

Определение антител к *B. burgdorferi* методом иммуноферментного анализа у пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом

Р. Ф. Сайфуллин¹, Н. Н. Зверева¹, М. А. Сайфуллин¹, С. В. Сметанина², Е. В. Кардонова^{1,3}, О. В. Шамшева¹

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

²Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы

³Департамент здравоохранения г. Москвы, Российская Федерация

Обнаружение антител к боррелиям методом иммуноферментного анализа (ИФА) значительно зависит от сроков дебюта заболевания. Цель: изучение результатов определения антител к боррелиям методом ИФА у детей и взрослых с иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) на различных сроках от дебюта заболевания. Материалы и методы. Проведено ретроспективное, нерандомизированное, одноцентровое когортное исследование, основанное на анализе данных 178 амбулаторных карт пациентов с подтвержденным диагнозом ИКБ и наличии результатов определения антител методом ИФА. Иммунологическое подтверждение диагноза ИКБ проводилось с использованием зарегистрированных на территории РФ тест-систем для отдельного определения иммуноглобулинов к антигенам *Borrelia burgdorferi* классов М и G методами ИФА, иммунного блота. Результаты. При отсчете от даты начала заболевания, IgM и/или IgG определялись у 76% на 4–6 неделях, а начиная с 7-й недели — у 95% пациентов. При отсчете от даты присасывания клеща IgG с/без IgM определялись у 83% пациентов начиная с 7-й недели. При этом, выявлена значимо большая доля серонегативных пациентов среди детей. Уточнены сроки персистенции антител после проведения антибактериальной терапии. В интервале от 1 до 6 месяцев антитела определялись у 73% пациентов. На сроке 6 и более месяцев от окончания терапии антитела выявлялись у 42% пациентов. Заключение. Оптимальный срок для выявления антител от появления клинических симптомов — 4–6 недель. Антитела после проведенной антибиотикотерапии могут персистировать длительно, у трети пациентов до 6 и более месяцев.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, болезнь Лайма, *Borrelia burgdorferi*, иммуноферментный анализ (ИФА), антитела

Detection of antibodies to *B. burgdorferi* by enzyme immunoassay in patients with Lyme borreliosis

R. F. Sayfullin¹, N. N. Zvereva¹, M. A. Saifullin¹, S. V. Smetanina², E. V. Kardonova^{1,3}, O. V. Shamsheva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

²Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow

³Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

The detection of antibodies to borrelia by enzyme immunoassay (ELISA) significantly depends on the time from the onset of the disease. Purpose: analysis of the results of antibodies determination to borrelia by ELISA in children and adults with Lyme borreliosis (LB) at various periods from the onset of the disease. Material and methods. We conducted a retrospective, non-randomized, single-center cohort study, based on the analysis of data from 178 outpatient records of patients with a confirmed diagnosis of LB and the presence of antibody detection results by ELISA. Immunological confirmation of the diagnosis of LB was carried out by using ELISA and western blot test systems registered in the territory of the Russian Federation for the separate determination of immunoglobulins to *Borrelia burgdorferi* antigens of classes M and G. Results. When counting from the date of the onset of the disease, IgM and/or IgG were determined in 76% of patients at 4–6 weeks, and starting from the 7th week — in 95%. When counting from the date of tick bite, IgG with or without IgM was determined in 83% of patients starting from 7th week. At the same time, a significantly large proportion of seronegative patients among children was revealed. We have clarified the duration of antibody persistence after antibacterial therapy. In the interval from 1 to 6 months, antibodies are detected in 73% of patients. For a period of 6 months or more, antibodies can be detected in 42% of patients. Conclusion. The optimal time for detecting antibodies from the disease onset is 4–6 weeks. Antibodies after antibiotic therapy can persist for a long time, in a third of patients up to 6 months or more.

Keywords: Lyme borreliosis, Lyme disease, borrelia burgdorferi, enzyme immunoassay (ELISA), antibodies

Для цитирования: Сайфуллин Р.Ф., Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин, С.В. Сметанина, Е.В. Кардонова, О.В. Шамшева. Определение антител к *B. burgdorferi* методом иммуноферментного анализа у пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом. Детские инфекции. 2022; 21(4):32-36. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-4-32-36

For citation: Sayfullin R.F., N.N. Zvereva, M.A. Saifullin, S.V. Smetanina, E.V. Kardonova, O.V. Shamsheva. Detection of antibodies to *B. burgdorferi* by enzyme immunoassay in patients with Lyme borreliosis. *Detskie Infektsii = Children's Infections*. 2022; 21(4):32-36. doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-4-32-36

Информация об авторах:

Сайфуллин Руслан Фаридович (R. Sayfullin), ассистент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России; rpsaifullin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0191-3728>

Зверева Надежда Николаевна (N. Zvereva), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России; zvereva_nadezhda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2699-0439>

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович (M. Sayfullin), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России; dr_saifullin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1058-3193>

Сметанина Светлана Васильевна (S. Smetanina), к.м.н., главный врач Инфекционной клинической больницы №1 ДЗМ; ikb1@zdrav.mos.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3763-697X>

Кардонова Елена Викторовна (E. Kardonova), к.м.н., заведующая организационно-методическим отделом по инфекционным болезням ДЗ г. Москвы, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России; pjczrjn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8248-0498>

Шамшева Ольга Васильевна (O. Shamsheva), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; uchaikin@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

Среди всех природно-очаговых инфекций, регистрируемых на территории России, иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ, Лайм-боррелиоз) ежегодно занимает 1–2 места в структуре заболеваемости [1]. Учитывая высокую заболеваемость, наличие природных очагов, тенденцию боррелиоза к длительному течению с возможной инвалидизацией пациентов без своевременного лечения, диагностика случаев ИКБ на ранних стадиях приобретает ключевое значение. При наличии у пациента клинико-эпидемиологических критериев ИКБ диагноз не требует лабораторного подтверждения [2]. Однако при их отсутствии, первостепенное значение для диагностики приобретает лабораторное обследование. Трудности культивации боррелий и их преимущественно внутриклеточная персистенция существенно ограничивают применение микробиологических и молекулярно-генетических методов [3–6]. С 1994 года золотым стандартом иммунологической диагностики ИКБ является выявление антител к *B. burgdorferi* двухступенчатым методом («Two-tier testing»), то есть обнаружение антител скрининговым методом (иммуноферментный анализ, ИФА) с дальнейшим подтверждением положительного результата методом иммунного блота [5, 7–9]. Подтверждение диагноза зависит от чувствительности скрининговой тест-системы. Основной особенностью, влияющей на чувствительность ИФА являются сроки забора сыворотки от дебюта ИКБ. По данным литературы, при применении скрининговых методов выявление синтеза иммуноглобулинов класса М (IgM) возможно на 2–6 неделях от начала заболевания с пиком продукции антител к 4–10 неделе. В свою очередь иммуноглобулины класса G (IgG) обнаруживаются на 4–6 неделе. В ряде случаев обнаруживается только синтез IgG без IgM [5, 10–13]. В противоположность низкой чувствительности ИФА в начале заболевания, в более поздние сроки чувствительность метода длительное время остается высокой, в частности описана длительная персистенция антител даже после эффективно проведенной антибактериальной терапии [14].

Целью нашего исследования было изучение результатов определения антител к боррелиям методом ИФА у детей и взрослых с ИКБ на различных сроках заболевания (от дебюта клинических проявлений, даты присасывания клеща).

Материалы и методы исследования

Нами проведено ретроспективное, нерандомизированное, одноцентровое когортное исследование, основанное на анализе амбулаторных карт пациентов, направленных на консультацию врача-инфекциониста в консультативно-поликлиническое отделение ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ» (КПО «ИКБ №1») в связи с подозрением на течение ИКБ или присасыванием клеща. Данное исследование является частью диссертационного исследования на соискание степени кандидата наук, и одобрено ло-

кальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №194 от 16.03.2020 г.).

Материал исследования — данные 660 амбулаторных карт пациентов, проконсультированных в КПО «ИКБ №1» за период января 2018 по сентябрь 2019 гг., отобранных из архива «ИКБ №1» сплошным методом на основании общих критериев включения: наличие факта присасывания клеща в анамнезе и/или подозрение на ИКБ, сформулированное на основании жалоб или выявленных при первичном осмотре врачом по месту жительства симптомов. В дальнейшем, из 660 наблюдений отобрано 178 наблюдений с подтвержденным ИКБ и наличием клинических проявлений 1–3 стадии ИКБ по классификации Asbrink и Novmark. Критериями отбора были: наличие клинического и/или иммунологического подтверждения ИКБ; наличие хотя бы одного определения антител к боррелиям не ранее 21 дня от присасывания клеща. Сформировано 2 исследуемые группы: первая группа ($n = 42$) — дети от 0 до 17 лет включительно, с подтвержденным диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз»; вторая группа ($n = 136$) — взрослые от 18 лет, с подтвержденным диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз».

Клиническое подтверждение диагноза проводилось на основании одновременного наличия мигрирующей эритемы (МЭ), удовлетворяющей диагностическим критериям [2] и данных эпидемиологического анамнеза. Иммунологическое подтверждение диагноза ИКБ проводилось в различных государственных и коммерческих лабораториях с использованием зарегистрированных на территории России тест-систем для отдельного определения иммуноглобулинов к антигенам *Borrelia burgdorferi* классов М и G методами иммуноферментного анализа (ИФА) различных производителей (ООО «Омникс», Россия; ЗАО «Вектор-бэст», Россия; EuroimmunAG, Германия; Diasorin, Италия) и иммунного блота (ИБ) различных производителей (EuroimmunAG, Германия; Mikrogen Diagnostik, Германия, VireTech, Германия) по принципу двухступенчатой диагностики: первым выполнялось исследование методом ИФА, в случае получения положительного результата выполнялось подтверждающее исследование методом иммунного блота.

При отсутствии результатов определения антител методом иммунного блота, иммунологическое подтверждение диагноза включало данные повторного иммуноферментного анализа, выполненного с интервалом не менее 7 дней (метод «парных сывороток»).

Для анализа нами были отобраны данные анамнеза, результаты физикального осмотра при первичном и повторном посещениях, результаты иммунологических исследований (согласно первичной документации — медицинской карте по форме №025/у «медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях»).

Статистическую обработку проводили с помощью программ MS Excel и IBM SPSS Statistics 23.0. Рассчиты-

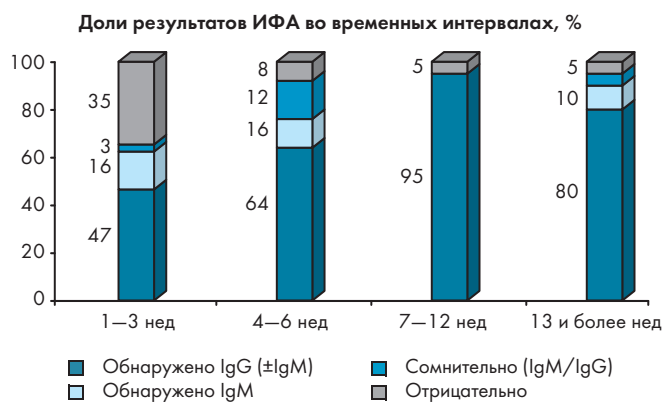


Рисунок 1. Результаты ИФА-исследований у пациентов с 1 стадией ИКБ в зависимости от сроков начала заболевания ($n = 144$)
Figure 1. The results of the ELISA in patients with LB 1st stage, depending on the time from the onset of the disease ($n = 144$)

вали 95% доверительные интервалы для долей на основе *bootstrap*. При расчёте средних показателей оценку распределения проводили при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Проверку гипотезы о значимости различий между независимыми выборками осуществляли при помощи критерия χ^2 , биномиального критерия, точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Характеристики исследуемых групп представлены в таблице 1. Среди детей с ИКБ преобладали дети от 3 до 9 лет, в свою очередь среди взрослых преобладали пациенты в возрасте от 50 до 65 лет. Распределение детей по гендерному признаку было равномерным ($p > 0,05$). Среди взрослых преобладали пациенты женского пола ($p > 0,05$).

Всего пациентам было выполнено 446 ИФА-исследований. Среди всех пациентов ($n = 178$), ИФА выполнено однократно у 27,5% (ДИ 21,2–34,2, $n = 49$) пациентов, остальным ИФА выполнено 2 и более раз. При проведении качественной интерпретации всех выполненных ИФА-исследований с подведением общего ито-

га обнаружения специфических антител распределение было следующим: IgG с/без IgM обнаружены в 74,5% (ДИ 67,6–80,5), только IgM обнаружены в 14,1% (ДИ 9,5–19,5), антитела не обнаружены в 10,4% (ДИ 6,3–15,1), и в 1% (ДИ 0–2,7) случаев получены сомнительные результаты.

Учитывая возможное влияние сроков заболевания на обнаружение антител, мы проанализировали результаты исследований в зависимости от стадии заболевания (табл. 2). Основное количество отрицательных результатов и обнаружения только IgM без IgG приходилось на пациентов с 1 стадией ИКБ. На 1 стадии заболевания доля пациентов, положительных по IgG, составила 70,9% (ДИ 63,4–78,5), а на 2 стадии – 90% (ДИ 73–100).

IgG были обнаружены у всех взрослых пациентов с поздней стадией ИКБ. Обращает на себя внимание, что доля серонегативных пациентов на 1 стадии ИКБ среди детей значимо выше по сравнению со взрослыми пациентами ($p < 0,05$).

Описанные в литературе сроки появления антител базируются в основном на дате дебюта заболевания [5,10–13,15]. Такой подход более предпочтителен, учитывая, что дата присасывания клеща известна не всегда. Мы отобрали результаты 144 ИФА-исследований от 102 пациентов с 1 стадией ИКБ, которым исследование было выполнено в различные сроки заболевания до начала антибактериальной терапии (рис. 1). Наши данные свидетельствуют о том, что чувствительность метода значительно возростала, начиная с 4–6 недели от дебюта заболевания, и достигала высоких значений к 7 неделе от появления симптомов, что в целом согласуется с данными литературы.

Спорным моментом остается оптимальный срок проведения скринингового ИФА-исследования в случаях, когда есть факт присасывания клеща, но нет клинических симптомов заболевания. Для определения сроков сероконверсии от даты присасывания клеща мы отобрали результаты 66 ИФА-исследований от 48 пациентов с 1 стадией ИКБ с известной датой присасывания клеща, которым исследование было выполнено в раз-

Таблица 1. Характеристики исследуемых групп
Table 1. Characteristics of the studied groups

Характеристика Characteristics	Дети, Children, $n = 42$	Взрослые, Adults, $n = 136$
Доля среди исследуемых групп, % Percentage among studied groups, %	23,6	76,4
Минимальный возраст, лет Minimum age, years	1	22
Максимальный возраст, лет Maximum age, years	14	81
Средний возраст, лет Average age, years	$\chi_{cp} 6,0 \pm 3,5$	Me 59,0 [49,2;64,7]
Доля женского пола, % (n) Percentage of female, % (n)	59 (25)	71,3 (97)

личные сроки до начала антибактериальной терапии. Проведя анализ результатов ИФА на разных сроках от присасывания клеща, мы обнаружили, что количество положительных результатов значимо ($p < 0,05$) увеличивалось начиная с 7 недели от присасывания клеща (рис. 2). К сожалению, большая детализация сроков от присасывания клеща была невозможна ввиду малого количества наблюдений.

Разницу в сроках сероконверсии от появления симптомов ИКБ и от присасывания клеща можно объяснить инкубационным периодом ИКБ, который составляет в среднем 10–14 дней на территории Евразии [3, 10, 11, 13, 16].

Несмотря на достаточно широкую известность факта о том, что по результатам ИФА исследований невозможно судить об эффективности проведенной терапии [14], остается дискуссионным вопрос о длительности персистенции антител после проведенной антибактериальной терапии. Мы отобрали 251 исследование от 84 пациентов (25 детей и 59 взрослых) с 1 стадией ИКБ в зависимости от сроков проведения исследования и проведения антибактериальной терапии. На гистограмме (рис. 3) можно увидеть два феномена — серореверсию (отрицательные результаты определения антител после предшествующих положительных) и «аннулирование иммунного ответа» (отсутствие первичного обнаружения антител при рано проведенной антибактериаль-

Доли результатов ИФА во временных интервалах, %

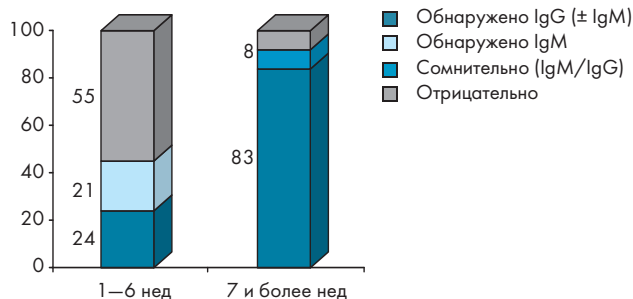


Рисунок 2. Результаты ИФА-исследований всех пациентов с 1 стадией ИКБ в зависимости от сроков присасывания клеща ($n = 66$)

Figure 2. The results of the ELISA of all patients with LB 1st stage, depending on the time from the tick bite ($n = 66$)

ной терапии) [5, 14]. По истечению 6 месяцев от окончания антибиотикотерапии серореверсия IgG отмечалась только в 27% (ДИ 20–33) случаев от всех результатов, при этом сохранялась значительная доля положительных результатов, что затрудняет однозначную интерпретацию теста в контексте конкретного пациента. Серореверсия у детей встречалась реже, чем у взрослых (17%, ДИ 0–35 против 30%, ДИ 19–43), однако различия были статистически незначимы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Результаты определения антител к боррелиям методом ИФА в зависимости от стадии ИКБ

Table 2. The results of the anti-borrelia antibodies detection by ELISA, depending on the stage of LB

Форма ИКБ и результаты ИФА Stage of LB and ELISA results	Все пациенты с ИКБ* ($n = 178$) All patients with LB* ($n = 178$)	Дети с ИКБ* ($n = 42$) Children with LB* ($n = 42$)	Взрослые с ИКБ* ($n = 136$) Adults with LB
Ранняя локализованная стадия, n Early localized stage, n	148	36	112
Отрицательно, % (ДИ, n) Negative, % (CI, n)	12,8 (7,3–18,1, 19)	25 (11,4–40,9, 9)	8,9 (4,2–14,7, 10)
Сомнительно, % (ДИ, n) Borderline, % (CI, n)	1,4 (0–3,5, 2)	3 (0–10, 1)	0,9 (0–2,9, 1)
Обнаружены IgM, % (ДИ, n) Positive IgM, % (CI, n)	14,9 (9,5–21,5, 22)	6 (0–14, 2)	17,9 (11,1–25,4, 20)
Обнаружены IgG (± IgM), % (ДИ, n) Positive IgG (± IgM), % (CI, n)	70,9 (63,4–78,5, 105)	67 (50–81, 24)	72,3 (63,9–80,6, 81)
Ранняя диссеминированная стадия, n Early disseminated stage, n	20	6	14
Отрицательно, % (ДИ, n) Negative, % (CI, n)	—	—	—
Обнаружены IgM, % (ДИ, n) Positive IgM, % (CI, n)	10 (0–27, 2)	—	2
Обнаружены IgG (± IgM), % (ДИ, n) Positive IgG (± IgM), % (CI, n)	90 (73–100, 18)	6	12
Поздняя стадия, n Late stage, n	10	—	10
Отрицательно, % (ДИ, n) Negative, % (CI, n)	—	—	—
Обнаружены IgM, % (ДИ, n) Positive IgM, % (CI, n)	—	—	—
Обнаружены IgG (± IgM), % (ДИ, n) Positive IgG (± IgM), % (CI, n)	10	—	10

* — доли в процентах рассчитаны для групп с количеством наблюдений ($n \geq 20$)

* — percentages are calculated for groups with the number of observations ($n \geq 20$)

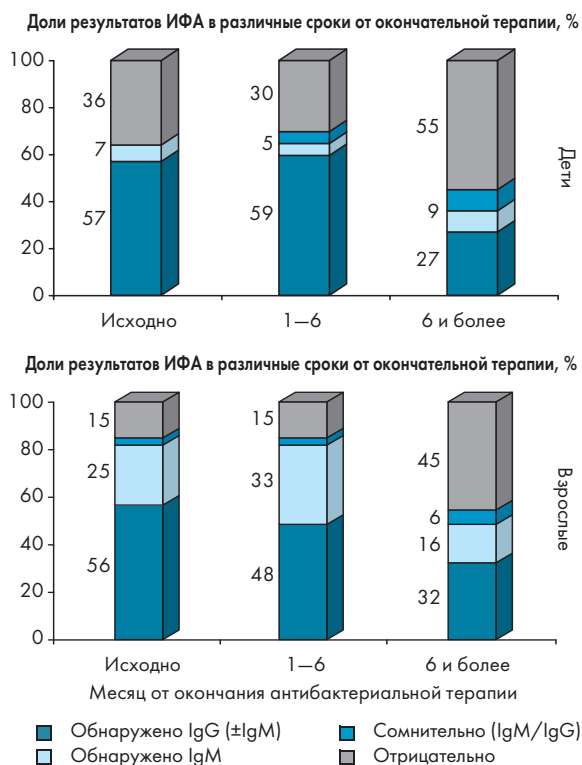


Рисунок 3. Результаты ИФА-исследований у детей и взрослых с 1 стадией ИКБ в зависимости от окончания курса антибактериальной терапии (n = 251)
Figure 3. The results of the ELISA in children and adults with LB 1st stage, depending on the end of the antibacterial therapy (n = 251)

Эти различия можно объяснить сочетанием двух факторов — меньшей долей серопозитивных лиц на момент начала антибиотикотерапии среди детей и феноменом «аннулирования иммунного ответа».

Заключение

При выполнении скринингового исследования на антитела к боррелиям методом ИФА следует учитывать, что оптимальным сроком выявления антител в большинстве случаев является 4–6 неделя от появления симптомов. В то же время, при отсчете срока от даты присасывания клеща максимальная доля серопозитивных пациентов наблюдается, начиная с 7 недели. При этом у детей может наблюдаться более поздняя в сравнении со взрослыми сероконверсия.

После проведенной антибиотикотерапии антитела могут персистировать длительно у значительной доли пациентов вплоть до 6 и более месяцев. При этом, у детей серореверсия наблюдается реже, чем у взрослых.

Литература/References:

1. Рудакова С.А., Пенъевская Н.А., Блох А.И., Рудаков Н.В., Транквилевский Д.В., Савельев Д.А., Теслова О.Е., Канешова Н.Е. Обзор эпидемиологической ситуации по иксодовым клещевым боррелиозам в Российской Федерации в 2010–2020 гг. и прогноз на 2021 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2021; 2:52–61. [Rudakova S.A., Pen'evskaya N.A., Blokh A.I., Rudakov N.V., Trankvilevskiy D.V., Savelyev D.A., Teslova O.E., Kaneshova N.E.

- Review of the Epidemiological Situation on Ixodic Tick-Borne Borreliosis in the Russian Federation in 2010–2020 and Prognosis for 2021. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii*. 2021; 2:52–61. (in Russ.) doi:10.21055/0370-1069-2021-2-52-61.]
2. Stanek G., Fingerle V., Hunfeld K.P., Jaulhac B., Kaiser R., Krause A., Kristoferitsch W., O'Connell S., Ornstein K., Strle F., Gray J. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17(1):69–79. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x
3. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Усков А.Н., Иванова Г.П. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: Методические рекомендации для врачей. Санкт-Петербург, ФГУ «НИИДИ ФМБА», 2010. [Lobzin, Yu.V., Skripchenko N.V., Uskov A.N., Ivanova G.P. Ixodid tick-borne borreliosis in children and adults: Guidelines for doctors. St. Petersburg, FGU «NIIDI FMBA», 2010.]
4. Steere A.C., Strle F., Wormser G.P., Hu L.T., Branda J.A., Hovius J.W., Li X., Mead P.S.. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Dec 15; 2:16090. doi: 10.1038/nrdp.2016.90.
5. Lohr B., Fingerle V., Norris D.E., Hunfeld K.P. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Jun; 55(4):219–245. doi: 10.1080/10408363.2018.1450353.
6. Ruzić-Sabljić E., Cerar T. Progress in the molecular diagnosis of Lyme disease. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017 Jan; 17(1):19–30. doi: 10.1080/14737159.2016.1246959.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1995 Aug 11; 44(31):590–1.
8. Moore A., Nelson C., Molins C., Mead P., Schrieffer M. Current Guidelines, Common Clinical Pitfalls, and Future Directions for Laboratory Diagnosis of Lyme Disease, United States. *Emerg Infect Dis*. 2016 Jul; 22(7):1169–77. doi: 10.3201/eid2207.151694.
9. Eldin C., Raffetin A., Bouiller K., Hansmann Y., Roblot F., Raoult D., Parola P. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect*. 2019 Mar; 49(2):121–132. doi: 10.1016/j.medmal.2018.11.011.
10. Бондаренко А. Л., Утенкова Е.О. Природно-очаговые инфекции. Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2009:65–109. [Bondarenko A.L., Utenkova E.O., Natural-focal diseases. Kirov state medical academy, 2009:65–109. (in Russ.)]
11. Куимова И.В., Радионова О.А., Краснова Е.И. Клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов у детей. Лечащий врач. 2014; 3. [Kuimova I.V., Radionova O.A., Krasnova E.I. Clinical features of ixodid tick-borne borreliosis in children. *Lechaschij Vrach*. 2014; 3. (In Russ.)]
12. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., Makhneva N.A., Toporkova M.G., Maleev V.V., Fish D., Krause P.J. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2011 Oct; 17(10):1816–23. doi: 10.3201/eid1710.101474
13. Scheld W.M., Whitley R. J., Marra C. M. Infections of the Central Nervous System, 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2004:660–690.
14. John T.M., Taege A.J.. Appropriate laboratory testing in Lyme disease. *Cleve Clin J Med*. 2019 Nov; 86(11):751–759. doi: 10.3949/ccjm.86a.19029.
15. Rauer S., Kastenbauer S., Hofmann H., Fingerle V., Huppertz H.I., Hunfeld K.P., Krause A., Ruf B., Dersch R.; Consensus group. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology — Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci*. 2020 Feb 27; 18:Doc03. doi: 10.3205/000279.
16. Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8-th edition. Elsevier. 2015; 2726-2735e.2.

Статья поступила 05.08.2022

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить. Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported