

Закрытое акционерное общество
«Вектор-Бест»

*И.Н. Манзенюк
О.Ю. Манзенюк*

**Клещевые боррелиозы
(болезнь Лайма)**

Пособие для врачей

Кольцово
2005

Манзенюк И.Н., Манзенюк О.Ю.

Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма). – Кольцово, 2005. – 85 с.

Данный обзор посвящен систематизации разрозненных данных литературы по эпидемиологии, клинике, диагностике и лечению клещевых боррелиозов (болезнь Лайма), а также молекулярно-биологическим свойствам боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato*, являющегося этиологическим агентом болезни Лайма. Он составлен на основе современных литературных источников и предназначен для специалистов диагностических центров и лабораторий, инфекционистов и других врачей, занимающихся данной проблемой.

ВВЕДЕНИЕ

Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма, Лайм-боррелиоз, иксодовый клещевой боррелиоз) – природно-очаговое, трансмиссивное, инфекционное заболевание, характеризующееся большим разнообразием клинических форм. Впервые они были описаны в Европе, в том числе и в России, еще в конце XIX века [1–3]. В начале XX века шведский врач-дерматолог Арвид Афзелиус установил взаимосвязь между появлением на коже кольцевидной мигрирующей эритемы («эритема Афзелиуса») и присасыванием клеща [4]. Позднее у таких больных были описаны другие клинические симптомы: боли и парестезии в месте присасывания клещей с последующими неврологическими нарушениями в виде менингита, пареза лицевой мускулатуры и радикулита [5–8].

В отечественной литературе середины XX века описаны случаи развития острых лихорадочных состояний и появления кожных эритем у больных, подвергшихся укусам иксодовых клещей в регионах, эндемичных по клещевому энцефалиту [2, 9]. Однако данные случаи диагностировались как «стертая», эритематозная форма клещевого энцефалита, хотя попытки выделить вирус клещевого энцефалита не привели к положительным результатам.

В 1975 году в США, в штате Коннектикут, городке Лайм впервые были описаны случаи клещевого боррелиоза у группы детей с клиническими симптомами ювенального ревматоидного артрита. Заболевание, названное болезнью Лайма, развивалось после присасывания клеща, в большинстве случаев артрит сочетался с мигрирующей кольцевидной эритемой. При этом уровень

заболеваемости жителей в 100 раз превышал показатель заболеваемости ювенальным ревматоидным артритом [10, 11].

В 1982 году американский микробиолог Вилли Бургдорфер впервые выделил и идентифицировал неизвестные ранее спирохетоподобные микроорганизмы из клещей *Ixodes dammini* [12]. Позднее американские и европейские исследователи выделили эти микроорганизмы из крови, биоптатов кожи, спинномозговой жидкости больных людей [13–16].

До начала 1980-х годов болезнь Лайма в США и хроническая мигрирующая эритема в Европе рассматривались как два самостоятельных заболевания с неясной этиологией, несмотря на то, что уже тогда было обнаружено определенное сходство клинических проявлений между европейскими и североамериканскими случаями заболеваний. Выделение и идентификация типового штамма спирохет B31 из клещей *Ixodes scapularis* (прежнее название – *I. dammini*), а также выделение спирохет от больных людей и животных в США и Европе позволили определить этиологические и эпидемиологические закономерности клещевых боррелиозов и прийти к заключению о единстве происхождения болезни Лайма и хронической мигрирующей эритемы [17, 18]. С 1991 года болезнь Лайма была включена в официальный государственный перечень заболеваний, регистрируемых на территории Российской Федерации [2].

ВОЗБУДИТЕЛИ БОРРЕЛИОЗА И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА

Свое название род *Borrelia* получил от имени французского микробиолога А. Борреля (A. Borrel). Род *Borrelia* входит в семейство *Spirochaetaceae* (порядок *Spirochaetaceae*), которое, кроме боррелий, включает еще два рода: *Treponema* и *Leptospira*. Род *Borrelia* представляет собой гетерогенную популяцию различных видов микроорганизмов и подразделяется на две большие подгруппы: 1) возбудители возвратной клещевой лихорадки: *B. recurrentis*, *B. duttoni*, *B. parkeri*, *B. turicatae*, *B. hermsii*, *B. miyamotoi sp. nov* и т. д.; 2) возбудители Лайм-боррелиозов: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. usitaniae*, *B. valaisiana*, *B. andersonii*, *B. bissettii*, *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdi*, *B. inica*. Данные 11 видов боррелий вследствие высокого фенотипического и генетического сходства были объединены в единый комплекс *B. burgdorferi sensu lato* [18–22]. Гомология геномной ДНК у боррелий – возбудителей возвратной клещевой лихорадки и Лайм-боррелиозов – составляет от 30 до 44% [23], а среди различных видов боррелий, входящих в комплекс *B. burgdorferi sensu lato*, – от 48 до 70% [19].

Патогенными для человека в настоящее время считают только три вида боррелий: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*. Роль остальных видов *B. burgdorferi sensu lato*, выделяемых из клещей, в патологии человека неизвестна [18, 24]. Возможно, патогенный потенциал боррелий, входящих в комплекс *B. burgdorferi sensu lato*, более широк, чем предполагается. Так, например, у пациентов с мигрирующей эритемой из стран Западной Европы были выделены несколько *B. bissettii*-подобных штаммов и атипичный штамм A14S [19, 25, 26]. Генетический вариант DN127 (*B. bissettii*) был выделен в Словении из доброкачественной лимфоцитомы больного Лайм-боррелиозом [27]. Штамм *B. lusitaniae*, выделенный в Португалии и использованный для изучения экспериментальной боррелиозной инфекции у мышей, вызывал такие же гистопатологические изменения во внутренних органах, как и *B. burgdorferi sensu stricto* штамма N40 [28]. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) было показано, что широко распространенный на территории Евразии вид *B. valaisiana* присутствовал в клиническом материале от больных Лайм-боррелиозами [19]. Эти данные свидетельствуют о потен-

циальной возможности инфицирования человека данными видами боррелий.

Эпидемиология

Лайм-боррелиозы – это широко распространенные клещевые зоонозы [29]. Заболевания людей чаще всего регистрируются в Северном полушарии в странах Европы, Азии и Северной Америки [18, 29]. Патогенные для человека виды боррелий локализованы в определенных географических областях. *B. burgdorferi sensu stricto*, главным образом, распространена в Северной Америке, реже встречается в Европе. *B. garinii* и *B. afzelii* преобладают в Европе, ряде регионов Азии и отсутствуют в Северной Америке [18, 24, 29–31]. Восприимчивость человека к боррелиям высокая [39]. Случаи заболевания регистрируются среди всех возрастных групп, чаще болеет взрослое трудоспособное население.

Эпидемиологические и эволюционно-генетические данные свидетельствуют о том, что изначально родиной *B. burgdorferi sensu stricto* была Америка, позднее, начиная с XV века, после открытия Нового Света, данный вид распространился на Европейский континент [19]. Единичные случаи серологически подтвержденного Лайм-боррелиоза описаны в некоторых регионах Южного полушария: Южной Америке, Африке и Австралии [32–35]. В то же время выделить *B. burgdorferi sensu lato*, за исключением одного случая в Марокко [36], не удалось ни от переносчиков, ни от больных людей [33].

Лайм-боррелиозы широко распространены в Скандинавии и странах Центральной Европы (Германия, Австрия, Словения и т. д.). Так, в Южной Швеции регистрируется до 69 случаев на 100 тыс. населения ежегодно. В некоторых эндемичных областях этой страны показатель заболеваемости достигает 160 случаев на 100 тыс. населения в год [37]. В Южной Германии регистрируется до 111 случаев заболевания на 100 тыс. населения ежегодно [38]. В Австрии и Словении – до 130 случаев заболевания на 100 тыс. населения в год, причем заболеваемость детей выше, чем у взрослых [18].

На территории Российской Федерации располагается большая часть мирового ареала клещевых боррелиозов [39, 40]. По данным официальной статистики, ежегодно количество заболевших клещевыми боррелиозами в Российской Федерации колеблется от 7 до 9 тысяч [41]. При этом большая часть случаев

данного заболевания регистрируется на основе эпидемиологического анамнеза (присасывание клеща) и наличия клинической симптоматики (мигрирующей эритемы), поскольку другие средства диагностики клещевых боррелиозов практически отсутствуют. Это, несомненно, не отражает реальную картину заболеваемости клещевыми боррелиозами в нашей стране. Такие области Российской Федерации, как Ленинградская, Томская, Тверская, Ярославская, Костромская, Калининградская, Пермская и Тюменская, а также Уральский, Западносибирский и Дальневосточный регионы характеризуются высоким уровнем заболеваемости клещевыми боррелиозами [41].

В Российской Федерации практически повсеместно распространены такие виды боррелий, как *B. garinii* и *B. afzelii*. От клещей, собранных на Европейской части нашей страны, выделены изоляты *B. valaisiana* и *B. lusitaniae*, а в 2000 г. – изолят *B. burgdorferi sensu stricto* [2, 39, 40, 42]. Показано, что два и более генетических варианта боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato* могут находиться в организме одного клеща. Возможна реинфекция человека различными штаммами одного вида боррелий [51].

Переносчики боррелий

В настоящее время на Земле насчитывается свыше 850 видов клещей, многие из которых являются переносчиками широкого круга микроорганизмов: бактерий, вирусов, простейших и грибов [43]. Установлено, что более 30 видов боррелий, вызывающих заболевание у животных и человека, передаются им клещами. Именно эти переносчики играют главную роль в распространении Лайм-боррелиозов. Численность иксодовых клещей в эндемичных регионах и процент их зараженности боррелиями используют для определения показателя распространения данной инфекции [18, 43].

Группа клещевых боррелиозов включает в себя две самостоятельные нозологические формы инфекционных заболеваний, которые зависят от вида переносчиков. Первый путь передачи – с аргасовыми клещами (аргасовые клещевые боррелиозы – АКБ), которые обитают в зонах пустынь, полупустынь и субтропиков, второй путь – с иксодовыми клещами (иксодовые клещевые боррелиозы – ИКБ) [40].

Иксодовый клещ (*Ixodes damini*) как переносчик возбудителя болезни Лайма был впервые установлен в 1977 году [11]. В экологическом отношении возбудителя болезни Лайма тесно связаны с иксодовыми клещами и их естественными хозяевами. Для Евразии наиболее важное эпидемиологическое значение имеют клещи *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus*, в США – *I. scapularis* [18]. Возможна передача боррелий другими видами *Ixodidea*, но их роль в эпидемическом процессе незначительна [18]. Описан случай выделения изолята *B. afzelii* из москитов *Aedes vexans* [44].

Клещи служат не только переносчиком, но и основным резервуаром *B. burgdorferi*, так как инфекция у них сохраняется всю жизнь и может передаваться трансвариальным путем потомству. В различных регионах мира, эндемичных по Лайм-боррелиозам, зараженность клещей рода *Ixodes* колеблется от 10 до 90% [18, 24]. Для клещевых боррелиозов характерна весенне-летняя сезонность (май–сентябрь), соответствующая наибольшей активности клещей [18, 47].

Цикл трансмиссии боррелий начинается в процессе кормления неинфекционного клеща на животном-прокормителе, инфицированном этими спирохетами. Естественным резервуаром инфекции в природе являются многие позвоночные: белохвостые олени, крупный рогатый скот, овцы, собаки, грызуны, а также некоторые виды птиц [18, 24, 45]. Показано, что миграция птиц оказывает влияние на распространение клещей, инфицированных *B. burgdorferi*, в новые регионы [46].

Клещевые микст-инфекции

Общие переносчики и совпадение географических ареалов распространения клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита обуславливают вероятность одновременного заражения человека двумя возбудителями и развитие у него смешанной инфекции [48]. В последние годы появились сообщения о микст-инфекциях, переносимых клещами *Ixodes ricinus*, у которых в организме одновременно присутствуют представители различных микроорганизмов: *Borrelia burgdorferi sensu lato*, *Babesia microti* (возбудитель бабезиоза) и *Anaplasma phagocytophila* (возбудитель гранулоцитарного эрлихиоза человека), риккетсии и ряд других [49, 50]. Смешанные инфекции в клещах встречаются с различной

частотой. При этом процент клещей (*I. ricinus* и *I. scapularis*), инфицированных только *B. burgdorferi*, был более высоким (от 9 до 47%), чем процент клещей, содержащих одновременно как *B. burgdorferi sensu lato*, так и *A. phagocytophila* (от 0 до 26%, преимущественно менее 10%). Только 2% клещей от общего количества были одновременно инфицированы возбудителями *B. burgdorferi sensu lato* и *Babesia microti* [43]. Таким образом, часть клещей представляет собой фактор риска в отношении развития микст-инфекций в организме человека.

Морфофизиологическая и биохимическая характеристика

Боррелии – грамтрицательные спиралевидные микроорганизмы, длиной 8,0–30,0 мкм и шириной 0,2–0,5 мкм, растут в микроаэрофильных условиях и сравнительно легко окрашиваются анилиновыми красителями [18, 24].

Морфология боррелий имеет следующую структуру: поверхностный толстый (2–10 нм) аморфный мукоидный слой (S-слой), для которого характерен высокий уровень нестабильности и легкость отделения от наружной мембраны; гибкая трехслойная цитоплазматическая мембрана; периплазматическое пространство; эндофлагеллы (фибриллы, сократительные нити); покрытый внутренней трехслойной мембраной протоплазматический цилиндр, содержащий нуклеоплазму, рибосомы, нуклеиновые кислоты и т. д. [18].

Боррелии подвижны. Сокращение флагеллиновых комплексов обеспечивает движение в виде асимметричного ротационного вращения пучков фибрилл, независимое от хемотаксиса [18, 23]. Каждая фибрилла состоит из флагеллинового филамента (нити), флагеллинового крючка и базального диска [18]. Всего в периплазматическом пространстве между внешней клеточной мембраной и протоплазматическим цилиндром находятся от 3 до 20 параллельных фибрилл, плотно окружающих микробную клетку. Фибриллы прикрепляются субтерминально и биполярно к протоплазматическому цилиндру. Количество фибрилл зависит от типа выделенного изолята и условий его культивирования (наличие питательных веществ, pH среды и т. д.). Отмечена корреляция между уменьшением числа фибрилл и снижением инвазивности боррелий [18, 53].

У боррелий отсутствуют митохондрии. Имеется два вида везикул: «пузыри» и «почки» размером до 2 нм. Эти элементы являются результатом выпячивания внешней трехслойной, наружной и/или протоплазматической мембран. Точная роль везикул неизвестна; предполагается, что они участвуют в обмене генетическим материалом, поддержании жизнеспособности и вирулентности клеток боррелий [18].

В связи с тем, что боррелии являются облигатными паразитами, их гены кодируют минимальный набор белков, необходимый для поддержания репродукции. Среди них: ферменты, обеспечивающие репликацию ДНК, транскрипцию и трансляцию; белки, ответственные за систему репарации и рекомбинации, транспорт питательных веществ и энергетический метаболизм, подвижность и хемотаксис; регуляторные элементы. Боррелии – хемоорганотрофы, нуждающиеся в аденозинтрифосфате (АТФ). У них отсутствуют гены, кодирующие компоненты дыхательной цепи и синтез аминокислот, а также ферменты, необходимые для цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования; компоненты биосинтеза жиров; кофакторы; нуклеотидные основания [18]. Боррелии имеют железосодержащую супероксиддисмутазу, но не обладают каталазой и пероксидазой активностью [54]. Особенностью данной спирохеты является также и то, что она не содержит ферментов, необходимых для синтеза липополисахарида [18].

Боррелии – строгие анаэробы и крайне требовательны к условиям культивирования, что обуславливает необходимость использования сыворотно обогащенных питательных сред. Оптимальная температура роста боррелий – 33°C, хороший рост наблюдается также в диапазоне температур 28–37°C [55]. Клеточное деление происходит каждые 6–12 ч во время логарифмической фазы роста. Время генерации боррелий колеблется в пределах 6–20 ч [18, 55]. Спирохеты, выращенные в питательной среде, могут храниться в низкотемпературном холодильнике при -70°C и ниже в течение нескольких лет без утраты своих свойств, что позволяет создавать музейные коллекции штаммов [55]. В результате многолетних исследований для выделения и культивирования боррелий была разработана жидкая среда BSK-II (среда Barbour-Stoenner-Kelly). Однако процесс ее изготовления весьма трудоемкий, а кроме того она имеет высокую стоимость [18, 23, 56].

Молекулярно-биологическая характеристика

Боррелии – уникальные микроорганизмы, имеющие наряду с линейной хромосомой более двух десятков различных внехромосомных генетических элементов – плазмид [18], которыми данные спирохеты могут обмениваться между собой [57]. Количество и размеры плазмид варьируют у различных штаммов боррелий [58, 59]. Анализ плазмидного профиля изолятов используют для штаммовой и видовой идентификации *B. burgdorferi sensu lato*. При пассировании микроорганизма на питательных средах наблюдается появление гетерогенных клонов боррелий, что обусловлено потерей некоторыми клетками ряда имеющихся плазмид уже через несколько пассажей [60]. Большинство генов, кодирующих молекулярные факторы вирулентности, и белки – модуляторы иммунного ответа боррелий – локализованы во внехромосомных генетических элементах. Потеря последних приводит к частичной или полной утрате инфекционности и обуславливает изменение состава клеточных белков и антигенного профиля боррелий. Это, в свою очередь, изменяет характер иммунного ответа и, возможно, способствует персистенции возбудителя в организме человека [18, 61, 62]. Однако отдельные клоны боррелий способны выдерживать длительное культивирование на питательных средах без снижения вирулентных свойств, сохраняя при этом минимальное количество плазмид [61, 62].

В 1997 году была определена полная нуклеотидная последовательность линейной хромосомы *B. burgdorferi sensu stricto* (штамм В31), которая составляет 910725 пар оснований (п. о.), содержание G+C – 28,6%. В составе хромосомы *B. burgdorferi sensu stricto* идентифицировано 853 гена, среди которых 137 кодируют синтез липопротеинов [63]. Уникальную структуру имеет набор генов рибосомальных РНК, который состоит из одной копии гена 16S rРНК (rrf) и двух копий каждого из генов 23S и 5S rРНК (rrl–rrf) [18]. Кроме хромосомной структуры *B. burgdorferi sensu stricto* в клетках боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato* определены нуклеотидные последовательности девяти суперскрученных кольцевых (ср32s, ср8.3 и т. д.) и двенадцати уникальных двухцепочечных линейных плазмид (lp56, lp38, lp25, lp28-1, lp25, lp36, lp28-3 и т. д.) [20, 58]. Показано, что данные внехромосомные генетические элементы относятся к

низкокопийным (не более 1–2 копий на клетку). Размер плазмид варьирует от 5,0 до 57,7 kb (тысяч п. о.) (по другим данным, до 200 kb), суммарно достигая более чем 613 000 п. о. на клетку [59, 63], содержание G+C – от 23,1 до 32,3% [63].

Функции большинства плазмидных генов до сих пор не изучены. Известно только, что некоторые из них обуславливают синтез различных липопротеинов, поринов, декоринсвязывающих белков и т. д. Различные плазмиды боррелий имеют одинаковые размеры, что существенно осложняет исследование их функций [64–66]. В частности, это относится к семейству линейных плазмид lp28 и семейству кольцевых плазмид cp32. В одной клетке боррелии могут содержаться до семи разнообразных кольцевых плазмид cp32 одинакового размера 32 kb, которые кодируют различные липопротеины. Предполагают, что эти плазмиды являются конъюгативными или представляют собой «профаговые геномы» [65, 66]. Все кольцевые плазмиды cp32 тесно связаны с плазмидами cp8.3 (8.3 kb) и cp18 (18 kb). Cp18 содержит гены, ответственные за синтез липопротеинов OspE и OspF. Данная плазида гомологична области 18-kb плазмиды cp32. Возможно, что cp18 является результатом делеции 14-kb участка ДНК плазмиды cp32 [67]. Основной гипотезой, объясняющей одновременное присутствие в клетке множества близких по своим размерам линейных и кольцевых плазмид, является обеспечение инвазии и выживаемости боррелий в организме хозяина [58, 65].

Клетки боррелий могут содержать бактериофаги. Так, например, ДНК общетрансдуцирующего боррелиозного бактериофага phiBB-1 при определенных условиях интегрирует с плазмидами семейства cp32. Очищенный препарат бактериофага содержит двухцепочечную ДНК размером 32 kb, имеет икосаэдрическую многогранную головку диаметром 55 нм и длинный хвостовой отросток размером 100 нм [68]. Показано, что данный бактериофаг может нести маркеры антибиотикорезистентности [69].

Антигены

Разделение цельноклеточных лизатов боррелий с помощью электрофореза в полиакриламиде (SDS-PAGE) выявляет более 100 полос, соответствующих различным полипептидам [18]. Из белков, входящих в состав наружной клеточной мембраны, наиболее хорошо визуализируются поверхностные липопротеины (Osp),

хотя их экспрессия варьирует в зависимости от штамма и вида боррелий [70–74]. В настоящее время выделяют шесть Osp липопротеинов: А, В, С, D, Е, F. Липополисахарид у боррелий не обнаружен [97]. В табл. 1 приведена краткая характеристика наиболее хорошо изученных антигенов *B. burgdorferi sensu lato*.

Антигенспецифическое типирование липопротеинов OspA и OspC применяется для внутривидовой дифференциации боррелий. Оно осуществляется с помощью двух серотипирующих систем, в которых используют панели моноклональных антител [18, 19]. Данный метод позволяет подразделять боррелии на ряд различных серотипов: 8 – по антигенной структуре OspA и 16 – по антигенной структуре OspC. Сравнительный анализ фенотипических и генетических характеристик изолятов боррелий показал, что подразделение на серотипы вполне согласуется с современной классификацией *B. burgdorferi sensu lato* [19]. Так, например, серотип OspA 1 характерен для *B. burgdorferi sensu stricto*, серотип OspA 2 – для *B. afzelii*, серотипы OspA 3–8 – для *B. garinii* [18–20].

Использование другой панели моноклональных антител позволило разделить изоляты *B. burgdorferi sensu lato*, выделенные в Японии, на серотипы OspA J1–J11 [19]. При этом серотипы J1–J9 были характерны для *B. garinii*, серотип J10 соответствовал штаммам *B. afzelii*, а серотип J11 – *B. japonica* [19]. Серотипы OspC 1–6 относятся к *B. burgdorferi sensu stricto*, OspC 7–10 – к *B. Afzelii* и OspC 11–16 – к *B. garinii* [19].

Липидный состав

В результате проведенных исследований показано, что липиды, представленные в боррелиях, в основном, двумя глико- и двумя фосфолипидами, составляют 25–30% их сухой массы. При этом до 50% от общего количества липидов приходится на гликолипиды – холестерил 6-О-ацил-бета-d-галактопиранозид (гликолипид 1 *B. burgdorferi*, BbGL-I) и 1,2-ди-О-ацил-3-О-альфа-d-галактопиранозил-sn-глицерол (гликолипид 2 *B. burgdorferi*, BbGL-II) [75], которые имеют трехдоменную структуру и экспонированы на поверхности клеточной мембраны. BbGL-I вызывает иммунный ответ и продукцию специфических антител у мышей и кроликов. Антитела к BbGL-II реагируют с обоими гликолипидами боррелий [75].

Краткая характеристика известных антигенов *B. burgdorferi sensu lato*

Анти-ген	Характеристика белка	Локализация гена	Свойства
1	2	3	4
Osp A	Молекулярная масса – 31–34 кДа; липопротеин. Мажорный белок наружной мембраны. Обладает высокой степенью полиморфизма у европейских штаммов [73, 74, 76].	Ген ospA находится в составе линейной плазмиды, размер которой у разных штаммов варьирует от 49 до 57 kb.	Иммуногенен и высокоспецифичен.
Osp C	Молекулярная масса – 20–25 кДа; липопротеин. Высокогетерогенен, уровень гомологии между различными видами <i>B. burgdorferi sensu lato</i> составляет от 62 до 80%.	Ген ospC находится в составе кольцевой плазмиды, размер которой у разных штаммов варьирует от 25 до 27 kb. Обнаружен во всех штаммах боррелий, включая возбудителей клещевой возвратной лихорадки, у которых данный ген находится в составе линейной плазмиды.	Иммуногенен и высокоспецифичен. Экспрессия OspC наблюдается не у всех штаммов боррелий, а другие экспрессируют его при отсутствии экспрессии OspA и OspB. OspC – важный маркер острой фазы инфекции. Индуцирует IgM ответ во время ранней стадии инфекции.
Osp B	Молекулярная масса – 34–36 кДа, липопротеин. Поверхностный мембранный белок.	Ген ospB локализован в составе линейной плазмиды размером 54 kb (49–57kb) [18, 76].	Иммуногенен. Высокоспецифичен для <i>B. burgdorferi</i> .
Osp D	Молекулярная масса – 28–29 кДа, липопротеин. Поверхностный мембранный белок.	Ген ospD локализован в составе линейной плазмиды 38 kb, которая элиминируется в процессе культивирования [18, 76].	Неиммуногенен. Экспрессируется только в штаммах с небольшим числом пассажей на питательных средах. Отсутствует в большинстве невирулентных штаммов при многократных пересевах.
Osp E	Молекулярная масса – 19 кДа, липопротеин. Поверхностный мембранный белок.	Ген ospE локализован в составе линейной плазмиды размером 45 kb [18]. По другим данным, ген локализован в составе кольцевой плазмиды размером 18 kb [77].	Неиммуногенен.
Osp F	Молекулярная масса – 26 кДа, липопротеин. Поверхностный мембранный белок.	Ген ospF локализован в составе линейной плазмиды размером 45 kb (там же, где и ospE). По другим данным, ген ospF локализован в составе кольцевой плазмиды размером 18 kb [77].	Неиммуногенен.
P 83/100	Молекулярная масса – 83/93/100 кДа. Белок мембранных везикул, расположен на поверхности боррелий.	Ген, кодирующий данный белок, находится в составе хромосомы.	Иммуногенен [18]. При хронической стадии инфекции к нему обнаруживаются преимущественно IgG. Высокоспецифичен.
Oms 66 (p 66)	Молекулярная масса – 66 кДа. Является белком наружной мембраны <i>B. burgdorferi</i> (Outer membrane spanning protein). Является адгезином, обеспечивающим прикрепление боррелий к бета3-цепочным интегринам – клеточным поверхностным рецепторам человека.	Ген, кодирующий данный белок, находится в составе хромосомы.	Иммуногенен. Фактор вирулентности боррелий [78, 79].

1	2	3	4
HSP	Молекулярная масса – 60/62/72 кДа. Белки теплового шока.	Гены данных белков находятся в плаزمидах, которые элиминируются при пассировании в культуре.	Иммуногенны, но малоспецифичны [18].
P 41 (FlaB)	Молекулярная масса – 41 кДа. Флагеллиновый протеин.	Ген, кодирующий данный белок, находится в составе хромосомы.	Иммуногенен. Антитела к флагеллиновому белку выявляются на всех стадиях инфекции. IgM к этому белку часто обнаруживаются при раннем боррелиозе [80]. Малоспецифичен. Высокую специфичность проявляет только внутривенная часть флагеллина.
P 37 (Fla A)	Молекулярная масса – 37–38 кДа. Уровень гомологии между различными видами <i>B. burgdorferi sensu lato</i> составляет 92–93%. Наружный оболочечный протеин периплазматической флателлы.	Ген, кодирующий данный белок, находится в составе хромосомы.	Иммуногенен, но не относится к иммунодоминантным антигенам. Индуцирует IgM у больных с ранним боррелиозом. Чувствительность определения IgM в ИФА с использованием в качестве антигена рекомбинантного FlaA антигена при раннем боррелиозе (I стадия) и нейроборрелиозе составила 20–27 и 58%, соответственно [81–84]. Недостаточно специфичен, отмечены перекрестные реакции с сыворотками крови пациентов больных сифилисом, системной красной волчанкой, иерсиниозами, бета-гемолитической стрептококковой инфекцией, Эпштейн-Барра инфекцией и положительными на ревматоидный фактор.

Вmp A (P 39)	Молекулярная масса – 39 кДа. Основной мембранный белок (Basic membrane protein). Гетерогенен по аминокислотному составу среди штаммов <i>Borrelia garinii</i> (91–97% гомологии). Высококонсервативен у изолятов <i>Borrelia aizelii</i> и <i>B. burgdorferi sensu stricto</i> (>98,5% гомологии). Межвидовая гомология составляет от 86 до 92%.	Ген, кодирующий данный белок, находится в составе хромосомы.	Слабоиммуногенен. Высокоспецифичен. Моноклональные антитела к <i>Вmp A B. burgdorferi sensu stricto</i> слабо реагируют с <i>Вmp A B. garinii</i> и не реагируют с <i>Вmp A B. aizelii</i> . Рекомбинантный <i>Вmp A B. afzelii</i> или <i>B. garinii</i> рекомендуют использовать в качестве антигена для иммуноферментных тест-систем в Европе – отдельно или в комбинации с <i>Вmp A B. burgdorferi sensu stricto</i> [85]. Чувствительность таких тестов для определения специфической IgG при клещевом боррелиозе (I–III стадии) 36,0 и 34,9%, соответственно. При использовании в качестве иммуносорбента рекомбинантного <i>Вmp A</i> от <i>B. burgdorferi sensu stricto</i> чувствительность не превышала 13,9%.
P 30	Молекулярная масса – 30 кДа, наружный мембранный протеин, состоящий из 267 аминокислот. Имеет значительный уровень гомологии с периплазматическими субстратсвязывающими белками грамотрицательных бактерий.	Ген, кодирующий белок, имеет хромосомное происхождение, размер – 0,801 kb.	Иммуногенен. Экспрессия гена р30 наблюдается у <i>B. afzelii</i> , <i>B. garinii</i> и <i>B. burgdorferi sensu stricto</i> . Уровень экспрессии варьирует в зависимости от тестируемого штамма [86].

1	2	3	4
P 27	Молекулярная масса – 27 кДа, липопротеин.	Ген, кодирующий белок, входит в состав самой большой линейной плазмиды размером 55 kb.	Иммуногенен [76].
P 18	Молекулярная масса – 18 кДа, липопротеин.	Ген, кодирующий белок, картирован в плазмиде.	Иммуногенен [18].
P 13	Молекулярная масса – 13 кДа, гидрофобный липопротеин наружной мембраны. Выполняет функцию порина [87].	Ген, кодирующий белок, имеет хромосомное происхождение.	Иммуногенен, экспрессируется в больших количествах при культивировании.
Dbr A	Декоринсвязывающий белок A, адгезин. Локализован на поверхности клеток боррелий. Обладает высокой межвидовой гетерогенностью среди патогенных для человека боррелий (гомология по аминокислотному составу колеблется от 43 до 62%).	Ген, кодирующий белок, входит в состав линейной плазмиды размером 49 kb.	Чувствительный и специфичный антиген. Рекомендуют использовать комбинацию DbrA B: <i>burgdorferi</i> , B: <i>afzelii</i> , B: <i>garinii</i> в качестве антигена для ИФА. Антитела к данному белку обладают протективным действием [88, 89].
Dbr B	Декоринсвязывающий протеин B, адгезин, расположенный на поверхности клеток боррелий.	Ген, кодирующий белок, входит в состав линейной плазмиды размером 49 kb.	Экспрессируется только <i>in vivo</i> .
Epp A	Молекулярная масса – 18 кДа.	Ген, кодирующий данный белок (exported protein), входит в состав кольцевой плазмиды размером 9 kb.	Неиммуногенен [18].

Vly A и Vly B	Молекулярная масса – 7,4 кДа. Vly A – гидрофобный мембраносвязывающий протеин, по своей структуре гомологичен пороформирующим токسينам с цитолитической активностью [91]. Vly B – гидрофильный протеин, стабилизирует Vly A и повышает его цитолитическую активность.	Оба гена, кодирующие данные белки, входят в состав кольцевой плазмиды размером 30 kb.	Vly гены экспрессируются на очень низком уровне в культуре боррелий [90].
ВВК 32 (ВВк 32)	Фибронектинсвязывающий белок, локализован в наружной мембране, обеспечивает адгезивные свойства боррелий, прикрепление и связывание с клетками макроорганизма. Гомология по аминокислотному составу основных трех видов боррелий составляет 71–100%.	Ген белка картирован в плазмиде p36.	Иммуногенен, высокоспецифичен. Рекомендуются для серодиагностики раннего и диссеминированного Лайм-боррелиоза [91, 92]. Как было показано в опытах <i>in vivo</i> , антитела против антигена ВВк32 обладают протективным эффектом при пассивной иммунизации мышей [98, 107].
Egr	Поверхностные липопротеины различного молекулярного веса.	Гены, кодирующие белки семейства egr, входят в состав различных плазмид семейства egr32.	Egr белки температурозависимо экспрессируются на ранней стадии инфекции. Возможно, они способствуют передаче боррелий от клещей к животным. Иммуногенны. Связываясь с комплементрегуляторным фактором H, помогают боррелиям выживать в организме позвоночных [93].

1	2	3	4
ВРВР	Молекулярная масса – 70 кДа, плазмогенносвязывающий протеин [94]. Локализован в наружной мембране, участвует в диссеминации боррелий.	Ген данного белка имеет хромосомную локализацию.	
VisE	Молекулярная масса – 34 кДа, поверхностный белок, содержащий три домена: два постоянных (IRs) в области N- и C-концевых участков молекулы и один вариабельный – объединяющий шесть IRs и шесть вариабельных повторяющихся последовательностей (VRs).	Ген, кодирующий белок, входит в состав линейной плазмиды размером 28 kb. По данным других авторов, последовательность VisE входит в состав мультикопийной плазмиды размером 20 kb.	Высокотестцифичный домен VisE IR(6) используется при создании иммуноферментных тест-систем для серодиагностики боррелиоза [95].
VraA	Поверхностно экспонированный белок, молекулярная масса варьирует в зависимости от посттрансляционной модификации, содержит 451 аминокислотный остаток.	Ген, кодирующий белок, входит в состав линейной плазмиды размером 28 kb (p28-4).	Штаммассоциированный антиген A. Высокотестцифичен. Температуро-регулируемый фактор вирулентности боррелий. Иммуногенен. Обладает протективными свойствами в опытах на мышах [96].

ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

К настоящему времени многие особенности патогенеза Лайм-боррелиоза остаются невыясненными. Патогенные для человека виды боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato* представляют собой микроорганизмы, адаптировавшиеся в процессе эволюции к выживанию в различных биологических объектах окружающей среды: в клещах и их прокормителях – позвоночных животных. Это достигается за счет функционирования различных регуляторных генов, изменяющих уровень экспрессии ряда белков на протяжении жизненного цикла [98]. К классу таких генов относятся, в частности, три сигма-фактора: s70, s54 (RpoN) и s^{gp33-34} (RpoS) *B. burgdorferi* [63]. Однако функции многих важных белков боррелий, в частности OspA, DbpA, OspC, Bbk32, Vls, OspE/F, а также роль генов семейства mlp, rev, bba64 (p35), vls и других, чья транскрипционная активность изменяется в цепочке клещ/млекопитающее/человек, все еще недостаточно изучены [99–102, 118, 119].

Регуляция экспрессии генов боррелий в клещах

Пусковыми факторами, регулирующими экспрессию целого ряда белков боррелий на генетическом уровне, являются изменения, происходящие во внутренней среде клеща при его контакте с макроорганизмом-прокормителем: изменение температуры, pH, взаимодействие с компонентами крови при кровососании [98]. Установлено, что в чередовании жизненного цикла боррелий важную роль играют липопротеины (Osp) [98]. Среди липопротеинов *B. burgdorferi* наиболее хорошо изучен OspA. Показана важная роль данного липопротеина в процессе колонизации боррелиями кишечника клещей, где он обеспечивает их связывание с компонентами кишечника, выполняя функцию «якоря» [100–103]. Снижение уровня экспрессии белка OspA во время питания клеща кровью млекопитающего позволяет спирохетам покинуть кишечник и переместиться в слюнные железы клеща, откуда они могут легко попасть в организм млекопитающего [98].

Минимальный синтез белка OspC боррелий в кишечнике клеща и повышенный уровень его экспрессии в слюнных железах позволяют предположить, что функцией данного липопротеина является обеспечение миграции боррелий к слюнным железам

клеща с последующим инфицированием и диссеминацией в организме позвоночного-хозяина [98].

Регуляция экспрессии OspC связана с различными внешними факторами, которые влияют на спирохету во время жизненного цикла, включающего в себя клещей и позвоночных. Данный липопротеин не обнаруживается на поверхности спирохет, выделенных от голодных клещей, но экспрессируется сразу после кормления. Показано, что усиление синтеза OspC происходит вследствие повышения температуры и изменения pH гемолимфы клеща во время кормления [104]. Не исключено, что регуляция экспрессии этого липопротеина осуществляется и другими факторами, например, уменьшением содержания гуанина в гемолимфе клеща после поступления в нее крови позвоночных, содержащей очень мало пуринов [98, 104, 105].

Регуляция экспрессии генов боррелий в организме млекопитающих

При исследовании регуляции генов боррелий в опытах *in vivo* было установлено, что экспрессия ряда белков микроорганизма при инфицировании млекопитающих значительно изменяется [106–108]. Так, например, экспрессия фибриноектинсвязывающего белка (Bbk32) повышается во время кормления клеща, однако при экспериментальном заражении мышей культурой боррелий остается неизменной. Увеличение синтеза данного белка во время кормления, по-видимому, способствует сохранению инфекционности боррелий в период внедрения в организм позвоночных животных [98, 107].

Белок OspA обычно не экспрессируется в организме мышей, даже если они инфицированы культурой боррелий, изначально имеющих высокий уровень его экспрессии. Это подтверждает тот факт, что повышенный синтез OspA у боррелий обуславливается микросредой внутри клеща, а снижение уровня его экспрессии определяется изменением организма-хозяина [108–110]. В целом, однако, роль OspA в инфекционном процессе человека изучена далеко не полностью. Наличие антител к OspA боррелий наблюдается лишь у небольшого числа больных на поздних стадиях заболевания при отсутствии лечения [111].

Следует отметить, что ряд липопротеинов (DbpA, DbpB, Bbk32) и белков семейства Eprs синтезируются боррелиями в течение всего инфекционного процесса у млекопитающих, вклю-

чая человека [93, 112–114]. Продолжительный период их экспрессии свидетельствует о выполнении данными белками важных функций, необходимых для жизнедеятельности боррелий в организме хозяина [98]. После инфицирования позвоночного спирохеты остаются в течение нескольких дней в месте проникновения (кожных покровах), с последующей колонизацией различных органов и тканей, включая суставы и сердце, где вызывают воспалительную реакцию [98].

Боррелии обладают тропизмом к тем клеткам тканей организма, где увеличен синтез мукополисахаридов соединительной ткани и коллагена [18]. Белки DbpA и DbpB обеспечивают связывание боррелий с декорином (коллагенассоциированным экстрацеллюлярным протеогликановым матриксом макроорганизма), который обнаруживается как в коже, так и в различных тканях организма человека [115]. Фибронектинсвязывающий протеин Bbk32 также способствует прикреплению боррелий к экстрацеллюлярному матриксу кожи [113].

Немаловажную роль в патогенезе играет способность боррелий связываться с гликофинголипидами, имеющимися в клетках макроорганизма: галактозил- и гликозилцерамидом. Отмечено, что в данном процессе участвуют, по крайней мере, три белка боррелий: 67-kDa, 62-kDa Hsp60 и 41-kDa флагеллин [18, 98, 116].

Боррелии попадают в организм человека со слюной клеща. На коже в месте его присасывания развивается мигрирующая кольцевидная эритема. Плазминоген, связываясь с боррелиями, активируется, образуется плазмин, который способствует диссеминации боррелий из места внедрения [18]. С током лимфы и крови возбудитель попадает во внутренние органы. Под воздействием факторов неспецифической защиты макроорганизма часть боррелий погибает, выделяя эндотоксин, который запускает каскад иммунопатологических реакций [18].

Механизмы, с помощью которых *B. burgdorferi* выживает в организме хозяина, избегая действия его иммунной защиты, являются предметом многочисленных исследований [106]. Известно, что эти механизмы задействуют рекомбинацию генов иммунодоминантных поверхностных белков боррелий, которая приводит к изменению их антигенных детерминант [99, 117]. Генная конверсия и точечные мутации вызывают появление новых генетических вариантов боррелий, способных ускользать от ра-

нее сформированного иммунного ответа организма [120]. При этом существует обратная связь между формирующимся в процессе инфекции гуморальным ответом и экспрессией ряда поверхностных антигенов боррелий [98, 130, 131].

При Лайм-боррелиозе развивается Th1-опосредованный иммунный ответ с высоким уровнем продукции гамма интерферона [18, 131]. Синтезируются, в основном, IgG1 и IgG3 субклассы антител, участвующие в активации комплемента и процессе опсонизации боррелий. Продукция иммуноглобулинов подкласса G2 незначительна, а G4 – отсутствует [133]. Индукция гуморального иммунного ответа на поздних стадиях боррелиоза приводит к накоплению в синовиальной оболочке суставов, дерме, почках, миокарде специфических иммунных комплексов, содержащих антигены спирохет. Скоплению иммунных комплексов способствует миграция нейтрофилов, которые вырабатывают различные медиаторы воспаления, биологически активные вещества и ферменты, вызывающие воспалительные и дистрофические изменения в тканях [18, 24]. Фагоцитоз боррелий полиморфноядерными лейкоцитами приводит к запуску кислородозависимых и кислородонезависимых механизмов уничтожения возбудителя, в том числе с участием эластаз [137].

Боррелии способны ингибировать комплементзависимый фагоцитоз за счет ряда своих поверхностных белков, связывающих плазменный фактор H (fH) и H-подобный фактор 1 (FHLP-1) [118, 119]. Такой функцией обладают поверхностно экспонированные липопроотеины OspE/F и Eprs, имеющие различную степень гомологии и сродства к связыванию плазменного фактора H между представителями трех основных видов боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato* [133–136].

Липопроотеины боррелий, в частности OspA, являются потенциальными активаторами воспалительной реакции за счет связывания с CD14 и Toll-подобным рецептором 2 (TLR2) на макрофагах [123, 124]. В результате этого происходит индукция секреции макрофаг – опосредованных воспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, IL-10, IL-11 или IL-12) и α -опухолонекротизирующего фактора [124, 125]. Предполагают, что OspA может участвовать в запуске такого аутоиммунного заболевания, как ревматоидный артрит через дифференциацию Th клеток, которые экспрессируют IL-17 [126, 127]. Индукция IL-17 в зоне мигрирующей эритемы приводит к уменьшению количества по-

ложительных эпидермальных клеток Лангерганса (CD1a), обеспечивающих «захват» боррелий на ранних стадиях инфекции, способствуя тем самым хронизации инфекции [110, 128]. Активированный клетками боррелий IL-10 стимулирует синтез коллагеназы и простагландиноподобных веществ, которые вызывают деградацию коллагена и соединительных тканей суставов на поздней стадии боррелиоза [18, 128, 133].

Персистенция боррелий

Показано, что возбудитель болезни Лайма может сохраняться в организме человека более 10 лет после появления первоначальных клинических симптомов. Описаны случаи выделения боррелий из биоптатов кожи при хроническом акродерматите [138]. Предполагают, что возбудитель персистирует в лимфатической системе, но механизм этого феномена неизвестен [139, 140]. Возможно, явление персистенции боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato* обусловлено их способностью к рекомбинационным перестройкам антигенной структуры поверхностных белков в процессе репродукции в организме человека, а также трансформацией в цисты (L-формы, сферопласты), которые в последующем способны превращаться в нормальные мобильные спирохеты [139–144]. В пользу последней гипотезы свидетельствуют исследования, в которых показано, что, будучи помещенными в дистиллированную воду, через минуту 95% подвижных боррелий превращаются в цисты, а спустя 4 ч такое превращение достигает 100% [145, 146]. В спинномозговой жидкости человека процесс перехода подвижных боррелий в цист-формы занимает от 1 до 24 ч. Установлено также, что при инкубации в среде BSK-II цисты боррелий конвертируют в мобильные спирохеты в течение 9–17 дней [146, 147]. Это следует учитывать при диагностике нейроборрелиоза, поскольку при отрицательном результате культивирования проб спинномозговой жидкости при микроскопии могут наблюдаться цист-формы боррелий. Способность боррелий к выживанию в неблагоприятных условиях с образованием цист частично объясняет трудности в диагностике, а также лечении Лайм-боррелиозов с помощью антибиотиков [148]. Таким образом, видно, что боррелии в процессе эволюции выработали ответные механизмы, подавляющие иммунную систему млекопитающих и обеспечивающие выживание в организме иммунокомпетентного хозяина.

КЛИНИКА КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

Клещевой боррелиоз – это системное заболевание, характеризующееся полиморфизмом клинических проявлений и часто имеющее хроническое и рецидивирующее течение. При боррелиозной инфекции поражаются кожные покровы, нервная и сердечно-сосудистая система, опорно-двигательный аппарат. Поэтому болезнь Лайма называют новым «великим имитатором» различных человеческих болезней [18, 24, 30, 149].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что характер органных поражений у больных клещевым боррелиозом во многом зависит от вида боррелий [150, 151]. Молекулярный полиморфизм *B. burgdorferi sensu lato*, выражающийся в гетерогенности поверхностных белков, является важным фактором в развитии клинической манифестации заболевания, которая неодинакова в различных регионах земного шара [18, 19]. Например, хронический атрофический дерматит и нейроборрелиоз более характерны для Европы, тогда как Лайм-артрит – для США. Получены данные о существовании прямой связи между инфекцией *B. garinii* и неврологической симптоматикой, *B. burgdorferi sensu stricto* и Лайм-артритом, *B. afzelii* и хроническим атрофическим дерматитом [152–156]. В то же время на примере *B. afzelii* показано, что эта спирохета является преобладающим, но не единственным этиологическим агентом хронического атрофического акродерматита. В небольшом числе случаев он может быть вызван и *B. garinii*, и *B. burgdorferi sensu stricto* [153].

Серотипирование большого количества европейских изолятов *B. burgdorferi sensu lato*, выделенных из биоптатов кожи человека, выявило преобладание *B. afzelii* (OspA серотип 2). *B. garinii* (OspA серотипы с 3 по 7) преобладают в цереброспинальной жидкости больных нейроборрелиозами. При этом серотип 4, выделенный из 285 образцов цереброспинальной жидкости больных Лайм-нейроборрелиозом, вообще не встречался в клещах, собранных в различных регионах Европы [18, 155, 157]. Отличия в клинической картине течения болезни Лайма в некоторых нозоареалах могут объясняться генетической гетерогенностью комплекса *B. burgdorferi sensu lato*, которая обуславливает также тропизм боррелий к различным тканям организма и их неодинаковую чувствительность к бактерицидному действию сыворотки крови человека [158, 159, 160].

В настоящее время под термином «болезнь Лайма» принято подразумевать целую группу этиологически самостоятельных иксодовых клещевых боррелиозов [2]. В основу клинической классификации клещевых боррелиозов [18] положены признаки поражения органов и тканей организма человека, возникающие на определенных стадиях развития заболевания. Выделяют раннюю инфекцию, в которой различают I стадию – стадию локализованной инфекции – и II стадию – стадию диссеминированной инфекции, и позднюю инфекцию – это III стадия, связанная с персистенцией возбудителя. Разделение клинического течения клещевых боррелиозов на стадии довольно условно и основывается прежде всего на временных характеристиках от начала заболевания. Симптомокомплекс, наблюдаемый у больных на 1–3-й неделе от начала заболевания, относят к клиническим проявлениям I стадии; II стадия развивается, в среднем, через 1 месяц; III стадия – через 2–6 месяцев от начала заболевания. Отсутствие симптомов болезни не исключает развития в последующем II–III стадии заболевания. Не у всех больных наблюдаются все стадии болезни. Малоизученной остается бессимптомная форма инфекции [161].

Классификация клещевых боррелиозов [162, 163]:

Форма заболевания:

Манифестная.
Латентная.

По течению:

Острое (продолжительность болезни до 3 месяцев).
Подострое (с 3 до 6 месяцев).
Хроническое (более 6 месяцев).

По клиническим признакам:

Острое и подострое течение:

а) эритемная форма;
б) безэритемная форма с преимущественным поражением нервной системы – сердца – суставов.

Хроническое течение:

а) непрерывное;
б) рецидивирующее, с преимущественным поражением нервной системы – суставов – кожи – сердца.

По тяжести:

Тяжелая.
Средней тяжести.
Легкая.

По маркерам инфекции:

Серонегативная.
Серопозитивная.

Особенности клинической картины Лайм-боррелиозов в зависимости от стадии инфекции, нозологического ареала распространения того или иного вида *B. burgdorferi sensu lato* подробно описаны в зарубежных и отечественных публикациях [18, 164–167].

Клиническая картина Лайм-боррелиоза

I стадия

Локализованная инфекция (дерматоборрелиоз, поражение кожи):

- Мигрирующая эритема
- Доброкачественная лимфоцитомы кожи (боррелиозная лимфоцитомы).

Инкубационный период составляет 1–53 дня (в среднем 12 дней). Характеризуется развитием комплекса воспалительно-аллергических изменений кожи в месте присасывания клеща, проявляющегося в виде специфической, характерной для Лайм-боррелиоза, кожной манифестации – эритемы (мигрирующая эритема – МЭ), которая может быть отнесена к хронической при ее наличии более 4 недель. При отсутствии лечения МЭ исчезает в среднем за 28 дней, по другим данным, через 10 недель [170], что, скорее всего, обусловлено регионом и видом боррелий, ставших причиной инфекции. Мигрирующая эритема отсутствует примерно у 25% больных.

Одним из немногих клинических проявлений болезни Лайма наряду с кольцевидной МЭ считается доброкачественная лимфоцитомы кожи. Клинически доброкачественная лимфоцитомы кожи характеризуется появлением единичного инфильтрата, или узелка, либо диссеминированных бляшек. Локальная персистенция возбудителя в коже в начале заболевания обуславливает особенности клиники: относительно удовлетворительное самочувствие, слабо выраженный синдром общей интоксикации. Часть

больных имеет жалобы на наличие гриппоподобных симптомов, лихорадку, миалгии и артралгии. В некоторых случаях развивается конъюнктивит или регионарная лимфаденопатия. При отсутствии лечения антибиотиками спонтанное выздоровление на I стадии наступает без осложнений почти в 90% случаев. Вместе с тем вероятность выздоровления повышается при использовании антибактериальных препаратов.

II стадия

Диссеминированная, острая органная манифестация.

Нейроборрелиоз:

- Менингиты
- Менингоградикулиты и менингоградикулоневриты
- Менингоградикуломиелиты и менингоградикулоэнцефалиты
- Цереброваскулярная форма нейроборрелиоза
- Миозиты

Внутриорганные манифестации:

- Моно- и олигоартриты
- Эндо-, мио-, перикардиты
- Гепатиты

Офтальмоборрелиоз:

- Хориоретиниты
- Воспаление зрительного нерва
- Увеиты

Стадия характеризуется высоким клиническим полиморфизмом, обусловленным способностью боррелий проникать в органы и ткани и вызывать моно- и полиорганные поражения. Сроки ее возникновения варьируют от 1 до 3 месяцев. У 10–15% больных развивается неврологическая и сердечно-сосудистая симптоматика.

При прогрессировании болезни в патогенезе развития симптомокомплексов важное значение имеет гематогенный путь распространения боррелий от места внедрения к внутренним органам, суставам, лимфатическим образованиям; периневральный, а в дальнейшем и ростральный, с вовлечением в воспалительный процесс мозговых оболочек. В половине случаев клинические симптомы бифазны. Без лечения заболевание продолжается недели и месяцы с последующей ремиссией в 99% случаев, но с выздоровлением только в 1/3 случаев.

Поражения опорно-двигательного аппарата проявляются в виде артралгий, тендинитов, бурситов, миалгий, оссалгий, коротких атак обратимого артрита, миозитов, панникулитов. В США у 60% больных с нелеченной болезнью Лайма и наличием МЭ наблюдаются короткие атаки моно- или олигоартикулярного артрита. В Европе только 3–15% больных страдают от артрита, что соответствует частоте встречаемости *B. burgdorferi sensu stricto*. Артрит имеет доброкачественное течение, и лишь у 10% больных, преимущественно носителей антигенов HLA-DR4 и DRB1, он переходит в хроническую форму на втором или третьем году заболевания. Наиболее часто встречается асимметричный моноолигоартрит с вовлечением коленных суставов. Без лечения спонтанная ремиссия наступает в среднем через 6–7 месяцев. Считают, что длительность течения этого доброкачественного варианта артрита, протекающего по типу инфекционно-аллергического заболевания, не превышает 5 лет. У значительного числа больных может быть всего 1–2 эпизода артрита. У 10% больных после периода интермиттирующего моноартрита, асимметричного олигоартрита или мигрирующего полиартрита развивается хроническая форма боррелиоза (III стадия) [171, 172].

Признаки поражения центральной и периферической нервной системы проявляются в виде менингита, моно- или полиневритов, черепно-мозгового неврита, часто неврита лицевого нерва, двигательных радикулоневритов, миелорадикулитов, очаговых или генерализованных энцефалитов с экстрапирамидальной двигательной симптоматикой, церебральной атаксии, гемипарезов, экзогенных психозов, эпилептических припадков, церебральных васкулитов с церебральным инфарктом, прогрессивных энцефаломиелитов, хореи, миелитов. Все эти синдромы могут наблюдаться в комбинации. Моносимптоматика редка. Характерной чертой системного клещевого боррелиоза является сочетание менингита (менингоэнцефалита) с невритами черепных нервов и радикулоневритами. В Европе среди неврологических поражений чаще всего встречается менингополирадикулоневрит Баннаварта (Garin-Vujadoux-Bannwarth), при котором появляются интенсивные корешковые боли.

Поражение сердечно-сосудистой системы наблюдается реже, чем поражение нервной системы, и не имеет характерных черт. Может возникнуть уже в первую неделю инфекции и должно классифицироваться как II стадия. Частота поражений сердеч-

но-сосудистой системы составляет у нелеченных больных Лайм-боррелиозом в США до 8% и Европе 0,2–4,0%. Нередко у больных параллельно наблюдается кожная и неврологическая симптоматика. Наиболее частыми симптомами являются нарушения проводимости – транзиторные атриовентрикулярные блокады, включая поперечную блокаду сердца; нарушения внутрижелудочковой проводимости, нарушения ритма, миокардит с развитием недостаточности кровообращения, эндокардит, дилатационная кардиомиопатия, миопери-, пери-, панкардит и т. д. [173, 174].

Более редкими проявлениями боррелиозной инфекции являются поражения глаз: конъюнктивиты, ириты, хориоидиты, геморрагии в сетчатке, иридоциклиты, эписклериты, глазные миозиты, кератиты, воспаления зрительного нерва, панофтальмиты. Еще в 1985 году А.С. Steere первым сообщил о микроскопической детекции спирохет в глазах женщины, у которой развился панофтальмит спустя 4 недели после появления мигрирующей эритемы.

Описаны редкие случаи поражения респираторной системы в виде фарингитов, бронхитов и т. д., а также урогенитального тракта (микрогематурия или протеинурия, орхит). Иногда встречаются гепатиты, спленииты, паротиты.

III стадия (период плато)

Хроническая органная манифестация.

Нейроборрелиоз:

- АСА-ассоциированные моно- и полиневриты
- Прогрессирующий энцефаломиелит
- Цереброваскулярная форма

Поражение кожи (дерматоборрелиоз):

- Хронический атрофический акродерматит
- Доброкачественная лимфоцитомы кожи
- Очаговая склеродерма

Моно- и полиартриты

Резистентный к лечению Лайм-артрит.

Заболевание в этой стадии характеризуется хроническим, воспалительным и деструктивным процессом, в который вовлечены кожа, суставы или нервная система. При III стадии прогрессирование болезни может наблюдаться более 6 месяцев. Спонтанная ремиссия третичного боррелиоза не описана. Третья стадия формируется у 10% больных через 6–24 месяца после остро-

го периода инфекции. Наиболее изученными в этом периоде являются поражения суставов (хронический Лайм-артрит), поражение кожи (атрофический акродерматит), а также хронические неврологические синдромы, напоминающие по срокам развития третичный период нейросифилиса.

В течение нескольких месяцев после начала заболевания примерно у 60% больных без адекватной терапии отмечается клиника артрита, обычно в форме периодических приступов олигоартрита. Поражаются крупные суставы, в особенности коленные, длительность поражения измеряется неделями и месяцами. У части больных развивается хронический артрит одного или двух суставов с повреждением хряща и костной ткани. В этой стадии выделяют три варианта поражения суставов: артралгии; доброкачественный рецидивирующий артрит; хронический прогрессирующий артрит. У 90% больных с Лайм-артритом наблюдается положительный эффект при антибиотикотерапии. Число случаев устойчивого к лечению Лайм-артрита ниже у детей, чем у взрослых [175]. В Европе оба возбудителя *B. burgdorferi sensu stricto* и *B. garinii* могут быть причиной устойчивого к лечению Лайм-артрита. Показано, что отсутствие эффективности антибиотикотерапии детерминируется HLA-DRA локусом, который также ответствен за развитие аутоиммунного процесса – синовита за счет антигенной мимикрии [176].

Поздний период болезни Лайма характеризуется значительно менее выраженным клиническим полиморфизмом, с преобладанием, кроме поражения суставов, своеобразных поражений нервной системы: прогрессирующий энцефаломиелит, лимфоцитарный менингит, спастический парапарез, некоторые расстройства памяти, деменция, хроническая аксональная полирадикулопатия, лайм-энцефалопатия, хронические невриты, миозиты и фасцилиты [177–181]. Латентный период инфекции при нейроборрелиозе может составлять от 1,5 до 17 лет.

В настоящее время с боррелиозной инфекцией предположительно связывают также ряд этиологически нерасшифрованных заболеваний, например, прогрессирующую энцефалопатию, рецидивирующий менингит, множественный моновеврит, некоторые психозы, судорожные состояния, поперечный миелит, васкулит сосудов мозга. Однако установлено, что Лайм-боррелиоз не является причиной развития множественного склероза, ами-

отрофического латерального склероза и болезни Альцгеймера [182, 183].

К поражению кожи позднего периода относят хронический атрофический акродерматит (*Acrodermatitis chronica atrophicans* – АСА). Хронический атрофический акродерматит встречается в любом возрасте и наблюдается у 1–2% больных боррелиозом. Средний инкубационный период АСА определить трудно. Он может развиваться уже на I стадии из МЭ, а также после диссеминации боррелий и хронизации инфекции. Описаны случаи выделения возбудителей клещевых боррелиозов из кожи больных атрофическим акродерматитом с давностью заболевания 2,5 года и 10 лет. Обычно АСА развивается на коже конечностей, но могут вовлекаться и другие участки тела. Воспалительная (инфильтративная) фаза через несколько лет переходит в склеротическую. Кожа в этой стадии атрофируется и напоминает смятую папиросную бумагу.

У трети больных наблюдается одновременное поражение костей и суставов, у 40% – поражение нервной системы: сенсорные или двигательные расстройства (АСА-связанные полиневриты), деструктивные артриты с повреждением костной ткани (атрофией и т. д.). В литературе описаны случаи этиопатогенетической связи Лайм-боррелиозов с очаговой склеродермией.

Проявления клещевых микст-инфекций

В литературе описано несколько клинических случаев подтвержденной смешанной, или микст-инфекции. Первый случай совместного Лайм-боррелиоза и бабезиоза, протекающий как летальный панкардит, описан в середине 1980-х годов [168]. Микст-инфекция клещевого боррелиоза и гранулоцитарного эрлихиоза с лихорадкой и органными симптомами, возникшими после присасывания клеща, была подтверждена впоследствии выделением обоих возбудителей от больного 47-летнего мужчины [169]. В США у 5–20% больных острым Лайм-боррелиозом при дополнительном обследовании выявляется также эрлихиоз или бабезиоз [24, 43].

ДИАГНОСТИКА КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

Диагностика клещевых боррелиозов должна базироваться на принципах индивидуального подхода к больному, комплексности клинической картины и лабораторных методов исследования (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-лабораторная диагностика клещевых боррелиозов

Симптомы и синдромы	Лабораторные методы	
	прямые	серологические
Мигрирующая эритема (I стадия)	Культуральный	РНГА
Доброкачественная лимфоцитоматоза кожи (I–III стадия)	Прямая микроскопия: - световая - темнопольная - фазово-контрастная - электронная - иммунофлюоресцентная	РСК
		Иммуно-флюоресцентный анализ
Нейроборрелиоз (II–III стадия)		ИФА
Лайм-артрит (II–III стадия)		Иммуноблот
Лайм-кардит (II стадия)	Полимеразная цепная реакция	
Хронический акродерматит (III стадия)		

Необходимо учитывать данные эпидемиологического анамнеза: посещение леса, парка, дачи; факты нападения, присасывания клещей, снятия клещей с домашних животных (собак) и раздавливание клещей руками. Появление кольцевидной МЭ является патогномоничным симптомом. Спустя несколько недель к симптомам поражения кожных покровов присоединяются неврологические, суставные и кардиальные. Иногда заболевшие люди могут не заметить клеща или забыть о том, что снимали его с кожных покровов. В этих случаях диагностическое значение имеют клинические проявления болезни, а также данные лабораторных исследований, которые особенно важны для диагностики безэритемных, стертых, субклинических форм, а также в поздние сроки Лайм-боррелиоза [18, 24]. Лабораторные методы диагностики клещевых боррелиозов можно условно подразделить

на две группы [184–188]: 1. Методы, направленные на прямую детекцию возбудителя, его антигенов или ДНК. 2. Методы, направленные на обнаружение антител к *B. burgdorferi sensu lato*.

Диагностические методы, направленные на прямую детекцию возбудителя

Культуральный метод

Боррелии могут быть выделены *in vitro* методом культивирования в жидкой питательной среде BSK II (модифицированная среда Barbour-Stoenner-Kelly). В качестве клинического материала для посевов служат пораженные ткани (биоптаты кожи из краевой зоны кольцевидной МЭ, из доброкачественной лимфоцитомы кожи и хронического атрофического акродерматита) и биологические жидкости больного (кровь, спинномозговая и внутрисуставная жидкости) [189]. Так как количество спирохет в тканях и жидкостях организма незначительно, то эффективность выделения боррелий варьирует в широких пределах. Например, частота выделения боррелий из краевой зоны кольцевидной МЭ находится в пределах 6–45%, по другим данным, 30–70%. В 5–10% случаев боррелии выделяют из цереброспинальной жидкости [190]. Процент выделения из крови еще ниже – менее 4%. Эффективность высевов зависит от стадии заболевания. Не исключено, что отрицательный результат культивирования боррелий из цереброспинальной жидкости обусловлен присутствием в ней цист-форм боррелий. Крайне редко удается высеять боррелии из внутрисуставной жидкости. При хронических артритах описано выделение боррелий из крови больных с низкими титрами специфических антител [18, 184].

Таким образом, культуральный метод диагностики клещевых боррелиозов, хотя и считается «золотым стандартом», но не имеет широкого практического применения в виду его длительности (от 3–4 до 10 недель), дороговизны и недостаточной эффективности. В основном его используют в исследовательских целях, а также для наработки биомассы боррелий, применяемых для других методов диагностики.

Прямая микроскопия

При микроскопическом исследовании в качестве клинического материала используют кровь, спинномозговую и внутрисуставную жидкость, биопсийный материал, клещевой гомоге-

низат [18, 184]. Результаты световой микроскопии субъективны и противоречивы, так как в процессе фиксации и окрашивания препарата боррелии теряют четкость морфологической структуры, что приводит к сложностям дифференциации боррелий с артефактами и непатогенными спирохетами. В некоторых случаях для детекции боррелий используют иммуногистохимический метод диагностики или электронную микроскопию. Следует учитывать, что количество боррелий в большинстве клинических образцов (кровь, спинномозговая жидкость, биоптаты) очень небольшое, поэтому иногда применяют предварительное концентрирование боррелий с помощью центрифугирования. В любом случае отрицательный результат микроскопического исследования не исключает заболевания человека.

Обнаружение антигенов боррелий

Тесты для выявления антигенов боррелий в различном клиническом материале пока не нашли широкого применения в диагностической практике и используются только в исследовательских целях. Исключение составляет коммерческий тест «Lyme Urine Antigen Test» (LUAT, США), который применяется для лабораторной диагностики боррелиозов в Северной Америке. Недостатком данного теста является его низкая стандартизованность.

Молекулярные методы диагностики

Достижения последних лет в области медицинской биотехнологии и приборостроения открыли возможность использования в специализированных лабораториях методов молекулярного тестирования: автоматическая экстракция нуклеиновых кислот, полимеразная цепная реакция в режиме «реального времени», автоматизированная детекция ДНК-мишени. Использование этих методов позволяет перевести клиническую генодиагностику в разряд универсальных и многообещающих подходов, нацеленных на изучение широкого круга различных этиопатогенов, включая вирусы и внутриклеточные микроорганизмы. Сегодня с помощью клинической генодиагностики можно осуществлять идентификацию генотипов возбудителей инфекционных заболеваний с последующей оценкой их патогенетической роли при формировании острой или хронической формы инфекционного заболевания.

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) – один из наиболее широко используемых методов молекулярной диагностики – позволяет с высокой степенью специфичности и чувствительности осуществлять детекцию ДНК или РНК микроорганизмов в клиническом материале. Трудности культивирования боррелий и низкая концентрация возбудителя в клиническом материале определяют потенциальные преимущества ПЦР в качестве метода экспресс-диагностики Лайм-боррелиозов. При исследовании биоптатов кожи из мигрирующей эритемы результат анализа можно получить уже на 1–2-й день, тогда как для культурального метода требуется 3–4 недели [191, 192]. Использование ПЦР для исследования цереброспинальной жидкости больных нейроборрелиозом показало, что этот метод превосходит по чувствительности культуральный, но уступает серологическому тестированию. Чувствительность ПЦР-диагностики составляет при раннем боррелиозе 25–30%, а при хроническом нейроборрелиозе – 10%.

Главной проблемой ПЦР-диагностики клещевых боррелиозов является большое количество ложноотрицательных результатов. В отличие от инфицированных клещей, в которых количество боррелий может достигать 4 500 [193, 194], клинический материал (цереброспинальная или внутрисуставная жидкость, синовиальная ткань, кровь и моча) содержит ничтожно малое их количество, и его недостаточно для надежной индикации методом ПЦР. Концентрация боррелий в клиническом материале, как правило, не превышает 50 клеток/мл, что ниже порога чувствительности стандартных систем ПЦР-диагностики. В цереброспинальной жидкости, особенно при позднем хроническом боррелиозе, количество боррелий еще ниже [195, 196]. Исключение составляет синовиальная жидкость больных Лайм-артритами, где концентрация боррелий может достигать до 10 000 клеток/мл [197, 198], поэтому в 85% случаев это заболевание выявляется с помощью ПЦР. Исследование возможности ПЦР-диагностики при боррелиозах сосредоточено, в основном, на тех стадиях инфекционного процесса, где серологический метод диагностики недостаточно информативен, прежде всего на раннем боррелиозе и нейроборрелиозе.

Существенное ограничение в использовании молекулярных методов диагностики представляет также вариабельность участков генома боррелий, циркулирующих в Европе и России. Ос-

новными ДНК-мишенями для ПЦР являются плазмидные гены боррелий, кодирующие синтез поверхностных липопротеинов А и В (OspA и OspB), а также хромосомные гены флагеллин, 16S rРНК и 23S rРНК, p66/Oms66 [18, 199–201]. При экспериментальном использовании очищенной ДНК боррелий чувствительность ПЦР высокая и составляет 2–100 геномных эквивалента в образце, однако в клинических образцах чувствительность анализа существенно ниже. В недавних публикациях описано использование real-time ПЦР для идентификации боррелий. Аналитическая чувствительность метода составляет 10 копий [202, 203].

Необходимо отметить, что в различных диагностических лабораториях результаты ПЦР-анализа ДНК боррелий чрезвычайно варьируют. Для повышения достоверности результатов ПЦР исследуют сразу несколько клинических образцов от одного и того же больного, при этом используют несколько пар праймеров на плазмидную и геномную ДНК боррелий.

В целом, в настоящее время метод ПЦР-диагностики клещевых боррелиозов нестандартизован и находится в стадии разработки. Надежды на повышение его чувствительности и достоверности получаемых результатов связывают с разработкой новых, более эффективных тест-систем для генодиагностики, а также автоматизацией проводимых исследований. Сейчас ПЦР может рассматриваться как дополнительный метод диагностики боррелиозов, который в ряде случаев позволяет получить результат до формирования серологического ответа у обследуемого пациента. При этом отрицательный результат ПЦР не исключает заболевания, а положительный результат не свидетельствует однозначно о наличии активного инфекционного процесса, поскольку ПЦР выявляет ДНК как жизнеспособных, так и инактивированных боррелий.

Серологические методы диагностики клещевых боррелиозов

Определение антител к *B. burgdorferi sensu lato* в сыворотке крови, цереброспинальной и внутрисуставной жидкостях в настоящее время является основным методом диагностики клещевых боррелиозов, особенно у больных с диссеминированной или хронической стадиями инфекции. Для этой цели используются как классические методы серологической диагностики, такие как

реакция непрямой иммунофлюоресценции, РСК, РПГА, так и более современные высокочувствительные методы диагностики на основе непрямого иммуноферментного анализа (ИФА или ELISA) и иммунного блоттинга.

Специфические иммуноглобулины к антигенам боррелий обычно начинают определяться у пациентов на 3–6-й неделе после начала инфекции. Изучение развития иммунного ответа у нелеченных больных Лайм-боррелиозом показало, что иммуноглобулины класса М начинают обнаруживаться на 2–4-й неделе после начала инфекции. Образование специфических IgM у инфицированных лиц обычно предшествует появлению иммуноглобулинов класса G. Однако у некоторых больных синтез IgM может задерживаться или отсутствовать вообще. На ранней стадии боррелиозной инфекции оба класса специфических иммуноглобулинов синтезируются в основном против ограниченного числа антигенов, в частности, против флагеллина (p41) и наружного поверхностного протеина (OspC) *B. burgdorferi sensu lato*.

При использовании антител к OspC в качестве серологического маркера, необходимо учитывать высокую видовую специфичность этого белка и возможность получения ложноотрицательных результатов. Рекомбинантный OspC *B. afzelii* и *B. garinii* более эффективен для выявления IgM, чем рекомбинантный белок, соответствующий по структуре OspC *B. burgdorferi sensu stricto*. Иммуноглобулины класса М к OspC наблюдались у 25–80% больных с мигрирующей эритемой и у 48–72% больных нейроборрелиозом. Совместное использование рекомбинантных OspC и внутреннего фрагмента флагеллина (14 кДа) в ИФА повышает выявляемость специфических IgM [18, 73].

Показано, что сероконверсия наблюдается у 20–50%, а по некоторым данным, у 80% больных ранним боррелиозом (I стадия) [18, 184]. Достоверность анализа зависит от методов диагностики и критериев, используемых на этом этапе инфекции. При раннем боррелиозе с целью установления сероконверсии важно исследовать парные сыворотки, полученные от пациентов с интервалом в 20–30 дней. Специфические иммуноглобулины класса М детектируются у 70–90% пациентов с боррелиозом при I стадии, у 30–80% – при II стадии и у 5–48% – при III стадии. Специфические IgG выявляются у больных с I стадией – в 50–70% случаев, II стадией – в 65–100%, III стадией – до 100% [18, 184, 187].

Наличие IgM к антигенам боррелий в сыворотке крови больных Лайм-боррелиозом, как правило, указывает на раннюю стадию инфекции. Однако в некоторых случаях IgM могут выявляться в течение 1–2 лет. Важно отметить, что оба класса специфических иммуноглобулинов (G и M) могут детектироваться в течение длительного периода времени (более 10 лет). Долго они сохраняются также и после успешно проведенной антибиотикотерапии [18, 205]. По мнению ряда авторов [18, 206, 207], серологический анализ не подходит для контроля эффективности лечения из-за отсутствия доказательств элиминации боррелий. Так, показано, что после антибиотикотерапии Лайм-артрита возможно увеличение уровня антител. В то же время выявление IgM в отсутствие сероконверсии при анализе парных сывороток, вероятнее всего, свидетельствует о ложноположительном результате анализа.

Имуноглобулины класса G вырабатываются против целого ряда боррелиозных антигенов, пик синтеза данного класса антител приходится на 6–8-ю неделю после начала инфекции. Их наличие, как правило, характеризует острую диссеминированную или хроническую органную манифестацию инфекции (II и III стадии). Выявление IgG при раннем боррелиозе, при отсутствии IgM и клинической симптоматики заболевания, возможно, указывает на предшествующий контакт с боррелиями, который пациент не зафиксировал вследствие бессимптомного или abortивного течения инфекции. При наличии признаков поражения центральной нервной системы необходимо проводить анализ специфических антител в спинномозговой жидкости, так как отрицательный результат анализа сыворотки крови у больного нейроборрелиозом не свидетельствует об отсутствии у него инфекции. Для позднего боррелиоза характерно значительное повышение титров IgG, особенно при атрофическом акродерматите (до 100% случаев). В литературе описаны немногочисленные примеры серонегативного Лайм-боррелиоза с клинически неясными симптомами, что, в основном, обусловлено иммуносупрессией разного генеза. В таких случаях для адекватной диагностики особо значимым является обнаружение у обследуемых лиц непосредственно возбудителя инфекции [18].

Методология серодиагностических исследований

Согласно рекомендациям Второй национальной конференции по серологической диагностике болезни Лайма (октябрь 27–29, 1994 г., США), для выявления активной инфекции используют двухшаговый принцип серологической диагностики, который значительно увеличивает эффективность исследования [208]. С этой целью на первом этапе серологического обследования рекомендуют использовать чувствительный иммуноферментный или иммунофлюоресцентный тест, на втором – последующее подтверждение результатов анализа с помощью метода иммунного блоттинга, который позволяет выявить ложноположительные результаты, полученные на первом этапе исследования, и тем самым существенно повысить специфичность анализа. Однако серодиагностика болезни Лайма существенно осложняется антигенной гетерогенностью представителей *B. burgdorferi sensu lato*, оказывающей негативное влияние на показатели чувствительности и специфичности используемых диагностических тест-систем.

Реакция непрямой иммунофлюоресценции

Реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) является первым методом, широко примененным для серодиагностики боррелиозов. Основной компонент, используемый для постановки РНИФ, – инактивированные боррелии (корпускулярный антиген), фиксированные на предметном стекле. Инкубация сыворотки больного с корпускулярным антигеном приводит к связыванию специфических антиборрелиозных антител. Визуализацию комплекса антиген-антитело осуществляют с помощью иммунофлюоресцентной антисыворотки против иммуноглобулинов человека и учетом результатов анализа в люминесцентном микроскопе [18]. Метод прост и недорог в исполнении, обладает неплохой чувствительностью, но недостаточно специфичен из-за наличия перекрестных реакций с другими микроорганизмами, в частности, с *Treponema pallidum*.

Учитывая высокий уровень заболеваемости сифилисом в России, который в 1990-х годах приобрел характер эпидемии, процент ложноположительных реакций при использовании РНИФ достаточно высок. Тем не менее, в течение последнего десятилетия серодиагностика клещевых боррелиозов в Российской Федерации проводилась, в основном, методом РНИФ. В качестве антигена обычно использовался штамм Ip-21 *B. afzelii* [209]. Диа-

гностически значимым в РНИФ считают титр специфических антител 1:40 и выше.

Иммуоферментный метод серодиагностики

Иммуоферментный анализ (ИФА) антител к антигенам *B. burgdorferi sensu lato* в настоящее время является основным методом, применяемым в развитых странах в лабораторной диагностике клещевых боррелиозов. Особое значение в создании стандартизованных тест-систем, обладающих высокой диагностической эффективностью, имеет выбор антигенов, используемых в качестве иммуносорбента. С этой целью применяют: грубые экстракты боррелий, нативные очищенные антигены, рекомбинантные антигены боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato* и синтетические пептиды.

Лизаты и ультразвуковые сонификаты боррелий являются плохо стандартизуемыми препаратами, хотя они и обеспечивают достаточную степень чувствительности. Их использование в значительной степени ограничивается наличием широкого спектра неспецифических реакций. С целью увеличения специфичности анализа без снижения его чувствительности в качестве антигенов применяют экстракты иммунодоминантных белков боррелий, выделенных из спирохет с помощью детергентов. Кроме того, в качестве иммуносорбента используется также очищенный флагеллин боррелий («IDEIA Borrelia burgdorferi IgG/IgM», Dako) [18, 210].

Конструирование и композиция стандартизованных высокоочищенных рекомбинантных антигенов боррелий, имеющих преимущественное распространение в конкретном регионе, в частности, на территории Российской Федерации, – ключ к созданию высокоэффективного диагностикума. Применение в ИФА сочетания нескольких рекомбинантных белков *B. burgdorferi sensu lato* позволяет сгладить гетерогенность внутривидовых антигенных различий между боррелиями, дает возможность объединить антигены известных патогенных видов боррелий (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*), а также максимально снизить перекрестные реакции к возбудителям других инфекций (лептоспирам, трепонемам, цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна-Барра и т.д.).

Анализ литературы свидетельствует о широком использовании в клинической практике коммерческих иммуоферментных наборов различных фирм-производителей, в которых в качестве

иммуносорбента используются нативные или рекомбинантные белки боррелий [211, 212]. В современных диагностических наборах часто применяют комбинацию нескольких рекомбинантных полипептидов – аналогов нативных белков двух или трех видов боррелий. К таким рекомбинантным антигенам относятся: внутренний фрагмент флагеллина (p41i), белки p83/100, VmpA(p39), p18, OspC, DbpA, DbpB, ВВК32 и пептидный антиген VlsE вариабельного региона 6 (IR(6)) от *B. afzelii*, *B. garinii* и *B. burgdorferi sensu stricto*, которые значительно улучшают качество серологической диагностики клещевых боррелиозов [213–218].

Сравнительные серологические испытания различных иммуоферментных тест-систем в ГИСК им. Л.А. Тарасевича

До настоящего времени в Российской Федерации отсутствовали зарегистрированные иммуоферментные тест-системы для выявления антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов. В последние годы в нашей стране активизировались исследования, направленные на разработку боррелиозных диагностических препаратов, прежде всего на основе иммуоферментного и иммунофлюоресцентного анализа.

В 2003 году в лаборатории стандартизации и контроля МИБП против арбовирусных инфекций, риккетсиозов и СПИД под руководством проф. М.С. Воробьевой были проведены исследования, посвященные сравнительному анализу иммуоферментных тест-систем, направленных на выявление антител к *B. burgdorferi sensu lato* [219–221]. Для приготовления иммуносорбента в данных диагностических препаратах были использованы нативные или рекомбинантные антигены боррелий.

Тест-системы на основе нативных антигенов боррелий

«Боррелиоз-ИФА»

Производитель: Государственный научный центр прикладной микробиологии, г. Оболенск, Россия. В качестве антигена использован природный (корпускулярный) антиген, полученный из отечественного штамма П1 *B. afzelii*, выделенного разработчиками на территории Московской области. В антигене, по данным авторов, представлены иммунореактивные белки с молекулярной массой 93, 80, 66, 60, 58, 45, 41, 39, 37, 34, 31, 28,

23, 21, 18 кДа, общие для геновидов *B. garinii*, *B. afzelii* и *B. burgdorferi* sensu stricto. Конъюгат – поливалентные кроличьи антитела к иммуноглобулинам человека, меченные пероксидазой хрена. Хромоген АБТС (2,2'-азино-ди-3-этилбензиазолин сульфонат). Исследуемый образец сыворотки или плазмы крови человека используется при постановке ИФА в разведении 1:200. В связи с использованием поливалентного конъюгата тест-система предназначена для выявления суммарных антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов в сыворотке крови человека.

«Enzygnost Borreliosis – IgG+IgM»

Производитель: «Dade Behring Marburg GmbH», Германия. В качестве антигена использован природный антиген, выделенный из штаммов РКо *B. afzelii*. В связи с тем, что в конъюгатах используется F(ab)' фрагмент кроличьих анти-IgG или козы анти-IgM человека, меченных пероксидазой хрена, тест-система предназначена для параллельного тестирования сывороток или плазмы крови на IgG и/или IgM к *B. burgdorferi* sensu lato (комбинированный вариант).

Тест-системы на основе рекомбинантных антигенов боррелий

«Боррелиоз-ИФА – IgG» и «Боррелиоз-ИФА – IgM»

Производитель: ООО «Омникс» (ранее ООО НПФ «Хеликс»), г. Санкт-Петербург, Россия. В качестве антигена использована композиция рекомбинантных антигенов боррелий двух видов: DbpA из *B. afzelii* и *B. garinii*, p41 из *B. garinii*, OspC из *B. afzelii* и *B. garinii*, p35 из *B. afzelii*. Конъюгат – моноклональные мышиные антитела против IgG или IgM человека. Хромоген – ТМБ. Разведение исследуемых сывороток – 1:100.

«ЛаймБест – IgG»

Производитель: ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск, Россия. В качестве антигена использована смесь рекомбинантных антигенов трех видов боррелий: VlsE из *B. burgdorferi* sensu stricto, p41 и VmpA из *B. garinii*, OspC из *B. afzelii*. Конъюгат – козы антивидовые антитела к IgG человека, меченные пероксидазой хрена, хромоген – ТМБ. Разведение исследуемых сывороток – 1:10.

«Borrelia – IgG recombinant»

Производитель: «Biomedica», Австрия. В качестве антигена использована смесь рекомбинантных антигенов трех видов боррелий: p21 – OspC из *B. burgdorferi* sensu stricto и *B. garinii*, p41i – внутренняя часть флагеллина из *B. garinii*, p18 и p100 из *B. afzelii*. Конъюгат – кроличьи антитела к IgG человека, меченные пероксидазой хрена. Разведение исследуемых сывороток – 1:100.

В качестве материала для проводимого исследования были использованы образцы сыворотки крови, полученные от больных боррелиозом, имевших в анамнезе присасывание клеща и патогномичный симптом – мигрирующую эритему. Сыворотки были получены от пациентов с клиническим диагнозом ранний боррелиоз (I стадия) в количестве 57 образцов, а также от больных с клиническим диагнозом боррелиоз II и III стадии: пациенты с нейроборрелиозом – 2 образца, с Лайм-артритом – 12 образцов, с хроническим акродерматитом – 9 образцов. Для определения неспецифических перекрестных реакций в исследовании были включены сыворотки, полученные от различных групп больных с патологией неборрелиозной этиологии (табл. 3).

Чувствительность и специфичность иммуноферментных тест-систем, используемых для выявления иммуноглобулинов класса G

На рис. 1–4 представлены результаты исследования чувствительности и специфичности иммуноферментных тест-систем, в создании которых использовались рекомбинантные или нативные антигены *B. burgdorferi* sensu lato.

«ЛаймБест – IgG»

Показано, что тест-система «ЛаймБест – IgG» выявляла специфические иммуноглобулины класса G в 36 образцах сывороток крови из 57 образцов, полученных от пациентов с клиническим диагнозом ранний боррелиоз (I стадия), что составляет 63,2%. Анализ сывороток крови от больных боррелиозом II и III стадии (23 образца) показал, что тест-система «ЛаймБест – IgG» выявляла иммуноглобулины класса G в 19 сыворотках из 23 образцов, что составляет 82,6%. Таким образом, суммарная чувствительность для тест-системы «ЛаймБест – IgG» составила 68,8%. Тест-система «ЛаймБест – IgG» давала ложноположительный результат с 11 сыворотками (доноров – 4, беременных – 2, больных легтоспирозоной инфекцией – 2, системной крас-

Таблица 3

Контрольная группа сывороток крови человека	
Сыворотки крови	Кол-во
Больных	
сифилисом (первичный серопозитивный, вторичный рецидивный с лабораторным подтверждением – RW, РИФ, РИБТ и ИФА)	10
системной красной волчанкой	8
гемобластозом	5
ЦМВ-инфекцией	12
с инфекцией Эпштейна-Барра	7
ревматоидным артритом неборрелиозной этиологии	8
с высоким содержанием РФ-фактора (титры 1:160–1:1280).	5
лептоспирозом	7
Детей с заболеваниями респираторного тракта и новорожденных	10
Беременных	15
Здоровых людей-доноров, без клинических жалоб	109
Всего	276

ной волчанкой – 2 и одна сыворотка с высоким содержанием РФ фактора-1). Специфичность тест-системы составила 94,4%.

«Боррелиоз-ИФА – IgG»

При анализе 57 сывороток крови, полученных от больных ранним боррелиозом (I стадия), было показано, что тест-система «Боррелиоз-ИФА – IgG» выявляла специфические иммуноглобулины класса G в 31 образце (54,4%). Анализ сывороток крови от больных боррелиозом II и III стадии показал, что тест-система «Боррелиоз-ИФА – IgG» выявляла как положительные 20 сывороток из 23 исследованных образцов, что составляет 87,0%. Таким образом, суммарная чувствительность для этой тест-системы составила 63,8%. Специфичность, т.е. отсутствие ложноположительных реакций, была исследована на 196 сыворотках крови здоровых доноров и лиц с заболеваниями неборрелиозной

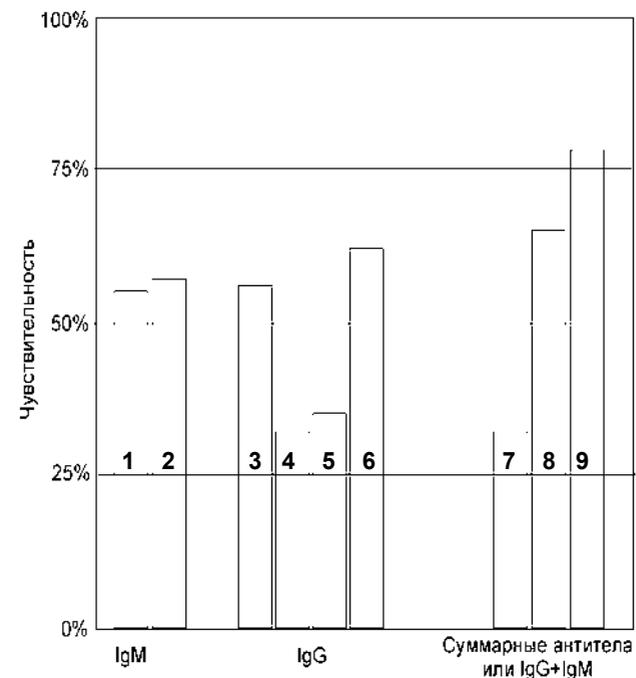


Рис. 1. Результаты изучения чувствительности иммуноферментных тест-систем, используемых для выявления различных классов антител к *Borrelia burgdorferi sensu lato* при раннем боррелиозе (I стадия).

- | | |
|---|---|
| 1 | «Боррелиоз - ИФА – IgM» |
| 2 | «Enzygnost Borreliosis – IgM» |
| 3 | «Боррелиоз - ИФА – IgG» |
| 4 | «Enzygnost Borreliosis –IgG» |
| 5 | «Borrelia – IgG recombinant» |
| 6 | «ЛаймБест – IgG» |
| 7 | «Боррелиоз -ИФА» |
| 8 | «Enzygnost Borreliosis – IgG+IgM» |
| 9 | «Боррелиоз - ИФА – IgG»+«Боррелиоз - ИФА – IgM» |

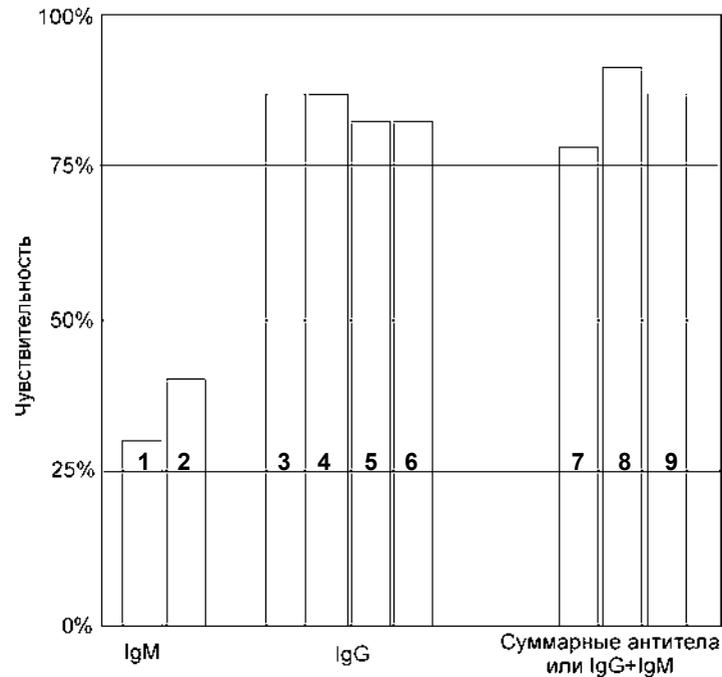


Рис. 2. Результаты изучения чувствительности иммуноферментных тест-систем, используемых для выявления различных классов антител к *Borrelia burgdorferi sensu lato* при боррелиозе (II и III стадия). Обозначения см. на стр. 47.

этиологии. Тест-система «Боррелиоз-ИФА – IgG» дала один ложноположительный результат при анализе сывороток доноров. Специфичность тест-системы составила 99,5%.

«Enzygnost Borreliosis – IgG»

При анализе 57 сывороток крови, полученных от больных ранним боррелиозом (I стадия), показано, что тест-система «Enzygnost Borreliosis – IgG» выявляла специфические иммуноглобулины класса G в 18 образцах, что составляет 31,6%. Анализ сывороток крови от больных клещевым боррелиозом (II и III стадия) показал, что тест-система «Enzygnost Borreliosis – IgG» выявляла как положительные 20 из 23 исследованных образцов, что составляет 87,0%. Таким образом, суммарная чувствительность для этой тест-системы составила 47,5%. Тест-система

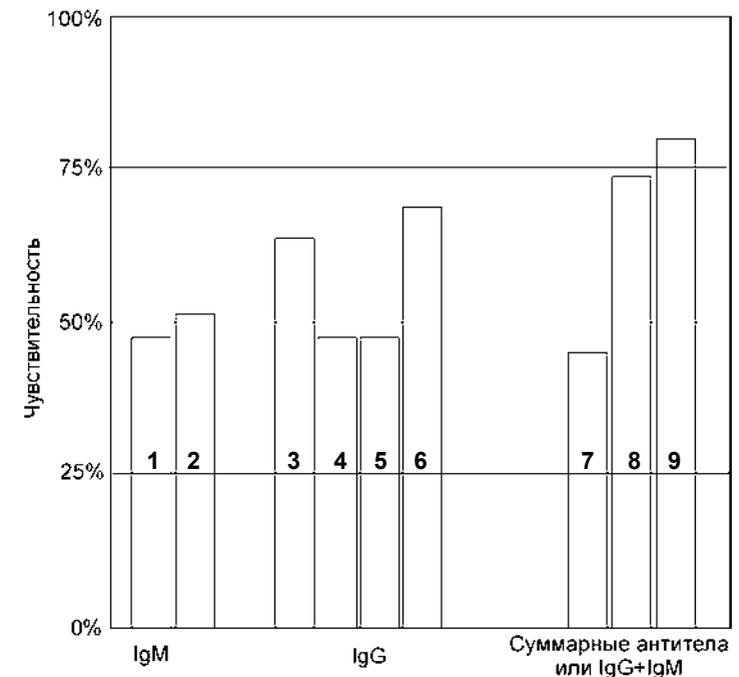


Рис. 3. Результаты изучения чувствительности иммуноферментных тест-систем, используемых для выявления различных классов антител к *Borrelia burgdorferi sensu lato* (I, II и III стадия). Обозначения см. на стр. 47.

«Enzygnost Borreliosis – IgG» дала ложноположительные результаты с 6 сыворотками (доноров – 3, беременных – 1, детей – 1 и одна сыворотка с высоким содержанием РФ фактора-1) из 196 образцов контрольной группы сывороток крови человека. Специфичность тест-системы составила 96,9%.

Процент корреляции результатов между тест-системой «Enzygnost Borreliosis – IgG» и тест-системами «ЛаймБест – IgG» и «Боррелиоз-ИФА – IgG» составил 88,9 и 94,4%, соответственно, при I стадии, а также 95,0% для обеих тест-систем при II и III стадиях. Суммарный процент корреляции результатов анализа сывороток крови человека на иммуноглобулины класса G к *B. burgdorferi sensu lato* в тест-системе «Enzygnost Borreliosis – IgG» и позитивными в отечественных тест-системах был высок и варьировал в пределах 92,1±4,4–94,7±3,6%.

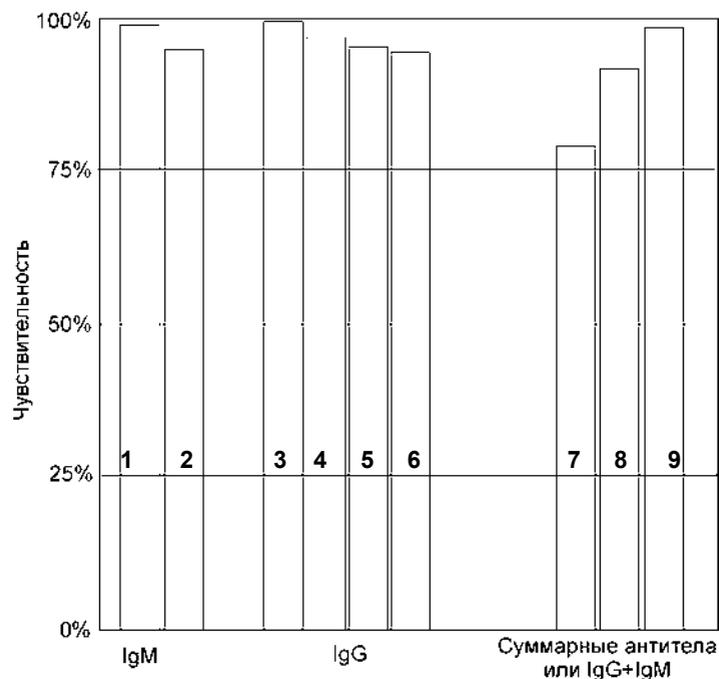


Рис. 4. Результаты изучения чувствительности иммуноферментных тест-систем, используемых для выявления различных классов антител к *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Обозначения см. на стр. 47.

«Borrelia IgG recombinant»

При анализе 57 сывороток крови, полученных от больных ранним боррелиозом (I стадия), тест-система «Borrelia IgG recombinant» выявляла специфические иммуноглобулины класса G в 19 образцах, что составляет 33,3%. Анализ 23 образцов сывороток крови от больных боррелиозом II и III стадии показал, что тест-система «Borrelia IgG recombinant» выявляла как иммуноглобулины класса G в 19 сыворотках из 23 образцов, что составляет 82,6%. Таким образом, суммарная чувствительность для тест-системы «Borrelia IgG recombinant» составила 47,5%.

Процент корреляции результатов между тест-системой «Borrelia IgG recombinant» и тест-системами «ЛаймБест – IgG» и «Боррелиоз-ИФА – IgG» составил 88,9 и 94,4%, соответствен-

но, при I стадии, а также 95 и 87%, соответственно, при II и III стадиях (табл. 4).

Таблица 4

Показатели корреляции результатов оценки чувствительности рекомбинантных иммуноферментных тест-систем, используемых для выявления IgG к *B. burgdorferi sensu lato*

Тест-системы	«ЛаймБест – IgG»	«Боррелиоз-ИФА – IgG»
«ЛаймБест – IgG»		81,8±5,2%
«Боррелиоз-ИФА – IgG»	82,2± 5,4%	
«Borrelia IgG recombinant»	94,7±3,6%	92,1±4,4%

Тест-система «Borrelia IgG recombinant» дала ложноположительные результаты с 9 сыворотками (доноров – 2, беременных – 1, больных лептоспирозом – 1, сифилисом – 1, СКВ – 2, больных с ЦМВ-инфекцией – 1 и одна сыворотка с высоким содержанием РФ фактора-1) из 196 образцов контрольной группы сывороток крови человека. Специфичность тест-системы составила 95,4%. В тест-системах «ЛаймБест – IgG» и «Borrelia IgG recombinant» отмечен небольшой перекрест с сыворотками, полученными от больных системной красной волчанкой и лептоспирозом.

Чувствительность и специфичность иммуноферментных тест-систем, используемых для выявления иммуноглобулинов класса M

На том же клиническом материале были получены результаты диагностической эффективности первой отечественной тест-системы, используемой для выявления IgM к *B. burgdorferi sensu lato*.

«Боррелиоз-ИФА – IgM»

При анализе 57 сывороток крови, полученных от больных с I стадией клещевого боррелиоза, показано, что тест-система «Боррелиоз-ИФА – IgM» выявляла как позитивную 31 сыворотку, что составляет 54,4%. Анализ сывороток крови от больных инфекцией II–III стадии показал, что тест-система «Борре-

лиоз-ИФА – IgM» выявляла 7 из 23 образцов (30,4%). Эти же сыворотки выявляются и тест-системой «Enzygnost Borreliosis – IgM». Анализ сывороток крови контрольной группы выявил, что рекомбинантная тест-система «Боррелиоз-ИФА – IgM» обладает высокой специфичностью – 99,0%. Только две сыворотки (от доноров) из 196 образцов давали ложноположительный результат (в повторе).

«Enzygnost Borreliosis – IgM»

При анализе 57 сывороток крови, полученных от больных с I стадией клещевого боррелиоза, показано, что тест-система «Enzygnost Borreliosis – IgM» выявляла 32 позитивные сыворотки (56,1%). Анализ сывороток крови от больных инфекцией II–III стадии показал, что «Enzygnost Borreliosis – IgM» выявлял 9 из 23 образцов (39,1%). Процент корреляции результатов тест-системы «Боррелиоз-ИФА – IgM» по отношению к тест-системе «Enzygnost Borreliosis – IgM» составил при раннем боррелиозе I стадии 87,5%, при II и III стадиях – 77,8%, в целом – $85,4 \pm 3,9\%$. Специфичность тест-системы «Enzygnost Borreliosis – IgM» на группе контрольных сывороток крови человека составила 94,9%. Десять сывороток (доноров – 3, беременных – 1, детей – 1, больных Эпштейна-Бара – 3, СКВ – 1, сифилис – 1 и одна сыворотка с высоким содержанием РФ фактора-1) из 196 образцов дали в данной тест-системе ложноположительный результат. Следует отметить, что две ложноположительные сыворотки, выявляемых в донорской группе, были положительны в обеих тест-системах, и их окончательная характеристика возможна только с помощью высокоспецифичных подтверждающих тестов, пока не разработанных в нашей стране.

Проведенные исследования согласуются с данными зарубежных авторов о низком проценте обнаружения серопозитивных сывороток крови на IgM у больных поздним боррелиозом, когда хорошо выражен иммунный ответ организма на возбудитель и в большинстве случаев выявляются IgG, особенно при атрофическом акродерматите (до 100%).

Чувствительность и специфичность иммуноферментных тест-систем, используемых для выявления суммарных антител или комбинации IgG+IgM

«Боррелиоз-ИФА»

Результаты проведенных исследований показали, что при анализе сывороток крови больных с I стадией Лайм-боррелиоза тест-система «Боррелиоз-ИФА» выявляла 18 позитивных сывороток (суммарные антитела) из 57 образцов, или 31,6%. Анализ сывороток от больных инфекцией II–III стадии показал, что тест-система «Боррелиоз-ИФА» выявляла 18 позитивных сывороток из 23 образцов, что составляет 78,3%. Таким образом, суммарная чувствительность этой тест-системы составила 45,0%. Анализ выявил, что 41 сыворотка крови из 196 образцов давала ложноположительный результат в тест-системе «Боррелиоз-ИФА». В данной тест-системе отмечены перекрестные реакции с сыворотками больных сифилисом; системной красной волчанкой; цитомегаловирусной инфекцией; инфекцией, вызываемой вирусом Эпштейна-Барра; с высоким содержанием РФ и т. д. Таким образом, специфичность тест-системы «Боррелиоз-ИФА» составила 79,1%. Воспроизводимость результатов, определенная при анализе положительных проб для данной тест-системы, составила 90%.

«Enzygnost Borreliosis – IgG+IgM»

Анализ сывороток крови (57 образцов, I стадия клещевого боррелиоза) показал, что суммарно зарубежная тест-система «Enzygnost Borreliosis – IgG+IgM», созданная по сходной технологии с тест-системой «Боррелиоз-Ифа», выявляла 38 сывороток крови из 57 образцов, или 66,7%. Анализ сывороток крови от больных боррелиозом II–III стадии показал, что тест-система «Enzygnost Borreliosis – IgG+IgM» выявляла 21 сыворотку крови из 23 образцов, что составило 91,3%. Таким образом, суммарная чувствительность зарубежной тест-системы «Enzygnost Borreliosis – IgG+IgM» в данных группах составила 73,8%.

Процент корреляции результатов тест-системы «Боррелиоз-ИФА» по отношению к тест-системе «Enzygnost Borreliosis – IgG+IgM» при анализе сывороток крови от больных ранним и поздним боррелиозами составил $61,0 \pm 6,4\%$. Как было показано, 16 сывороток из 196 образцов давали ложноположительный результат в данной тест-системе. Следует отметить, что 10 из 16

ложноположительных образцов в тест-системе «Enzygnost Borreliosis – IgG+IgM» отнесены, согласно инструкции по применению, к категории сомнительных. Суммарная специфичность тест-системы «Enzygnost Borreliosis – IgG+IgM» составила 91,8%.

«Боррелиоз-ИФА – IgM»+«Боррелиоз-ИФА – IgG»

Анализ 57 сывороток крови, полученных от больных с I стадией клещевого боррелиоза показал, что суммарно тест-системы «Боррелиоз-ИФА – IgM»+«Боррелиоз-ИФА – IgG» выявляли 44 сыворотки крови из 57 образцов, или 77,2%. Анализ сывороток крови от больных инфекцией II–III стадии показал, что суммарно тест-системы «Боррелиоз-ИФА – IgM»+«Боррелиоз-ИФА – IgG» выявляли 20 сывороток крови из 23 образцов (87,0%). Таким образом, чувствительность анализа при совместном применении тест-систем «Боррелиоз-ИФА – IgM»+«Боррелиоз-ИФА – IgG» в данных группах составила 80,0%. Суммарная специфичность тест-систем «Боррелиоз-ИФА – IgM»+«Боррелиоз-ИФА – IgG» на контрольной группе сывороток крови человека составила 98,5%. Ложноположительный результат был выявлен только в трех сыворотках крови (от доноров) из 196 образцов контрольной группы.

Исследования, проведенные в ГИСК им. Л.А. Тарасевича, подтвердили необходимость одновременного использования при скрининге тест-систем, направленных на выявление IgG и IgM к боррелиям (в нашем случае «Боррелиоз-ИФА – IgM» и «Боррелиоз-ИФА – IgG», «Enzygnost Borreliosis – IgG+IgM»). Использование данной комбинации тест-систем позволяет достичь более высоких показателей выявления специфических антител при анализе сывороток крови от больных ранним боррелиозом, который наиболее сложен для серодиагностики.

В результате проведенных исследований также было показано, что иммуноферментные тест-системы, основанные на применении рекомбинантных антигенов, обладают более высокими показателями специфичности, чем тест-системы, в которых в качестве иммуносорбента используются нативные антигены боррелий.

Результаты исследований четырех отечественных тест-систем, представленных для регистрации в МЗ РФ, позволили рекомендовать к внедрению в практику здравоохранения три из них: «Боррелиоз-ИФА – IgM» и «Боррелиоз-ИФА – IgG», производства ООО «Омникс»; «ЛаймБест – IgG», производства ЗАО «Вектор-Бест».

Подтверждающие тесты

В настоящее время в качестве подтверждающего теста при серологической диагностике клещевых боррелиозов используют метод иммунного блоттинга с «нативными» цельноклеточными лизатами или рекомбинантными антигенами боррелий [18, 184, 222, 223]. Данный метод позволяет определить спектр специфических антител, синтезируемых у обследованного больного к различным антигенам боррелий. Иммуноблот является более специфичным и информативным тестом, чем иммуноферментный метод. В то же время в классическом понимании боррелиозный иммуноблот не является подтверждающим тестом по сравнению с ВИЧ-иммуноблотом. Это связано со сложностью интерпретации его результатов, поскольку не всегда возможно дифференцировать активную инфекцию от ранее перенесенной или дать четкий положительный ответ при раннем боррелиозе (I стадия).

Основными критериями отбора коммерческого иммуноблота для клинической диагностики клещевых боррелиозов являются удобство чтения и интерпретации результатов анализа, основанной на идентификации антител к различным антигенам. Метод иммуноблота является скорее качественным, чем количественным, и не может быть использован для мониторинга эффективности проводимого лечения. При проведении серологической диагностики клещевых боррелиозов все образцы, показавшие при первичном тестировании положительные или сомнительные результаты, должны быть подтверждены в стандартизованном IgG и/или IgM иммуноблоте. Для пациентов с подозрением на ранний боррелиоз рекомендуется использовать иммуноблот, выявляющий как специфические IgG, так и IgM.

Согласно рекомендациям Второй национальной конференции по серологической диагностике болезни Лайма и Center for Diseases Control (CDC) (США) [208], результат иммуноблота для определения IgM считают положительным, если в нем выявляется две из трех полос антигенов: 24 kDa (OspC – молекулярный вес варьирует), 39 kDa (BmpA) и флагеллин – 41 kDa (Fla). Для иммуноблота по выявлению IgG в положительном варианте ответа должны выявляться минимум пять из 10 полос, соответствующие следующим антигенам: 18 kDa, 21 kDa (OspC – молекулярный вес варьирует), 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa (BmpA), 41 kDa (Fla), 45 kDa, 58 kDa (не GroEL), 66 kDa и 93 kDa. Однако данные рекомендации, как показано различными группами ис-

следователей, не совсем подходят для Европы и, в частности, для России. В первую очередь это обусловлено антигенной гетерогенностью штаммов и видов *B. burgdorferi sensu lato* [224–227].

В настоящее время считают, что некоторые из антигенов боррелий важны для детекции специфических IgG: Osp17, p21, p39, p41, p66, p83/100 (p93) из штаммов *B. afzelii*; p14, p41, p93 из штаммов *B. garinii* и OspA, OspC, p93 из штаммов *B. burgdorferi sensu stricto*. Наиболее часто специфические IgM в иммуноблоте обнаруживают к p18, OspC, p39, p41 из штаммов *B. afzelii*; p39, p41, p66, p83 из штаммов *B. garinii* и OspC, OspA из штаммов *B. burgdorferi sensu stricto*. Однако спектр антител к различным антигенам, выявленный в иммуноблоте, может варьировать в зависимости от стадии инфекции [228–230].

В регионах с высоким уровнем заболеваемости клещевым боррелиозом, где от 10 до 20% человеческой популяции содержат антитела к *B. burgdorferi sensu lato*, а в некоторых группах населения (охотники, лесничие и т. д.) процент выявления антител к боррелиям может достигать 40%, метод иммунного блоттинга используют в качестве альтернативы иммуноферментному методу диагностики.

Иммуноблот на основе нативных антигенов боррелий

Для данного вида иммуноблота, как правило, используют ультразвуковой сонификат, полученный из чистых штаммовых культур одного из видов *B. burgdorferi sensu lato*. Основным недостатком данного вида иммуноблота является присутствие в нем, кроме высокоспецифичных антигенов боррелий, ряда низкоспецифичных белков, которые могут существенно осложнить интерпретацию результатов тестирования из-за наличия перекрестных реакций. Наиболее важным моментом в создании такого иммуноблота является надежная идентификация белков, соответствующих каждой полосе электрофореграммы. Такой контроль осуществляется с помощью панели моноклональных антител к иммунодоминантным белкам боррелий. Однако вариабельность иммунодоминантных антигенов патогенных для человека видов боррелий значительно ограничивает использование иммуноблотов на основе нативных антигенов для диагностики боррелиоза.

Иммуноблот с использованием рекомбинантных белков

Использование для данного вида иммуноблота композиции иммунодоминантных, высокоочищенных и высокоспецифичных рекомбинантных белков боррелий сделало доступным для клинической практики подтверждающие тесты высокой специфичности и чувствительности. Проблемой при производстве таких тестов является подбор концентраций рекомбинантных антигенов, определяющих параметры их диагностической эффективности. Использование комбинации из нескольких рекомбинантных белков от двух или трех видов боррелий позволяет сгладить антигенную гетерогенность между различными генотипами боррелий, повысить чувствительность и специфичность иммуноблота, выявить специфические антитела ко всем трем видам боррелий (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*) в одном анализе.

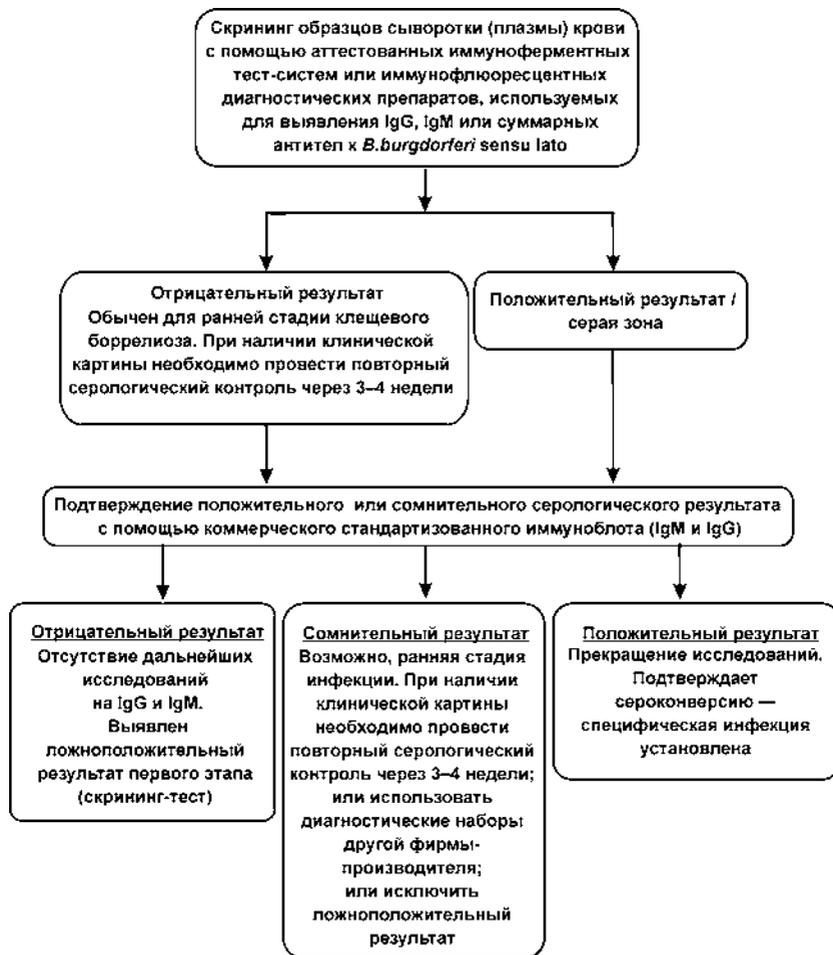
Улучшение чувствительности рекомбинантного иммуноблота наблюдается при использовании полипептидов, соответствующих наиболее значимым иммуногенным детерминантам белков (например, VlsE или пептид C6 из его аминокислотной последовательности) и комбинации гомологичных белков от различных генов боррелий (например, DbpA и BBK32) [211, 215, 216, 231, 232].

Рациональная (двухшаговая) схема серологической диагностики боррелиоза

В США и Европе в течение последнего десятилетия широко используют двухшаговый метод серодиагностики Лайм-боррелиозов [208, 225, 233], обладающий высокой специфичностью и чувствительностью. Основным скрининг-тестом в этой схеме является ИФА. Исследуемые образцы с положительными или сомнительными результатами в ИФА обязательно дополнительно тестируют методом иммунного блоттинга (см. схему). К сожалению, такой двухшаговый подход к серодиагностике боррелиоза практически не применяется в нашей стране.

Следует отметить, что интерпретация результатов серологического анализа осложняется при отсутствии эпидемиологического анамнеза и клинических симптомов заболевания. Кроме того, жители эндемичных по клещевым боррелиозам территориям нередко являются серопозитивными [18, 24], поэтому в та-

Схема проведения серологического анализа



ких регионах частота обнаружения асимптоматической инфекции может быть значительной. Так, в результате исследований, проведенных в Швеции, показано, что более половины пациентов, имеющих положительный результат в иммуноферментном анализе, не имели никаких симптомов, подтверждающих Лайм-боррелиоз [234].

При клинических испытаниях вакцины, используемой для специфической профилактики болезни Лайма, было отмечено,

что у 137 здоровых добровольцев контрольной группы, для иммунизации которых использовали плацебо, наблюдалась сероконверсия, подтвержденная методом иммунного блоттинга. У 28 человек этой группы (20%) при этом отсутствовали клинические симптомы клещевого боррелиоза [235].

Причины получения ошибочных результатов

Несмотря на постоянно ведущиеся исследования по совершенствованию тест-систем для серодиагностики клещевых боррелиозов, при их применении в лабораторной клинической практике возможно получение как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов анализа [236, 18, 237, 238].

Причины получения ложноотрицательных результатов:

1. Отсутствие или низкие уровни антител при ранней стадии инфекции (серологическое окно) как результат задержки иммунного ответа, обусловленного особенностями возбудителя.
2. Антигенная гетерогенность возбудителя, которая не позволяет осуществить диагностику в используемой тест-системе.
3. Иммуносупрессия, обусловленная как инфекционной (ВИЧ-1 инфекция и др.), так и неинфекционной патологией.
4. Ложноотрицательные результаты при определении IgM из-за высоких значений специфических IgG.
5. Недостаточная чувствительность тест-системы из-за неоптимального подбора используемых в ней рекомбинантных антигенов.

Причины получения ложноположительных результатов:

1. Перекрестные реакции с инфекциями, вызванными спирохетами, особенно с возбудителями сифилиса и лептоспироза, а также возбудителями возвратного тифа *B. hermsii* и *B. duttoni* (как правило, за счет общих антигенных детерминант); представителями герпесвирусной группы, в частности с вирусом Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом (из-за неспецифических реакций в результате поликлональной стимуляции В-клеток); энтеробактериями; иерсиниозами; кампилобактериозами; сальмонеллами; нейссериями; пневмо-, стафилококками; микобактериями; инфекционным мононуклеозом и т. д.
2. Наличие аутоиммунных (системная красная волчанка и т. д.), ревматоидных (ревматоидный артрит и т. д.) и гематологических заболеваний.

Альтернативные методы

Эти методы в настоящее время имеют весьма ограниченное применение. К ним относятся: экспресс-тест «PreVue», основанный на обнаружении в крови пациента антител к возбудителю инфекции, выявляемых при помощи генетических маркеров; лабораторный тест, применяемый для исследовательских целей, с использованием метода проточной цитометрии. Тест позволяет определять уровень цитотоксических (вызывающих гибель боррелий) антител в сыворотке крови больного с клещевым боррелиозом.

ЛЕЧЕНИЕ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

Лечение клещевых боррелиозов должно быть комплексным, включать адекватную этиотропную, симптоматическую и патогенетическую терапию, а также проводиться с учетом стадии болезни, клинической симптоматики и наличия осложнений.

Чувствительность возбудителей боррелиоза к антибактериальным препаратам

Выбор схемы лечения клещевого боррелиоза должен быть сделан с учетом чувствительности боррелий к тем или иным антибактериальным препаратам. Кроме этого, необходимо учитывать особенности патогенеза боррелий, такие как: длительный период генерации и возможность формирования цистных форм, внутриклеточную локализацию возбудителя, присутствие боррелий в тканях с плохим кровоснабжением [52]. Известно, что боррелии способны становиться резистентными к препарату лечения, а также то, что их разные виды имеют неодинаковую чувствительность к антибактериальным препаратам (табл. 5).

Таблица 5

Чувствительность патогенных видов *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*) к антибактериальным препаратам

Антибактериальные препараты	Минимальная подавляющая концентрация, мкг/мл	Минимальная бактерицидная концентрация, мкг/мл
β-лактамы		
Пенициллин G	0,03–8,0	0,05–>50
Амоксициллин	0,03–1,9	<0,03–3,2
Пиперациллин	<0,06–0,125	1,3–2,6
Мезлоциллин	<0,06–1,0	0,125–2,0
Азлоциллин	0,125	НД
Цефтриаксон	<0,01–0,6	0,02–3,81
Цефотаксим	0,01–1,0	0,02–0,25

Продолжение таблицы 5

Цефтазидим	0,12–0,25	НД
Цефменоксим	0,03–0,25	НД
Цефуруксим	0,06–0,50	0,25–>2,0
Цефтизоксим	0,06–0,50	0,25–1,0
Цефаклор	16–128	64–128
Цефиксим	0,12–2,0	0,8–1,6
Азтреонам	2–>64	64–>256
Карбопенемы		
Меропенем	0,012–0,5	0,5–32
Имипенем	0,06–1,0	НД
Тетрациклины		
Тетрациклин	0,01–2,0	0,8–4,1
Доксициклин	0,06–2,0	0,25–6,4
Миноциклин	0,03–1,0	3,0–8,0
Макролиды		
Рокситромицин	0,015–0,25	0,0125–0,25
Эритромицин	<0,007–1,0	0,05–2,0
Азитромицин	0,003–0,06	0,007–0,04
Диритромицин	<0,03–0,06	0,06–0,125
Кларитромицин	0,015–0,06	0,06–0,25
Кетолиды		
Кетромицин	0,0019	НД
Телитромицин	0,0078	НД
Хинолоны		
Налидиксовая кислота	>4	>4
Офлоксацин	0,5–16,0	1,0–>16,0
Ципрофлоксацин	0,25–8,0	0,5–>16,0
Спарфлоксацин	0,06–8,0	2,0–>16,0
Грепафлоксацин	0,06–2,0	2,0–>16,0
Левифлоксацин	<0,5–8,0	4,0–>16,0

Окончание таблицы 5

Моксифлоксацин	<0,5	НД
Тровафлоксацин	<0,5	НД
Гатифлоксацин	0,25–2,0	4,0–16,0
Ситафлоксацин	0,06–4,0	1,0–16,0
Гемифлоксацин	0,03–0,025	0,25–16,0
Гликопептиды		
Ванкомицин	0,25–2,0	2,0–32,0
Тейкопланин	2,0–>8,0	>8,0
Стрептограминны		
Квинопристин/далфопристин	<0,015–0,25	2,0–8,0
Кетолиды		
АВТ-773	<0,002	0,002–1,0
Аминогликозиды		
Тобрамицин	8,0–64,0	НД
Амикацин	128,0	>128,0
Рибостамицин	8,0–64,0	4,0>32,0
Спектиномицин	0,25–2,0	НД
Хлорамфеникол	1,25-2,0	НД
Троспектиномицин	>400,0	НД
Сульфисоксазол	10,0–20,0	НД

Боррелии обладают устойчивостью к аминогликозидам, триметоприму, сульфаметоксазолу, ингибиторам гиразы, рифампицину, сульфаниламидам, 5-флуорацилу, фосфомоцину, частично к рокситромицину. *In vitro* микроорганизм наиболее чувствителен к макролидам и цефалоспорином третьего поколения (цефтриаксону и цефотаксиму) [18, 24, 239–243]. По эффективности бактерицидного действия на боррелии цефалоспорины, предназначенные для перорального применения, можно расположить в следующем порядке: цефуруксим>цефиксим, цефдинир>цефподоксим>цефаклор>цефтибутен, лоракарбеф>цефетамет-бапрамицин [244]. Однако результаты исследований *in vitro* не всегда совпа-

дают с эффективностью антибиотиков *in vivo*. Так, например, оказалась неэффективной комбинация препаратов эритромицина с пенициллином G для лечения животных с боррелиозной инфекцией [24, 239].

Схемы лечения

Общепринятой схемы лечения клещевых боррелиозов до настоящего времени не существует. В табл. 6 приведены наиболее широко используемые схемы лечения различных стадий заболевания, заимствованные из зарубежных и российских источников [18, 24, 30, 164, 167, 245, 246].

Нелеченая мигрирующая кольцевидная эритема может исчезнуть спонтанно, в среднем через 1 месяц (от 1 дня до 14 месяцев). Антибактериальная терапия на I стадии инфекции значительно снижает вероятность развития неврологических, кардиальных и артралгических осложнений, способствует исчезно-

Таблица 6

Схемы лечения клещевых боррелиозов

Стадии инфекции	Этиотропная терапия
Ранний локализованный Лайм-боррелиоз, I стадия	Доксициклин 100 мг дважды в день, <i>per os</i> в течение 14–21 дня (взрослым) (широко).
	Амоксициклин 250 мг три раза в день или 50 мг на кг веса тела в течение 14–21 дня (обычно детям менее 8 лет) или 500 мг 4 раза в сутки внутрь или 3x1000 мг (детям 3x10 мг/кг) (широко).
	Цефуросим 500 мг перорально дважды в день в течение 14–21 дня (обычно при аддергии к доксициклину или амоксициклину) (мало).
	Тетрациклин в дозе 1,0–1,5 г/сутки в течение 10–14 дней (нет данных).
	Ампициллин в суточной дозе 1,5–2,0 г в течение 10–30 дней (нет данных).
	Эритромицин, который назначают больным при непереносимости других антибиотиков в дозе 250 мг 4 раза или 30 мг/кг в сутки в течение 10–30 дней (нет данных).
	Рокситромицин 3x500 мг, <i>per os</i> (мало).
Азитромицин (сумамед) 2x500 мг, <i>per os</i> в течение 5–10 дней (очень редко).	

Ранний диссеминированный Лайм-боррелиоз, II стадия	Цефтриаксон в дозе 1x2 г (детям 60 мг/мл) в сутки внутривенно 14–28 дней (широко). Рекомендуется назначать при ранних и поздних неврологических расстройствах, высокой степени атриовентрикулярной блокады, артритах (в том числе хронических).
	Цефотаксим 3x2 г (детям 3x30 мг/кг) в сутки внутривенно 14 дней (широко).
	Доксициклин 2x100 мг, <i>per os</i> 14 дней (редко).
Поздний Лайм-боррелиоз, III стадия	Бензилпенициллин в дозе 20 млн. Ед/сутки (введение доз через 4–6 ч) также эффективен. Длительность терапии не менее 10 дней (нет данных).
	Цефтриаксон в дозе 1x2 г (детям 60 мг/мл) в сутки внутривенно 21 день (широко). Рекомендуется назначать при ранних и поздних неврологических расстройствах, высокой степени атриовентрикулярной блокады, артритах (в том числе хронических).
	Цефотаксим 3x2 г (детям 3x30 мг/кг) в сутки, внутривенно 21 дней (широко) или 2–3x4 г: пульс-терапия) 6–8 циклов (редко).
	Доксициклин 2x100 мг, <i>per os</i> 21 день (редко), до 30–60 дней при Лайм-артрите.

ванию эритемы в более короткий срок, а главное, может предотвратить переход во II и III стадии заболевания.

Длительность терапии – от 10 дней для болезни с кожными проявлениями до 20–30 дней при диссеминированной инфекции. В случае Лайм-артрита антибиотики принимают в течение 30 и более дней.

Прогноз

Благоприятный исход болезни и выздоровление во многом зависит от своевременности и адекватности этиотропной терапии, проводимой в острый период болезни. В случае неврологических и суставных поражений прогноз в отношении полного выздоровления неблагоприятен.

Профилактика

Индивидуальная профилактика заключается в применении репеллентов и плотной одежды, покрывающей открытые участки тела, проведении само- и взаимоосмотров. Обнаруженный клещ

должен быть немедленно удален, а место присасывания смазано йодом. Использование акарицидов (препаратов, убивающих клещей) ограничено. Как показали исследования, применение однократной дозы доксициклина (200 мг) дает 87%-й эффект защиты от развития клещевого боррелиоза при использовании данного антибиотика в течение трех суток после присасывания клеща [247].

Вакцинопрофилактика

Первые исследования, связанные с разработкой вакцины, относятся к середине 1980-х годов, когда в опытах *in vivo* было показано, что иммунизация животных «цельноклеточным препаратом» (лизатом) боррелий оказывает протективный эффект против *B. burgdorferi sensu stricto* [18, 248, 249, 271]. Позднее два типа инактивированных антиборрелиозных вакцин были зарегистрированы в США в качестве профилактических препаратов для собак.

Для человека подобные вакцинные препараты не применяются из-за опасения, что вакцинация может оказать триггерный (пусковой) эффект в развитии ряда патологических состояний, включая аутоиммунные реакции за счет наличия у боррелий общих антигенных детерминант с клетками тканей человека. Основанием для таких опасений послужили эксперименты, проведенные на золотистых хомячках, у которых было отмечено развитие деструктивного артрита после иммунизации цельноклеточной убитой боррелиозной вакциной.

Однако работа по созданию эффективных и безвредных антиборрелиозных вакцин продолжается. В экспериментах *in vivo* испытывается целый ряд вакцинных препаратов нового поколения: живые аттенуированные вакцины, полученные из бесфлагеллиновых мутантов [250], ДНК-вакцины и рекомбинантные вакцины на основе OspA-антигена [251, 252], вакцины на основе антигенов OspC [253], OspB, OspF, OspE [18, 249, 254]. Наиболее оптимистичные результаты получены для вакцинных препаратов на основе поверхностных антигенов боррелий. В настоящее время принципиальными кандидатами для разработки эффективной антиборрелиозной вакцины считают рекомбинантные белки OspA и OspC.

Максимальным протективным эффектом обладала вакцина, разработанная на основе рекомбинантного антигена OspA, кото-

рая при иммунизации обеспечивала полную защиту мышей от заражения гомологичными штаммами *B. burgdorferi sensu lato* [255]. При иммунизации экспериментальных животных рекомбинантной вакциной на основе OspA или ДНК-вакциной, содержащей ген, экспрессирующий данный белок, происходило стимулирование специфического В- и Т-клеточного иммунного ответа и наработка высокого уровня протективных антител. В этих экспериментах было показано, что наиболее высокие показатели защиты наблюдаются только в том случае, когда протективные антитела присутствуют в организме животного до момента его инфицирования боррелиями. Предполагают, что специфические антитела к OspA обладают бактерицидным действием и вызывают лизис и гибель боррелий еще в организме клеща, куда они проникают с кровью в процессе кормления [256]. Эти же антитела блокируют миграцию боррелий из кишечника клещей к слюнным железам, предотвращая трансмиссию возбудителя [249, 256, 257].

Фирмами «Pasteur Merieux Connaught» и «Smith-Kline-Beecham» были разработаны две моновалентные рекомбинантные OspA-вакцины. Препарат LYMErix™, производства «Smith-Kline-Beecham Biologicals», приготовленный на основе высокоочищенного рекомбинантного липопротеина OspA, был зарегистрирован 21 декабря 1998 года Food and Drug Administration (FDA) (США) и предназначен для вакцинации людей старше 16 лет. Поскольку поствакцинальный иммунитет держится не более одного года, предусмотрена ежегодная ревакцинация.

Многоцентровые клинические испытания данной вакцины, проведенные на добровольцах, в том числе на здоровых детях и подростках в 17 эндемичных по болезни Лайма областях США, показали, что ее эффективность прямо коррелирует с титром антител к липопротеину OspA [258]. После трех инъекций вакцины наблюдали 80%-ю эффективность защиты людей в возрасте от 15 до 70 лет.

Изучение поствакцинальных осложнений, развившихся у вакцинированных за период с 1998 по 2000 год, показало наличие побочных реакций у 905 человек из 1 400 000 вакцинированных. Побочные реакции были обусловлены преимущественно артритогенным потенциалом липопротеина OspA. В большинстве случаев они проявлялись в виде артралгий, миалгий, боли, артритов (в том числе ревматоидных), артрозов, паралича лицево-

го нерва. Из общего числа побочных реакций вакцинации 7,4% осложнений отнесены к серьезным, в том числе с угрозой для жизни, утратой трудоспособности и летальными исходами [249, 259].

Как уже было отмечено, OspA неоднороден по своей структуре у штаммов боррелий, выделенных в различных регионах мира [260, 261]. В опытах *in vivo* продемонстрировано отсутствие или низкий уровень протективного эффекта при заражении гетерологичными штаммами боррелий, чей OspA-антиген негомологичен вакцинному антигену. Для США характерна высокая гомогенность OspA серотипов боррелий и, как следствие, хороший протективный эффект моновалентной OspA вакцины [262, 263]. В то же время в Европе моновалентная OspA вакцина оказалась неэффективна из-за большой гетерогенности *B. burgdorferi sensu lato* по OspA серотипу. Как показали дальнейшие исследования на животных, мультивалентная OspA вакцина обладает хорошим протективным действием при заражении иммунизированных мышей культурами *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* и *B. garinii* [264]. Однако эта вакцина пока еще не прошла клинические испытания.

Отсутствие профилактического действия со стороны моновалентной OspA вакцины на территории Евразийского континента инициировало исследование иммуногенных и протективных свойств целого ряда других белков боррелий, которые могли бы быть использованы в разработке новой вакцины. В качестве кандидатов предложены OspC [249, 253] и антигены, ответственные за диссеминацию боррелий (декоринсвязывающий белок (DbpA), плазминогенсвязывающий протеин), которые выявляются на ранней стадии инфекции [265, 266].

Показано, что иммунизация рекомбинантным OspC индуцирует формирование протективного иммунитета. Об этом также свидетельствуют ранее полученные данные, что пассивная иммунизация животных анти-OspC иммунной сывороткой оказывает терапевтическое действие при лечении хронического Лайм-боррелиоза [267]. Однако OspC является более гетерогенным по своей структуре антигеном среди *B. burgdorferi sensu lato*, чем OspA [268], поэтому можно ожидать, что протективный иммунитет, индуцированный иммунизацией данным антигеном, будет штаммоспецифическим [269].

Одним из направлений для повышения иммуногенного и протективного потенциала рекомбинантных вакцин является использование «коктейля» рекомбинантных OspA и/или OspC, полученных из различных штаммов боррелий. Для Евразийского континента такая вакцина может оказаться способной обеспечить эффективную защиту от заражения различными видами *B. burgdorferi sensu lato*.

Кроме OspC и DbpA в качестве потенциальных кандидатов в вакцины рассматривают белки OspB [254], p35 и p37 [270] и p66 [200], которые способны вызывать развитие протективного иммунитета *in vivo* [272, 273]. Согласно зарубежным данным [249], экономическая целесообразность использования специфической профилактики привлекательна только в том случае, если вероятность сезонного заражения Лайм-боррелиозом на эндемичной территории превышает 1%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патогенные для человека виды боррелий комплекса *B. burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*) являются причиной развития разнообразных патологических состояний у человека на территории Российской Федерации. Официальная статистика не отражает истинной картины заболеваемости клещевыми боррелиозами в Российской Федерации ввиду отсутствия до настоящего времени сертифицированных тест-систем для диагностики данного заболевания.

Авторы надеются, что представленные в настоящем обзоре сведения окажутся полезными для широкого круга специалистов, занимающихся диагностикой, лечением и профилактикой клещевых боррелиозов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Weber K. and Pfister H.-W. History of Lyme borreliosis in Europe / K. Weber and W. Burgdorfer (ed.). Aspects of Lyme borreliosis. Springer-Verlag KG, Berlin, Germany. – 1993. – P. 1–20.
2. Коренберг Э.И. Иксодовые клещевые боррелиозы: основные итоги изучения и профилактики в России // Материалы научно-практической конференции «Клещевые боррелиозы». – Ижевск, 2002. – С. 165–172.
3. Herxheimer K., Hartmann K. // Arch. Dermatol. (Berlin). – 1902. – Vol. 61. – S. 57–76.
4. Afzelius A. // Arch. Dermatol. Syph. – 1910. – Vol. 101. – S. 403–404.
5. Garin C., Bujadoux A. // J. Med. Lyon. – 1922. – Vol. 3. – S. 765–767.
6. Bannwarth A. // Archiv. Psychiatr. Nervenkr. – 1941. – Bd. 113. – S. 284–376.
7. Hellerstrom S. // Southern. Med. J. – 1950. – Vol. 43. – P. 330–335.
8. Scrimenti R.J. // Arch. Dermatol. – 1970. – Vol. 102. – P. 104–105.
9. Давиденков С.Н. // Клиническая медицина. – 1952. – Т. 30. – № 2. – С. 19–24.
10. Steere A.C., Malawista S.E., Snyderman D.R. et al. // Arthritis Rheumatism. – 1977. – Vol. 20. – P. 7–17.
11. Steere A.C., Broderick T.F., Malawista S.E. // Am. J. Epidemiol. – 1978. – Vol. 108. – P. 312–321.
12. Burgdorfer W., Barbour A.G., Hayes S.F. et al. // Science. – 1982. – Vol. 216. – P. 1317–1319.
13. Benach J.L., Bosler E.M., Hanrahan J.P. et al. // N. Engl. J. Med. – 1983. – Vol. 308. – P. 740–742.
14. Steere A.C., Grodzicki K.L., Kornblatt A.N. et al. // N. Engl. J. Med. – 1983. – Vol. 308. – P. 733–740.
15. Asbrink E., Hederstedt B., Hovmark A. // Acta Derm. Venerol. – 1985. – Vol. 64. – P. 291–295.
16. Bowen G.S., Criffin M., Hayne C. et al. // JAMA. – 1984. – Vol. 251. – P. 2236–2240.
17. Burgdorfer W. // Clin. Dermatol. – 1993. – Vol. 11 (3). – P. 335–338.
18. Lyme Borreliosis and Tick-Borne Encephalitis / Eds. Oschmann P., Kraiczy P. et al. – Bremen, 1999, Germany. – 144 p.
19. Wang G., van Dam A.P., Schwartz I., Dankert J. // Clin. Microbiol. Rev. – 1999. – Vol. 12. – P. 633–653.
20. Masuzawa T., Takada N., Kudeken M. et al. // Int. J. Syst. Evol. Microbiol. – 2001. – Vol. 51 (Pt. 5). – P. 1817–1824.
21. Baranton G., Marti Ras N., Postic D. // Ann. Med. Interne (Paris). – 1998. – Vol. 149. – P. 455–458.

22. Adam T., Gossmann G.S., Rasiah C. et al. // *Infect. Immunol.* – 1991. – Vol. 59. – P. 2579–2585.
23. Barbour A.G. and Hayes S.F. // *Microbiol. Rev.* – 1986. – Vol. 50. – P. 381–400.
24. Intercellular bacterial infections / Eds. Pechere J.-C., first edition. – 1996. – 187 p.
25. Strle F., Picken R.N., Cheng Y. et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 25. – P. 273–280.
26. Kawabata H., Myouga F., Inagaki Y. et al. // *Microb. Pathog.* – 1998. – Vol. 24. – P. 155–166.
27. Pcken R.N., Strle F., Ruzic-Sabljk E. et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 1997. – Vol. 108. – P. 92–97.
28. Zeidner N.S., Nuncio M.S., Schneider B.S. // *J. Med. Microbiol.* – 2001. – Vol. 50. – P. 1055–1060.
29. Schmid G.P. // *Rev. Infect. Dis.* – 1985. – Vol. 7. – P.41–50.
30. Nadelman R.B., Wormser G.P. Lyme borreliosis // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352. – P. 557–565.
31. Bennett C.E. // *Adv. Parasitol.* – 1995. – Vol. 36. – P. 343–405.
32. Schafrank S.N., Kurban A.K., Martone G. // *Arch. Dermatol.* – 1990. – Vol. 126. – P. 685–686.
33. Russell R.C. // *Emerg. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 1. – P. 29–31.
34. Mhalu F.S., Matre R. // *East Afr. Med. J.* – 1996. – Vol. 73. – P. 583–585.
35. McCrossin I. // *Med. J. Aust.* – 1986. – Vol. 144. – P. 724–725.
36. Sarih M., Jouda F., Gern L., Postic D. // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2003. – Vol. 3. – P. 133–139.
37. Berglund J., Eitrem R., Ornstein K. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1319–1327.
38. Huppertz H.I., Bohme M., Standaerth S.M. et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 18. – P. 697–703.
39. Коренберг Э.И. // *Медицинская паразитология.* – 1996. – № 3. – С. 14–18.
40. Природная очаговость болезней: Исследования института Гамалея РАМН / Под ред. проф. Э.Н. Коренберга. – М.: Русаки, 2003. – С. 99–121.
41. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. Часть 2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2001–2002 гг. – М.: ФЦ ГСЭН, 2003. – С. 167.
42. Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Postic D. и др. // *Журнал микробиологии.* – 2001. – № 4.–С. 10–12.
43. Belongia E.A. // *Vector Borne and Zoonotic Diseases.* – 2002. – Vol. 2. – № 4. –P. 265–273.
44. Halouzka J., Postic D., Hubalek Z. // *Med. Vet. Entomol.* – 1998. – Vol. 12. – P. 103–105.
45. Humair P.F., Postic D., Wallich R., Gern L. // *Zentralbl. Bakteriol.* – 1998. – T. 4. – № 287. – P. 521–538.
46. Anderson J.F., Johnson R.C., Magnarelli L.A. et al. // *Infect. Immunol.* – 1986. – Vol. 51. –P. 394–396.
47. Gray J.S. // *Rev. Med. Vet. Entomol.* – Vol. 79. – P. 323–333.
48. Cimperman J., Maraspin V., Lotric-Furlan S. et al. // *Infection.* – 1998. – Vol. 26. – P. 160–164.
49. Walker D.H. // *Annu. Rev. Public Health.* – 1998. – Vol. 19. – P. 237–269.
50. Sweeney C.J., Ghassemi M., Agger W.A., Persing D.H. // *Mayo Clin. Proc.* – 1998. – Vol. 73. – P. 338–341.
51. Golde W.T., Robinson-Dunn B., Stobierski M.G. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36. – P. 1015–1019.
52. Chary-Valckenaere I., Jaulhac B., Champigneulle J. et al. // *Br. J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 37. – P. 468–470.
53. Sellek R.E., Escudero R., Gil H. et al. // *Infect. Immunol.* – 2002. – Vol. 70. – P. 4851–4858.
54. Whitehouse C.A., Williams L.R., Austin F.E. // *Infect. Immunol.* – 1997. –Vol. 65. – P. 4865–4868.
55. Heroldova M., Nemecek M., Hubalek Z. // *Zentralbl. Bakteriol.* – 1998. – Vol. 288. – P. 451–455.
56. Barbour A.G. // *Yale J. Biol. Med.* – 1984. – Vol. 57. – P. 521–525.
57. Stevenson B., Miller J.C. // *J. Mol. Evol.* – 2003. – Vol. 57. – P. 309–324.
58. Iyer R., Kalu O., Purser J. et al. // *Infect. Immunol.* – 2003. – Vol. 71. – № 7. – P. 3699–3706.
59. Casjens S. // *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* – 2000. – Vol. 2. – P. 401–410.
60. Grimm D., Elias A.F., Tilly K., Rosa P.A. // *Infect. Immunol.* – 2003. – Vol. 71. – № 6. – P. 3138–3145.
61. Thomas V., Anguita J., Samanta S. et al. // *Infect. Immunol.* – 2001. – Vol. 69. – P. 3507–3509.
62. McDowell J.V., Sung S.Y., Labandeira-Rey M. et al. // *Infect. Immunol.* – 2001. – Vol. 69. –P. 3670–3677.
63. Fraser C.M., Casjens S., Huang W.M., Sutton G.G. et al. // *Nature.* – 1997. – Vol. 390 (6660). – P. 580–586.
64. Stevenson B., Tilly K. and Rosa P.A. // *J. Bacteriol.* – 1996. – Vol. 178. – P. 3508–3516.
65. Casjens S., van Vugt R., Tilly K., Rosa PA. // *J. Bacteriol.* – 1997. – Vol. 179. – № 1. – P. 217–227.
66. Tilly K., Lubke L., Rosa P. // *J. Bacteriol.* – 1998., Nov. – Vol. 180. – № 21. – P. 5676–5681.
67. Stevenson B., Casjens S., van Vugt R. et al. // *J. Bacteriol.* – 1997. – Vol. 179. – P. 4285–4291.

68. Eggers C.H., Samuels D.S. // *J. Bacteriol.* – 1999. – Vol. 181. – № 23. – P. 7308–7313.
69. Eggers C.H., Kimmel B.J., Bono J.L. et al. // *J. Bacteriol.* – 2001. – Vol. 183. – № 16. – P. 4771–4778.
70. Wilske B., Preac-Mursic V., Schierz G. et al. // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1988. – Vol. 539. – P. 126–143.
71. Barbour A.G., Restrepo B.I. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 6. – P. 449–457.
72. Ramamoorthy R., Philipp M.T. // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 5119–5124.
73. Fingerle V., Laux H., Munderloh U.G. et al. // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2000. – Vol. 189. – P. 59–66.
74. Barbour A.G., Tessier S.L., Hayes S.F. // *Infect. Immunol.* – 1984. – Vol. 45. – P. 94–100.
75. Hossain H., Wellensiek H.J., Geyer R., Lochnit G. // *Biochimie.* – 2001. – Vol. 83. – P. 683–692.
76. Skare J.T., Foley D.M., Hernandez S.R. et al. // *Infect. Immunol.* – 1999. – Vol. 66 (9). – P. 4407–4417.
77. Lam T.T., Nguyen T.P., Montgomery R.R. et al. // *Infect. Immunol.* – 1994. – Vol. 62. – P. 290–298.
78. Skare J.T., Mirzabekov T.A., Shang E.S. et al. // *Infect. Immunol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 3654–3661.
79. Coburn J., Cugini C. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – № 12. – P. 7301–7306.
80. Wallich R., Moter S.E., Simon M.M. et al. // *Infect. Immunol.* – 1990. – Vol. 58. – P. 1711–1719.
81. Ge Y., Li C., Corum L. et al. // *J. Bacteriol.* – 1998. – Vol. 180 – P. 2418–2425.
82. Ge Y., Charon N.W. // *Infect. Immunol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 2992–2995.
83. Panelius J., Lahdenne P., Saxen H. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 39. – P. 4013–4009.
84. Gilmore R.D.Jr., Murphrere R.L., James A.M. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 548–552.
85. Roessler D., Hauser U., Wilske B. // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – Vol. 35. – P. 2752–2758.
86. Das S., Shraga D., Gannon C. et al. // *Res. Microbiol.* – 1996. – Vol. 147. – P. 739–751.
87. Ostberg Y., Pinne M., Benz R. et al. // *J. Bacteriol.* – 2002. – Vol. 184. – P. 6811–6819.
88. Hagman K.E., Lahdenne P., Popova T.G. // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 2674–2683.
89. Heikkila T., Seppala I., Saxen H. et al. // *J. Med. Microbiol.* – 2002. – Vol. 51 (8). – P. 641–648.
90. Guina T., Oliver D.B. // *Mol. Microbiol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 1201–1213.
91. Heikkila T., Seppala I., Saxen H. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 1174–1180.
92. Lahdenne P., Panelius J., Saxen H. et al. // *J. Med. Microbiol.* – 2003. – Vol. 52. – Pt. 7. – P. 563–567.
93. Stevenson B., Bono J.L., Schwan T.G., Rosa P. // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 2648–2654.
94. Hu L.T., Pratt S.D., Perides G. et al. // *Infect. Immunol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 4989–4995.
95. Wang D., Botkin D.J., Norris S.J. // *Molecular Microbiology.* – 2003. – Vol. 47. – P. 1407.
96. Labandeira-Rey M., Baker E.A., Skare J.T. // *Infect. Immunol.* – 2001. – Vol. 69. – № 3. – P. 1409–1419.
97. Ben-Menachem G., Kubler-Kielb J., Coxon B. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – № 13. – P. 7913–7918.
98. Anguita J., Hedrick M.N., Fikrig E. // *Fems. Microbiol. Rev.* – 2003. – Vol. 27. – P. 493–504.
99. Hubner A., Yang X., Nolen D.M. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 12724–12729.
100. Schwan T.G., Peisman J., Golde W.T. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1995. – Vol. 92. P. 2909–2913.
101. Yang X., Popova T.G., Hagman K.E. et al. // *Infect. Immunol.* – 1999. – Vol. 67. – P. 6008–6018.
102. Pal U., Montgomery R.R., Lusitani D. et al. // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 7398–7403.
103. Ohnishi J., Piesman L. and de Silva A.M. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 670–675.
104. Obonyo M., Munderloh U.G., Fingerle V. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1999. – Vol. 37. – P. 2137–2141.
105. Babb K., El-Hage N., Miller J.C. et al. // *Infect. Immunol.* – 2001. – Vol. 69. – P. 4146–4153.
106. Anguita J., Samanta S., Revilla B. et al. // *Infect. Immunol.* – 2000. – Vol. 68. – P. 1222–1230.
107. Fikrig E., Feng W., Barthold S.W. et al. // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 5344–5351.
108. Liang F.T., Nelson F.K., Fikrig E. // *J. Exp. Med.* – 2002. – Vol. 196. – P. 275–280.
109. Stevenson B., Schwan T.G., Rosa P.A. // *Infect. Immunol.* – 1995. – Vol. 63. – P. 4535–4539.
110. Akin E., McHugh G.L., Flavell R.A. et al. // *Infect. Immunol.* – 1999. – Vol. 67. – P. 173–181.
111. Kalish R.A., Leong J.M., Steere A.C. // *Infect. Immunol.* – 1993. – Vol. 61. – P. 2774–2779.

112. Brown E.L., Wooten R.M., Johnson B.J. et al. // *J. Clin. Invest.* – Vol. 107. – P. 845–852.
113. Grab D.J., Givens C., Kennedy R. // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1407. – P. 135–145.
114. Probert W.S., Johnson B.J. // *Mol. Microbiol.* – 1998. – Vol. 30. – P. 1003–1015.
115. Fischer J.R., Parveen N., Magoun L., Leong J.M. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100. – № 12. – P. 7307–7312.
116. Kaneda K., Masuzawa T., Yasugami K. et al. // *Infect. Immunol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 3180–3185.
117. Zhang J.R., Norris S.L. // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 3689–3697.
118. Zhang J.R., Norris S.J. // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 3698–3704.
119. Liang F.T., Jacobs M.B., Philipp M.T. // *Infect. Immunol.* – 2001. – Vol. 69. – P. 1337–1343.
120. Sung S.Y., McDowell J.V., Marconi R.T. // *J. Bacteriol.* – 2001. – Vol. 183. – P. 5855–5861.
121. Stevenson B., El-Hage N., Hines M.A. et al. // *Infect. Immunol.* – 2002. – Vol. 70. – P. 491–497.
122. Metts M.S., McDowell J.V., Theisen M. et al. // *Infect. Immunol.* – 2003. – Vol. 71. – P. 3587–3596.
123. Brightbill H.D., Libraty D.H., Krutzik S.R. et al. // *Science.* – 1999. – Vol. 285. – P. 732–736.
124. Aliprantis A.O., Yaqng R.B., Mark M.R. // *Science.* – 1999. – Vol. 285. – P. 736–739.
125. Wooten R.M., Ma Y., Yoder R.A. et al. // *J. Immunol.* – 2002. – Vol. 168. – P. 348–355.
126. Infante-Duarte C., Horton H.F., Byrne M.C., Kamradi T. // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P. 6107–6115.
127. Chabaud M., Durand J.M., Buchs N. et al. // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 963–970.
128. Hengge U., Tnnapfel A., Tying S.K. et al. // *Lancet Infectious Diseases.* – 2003. – Vol. 3. – № 8. – P. 489–500.
129. Van Dam A.P. // *Vector Borne Zoonotic Diseases.* – 2002. – Vol. 2. – № 4. – P. 249–254.
130. Barthold S. // *Infect. Immunol.* – 1999. – Vol. 67. – P. 36–42.
131. Pfister H-W., Wilske B., Weber K. // *Lancet.* – 1994. – Vol. 343. – P. 1013–1016.
132. Widhe M., Ekerfelt C., Forsberg P. et al. // *Scand. J. Immunol.* – 1998. – Vol. 47. – № 6. – P. 575–581.
133. Diterich I., Rauter C., Kirschning C.J., Hartung T. // *Infect. Immunol.* – 2003. – Vol. 71. – P. 3979–3987.
134. McDowell J.V., Wolfgang J., Tran E. et al. // *Infect. Immunol.* – 2003. – Vol. 71. – № 6. – P. 3597–3602.
135. Hellwage J., Meri T., Heikkila T. et al. // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 8427–8435.
136. Van Dam A.P., Oei A., Jaspars R. et al. // *Infect. Immunol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 1228–1236.
137. Garcia R., Gusmani L., Murgia R. et al. // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 1408–1412.
138. Asbrink E., Hovmark A. // *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. Sect. B.* – 1985. – Vol. 93. – P. 161–163.
139. Hulinska D., Bartak P., Hercogova J. et al. // *Zbl. Bakt.* – 1994. – Vol. 280. – P. 348–349.
140. MacDonald A.B. // *Annals N.Y. Acad. Sci.* – 1988. – P. 468–470.
141. Gruntar I., Malovrh T., Murgia R. // *APMIS.* – 2001. – Vol. 109. – P. 383–388.
142. Brorson O., Brorson S. // *Infection.* – 1997. – Vol. 25. – P. 240–246.
143. Alban P.S., Nelson D.R. // *Microbiology.* – 2000. – Vol. 146., Pt.1. – P. 119–127.
144. Aberer E., Kersten A., Klade H. et al. // *American J. Dermatopathology.* – 1996. – Vol. 18. – P. 571–579.
145. Brorson O., Brorson S. // *APMIS.* – 1998. – Vol. 106. – P. 1131–1141.
146. Brorson O., Brorson S. // *Infection.* – 1998. – Vol. 26. – P. 144–150.
147. Mursic V.P., Wanner G., Reinhardt S. et al. // *Infection.* – 1996. – Vol. 24. – P. 218–226.
148. Kersten A., Poitschek C., Rauch S., Abere E. // *Antimicrob. Agents & Chemotherapy.* – 1995. – Vol. 39. – P. 1127–1133.
149. Barbour A.G., Fish D. // *Science.* – 1993. – Vol. 260. – P. 1610–1616.
150. Balmelli T., Piffaretti J.C. // *Res. Microbiol.* – 1995. – Vol. 146. – P. 329–340.
151. Van Dam A.P., Kuiper H., Vos K. et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 1993. – Vol. 17. – P. 708–717.
152. Ornstein K., Berglund J., Nilsson I. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2001. – Vol. 39. – P. 1294–1298.
153. Picken R.N., Strle F., Picken M.M. et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 1998. – Vol. 110. – P. 211–214.
154. Rusic-Sabljić E., Arnez M., Lotric-Furlan S. et al. // *J. Med. Microbiol.* – 2001. – Vol. 50. – P. 896–901.
155. Busch U., Hizo-Teufel C., Boehmer R. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol. 34. – P. 1072–1078.
156. Wang G., van Dam A.P., Dankert J. // *J. Clin. Microbiol. Rev.* – 1999. – Vol. 37. – P. 3025–3028.

157. Rusic-Sabljić E., Lotric-Furlan S., Maraspin V. et al. // *ARMIS*. – 2001. – Vol. 109. – P. 707–713.
158. Breitner-Ruddock S., Wurznner R. et al. // *Med. Microbiol. Immunol. (Berlin)*. – 1997. – Vol. 185. – P. 253–260.
159. Ciburn J., Barthold S.W., Leong J.M. // *Infect. Immunol.* – 1994. – Vol. 62. – P. 5559–5567.
160. Leong J.M., Wang H., Magoun L. et al. // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 994–999.
161. Wormser G.P., Nadelman R.B., Nowakowski J., Schwartz I. // *Med. Hypotheses*. – 2001. – Vol. 57. – P. 435–438.
162. Лобзин Ю.В., Козлов С.С., Усков А.Н. Патогенез и клинико-патогенетическая классификация иксодовых клещевых боррелиозов / / *Материалы научно-практической конференции “Клещевые боррелиозы”*. – Ижевск, 2002. – С. 185–189.
163. Лесняк О.М., Беликов Е.С. // *Терапевтический архив*. – 1995 – Т. 69. – № 3. – С. 49–51.
164. Воробьева Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. – Пермь, 1998. – 132с.
165. Dennis D.T. // *JAMA*. – 1991 – Vol. 266. – P. 1269–1270.
166. Steere A.C. // *New England J. Med.* – 1989. – Vol. 321. (9). – P. 586–596.
167. Steere A.C. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345 (2). – P. 115–125.
168. Marcus I., Steere A., Duray P. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1985. – Vol. 103. – P. 374–376.
169. Moss W.J., Dumler J.S. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2003. – Vol. 22. – P. 91–92.
170. Asbrink E., Olsson I., Novmark A. // *Zbl. Bakt. Hyg. A*. – 1986. – Vol. 263. – P. 229–236.
171. Schnarr S., Wahl A., Jurgens-Saathoff B. et al. // *Scand. J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 31. – P. 184–186.
172. Sibilja J., Jaulhac B., Limbach F.X. // *Rev. Med. Interne*. – 2002. – Vol. 23. – P. 378–385.
173. Haddad F.A., Nadelman R.B. // *Front Biosci*. – 2003. – Vol. 8. – P. 769–782.
174. Robinson T.T., Herman L., Birrer R.B. et al. // *Am. J. Emerg. Med.* – 1998. – Vol. 16. – № 3. – P. 265–269.
175. Gerber M.A., Zemel L.S., Shapiro E.D. // *Pediatrics*. – 1998. – Vol. 102. – P. 905 – 908.
176. Steere A.C., Dwyer E.D., Winchester R. // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 219–223.
177. Logigian E.L., Kaplan R.F., Steere A.C. // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 323. – P. 1438–1444.
178. Bujak D.I., Weinstein A., Dornbush R.L. // *J. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 23. – P. 1392–1397.
179. Halperin J.J. // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2002. – Vol. 2. – № 4. – P. 241–247.
180. Kaiser R. // *J. Neurol.* – 1998. – Vol. 245. – P. 247 – 255.
181. Oschmann P., Dorndorf W., Hornig C. et al. // *J. Neurol.* – 1998. – Vol. 245. – P. 262–272.
182. Gaudino E.A., Coyle P.K., Krupp L.B. // *Arch. Neurol.* – 1997. – Vol. 54. – P. 1372–1376.
183. Nadelman R.B., Herman E., Wormser G.P. // *Mt. Sinai. J. Med.* – 1997. – Vol. 64. – P. 409–412.
184. Wilske B. // *Intern. J. Med. Microbiol.* – 2002. – Vol. 291. – Suppl. № 33. – P. 314–319.
185. Tugwell P., Dennis D.T., Weinstein A. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 127. – P. 1109–1123.
186. Magnarelli L.A. // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 98. – P. 10–20.
187. Wilske B. // *Vector Borne Zoonotic Dis.* – 2003. – Vol. 3. – P. 215–227.
188. Van Dam A.P. // *Exp. Rev. Mol. Diagn.* – 2001. – Vol. 1. – P. 413–427.
189. Asbrink E., Hovmark A. // *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* – 1985. – Vol. 93. – P. 161–163.
190. Karlsson M., Hovind-Hougen K., Svenungsson B., Steirnstedt G. // *J. Clin. Microbiol.* – 1990. – Vol. 28. – P. 473–479.
191. Schwartz I., Wormser G.P., Schwartz J.J. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1992. – Vol. 30. – P. 3082–3088.
192. Lebech A.M. // *APMIS*. – 2002. – Suppl. 105. – P. 1–40.
193. Persing D.H., Telford III S.R., Rys P.N. et al. // *Science*. – 1990. – Vol. 249. – P. 1420–1423.
194. Brunet I.R., Spielman A., Telford III S.R. // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1995. – Vol. 53. – P. 300–302.
195. Goodman J.I., Bradley J.F., Ross A.E. et al. // *Am. J. Med.* – 1995. – Vol. 99. – P. 6–12.
196. Lebech A.M., Hansen K. // *J. Clin. Microbiol.* – 1992. – Vol. 30. – P. 1646–1653.
197. Nocton J.J., Dressler F., Rutledge B.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330. – P. 229–234.
198. Bradley J.F., Johnson R.C., Goodman J.L. // *Ann. Intern. Med.* – 1994. – Vol. 120. – P. 487–489.
199. Misonne M.C., Hoet P.P. // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36. – P. 269 – 272.
200. Probert W.S., Alsup K.M., LeFebvre R.B. // *Infect. Immunol.* – 1995. – Vol. 63. – P. 1933–1939.
201. Picken R.N. // *J. Clin. Microbiol.* – 1992. – Vol. 30. – P. 99–114.

202. Schwaiger M., Peter O., Cassinotti P. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2001. – Vol. 7. – P. 461–469.
203. Rauter C., Oehme R., Diterich I. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 36–43.
204. Brown S.I., Hansen S.L., Langone J.J. // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282. – P. 62–66.
205. Aguero-Rosenfeld M.E., Nowakowski J., Bittker S. et al. // *J. Clin. Microbiol.* 1996. – Vol. 34. – P. 1–9.
206. Hofmann H. // *Infection.* – 1996. – Vol. 24. – P. 470–472.
207. Aguero-Rosenfeld M.E. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – Vol. 31. – P. 3090–3095.
208. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the Second national Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep.* – 1995. – Vol. 44. – P. 590–591.
209. Коренберг Э.И., Николенко В.В., Воробьева Н.Н. и др. // *Медицинская паразитология.* – 2000. – № 3. – С. 9–16.
210. Johnson B.J., Robbins K.E. et al. // *J. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 174. – P. 346–353.
211. Craven R.B., Quan T.J., Bailey R.E. et al. // *Emerg. Infect.* – 1996. – Vol. 2. – P. 136–140.
212. Goosens H.A.T., van den Bogaard A.E., Nohlmans M.K.E. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 18. – P. 551–560.
213. Rauer S., Spohn N., Rasiah C. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36. – P. 857–861.
214. Mathiesen M. J., Christiansen M., Hansen K. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36. – P. 3474–3479.
215. Magnarelli L.A., Fikrig E., Padula S.J. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol. 34. – P. 237–240.
216. Heikkila T., Seppala I., Saxen H. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 453–460.
217. Panelius J., Landenne P., Heikkila T. et al. // *Med. Microbiol.* – 2002. – Vol. 51. – P. 731 – 739.
218. Hauser U., Wilske B. // *Med. Microbiol. Immunol. (Berlin).* – 1997. – Vol. 186. – S. 145–151.
219. Манзенюк И.Н., Воробьева М.С., Арумова Е.А. и др. // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2004 (в печати).
220. Манзенюк И.Н., Воробьева М.С., Арумова Е.А. и др. // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2004 (в печати).
221. Манзенюк И.Н., Воробьева М.С., Козаренко А.А., Андрейчук Ю.В. // *Антибиотики и химиотерапия.* – 2004 (в печати).
222. Dressler F., Whelan J.A., Reinhart B.N., Steere A.C. // *J. Infect. Dis.* – 1993. – Vol. 167. – P. 392–400.
223. Norman G.L., Antig J.M., Bigaignon G. and Hogrefe W.R. // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol. 34. – P. 1732–1738.
224. Wilske B., Busch U., Fingerle V. et al. // *Infection.* – 1996. – Vol. 24. – P. 208–212.
225. Ledue N.B., Collins M.F., Craig W.Y. // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – Vol. 34. – P. 2343–2350.
226. Hauser U., Krahl H. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1998. – Vol. 36. – P. 427–436.
227. Heikkila T., Seppala I., Saxen H. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 453–460.
228. Engstrom S.M., Shoop E., Johnson R.C. // *J. Infect. Dis.* – Vol. 167. – P. 392–400.
229. Hauser U., Lehnert G., Lobentatanzer R., Wilske B. // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – Vol. 35. – P. 1433–1444.
230. Honegr K., Havlasova J., Gebousky P. et al. // *Epidemiol. Mikrobiol. Immunol.* – 2001. – Vol. 50. – P. 147–156.
231. Kaiser R., Lucking CH. // *J. Neurol. Sci.* – 1993. – Vol. 118. – P. 64–72.
232. Heikkila T., Huppertz H.I., Seppala I. et al. // *J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 187. – № 12. – P. 1888–1894.
233. Guy E.C., Robertson J.N., Cimmino M. et al. // *Zentral. Bacteriol.* – 1998. – Vol. 287. – P. 241–247.
234. Gustafson R., Svenungsson B., Gardulf A. et al. // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1990. – Vol. 22. – P. 297–306.
235. Steere A.C., Sikand V.C., Meurice F. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 209–215.
236. Масыго А.В. Некоторые ошибки при постановке ИФА. – Кольцово, 2000. – 32 с.
237. Magnarelli L.A., Miller J.N., Anderson G.F., Riviere G.R. // *J. Clin. Microbiol.* – 1990. – Vol. 28. – P. 1276–1279.
238. Kaiser R. // *Zentral. Bacteriol.* – 1995. – Vol. 282. – P. 303–314.
239. Hunfeld K-P., Kraiczy P., Kekoukh E. et al. // *Review. Int. J. Med. Microbiol.* – 2002. – Vol. 291. – Suppl. 33. – S. 125–137.
240. Baradaran-Dilmaghani R., Stanek G. // *Infection.* – 1996. – Vol. 24. – P. 60–63.
241. Hunfeld K.P., Wichelhaus T.A., Rodel R. et al. // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2004. – Vol. 48. – P. 344–347.
242. Levin J.M., Nelson J.A., Segreti J. et al. // *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 1993. – Vol. 37. – P. 1444–1446.
243. Hunfeld K.P., Kraiczy P., Wichelhaus T.A. et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 19. – P. 27–32.
244. Hunfeld K.P., Rodel R., Wichelhaus T.A. // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2003. – Vol. 21. – P. 313–318.

245. Wormser G.P., Nadelman R.B., Dattwyler R.J. et al. // *Clin. Infect Dis.* – 2000. – Vol. 31. – Suppl. 1. – P. 1–14.
246. Hudson B.J., Stewart M., Lennox V.A. et al. // *Med. J. Aust.* – 1998. – Vol. 168. – P. 500–502.
247. Nadelman R.W., Nowakowski J., Fish D. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 79–84.
248. Johnson R.C., Kodner C., Russell M. // *Infect. Immunol.* – 1986. – Vol. 54. – P. 897–898.
249. Kamradt T. // *Arthritis Res.* – 2002. – Vol. 4. – P. 20–29.
250. Sadziene A.P., Thompson P.A., Barbour A.G. // *J. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 173. – P. 1184–1193.
251. Sigal L.H., Zahradnik J.M., Lavin P. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339. – P. 216–222.
252. Simon M.M., Gern L., Hauser P. et al. // *Eur. J. Immunol.* – 1996. – Vol. 26. – P. 2831–2840.
253. Preac-Mursic V., Wilske B., Patsouris E. et al. // *Infection.* – 1992. – Vol. 20. – P. 342–349.
254. Fikrig E., Barthold S.W., Marcantonio N. et al. // *Infect. Immunol.* – 1992. – Vol. 60. – P. 657–661.
255. Fikrig E., Barthold S.W., Kantor F.S., Flavell R.A. // *Science.* – 1990. – Vol. 250. – P. 553–556.
256. Fikrig E., Telford S., Barthold S.W. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1992. – Vol. 89. – P. 5418–5421.
257. de Siva A.M., Zeidner N.S., Zhang Y. et al. // *Infect. Immunol.* – 1999. – Vol. 67. – P. 30–35.
258. Sikand V.K., Halsey N., Krause P.J. et al. // *Pediatrics.* – 2001. – Vol. 108. – P. 123–128.
259. Exner M. // *Expert. Opin. Biol. Ther.* – 2001. – Vol. 1. – P. 783–793.
260. Wilske B., Busch U., Eiffert H. et al. // *Med. Microbiol. Immunol. (Berlin).* – 1996. – Vol. 184. – S. 195–201.
261. Wilske B., Preac-Mursic V., Gobel U.B. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1993. – Vol. 31. – P. 340–350.
262. Wilske B., Busch U. et al. // *Infection.* – 1996. – Vol. 24. – P. 208–212.
263. Lovrich S.D., Callister S.M., Du Chateau B.K. et al. // *Infect. Immunol.* – 1995. – Vol. 63. – P. 2113–2119.
264. Gern L., Hu C.M., Voet P. et al. // *Vaccine.* – 1997. – Vol. 15. – P. 1551–1557.
265. Cassatt D.R., Patel N.K., Ulbrandt N.D., Hanson M.S. // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 5379–5387.
266. Hanson M.S., Cassatt D.R., Guo B.P. et al. // *Infect. Immunol.* – 1998. – Vol. 66. – P. 2143–2153.
267. Zhong W., Stehle T., Museteanu C. et al. // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 12533–12538.
268. Wilske B., Jauris-Heipke S., Lobentanzer R. et al. // *J. Clin. Microbiol.* – 1995. – Vol. 33. – P. 103–109.
269. Bockenstedt L.K., Hodzic E., Feng S. et al. // *Infect. Immunol.* – 1997. – Vol. 65. – P. 4661–4667.
270. Fikrig E., Barthold S.W., Sun W. et al. // *Immunity.* – 1997. – Vol. 6. – P. 531–539.
271. Chu H.J., Chavez Lg.Jr., Blumer B.M. et al. // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* – 1992. – Vol. 201. – P. 403–411.
272. Thanassi W.T., Schoen R.T. // *Annals Internal. Medicine.* – 2000. – Vol. 132. – P. 661–668.
273. Luft B.J., Dunn J.J., Lawson C.L. // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 185 (Suppl. 1). – S. 46–51.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
ВОЗБУДИТЕЛИ БОРРЕЛИОЗА И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКА.....	5
Эпидемиология.....	6
Переносчики боррелий.....	7
Клещевые микст-инфекции.....	8
Морфофизиологическая и биохимическая характеристика.....	9
Молекулярно-биологическая характеристика.....	11
ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ.....	21
Регуляция экспрессии генов боррелий в клещах.....	21
Регуляция экспрессии генов боррелий в организме млекопитающих.....	22
Персистенция боррелий.....	25
КЛИНИКА КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ.....	26
Классификация клещевых боррелиозов.....	27
Клиническая картина Лайм-боррелиоза.....	28
Проявления клещевых микст-инфекций.....	33
ДИАГНОСТИКА КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ.....	34
Диагностические методы, направленные на прямую детекцию возбудителя.....	35
Серологические методы диагностики клещевых боррелиозов.....	38
Методология серодиагностических исследований.....	41
Сравнительные серологические испытания различных иммуноферментных тест-систем в ГИСК им. Л.А. Тарасевича.....	43
Подтверждающие тесты.....	55

Рациональная (двухшаговая) схема серологической диагностики боррелиоза.....	57
Причины получения ошибочных результатов.....	59
Альтернативные методы.....	60
ЛЕЧЕНИЕ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ.....	61
Схемы лечения.....	64
Вакцинопрофилактика.....	66
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	70
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	71

Закрытое акционерное общество «Вектор-Бест»

Федеральные лицензии
№ 15/0033-Л/02, № 99-04-000086

на производство, хранение и реализацию лекарственных средств

КРУПНЕЙШИЙ В РОССИИ ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ИММУНОФЕРМЕНТНЫХ ДИАГНОСТИКУМОВ

ВИЧ-инфекция; вирусные гепатиты А, В, С, D, Е и G; ККГЛ; клещевой энцефалит; токсоплазмоз; ЦМВ-инфекция; герпесная инфекция; лихорадка Западного Нила; сифилис; хламидиоз; трихомониаз; туберкулез; краснуха; корь; токсокароз; эхинококкоз; трихинеллез; описторхоз; лямблиоз; кандидоз; хеликобактериоз; гонорея; гарднереллез; микоплазмоз; уреоплазмоз; боррелиоз; аспергиллез; цитокины; аутоиммунные и системные заболевания; гормоны щитовидной железы; беременность и её мониторинг; опухолевые маркёры; гуморальный иммунный статус

НАБОРОВ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ БИОХИМИИ

глюкоза, холестерин, мочеви́на, мочева́я кислота, креатинин, общий белок, белок в моче, альбумин, билирубин, кислая и щелочная фосфатазы, АЛТ, АСТ, ЛДГ, железо, α -амилаза, кальций, хлориды, фосфор, триглицериды, гемоглобин гемихромным методом

Качество и точность для Вашей лаборатории!

Наш адрес: ЗАО «Вектор-Бест», 630117, г. Новосибирск, а/н 492
Тел.: (383) 33-23-710, 33-23-758, 33-23-634
Факс: (383) 33-26-749, 33-26-752
E-mail: vbmarket@vector-best.ru
Internet: <http://www.vector-best.ru>

Московское представительство
«Вектор-Бест-Европа»

Тел.: (495) 234-03-37 (многоканальный)
(800) 200-28-23 (бесплатный международный)
E-mail: vbeuro@comail.ru

Санкт-Петербургское представительство
«Вектор-Бест-Балтика»

Тел./факс: (812) 336-30-01 (многоканальный)
E-mail: vbbalt@vbest.ru

Ростовское представительство
«Вектор-Бест-Юг»

Тел./факс: (8632) 951-319
E-mail: vectorbest@aanet.ru

Екатеринбургское представительство
«Вектор-Бест-Урал»

Тел./факс: (343) 372-90-60
E-mail: vbural@scatisp.ru

Уфимское представительство
«Вектор-Бест-Агидель»

Тел./факс: (347) 264-18-14
E-mail: vbestagidel@ufacom.ru

Хабаровское представительство
«Вектор-Бест-Амур»

Тел./факс: (4212) 335-946
E-mail: vbamur@vb.khv.ru

Нижегородское представительство
«Вектор-Бест-Волга»

Тел./факс: (8312) 723-547
E-mail: vbvolga@rol.ru

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Пособие для врачей

**Игорь Николаевич Манзенюк
Ольга Юрьевна Манзенюк**

**Клещевые боррелиозы
(болезнь Лайма)**

Редактор
Верстка

*В.И. Офицеров
Н.А. Вяткина*

Отпечатано в типографии ЗАО «Вектор-Бест»
630559, Новосибирская область, п. Кольцово, а/я 121
Подписано в печать 24.01.2005.
Формат 60×84¹/₁₆. Гарнитура Century SchoolBook.
Бумага офсетная. Усл. печ. л. 5,3.
Тираж 1000 экз. Заказ № 7
