100%. Этот процент зависит от стадии развития и распространения инфекции в клещах. Инфекция наиболее часто поражает взрослых клещей и нимфы. Самый низкий показатель зараженности клещей среди личиночных форм [76]. По данным многочисленных исследований российских ученых установлено, что в природных очагах на территории Российской Федерации спонтанная инфицированность иксодовых клещей боррелиями может составлять от 5—10% до 70—90% [11, 12].

Все известные виды рода *Borrelia* весьма схожи морфологически. Это грам-отрицательные палочки, имеющие под световым микроскопом вид извитой спирали. Длина этой спирали варьируется от 10 до 30 мкм, а толщина — от 0,2 до 0,25 мкм. Спираль состоит из протоплазматического цилиндра с цитоплазматической мембраной, покрытой пептидогликановым слоем. К концам боррелии прикреплены фибриллы (жгутики), число которых у разных штаммов может составлять от 4 до 11. Жгутики состоят из белка флагеллина и располагаются под трехслойной наружной оболочкой, на поверхности которой располагается комплекс ли-

попротеидов. Жгутики и подвижность боррелий считаются основными условиями для инвазии в организм человека. Боррелии являются облигатными анаэробами, требующими особых условий для культивирования боррелий *in vitro* [12].

Известно, что в результате воздействия высоких температур, стресса, антибиотиков (в частности, пенициллина) подвижные спиралевидные боррелии в результате так называемой L-трансформации способны превращаться в неподвижные сферические псевдоцисты [54]. Образовавшиеся атипичные формы (L-формы) имеют измененную структуру и пониженные обменные функции. Цистовидные формы являются жизнеспособными и могут преобразовываться обратно в подвижные формы бактерий [17]. Цисты боррелий были обнаружены в спинномозговой жидкости человека [25] и в тканях пациентов, инфицированных *B. burgdorferi* s.l. [14]. Hulinska et al. показали, что поверхность цистовидных форм боррелий, выделенных из тканей дермы больного с мигрирующей эритемой, не реагировала с антителами против белка наружной мембраны боррелий — OspA, в то время как содержимое цисты вступало в реакцию с OspA [45]. Таким образом, образование жизнеспособных L-форм в организме человека является одним из механизмов персистенции и выживания *B. Burgdorferi* s.l. в тканях хозяина при неблагоприятных условиях. Формирование цист также, возможно, помогает *B. Burgdorferi* s.l. избежать обнаружения боррелий иммунной системой хозяина [17]. Предполагается, что гетерогенность течения иксодового клещевого боррелиоза может быть связана с существованием L-форм, обеспечивающих их выживание в организме длительное время и повторное появление антител к поверхностным антигенам [24].

Кроме того, хронизации процесса и длительному бессимптомному течению заболевания способствует возможность внутриклеточной персистенции *B. burgdorferi* s.l. в организме хозяина. Данный факт был продемонстрирован на примере синовиоцитов суставов *in vitro* группой авторов под руководством Н.Ж. Girschick [44].

К настоящему времени полностью изучен геном эталонного штамма (B31), состоящего из линейной хромосомы и 21 плазмиды. *B. burgdorferi* s.s. отличается от других бактерий большим числом плазмид. Более чем 80% генов этих плазмид не имеют ничего общего с генами наружной поверхности *B. burgdorferi* spp. [26]. Часть генов этих плазмид теряются во время размножения. В экспериментах *in vivo* показано, что потеря нескольких плазмидных генов может блокировать процесс инфицирования и, несмотря на это, позволить возбудителю выжить даже после проведения антибактериальной терапии [22].

Геном *B. burgdorferi* s.l. не содержит генов, которые позволяют ей вырабатывать токсины как факторы вирулентности. Патогенность *B. burgdorferi* s.l. обусловлена действием как самой боррелии и её структурных компонентов, так и иммуннопатологическими реакциями, которые спирохеты запускают в организме хозяина. До сих пор единственным известным фактором вирулентности *B. Burgdorferi* s.l. являются поверхностные белки [66]. Различные генотипы *B. burgdorferi* s.l. обычно имеют несколько поверхностных белков: OspA, OspB, OspC, OspD, OspE, OspF, OspG.

Известно, что инфицирование человека боррелиями происходит преимущественно в результате присасывания клеща со слюной или при раздавливании клеща на коже. Поэтому особое внимание уделяется изучению молекулярных механизмов трансмиссии боррелий от клеща-переносчика к хозяину с участием белков поверхностных мембран *B. Burgdorferi* s.l. Выявлено, что существуют определенные молекулы, которые помогают боррелиям выжить в различных условиях путем взаимодействия с липопротеинами самих спирохет. TROSPA-рецептор, находящийся в кишечнике клещей, взаимодействует с белком поверхностных мембран (OspA), способствуя тем самым колонизации боррелий в кишечнике клеща [56]. Спустя год эти же ученые установили, что белок слюнных желез клещей — Salp15 — может связываться с другим поверхностным антигеном боррелий — OspC, защищая спирохеты от антител-зависимого иммунного ответа хозяина.

Изучение механизмов молекулярного взаимодействия при переносе *B. burgdorferi* s.s. от клеща в кровь хозяина во время присасывания клеща показало, что из 150 липопротеинов, содержащихся в *B. burgdorferi* s.s., внимания заслуживает липопротеин поверхностной мембраны BBE31. Выявлено, что связывание F-фрагмента иммуноглобулина с BBE31 и с белком клеща TRE31 (Tick Receptor of BBE31) является одним из механизмов миграции *B. burgdorferi* s.s. из кишечника и слюнных желез клеща в гемолимфу хозяина [82].

В результате проведения ряда экспериментальных работ установлено, что температурная адаптация является одним из важных факторов, которые *B. burgdorferi* использует, чтобы пройти переходный период, включающий в себя время от момента попадания боррелии из организма клеща-переносчика в организм хозяина. Установлено, что, когда температурные условия культивирования изменяются от низких к высоким, наблюдается регулируемая экспрессия поверхностных протеинов OspC, а также OspE и OspF. Таким образом, инкубация спирохет при различных температурах является одним из способов имитации биологических сигналов, которые могут регулировать экспрессию липопротеинов [69].

Несмотря на накопленный опыт, современные ученые продолжают задаваться вопросом: почему иммунной системе хозяина так тяжело атаковать боррелию? Сегодня известно три механизма устойчивости боррелий в организме хозяина: 1) подавление иммуногенности поверхностных белков, 2) инактивация эффекторных механизмов, 3) «укрытие» в менее доступных местах, каким является для боррелий экстрацеллюлярный матрикс.

Так, для того чтобы избежать иммунной реакции хозяина, боррелия маскирует описанные нами ранее высоко иммуногенные белки поверхностных мембран, используя механизм антигенной варируемости. Белок OspA, например, является стимулятором нейтрофилов и индуцирует синтез провоспалительных цитокинов, а также является фактором адгезии, экспрессируемым в кишечнике клещей. Установлено, что OspA-позитивная боррелия может проникнуть в организм хозяина, однако не способна развить инфекцию. В то же время OspA-негативная спирохета может выжить в организме хозяина, если этот поверхностный протеин не будет экспрессирован на ранней стадии инфекции [27]. Уровень экспрессии OspC, напротив, быстро повышается перед диссеминацией боррелии из кишечника клеща в его слюнные железы во время насыщения клеща кровью хозяина и, вполне возможно, опосредует повышение температуры до 39–41°C и изменяет pH крови хозяина, что необходимо для продвижения и последующего размножения возбудителя [37, 56]. Экспрессия OspC, особенно в первые 48 часов от инфицирования, помогает ускользнуть от иммунного ответа хозяина. OspC-негативные боррелии не способны распространяться в организме хозяина [43]. Однако персистенция инфекции возможна путем снижения регуляторной активности OspC в сроки от 8 до 21 дня после инфицирования [73].

Инактивация эффекторных механизмов хозяина при боррелиозной инфекции достигается несколькими путями. Одним из них является синтез комплимент-нейтрализующих субстанций (Salp15, Salp20, ISAC), которые были выявлены в слюне клещей [32]. Помимо того, что боррелии продуцируют вещества, блокирующие систему комплимента, в слюну клеща, дополнительно они экспрессируют на своей поверхности вещества, помогающие им противостоять указанному иммунному механизму. Среди них CRASPs (compliment regulator – acquiring surface proteins) [50], фактор H [18], CD59 (protectin) [58]. Другим механизмом ослабления воздействия иммунной системы на спирохеты служит синтез противовоспалительных цитокинов, а именно интерлейкина-10 моноцитами под воздействием непосредственно *B. burgdorferi* s.l. [42].

Еще один путь сохранения боррелий в организме хозяина – это ее укрытие в недоступных ме-

стах, таких как экстрацеллюлярный матрикс. Для этого существуют несколько механизмов. Известно, что боррелии могут связывать плазминоген с OspA на своей поверхности. Плазминоген может быть активирован в плазмин, приведя к разрушению экстрацеллюлярного матрикса как предпосылке для последующей инвазии боррелии [30]. OspA-негативные боррелии могут использовать флагеллин для обеспечения своей диссеминации. J.L. Coleman et al. также установили, что флагеллин играет важную роль для продвижения и проникновения боррелий в организм хозяина [30]. Кроме того, сами боррелии могут связываться с несколькими белками – компонентами экстрацеллюлярного матрикса: фибронектин, некоторые интегринны, протеогликан декорин, что, в свою очередь, является также одним из механизмов диссеминации боррелий в организме хозяина. Показано, что *B. burgdorferi* s.l. селективно связывается с декорином посредством декорин-связывающих белков (Dbp A и Dbp B) и таким образом обеспечивает себе диссеминацию и выживание в тканях, богатых декорином: кожа, ткани опорно-двигательной (суставы) и сердечно-сосудистой системы [36]. Изучение белка Dbp A выявило его гетерогенность среди различных геновидов *B. burgdorferi* s.l., что, вероятно, может обуславливать избирательную тропность к тем или иным тканям-мишеням у разных геновидов *B. burgdorferi*.

Вопросам диссеминации боррелий в организме хозяина отводится важное место. Известно, что при остром и подостром течении болезни боррелии локализуются преимущественно в эндотелии сосудов и только потом перемещаются в клетки пораженных органов: кардиомиоциты, гепатоциты, астроциты и т.д. Помимо описанных ранее механизмов распространения *B. burgdorferi* s.l., L.E. Comstock ещё в 1989 г. в своих исследованиях доказал, что миграция боррелий осуществляется с помощью эндотелиального слоя клеток, выстилающего сосуды [31]. В 2008 г. Tara J. Moriarty et al. наглядно продемонстрировали проникновение боррелий в сосудистое русло и выделили стадии их гематогенной диссеминации. Они впервые применили 3D и 4D прижизненную визуализацию в режиме реального времени с высоким разрешением на живых мышах и показали, что гематогенная диссеминация боррелий в микроциркуляторном русле – многоступенчатый процесс [51].

Таким образом, участие компонентов сосудистого русла в миграции *B. burgdorferi* на сегодняшний день не вызывает сомнения. В связи с этим особое значение придается ИКБ как полисистемному заболеванию, сопровождающемуся поражением сосудов, с последующим развитием системных васкулитов. В отечественной и зарубежной литературе имеются отдельные описания церебрального

артериита крупных и мелких сосудов на фоне инфекции, обусловленной *B. Burgdorferi s.l.* [12, 15, 48, 49, 75]. В описанных случаях заболевание дебютировало как инсультподобное состояние или имело клинику малых преходящих ишемических атак. Диагноз во всех случаях был установлен на основании данных МРТ головного мозга, в том числе МР-ангиографии сосудов головного мозга, что позволяло выявить зоны ишемии в бассейне крупных и мелких церебральных сосудов. Указанные данные позволили предположить, что васкулит — один из механизмов развития нейроборрелиоза. Не исключено, что именно васкулиту принадлежит решающая роль в развитии таких грозных осложнений нейроборрелиоза, как внутримозговые кровоизлияния, субарахноидальные кровоизлияния [72]. Морфологические изменения при васкулитах, вызванных *B. Burgdorferi s.l.*, описаны как периваскулярные инфильтраты, состоящие из лимфоцитов, макрофагов, плазмоцитов, сопровождающиеся выраженными лимфоцитарно-гистиоцитарными изменениями в сердце, печени, суставах, оболочках мозга и нервных корешках. При боррелиозе именно с развитием системных васкулитов связывают полиорганный характер поражения [12].

Любой системный васкулит, характеризующийся повреждением эндотелия, неизбежно ведет к нарушению в системе гемостаза. Отличительной особенностью всех генерализованных инфекций, к которым относится и ИКБ, является нарушение системы гемостаза [1, 9]. Состояние системы гемостаза и фибринолиза при иксодовом клещевом боррелиозе исследовала Н.Н. Воробьева, которая выявила изменения в различных их звеньях с четкой выраженностью фазности процесса. Активация сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, по мнению автора, происходит за счет поступления в кровь из поврежденных клеток сосудистого эндотелия и тканевых структур индукторов спонтанной активации тромбоцитов, о чем свидетельствует тромбоцитопения и повышенная агрегация тромбоцитов у больных с мигрирующей эритемой. Отмечена также активация процессов фибринолиза, что, по мнению Н.Н. Воробьевой, приводит к раннему его истощению. Н.Н. Воробьева пришла к выводу, что одной из патофизиологических закономерностей развития иксодового клещевого боррелиоза является формирование ДВС-синдрома с латентным течением как следствие первичного васкулита, связанного с воздействием возбудителя и возникающего в ранний период инфекционного процесса [3, 4].

Развитие патологического процесса при ИКБ происходит вследствие как прямого воздействия боррелий, так и опосредованного ими иммунного ответа в организме хозяина. Установлено, что большинство повреждений тканей организма хо-

зяина происходит в результате активации воспалительных реакций макроорганизма, что обусловлено воздействием на него возбудителя [68]. Элиминацию *B. burgdorferi s.l.* обеспечивают факторы неспецифической защиты, клеточного и гуморального иммунного ответа организма хозяина. Реакция защиты макроорганизма хозяина начинается с фагоцитоза боррелий. Доказана важная роль Toll-like рецепторов (TLR2), находящихся на поверхности мембраны клетки хозяина, в контроле инфекции, вызываемой *B. burgdorferi s.l.* [35]. Связывание TLR2 с поверхностными липопротеинами приводит к активации как моноцитов, так и нейтрофилов, лимфоцитов, эндотелиальных клеток и фибробластов с последующей секрецией воспалительных цитокинов. Известно, что при Лайм-боррелиозе нередко наблюдается незавершенный фагоцитоз, в связи с чем создаются условия для персистенции возбудителя [8].

Результаты изучения некоторых показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета у больных ИКБ свидетельствовали об изменениях реактивности со стороны иммунной системы. Зарубежные исследования *Borrelia*-специфических Т-клеточных ответов у пациентов с боррелиозом показали однозначное преобладание Th1-подобных ответов, наиболее выраженное в органах-мишенях. Этот факт подтверждает и роль Th1-опосредованных эффекторных ответов в иррадикации боррелий, таких как фагоцитоз и цитотоксическое действие Т-лимфоцитов, которые подтверждены наличием макрофагальных и Т-клеточных инфильтратов в мигрирующей эритеме [35]. Выраженность Th2-типа иммунного ответа у больных в остром периоде заболевания низкая, незначительно возрастает к периоду реконвалесценции и не зависит от генотипов боррелий и вариантов их сочетания [7]. В работах отечественных и зарубежных ученых, посвященных изучению цитокинового профиля больных иксодовым клещевым боррелиозом, показано, что при остром течении инфекции, клинически проявляющейся мигрирующей эритемой, при первичном Th1-иммунном ответе регистрируются высокие уровни цитокина Th1 — ИФН- γ с последующим увеличением цитокина Th2 — ИЛ4 [2, 13, 74]. В то же время постоянное повышение регуляции ИФН- γ ассоциировано с хроническими проявлениями заболевания. Так, у пациентов с хроническими формами болезни Лайма, например, с хроническим атрофическим акродеоматитом (ХААД), регистрируется неизменно высокий уровень ИФН- γ без повышения ИЛ-4 [52]. Н. Yssel на примере Лайм-артрита показал, что у людей с преобладанием Th1-иммунного ответа развиваются прогрессирующие формы артрита [78]. Стоит отметить, что стойкий достаточный первичный Th1-ответ будет индуцировать

собственный антагонистический Th2-иммунный ответ, который выключает Th1-воспаление, когда инфекция угасает, избегая тем самым хронического воспаления [47]. Этот факт нашел отражение в научных работах, посвященных изучению связи между *B. burgdorferi* s.l. и неходжскинскими лимфомами (НХЛ), потому что Th1-иммунный ответ связан с риском развития хронических воспалительных заболеваний, которые, в свою очередь, могут осложняться развитием НХЛ. Так, например, Th1-иммунный ответ наблюдается у пациентов с MALT-лимфомой желудка, ассоциированной с *Helicobacter pylori*. Сообщения о наличии ДНК *B. burgdorferi* s.l. в злокачественных лимфомах [53] подтолкнули группу датско-шведских ученых к проведению исследовательской работы, целью которой было установление связи между инфекцией, вызываемой *B. burgdorferi* s.l., и риском развития неходжскинских лимфом у пациентов с клинически и/или серологически подтвержденной болезнью Лайма. Результаты были ошеломительными и подтвердили данные предыдущих исследований: риск развития НХЛ у этих пациентов был увеличен почти в три раза [64].

Особенностью ИКБ является относительно медленный и слабый антителигенез. Специфический иммунный ответ заключается в образовании антиборрелиозных антител преимущественно классов IgM и IgG, а также небольшого количества антител других классов — IgA и IgE. Антитела к боррелиям обычно обнаруживаются не ранее 2–3-й недели от начала заболевания, что затрудняет раннюю диагностику инфекции. Уровень IgM постепенно снижается к 8–10-й неделе болезни, но при диссеминации возбудителя их образование пролонгируется. Через 2–3 недели от начала заболевания начинает повышаться уровень IgG (преимущественно G1, G3, являющихся комплимент-активирующими изотипами), который достигает максимума к 8–10-й неделе. При выздоровлении уровень IgG, как правило, снижается до нормального. Однако, по данным С.С. Козлова, уровень содержания IgM, IgG и IgA в периферической крови в период разгара болезни оставался высоким и после лечения и в большинстве случаев продолжал расти [7]. Поэтому длительное выявление специфических антител часто не позволяет на основании результатов серологических методов судить об элиминации боррелий после проведенного лечения, что часто становится причиной гипердиагностики хронических форм ИКБ. Немецкие ученые утверждают, что повторные выявления в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости специфических антиборрелиозных антител не обеспечивают достоверную информацию ни о степени активности инфекционного процесса, ни об ответе на этиотропную терапию. Анти-

тела к боррелиям могут быть обнаружены у менее чем 50% пациентов с мигрирующей эритемой [55]. Напротив, при неврологических проявлениях ИКБ специфические IgM и IgG к *B. burgdorferi* в сыворотке крови могут быть выявлены у 40–80% больных [28], а по некоторым данным — более чем в 90% случаев [29]. В-клеточные реакции могут быть подавлены ранним применением антибактериальной терапии на ранней стадии заболевания [71]. Как взрослые, так и дети не дифференцируют свой антителный ответ против *B. burgdorferi* s.l. [46]. Поэтому гуморальный иммунный ответ при ИКБ не является защитным, так как не может предотвратить повторную реинфекцию хозяина.

Существенное значение в патогенезе Лайм-боррелиоза имеют иммунопатологические процессы, связанные с накоплением специфических иммунных комплексов, содержащих антигены спирохет, в синовиальной оболочке суставов, дерме, почках, миокарде. Скопление иммунных комплексов привлекает нейтрофилы, которые вырабатывают различные медиаторы воспаления, биологически активные вещества и ферменты, вызывающие воспалительные и дистрофические изменения в тканях. В работе Г.П. Ивановой выделены критерии прогнозирования развития хронических форм на основе достоверного превалирования в крови общих иммунных комплексов (ОИК) с высокой степенью активности, изначально низкого уровня антиборрелиозных антител и отсутствия специфических иммунных комплексов (СИК). Полученные данные позволили предположить, что ОИК, не содержащие комплемента и потому легко диссоциирующие с высвобождением боррелий, помогают *B. burgdorferi* s.l. диссеминировать и, попадая в тропные ей ткани, приводят к органным поражениям с обострением процесса [5].

Особое место в изучении иммунопатогенеза при ИКБ отводится нейроборрелиозу. Боррелии проникают через гемато-энцефалический барьер гематогенно или периневрально. После того, как *B. burgdorferi* тем или иным путем попала в церебральные или спинальные сосуды, она может прикрепиться к эндотелиальным клеткам сосудистой стенки, индуцируя молекулы адгезии: E-селектин, ICAM-1 или VCAM-1 [34,81]. Указанные факторы приводят к активации гранулоцитов, их адгезии на сосудистой стенке, а затем и выходу через нее сквозь эндотелиальные щели, образующимися под воздействием цитокинов. В ЦНС боррелии сталкиваются с местными иммунными клетками, такими как моноциты, макрофаги, дендритные клетки. С одной стороны, эти клетки вырабатывают провоспалительные цитокины (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ИФН- γ), с другой стороны — хемокины, обеспечивающие хемотаксис цитокинов с целью привлечения других клеток иммунной си-

стемы в очаг воспаления. Из известных 50 хемокинов только несколько обеспечивают миграцию В-лимфоцитов и, таким образом, могут играть важную роль в воспалительных реакциях в ЦНС при нейроборрелиозе. Среди таких хемокинов: CCL19, CCL21, CXCL12, CXCL13 [23]. Один из перечисленных хемокинов, CXCL13, был обнаружен в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) больных нейроборрелиозом в высоких концентрациях [63]. В ходе проведения экспериментальных работ выявлено, что взаимодействие *B. burgdorferi* с клетками паренхимы мозга резус-макак приводит к синтезу медиаторов воспаления (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β и CXCL13) глиальными клетками и сопровождается апоптозом олигодендроцитов и астроцитов [59]. Тем самым установлено, что глиальные клетки также могут быть источником хемокинов и цитокинов, определяемых в ЦСЖ при нейроборрелиозе. Образование указанных активных молекул в ответ на действие *B. burgdorferi* имеет место при остром Лайм-менингите и является доказательством сопутствующего апоптоза нервных клеток в ганглиях дорсальных корешков. Последний факт может обуславливать развитие периферических невралгий при Лайм-менингите. Однако в работе, проведенной N. Wutte et al., продемонстрировано, что сывороточный уровень CXCL13 не является ни маркером степени активности Лайм-боррелиоза, ни индикатором необходимости назначения антибактериальной терапии, так как этот же хемокин был выявлен в сыворотке крови больных с хроническим атрофическим акродерматитом, вульгарным псориазом, эритематозным сифилисом [77]. По данным ряда исследований установлено, что при встрече с *B. burgdorferi* s.l. нервные клетки сами начинают секретировать субстанции, которые могут оказывать нейротоксическое действие. Так, например, экспериментальным путем на моделях резус-макак, больных нейроборрелиозом, доказано, что Шванновские клетки продуцируют оксид азота (NO), оказывающий цитотоксическое действие как на бактериальные клетки, так и на соседние нейроны [62]. Повреждение Шванновских клеток может быть одним из механизмов когнитивных нарушений при Лайм-боррелиозе [60].

Учитывая иммунологическую привилегированность нервной системы и предполагая, что высокий уровень провоспалительных цитокинов может быть причиной длительного нахождения боррелий в тропных ей тканях, в том числе в нервной системе [20, 57], можно утверждать, что эти факторы обуславливают развитие хронической нейропатологии.

Ранее были описаны патогенетические особенности ИКБ на ранней стадии инфекции, ассоциированные в основном с наличием жизнеспособных боррелий в месте воспаления, в то время как на поздних стадиях аутоиммунные механиз-

мы могут вносить свой вклад в развитие заболевания. Известно, что длительная подверженность иммунной системы хозяина (человека) воздействию *B. burgdorferi* s.l. может индуцировать хронические аутоиммунные заболевания. Молекулярная мимикрия является одним из аутоиммунных механизмов, провоцируемых инфекцией, и может иметь отношение к развитию артрита и миокардита при болезни Лайма. Известно, что поражения сердца и суставов являются аутоиммунными осложнениями после перенесенной стрептококковой инфекции, вызванной *Streptococcus pyogenes* [39, 79, 80]. E.S. Raveche et al. исследовали возможность аутоиммунного механизма развития кардита и артрита при болезни Лайма. Сначала они выявили наличие гомологических участков в аминокислотных последовательностях поверхностного белка OspA *B. burgdorferi* s.l. и M5-белка *Streptococcus pyogenes*, для которого доказана кросс-реактивность с белком-миозином, структурным компонентом мышечной ткани. В опытах, проведенных на мышах, было установлено, что M5-специфические антитела и сыворотка от инфицированных боррелиями мышей вступают в перекрестную реакцию как с миозином – белком макроорганизма, так и с белком боррелий – OspA, что подтвердило наличие молекулярной мимикрии между *B. burgdorferi* и тканями хозяина [61]. Запуск аутоиммунных механизмов, прямо или косвенно опосредованных *B. Burgdorferi* s.l., на основе молекулярной мимикрии называют одной из возможных причин антибиотикорезистентности болезни Лайма [66].

Ещё в 1985 г. Gajdusek предположил, что аксонопатии при различных неврологических заболеваниях могут возникать в результате выработки антиаксональных антител [41]. Продукция антиаксональных антител в сыворотке крови была продемонстрирована на примере больных с неврологическими проявлениями болезни Лайма [65]. A. Alaedini и N. Latov, исследуя неврологические проявления хронического течения болезни Лайма, включая энцефалопатию, миелопатию и периферические нейропатии, подтвердили роль аутоиммунных механизмов в развитии заболевания. В своей работе они исследовали наличие перекрестно реагирующих антигенов нервной ткани человека с белком поверхностных мембран *Borrelia burgdorferi* – OspA. Они выявили идентичные аминокислотные последовательности в составе ДНК белка OspA и ДНК, выделенной из мозговой ткани млекопитающих. На примере человека было установлено, что антитела к двум гомологичным пептидам OspA вступают в реакцию с нейронами головного мозга, спинного мозга и спинальных ганглиев, вызывая развитие аутоиммунного воспалительного процесса в нервной ткани [16].

Одной из важнейших не решенных на сегодня проблем является изучение особенностей взаимодействия организма и патогенных геновидов *B. burgdorferi* s.l. В связи с этим особый интерес представляет анализ одной из основных систем организма, контролирующей иммунный ответ — главного комплекса гистосовместимости (Human Leukocyte Antigen — HLA), включая выявление возможных ассоциаций генотипов HLA с клиническими особенностями болезни Лайма. Генетические исследования, проведенные у взрослых пациентов с Лайм-артритом, продемонстрировали, что молекулы MHC класса II — DR2 и DR4, а также в сочетании с анти-OspA-антителами predisполагают к хроническому течению артрита и способствуют низкой эффективности антибактериальной терапии [70]. При неврологических формах боррелиоза в зарубежной и отечественной литературе имеются малочисленные данные об их взаимосвязи с отдельными локусами HLA 2-го класса. По данным Т.И. Муравиной, в развитии нейроборрелиоза существенную роль играет генетическая предрасположенность, определяемая носительством специфических аллелей локуса DRB1 системы HLA. Автором установлено, что носительство аллеля DRB 1*04 является фактором риска для развития нейроборрелиоза, носительство аллеля DRB 1*07 является прогностически неблагоприятным с точки зрения развития тяжелых форм заболевания, аллель DRB 1*02 обладает определенным протективным фактором, определяющим развитие сравнительно доброкачественных, периферических форм нейроборрелиоза [10].

Таким образом, несмотря на 30-летний опыт изучения особенностей взаимодействия между возбудителем ИКБ, *Borrelia burgdorferi* s.l., клещами-переносчиками и организмом хозяина наши знания о патогенезе данной инфекции остаются крайне неполными, что не позволяет представить сущность патологического процесса во всех его деталях. До конца не ясными остаются вопросы, связанные с антигенной изменчивостью боррелий, в том числе, как им удастся избежать иммунного надзора хозяина, обеспечивая себе тем самым длительную персистенцию в тканях-мишенях и приводя к развитию хронического воспалительного процесса в них. Наиболее подробно, в основном зарубежными авторами, освещены микробиологические и частично генетические характеристики самого возбудителя, а также вопросы патофизиологии иксодового клещевого боррелиоза. Данные современных исследований опираются на результаты экспериментальных биохимических, патогистологических и молекулярно-генетических методов исследований с применением визуализационных методик. Необходимо в дальнейшем рас-

ширять диагностический поиск с учетом региональных особенностей *B. burgdorferi* s.l., направленный на уточнение патогенетических механизмов развития иксодовых клещевых боррелиозов, что поможет в изучении клинических характеристик и совершенствованию тактики лечебно-профилактических мероприятий данной группы заболеваний.

Литература

1. Агафьина, А.С. Сборник статей по применению препарата цитофлавин (2002 – 2006) / А.С. Агафьина, С.В. Михеев. — СПб., 2006. — 104 с.
2. Васильева, Ю.П. Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей : автореф. дис. ...канд. мед. наук / Ю.П. Васильева. — СПб.: НИИДИ, 2003. — 20 с.
3. Воробьева, Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. — Пермь: Урал-Пресс, 1998. — 136 с.
4. Воробьева, Н.Н. Нарушение системы гемостаза и микроциркуляции при болезни Лайма / Н.Н. Воробьева [и др.] // Проблемы клещевых боррелиозов. — М., 1993. — С. 81 – 82.
5. Иванова, Г.П. Разработка клинико-лабораторной диагностики и лечения иксодового клещевого боррелиоза у детей : автореф. дис. ...канд. мед. наук / Г.П. Иванова. — СПб.: НИИДИ, 1999. — 22 с.
6. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых : методические рекомендации для врачей / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб, 2010. — 64 с.
7. Козлов, С.С. Лайм-боррелиоз в Северо-Западном регионе России : автореф. дис. ...д-ра мед. наук / С.С. Козлов. — СПб.: ВМедА, 1999. — 39 с.
8. Лобзин, Ю.В. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы) / Ю.В. Лобзин, А.Н. Усков, С.С. Козлов — СПб.: Фолиант, 2000. — 160 с.
9. Малеев, В.В. Нарушения гемостаза при инфекционных заболеваниях / В.В. Малеев, А.М. Поляков, А.В. Кравченко. — М.: Де Ново, 2005. — 151 с.
10. Муравина, Т.И. Клинический, нейрофизиологический, иммуногенетический анализ нейроборрелиоза : автореф. дис. ...канд. мед. наук / Т.И. Муравина. — М.: НИИ неврологии РАН, 2001. — 30 с.
11. Оберт, А.С. Иксодовые клещевые боррелиозы: Нозогеографические и медико-экологические аспекты / А.С. Оберт, В.Н. Дроздов, С.А. Рудакова. — Новосибирск: Наука, 2001. — 110 с.
12. Скрипченко, Н.В. Клещевые инфекции у детей : руководство для врачей / Н.В. Скрипченко Г.П. Иванова. — М.: ОАО «Издательство Медицина», 2008. — 424 с.
13. Усков, А.Н. Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Северо-Западном регионе России (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ...д-ра мед. наук / А.Н. Усков. — СПб.: ВМедА, 2003. — 43 с.
14. Aberer, E. Why is chronic Lyme borreliosis chronic? // E. Aberer, F. Koszik, M. Silberer // Clin. Infect. Dis. — 1997. — № 25. — P. 64 – 70.
15. Agarwal, R. Neuro-lyme disease: MR imaging findings / R. Agarwal, G. Sze // Radiology. — 2009. — V. 253, №1. — P. 167 – 173.
16. Alaedini, A. Antibodies against OspA epitopes of *Borrelia burgdorferi* cross-react with neural tissue / A. Alaedini, N. Latov // J. Neuroimmunol. — 2005. — № 159(1–2). — P. 192 – 195.

17. Alban, S.P. Serum starvation induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi* // S.P. Alban [et al.] // *Microbiology*. — 2000. — № 146. — P. 119–127.
18. Alitalo, A. Complement inhibitor factor H binding to Lyme disease spirochetes is mediated by inducible expression of multiple plasmid-encoded outer surface protein E paralogs / A. Alitalo [et al.] // *J. Immunol.* — 2002. — № 169. — P. 3847–3853.
19. Anderson, J.F. Epizootiology of Lyme borreliosis / J.F. Anderson // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1991. — № 77. — P. 23–34.
20. Auwaerter, P.G. Lyme borreliosis (Lyme disease): molecular and cellular pathobiology and prospects for prevention, diagnosis and treatment / P. Auwaerter [et al.] // *Expert. Rev. Mol. Med.* — 2004. — V. 6, № 2. — P. 1–22.
21. Barbour, A.G. Identification of an uncultivable *Borrelia* species in the hard tick *Amblyomma americanum*: possible agent of a Lyme disease-like illness / A.G. Barbour, G.O. Maupin, G.J. Teltow // *J. Infect. Dis.* — 1996. — V. 173, № 2. — P. 403–409.
22. Bockenstedt, L.K. Detection of attenuated, noninfectious spirochetes in *Borrelia burgdorferi*-infected mice after antibiotic treatment / L.K. Bockenstedt [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2002. — № 186. — P. 1430–1437.
23. Brandes, M. Activation-dependent modulation of B lymphocyte migration to chemokines / M. Brandes [et al.] // *Int. Immunol.* — 2000. — № 12. — P. 1285–1292.
24. Brorson, O. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to hydroxychloroquine / O. Brorson, S.H. Brorson // *Int. Microbiol.* — 2002. — V. 5, № 1. — P. 25–31.
25. Brorson, O. In vitro conversion of *Borrelia burgdorferi* to cystic forms in spinal fluid, and transformation to mobile spirochetes by incubation in BSK-H media // O. Brorson, S.H. Brorson // *Infection*. — 1998. — № 26. — P. 144–150.
26. Casjens, S. A bacterial genome in flux: the twelve linear and nine circular extrachromosomal DNAs in an infectious isolate of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* / S. Casjens, N. Palmer, R. van Vugt // *Mol. Microbiol.* — 2000. — № 35. — P. 490–516.
27. Cassatt, D.R. DbpA, but not OspA, is expressed by *Borrelia burgdorferi* during spirochetemia and is a target for protective antibodies / D.R. Cassatt [et al.] // *Infect. Immun.* — 1998. — № 66. — P. 5379–5387.
28. Cerar, T. Humoral immune responses in patients with Lyme neuroborreliosis / T. Cerar [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* — 2010. — V. 7, № 4. — P. 645–650.
29. Christen, H.J. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis / H.J. Christen [et al.] // *Acta Paediatr. Suppl.* — 1993. — № 386. — P. 1–75.
30. Coleman, J.L. Plasminogen is required for efficient dissemination of *B. burgdorferi* in ticks and for enhancement of spirochetemia in mice / J.L. Coleman, J.A. Gebbia, J. Piesman // *Cell*. — 1997. — № 89. — P. 1111–1119.
31. Comstock, L.E. Penetration of endothelial cell monolayers by *Borrelia burgdorferi* / L.E. Comstock, D.D. Thomas // *Infect Immun.* — 1989. — V. 57, № 5. — P. 1626–1628.
32. Daix, V. Ixodes ticks belonging to the *Ixodes ricinus* complex encode a family of anti-complement proteins / V. Daix [et al.] // *Insect. Mol. Biol.* — 2007. — № 16. — P. 155–166.
33. Dennis, D.T. Epidemiology of Lyme Borreliosis. In *Lyme borreliosis: biology, epidemiology and control* / D.T. Dennis [et al.] // CABI Publishing. — 2002. — P. 251–280.
34. Ebnet, K. *Borrelia burgdorferi* activates nuclear factor- κ B and is a potent inducer of chemokine and adhesion molecule gene expression in endothelial cells and fibroblasts / K. Ebnet [et al.] // *J. Immunol.* — 1997. — № 158. — P. 285–292.
35. Ekdahl, K.N. Immunity in borreliosis with special emphasis on the role of complement / K.N. Ekdahl [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2007. — № 598. — P. 198–213.
36. Feng, S. Humoral immunity to *Borrelia burgdorferi* N40 decorin binding proteins during infection of laboratory mice / S. Feng [et al.] // *Infect. Immun.* — 1998. — № 66. — P. 2827–2835.
37. Fingerle, V. Complementation of a *Borrelia afzelii* OspC mutant highlights the crucial role of OspC for dissemination of *Borrelia afzelii* in *Ixodes ricinus* / V. Fingerle [et al.] // *Int. J. Med. Microbiol.* — 2007. — № 297. — P. 97–107.
38. Fraenkel, C.J. Determination of novel *Borrelia* genospecies in Swedish *Ixodes ricinus* ticks / C.J. Fraenkel, U. Garpmo, J.J. Berglund // *Clin. Microbiol.* — 2002. — V. 40, № 9. — P. 3308–3312.
39. Froude, J. Cross-reactivity between streptococcus and human tissue: a model of molecular mimicry and autoimmunity / J. Froude, A. Gibofsky, D.R. Buskirk // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 1989. — № 145. — P. 5–26.
40. Fukunaga, M. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan / M. Fukunaga [et al.] // *Int. J. Syst. Bacteriol.* — 1995. — V. 45, № 4. — P. 804–810.
41. Gajdusek, D.C. Hypothesis: interference with axonal transport of neurofilament as a common pathogenetic mechanism in certain diseases of the central nervous system / D.C. Gajdusek // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — № 312. — P. 714–719.
42. Giambartolomei, G.H. *Borrelia burgdorferi* stimulates the production of interleukin-10 in peripheral blood mononuclear cells from uninfected humans and rhesus monkeys / G.H. Giambartolomei, V.A. Dennis, M.T. Philipp // *Infect. Immun.* — 1998. — № 66. — P. 2691–2697.
43. Gilbert, M.A. Artificial regulation of ospC expression in *Borrelia burgdorferi* / M.A. Gilbert [et al.] // *Mol. Microbiol.* — 2007. — № 63. — P. 1259–1273.
44. Girschick, H.J. Intracellular persistence of *Borrelia burgdorferi* in human synovial cells / H.J. Girschick [et al.] // *Rheumatol. Int.* — 1996. — № 16. — P. 125–132.
45. Hulinska, D. Electron microscopy of Langerhans cells and *Borrelia burgdorferi* in Lyme disease patients / D. Hulinska [et al.] // *Zentralbl. Bakteriol.* — 1994. — № 280. — P. 348–359.
46. Huppertz, H.I. Lyme arthritis in European children and adolescents / H.I. Huppertz [et al.] // *The Pediatric Rheumatology Collaborative Group. Arthritis Rheum.* — 1995. — № 38. — P. 361–368.
47. Kang, I. T-helper-cell cytokines in the early evolution of murine Lyme arthritis / I. Kang [et al.] // *Infect Immun.* — 1997. — V. 65, № 8. — P. 3107–3111.
48. Keil, R. Vasculitis course of neuroborreliosis with thalamic infarct / R. Keil [et al.] // *Nervenarzt*. — 2007. — V. 68. — P. 339–341.
49. Klingebiel, R. Large cerebral vessel occlusive disease in Lyme neuroborreliosis / R. Klingebiel, G. Benndorf, M. Schmitt // *Neuropediatrics*. — 2009. — V. 33, № 1. — P. 37–40.
50. Kraiczy, P. Immune evasion of *Borrelia burgdorferi*: insufficient killing of the pathogens by complement and antibody / P. Kraiczy [et al.] // *Int. J. Med. Microbiol.* — 2002. — № 291 (Suppl. 33). — P. 141–146.
51. Moriarty, T.J. Real-time high resolution 3D imaging of the Lyme disease spirochete adhering to and escaping from the vasculature of a living host / T.J. Moriarty [et al.] // *PLoS Pathog.* — 2008. — V. 4, № 6. — P. 1–13.
52. Müllegger, R.R. Differential expression of cytokine mRNA in skin specimens from patients with erythema migrans or acrodermatitis chronica atrophicans / R.R. Müllegger [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* — 2000. — V. 115, № 6. — P. 1115–1123.

53. Munksgaard, L. Demonstration of *B. burgdorferi*-DNA in two cases of nodal lymphoma / L. Munksgaard [et al.] // *Leuk Lymphoma*. — 2004. — № 45. — P. 1721–1723.
54. Ohnishi, J. Antigenic and genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* populations transmitted by ticks / J. Ohnishi, J. Piesman, A.M. de Silva // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2001. — № 98. — P. 670–675.
55. Mursic, V.P. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast-L-form variants / V.P. Mursic [et al.] // *Infect*. — 1996. — № 24. — P. 218–226.
56. Nau, R. Lyme disease—current state of knowledge / R. Nau, H.J. Christen, H. Eiffert // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2009. — V. 106, № 5. — P. 72–81.
57. Pal, U. OspC facilitates *Borrelia burgdorferi* invasion of *Ixodes scapularis* salivary glands / U. Pal [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2004. — № 113. — P. 220–330.
58. Pancewicz, S.A. Concentrations of pro-inflammatory cytokines IFN-gamma, IL-6, IL-12 and IL-15 in serum and cerebrospinal fluid in patients with neuroborreliosis undergoing antibiotic treatment / S.A. Pancewicz, M. Kondrusik, J. Zajkowska // *Pol. Merkur. Lekarski*. — 2007. — V. 22, № 130. — P. 275–279.
59. Pausa, M. Serum-resistant strains of *Borrelia burgdorferi* evade complement-mediated killing by expressing a CD59-like complement inhibitory molecule / M. Pausa [et al.] // *Immunol.* — 2003. — № 170. — P. 3214–3222.
60. Ramesh, G. Interaction of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* with brain parenchyma elicits inflammatory mediators for glial cells as well as glial and neuronal apoptosis / G. Ramesh [et al.] // *Am. J. Pathol.* — 2008. — № 173. — P. 1415–1427.
61. Ramesh, G. Possible role of glial cells in the onset and progression of Lyme neuroborreliosis / G. Ramesh, J.T. Borda, A. Gill // *J. Neuroinflammation*. — 2009. — № 6. — P. 23.
62. Raveche, E.S. Evidence of *Borrelia* autoimmunity-induced component of Lyme carditis and arthritis / E.S. Raveche, S.E. Schutzer, H. Fernandes // *J. Clin. Microbiol.* — 2005. — V. 43, № 2. — P. 850–856.
63. Roberts, E.D. Pathogenesis of Lyme neuroborreliosis in the Rhesus monkey: the early disseminated and chronic phases of disease in the peripheral nervous system / E.D. Roberts [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1998. — № 178. — P. 722–732.
64. Rupprecht, T.A. The chemokine CXCL13 (BLC): a putative diagnostic marker for neuroborreliosis / T.A. Rupprecht [et al.] // *Neurology*. — 2005. — № 65. — P. 448–450.
65. Schöllkopf, C. *Borrelia* infection and risk of non-Hodgkin lymphoma / C. Schöllkopf [et al.] // *Blood*. — 2008. — V. 111, № 12. — P. 5524–5529.
66. Shapiro, E.D. Lyme disease / E.D. Shapiro, M.A. Gerber // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — № 31. — P. 533–542.
67. Singh, S.K. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity / S.K. Singh, H.J. Girschick // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2004. — № 10. — P. 598–614.
68. Stanek, G. Lyme borreliosis / G. Stanek [et al.] // *Lancet*. — 2012. — V. 4. — № 379 (9814). — P. 461–473.
69. Stanek, G. The expanding Lyme *Borrelia* complex — clinical significance of genomic species? / G. Stanek, M. Reiter // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2011. — № 17. — P. 487–493.
70. Stevenson, B. Temperature-related differential expression of antigens in the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* / B. Stevenson, T.G. Schwan, P.A. Rosa // *Infect. Immun.* — 1995. — № 63. — P. 4535–4539.
71. Steere, A.C. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles / A.C. Steere, E. Dwyer, R. Winchester // *N. Engl. J. Med.* — 1990. — № 23. — P. 219–223.
72. Steere, A.C. Lyme disease / A.C. Steere // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — № 345. — P. 115–125.
73. Topakian, R. Unexplained cerebral vasculitis and stroke: keep Lyme neuroborreliosis in mind / R. Topakian, K. Stieglbauer, F.T. Aichner // *Lancet Neurol.* — 2007. — V. 6, № 9. — P. 756–757.
74. Tilly, K. Rapid clearance of Lyme disease spirochetes lacking OspC from skin / K. Tilly [et al.] // *Infect. Immun.* — 2007. — № 75. — P. 1517–1519.
75. Widhe, M. *Borrelia*-specific interferon-gamma and interleukin-4 secretion in cerebrospinal fluid and blood during Lyme borreliosis in humans: association with clinical outcome / M. Widhe [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 2004. — V. 189, № 10. — P. 1881–1891.
76. Wilke, M. Primarily chronic and cerebrovascular course of Lyme neuroborreliosis: case reports and literature review / M. Wilke [et al.] // *Arch. Dis. Child.* — 2000. — № 83. — P. 67–71.
77. Wilske, B. Lyme borreliosis in South Germany. Epidemiologic data on the incidence of cases and on the epidemiology of ticks (*Ixodes ricinus*) carrying *Borrelia burgdorferi* / B. Wilske [et al.] // *Dtsch. Med. Wochenschr.* — 1987. — № 112. — P. 1730–1736.
78. Wutte, N. Serum CXCL13 chemokine is not a marker for active Lyme borreliosis / N. Wutte, A. Berghold, I. Krainberger [et al.] // *Acta Derm Venereol.* — 2011. — № 91. — P. 724–772.
79. Yssel, H. *Borrelia burgdorferi* activates a T helper type 1-like cell subset in Lyme arthritis / H. Yssel [et al.] // *J. Exp. Med.* — 1991. — № 174. — P. 593–601.
80. Zabriskie, J.B. Rheumatic fever: a model for the pathological consequences of microbial-host mimicry / J.B. Zabriskie // *Clin. Exp. Rheumatol.* — 1986. — № 4. — P. 65–73.
81. Zabriskie, J.B. The relationship of streptococcal cross-reactive antigens to rheumatic fever / J.B. Zabriskie // *Transplant. Proc.* — 1969. — № 1. — P. 968–975.
82. Zajkowska, J. Concentrations of soluble forms of adhesive particles: sVCAM-1, sPECAM-1, sVAP in early localized and late disseminated borreliosis / J. Zajkowska [et al.] // *Pol. Merkur. Lekarski*. — 2006. — V. 21, № 125. — P. 459–464.
83. Zhang, L. Molecular interactions that enable movement of the Lyme disease agent from the tick gut into the hemolymph / L. Zhang, Y. Zhang, S. Adusumilli // *PLoS Pathog.* — 2011. — V. 7, № 6. — P. 12–16.
84. Официальный сайт Федеральной Службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2010 и 2011 гг. URL: http://rospotrebnadzor.ru/epidemiologic_situation/ (дата обращения: 20.01.2012).
85. Официальный сайт Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) URL: <http://www.cdc.gov/lyme/stats/index.html> (дата обращения: 20.02.2012).

Авторский коллектив:

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе НИИ детских инфекций ФМБА России, д.м.н., профессор; тел. (812)234-10-38; e-mail: rmtc@mail.ru;

Балинова Александра Александровна — очный аспирант отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы НИИ детских инфекций ФМБА России; тел.: (812)234-19-01; e-mail: balinovaalexandra1@rambler.ru.