

Современный взгляд на патогенетические механизмы поражения суставов у больных иксодовым клещевым боррелиозом

Решетова Г.Г., Шевцова О.В.

Modern look at pathogenetic mechanisms of joint disease in patients with ixodic tick-borne borreliosis

Reshetova G.G., Shvtsova O.V.

Томский НИИ курортологии и физиотерапии Федерального медико-биологического агентства России, г. Томск

© Решетова Г.Г., Шевцова О.В.

Представлен современный взгляд на патогенетические механизмы поражения суставов у больных иксодовым клещевым боррелиозом. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза заболевания, классификация, морфологические особенности Лайм-артрита и механизмы развития иммунного воспаления.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, патогенез, Лайм-артрит, иммунное воспаление.

The modern look at pathogenetic mechanisms of joint disease in patients with exodic tick-borne borreliosis is presented. The problems of etiology, pathogenesis, classifications, and morphological peculiarities of Lyme-arthritis and mechanisms of development of immune inflammation are considered.

Key words: ixodic tick-borne borreliosis, pathogenesis, Lyme-arthritis, immune inflammation.

УДК 616.98:579.834.114-06:616.72-092

Введение

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), или болезнь Лайма, — это инфекционное трансмиссивное природно-очаговое заболевание, к которому в последнее время ревматологи проявляют большой научный интерес, поскольку существенной чертой клинической картины выступает не только хронический артрит инфекционной этиологии, но и системные поражения сердца, сосудов, кожи, нервной системы. Полиорганность, сменяемость симптомов во времени, склонность к рецидивирующему и хроническому течению, развитие аутоиммунных феноменов иногда приводят к тому, что болезнь протекает под маской ревматического заболевания [55, 68]. Так, R.B. Nadelman образно сравнил болезнь Лайма с древним богом Протеусом, который мог принимать различные формы и таким образом ускользать от преследователя [51].

Природные очаги возбудителя заболевания широко распространены в Европе, Северной и Южной Америке, Азии [40, 53, 62, 63, 66]. На основании многолетних наблюдений Э.И. Коренберг [12], Ю.В. Лобзин и соавт. [18], Н.Б. Горелова и соавт. [7] пришли к заключению, что ИКБ является самым распространенным природно-очаговым зоонозом в России, а территории Дальнего Востока, Урала, Сибири, и в частности Томская область, относятся к эндемичному региону по клещевому энцефалиту и боррелиозу, где заболеваемость в 10 раз превосходит среднероссийские показатели [16, 17, 20, 30].

Этиология

Боррелии — это грамотрицательные жгутиковые бактерии рода спирохет, патогенные для человека. Из 10 разных геновидов боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato* на территории России наиболее широко распростра-

нены два — *B. afzelii* и *B. garinii*. Переносчиками последних являются клещи *Ixodes ricinus* и *Ixodes persulcatus*.

Особенностью боррелий является их генотипическое и фенотипическое разнообразие. В одном клеще могут быть обнаружены боррелии, принадлежащие к двум различным генотипам [61]. На наружной мембране боррелий располагаются около 30 поверхностных белков, наиболее изученными являются Osp (Outer surface protein) A, OspB, OspC [47, 57, 69]. По данным G. Seinost и соавт. [59] и G. Baranton и соавт. [32], поверхностный протеин OspC у *B. burgdorferi* представлен несколькими категориями белков: одни находятся постоянно на поверхности бактерии, вторые участвуют в воспалительной реакции кожи в месте укуса клеща, третьи — в развитии системных поражений организма. У *B. burgdorferi* идентифицирован ген, ответственный за синтез белка экзотоксина, который получил название Bbtoх1. Его действие аналогично ботулотоксину C₂, и именно с его продукцией связывают некоторые патологические изменения со стороны нервной системы [3]. Помимо этого выявлены белки «теплового шока» (HSP-60), которые перекрестно реагируют с аналогичными антигенами широкого круга бактерий и играют роль рецепторов пептидных гормонов [2]. Боррелии, выделенные в разных географических регионах, существенно различаются по морфологии и составу белков [17, 22, 67]. Вероятно, последние определяют вариабельность штаммов, обуславливая различную клиническую картину. Так, полагают, что *Borrelia burgdorferi sensu stricto* является наиболее артротропной, *B. afzelii* вызывает поражение кожи, а *B. garinii* — поражение нервной системы [2, 4, 5, 8, 11, 49, 58]. В то же время R.N. Picken и соавт. в своих исследованиях утверждают, что *B. afzelii* преобладающий, но не единственный этиологический фактор акродерматита [54].

Попадая в организм, боррелии испытывают прессинг со стороны иммунных защитных механизмов организма. Они образуют мембранные выпячивания, которые содержат липопротеины (OspA, OspB, OspC), являющиеся мощными индукторами воспалительных реакций, что особенно

характерно для OspA. Длительно сохраняясь на поверхности боррелий, они активизируют факторы неспецифической защиты организма, а также факторы клеточного и гуморального звена иммунитета [2, 23].

Патогенез

Патогенетические механизмы развития иксодового клещевого боррелиоза как моноинфекции до настоящего времени остаются еще недостаточно изученными. Согласно общепринятому взгляду на течение боррелиозной инфекции, А.В. Лепехин и соавт. [16], Ю.В. Лобзин и соавт. [18], Л.В. Лукашова и соавт. [19] выделяют три стадии развития болезни: I — стадия локальной инфекции — внедрение и размножение возбудителя в коже на месте присасывания клеща, где развивается воспалительно-аллергическая реакция; II — стадия диссеминации боррелий с током крови и лимфы по организму от места его первичного внедрения (в костный мозг, печень, селезенку, нервную систему и др.) с формированием в этих органах метастатических очагов инфекции; III — стадия органных поражений как результат длительного патогенного воздействия возбудителя на органы и системы с выраженным аутоиммунным механизмом развития патологического процесса и формированием стойких необратимых изменений (дегенеративных и атрофических) в пораженных органах и тканях.

На месте присасывания клеща в течение 1—3 нед образуется клещевая мигрирующая эритема, которая является маркером ИКБ. По данным некоторых исследователей, в 30—60% случаев она может не появиться, что затрудняет диагностику заболевания [3].

Существуют сведения о том, что возбудители ИКБ имеют определенный тропизм к мукополисахаридам соединительной ткани, а также к коллагену. При попадании боррелий в кожу с помощью активизированного плазминогена на их поверхности образуется плазмин. Последний как эндопептидаза способен расщеплять белки. Поэтому боррелии беспрепятственно проникают через фибрин, соединительно-тканые структуры и сосудистую стенку. В месте инфицирования

начинается процесс фагоцитоза. Бактерии и их фрагменты, обладая антигенными свойствами, включают механизмы специфической иммунной защиты [10, 18]. Активизированные бактериальным антигеном и эндотоксинами макрофаги синтезируют провоспалительные цитокины: интерлейкины (ИЛ) -1β , -6 , -8 , ФНО- α . Последние индуцируют лейкоциты и эндотелиальные клетки сосудов к продукции адгезивных белков, в частности эндотелиальной лейкоцитарной молекулы адгезии-1 (I-селектина), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и внутриклеточного сосудистого адгезионного фактора (VCAM-1), которые играют важную роль в инициации связывания лейкоцитов и эндотелиальных клеток сосудов в зоне воспаления [21, 68]. Активированные этими факторами лейкоциты свободно проникают через эндотелиальные щели в очаг воспаления. При этом под влиянием монокинов увеличивается просвет сосудов, вследствие чего замедляется кровоток, и различные гуморальные факторы неспецифической резистентности достигают очага инфекции наряду с фагоцитами и моноцитами. Макрофаги, преодолев стенку сосуда, начинают вырабатывать свои медиаторы воспаления (провоспалительные, противовоспалительные, иммуностимулирующие, иммуносупрессивные, гемопозитические и др.), привлекающие новые порции эффекторных клеток [19]. Кроме того, боррелии реагируют с системой комплемента непосредственно или с помощью плазмينا, находящегося на их поверхности. При этом возникает мощный фактор воспаления C5a-комплемента с хемотаксическим и вазодилатационным действием.

В центре кожной эритемы боррелии подвергаются активному воздействию факторов воспаления, они теряют свою подвижность, и их количество снижается, результатом чего выступает уменьшение местного воспаления, проявляющееся просветлением в центре гиперемии. Проведенные гистологические исследования кожных биоптатов из разных мест эритемы показали отсутствие боррелий в центре и наличие их по периферии [18, 35]. В процессе вышеописанной воспалительной реакции в месте укуса большинство боррелий элиминируют. Но

во многих случаях клеточные и гуморальные механизмы неспецифической защиты не способны полностью справиться с возбудителем, и процесс переходит в стадию диссеминации, при которой формируются метастатические очаги инфекции (костный мозг, печень, селезенка, надпочечники, нервная система и др.). Известны случаи с обширным некротическим поражением вышеуказанных органов, выявленные при гистологических исследованиях секционного материала [3], вследствие чего происходит повторная, многократная диссеминация возбудителя с развитием воспалительно-аллергических изменений с последующей хронизацией процесса. Следующая стадия заболевания — стадия органных поражений — характеризуется преимущественным воспалением какой-либо одной или двух систем (кожа, нервная, сердечно-сосудистая, опорно-двигательная системы).

Ниже более подробно рассмотрены поражения суставов. Выделяют три варианта поражения суставов: артралгии, доброкачественный рецидивирующий артрит, хронический прогрессирующий артрит. Третий вариант поражения суставов обычно развивается у носителей HLA-Dr3- и -Dr4-антигенов. Суставной синдром приобретает характер хронического с образованием паннуса и эрозий хряща как при ревматоидном артрите [6]. При хроническом Лайм-артрите поражается не только синовиальная оболочка, но и периартикулярные ткани (бурситы, лигаментиты, энтезопатии, мышцы). Поражение скелетной мускулатуры, вызванное *B. burgdorferi*, подтверждено результатами биопсии, где обнаружены лимфоплазматические инфильтраты с дегенеративно перерожденными мышечными волокнами [56]. В более поздних стадиях развиваются остеопороз, истончение и утрата хряща, кортикальные и краевые узур, остеофиты, субартикулярный склероз. По данным Л.П. Ананьевой [2], типичной локализацией боррелий в синовии являются пограничные слои, поэтому в синовиальной жидкости возбудитель, как правило, не обнаруживается. Аналогичного мнения придерживаются E. Akin и соавт. [31]. В то же время в исследованиях F.X. Limbach и соавт. [48] идентифицирован

ген флагеллина *B. garinii* в синовиальной жидкости у больных Лайм-артритом.

Морфологической особенностью Лайм-артрита, по данным Н.Н. Воробьёвой [6], являются микрососудистые поражения по типу облитерирующего эндартериита или даже образование «луковичной шелухи» как при сифилисе. Боррелия может выживать в пораженном суставе длительное время и быть причиной микроваскулярных поражений синовиальной оболочки, что подтверждает исследование V. Chashtin и соавт. [33], установившее развитие продуктивного васкулита с вазодилатацией и адгезией лейкоцитов вдоль интимы сосудов. Аналогичные нарушения микроциркуляторного русла у больных с поздними проявлениями боррелиоза установлены А. Krause и соавт. [45]. В периваскулярных лимфогистиоцитарных инфильтратах кровеносных сосудов Е.В. Белогурова [3] и К. Weber и соавт. [65] описывают присутствие различных компонентов комплемента, фибрина, фибриногена, иммуноглобулинов (Ig) классов м и G и боррелий. Подтверждением участия боррелий в поражении синовиальной оболочки сустава при Лайм-артрите является идентификация ДНК боррелии в синовиальной жидкости с помощью полимеразной цепной реакции [29].

Антимикробный иммунитет при ИКБ в основном обеспечивают IgM и IgG, меньшее значение имеют IgA и IgE. Концентрация IgM достигает максимума к 4–6 нед болезни и постепенно снижается к 8–10 нед. Концентрация IgG повышается постепенно в течение нескольких месяцев с увеличением числа боррелий и их антигенов [15, 27, 28, 64, 68]. В процессе иммунного ответа Т-лимфоциты синтезируют ИЛ-2, -4, -5, -9, -10 [36]. Кроме того, в эксперименте на модели Лайм-артрита у собак R.K. Straubinger и соавт. [60] доказали также участие ИЛ-8 в патогенезе этого заболевания. Доказано, что ИЛ-4 и ИЛ-10 оказывают воздействие на функциональную активность моноцитов и макрофагов. При этом ИЛ-4, влияя на функциональную активность В-клеток, усиливает последними синтез IgG и IgE, тучных клеток [21, 24, 34].

Имуноглобулины класса G и M активируют систему комплемента, в результате чего проис-

ходит усиление активности фагоцитоза (С3-опсонизация), которая дополняется разрушением боррелий с помощью C5b-, C9-мембранатакующего комплекса [14]. Непременным условием для уничтожения боррелий является наличие достаточного количества C5b-комплемента. Субкомпонент C9 уже изначально связан мембраной боррелий, что является своеобразной подготовкой к образованию антиген-антительного комплекса. Недостаточная продукция C3-комплемента приводит к затяжному хроническому течению боррелиоза [18]. Особенно это актуально при инфицировании *B. afzelii*, которая является комплементустойчивой бактерией. Так, по данным P. Kraiczy и соавт. [44], поверхностные протеины *B. afzelii* (CRASP-1 и CRASP-2) способны связывать ингибиторы альтернативного пути активации комплемента фактор Н и фактор Н-подобный протеин-1, что определяет устойчивость бактерии к комплементарному лизису. В то же время J. Hellwage и соавт. [39] считают, что комплементустойчивыми свойствами также обладает и *B. burgdorferi*, которая способна с помощью протеина *OspE* связывать комплементрегулирующий фактор Н и таким образом избегать фагоцитоза. Кроме того, незавершенность фагоцитоза боррелий объясняется и подтверждается многими исследователями сниженной функциональной активностью нейтрофилов, недостаточной выработкой ими кислородных свободных радикалов, разрушающих микроорганизм [26, 42].

Кроме указанных выше цитокинов боррелии индуцируют выработку макрофагами также ИЛ-1 и ФНО- α , проявляющих свои провоспалительные эффекты в отношении синовиоцитов и хондроцитов, способствуя разрушению хряща и кости [34, 43, 50]. Известно, что концентрация ИЛ-1 β и его естественного антагониста ИЛ-1 ra не одинакова при различном течении ИКБ. Так, у пациентов с высокой концентрацией ИЛ-1 ra и низкой концентрацией ИЛ-1 β отмечалось быстрое разрешение атак артрита, в то время как у больных с обратным соотношением концентрации этих цитокинов имелось более торпидное и длительное течение артрита [21]. Как известно, под влиянием цитокинов индуцируется

синтез матриксных металлопротеиназ и некоторых простагландинов, которые в дальнейшем приводят к деградации макромолекул внеклеточного матрикса соединительной ткани. Так, в исследованиях J.A. Gebbia и соавт. [37] в эксперименте и клинике убедительно доказано, что под влиянием бактериальных стимулов нейтрофилы и макрофаги продуцируют проматричные металлопротеиназы (ММР) (коллагеназу-1 и желатиназу-9). При этом авторы показали, что на процессы активизации функции ММР влияет также плазмин, стабилизированный на поверхности боррелий, что способствует продвижению бактерий через внеклеточный матрикс и дальнейшему прогрессированию воспаления, которое может быть обусловлено несостоятельностью функции ферментов антиоксидантной системы (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы), это подтверждают исследования E.C. Кошечки и соавт. [13], S.A. Pancewicz и соавт. [52]. Авторы показали, что в плазме больных ИКБ уже в ранней стадии заболевания присутствует высокая концентрация продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида, диеновых конъюгатов).

В экспериментальных исследованиях C. Infante-Duarte и соавт. [41] высказывается гипотеза о том, что доминантное распознавание Т-клетками артритагенного эпитопа $osrA$ может быть одним из механизмов развития артрита. Данную гипотезу подтверждают клинические исследования B. Lengel-Janssen и соавт. [46], в которых авторы показали, что Т-хелперы (T_H) больных с резистентным хроническим Лайм-артритом реагировали преимущественно на $osrA$ -протеин боррелий. Этим механизмом авторы объясняют устойчивость артрита к антибиотикотерапии у 10% пациентов в течение многих месяцев и даже лет.

При стойком Лайм-артрите, не поддающемся лечению антибиотиками, D.M. Gross и соавт. [38] предполагают аутоиммунный механизм развития воспалительного процесса на основании выявления в синовиальной жидкости повышенной концентрации T_H1 . При этом было установлено, что чем больше активность процесса, тем выше значение соотношения T_H1 к T_H2 [24, 25].

Выживаемость боррелий в организме человека при хроническом, рецидивирующем, устойчивом к антибиотикотерапии процессе обусловлена также, по мнению J.M. Zajkowska и соавт., изменчивостью метаболической активности бактерий, антигенная структура которых может приобретать форму пузырьков, L-формы, нерастворимых комплексов антиген – антитело или сохраняться внутриклеточно [68]. Кроме того, в боррелиях выявлены белки «теплого шока» (HSP-антигены), которые обладают высокой иммуногенностью. Предполагают, что антитела, продуцируемые к микробным HSP-антигенам, а также Т-лимфоциты могут перекрестно реагировать с человеческими аналогами, что приводит к аутоиммунному воспалению синовиальных оболочек суставов [10].

По мере хронизации артрита в организме больных ИКБ формирующиеся иммунные комплексы имеют тенденцию к локализации в поврежденных суставах, а их концентрация в синовиальной жидкости повышается с увеличением продолжительности иммунного воспаления.

Заключение

Таким образом, как показал анализ литературы, существует несколько гипотез в отношении патогенеза развития хронического Лайм-артрита, в которых ведущее место отводится механизму иммунного воспаления. В соответствии с одной из них в тканях сустава постепенно накапливаются комплексы антигенов боррелий с антителами и комплементом, отложение которых в синовии вызывает инфильтрацию нейтрофилами, выделяющими повреждающие ферменты.

Согласно другой гипотезе, патогенное действие боррелий опосредуется не только через повреждающее действие ферментов нейтрофилов, но и через медиаторы иммунной системы, синтезируемые макрофагами.

Литература

1. Алешковская Е.С., Благов Н.А., Дружинина Т.А., Шалеко Е.В. Клещевые микст-инфекции (иксодовый клещевой боррелиоз и гранулоцитарный эрлихиоз человека) в Ярославской области // Эпи-

- демиолог. и инфекц. болезни. 2008. № 2. С. 6—8.
2. *Ананьева Л.П.* Иксодовые клещевые боррелиозы (Лаймская болезнь), экология, клиническая картина и этиология // *Терапевт. арх.* 2000. № 5. С. 72—78.
 3. *Белогурова Е.В., Барановский А.А., Али-Риза А.Э. и др.* Случай клещевого боррелиоза (болезнь Лайма) в поздней стадии с поражением надпочечников // *Сиб. мед. экспресс.* 2005. № 1. С. 43—46.
 4. *Бондаренко А.Л., Тихомолова Е.Г., Любезнова О.Н., Быстрых Н.Ю.* Особенности течения хронического Лайм-боррелиоза // *Эпидемиолог. и инфекц. болезни.* 2005. № 2. С. 25—28.
 5. *Вельгин С.О., Щерба В.В., Дракина С.А., Протас И.И.* Клинические варианты микст-инфекций (клещевой энцефалит и Лайм-боррелиоз) // *Эпидемиол. и инфекц. болезни.* 2007. № 3. С. 38—41.
 6. *Воробьева Н.Н.* Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов. Пермь: Изд-во «Звезда», 1998. 131 с.
 7. *Горелова Н.Б., Коренберг Э.И., Postic D. и др.* Первая изоляция *Borrelia burgdorferi sensu stricto* в России // *Микробиология эпидемиология и иммунология.* 2001. № 4. С. 10—13.
 8. *Громыко Ю.Н.* Особенности клиники и терапии Лайм-боррелиоза с преимущественным поражением нервной системы на поздних стадиях развития болезни в Северо-Западном регионе России: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996. 23 с.
 9. *Ермохин А.И., Мещеряков Р.П.* Качественная и количественная оценка проницаемости неповрежденной кожи кроликов для некоторых химических веществ лечебной грязи и ее водного экстракта // *Грязелечение на курорте: сб. науч. тр. Одесса,* 1974. С. 44—45.
 10. *Кологривова Е.Н., Бараулина А.С., Нечаева С.В. и др.* Интенсивность продукции ревматоидного фактора у пациентов с различной степенью сенсибилизации к антигенам *Borrelia garinii* // *Микробиология, эпидемиология и иммунология.* 2005. № 1. С. 70—73.
 11. *Конькова-Рейдман А.Б., Ратникова Л.И.* Особенности клинического течения и диагностики смешанных клещевых инфекций в Южно-Уральском природном очаге // *Эпидемиолог. и инфекц. болезни.* 2006. № 5. С. 50—54.
 12. *Коренберг Э.И.* Инфекции группы Лайм-боррелиоза — иксодовые клещевые боррелиозы в России // *Мед. паразитология и паразитар. болезни.* 1996. № 3. С. 14—18.
 13. *Кошцевиц Е.С., Лепехин А.В., Серебров В.Ю. и др.* Состояние мембран эритроцитов при клещевом энцефалите, иксодовом клещевом боррелиозе и микст-инфекции // *Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика: материалы 6-й Рос.-итал. науч. конф. СПб.,* 2000. С. 124.
 14. *Кульберг А.Я.* Молекулярная иммунология. М.: Высш. шк., 1985. С. 166—186.
 15. *Курфко И.Т., Лесняк О.М., Мельников В.Г. и др.* Сравнительная клинико-лабораторная характеристика Лайм-артрита и реактивного артрита // *Терапевт. арх.* 1997. № 5. С. 12—15.
 16. *Лепехин А.В., Лукашова Л.В., Жарова Н.В., Помогаева А.П.* Боррелиоз системный клещевой (болезнь Лайма): метод. руководство для врачей. Томск, 1998. 31 с.
 17. *Лесняк О.М., Соколова В.И., Лайковская Е.Э. и др.* Частота Лайм-артрита и антител к *Borrelia burgdorferi* у больных ревматологического профиля в эндемичном районе // *Терапевт. арх.* 1994. № 5. С. 45—47.
 18. *Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С.* Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). СПб.: Фолиант, 2000. 156 с.
 19. *Лукашова Л.В., Лепехин А.В., Жукова Н.Г. и др.* Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика): учебно-методическое пособие. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 74 с.
 20. *Миноранская Н.С., Сергеев И.В., Миноранская Е.И. и др.* Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Красноярске // *Сиб. мед. обозрение.* 2005. № 1. С. 27—30.
 21. *Насонов Е.Л.* Роль нарушений иммунитета и воспаления при ревматических заболеваниях: ревматические болезни / под ред. Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 1997. 519 с.
 22. *Нефёдова В.В., Коренберг Э.И., Андрейчук Ю.В. и др.* Генетическая характеристика патогенных боррелий группы A14s, изолированных на Украине // *Микробиология, эпидемиология и иммунология.* 2005. № 4. С. 23—27.
 23. *Попонникова Т.В., Пиневич О.С., Паныко Т.Ю.* Роль иммунотерапии в комплексном лечении клещевых инфекций у детей // *Вестн. СПбГМУ им. И.И. Мечникова.* 2007. № 1. С. 163—167.
 24. *Симакова А.И., Маркелова Е.В.* К вопросу о взаимосвязях продукции иммуноглобулина Е и цитокинового профиля у больных иксодовым клещевым боррелиозом // *Мед. иммунология.* 2005. Т. 7, № 4. С. 411—416.
 25. *Симакова А.И.* Уровень IL-4 и IFN у больных с хроническим течением иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае // *Мед. иммунология.* 2005. Т. 7, № 2—3. С. 173—174.
 26. *Соколов В.Ю., Бухарин О.В.* Связь структуры и функции бактерий в явлении микробной персистенции // *Успехи соврем. биологии.* 1994. Т. 114, вып. 2. С. 183—195.
 27. *Степанова К.Б.* Клинико-иммунологические особенности иксодового клещевого боррелиоза на фоне хронического описторхоза // *Эпидемиолог. и инфекц. болезни.* 2004. № 6. С. 24—27.
 28. *Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Горовиц Н.Н. и др.* Состояние естественной резистентности при иксодовых клещевых боррелиозах // *Инфекц. болезни: диагностика, лечение, профилактика: материалы 6-й Рос.-итал. науч. конф. СПб.,* 2000. С. 247—248.
 29. *Фоменко Н.В., Ливанова Н.Н., Романова Е.В. и др.*

- Выявление ДНК боррелий, циркулирующих в Новосибирской области // Микробиология, эпидемиология и иммунология. 2006. № 7. С. 22–28.
30. Шетекаури С.А., Марьяна Н.М., Солохина Д.В. Эпидемиологическая характеристика иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае // Микробиология. 2005. № 1. С. 78–80.
 31. Akin E., Aversa J., Steere A.C. Expression of adhesion molecules in synovia of patients with treatment-resistant Lyme arthritis // Infect. Immun. 2001. V. 69, № 3. P. 1774–1780.
 32. Baranton G., Seinost G., Theodore G. et al. Distinct levels of genetic diversity of *Borrelia burgdorferi* are associated with different aspects of pathogenicity // Res. Microbiol. 2001. V. 152, № 2. P. 149–156.
 33. Chashtin V., Zakharov M., Lesnyak O. Evolution of Erythema migrans clinical and histopathological correlations // Abstr. VI Intern. Conf. on Lyme Borreliosis, Bologna, Italy. 1994. № PO17T.
 34. Diterich I., Harter L., Hassler D. et al. Modulation of cytokine release in *ex vivo*-stimulated blood from form borreliosis patients // Infect. Immun. 2001. V. 69, № 2. P. 687–694.
 35. Escudero R., Barral M., Perez A. et al. Molecular and pathogenic characterization of *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolates from Spain // J. Clin. Microbiol. 2000. V. 38, № 11. P. 4026–4033.
 36. Franz J.K., Priem S., Rittig M.G. et al. Studies on the pathogenesis and treatment of Lyme arthritis // Wien. Klin. Wochenschr. 1999. V. 111, № 22–23. P. 981–984.
 37. Gebbia J.A., Coleman J.L., Benach J.L. *Borrelia spirochetes* upregulate release and activation of matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) and collagenase1 (MMP-1) in human cells // Infect. Immun. 2001. V. 69, № 1. P. 456–462.
 38. Gross D.M., Steere A.C., Huber B.T. T helper 1 response is dominant and localized to the synovial fluid in patients with Lyme arthritis // J. Immunol. 1998. V. 160, № 2. P. 1022–1028.
 39. Hellwege J., Meri T., Heikkila T. et al. The complement regulator factor H binds to the surface protein Osp E of *Borrelia burgdorferi* // J. Biol. Chem. 2001. V. 276, № 11. P. 8427–8435.
 40. Humair P., Gern L. The wild hidden face of Lyme borreliosis in Europe // Microbes Infect. 2000. V. 2, № 8. P. 915–922.
 41. Infante-Duarte C., Kamradt T. Lipopeptides of *Borrelia burgdorferi* outer surface proteins induce Th 1 phenotype development in alpha-beta T-cell receptor transgenic mice // Infect. Immun. 1997. V. 65, № 10. P. 4094–4099.
 42. Izzycka A., Jablonska E., Zajkowska J. et al. Bactericidal properties of neutrophils from peripheral blood (PMN) of patients with Lyme borreliosis // Medycyna Poswiadczalna: Microbiologia. 2000. V. 52, № 2. P. 165–171.
 43. Kondrusik M., Swierzbinska R., Zajkowska J.M. et al. Levels of proinflammatory cytokines: IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha and receptor IL-6R in Lyme borreliosis // Polski Merkuriusz Lekarski. 1999. V. 7, № 41. P. 218–220.
 44. Kraiczy P., Skerka C., Kirschfink M. et al. Mechanism of complement resistance of pathogenic *Borrelia burgdorferi* isolates // Int. Immunopharmacol. 2001. V. 1, № 3. P. 393–401.
 45. Krause A., von Bierbrauer A., Baerwald C.G.O. Nailfold capillary abnormalities in patients with late Lyme borreliosis // Abstr. VI Intern. Conf. on Lyme borreliosis, Bologna, Italy. 1994. № PO22T.
 46. Lengl-Janssen B., Strauss A.F., Steere A.C. et al. The T helper cell response in Lyme arthritis: differential recognition of *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A in patients with treatment-resistant or treatment-responsive Lyme arthritis // J. of Experimental Medicine. 1994. V. 180, № 6. P. 2069–2078.
 47. Liegner K.B., Agricola M.D., Bayer M.E. Chronic Lyme disease (CLD): A costly dilemma // Abstr. VI Intern. Conf. on Lyme borreliosis. Italy. 1994. № PO12M.
 48. Limbach F.X., Jaulhac B., Puechal X. et al. Treatment resistant Lyme arthritis caused by *Borrelia garinii* // Ann. Rheum. Dis. 2001. V. 60, № 3. P. 284–286.
 49. Lunemann J.D., Zarmas S., Priem S. et al. Rapid typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato* species in specimens from patients with different manifestations of Lyme borreliosis // J. Clin. Microbiol. 2001. V. 39, № 3. P. 1130–1133.
 50. Montgomery R.R., Wang X.M., Malawista S.E. Murine Lyme disease: no evidence for active immune down-regulation in resolving or subclinical infection // J. Infect. Dis. 2001. V. 183, № 11. P. 1631–1637.
 51. Nadelman R.B., Wormser G.P. Lyme borreliosis // Lancet. 1998. V. 352, № 9127. P. 557–565.
 52. Pancewicz S.A., Skrzydlewska E., Hermanowska-Szpakowicz T. et al. Role of reactive oxygen species (ROS) in patients with erythema migrans, an early manifestation of Lyme borreliosis / S.A. Pancewicz // Med. Sci. Monit. — 2001. V. 7, № 6. P. 1230–1235.
 53. Parola P., Raoult D. Tick-borne bacterial disease emerging in Europe // Clin. Microbiol. Infect. 2001. V. 7, № 2. P. 80–83.
 54. Picken R.N., Itrle F., Picken M.M. et al. Identification of three species of *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinu* and *B. afzelii*) among isolates from acrodermatitis chronica atrophicans lesions // J. Invest. Dermatol. 1998. V. 110, № 3. P. 211–214.
 55. Poponnikova T.V. Specific clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis in Western Siberia // Int. J. of Medical Microbiology. 2006. V. 206. P. 59–62.
 56. Reimers C.D., De Koning J., Neubert U. *Borrelia burgdorferi* myositis: report of eight patients // J. Neurol. 1993. V. 240, № 5. P. 278–283.
 57. Ruzic-Sabljic E., Strle F., Cimperman J. et al. Characterization of *Borrelia burgdorferi sensu lato* strains isolated from patients with skin manifestations of Lyme borreliosis residing in Slovenia // J. Med. Microbiol. 2000. V. 49, № 1. P. 47–53.
 58. Ryffel K., Peter O., Rutti B. et al. Scored antibody reactivity determined by immunoblotting shows an association between clinical manifestations and presence of *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii* and *B. Valaisiana* in humans // J. Clin. Microbiol. 1999. V. 37, № 12. P. 4086–4092.
 59. Seinost G., Dykhuizen D.E., Dattwyler R.J. et al. Four clones of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* cause invasive infection in humans // Infect. Immun. 1999. V. 67, № 7. P. 3518–3524.
 60. Straubinger R.K., Straubinger A.F., Harter L. et al. *Borrelia burgdorferi* migrates into joint capsules and causes an upregulation of interleukin-8 in synovial membranes of dogs experimentally infected with ticks // Infect. Immun. 1997. V. 65, № 4. P. 1273–1285.
 61. Stunzner D., Pierer K., Hubalek Z. et al. Species identification of *Borrelia burgdorferi sensu lato* from tick and human isolates in Styria (Austria) by PCR-RFLP analysis // Wien Klin. Wochenschr. 1999. V. 111, № 22–23. P. 994–996.
 62. Takada N., Masuzawa T., Ishiguro F. et al. Lyme disease *Borrelia* spp. in ticks and rodents from northwestern China // Appl. Environ. Microbiol. 2001. V. 67, № 11. P. 5161–5165.

Решетова Г.Г., Шевцова О.В. Современный взгляд на патогенетические механизмы поражения суставов...

63. *Van Solingen R.M., Evans J.* Lyme disease // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2001. V. 13, № 4. P. 293–299.
64. *Wahlberg P., Granlund H., Nyman D. et al.* Treatment of late Lyme borreliosis // *J. Infection.* 1994. V. 29, № 3. P. 255–261.
65. *Weber K., Neubert U.* Clinical Features of Early Erythema migrans Disease and Related Disorders // «Lyme Borreliosis» Proceedings of the Second International Symposium on Lyme Disease and Related Disorders. Vienna. 1985. P. 209–228.
66. *Wegner Z., Racewicz M., Kubica-Biernat B. et al.* The prevalence of Ixodes ricinus ticks (Acari, Ixodidae) in the forested areas of Gdansk, Sopot, and Gdynia and their infection rate with *Borrelia burgdorferi* spirochetes // *Przegl. Epidemiol.* 1997. V. 51, № 1–2. P. 11–20.
67. *Wood G.S., Kamath N.V., Guitart J. et al.* Absence of *Borrelia burgdorferi* DNA in cutaneous B-cell lymphomas from the United States // *J. Cutan. Pathol.* 2001. V. 28, № 10. P. 502–507.
68. *Zajkowska J.M., Hermanowska-Szpakowicz T., Pancewicz S.A. et al.* Selected aspects of immunopathogenesis in Lyme disease // *Pol. Merkuriusz. Lek.* 2000. V. 9, № 50. P. 579–583.
69. *Zhong W., Gern L., Kramer M. et al.* T helper cell priming of mice to *Borrelia burgdorferi* Osp A leads to induction of protective antibodies following experimental but not tick-borne infection // *Eur. J. Immunol.* 1997. V. 27, № 11. P. 2942–2947.

Поступила в редакцию 30.03.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

Сведения об авторах

Г.Г. Решетова – д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела немедикаментозных технологий и восстановительной медицины Томского НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России (г. Томск).

О.В. Шевцова – врач-ординатор Томского НИИ курортологии и физиотерапии ФМБА России (г. Томск).

Для корреспонденции

Решетова Галина Григорьевна, тел.: 8 (3222) 51-57-83, 8-913-850-25-88.