

ОБЗОР

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2010

УДК 616.98:579.834.1141-036.1

БОРРЕЛИОЗНЫЕ ВОЗВРАТНЫЕ ЛИХОРАДКИ: ЗАБЫТЫЕ И НОВЫЕ

А. Е. Платонов, В. В. Малеев, Л. С. Карань

ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а

Боррелиозные возвратные лихорадки по-прежнему широко распространены в эндемичных регионах Евразии, Африки и Америки и характеризуются значительной заболеваемостью и смертностью, однако эти инфекции в последние годы привлекали недостаточно внимания. Возбудителями этих лихорадок являются виды боррелий, переносимые клещами рода Ornithodoros; они генетически отличаются от переносимых клещами рода Ixodes возбудителей лайм-боррелиоза — Borrelia burgdorferi sensu lato. К генетической линии боррелий — возбудителей возвратных лихорадок принадлежит и вид Borrelia miyamotoi. Нами были обнаружены боррелии этого вида в иксодовых клещах в России и впервые показано, что B. miyamotoi способны вызывать многочисленные клинические случаи заболевания человека, которые ранее диагностировались как "иксодовый клещевой боррелиоз в безэритемной форме". В обзоре рассматриваются патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение "старых" возвратных боррелиозных лихорадок в сопоставлении с имеющимися данными о "новой" инфекции, вызываемой B. miyamotoi. Это должно помочь российским врачам и ученым как в лечении "старых" и "новых" клещевых возвратных боррелиозов, так и в планировании исследований "новой" инфекции B. miyamotoi.

Ключевые слова: клещевые возвратные лихорадки, боррелиоз, Borrelia miyamotoi, клинические проявления, патогенез, лечение

RELAPSING FEVER BORRELIOSIS: FORGOTTEN AND NEW ONES

A. E. Platonov, V. V. Maleyev, L. S. Karan

Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow

Relapsing fever borreliosis are widely spread in the endemic regions of Eurasia, Africa, and America as before and account for significant morbidity and mortality; however, these infections have been recently underestimated. The pathogens of the fevers are the Borrelia species transmitted by ticks of the Ornithodoros genus; they genetically differ from the pathogens of Lyme borreliosis - Borrelia burgdorferi sensu lato transmitted by Ixodes ticks. The species Borrelia miyamotoi belongs to the genetic species of Borrelia, the causative agents of relapsing fevers. The authors found Borrelia of this species in the Ixodes ticks of Russia and first showed that B. miyamotoi were able to induce multiple cases in man, which had been earlier diagnosed as erythema-free Ixodes tick-borne borreliosis. The review considers the pathogenesis, clinical picture, diagnosis, and treatment of "old" relapsing fever borreliosis versus the available data on the "new" infection caused by B. miyamotoi. This must assist Russian physicians and scientists both to treat "old" and new tick-borne relapsing borreliosis and to schedule studies of the "new" B. miyamotoi infection.

Key words: tick-borne relapsing fevers, borreliosis, Borrelia miyamotoi, clinical manifestations, pathogenesis, treatment

АлАТ — аланинаминотрансфераза
АсАТ — аспартатаминотрансфераза
ВВЛ — вшивая возвратная лихорадка
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИКБ — иксодовый клещевой боррелиоз
ИФА — иммуноферментный анализ
КВЛ — клещевая возвратная лихорадка

ЛБ — лаймская болезнь (лайм-боррелиоз)
ЛПС — липополисахарид
ПЦР — полимеразная цепная реакция
Vlp — variable large lipoprotein
Vmp (variable major lipoproteins) — вариабельные основные липопротеины наружной мембраны
Vsp — variable small lipoproteins

Спирохеты, принадлежащие роду Borrelia, являются возбудителями разнообразных заболеваний человека. Генотипы Bor-

Сведения об авторах

Малеев Виктор Васильевич — д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зам. директора ЦНИИ эпидемиологии, тел.: 8-495-305-52-70, e-mail: maleyev@pcr.ru

Карань Людмила Станиславовна — науч. сотр., лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций, ЦНИИ эпидемиологии, тел.: 8-495-976-96-46, e-mail: karan@pcr.ru

relia burgdorferi sensu stricto (B. burgdorferi ss), B. afzelii, B. garinii и др. (табл. 1) вызывают различные клинические формы зоонозной инфекции, которая в соответствии с МКБ-10, шифр А69.2 называется лайм-боррелиозом, или лаймской болезнью

Контактная информация:

Платонов Александр Евгеньевич — д-р биол. наук, зав. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций, ФГУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, тел.: 8-495-976-96-46, e-mail: platonov@pcr.ru

(ЛБ) [1]. Эти боррелии формируют отдельную ветвь на генетическом древе рода *Borrelia*, широко распространены, преимущественно в странах умеренного климата Северного полушария, переносятся иксодовыми клещами; основными хозяевами их являются грызуны, птицы и ящерицы (см. табл. 1; табл. 2; см. рисунок, на котором изображено филогенетическое древо, которое построено на основании нуклеотидной последовательности гена рибосомальной 16S РНК методом "минимальной эволюции" с помощью программы MEGA4. Для построения древа использованы генетические последовательности 60 изолятов боррелий. Виды боррелий указаны около окончания "ветвей" древа; генетическое расстояние, равное 0,01, показано отрезком. Слева внизу — виды боррелий, вызывающих возвратные лихорадки; справа внизу — виды боррелий, вызывающих ЛБ; сверху — изоляты "нового" возбудителя клещевых боррелиозов *B. miyamotoi* из различных регионов мира) [2—6].

В другую генетическую ветвь рода *Borrelia* входят *B. recurrentis*, вызывающая вшивую возвратную лихорадку (ВВЛ), шифр А68.0 по МКБ-10, а также возбудители клещевых возвратных лихорадок (КВЛ), шифр А68.1: *B. persica*, *B. hispanica*, *B. crocidurae*, *B. duttonii*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri*, *B. venezuelensis* и др. Названные возбудители КВЛ переносятся аргасовыми клещами рода *Ornithodoros* и встречаются преимущественно в зонах теплого и жаркого климата [7—13]. Казалось бы, боррелиозные инфекции и клинически, и эпидемиологически четко делятся на 2 типа: "иксодовый" ЛБ и "аргасовые" КВЛ; однако, кроме ВВЛ, существует еще два важных исключения. *B. lonestari* присутствует в иксодовых клещах *Amblyomma americanum*, ее ДНК была найдена в биоптате из мигрирующей эриемы [14]. Боррелии вида *B. miyamotoi*, генетически близкие к возбудителям КВЛ, впервые были выделены в 1995 г. от таежного клеща *I. persulcatus* в Японии. Впоследствии было показа-

но, что от 0,5 до 15% клещей рода *Ixodes* в США, Швеции, Германии, Франции, Польше и России инфицированы *B. miyamotoi*, но их патогенность для человека оставалась неясной [6, 15, 16].

В 2003 г. сотрудники ЦНИИ эпидемиологии впервые обнаружили ДНК *B. miyamotoi* в крови больных с диагнозом "иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), безэритемная форма" в Ижевске [17]. В последующие годы такие же находки были получены при исследовании крови больных с ИКБ из Новосибирска, Кирова, Ижевска и Санкт-Петербурга [18]. В 2009 г., применяя улучшенные тест-системы для ПЦР-диагностики клещевых инфекций, удалось лабораторно дифференцировать клинические случаи боррелиоза, вызываемого *B. miyamotoi*, от боррелиоза, вызываемого *B. burgdorferi sensu lato* (sl), и от вирусного клещевого энцефалита в лихорадочной форме. У 24% всех больных с диагнозом ИКБ, лечившихся в Клинической больнице № 33 Екатеринбургa в 2009 г., в том числе у 49% больных с серологически подтвержденным ИКБ в безэритемной форме, была выявлена инфекция *B. miyamotoi*. "Новый" боррелиоз обладал определенными клиническими особенностями: острым началом, повышением температуры тела в среднем до 39°C, выраженным интоксикационным синдромом (слабость — у 96%, головной болью у 87%, ознобом и миалгией у 40—45%, тошнотой у 30%). У 50—60% больных выявлены повышенные концентрации АлАТ и АсАТ в крови без явных клинических признаков гепатита. Напротив, мигрирующая эриема отмечалась только у 11% больных. Среди больных ($n = 71$), у которых была обнаружена ДНК *B. miyamotoi* в крови, у 10 наблюдалась вторая волна повышения температуры тела, схожая с таковой при КВЛ. Вторая волна возникла до начала антибиотикотерапии, которая запаздывала либо из-за отсутствия своевременного лабораторно подтвержденного диагноза, либо из-за позднего обращения за

Таблица 1

Патогенные виды боррелий, известные к 2009 г.

Вид боррелий	Основные переносчики	Основные хозяева	Ареал распространения	Вызываемое заболевание
<i>B. miyamotoi</i>	<i>I. persulcatus</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. scapularis</i> , <i>I. pacificus</i>	Предположительно, грызуны	Евразия, США	КВЛ?
<i>B. persica</i> (<i>B. sogdiana</i>)*	<i>O. tholozani</i> (<i>O. papillipes</i>)*	Грызуны	Средний Восток, Центральная Азия, Греция	КВЛ
<i>B. caucasica</i> <i>B. latyschewii</i>	<i>O. asperus</i> (<i>O. verrucosus</i>) <i>O. tartakovskyi</i>	Грызуны Грызуны	Ирак, южные страны СНГ Ирак, Иран, Афганистан, южные страны СНГ	КВЛ КВЛ
<i>B. hispanica</i>	<i>O. erraticus</i> , <i>O. maroccanus</i>	Грызуны, свиньи	Северная Африка, Испания, Греция, Кипр	КВЛ
<i>B. duttonii</i>	<i>O. moubata</i>	Человек, возможно, свиньи, куры	Восточная, Центральная и Западная Африка	КВЛ
<i>B. crocidurae</i>	<i>O. sonrai</i> (<i>O. erraticus minor</i>)	Грызуны (крысы много-сосковые, травяные, обыкновенные)	Северная и Восточная Африка, Ближний и Средний Восток, юг Европы	КВЛ
<i>B. hermsii</i>	<i>O. hermsi</i>	Грызуны, белки, бурундуки, возможно птицы	Запад США, Канада	КВЛ
<i>B. turicatae</i>	<i>O. turicata</i>	Грызуны, крупный рогатый скот, рептилии	Юго-Запад США, Мексика	КВЛ
<i>B. parkeri</i> <i>B. mazzottii</i>	<i>O. parkeri</i> <i>O. talaje</i>	Грызуны Грызуны?	Запад США, Мексика Мексика, Центральная Америка	КВЛ КВЛ
<i>B. venezuelensis</i>	<i>O. rudis</i> (<i>O. venezuelensis</i>)	Грызуны	Центральная и Южная Америка	КВЛ
<i>B. recurrentis</i>	<i>Pediculus humanus</i>	Человек	Горные районы Эфиопии, Перу, Боливии. Ранее повсеместно.	ВВЛ
<i>B. lonestari</i>	<i>Amblyomma americanum</i>	Олени, птицы	США	ЛБ?
<i>B. burgdorferi</i>	<i>I. scapularis</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. ricinus</i> и др.	Грызуны, олени, птицы	США, Европа	ЛБ
<i>B. afzelii</i>	<i>I. persulcatus</i> , <i>I. ricinus</i>	Грызуны	Евразия	ЛБ
<i>B. garinii</i>	<i>I. persulcatus</i> , <i>I. ricinus</i>	Птицы	Евразия	ЛБ
<i>B. bissettii</i>	<i>I. ricinus</i> , <i>I. pacificus</i> и др.	Грызуны	Европа, США	ЛБ
<i>B. valaisiana</i>	<i>I. ricinus</i> и др.	Птицы, грызуны	Евразия	ЛБ
<i>B. lusitanae</i>	<i>I. ricinus</i>	Рептилии, птицы	Европа, Северная Африка	ЛБ
<i>B. spielmanii</i>	<i>I. ricinus</i>	Ежи, сони	Европа	ЛБ
<i>B. bavariensis</i>	<i>I. ricinus</i>	Грызуны	Европа	ЛБ

Примечание. * — в скобках даны синонимические названия вида, используемые в литературе.

медицинской помощью. Интервал между приступами составил от 2 дней до 4 нед, в среднем 11 дней. Продолжительность и интенсивность 1-й и 2-й волн не различались. Больные хорошо отвечали на лечение цефтриаксоном или доксициклином и выпихивались в среднем на 20-й день с выздоровлением [16, 19].

Детальное клинико-эпидемиологическое изучение "нового" боррелиоза только начинается, особенности его патогенеза, клинического течения, методы адекватной терапии, возможность и частота перехода в хроническую форму практически неизвестны. Чтобы задать определенное направление будущим исследованиям инфекции, вызываемой *B. miyamotoi*, представляется целесообразным рассмотреть в сравнительном аспекте современные представления о патогенезе, клинической картине и терапии "забытых" многими клиницистами КВЛ. Такое рассмотрение имеет также и самостоятельное значение, поскольку в условиях интенсификации туризма и миграции больные КВЛ могут регистрироваться и на территории РФ [12, 13]. Более того, с учетом возможного потепления климата КВЛ обладают определенным потенциалом к "возобновлению" (re-emerging), в том числе с расширением ареала [8, 20]. В то же время механизмы взаимодействия *B. miyamotoi* с иксодовыми клещами и некоторые аспекты генерализации инфекции *B. miyamotoi* могут напоминать аналогичные явления при инфицировании *B. burgdorferi* sl, которые изучены намного лучше. Поэтому принципиальные вопросы эпидемиологии и патогенеза ЛБ будут также кратко рассмотрены в сравнительном аспекте.

Основные сведения по микробиологии и эпидемиологии КВЛ и ВВЛ. Возбудители КВЛ имеют вид штопоробразной тонкой спирали, достигающая 10–40 мкм в длину при толщине от 0,2 до 0,5 мкм. Поверх внутренней цитоплазматической мембраны расположено от 15 до 30 жгутиков, обвивающих тело спирохеты. Жгу-

тики определяют форму боррелий и обеспечивают их подвижность, над жгутиками располагается внешняя мембрана. Боррелии не способны к синтезу всех необходимых им для жизнедеятельности метаболитов (аминокислот, нуклеотидов и т. д.) и, следовательно, размножаются только в организме позвоночных или беспозвоночных хозяев или в богатой культуральной среде (в настоящей момент применяется среда BSK в различных модификациях). В культуре или в крови чувствительного животного возбудители КВЛ и ВВЛ достигают в течение 1–2 нед из единичной клетки до максимальной концентрации около $2 \cdot 10^8$ клеток/мл, удваиваясь на логарифмической фазе роста каждые 6–12 ч. *In vitro* боррелии чувствительны к большинству антибиотиков, за исключением рифампицина и сульфаниламидов. Геном боррелий — величиной от 1 до 1,5 млн п. н. — состоит из линейной хромосомы (около 900 000 пар оснований) и ряда плазмид, в том числе необычных для прокариот линейных плазмид. Число плазмид варьирует от 2 до 20 и более, среди них линейных — от 1 (у *B. garinii*) до 15 (у *B. duttoni*). На плаزمидах находятся многие необходимые для существования боррелий гены, виды боррелий сильнее отличаются по числу плазмид и спектру кодируемых ими белков, чем по хромосомному геному [3, 4, 21, 22].

Впервые заболевания КВЛ в Африке были описаны Р. Росс и А. Милне (1904), а также J. Dutton и J. Todd (1905) [8]. В исследованиях эпидемиологии ВВЛ и КВЛ большую роль сыграли российские ученые и врачи: Г. И. Минх, О. О. Мочугковский, И. И. Мечников, В. И. Вознесенский, Е. П. Джунковский, Е. И. Марциновский, В. И. Магницкий, Н. И. Латышев, И. А. Москвин, Е. Н. Павловский, Л. В. Громашевский [12, 13]. Эпидемиология КВЛ определяется экологическими особенностями "мягких" аргасовых клещей рода *Ornithodoros* — основ-

Таблица 2

Особенности различных типов клещевых боррелиозов

Характеристика	ЛБ	КВЛ	Инфекция, вызываемая <i>B. miyamotoi</i>
Переносчики, резервуарные хозяева	Клещи рода <i>Ixodes</i>	Клещи рода <i>Ornithodoros</i>	Клещи вида <i>I. persulcatus</i> , возможно видов <i>I. ricinus</i> , <i>I. scapularis</i> , <i>I. pacificus</i>
Позвоночные — резервуарные хозяева	Млекопитающие, особенно мелкие; птицы; рептилии	Млекопитающие, особенно мелкие; человек; возможно птицы и рептилии	Неизвестно. Вероятно, млекопитающие и/или птицы
Ареал распространения	Страны умеренного климата Северного полушария: Евразия, Северная Америка	Страны тропического и жаркого климата: Евразия, Африка, Америка	Россия. Вероятно, другие страны умеренного климата Северного полушария
Места, где наиболее часто происходит инфицирование человека	Лесопарки, садовые участки, леса	Пещеры, неблагоустроенные жилища, ночевки на природе	Неизвестно. Вероятно, лесопарки, садовые участки, леса
Длительность присасывания клеща, необходимая для заражения	12 ч и более	Менее получаса	Неизвестна
Доля инфицированных клещей-переносчиков	В эндемичных регионах — от 20 до 70%	Недостаточно изучена. Вероятно, 10% и более	Недостаточно изучена. Вероятно, от 1 до 15%
Ведущий симптом/синдром инфекции человека	Мигрирующая эритема	Высокая лихорадка	Высокая лихорадка, инфекционно-токсический синдром
Уровень спирохемии	Низкий или отсутствует	Во время приступа — высокий или очень высокий	Неизвестно. Возможно, высокий
Повторные приступы лихорадки	Редки	Типичны. В отсутствие этиотропной терапии — до 5–8 приступов	Возможны. Описаны 2-е приступы (в отсутствие этиотропной терапии)
Основные поражаемые органы и ткани	Кожа, суставы, центральная нервная система и периферические нервы, сердце	Кровь. Возможны спленомегалия и гепатомегалия, неврологическая симптоматика редка	Неизвестно. Наблюдаются повышенные концентрации АлАТ и АсАТ
Основные антибиотики, применяемые для лечения	Доксициклин, цефтриаксон	Доксициклин, тетрациклин, макролиды, цефалоспорины	Доксициклин, цефтриаксон
Прогноз	Благоприятный	При адекватной этиотропной терапии благоприятный, без терапии — летальность до 40%	При адекватной этиотропной терапии благоприятный
Возможность трансплацентарной передачи инфекции, выкидышей, патологии беременности	Крайне низка	Высока, до 40%	Неизвестна
Возможность хронизации инфекции и "постинфекционных" патологий	Неоднократно описана, имеет клиническое значение	Редка, клинического значения не имеет	Неизвестна

Примечание. АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза.

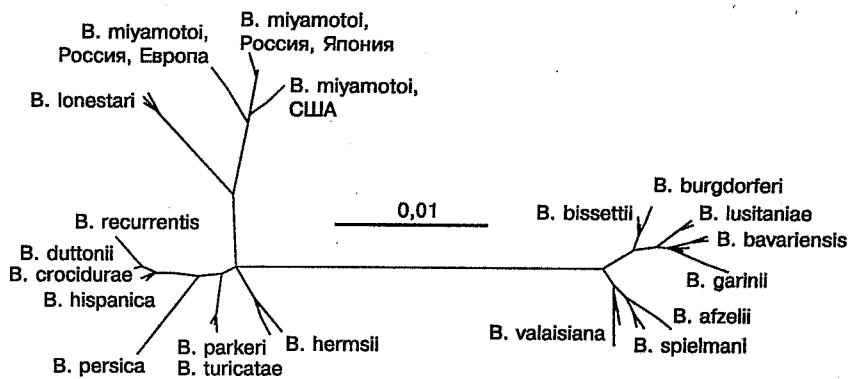
ного резервуара и специфического переносчика возбудителя. Эти клещи обитают как в природных биотопах закрытого типа (норы, гнезда, пещеры), так и в населенных пунктах, где заселяют хозяйственные строения, скотники, неблагоустроенные жилые дома (глинобитные постройки, хижины). Инфицирование клещей происходит при питании на зараженном хозяине, возбудители КВЛ размножаются в гемолимфе и проникают в слонные железы клещей *Ornithodoros*, где могут сохраняться в течение жизни клеща (до 15 лет). Возбудители КВЛ также обнаруживаются в ганглиях и репродуктивных органах аргасовых клещей и могут выделяться с коксальной жидкостью. Существует трансфазовая и трансвариальная передача боррелий [3, 8, 10, 11, 23].

Нападение клещей на человека происходит обычно ночью, при этом клещи *Ornithodoros* питаются в течение всего 10–30 мин; длительного времени присасывания для инфицирования человека не требуется. Предположительно вероятность инфицирования человека зараженным клещом составляет около 50%; восприимчивость к КВЛ высокая.

Заболееваемость в эндемичных очагах развивающихся стран, как правило, недооценивается в силу неразвитости лечебных и диагностических учреждений. В некоторых очагах заболеваемость КВЛ достигает фантастических цифр: так, в сельских районах Сенегала в 1990–2003 гг. она составила в среднем 11 000 на 100 000 взрослого населения в год, при этом многие болели КВЛ неоднократно. Инфицированность клещей *O. sonrai* возбудителем КВЛ *B. crocidurae* в Сенегале, Мали, Мавритании превышала 30% [24], инфицированность крыс — 10% [8]. В Танзании заболеваемость КВЛ, вызванной *B. duttoni*, среди детей младше 5 лет превышает 100 на 1000. В Того в 2003–2004 гг. у 10% больных с лихорадкой была диагностирована КВЛ [20]. Среди больных с лихорадкой неясной этиологии в Марокко в 2005–2006 гг. были выявлены 20% случаев КВЛ, вызванной *B. hispanica* [25]. В Иране в 1997–2006 гг. выявлялось около 150 случаев КВЛ в год [26]. В Наманганской области Узбекистана в условиях гиподиагностики заболеваемость в 1986–1991 гг. оценивалась в 7 случаев на 100 000, достигая в некоторых районах 80 случаев на 100 000 человек в год [27]. В США за 13 лет (1977–2000 гг.) зарегистрировано более 450 случаев КВЛ [10]. Сезонность в тропическом климате отсутствует, в регионах с более умеренным климатом приурочена к более теплomu времени года. У лиц, прибывающих из эндемичных по КВЛ регионов (туристы, родственники, военнослужащие), высока вероятность заболеть, если они ночуют в неблагоустроенных помещениях, подвергаясь нападению клещей.

Основной источник возбудителя ВВЛ — человек, переносчик — платяная вошь, в гемолимфе которой размножаются боррелии. При раздавливании вши и попадании гемолимфы на поврежденную кожу происходит заражение. Вши не передают боррелий потомству. При неблагоприятных санитарных условиях, особенно во время войн, возникают эпидемии с максимумом заболеваемости в холодное время года. По оценкам, во время последней крупной эпидемии (Вторая мировая война) от ВВЛ умерли 50 000 человек. Современные эндемические очаги ВВЛ сохраняются среди бедного населения, проживающего в прохладном дождливом климате и пренебрегающего дезинсекционными мероприятиями (высокогорные местности Эфиопии, Судана, Сомали, Боливии, Перу) [8, 12, 13].

Клиническая картина и патогенез КВЛ и ВВЛ. Хотя эпидемиология КВЛ и ВВЛ существенно различается, их клинические проявления отличаются не принципиально. (Вероятно, это связано с тем, что, по данным последних исследований, геном *B. recurrentis* представляет собой урезанный приблизительно на 20% вариант генома *B. duttoni*, в результате чего *B. recurrentis* адаптировалась к новому переносчику, но не потеряла вирулентности по отношению к человеку [22].) Присасывание аргасового клеща кратковременно и практически безболезненно, первичный аффект имеет вид точечной петехии, поэтому присасывание может быть не зарегистрировано. Инкубационный период составляет от 3 до 18 дней (в среднем 7 дней). За это время возбудитель поступает в кровь, развивается боррелиемия [7, 12, 13]. К сожалению, этап перехода возбудителей КВЛ от клещей *Ornithodoros* в кровь и органы млекопитающих изучен намного хуже, чем аналогичный процесс при ЛБ.



Филогенетическое дерево патогенных боррелий. Объяснение в тексте.

Поскольку "новая" инфекция *B. miyamotoi* переносится теми же иксодовыми клещами, что и ЛБ, полезно рассмотреть последние данные по диссеминации возбудителей ЛБ, полученные методом конфокальной флуоресцентной микроскопии в реальном времени. Спирохеты *B. burgdorferi*, приобретенные личинкой *I. scapularis* при питании на зараженном хозяине, сохраняются и на стадии нимфы, в количестве около 10^8 , в средней кишке. При этом они не размножаются и располагаются внеклеточно на люминальной поверхности эпителия кишки клеща. После поступления в кишку крови млекопитающего инициируется как дифференциация эпителия, так и размножение боррелий. Через 72 ч неподвижные спирохеты образуют практически монослой на поверхности эпителия и во множестве пассивно проникают через него по межклеточным промежуткам, достигая базальной мембраны, но не пересекая ее. Крайне малая часть боррелий проникает в гемодель: из около 5 млн боррелий, содержащихся в напитавшемся клеще, только около 500 обнаруживаются в гемолимфе. Попад в гемолимфу, боррелии немедленно начинают двигаться и колонизируют слонные железы, преимущественно дольки типа II и III [28]. При этом невысокая скорость процесса в экспериментальных условиях отчасти противоречит эпидемиологическим данным о возможности инфекции при сравнительно короткой, около суток, длительности присасывания иксодового клеща. Возможно, при питании на человеке взрослых особей, особенно видов *I. persulcatus* и *I. ricinus*, переход боррелий в слонные железы осуществляется быстрее [23, 29]; в ряде публикаций сообщается, что боррелии обнаруживаются и в слонных железах ненапитавшихся клещей *I. persulcatus* [30]. В силу важности этого вопроса для профилактики боррелиозов, в том числе инфекции *B. miyamotoi*, он заслуживает дополнительного изучения.

В экстрацеллюлярном матриксе соединительных тканей млекопитающих боррелии подвижны, развивают скорость до 4 мкм/с. Движение чаще стохастическое и характеризуется частой сменой направления; описаны и хемоаттрактантные для боррелий сигналы. Картина проникновения боррелий в кровоток не описана [4, 31]. Вирулентные штаммы возбудителей КВЛ и ЛБ защищены от бактериолитического действия системы комплемента млекопитающих, поскольку экспрессируют на своей поверхности ряд "фактор Н-связывающих белков" (Fhbp). Такие белки-липепротенины выявлены у *B. burgdorferi* sl (OspE, BbCRASPs или CspA/CspZ, BaCRASPs), *B. spielmanii*, *B. hermsii* (BbCRASPs или FhbA), *B. parkeri* (BpcA), *B. duttoni* и *B. recurrentis* [4, 32]. В свою очередь фактор Н, плазматический регуляторный белок системы комплемента, и "фактор Н-подобие белки" способствуют инактивации фактора С3b, связанного с мембраной бактерии-мишени, распаду С3-конвертазы и тем самым ингибируют сборку мембраноатакующих комплексов комплемента на поверхности бактерий. В результате этой "молекулярной мимикрии" боррелии размножаются и накапливаются в кровотоке. Кроме того, белки типа Fhbp иногда связывают также плазминоген/плазмин, ферментативная активность которого может вызывать дегградацию экстрацеллюлярного матрикса и диссеминацию боррелий [32, 33]. Белки *B. miyamotoi*, препятствующие бактериолитическому действию комплемента человека, не описаны, но, несомненно, должны существовать.

В системе кровообращения *B. burgdorferi* могут "залипать" на стенке капилляров и посткапиллярных венул — на мгновение, кратковременно (на 1–20 с), или стационарно (более чем на

20 с) [31]. Лишь одно из 100 взаимодействий боррелий со стенкой сосуда приводит к стационарной адгезии к эндотелиальным клеткам, и лишь одна из 10 адгезировавших боррелий пересекает эндотелий, с трудом, в течение 10 мин, ввинчиваясь в области межклеточного контакта. Начальная стадия кратковременного связывания опосредуется взаимодействием белка ВВК32 *B. burgdorferi* с глюкозаминогликанами и фибронектином на поверхности эндотелия. Мутанты *B. burgdorferi*, лишённые белка ВВК32, не способны к адгезии, выходу из кровотока и неинфекционны [31]. Актуальным представляется вопрос, работает ли этот или схожий механизм у боррелий — возбудителей КВЛ и *B. miyamotoi*. Не исключено, что для них экстравазкулярная локализация является редким событием и поэтому клинические проявления этих инфекций ближе к картине классической бактериемии, а хронические повреждения органов и тканей наблюдаются реже, чем при ЛБ.

В целом патогенная боррелия, как и многие другие патогенные микроорганизмы, должна уметь перестраивать свою структуру и функции, включая экспрессию поверхностных белков в соответствии со свойствами окружения (тканями беспозвоночного хозяина) и выполняемыми задачами по колонизации этого окружения. Феноменология и механизмы такого переключения лучше описаны для возбудителей ЛБ, чем для возбудителей КВЛ [2, 4, 15, 32—34]. Аналогичные процессы при инфицировании *B. miyamotoi* не изучены.

Начало заболевания КВЛ острое, характеризуется резким подъемом температуры тела, сильной головной болью, слабостью, миалгией и артралгией, тошнотой и рвотой. Возможны боли в животе, диарея, кашель, бессонница и фотофобия. Предполагается, что тяжесть заболевания не одинакова для КВЛ различной этиологии. У 5—10% больных отмечается неврологическая симптоматика: парестезии, паралич черепных нервов, гемипарезы и парипарезы, обычно преходящие. Менингеальный синдром редок (менее чем у 5%) [7, 12, 13, 35, 36]. В единичных случаях может развиться и угрожающей жизни острый респираторный дистресс-синдром [37]. При таком общем описании интоксикационного синдрома при "классических" КВЛ неотличим от интоксикационного синдрома при инфекции, вызванной *B. miyamotoi* [16]. При ВВЛ заболевание отягчается нарушениями кровообращения: петехиальной сыпью, носовыми кровотечениями; возможны кровоизлияния в мозг и другие органы, а также тяжелейшее осложнение — разрыв увеличенной и переполненной кровью селезенки. Почти у 60% больных регистрируется увеличение печени, наблюдается желтуха. Неврологическая симптоматика выражена слабее, чем при КВЛ [7, 12, 13, 35].

Особенностью "естественного течения" КВЛ и ВВЛ являются множественные приступы лихорадки с периодами апирексии. Приступ длится от 3 до 13 сут у больных ВВЛ и от нескольких часов до 4 сут при КВЛ, период апирексии — от 5 до 20 дней (в среднем 7—9 дней). Без этиотропной терапии возможно до 5 приступов ВВЛ и до 8 и более приступов КВЛ [7, 12, 13], хотя обычно число приступов не превышает 2—3. Развитие нового приступа принято было объяснять размножением в крови новой "генерации", или "расы", возбудителя с измененными антигенными свойствами [12, 13]. К настоящему времени генетические и иммунологические основы этого процесса детально описаны [34]. Важными антигенами возбудителей КВЛ являются переменные основные липопротеины наружной мембраны — variable major lipoproteins (Vmp), разделяемые на 2 семейства: variable small lipoproteins (Vsp) и variable large lipoproteins (Vlp). У возбудителей КВЛ и ВВЛ насчитывают от 26 до 80 и более вариантов генов Vsp и Vlp, но в каждый отдельный момент активен только один ген, находящийся в специальном "месте экспрессии" на линейной плазмиде. Остальные варианты находятся на "молчащих" архивных плаزمиде, но в процессе случайной рекомбинации могут заместить "работающий" ген [22, 34]. Таким образом, антигенный репертуар единственного штамма боррелий насчитывает до 30 серотипов с разными Vmp. По мере того как вырабатываются антитела к "первому" серотипу, количество боррелий в крови уменьшается; предполагается, что между приступами боррелии "укрываются" от гуморального иммунитета в соединительной ткани, печени, селезенке, возможно, в костном мозге и центральной нервной системе [33, 36]. При возникновении удачного нового сероварианта боррелии вновь накапливаются в крови. При этом различные серотипы возбудителей КВЛ, например *B. hermsii* и *B. turicatae*, различаются по вирулентности, способности вызывать геморрагические повреждения, тропизму к тканям мозга, т. е. существенные характеристики патогена могут меняться непосредственно в ходе заболевания. В опытах на животных последующие приступы КВЛ и

ВВЛ слабее, короче и характеризуются меньшим уровнем бактериемии [36, 38]. Это можно объяснить накоплением антител к менее антигенным, но более консервативным белкам боррелий, например к упомянутым выше белкам Fhbr [39]. Поскольку при инфекции *B. miyamotoi* до начала антибиотикотерапии также возможно несколько приступов лихорадки, интересным представляется вопрос о репертуаре переменных поверхностных липопротеинов и изменении антигенных свойств этого возбудителя в ходе инфекции [40].

Относительная значимость отдельных элементов иммунной защиты против КВЛ может зависеть от вида боррелии, стадии инфекции и, не в последнюю очередь, от модели, на которой изучается инфекция. Источником первой линии защиты — фагоцитирующих макрофагов, дендритных клеток, нейтрофилов — приводит к развитию очень высокой спирохетемии после подкожной инъекции *B. hermsii*, *B. duttonii* или *B. gesurgentis* мышам и в случае заражения возбудителями КВЛ — к гибели животных. Возбудители КВЛ в отличие от возбудителей ЛБ вырабатывают сериновую протеазу VhrA, отчасти защищающую их от бактерицидного действия нейтрофилов [41]. Линии мышей с нарушенным Т-клеточным звеном иммунитета (NUDE или TCR^{-/-}) или с дефектом натуральных киллеров (BEIGE) не отличаются повышенной чувствительностью к возбудителям КВЛ и ВВЛ [38, 42]. Линии мышей с нарушенным В- и Т-клеточными звеньями (SCID или Rag^{-/-}) характеризуются более высоким уровнем спирохетемии после заражения, в случае инъекции *B. gesurgentis* наблюдается персистенция спирохет (до 150 дней). В ряде экспериментов показано, что Т-независимая продукция специфических IgM необходима и достаточна для защиты мышей от КВЛ. Зрелые В-лимфоциты, ответственные за продукцию антиборрелиозных секреторных IgM, располагаются преимущественно в селезенке (подтип В2), плевральной и перитонеальной жидкости (подтип лимфоцитов В1b) [39].

Яркой особенностью КВЛ и ВВЛ является высочайшая концентрация боррелий в крови, которая может превышать 10⁸/мл [7]. Считается, что вокруг боррелий возникают микроагрегаты из эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, что нарушает микроциркуляцию и представляет собой одно из патогенетических звеньев, приводящих к органным повреждениям [43]. Типична тромбоцитопения, возможно развитие коагулопатии как за счет снижения синтеза факторов свертывания печенью, так и за счет диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) с повышением фибринолитической активности. Типичный для бактериальных инфекций лейкоцитоз в периферической крови при спонтанном кризисе или при реакции Яриша—Герксгеймера сменяется временной, но значительной лейкопенией. У большинства больных имеются биохимические признаки повреждения печени [37]. Нарушение функции почек возможно, но встречается реже. Практически все эти явления отмечаются и при инфекции, вызванной *B. miyamotoi* [16].

В русскоязычной литературе патогенез КВЛ и ВВЛ связывают с "высвобождением эндотоксина" [12, 13], что недостаточно точно и может приводить к ошибкам в терапии. Боррелии не имеют и не способны синтезировать эндотоксин в общепринятом смысле этого термина, т. е. липополисахарид (ЛПС), сходный с ЛПС грамотрицательных бактерий [44, 45]. Именно поэтому при КВЛ и ВВЛ концентрация боррелий в крови может, не вызывая немедленной смерти больного, в тысячи и десятки тысяч раз превышать показатели бактериемии при грамотрицательных инфекциях. (Например, при фульминантной менингококкцемии концентрация менингококков в крови, как правило, не превышает 10⁵ клеток/мл, но происходит выброс ЛПС в количествах, несоместимых с жизнью [46].) Боррелии не выделяют также экзотоксины. Пирогеном боррелий, оказывающим действие, подобное эффекту ЛПС, являются липопротеины наружной мембраны (Vmp) [44], индуцирующие высвобождение макрофагами провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли, интерлейкинов-6, -8 и -1β [47].

Заболевание КВЛ и ВВЛ разрешается либо спонтанным кризисом, либо в результате антибиотикотерапии, которая более чем у 50% больных может сопровождаться реакцией Яриша—Герксгеймера, наступающей через 1—3 ч и характеризующейся повышением температуры тела, пульса, частоты дыхания и артериального давления, сменяющимся вазодилатацией, гипотензией и профузным потоотделением. На этой стадии возможны гиповолемический шок и острый отек легких. Реакция Яриша—Герксгеймера не предотвращается применением стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов [7, 35].

При заболевании ВВЛ и КВЛ беременным возможна вертикальная трансплацентарная передача возбудителя и высокая вероятность выкидыша (30% и более) [7, 9]. В эндемичных по

B. duttoni районах Танзании перинатальная смертность превышает 400 на 1000 беременностей [8]. Влияние инфекции *B. miyamotoi* на осложненное течение беременности в эндемичных районах России требует целенаправленного исследования.

Диагностика и лечение. Тщательный сбор эпидемиологического анамнеза и анализ клинической симптоматики с точки зрения описанных выше эпидемиологических и клинических особенностей КВЛ и ВВЛ является основой дифференциальной диагностики уже во время первого приступа, которая должна производиться с малярией, сепсисом, пневмонией, гриппом, вирусными геморагическими лихорадками, лептоспирозом, риккетсиозами и другими болезнями, сопровождающимися высокой лихорадкой [7, 12, 13, 35].

Лабораторная диагностика основана на обнаружении во время приступа лихорадки спирохет в мазке (окраска по Романовскому—Гимзе) или толстой капле крови с применением фазово-контрастной или темнопольной микроскопии. Качество диагностики можно повысить, применив флюоресцентную микроскопию с окраской акридиновым оранжевым, а также используя методы концентрирования боррелий из крови [35, 48]. Выявление специфических антиборрелиозных IgM- и IgG-антител в динамике с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) или реакции непрямой иммунофлюоресценции полезно для дифференциального диагноза с инфекциями, вызванными иными возбудителями (малярийным плазмодием, вирусами, риккетсиями и т. д.). К сожалению, при использовании имеющихся тест-систем нередко ложноположительные реакции при инфекциях, вызванных другими спирохетами, и практически невозможна дифференциация антител к возбудителям КВЛ и антител к *B. burgdorferi* sl, возбудителям ЛБ [49, 50]. Вероятно, именно поэтому инфекция, вызываемая *B. miyamotoi*, так долго оставалась нераспознанной и трактовалась как "безэритемная форма ЛБ" [1, 16]. Поиск специфических для возбудителей КВЛ антигенов и создание на их основе ИФА тест-систем и микрочипов продолжают, специфическим для возбудителей КВЛ и ВВЛ считают поверхностный белок глицерофосфолипидэстеразы (GlpQ) и белок *VirA* [49, 51]. Методы культивирования возбудителей КВЛ и ВВЛ *in vitro* разработаны, но в клинической практике не используются, равно как и биологический тест с интраперитонеальным заражением лабораторных мышей (или морских свинок) кровью пациента. С учетом высокого уровня боррелиемии "золотым стандартом" диагностики КВЛ и ВВЛ может стать диагностика на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), более чувствительная, чем микроскопия крови, и более специфичная, чем ИФА [20], но для этого необходимы разработка, валидация и сертификация соответствующего спектра тест-систем для ПЦР [16, 19, 52]. Поскольку иксодовые клещи — переносчики инфекции *B. miyamotoi* являются также и переносчиками иных патогенов (*B. burgdorferi* sl, анаплазм, эрлихий, бабезий, вируса клещевого энцефалита и др.), комплекс тест-систем для ПЦР, желательный в формате мультиплекса, должен позволять диагностировать все эти инфекции [16, 53].

При лечении КВЛ и ВВЛ допустимо использование различных антибиотиков. Для лечения КВЛ у взрослых зарубежные специалисты рекомендуют 100–200 мг/сут доксицилина или 2 г тетрациклина в течение 5–10 дней, у детей и беременных — макролиды (эритромицин до 2 г/сут). При ВВЛ достаточно одной дозы — 100 мг доксицилина или 500 мг тетрациклина перорально; при опасности рвоты используют внутривенное введение (250 мг тетрациклина или 10 мг/кг, не более 300 мг эритромицина). Пенициллин, хлорамфеникол, цефалоспорины также эффективны, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер и должны использоваться при появлении менингеальной симптоматики. В условиях, когда выявляется как ВВЛ, так и сыпной риккетсиозный тиф, применяют доксицилин (100 мг внутрь, однократно) [7, 11, 35]. Российские специалисты рекомендуют либо пероральные антибиотики (доксицилин 200 мг/сут, тетрациклин 1–2 г/сут, эритромицин — 1 г/сут), либо пенициллин до 2 млн ед/сут, лечение проводят 5–10 дней до устойчивой нормализации температуры тела. При необходимости проводят дезинтоксикационную терапию, контроль гиперпирексии и гиповолемии, лечение коагулопатии. Ввиду возможности развития аритмии сердца и постуральной артериальной гипотонии после начала антибиотикотерапии требуется пограничный режим, при необходимости — противошоковые мероприятия [7, 12, 13]. Прогноз при рано начатом специфическом лечении благоприятный, летальность — менее 1%, однако в отсутствие адекватной терапии летальность может превышать 40%. Осложнения болезни миокардитом, синдромом ДВС, на-

рушением функций печени и присоединившиеся бактериальные инфекции являются плохими прогностическими признаками [35].

Лечение ЛБ, в том числе безэритемных форм, цефтриаксоном или доксициклином рекомендуется в течение 10–14 дней для предотвращения возможных осложнений и перехода заболевания в хроническую форму [13, 16]. Если в ходе дальнейших исследований выяснится, что осложнения и хронизация не типичны для инфекции *B. miyamotoi*, рационально будет рассмотреть вопрос о сокращении продолжительности антибиотикотерапии этой инфекции и проведении ее по типу терапии КВЛ [9, 35].

Профилактика КВЛ сводится к уменьшению риска нападения клещей *Omnithodoros* путем дезинсекции помещений, уменьшения численности грызунов в жилых помещениях и их окрестностях, ношения защитной одежды и применения репеллентов при посещении мест, изобилующих клещами (пещер, скотников, хижин) [7, 12, 13, 33]. В двойном слепом контролируемом испытании показано, что в высокоэндемичной по КВЛ местности при выявлении следов присасывания клеща эффективна антибиотикопрофилактика доксициклином (4 дня по 100 мг/сут) [50].

Поскольку *B. miyamotoi* переносится иксодовыми клещами, профилактика этой инфекции подобна профилактике ЛБ [1]. Рекомендуются своевременные и частые само- и взаимосмотры одежды и кожи после/при посещении леса. Поскольку предполагается, что заражение возможно за короткий промежуток времени после присасывания клеща, эффективность немедленной антибиотикопрофилактики должна быть изучена в эпидемиологическом эксперименте, особенно если будет подтверждена возможность патологии беременности при данной инфекции.

В целом клинические и эпидемиологические особенности клещевых боррелиозов различной этиологии можно суммировать в табл. 2. Особенно велики и опасны пробелы в наших знаниях о "новой" инфекции, вызываемой *B. miyamotoi*. С учетом того, что по данным предварительных исследований [16, 19], этот возбудитель ответствен за 20–40% случаев клещевых боррелиозов в эндемичных районах европейской и азиатской части РФ, необходимо заполнение этих пробелов совместными усилиями российских специалистов. "Классические" КВЛ также угрожают российским гражданам, проживающим в южных районах страны или посещающим эндемичные по КВЛ регионы Азии, Африки и Америки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю. В., Усков А. Н., Козлов С. С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). СПб.: Фолиант; 2000.
2. Tilly K., Rosa P. A., Stewart P. E. Biology of infection with *Borrelia burgdorferi*. Infect. Dis. Clin. N. Am. 2008; 22(2): 217–234.
3. Barbour A. G., Hayes S. F. Biology of *Borrelia* species. Microbiol. Rev. 1986; 50(4): 381–400.
4. Tsao J. I. Reviewing molecular adaptations of Lyme borreliosis spirochetes in the context of reproductive fitness in natural transmission cycles. Vet. Res. 2009; 40(2): 36.
5. Margos G., Gatewood A. G., Aamensen D. M. et al. MLST of housekeeping genes captures geographic population structure and suggests a European origin of *Borrelia burgdorferi*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008; 105(25): 8730–8735.
6. Fukunaga M., Okada K., Nakao M. et al. Phylogenetic analysis of *Borrelia* species based on flagellin gene sequences and its application for molecular typing of Lyme disease borreliae. Int. J. Syst. Bacteriol. 1996; 46(4): 898–905.
7. Warrel D. A., Parry E. H. O. Relapsing fever. In: Cohen J., Powderly W. G., eds. Infectious diseases. Edinburgh: Elsevier; 2004. 1671–1674.
8. Cutler S. J. Possibilities for relapsing fever reemergence. Emerg. Infect. Dis. 2006; 12(3): 369–374.
9. Larsson C., Andersson M., Bergstrom S. Current issues in relapsing fever. Curr. Opin. Infect. Dis. 2009; 22(5): 443–449.
10. Dworkin M. S., Schwan T. G., Anderson D. E., Borchardt S. M. Tick-borne relapsing fever. Infect. Dis. Clin. N. Am. 2008; 22(3): 449–468.
11. Assoum M. V., Wilamowski A. Relapsing fever borreliosis in Eurasia — forgotten, but certainly not gone! Clin. Microbiol. Infect. 2009; 15(5): 407–414.
12. Шувалова Е. П. (ред.) Тропические болезни. СПб.: Элбис-СПб.; 2004.

13. Кареткина Г. Н., Юшук Н. Д. Возвратные тифы. В кн.: Юшук Н. Д., Венгеров Ю. Я. (ред.). Лекции по инфекционным болезням. М.: Медицина; 2007. 368—374.
14. Masters E. J., Grigery C. N., Masters R. W. STARI, or Masters disease: Lone Star tickvectored Lyme-like illness. Infect. Dis. Clin. N. Am. 2008; 22(2): 361—376.
15. Barbour A. G., Bunikis J., Travinsky B. et al. Niche partitioning of *Borrelia burgdorferi* and *Borrelia miyamotoi* in the same tick vector and mammalian reservoir species. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2009; 81(6): 1120—1131.
16. Карань Л. С., Колясникова Н. М., Махнева Н. А. и др. Применение ПЦР в режиме реального времени для диагностики клещевых инфекций, вызванных вирусом клещевого энцефалита, *B. burgdorferi* sl, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum*, *E. muris*, *E. chaffeensis*. Журн. микробиол. 2010; 3: 72—77.
17. Карань Л. С., Рудникова Н. А., Булгакова Т. А. и др. ПЦР-диагностика клинических случаев боррелиозов и риккетсиозов. В кн.: Генодиагностика инфекционных заболеваний. М.: Медицина для всех 2004; т. 2: 35—37.
18. Платонов А. Е., Карань Л. С., Гаранина С. Б. и др. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России. Эпидемиол. и инфекц. бол. 2009; 2: 38—44.
19. Колясникова Н. М., Махнева Н. А., Топоркова М. Г. и др. Генодиагностика спектра инфекций, передающихся иксодовыми клещами. Вестн. УГМА 2010; 21: 187—188.
20. Nordstrand A., Bunikis J., Larsson C. et al. Tickborne relapsing fever diagnosis obscured by malaria, Togo, Emerg. Infect. Dis. 2007; 13(1): 117—123.
21. Glockner G., Lehmann R., Romualdi A. et al. Comparative analysis of the *Borrelia garinii* genome. Nucleic Acids Res. 2004; 32(20): 6038—6046.
22. Lescot M., Audic S., Robert C. et al. The genome of *Borrelia recurrentis*, the Agent of deadly louse-borne relapsing fever, is a degraded subset of tick-borne *Borrelia duttonii*. PLoS Genet. 2008; 4(9): e1000185.
23. Балаилов Ю. С. Паразитизм клещей и насекомых на наземных позвоночных. СПб.: Наука; 2009.
24. Vial L., Diatta G., Tall A. et al. Incidence of tick-borne relapsing fever in West Africa: longitudinal study. Lancet 2006; 368(9529): 37—43.
25. Sarih M., Garnier M., Boudebouch N. et al. *Borrelia hispanica* relapsing fever, Morocco. Emerg. Infect. Dis. 2009; 15(10): 1626—1629.
26. Masoumi A. H., Goya M. M., Vatandoost H. et al. The epidemiology of tick-borne relapsing fever in Iran during 1997—2006. Travel Med. Infect. Dis. 2009; 7(3): 160—164.
27. Абилов З. И., Васильева И. С., Рахимов Н. Р. и др. Заболеваемость клещевым возвратным тифом в Намангане. Мед. паразитол. 1993; 1: 32—35.
28. Dunham-Ems S. M., Caimano M. J., Pal U. et al. Live imaging reveals a biphasic mode of dissemination of *Borrelia burgdorferi* within ticks. J. Clin. Invest. 2009; 119(12): 3652—3665.
29. Gern L. Life cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans. Curr. Probl. Dermatol. 2009; 37: 18—30.
30. Москвитина Г. Г., Коренберг Е. И., Горбань Л. Я. Присутствие боррелий в кишечнике и слюнных железах спонтанно зараженных взрослых клещей *Ixodes persulcatus schulzei* при кровососании. Мед. паразитол. 1995; 3: 16—20.
31. Norman M. U., Moriarty T. J., Dresser A. R. et al. Molecular mechanisms involved in vascular interactions of the Lyme disease pathogen in a living host. PLoS Pathog. 2008; 4(10): e1000169.
32. Schott M., Grosskinsky S., Brenner C. et al. Molecular characterization of the interaction of *Borrelia parkeri* and *Borrelia turicatae* with human complement regulators. Infect. and Immun. 2010; 78(5): 2199—2208.
33. Cabello F. C., Godfrey H. P., Newman S. A. Hidden in plain sight: *Borrelia burgdorferi* and the extracellular matrix. Trends Microbiol. 2007; 15(8): 350—354.
34. Barbour A. G., Dai Q., Restrepo B. I. et al. Pathogen escape from host immunity by a genome program for antigenic variation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2006; 103(48): 18290—18295.
35. Roscoe C., Epperly T. Tick-borne relapsing fever. Am. Fam. Physician 2005; 72(10): 2039—2044.
36. Cadavid D., Londono D. Understanding tropism and immunopathological mechanisms of relapsing fever spirochaetes. Clin. Microbiol. Infect. 2009; 15(5): 415—421.
37. Acute respiratory distress syndrome in persons with tickborne relapsing fever — three states, 2004—2005. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2007; 56(41): 1073—1076.
38. Larsson C., Lundqvist J., van Rooijen N., Bergstrom S. A novel animal model of *Borrelia recurrentis* louse-borne relapsing fever borreliosis using immunodeficient mice. PLoS Negl. Trop. Dis. 2009; 3(9): e522.
39. Colombo M. J., Alugupalli K. R. Complement factor H-binding protein, a putative virulence determinant of *Borrelia hermsii*, is an antigenic target for protective B1b lymphocytes. J. Immunol. 2008; 180(7): 4858—4864.
40. Hamase A., Takahashi Y., Nohgi K., Fukunaga M. Homology of variable major protein genes between *Borrelia hermsii* and *Borrelia miyamotoi*. FEMS Microbiol. Lett. 1996; 140(2—3): 131—137.
41. Guyard C., Battisti J. M., Raffel S. J. et al. Relapsing fever spirochaetes produce a serine protease that provides resistance to oxidative stress and killing by neutrophils. Mol. Microbiol. 2006; 60(3): 710—722.
42. Woodman M. E., Cooley A. E., Avdiushko R. et al. Roles for phagocytic cells and complement in controlling relapsing fever infection. J. Leukoc. Biol. 2009; 86(3): 727—736.
43. Guo B. P., Teneberg S., Munch R. et al. Relapsing fever *Borrelia* binds to neolacto glycans and mediates rosetting of human erythrocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009; 106(46): 19280—19285.
44. Scragg I. G., Kwiatkowski D., Vidal V. et al. Structural characterization of the inflammatory moiety of a variable major lipoprotein of *Borrelia recurrentis*. J. Biol. Chem. 2000; 275(2): 937—941.
45. Hardy P. H. Jr., Levin J. Lack of endotoxin in *Borrelia hispanica* and *Treponema pallidum*. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 1983; 174(1): 47—52.
46. Платонов А. Е., Троицкий Д. В., Белобородов В. Б. и др. Связь тяжести течения менингококковой инфекции с уровнями эндотоксина и комплемента в крови больных. Клин. мед. 1999; 77(2): 32—37.
47. Negussie Y., Remick D. G., DeForge L. E. et al. Detection of plasma tumor necrosis factor, interleukins 6, and 8 during the Jarisch-Herxheimer Reaction of relapsing fever. J. Exp. Med. 1992; 175(5): 1207—1212.
48. van Dam A. P., van Gool T., Wetsteyn J. C., Dankert J. Tick-borne relapsing fever imported from West Africa: diagnosis by quantitative buffy coat analysis and in vitro culture of *Borrelia crocidurae*. J. Clin. Microbiol. 1999; 37(6): 2027—2030.
49. Lopez J. E., Porcella S. F., Schrumph M. E. et al. Identification of conserved antigens for early serodiagnosis of relapsing fever *Borrelia*. Microbiology 2009; 155(8): 2641—2651.
50. Hasin T., Davidovitch N., Cohen R. et al. Postexposure treatment with doxycycline for the prevention of tick-borne relapsing fever. N. Engl. J. Med. 2006; 355(2): 148—155.
51. Porcella S. F., Raffel S. J., Schrumph M. E. et al. Serodiagnosis of louse-borne relapsing fever with glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) from *Borrelia recurrentis*. J. Clin. Microbiol. 2000; 38(10): 3561—3571.
52. Halperin T., Orr N., Cohen R. et al. Detection of relapsing fever in human blood samples from Israel using PCR targeting the glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) gene. Acta Trop. 2006; 98(2): 189—195.
53. Swanson S. J., Neitzel D., Reed K. D., Belongia E. A. Coinfections acquired from ixodes ticks. Clin. Microbiol. Rev. 2006; 19(4): 708—727.