

52. Xia Y., Choi H.K., Lee K. Recent advances in hypoxia-inducible factor (HIF)-1 inhibitors // *Eur J Med Chem.* 2012; 49: 24–40.
53. Foot N.J., Gembus K.M., Mackenzie K., Kumar S. Ndfip2 is a potential regulator of the iron transporter DMT1 in the liver // *Scientific Rep.* 2016; 6: 24045.
54. Wegmüller R., Bah A., Kendall L., Goheen M.M., Mulwa S., Cerami C. et al. Efficacy and safety of hepcidin-based screen-and-treat approaches using two different doses versus a standard universal approach of iron supplementation in young children in rural Gambia: a double-blind randomised controlled trial // *BMC Pediatr.* 2016; 16(1): 149.
55. Yoon S.H., Kim D.S., Yu S.T., Shin S.R., Choi du Y. The usefulness of soluble transferrin receptor in the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in children // *Korean J Pediatr.* 2015; 58(1): 15–9.
56. Turgeon O'Brien H., Blanchet R., Gagné D., Lauzière J., Vézina C. Using soluble transferrin receptor and taking inflammation into account when defining serum ferritin cutoffs improved the diagnosis of iron deficiency in a group of Canadian preschool Inuit children from Nunavik // *Anemia.* 2016; 2016: 6430214.
57. Carpenter K.L., Li W., Wei H., Wu B., Xiao X., Liu C. et al. Magnetic susceptibility of brain iron is associated with childhood spatial IQ // *Neuroimage.* 2016; 132: 167–74.
58. Zhu Y.N., He B.T., Jing J., Ma J., Li X.H., Yang W.H., Jin Y., Chen Y.J. Hepcidin and iron metabolism associated with cardiometabolic risk factors in children: A case-control study // *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26(6): 525–33.
59. Nairz M., Theurl I., Wolf D., Weiss G. Iron deficiency or anemia of inflammation?: Differential diagnosis and mechanisms of anemia of inflammation // *Wien Med Wochenschr.* 2016; Aug 24. [Epub ahead of print]
60. Zarychanski R., Houston D.S. Anemia of chronic disease: a harmful disorder or an adaptive, beneficial response? // *CMAJ.* 2008; 179(4): 333–7.

Современное состояние проблемы иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма) у детей

Н. Н. ЗВЕРЕВА¹, А. К. ШАКАРЯН^{1–2}, Р. Ф. САЙФУЛЛИН³, А. Л. РОССИНА¹, А. Ю. РТИЩЕВ¹, И. Х. БЕЛЯЛЕДИНОВА³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва,

² Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН,

³ Инфекционная клиническая больница №1, Москва, Российская Федерация

Обзор литературы посвящен проблеме иксодового клещевого боррелиоза (болезни Лайма). Анализируются современные сведения об этиологии, эпидемиологии, клиническом течении, терапии и прогнозе заболевания у детей. Рассмотрены современные возможности диагностики иксодового клещевого боррелиоза.

Ключевые слова: клещи, боррелиоз, болезнь Лайма, дети, эритема

Current State of Tick-borne Borreliosis (Lyme Disease) in Children

N. N. Zvereva¹, A. K. Shakaryan^{1–2}, R. F. Sayfullin³, A. L. Rossina¹, A. Yu. Rtishchev¹, I. Kh. Belyaletdinova³

¹ Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

² Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products named after M.P. Chumakov, Moscow, Russian Federation,

³ Infectious Clinical Hospital №1, Moscow, Russian Federation

Literature review describes the problem of Tick-borne Borreliosis (Lyme Disease). The review analyzes modern date on etiology, epidemiology, clinical course, treatment and prognosis of disease in children. The modern capabilities of diagnosis are discussed.

Keywords: ticks, borreliosis, Lyme disease, children, erythema

Контактная информация: Зверева Надежда Николаевна — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; 7(903)182-13-73; zvereva_nadezhda@mail.ru

Zvereva Nadezhda — PhD, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children of the Pediatric Faculty, Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov; 117997, Moscow, Ostrovityanova, 1; 7 (903) 182-13-73; Zvereva_nadezhda@mail.ru

УДК 616.98:576.895.42

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) сохраняет свою актуальность, так как вариabельность клиники и недостаточная информированность населения и врачей могут приводить к поздней диагностике заболевания и развитию хронических форм [1–4].

В настоящее время, по данным литературы, известно более 13 генотипов комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, из них патогенными для человека считаются *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. spielmani*, *B. lusitanae*, *B. miyamotoi*, *B. mayonii* [1–3, 5–8]. Генотипы *B. b. sensu lato* имеют поверхностные белки: OspA, OspB, OspC, OspD, OspE, OspF, OspG, при этом

наибольшая вариabельность обнаруживается у *B. garinii* (по OspC — 13 вариантов, по OspA — 7) и *B. afzelii* (по OspC — 8, по OspA — 2). Поверхностные белки определяют видовую принадлежность и являются основными иммуногенами. Установлены и другие антигены боррелий: р83/100, р73, Oms66 (р66), HSP60 (р60), р58, флагеллин (р41), BmpA (р39), р30, р21, р18, Osp17, VlsE [2, 9, 10].

Переносчиками ИКБ являются клещи рода *Ixodes*. В евроазиатской части распространены два вида иксодовых клещей: таежный (*I. persulcatus*) и лесной (*I. ricinus*). В Северной Америке: *I. dammini*, *I. scapularis* и *I. pacificus*. Зараженность клещей боррелиями в мире, по разным ис-

точникам, колеблется от 5–10% до 80–90% в эндемичных очагах [1, 2, 4, 9–13]. Характерна спорадичность и весенне-летняя сезонность заболевания, обусловленная периодом активности клещей. Случаи ИКБ регистрируются с апреля, с пиком заболеваемости на Европейской территории в мае. Из-за наличия у *I. ricinus* дополнительного периода активности в сентябре и октябре случаи ИКБ возникают также поздним летом и осенью [1–3, 9].

В Российской Федерации заболеваемость ИКБ в 2016 году, по сравнению с 2015 годом, сократилась на 17,2% и составила 4,18 случаев на 100 тыс. населения (6103 случая), из них у детей — 2,4 случая на 100 тыс. (675 случаев) [14].

Заражение человека происходит трансмиссивным путем при инокуляции возбудителя со слюной, возможен трансплацентарный путь. Остается неясной вероятность алиментарного пути передачи инфекции. От больного к здоровому человеку инфекция не передается. Наползание клещей происходит во время посещения леса, а также в лесопарках внутри городской черты. Клещи могут быть вынесены за пределы ареала обитания на одежде, домашних питомцах, букетах цветов. Присасывание клеща происходит чаще всего в местах с тонкой кожей и обильным кровоснабжением. Вероятность развития инфекции тем выше, чем дольше длится присасывание клеща, так на 3-й день питания риск заражения приближается к 100% [1, 2, 3, 9, 10, 15].

Среди заболевших ИКБ преобладают горожане: от 61 до 83%. По данным Ижевских исследователей, среди 3 904 заболевших ИКБ мужчины составили 58,6%, женщины — 41,4%. В возрастной структуре заболевших ИКБ 22,6% случаев приходится на возрастную группу 51–60 лет, 21,4% — на группу 41–50 лет, 19,2% — на детей до 17 лет и 18,5% — на лиц старше 60 лет. Среди детей ИКБ наиболее часто (75–80%) болеют дети от 3–4 до 10–12 лет, реже — дети первых лет жизни. Согласно данным иностранных исследователей, в странах Европы и Северной Америки чаще болеют ИКБ дети до 14 лет и взрослые старше 60 [9, 11, 13, 16].

В Европе и США используется классификация E. Asbrink 1988 г., включающая раннюю и позднюю стадию ИКБ. Данная классификация была модифицирована Н.Н. Воробьевой в 1998 г., предложено выделять в течение заболевания периоды: ранний, поздний и резидуальный. Ранний период соответствует локальной и диссеминированной стадиям инфекции, поздний — персистирующей (хронической). Клинические формы: манифестная (с мигрирующей эритемой или без эритемы) и латентная (субклиническая). Также используется классификация Ю.В. Лобзина и соавт. (1996), приведенная ниже.

Формы болезни: латентная, манифестная.

1. По течению: острое, подострое, хроническое.
2. По клиническим признакам: острое и подострое течение (эритемная форма, безэритемная форма), хроническое течение (непрерывное, рецидивирующее).
3. По тяжести: тяжелая, средней тяжести, легкая [2].

Клинические проявления ИКБ

В ряде работ были получены сведения, что *B. Miyamotoi* вызывает заболевание, сходное с безэритемной формой ИКБ, но протекающее с гораздо более выраженными интоксикационным, лихорадочным и ката-

ральным синдромами, элевацией трансаминаз, лейко-, тромбоцитопениями. Авторы этих работ рекомендуют выделять заболевание, вызванное *B. Miyamotoi* отдельно от классического ИКБ, вызываемого группой *B. b. sensu lato* [5, 8, 17–19].

У детей относительно частым местом присасывания клеща является волосистая часть головы (65–70%). Средняя длительность инкубационного периода практически не отличается от взрослых и составляет примерно 10–12 дней. Мальчики болеют сравнительно чаще девочек [2, 13, 20].

Типичная клиническая картина локальной стадии ИКБ у детей представляет собой сочетание мигрирующей эритемы, гриппоподобного синдрома и регионарной лимфаденопатии. Гриппоподобный синдром наблюдается у 60–70% детей и более выражен, чем у взрослых [2, 13, 20].

Лихорадка при ИКБ у детей встречается чаще, чем у взрослых, и длится около 3 дней. В 70% случаев отмечается субфебрильная температура тела. Повышение температуры тела до фебрильных цифр может сопровождаться рвотой и диареей [2, 20]. Эритема у детей при ИКБ появляется в 70–80% случаев, а по данным новосибирских авторов — в 98,2%. Чаще всего эритема появляется на 11 день от присасывания клеща, размеры эритемы варьируют от 1,5 до 20 см [13, 20]. Увеличение регионарных лимфоузлов встречается более чем в 30% случаев ИКБ [2, 13, 21]. В ряде случаев в начале болезни могут возникать мигрирующие артралгии, герпетические высыпания, менингизм. Органные поражения в остром периоде заболевания наблюдаются в 1/3 случаев, возникают раньше, чем у взрослых, в среднем, на 7–10 сутки. Развитие хронической патологии наблюдается в 15–20% случаев, чаще у детей старше 7 лет. Так, у подростков хронизация процесса отмечалась в 43% случаев, в то время как у детей младшего возраста только в 15% [2, 3, 13, 20, 21].

Поражение сердца с симптомами кардиопатии (сердцебиения с болезненными ощущениями, чувство сдавления в груди, головокружение, одышка) может развиваться у 5–10% детей, при этом выявляются ЭКГ-признаки нарушения проводимости, расширение границ сердца, приглушенность сердечных тонов, систолический шум, снижение артериального давления [3, 11, 20, 21].

При вовлечении в патологический процесс нервной системы при ИКБ у детей характерно поражение тройничного и лицевого нервов, встречающееся от 5–10% до 55% случаев ИКБ. Парезу лицевых мышц предшествуют парестезии, болезненность в заушной области, боли в триггерных зонах на орбите, герпетические высыпания на коже, катаральный конъюнктивит. У 5–27% с острым течением ИКБ наблюдается вовлечение в патологический процесс мозговых оболочек с развитием серозного менингита. Моно- и полинейропатии краниальных и периферических нервов, менингит, менингоорадикулоневрит (синдром Баннварта), миелополيراдикулоневрит, радикулопатии составляют 70–75% среди других неврологических синдромов. Редко встречаются острый миелит, острый гемипарез, атаксия. У маленьких детей при поражении нервной системы могут наблюдаться неспецифические симптомы, такие как потеря аппетита, тошнота [2, 3, 11, 13, 20, 22, 23].

Поражение опорно-двигательного аппарата может встретиться на любой стадии заболевания с частотой от 8 до 38% всех случаев ИКБ. Клинические симптомы нарушения

опорно-двигательного аппарата проявляются у детей при остром и подостром течении боррелиоза с развитием миалгий (65%), артралгий (25%), артритов (8,5%) [20, 21].

Возможно установление клинического диагноза на основании факта присасывания клеща или прибытия из неблагополучной территории, пребывания в лесной зоне эндемичного района, наличия первичного аффекта, мигрирующей эритемы и/или интоксикационного синдрома в течение месяца после присасывания клеща [2, 4]. Однако достоверным клинический диагноз может считаться лишь при наличии мигрирующей эритемы, при этой форме ИКБ не требует серологического подтверждения [1, 6, 16, 24].

Проблемной является диагностика нейроборрелиоза. Европейской Федерацией Неврологических Обществ (EFNS) разработаны следующие критерии диагноза «Нейроборрелиоз» [22]: наличие неврологической симптоматики, наличие плеоцитоза в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), наличие интратекальных иммуноглобулинов к *B. burgdorferi*. При наличии 2-х из 3-х вышеперечисленных признаков возможен нейроборрелиоз.

Исследователями из Швеции (Skogman et al.) был предложен клинический тест для оценки вероятности нейроборрелиоза у детей — NeBoP score, обладающий высокой диагностической мощностью (90%) и полезный для принятия решения о ранней антибактериальной терапии [23].

Лабораторная диагностика ИКБ

Культуральный метод применяют в основном для подтверждения диагноза ИКБ у больных с поражениями кожи. Из кожных биоптатов, взятых в области мигрирующей эритемы, примерно в 60% случаев удается изолировать боррелий, при хроническом атрофическом акродерматите в 80–90%. Процент положительных результатов ниже при использовании крови (1%–3%), ликвора (15%–20%) или внутрисуставной жидкости (20–25%). В целом, культуральный метод достаточно сложен и имеет низкую чувствительность [1, 2, 4, 8, 20].

Серологическая диагностика должна проводиться согласно двухступенчатому критерию, разработанным Centers for Disease Control and Prevention (CDC) и принятым на Второй национальной конференции по серологической диагностике болезни Лайма [25]. Данный подход состоит в применении иммуноферментного анализа (ИФА), обладающего большей чувствительностью на первом этапе, и, если результат положительный, подтверждении методом иммуноблота, обладающего большей специфичностью. По рекомендациям, действующим в США для подтверждения диагноза должны быть выявлены иммуноглобулины класса М (IgM) как минимум к 2-м антигенам из 3, а иммуноглобулины класса G (IgG) как минимум к 5 из 10 [7, 16]. IgM появляются первыми, на 2–4 неделе после начала инфекции, при этом пик продукции антител приходится на 3–6 неделю (по некоторым данным на 8–10 неделю), с последующим медленным снижением [2, 9, 13, 16]. IgG появляются постепенно после 4–6 недели заболевания. Пик продукции IgG приходится на 4–6 месяц после начала заболевания. Гуморальный иммунный ответ может быть представлен антителами более чем к двадцати антигенам *B. burgdorferi* [2, 9, 13, 16]. Чувствительность определения антител на первых неделях составляет примерно 50%, с увеличением до 90% в процессе течения заболевания [7, 9]. В ЦСЖ могут

выявляться специфические интратекальные IgG и IgM [16]. При нейроборрелиозе в 80% случаев они определяются через 2 недели после присасывания, в 100% случаев — после 7 недель [2]. Важным методом диагностики является определение индекса интратекального синтеза антител (antibody index, AI), что представляет собой соотношение концентрации антител в плазме/ЦСЖ. Метод обладает высокой чувствительностью, особенно у детей, но ввиду низкой специфичности должен оцениваться в совокупности с другими параметрами [22].

В работах J.A. Branda было показано, что использование в качестве критерия положительного результата обнаружения IgG к VlsE методом иммуноблота вместо критериев CDC способно увеличить чувствительность теста на ранних стадиях ИКБ [8, 26, 27]. Также был разработан тест, где антигенной детерминантой выступает *PerC10* — инвариантный фрагмент антигена *OspC*, который так же может быть использован для ранней диагностики ИКБ [8].

В России зарегистрирован способ серологического определения антител к боррелиям методом иммуночипа (Патент RU 133313 U1, регистрационное удостоверение Росздравнадзора РФ № ФСР 2012/13999 от 29.10.2012 г. «Иммуночипборрелиоз») и проведены работы по использованию его в клинической практике. В итоге в сравнении с методом ИФА иммуночип показал более высокие чувствительность и специфичность. Результаты, полученные при использовании иммуночипа, коррелируют с данными при диагностике методом иммуноблота, что говорит о возможности использования данного метода в рутинной серодиагностике ИКБ [28].

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) используется для определения зараженности боррелиями клещей, однако для рутинной диагностики специфичность метода недостаточна. При раннем нейроборрелиозе чувствительность ПЦР-исследования ЦСЖ составляет примерно 40%, в то время как при позднем нейроборрелиозе — 25% [2, 9, 22, 29]. В биоптатах кожи (больных с МЭ или акродерматитами) или синовиальной жидкости (больных с Лайм-артритами) ДНК выявляется в 50–75%, чувствительность выше при исследовании синовиальной жидкости. ПЦР-исследование может быть полезно для выявления недавно открытых генотипов — *B. miyamotoi* и *B. mayonii* [2, 7–9].

В настоящее время появляются новые методы диагностики ИКБ: определение CXCL13 в ЦСЖ, enzyme-linked immunospot assay (ELISPOT), тест трансформации лимфоцитов (LTT, LTT-MELISA), определение антигенов в моче, популяции CD57+/CD3- клеток в крови, выявление I-форм боррелий. Однако диагностическая ценность этих методов исследована недостаточно, и они не могут быть рекомендованы для рутинной лабораторной диагностики [7, 8, 22, 29–31].

Изменения в периферической крови при ИКБ неспецифичны. Возможны умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, нормоцитоз, эозинофилия, ускорение СОЭ [1–3]. В биохимическом анализе возможно повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинкиназы. Наличие лабораторных показателей активности воспаления не характерно для детей с ИКБ [2, 21].

В ЦСЖ при неврологических проявлениях заболевания может определяться невысокий лимфоцитарный плеоцитоз в пределах 50–400 × 10⁶/л, нормальная или по-

вышенная концентрация белка (до 0,15–0,5 г/л), повышение концентрации глюкозы (выше 0,75 г/л), снижение концентрации хлоридов. Санация ликвора происходит обычно на 3 неделе от начала менингита [1, 3, 4, 9, 16, 20].

Лечение ИКБ

Для этиотропного лечения ИКБ используют антибиотики четырех фармакологических групп: пенициллины, тетрациклины (у детей старше 8 лет), цефалоспорины (3 и 4 поколений) и макролиды. Наблюдается устойчивость боррелий к аминогликозидам, фторхинолонам, сульфаниламидам, триметоприму [2, 8, 32].

На данный момент существует множество рекомендаций различных обществ и ассоциаций, с различными режимами антибактериальной терапии у детей, из которых ведущими в европейском регионе являются «Рекомендации по лечению ИКБ Европейского совета по Болезни Лайма (EUCALB)», изданные в 2010 г., и Рекомендации 16-й согласительной конференции по антиинфекционной терапии «Лайм-боррелиоз: диагностика, лечение и профилактика», 2006 г., находящиеся в свободном доступе [32]. И если выбор препаратов не вызывает сомнений, то длительность и режим дозирования является предметом дискуссий. В частности, в противовес Российским, Европейским и Американским рекомендациям, где сроки лечения и режимы дозирования во многом схожи, общества International Lyme and Associate Diseases Society (ILADS) и Deutschen Borreliose-Gesellschaft (DBG) рекомендуют значительное увеличение срока лечения (месяцы) и дозировок антибактериальных препаратов, мотивируя это сохранением у части пациентов симптомов после лечения [33]. Однако нет данных о том, что такие «усиленные» режимы терапии эффективны. Проведенные исследования первого уровня доказательности не выявили различий в исходах при различных режимах длительности и дозирования [22]. Кроме того, сравнение Доксциклаина (пероральное введение) и Цефтриаксона (внутривенное введение), применяемого 14-дневным курсом, не выявило разницы в эффективности лечения [8].

Лечение нейроборрелиоза у детей, согласно рекомендациям Европейской Федерации Неврологических Обществ (EFNS), проводится по следующим схемам [22]: при поражении менингеальных оболочек, черепно-мозговых нервов, корешков или периферических нервов: Доксциклин (детям старше 8 лет) per os по 100 мг x 2 раза в день 14 дней или Цефтриаксон внутривенно 1 г x 2 раза в день 14 дней; при поражении центральной нервной системы (энцефалит, миелит, васкулиты сосудов головного мозга): Цефтриаксон внутривенно 1 г x 2 раза в день 14 дней.

Течение болезни доброкачественное, летальные исходы редки, прогноз благоприятный. Иммуитет при ИКБ нестерильный, возможно повторное заражение через 5–7 лет. После перенесенного ИКБ могут сохраняться астеновегетативные реакции в виде нарушения сна, гипервозбудимости, эмоциональной лабильности [3, 4]. Данное состояние охарактеризовано как «Post-Lyme-Disease syndromes» (PLDS) и по Американским и Европейским рекомендациям (за исключением сообществ ILADS и DBG), не требует лечения, если ранее была проведена адекватная антибактериальная терапия [33, 34].

Профилактика ИКБ

Неспецифическая профилактика включает меры защиты от присасывания клеща. Химиопрофилактику после присасывания проводят Доксциклином, препаратами Амоксицилина [32]. Время до начала приема антибиотика должно составлять не более 72 часов после удаления клеща [13, 34]. Однако существуют работы, в которых превентивное лечение не рекомендуют, т.к. менее 5% подтвержденных присасываний клеща приводят к развитию инфекционного процесса [9]. В работе Briciu V.T. и соавт., при катamnестическом наблюдении пациентов с присасыванием иксодовых клещей выявлены случаи сероконверсии без развития ИКБ в случаях присасывания не зараженных (по данным ПЦР-исследования) клещей. Известны так же случаи развития ИКБ при присасывании незараженных клещей. Эти данные требуют дальнейших исследований в области профилактики ИКБ [35].

Вакцина от ИКБ «LYMErix» была разработана «Glaxo Smith Kline» (Великобритания), лицензирована FDA в 1999 г., и содержала в себе рекомбинантный OspA антиген и гидроксид алюминия в качестве адьюванта. В это же время была разработана схожая OspA-вакцина «Pasteur Merieux Connaught» (Франция). Иммуногенность LYMErix была доказана у детей от 4 до 18 лет. Однако, из-за малого спроса на вакцину, ее производство было прекращено. Работы по созданию вакцины в России в настоящее время активно не ведутся [9, 20].

Таким образом, при достаточно глубоком изучении проблемы диагностики, профилактики и лечения Лайм-боррелиоза выявлено, что на сегодняшний день по некоторым вопросам отсутствует мировой консенсус, что требует дальнейшего изучения этой проблемы.

Литература/References:

1. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням, часть 1. — СПб.: Фолиант, 2000. — 144–150 с.
Lobzin Y.V. [Guide to Infectious Diseases, Part 1]. — SPb.: Foliant, 2000. — 144–150 p. (In Russ.).
2. Бондаренко А.Л., Утенкова Е.О. Природно-очаговые инфекции. — К.: КГМА, 2009. — 65–109 с.
Bondarenko A.L., Utenkova E.O. [Nature-focal Infectious Diseases]. — K.: KGMA, 2009. — 65–109 p. (In Russ.).
3. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей. М.: Гэотар-медиа, 2015. — 387–391 с.
Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. [Infectious Diseases in Children]. — M.: Geotar-media, 2015. — 387–391 p. (In Russ.).
4. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Инфекционные болезни, 2-е издание. М.: Гэотар-медиа, 2011. — 275–391 с.
Yushuk N.D., Vengerov Y.Ya. [Infectious Diseases, 2nd edition]. — M.: Geotar-media, 2011. — 275–391 p. (In Russ.).
5. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi* // Инфекционные болезни. 2012; 4 (10): 41–44.
Sarkysyan D.S., Maleev V.V., Platonov A.E. [Differential diagnosis of tick-borne borreliosis, caused by *Borrelia miyamotoi*] // Infectious Diseases. 2012; 4 (10): 41–44. (In Russ.).
6. Szulzyk T., Flisiak R. Lyme borreliosis // Annals of Parasitology. 2012; 58 (2): 63–69.
7. Moore A., Nelson C., Molins C., Mead P. et al. Current guidelines, common clinical pitfalls, and future directions for laboratory diagnosis of Lyme disease, United States // Emerging Infectious Diseases. 2016; 22 (7): 1169–1177.
8. Sanchez E., Vannier E., Wormser G.P., Hu L.T. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmo-

- sis, and Babesiosis A Review // *JAMA*. 2016; 315(16): 1767—1777.
9. Scheld W.M., Whitley R.J., Marra C.M. *Infections of the Central Nervous System*, 3rd ed. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; p. 660—690.
10. Скрипченко Н.В., Балинова А.А. Современные представления о патогенезе Иксодовых клещевых боррелиозов // *Журнал инфектологии*. 2012; 4 (2): 5—14.
Skrichenko N.V., Balinova A.A. [Modern ideas about the pathogenesis of Ixodes tick-borne borreliosis] // *Journal Infectology*. 2012; 4 (2): 5—14 (In Russ.).
11. Гузнищева Н.Г. Научное обоснование совершенствования медико-профилактических мероприятий в природных очагах Иксодового Клещевого Боррелиоза: Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. — Казань, 2014.
Guznishcheva N.G. [Scientific substantiation of improvement of medico-prophylactic measures in natural foci of Ixodorous Tick-borne Borreliosis: Abstract of PhD Thesis (Medicine)]. — Kazan, 2014 (In Russ.).
12. Бумиргин С.В. Зараженность Ixodes Persulcatus Schulze возбудителями болезни Лайма в Карелии // *Труды КарНЦ РАН*. 2008; 13: 41—44.
Bumirgin S.V. [Infection of Ixodes Persulcatus Schulze with pathogens of Lyme disease in Karelia] // *Transactions of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences*. 2008; 13: 41—44. (In Russ.).
13. Куимова И.В., Радионова О.А., Краснова Е.И. Клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов у детей // *Лечащий врач*. 2014; 3.
Kuimova I.V., Radionova O.A., Krasnova E.I. [Clinical features of ixodid tick-borne borreliosis in children] // *Lechaschi Vrach*. 2014; 3. (In Russ.).
14. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2016 года: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, Москва, 27.02.2017.
[Information on infectious and parasitic diseases for January-December 2016: Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor), Moscow], 27.02.2017 (In Russ.).
15. Лобзин Ю. В., Усков А. Н., Козлов С. С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). — СПб: Фолиант, 2000. — 160 с.
Lobzin Y.V., Uskov A.N., Kozlov S.S. [Lime-borreliosis (ixodid tick-borne borreliosis)]. — SPb: Foliant, 2000. — 160 p. (In Russ.).
16. Biesiada G., Czepiel J., Lesniak M.R., Garlicki A. et al., Lyme disease: review // *Arch Med Sci*. 2012; 8 (6): 978—982.
17. Багаутдинова Л.И., Сарксян Д.С., Дудадров М.В., Малинин О.В. и соавт. Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого *Borrelia miyamotoi* // *Практическая медицина*. 2013; 5: 125—130.
Bagautdinova L.I., Sarksyan D.S., Dudarev M.V., Malinin O.V. [et al] [Clinical polymorphism of disease, caused by *Borrelia miyamotoi*] // *Practical Medicine*. 2013; 5: 125—130 (In Russ.).
18. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M., N.A. Makhneva et al. Humans infected with the relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia // *Emerg. Infect. Dis*. 2011; 17 (10): 1816—1822.
19. Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Карань Л.С., Малинин И.Е. и соавт. Клинические особенности «нового» клещевого боррелиоза, вызываемого *Borrelia miyamotoi* // *Терапевтический архив*. 2012; 11: 34—41.
Sarksyan D.S., Platonov A.E., Karan L.S., Malinin I.E. et al. [Clinical presentation of «new» tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi*] // *Terapevticheskij Arkhiv*. 2012; 11: 34—41. (In Russ.).
20. Лобзин Ю.В., Рахманова А.Г., Антонов В.С., Усков А.Н. и соавт. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов: Рекомендации для врачей, МЗ РФ, Санкт-Петербург. — 2000. — 41 с.
Lobzin Y.V., Rakhmanova A.G., Antonov V.S., Uskov A.N. [et al] [«Epidemiology, etiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention of ixodid tick-borne borreliosis»: Recommendations for doctors, Saint Petersburg]. 2000. — 41 p. (In Russ.).
21. Федоров Е.С. Клинико-серологическая характеристика Болезни Лайма у детей: Автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н. — Москва, 2002.
Fyodorov E.S. [Clinico-serological characteristics of Lyme disease in children: Abstract of PhD Thesis (Medicine)]. — Moscow, 2002. (In Russ.).
22. Mygland A., Liostad U., Fingerle V., Rupprecht T. et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis // *European Journal of Neurology*. 2010; 17: 8—16.
23. Skogman B.H., Sjöwall J., Lindgren P.E. The NeBoP score — a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme Neuroborreliosis in Europe // *BMC Pediatrics*. 2015; 15:214.
24. Wright W.F., Riedel D.J., Talwani R., Gilliam B.L. Diagnosis and management of Lyme Disease // *American Family Physician*. 2012; 85(11): 1087—1093.
25. Recommendations for test performance and interpretation from the Second national Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease: MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. Centers for Disease Control and Prevention. 1995; Vol.44: 590—591.
26. Branda J.A. , Aquero-Rosenfeld M.E. , Ferraro M.J., Jonson B.J. et al. 2-Tiered Antibody Testing for Early and Late Lyme Disease Using Only an Immunoglobulin G Blot with the Addition of a VlsE Band as the Second-Tier Test // *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 50: 20—6.
27. Branda J.A., Linskey K. , Kim Y.A., Steere A.C. et al. Two-Tiered Antibody Testing for Lyme Disease With Use of 2 Enzyme Immunoassays, a Whole-Cell Sonicate Enzyme Immunoassay Followed by a VlsE C6 Peptide Enzyme Immunoassay // *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 53(6): 541—547.
28. Чеканова Т.А., Маркелов М.Л., Карань Л.С., Ушакова М.А. и соавт. Новые возможности в серологической диагностике Иксодовых Клещевых Боррелиозов с использованием иммуночипа // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 12: 51—55.
Tchekanova T.A., Markelov M.L., Karan L.S., Ushakova M.A. [et al] [The new possibilities in serologic diagnostic of ixodes mite-borne borreliosis using Immunichip] // *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2013; 12: 51—55. (In Russ.).
29. Picha D., Moravcova L., Smiskova D. et al. Prospective study on the chemokine CXCL13 in neuroborreliosis and other aseptic neuroinfections // *Journal of the Neurological Sciences*. 2016; Vol. 368: 214 — 220.
30. Jin C., Roen D.R., Lehmann P.V., Kellermann G.H. An Enhanced ELISPOT Assay for Sensitive Detection of Antigen-Specific T Cell Responses to *Borrelia burgdorferi* // *Cells*. 2013; 2: 607—620.
31. Puri B.K., Segal D.R.M., Monro J.A. Diagnostic use of the lymphocyte transformation test-memory lymphocyte immunostimulation assay in confirming active Lyme borreliosis in clinically and serologically ambiguous cases // *Int J Clin Exp Med*. 2014; 7(12): 5890—5892.
32. 16e Conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Borréliose de Lyme: démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventives, 2006 // *Medecine et Maladies Infectieuses*. 2007; 37(4): 187—93.
33. Torbahn G., Hofmann H., Allert R. , Freitag M.H. et al. Efficacy and safety of pharmacological agents in the treatment of erythema migrans in early Lyme borreliosis—systematic review protocol // *Systematic Reviews*. 2016; 5:73.
34. Wormser G.P. , Dattwyler R.J., Shapiro E.D., Halperin J.J. et al. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 43: 1089—134.
35. Briciu V.T., Flonta M., Tatulescu D.F., Meyer F. et.al. Clinical and serological one-year follow-up of patients after the bite of Ixodes ricinus ticks infected with *Borrelia burgdorferi sensu lato* // *Infectious Diseases*. 2017; 49: 4.