

«Утверждаю»  
Председатель Комитета по здравоохранению  
Администрации Санкт-Петербурга  
\_\_\_\_\_ А.В. Каган  
\_\_\_\_\_ 2000 г.

**Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение  
и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов**

**Рекомендации для врачей**

Санкт-Петербург

**2000**

Составители:

**Лобзин Ю.В.** – чл.- корр. РАМН, д.м.н., профессор, начальник кафедры инфекционных болезней Российской Военно-Медицинской академии.

**Рахманова А.Г.** – д.м.н., профессор, з.д.н., главный инфекционист Комитета по здравоохранению, заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД Санкт-Петербургской Медицинской академии последипломного образования.

**Антонов В.С.** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней Российской Военно-Медицинской академии.

**Усков А.Н.** – к.м.н., кафедра инфекционных болезней Российской Военно-Медицинской академии.

**Антыкова Л.П.** – заведующая отделом паразитологии Центра Госсанэпиднадзора в Санкт-Петербурге, главный специалист по паразитологии Центра Госсанэпиднадзора в Санкт-Петербурге

**Скрипченко Н.В.** – д.м.н., заместитель директора НИИ детских инфекций МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Иванова Г.П.** – к.м.н., н.с. НИИ детских инфекций МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Платошина О.В.** – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом лабораторной диагностики СПИД Санкт-Петербургской Медицинской академии последипломного образования, заведующая Инфекционно-эпидемиологическим организационно-методическим отделом Комитета по здравоохранению.

#### Рецензенты:

**Иванова В.В.** – чл.- корр. РАМН, д.м.н., профессор, директор НИИ детских инфекций МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Тимченко В.Н.** – д.м.н., профессор, главный детский инфекционист Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

**Яковлев А.А.** – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного университета, главный врач городской инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина

### **Введение.**

Иксодовые клещевые боррелиозы - (синонимы: Лайм-боррелиоз, иксодовый клещевой боррелиоз, боррелиоз Лайма, болезнь Лайма) - группа инфекционных трансмиссивных природноочаговых заболеваний, вызываемых боррелиями группы *B.burgdorferi* и передающихся иксодовыми клещами. Клинически заболевание протекает с преимущественным поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца и характеризуется склонностью к хроническому, а также латентному течению.

Это исторически сравнительно новая группа инфекционных заболеваний, возбудители которых представляют собой генетические разновидности спиралевидной бактерии, относящейся к боррелиям. В соответствии с "Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем" (МКS-10), а также с "Международной номенклатурой болезней" (Женева, 1985г.) заболевание получило наименование - болезнь Лайма (Lyme disease). В нашей стране инфекция впервые была серологически верифицирована в 1985 году у больных в Северо-Западном регионе. В 1991 г. включена в официальный перечень нозологических форм, имеющих в России под названием "клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)". После открытия в последние годы новых геновидов боррелий группы *B.burgdorferi*, также передающихся иксодовыми клещами, в отечественной литературе стало широко употребляться новое название болезни - иксодовые клещевые боррелиозы, или Лайм-боррелиоз. Однако на сегодняшний день в официальной отчетной статистике эти заболевания могут проходить под шифром А69.2 с названием - "Болезнь Лайма". Данное положение регламентировано на основании краткого варианта Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятой 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения и введенного в действие приказом Министра Здравоохранения Российской Федерации от 27.05.97 N 170.

В настоящее время, на этапе накопления знаний об иксодовых боррелиозах, учитывая общность эпидемиологии, сходство патогенеза, клинических проявлений и не смотря на имеющиеся различия геновидов боррелий - возбудителей заболеваний, вполне приемлемо для удобства терминологии и вне официальных статистических документов объединение их под общим названием "Лайм-боррелиоз" (ЛБ), отдавая дань первому, описанному клещевому иксодовому боррелиозу – болезни Лайма.

По уровню заболеваемости и тяжести клинического течения ЛБ представляет собой одну из актуальных проблем современной инфекционной патологии.

В последние годы в России проведена большая работа по изучению эпидемиологии, клиники, лабораторной диагностики, по совершенствованию лечения и профилактики иксодовых клещевых боррелиозов. Детальному изучению подвергнуты особенности течения заболевания с анализом спектра клинических проявлений. Внедрены новые схемы этиотропной и патогенетической терапии. Апробированы современные методы лабораторной диагностики и неспецифической профилактики ЛБ.

В настоящих методических указаниях учтены положения Методических указаний по эпидемиологии, диагностике, клинике и профилактике болезни Лайма, утвержденные МЗ СССР (Москва, 1991г.), а также отражены результаты научных исследований за несколько лет ряда кафедр и клиник Военно-медицинской академии, научно-исследовательского института детских инфекций Минздрава России, городского центра Госсанэпиднадзора в Санкт-Петербурге.

Задачей настоящих указаний является содействие улучшению и совершенствованию профилактики, диагностики и лечения иксодовых клещевых боррелиозов.

## 1. Этиология

Возбудители ЛБ относятся к порядку Spirochaetales, семейству Spirochaetaceae, роду Borrelia. Свое родовое название они получили в честь французского микробиолога А.Ворреля, изучавшего в начале XX века эту разновидность спирохет. Все известные виды рода Borrelia морфологически весьма сходны. Это грамотрицательные спирохеты, относительно легко окрашиваются анилиновыми красителями, что отличает их от других родов спирохет. Другой отличительной особенностью боррелий является отсутствие у них митохондрий и ундулирующей мембраны. Длина микробной клетки - от 10 до 30 мкм, поперечный размер составляет 0,20-0,25 мкм. По форме представляют собой извитую, лево- или правовращающуюся спираль. Размеры и форма микроорганизма могут изменяться от условий существования в разных хозяевах, при культивировании на питательных средах и под действием антибиотиков.

Многие боррелии являются причиной инфекционных заболеваний человека, например, возвратных лихорадок - *B.recurrentis*, *B.duttoni*, *B.hermsii* и др. Одна из боррелий, *Borrelia burgdorferi*, названа в честь Willy Burgdorfer, который вместе с Alan Barbour в 1982 году выделил культуру этих бактерий от пациента с болезнью Лайма. В 1984 году Рассел Джон установил принадлежность выделенного возбудителя к роду Borrelia, Swellengrebel 1900; (порядок Spirochaetales, Buchanan 1917; семейство Spirochaetaceae, Swellengrebel 1907).

В настоящее время по отличиям в нуклеотидных последовательностях ДНК различают более 10 (13) геновидов боррелий, относящихся к комплексу *B.burgdorferi sensu lato*, представители которого неравномерно распределены в пределах мирового нозоареала этой инфекции. Не все боррелии данного комплекса являются патогенными для человека. Доказана патогенность 3 геновидов: *B.burgdorferi sensu stricto*, *B.garinii* и *B.afzelii*. Все эти геновиды имеют распространение на территории России (преимущественно *B.garinii* и *B.afzelii*).

Боррелии *in vitro* культивируются только в среде обогащенной аминокислотами, витаминами, альбумином бычьей и кроличьей плазмы и другими веществами (модифицированная среда BSK-II). Температурный оптимум культивирования составляет 30-34°C. Боррелии отличаются относительно длительным и непостоянным периодом роста на питательных средах в анаэробных условиях, который обычно составляет 7-20 часов. При достижении числа микробных клеток  $10^6 - 10^8$  в мл возможно осуществление дальнейших лабораторных исследований. Боррелии выращенные в среде культивирования хорошо сохраняются при низких температурах (-70°- 90°C) до нескольких лет, не теряя своих биологических свойств. Формалин, фенол, этиловый спирт и другие дезинфицирующие вещества, а также ультрафиолетовое излучение обладают инактивирующим действием на боррелии.

Отсутствие у боррелий генов кодирования синтеза аминокислот, жирных кислот, кофакторов и нуклеотидов объясняет столь высокие требования к условиям их культивирования с использованием сывороточных добавок. Кроме того, поскольку боррелии хемоорганотрофные анаэробы, то они должны получать энергию для синтеза АТФ от субстрата фосфорилирования, который имеется только в цитоплазме других клеток, т.к. у боррелий нет генов, кодирующих дыхательную цепь фосфорилирования. Боррелии также испытывают недостаток других ферментов, необходимых для цикла трикарбоновых кислот и фосфорилирования. Таким образом, способность их собственных компонентов метаболизма настолько ограничена, что для своего существования они должны иметь организм хозяина (причем с преимущественным внутриклеточным персистируванием), который гарантирует доступность питательных готовых веществ.

Боррелии имеют одну линейную хромосому и, кроме того, еще до 20 кольцевых и линейных плазмид, известных еще под названием - микрохромосомы.

Экстрахромосомный (плазмидный) феномен генного кодирования не является исключительным свойством боррелий, подобное наблюдается и у некоторых других представителей прокариот. Однако тот факт, что боррелии могут иметь довольно большое количество линейных и кольцевых плазмид выделяет их среди других микроорганизмов. Следующей особенностью боррелий является то, что плазмиды обнаруживаются преимущественно при первичной изоляции штаммов в культуре, последующие пересевы приводят к уменьшению их числа и даже полной элиминации, в связи с чем, изменяется и антигенный профиль возбудителя, приводящий к полной потере инвазивности.

Белковый (антигенный) спектр боррелий весьма вариабелен и различен не только у боррелий разных геновидов, но и среди изолятов одного геновида.

Боррелии имеют группы антигенов: поверхностные (OspA, OspB, OspD, OspE и OspF), жгутиковыи и цитоплазматический. Поверхностные антигены характеризуются вариабельностью. Наибольшая их гетерогенность обнаруживается у *B.garini* (по OspC - 13 вариантов, по OspA - 7) и *B.afzelii* (по OspC - 8, по OspA - 2). Штаммы *B.burgdorferi* s.s. отличаются относительным постоянством спектра поверхностных белков. Белки, находящиеся на внешней оболочке, определяют видовую принадлежность возбудителя и являются основными иммуногенами. Многие антигенные детерминанты внешней оболочки сходны с таковыми у боррелий других видов и даже некоторых бактерий. Этим объясняется возможность перекреста в иммунологических реакциях.

В настоящее время установлены и достаточно хорошо изучены и некоторые другие мембранные антигены боррелий: p83/100, Oms66 (p66), VmpA (p39), HSP60 (p60), p18, OspD, OspE, OspF. Генетическая информация большинства из них находится в плаزمидах, поэтому, потеря отдельных плазмид, например, при длительной персистенции боррелий в организме человека, обязательно влечет за собой и изменение структуры поверхностных антигенов, а значит и иммунного ответа.

## 2.Эпидемиология

### 2.1.Природные очаги и переносчики ЛБ.

Лайм-боррелиоз (ЛБ) относится к группе природноочаговых зоонозов с трансмиссивным механизмом передачи возбудителей.

Случаи заболевания регистрируются на обширной территории Евразии и широко распространены в лесной и лесостепной зонах России. В природных очагах возбудители ЛБ циркулируют между клещами и дикими животными. Установлена трансфазовая передача боррелий у большинства переносчиков, реже наблюдается трансвариальная передача. Прокормителями клещей в природных очагах ЛБ выступают более 200 видов диких позвоночных, из них около 130 — мелкие млекопитающие и 100 видов птиц. При заражении неиммунных животных (в основном мелких грызунов) в их организме происходит размножение возбудителя. Поскольку заражение восприимчивых животных происходит не одновременно, а в течение всего сезонного периода активности клещей, они играют наряду с переносчиками существенную роль как резервуар инфекции в природе.

Основное эпидемическое значение на территории России имеют клещи *Ixodes persulcatus* и *I.gricinus*, характеризующиеся чрезвычайно широким кругом прокормителей и наибольшей агрессивностью по отношению к человеку. В центральных, восточных районах и на отдельных территориях лесной зоны европейской части страны наиболее распространены клещи *I.persulcatus*, а в западных регионах — клещи *I.gricinus*.

Спонтанная инфицированность клещей боррелиями в природных очагах может составлять от 10 до 70% и более. Общность переносчиков для клещевого боррелиоза, клещевого энцефалита и эрлихиоза обуславливает возникновение случаев смешанной инфекции, которая может достигать 15%. От 7-9% до 24-50% клещей в эндемичном очаге могут быть инфицированы одновременно двумя или тремя разными боррелиями.

Чаще всего клещи прикрепляются к одежде человека в лесу, когда он перемещается, касаясь ветвей деревьев, раздвигая кустарники и травостой, или садится на траву. Клещи присасываются не только в условиях открытой природы. Оставшись на одежде, на вещах, вынесенных из леса, они могут перейти на человека и через несколько дней после выхода людей из очага. Кроме того, они могут быть занесены в жилище (палатки, строения) с букетом цветов, вениками, свежим сеном, дровами, собакой и другими животными.

Инфицирование человека боррелиями происходит преимущественно в результате присасывания клеща. С момента наползания клеща на одежду человека до начала кровососания проходит 1-2 часа. У человека клещ присасывается чаще всего в области шеи, груди, подмышечных впадин, паховых складок, т.е. в местах с тонкой кожей и обильным кровоснабжением. У детей относительно частым местом прикрепления клеща является волосистая часть головы. Прикрепление и присасывание клеща к телу в большинстве случаев остаются незамеченными, так как в состав его слюны входят анестезирующие, сосудорасширяющие и антикоагулирующие вещества. Ощущение человеком саднения и зуда на месте присасывания клеща возникает лишь спустя 6—12 ч и позже. Процесс насыщения кровью самок иксодовых клещей может продолжаться 6-8 дней. В начале питания клещ может передавать боррелии только, если они уже находятся в слюнных железах, т.е. при генерализованной инфекции клеща (примерно 30-35% всех голодных клещей в природе). Тогда, когда боррелии находятся только в кишечнике клеща, то их передача осуществляется во второй фазе питания (позднее 1-2 дней присасывания). Поэтому раннее удаление клещей предотвращает в ряде случаев инфицирование человека.

Возможна передача боррелий через фекалии клеща при попадании их на кожу и последующего втирания в кожу при расчесах. Не исключаются случаи механической передачи боррелий при случайном раздавливании клещей во время их снятия с животных (собаки) и попадания содержимого кишечника клеща в микротравмы кожи или на конъюнктиву глаз. Другим возможным путем передачи возбудителей от животных к человеку, по данным некоторых исследователей, может выступать алиментарный путь, реализующийся при употреблении в пищу сырого молока (преимущественно козьего) или молочных продуктов без термической обработки.

Доказанным является возможность инфицирования плода трансплацентарно при боррелиозной инфекции беременных женщин.

## **2.2. Проявления эпидемического процесса.**

Природные очаги иксодовых клещевых боррелиозов приурочены преимущественно к лесным ландшафтам умеренного климатического пояса. Наиболее активные их них связаны с широколиственными, смешанно-широколиственными или южно-таежными формациями растительности.

В Российской Федерации эта инфекция имеет широкое распространение (от Балтийского побережья до берегов Тихого океана). Из года в год наблюдается увеличение числа административных областей, на территории которых регистрируются случаи заболеваний ЛБ. Если в 1991 году таких областей было 7, то в 1998 году уже 50.

Обязательная регистрация этой инфекции (под названием "клещевой боррелиоз") началась с 1992 г., когда в Республиканский информационно-аналитический центр ГК СЭН поступили сообщения о 2477 случаях заболеваний этим зоонозом. В последующие годы число больных в России неуклонно повышалось. В 1993 году зарегистрировано 5134 случая, в 1994 г. – 4029, 1995 г.- 4118, 1996 г.– 7092, 1997 г. – 6684, а в 1998 году более 8000. Относительные показатели заболеваемости ЛБ на 100 тыс. населения России за последние 3 года составили: в 1997 г. – 4,52; 1998 г. – 5,71, 1999 г. - 5,5. В некоторых регионах страны, например в Северо-Западном (г. Санкт-Петербург), эти показатели значительно выше (7,71, 11,55, 5,5 соответственно).

Уровень заболеваемости на тех или иных территориях зависит от интенсивности

эпизоотического процесса, который меняется ежегодно в зависимости от комплекса экологических процессов, происходящих в данной конкретной экосистеме. Следует отметить, что достаточно значимые колебания численности клещей-переносчиков в природных очагах (по данным многолетних наблюдений) практически не сказывается на уровне их спонтанной инфицированности.

Годовая динамика заболеваемости ЛБ характеризуется выраженной сезонностью, связанной с периодом активности переносчиков. Заболевания людей регистрируются со 2-3 декады апреля. Максимум заболеваемости приходится на Европейской территории страны на май, в Предуралье, на Урале и Западной Сибири — на май—июнь, на Дальнем Востоке — на май — июль. В очагах преимущественного обитания клещей *I. ricinus* случаи заболеваний могут регистрироваться и осенью — в сентябре и октябре, что связано с наличием дополнительного периода активности этих клещей в конце лета. Так, в Северо-Западном регионе России ежегодно более 80% больных заражаются в период с апреля по июль по причине нападения как *I. persulcatus*, так и *I. ricinus*. Остальные (около 20%) в августе – сентябре в связи с активностью *I. ricinus*.

Таким образом, для заболеваний иксодовыми клещевыми боррелиозами характерна весенне-летняя сезонность, обусловленная периодом активности клещей, которая связана с региональными природно-географическими, погодными условиями и видами переносчика.

### 3. Патогенез

Лайм-боррелиоз – объединяет группу заболеваний, имеющих схожие механизмы развития патологических изменений, которые мало зависят от определенного геновида боррелии, вызвавшего болезнь. Эти изменения характеризуются постепенным развитием и вовлечением в патологический процесс многих органов и систем (кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца и др.).

Развитие патологических процессов во времени, своеобразные патоморфологические и патофизиологические изменения в одних и тех же органах в различные периоды болезни предопределили попытки выделения стадий при ЛБ.

Согласно общепринятому взгляду на течение боррелиозной инфекции выделяют три стадии развития болезни:

1. Стадия локальной инфекции с развитием патологического процесса в месте внедрения возбудителей;
2. Стадия диссеминации (распространения) боррелий от места их первичного внедрения;
3. Стадия органных поражений, как результат длительного патологического воздействия возбудителей на органы и системы.

Разделение на стадии довольно условно и, во многом, основывается на клинических проявлениях, а также временных характеристиках от момента инфицирования. Следует заметить, что заболевание может переходить последовательно из одной стадии в другую, или, миновать какую-либо из них, а также впервые проявляться в любой стадии без наличия предшествующей.

#### 3.1. Стадия локальной инфекции.

После присасывания клеща и попадания боррелий в кожу человека, они взаимодействуют с многочисленными факторами специфической и неспецифической резистентности макроорганизма, которые и обуславливают патологический процесс, как в месте персистенции возбудителя, так и общий ответ организма на инфекцию.

Реакция защиты начинается с фагоцитоза микроорганизмов, при этом, иногда наблюдается незавершенный фагоцитоз, в связи с чем создаются условия для

последующей персистенции возбудителей. В процессе фагоцитоза происходит гибель боррелий, фрагменты лизированных микроорганизмов становятся доступными иммунной системе, в результате чего включаются механизмы специфической иммунной защиты. Взаимодействие микроорганизма с макроорганизмом на уровне фагоцитоза обуславливает первичную воспалительную реакцию. Активные бактериофаги секретируют вещества, которые активизируют монокины:  $\alpha$ -фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, а также хемокины: интерлейкин-8, моноцитарный хемоаттрактант-1. Монокины оказывают воздействие на сосудистую стенку посредством активации E-селектина, сосудистого и внутриклеточного адгезионных факторов. Активация гранулоцитов этими факторами приводит вначале к их адгезии к сосудистой стенке, а затем и выходу через сосудистую стенку сквозь щели эндотелия, появляющиеся под воздействием монокинов. Некоторые цитокины являются стимуляторами других факторов воспаления. Так, например, интерлейкин-1 увеличивает секрецию простагландинов и коллагеназы, усиливая тем самым процесс воспаления.

В то же время, хемокины, секретируемые бактериофагами стимулируют диапедез других гранулоцитов и моноцитов из просвета сосуда и определяют направление их хемотаксиса к месту локализации инфекции. Монокины вызывают увеличение просвета сосудов, вследствие чего кровоток замедляется, и различные гуморальные факторы неспецифической резистентности достигают участка инфекции наряду с фагоцитами и моноцитами. Сложная воспалительная реакция может иметь свое дальнейшее развитие с участием боррелий, которые реагируют с системой комплемента непосредственно или же посредством связанного на их поверхности плазмينا. Вследствие чего появляется мощный фактор воспаления - C5a, с хемотаксическим и вазодилатационным действием.

Кроме опосредованного повреждающего действия, существуют веские основания предполагать наличие у боррелий своеобразных токсинов, причем как с эндо- так и экзопродукцией.

Локализация возбудителя в месте инфицирования на протяжении определенного периода времени обуславливает особенности клиники: относительно удовлетворительное самочувствие, слабо выраженный синдром общей интоксикации, отсутствие других характерных для боррелиоза проявлений.

Способность боррелий к самостоятельным поступательным движениям в тканях находит свое отражение в особенностях местного воспаления. В центре эритемы (в месте первоначального накопления возбудителя) боррелии подвергаются активному воздействию факторов воспаления, они теряют свою подвижность и их количество уменьшается, результатом чего является снижение явлений местного воспаления с формированием в центре эритемы "просветления". Появление новых колец гиперемии связано с новыми генерациями боррелий за счет уменьшения факторов воспаления. Все это приводит обычно к развитию характерной мигрирующей эритемы, которая может и не иметь кольцевидную форму. При инфекционно-обусловленных воспалительных изменениях кожи другой этиологии подобных изменений практически не наблюдается, что позволяет считать мигрирующую эритему достоверным клиническим маркером боррелиоза. В процессе защитной воспалительной реакции со стороны организма большинство боррелий элиминируется. В ряде случаев на этой стадии заболевание заканчивается. Эритема через несколько недель (редко месяцев) бесследно исчезает, при достаточном иммунном ответе организма наступает полная элиминация возбудителя.

Однако в ряде случаев клеточные и гуморальные факторы неспецифической резистентности не способны полностью справиться с возбудителем. Кроме того, считается, что некоторые штаммы боррелий обладают повышенной устойчивостью к неспецифическим факторам резистентности организма. Запаздывание гуморального ответа (клеточный иммунитет на этой стадии минимален) часто приводит к прогрессированию заболевания.



### 3.2. Стадии диссеминации и органных поражений.

По мере накопления возбудителей в коже, они гематогенно, лимфогенно и благодаря своей подвижности распространяются из первичного очага по организму и попадают во внутренние органы и другие участки кожи. Сосудистые реакции в области воспаления во многом способствуют проникновению боррелий в кровеносное русло. Не исключается способность боррелий к прямой пенетрации непосредственно через эндотелиальные клетки в просвет сосуда.

В настоящее время нет четких представлений о механизмах внутрисосудистого транспорта боррелий и их тропизма к определенным органам и тканям. Существует достаточно четкая зависимость (хотя и далеко не абсолютная) поражения того или иного органа или системы органов в зависимости от геновида боррелий. Для *B.afzelii* более характерны поражения кожи, для *B.garinii* - изменения со стороны нервной системы. Кроме диссеминации возбудителей из места инфицирования с током крови и лимфы в патогенезе развития некоторых клинических проявлений имеет существенное значение непосредственное перемещение боррелий по окружающим их тканям.

Генерализация инфекции клинически сопровождается симптомами общей инфекционной интоксикации и поражения различных органов (лимфатических узлов, печени, селезенки, сердца, мышц, суставов, почек, головного мозга с вовлечением в воспалительный процесс мозговых оболочек и др.).

Реакции взаимодействия боррелий с факторами гуморального (антитела и система комплемента) и клеточного (активированные Т-лимфоциты) звеньями иммунной системы определяют дальнейший механизм не только местного, но и общего воспаления.

Увеличение количества специфических иммуноглобулинов IgM наблюдается в период от 3 до 6 недели болезни и связан с активацией В-лимфоцитов. Концентрация IgG в сыворотке крови повышается постепенно в течение месяцев, с увеличением числа боррелий и соответственно их антигенов. Лимфоциты и вырабатываемые ими специфические иммуноглобулины реагируют в начале заболевания избирательно на отдельные антигены боррелий, как поверхностные, так и цитоплазматические. По мере прогрессирования заболевания расширяется спектр антител к антигенам микробной клетки. Конечным этапом функционирования клеточного, гуморального звеньев иммунной системы и системы комплемента является образование комплексов антиген-антитело с последующей их элиминацией или лизисом.

На поздних стадиях, наряду с пролиферацией лимфоцитов происходит повышение функциональной активности отдельных клонов клеток (Т-хелперов, сенсibilизированных к множественным белкам боррелий, Т-супрессоров), увеличение индекса стимуляции лимфоцитов крови. Отмечается нарастание числа и функциональной активности В-лимфоцитов с выработкой иммуноглобулинов классов IgM и IgG ко многим белкам боррелий. Эти факты свидетельствуют о возможном перекрестном реагировании раздраженной иммунной системы с антигенами микробной клетки и макроорганизма, с последующим формированием аутоиммунных механизмов патологических изменений в органах. Ведущая роль при этом отводится длительной персистенции возбудителя в тканях и его внутриклеточном расположением.

Причина неоднородных органных поражений, при остром или хроническом течении ЛБ, во многом может быть обусловлена непостоянством факторов обеспечивающих воспаление. Боррелии, испытывая на себе прессинг со стороны различных факторов резистентности организма, образуют мембранные выпячивания, которые содержат липопроотеины (OspA, OspB, OspC). Эти липопроотеины - мощные индукторы воспалительных реакций, что особенно характерно для OspA. Длительно сохраняясь на поверхности боррелий, они могут активировать как клетки

неспецифической резистентности (макробактериофаги), так и поликлональные клетки иммунной системы (В- и Т-лимфоциты). Активация поликлональных В-лимфоцитов приводит к синтезу антител, которые вызывают воспалительные реакции в соответствующем органе. При этом, продуцируемые антитела обладают перекрестной иммунологической активностью как в отношении антигенов боррелий, так и тканевых белков (например: аксональные белки нервной ткани, белки синовиальной оболочки и др.). По мере прогрессирования заболевания аутоиммунные механизмы становятся все более значимы в патогенезе.

Развитие воспаления при боррелиозной инфекции не единственный механизм патологического воздействия возбудителя на макроорганизм. У *B.burgdorferi* идентифицирован ген ответственный за синтез белка экзотоксина, который получил название *Vbtx1*. Его действие аналогично ботулотоксину С2, и именно с его продукцией связываются некоторые патологические изменения со стороны нервной системы.

Гистологически в пораженных органах и тканях (коже, подкожной клетчатке, лимфоузлах, селезенке, миокарде, мозге, периферических ганглиях и т.д.) выявляются клеточные инфильтраты из лимфоцитов, плазматических клеток и эозинофилов, тромбоз и реканализация капилляров и венул, а также боррелии свободно лежащие в межклеточном пространстве, вокруг сосудов и расположенные внутри эндотелиальных клеток, макрофагов, и фибробластов. Возможно, что продуцирование IgA, концентрация которого иногда повышается в этот период заболевания, происходит именно в этих инфильтратах.

Поражения внутренних органов и систем при хроническом течении заболевания сопровождаются ярко выраженными клиническими проявлениями. Нередко болезнь приобретает рецидивирующий характер, когда обострения чередуются с бессимптомными периодами различной длительности. В других случаях заболевание протекает с постепенным прогрессированием. Известны случаи, когда у больных первые клинические проявления поражений органов и систем возникают спустя месяцы и даже годы после первичного инфицирования, что свидетельствует о возможности латентного (бессимптомного) течения боррелиозной инфекции.

## **4. Клиника.**

### **4.1. Клиническая классификация ЛБ.**

Общепринятой клинической классификации в настоящее время не существует как в России, так и в других странах. Предложенные в разное время классификации отражают состояние и уровень представлений о заболевании на тот момент. По мере получения новых научных данных, становятся очевидными недостатки большинства этих попыток унификации клинических проявлений ЛБ. Учитывая этот факт целесообразно привести некоторые примеры подходов к классификации ЛБ, тем более что уже традиционно сложившиеся взгляды по поводу использования на практике отдельных из них приобрели как приверженцев, так и противников.

В большинстве случаев в зарубежной научной литературе используется классификация клещевого боррелиоза, которая была предложена в 1988 Е. Asbrink. Течение заболевания согласно этой классификации разделяется на стадии: раннюю и позднюю. Ранняя стадия включает локализованную инфекцию и диссеминацию, а поздняя стадия соответствует хронической инфекции. Эта классификация достаточно хорошо характеризует стадийность течения ЛБ, что позволяет охарактеризовать особенности патогенеза каждой стадии, но использование в клинической практике этой классификации очень затруднительно.

По классификации, предложенной в 1990 году В.В. Фоминым, выделялись типичные (клещевая мигрирующая эритема) и атипичные (менингоэнцефалит, менингит, невриты, кардит, миозит, артрит) формы заболевания; по степени тяжести: легкая, среднетяжелая, тяжелая; по течению: острое - до 1 мес, подострое - до 1,5 мес, затяжное - до 3 мес, хроническое - более 3 мес. Использование данной классификации в практике,

особенно в случаях когда у пациентов имеется сочетание мигрирующей эритемы с органными поражениями, весьма затруднительно.

По классификации О.М.Лесняк (1995) выделяют эритематозную и безэритематозную формы, субклиническую инфекцию (как клиническую форму), а также острый, подострый и хронический периоды. Детализация острого и подострого периодов находит свое отражение в выделяемых автором стадиях - изолированной мигрирующей эритемы, локальной диссеминации и генерализованной инфекции. Определение стадий развития инфекционного процесса у больных согласно данной классификации затруднительно из-за отсутствия четких клинико-лабораторных критериев, характеризующих каждую стадию.

Н.Н.Воробьева (1998) предложила 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). Данный подход к разделению клинических вариантов более детально характеризует особенности ЛБ у конкретного больного, но все же не позволяет избежать условностей в определении локализованной, диссеминированной и персистирующей инфекции.

Многолетний опыт изучения проблемы клещевых боррелиозов на кафедре инфекционных болезней ВМедА позволил разработать и предложить классификацию (Лобзин Ю.В., Антонов В.С., 1996), которая прошла апробацию во многих инфекционных стационарах и в настоящее время широко используется в практике. Эта классификация, отражает практически все клинические формы и проявления заболевания, а также стадийность течения данной инфекции. В дальнейшем при описании клинических проявлений и особенностей течения ЛБ мы будем придерживаться этой классификации.

#### **Клиническая классификация иксодовых клещевых боррелиозов**

<b>Формы болезни:</b> латентная, манифестная.			
<b>I. По течению:</b> острое, подострое, хроническое.			
<b>II. По клиническим признакам:</b>			
<i>Острое и подострое течение:</i>		<i>Хроническое течение:</i>	
<b>Эритемная форма.</b>	<b>Безэритемная форма</b>	<b>Непрерывное</b>	<b>Рецидивирующее</b>
<b>III. По тяжести:</b> тяжелая, средней тяжести, легкая.			

Манифестная форма характеризуется клиническими симптомами боррелиоза и наличием персистенции возбудителя, латентная инфекция - лишь персистенцией боррелий.

Манифестная форма по течению может быть: острой - продолжительность болезни до 3 мес., подострой - от 3 до 6 мес., хронической - сохранение симптомов более 6 месяцев.

По клиническим признакам, при остром и подостром течении, выделяют эритемную форму (при наличии мигрирующей эритемы) и безэритемную (при наличии лихорадки, интоксикации, но без эритемы). Каждая из этих форм может протекать с симптомами поражения нервной системы, сердца, суставов, кожи и других органов.

При остром и подостром течении по выраженности симптомов выделяют степень тяжести: легкую, среднетяжелую, тяжелую. При определении степени тяжести болезни учитывается не только выраженность клинических проявлений, но и наличие органных поражений. Отмечается четкая зависимость степени тяжести ЛБ от длительности

заболевания.

Хроническая инфекция может характеризоваться как непрерывным, так и рецидивирующим течением.

## **4.2. Характеристика отдельных клинических форм ЛБ.**

### **4.2.1. Моноинфекция и смешанная (ассоциированная с ЛБ) инфекция.**

В настоящее время является доказанным патогенная роль трех геновидов боррелий из группы *B.burgdorferi* s.l. (*B.burgdorferi* s.s., *B.garinii*, *B.afzelii*) в возникновении у человека заболевания, еще два геновида - *B.lusitaniae* и *B.valaisiana* имеют веские основания дополнить этот список. Все эти геновиды имеют распространение на территории России. Удельный вес каждого геновида в эпидемиологии клещевых боррелиозов в географических регионах различен. Так, в Северо-Западном регионе нашей страны в настоящее время обнаружены в переносчиках только три геновида - *B.garinii*, *B.afzelii* и *B.burgdorferi* s.s. Возможность наличия одновременной спонтанной инфицированности иксодовых клещей этими геновидами в самом различном сочетании обуславливают и соответственное заражение ими человека. При инфицировании каким-либо одним геновидом патологический процесс развивается как моноинфекция. Одновременное заражение двумя, а то и тремя геновидами боррелий приводит уже к своеобразной клинической картине заболевания, отличной от моноинфекции. В этих случаях правомерно говорить о смешанной инфекции, причем вызванной группой родственных боррелий (боррелиозная микст-инфекция). Многообразие клинических проявлений, как у разных больных, так и в различных географических регионах во многом может быть обусловлено именно смешанными инфекциями, а не только в зависимости от геновида.

На сегодняшний день только заболевание, вызванное *B.burgdorferi* s.s. и соответствующее клинической картине болезни Лайма у больных в Северной Америке может с полным правом называться моноинфекцией. Во всех других случаях до настоящего времени достоверно не известны особенности клинических проявлений, обусловленные определенным геновидом, хотя они очевидны. Определение наличия моноинфекции или смешанной инфекции у конкретного больного в настоящее время возможно только при лабораторном обнаружении геновида (или геновидов) *B.burgdorferi* s.l. вызвавшего заболевание. Учитывая все эти факты, вся группа нозоформ иксодовых клещевых боррелиозов представляет собой список из болезни Лайма и клинически недифференцированных клещевых боррелиозов. Вероятно, по мере накопления научных данных появится возможность выделения из группы клинически недифференцированных боррелиозов и других (кроме болезни Лайма) нозологий.

Вторая большая группа смешанных инфекций в рамках рассматриваемой проблемы, - это инфекции, передающиеся иксодовыми клещами и ассоциированные с ЛБ. Наличие этих инфекций обусловлено возможностью одновременного заражения человека не только боррелиями, но и вирусами клещевого энцефалита, возбудителями моноцитарного и гранулоцитарного эрлихиоза и другими патогенными микроорганизмами, переносчиками которых являются инфицированные иксодовые клещи с разнообразным сочетанием патогенных агентов. Клиническая картина заболевания в подобных случаях не является простой суммой клинических симптомов этих заболеваний в отдельности - это совсем новая, своеобразная, со своими закономерностями развития инфекция.

### **4.2.2. Манифестная и латентная формы заболевания.**

При Лайм-боррелиозе возможны несколько вариантов реализации инфекционного процесса. В большинстве случаев у инфицированного человека в результате неспецифических и специфических факторов резистентности организма наступает

купирование заболевания в инкубационном или начальном периодах болезни при клинически незаметных проявлениях инфекционного процесса. В других случаях возникает заболевание со всеми присущими ему характерными проявлениями инфекции - это манифестные формы. По длительности сохранения клинических проявлений манифестные формы могут быть разделены на острое, подострое и хроническое течение. В Северо-Западном регионе России манифестация заболевания с острым или подострым характером течения инфекционного процесса наблюдается у 20-25% пострадавших от присасывания **инфицированного клеща**. Таким образом, у 5-6 человек из 100 пострадавших от нападения клещей могут наблюдаться клинические признаки острого боррелиоза. В ряде случаев хронизация инфекции наблюдается после наличия клинической стадии острого и подострого боррелиоза. Однако Лайм-боррелиоз может впервые манифестировать и спустя несколько месяцев и даже лет после инфицирования, когда наблюдаются клинические проявления и закономерности характерные уже для хронической инфекции.

Особенностью ЛБ является наличие латентной инфекции, когда клинические проявления отсутствуют или не обнаруживаются доступными диагностическими методами при сохраняющейся персистенции возбудителей. В этом случае сохранение титров антител не меньше диагностических величин на протяжении 6 месяцев при трехкратном исследовании в динамике или выявление боррелий прямыми микробиологическими методами свидетельствует о латентной инфекции. В дальнейшем может происходить клиническая манифестация этой латентной инфекции.

Количество больных с хроническим течением и латентной формой боррелиоза в настоящее время не известно. Можно только предполагать с достаточной долей условных допущений, что их не меньше чем с острым и подострым течением.

#### **4.2.3. Острое и подострое течение.**

Инкубационный период при ЛБ составляет от 2 до 30 дней, в среднем - две недели.

Начало заболевания, как правило, имеет характерные черты инфекционного процесса и часто протекает с поражением кожи. Наиболее частым симптомом в начальном периоде заболевания является появление мигрирующей эритемы вокруг первичного аффекта - места бывшего присасывания иксодового клеща. Характерный вид эритемы, ее форма и локализация, частота этого симптома при ЛБ, а также особенности клинических проявлений заболевания у больных с эритемой и без таковой позволяет обоснованно выделять эритемную и безэритемную формы заболевания.

Заболевание может начинаться с появления мигрирующей эритемы или симптомов общей инфекционной интоксикации. Во втором случае, синдром интоксикации в последствии может либо дополняться эритемой, либо в случаях безэритемных форм оставаться ведущим синдромом начального периода. Синдром общей интоксикации у больных ЛБ в России наблюдается в 60-70% случаев. Он проявляется головной болью, ознобами, тошнотой, мигрирующими болями в костях и мышцах, артралгиями, общей слабостью, быстрой утомляемостью, лихорадкой от субфебрильной до 40°C. Лихорадочный период может продолжаться несколько дней (обычно не превышает 15 дней). В большинстве случаев синдром общей инфекционной интоксикации выражен умеренно.

В месте присасывания клеща в конце инкубационного периода больные отмечают небольшой зуд, иногда боль и наблюдается покраснение кожи с небольшой инфильтрацией подкожной клетчатки. Пятно гиперемии кожи постепенно увеличивается по периферии, достигая размеров 5-15 см, иногда до 50 см и более. Форма эритемы округлая или овальная, очень редко неопределенная. Наружный край воспаленной кожи более гиперемирован, несколько возвышается над уровнем здоровой кожи. Часто, через несколько дней, центральная часть эритемы бледнеет или приобретает синюшный оттенок, создается форма кольца, поэтому нередко эритему при ЛБ называют

кольцевидной, хотя с такой же частотой эритема может быть и сплошной (равномерной по окраске). В это же время, в месте первичного аффекта, в центре эритемы, может сохраняться корочка или при длительном инкубационном периоде - рубец. Появление эритемы в этих случаях не сопровождается "оживлением" первичного аффекта, т.е. после исчезновения воспаления в месте укуса клеща, как результата реакции кожи на его присасывание, появление эритемы не приводит к воспалению первичного аффекта. Поэтому иногда бывает достаточно трудно определить место бывшего присасывания клеща, особенно когда первичный аффект представляет собой уже сформировавшийся рубец.

Эритема привлекает внимание больного либо субъективными ощущениями (зуд, боль, жжение), либо в результате увеличения ее размеров по периферии (миграция), отсюда, часто встречающееся в литературе название - мигрирующая. В ряде случаев (10-15%) появление эритемы не сопровождается субъективными ощущениями. Степень тяжести ЛБ не зависит от места локализации эритемы, ее размеров и формы.

У некоторых пациентов кроме эритемы, в области присасывания клеща, подобные очаги воспаления кожи появляются на других участках тела вследствие распространения боррелий из первичного очага лимфогенным или гематогенным путем. Вторичные (дочерние) эритемы отличаются от основной отсутствием первичного аффекта и они, как правило, бывают меньших размеров.

Эритема без лечения сохраняется 3-4 недели, затем исчезает, редко она существует более длительный срок (месяцы). На месте бывшей эритемы часто наблюдается шелушение кожи, гиперпигментация, зуд, чувство покалывания, снижение болевой чувствительности.

Эритема может сопровождаться регионарным лимфаденитом или реже - лимфаденопатией. Лимфатические узлы увеличены, незначительно болезненные при пальпации. Лимфангоиита не бывает.

В этом периоде заболевания развитие доброкачественной лимфоцитомы кожи или появление множественных эритем (вне области первичного аффекта) наблюдается относительно редко (5-10% больных). У четверти больных выявляются признаки увеличения печени, повышается уровень активности печеночных ферментов.

Таким образом, в случаях, когда у больных имеется эритема, синдром общей инфекционной интоксикации и другие признаки, свидетельствующие о состоявшейся диссеминации возбудителей из места их первичного внедрения, часто встречающееся употребление термина "локальная инфекция" для определения клинической (а не патогенетической) стадии болезни представляется не совсем обоснованным.

Боррелиоз может протекать и без поражения кожи (до 30%), но с синдромом общей интоксикации и лихорадкой. Приблизительно у каждого седьмого пациента заболевание впервые манифестирует симптомами или синдромами поражения внутренних органов, без предшествующей эритемы и заметного лихорадочного периода. В таких случаях, с учетом эпидемиологических данных (присасывание клеща в анамнезе или частые посещения лесных массивов эндемичных по ЛБ в эпидсезон (апрель-октябрь) и лабораторного подтверждения (прямые и не прямые микробиологические методы), диагностируется безэритемная форма ЛБ.

Дальнейшее развитие инфекционного процесса связано с диссеминацией боррелии из первичного очага (кожи) в различные органы. В большей части случаев через 2-10 недель после начала болезни клиническое течение характеризуется исчезновением мигрирующей эритемы и развитием патологических признаков со стороны внутренних органов: нервной системы (периферического и центрального ее звеньев), суставов, сердца, глаз и др.

Клинические признаки с преимущественным поражением какого-либо органа или систем органов обычно развиваются на 4-6 неделе болезни при эритемной форме, когда синдром интоксикации, лихорадка и эритема угасают или исчезают вовсе. Симптомы

органный поражения могут появляться и в более ранние сроки на фоне выраженных признаков интоксикации, лихорадки и эритемы. При безэритемной форме - признаки поражения различных органов зачастую являются первыми клинически заметными симптомами боррелиозной инфекции.

Чаще всего наблюдаются поражения нервной системы: менингит (менингоэнцефалит), неврит черепных нервов, радикулоневрит. При развитии менингита появляются головная боль различной интенсивности от слабой до мучительной, тошнота, рвота, светобоязнь, повышенная чувствительность к звуковым и световым раздражителям, болезненность при движении глазных яблок. Выявляется умеренная ригидность затылочных мышц, другие оболочечные симптомы выявляются относительно редко. Снижены или отсутствуют брюшные рефлексы. Спинальная жидкость прозрачная, давление ее в пределах нормы, часто наблюдается умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (100-300 клеток в 1 мкл) на фоне повышенного содержания белка (до 0,66-1,0 г/л) и нормальной или несколько повышенной концентрации глюкозы. У одной трети больных наблюдаются признаки астено-невротического синдрома, проявляющиеся нарушением сна, отмечается рассеянность, снижение памяти, повышенная возбудимость, эмоциональная неустойчивость, тревожность. Эти признаки вовлечения в патологический процесс головного мозга выявляются независимо от тяжести течения заболевания и сохраняются достаточно долго после окончания лечения (до 12 месяцев и более).

Невриты черепных нервов встречаются примерно у половины больных с неврологическими расстройствами. Наиболее часто поражается VII пара, нередко с парезом лицевых мышц. Кожная чувствительность обычно не нарушена. Парез лицевых мышц не достигает степени полного паралича. Онемение и покалывание (парестезии) пораженной половины лица, боли в области уха и нижней челюсти свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс V пары черепных нервов. Могут также поражаться глазодвигательные нервы с нарушением конвергенции, зрительные - с нарушением зрения, слуховые - с нарушением слуха, реже языкоглоточный и блуждающий нервы. Симптомы воспаления черепных нервов, как правило, носят нестойкий характер и довольно быстро исчезают после этиотропной терапии.

Нарушения со стороны периферических нервов наблюдается у трети больных с неврологической симптоматикой поражения периферической и центральной нервных систем. Острый неврит может наблюдаться как при остром, так и хроническом течении ЛБ. В настоящее время о достоверности диагноза можно говорить лишь при сочетании неврита с патогномичным проявлением ЛБ (мигрирующая эритема, хронический атрофический акродерматит). Поэтому, без наличия этих синдромов истинная частота боррелиозных невритов вряд ли может быть определена. Вовлечение в патологический процесс какого-либо нерва может проявляться невропатией кожных веточек нервов: либо как поражение нерва на периферии, либо в нервном сплетении со всеми характерными признаками. При гистологическом изучении можно выявить периваскулярные лимфоидные инфильтраты малых периневральных и эндоневральных сосудов среднего размера.

Возникают корешковые расстройства по чувствительному типу в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника, или двигательному - радикулоневриты, поли-, мононевриты, плечевые плекситы и др. Грудные радикулиты проявляются выраженным болевым синдромом, чувством сжатия, сдавления. Могут наблюдаться смешанные типы невропатий. В зоне расстройств появляются сильные боли, онемение, неприятные ощущения. Выявляется слабость определенных групп мышц и снижение рефлексов. У больных с парезами мышц может развиваться мышечная атрофия.

При определении чувствительности в зонах поражения выявляются как гипо-, так и гиперестезии. Одним из характерных неврологических расстройств при ЛБ является лимфоцитарный менингордикулоневрит Баннварта (синдром Баннварта). Основным признаком синдрома является триада, включающая корешковые боли, периферический

парез (особенно лицевого и отводящего нервов) и менингит с лимфоцитарным плеоцитозом.

Неврологические симптомы при лечении обычно полностью исчезают через несколько месяцев, но могут рецидивировать, и заболевание приобретает затяжное или хроническое течение.

Любой из названных симптомов поражения нервной системы может быть единственным в клинике ЛБ и проявляться без эритемы и явных признаков общей инфекционной интоксикации.

Поражения сердца появляются обычно на 5-6 неделе от начала заболевания. Больные предъявляют жалобы на неприятные ощущения и боли в области сердца, сердцебиение, одышку, головокружение. Физикально выявляется брадикардия, увеличение размеров сердца, приглушение сердечных тонов, расщепление 1 тона, систолический шум на верхушке сердца.

На 1-2 неделе болезни у некоторых больных на ЭКГ выявляются изменения гипоксического характера (уплощение и инверсия зубца Т, удлинение интервала Q-T) и при лечении они исчезают вместе с синдромом инфекционной интоксикации.

В более поздние сроки заболевания, у больных с вовлечением в патологический процесс сердца, на ЭКГ отмечаются изменения дистрофического характера, а также определяется атриовентрикулярная блокада, степень которой может меняться неоднократно в течение суток (1 или 2 степени, иногда полная), внутри желудочковые нарушения проводимости по ножкам пучка Гиса, уширение комплекса QRS, нарушение ритма сердечных сокращений (экстрасистолии). В некоторых случаях развиваются более выраженные диффузные поражения сердца - миоперикардит.

В России частота артритов боррелиозной этиологии находится в пределах 2-10% в зависимости от географического региона регистрации случаев.

Сроки появления первых воспалительных изменений в суставах после инфицирования отмечаются в пределах от нескольких дней до одного года - двух лет.

Артрит развивается обычно через несколько недель (4-6) от начала болезни или после мигрирующей эритемы, которая наблюдается только у 40% больных с поражением опорно-двигательного аппарата. Реже признаки суставного синдрома выявляются тогда, когда еще сохраняется эритема и синдром инфекционной интоксикации. Поражения суставов нередко могут быть признаками безэритемной формы ЛБ. Наиболее часто вовлечение суставов в патологический процесс отмечается в первые 3 месяца заболевания (в 65%), в последующем первичное поражение суставов боррелиозного генеза наблюдается значительно реже. Более раннее начало суставного синдрома у больных с боррелиозом в России по сравнению с другими странами является некоторой особенностью этой инфекции для нашей страны. Клинически артрит при ЛБ проявляется в виде моно- или олигоартрита, обычно крупных суставов: до 50% - это коленные суставы, 30% - плечевые, 20-25% локтевые и голеностопные. Значительно реже поражаются мелкие суставы кистей и стоп (до 10%). Вовлечение в процесс одного сустава отмечается у трети больных, в несколько большем проценте имеется одновременное поражение двух-трех суставов (до 40%). Одинаково часто наблюдается как одностороннее, так и симметричное поражение суставов. В случаях одностороннего вовлечения сустава в патологический процесс в большинстве случаев имеется четкая связь между местом инфицирования (присасыванием клеща) и первым пораженным суставом на той же стороне тела, что может быть свидетельством факта местного распространения боррелий из первичного очага в коже.

Одним из первых проявлений суставного синдрома практически у всех пациентов являются артралгии. Артралгии, которые очень часто наблюдаются при остром ЛБ (от 20 до 60% больных), не являются признаками воспалительных изменений в суставе, поэтому иногда выделяют артралгический и артритический клинические варианты течения острого (подострого) боррелиоза. Возможно, что артралгии при ЛБ являются менее выраженным,



субклиническим отражением однотипного процесса воспаления, что и при артритах.

Патоморфологическая и клиническая характеристика суставного синдрома при ЛБ практически не отличается от наблюдаемой при острых артритах другой этиологии.

Изменения в суставах характеризуются динамичностью, а степень их выраженности варьирует в зависимости от давности суставного синдрома и предшествующего лечения.

Первые признаки, развивающегося артрита, характеризуются болью в области сустава, из-за которой ограничивается его подвижность и отеком периартикулярной клетчатки. Интенсивность воспалительных изменений обычно умеренная, экссудативный компонент представлен слабо, массивного выпота в полость суставов, как правило, не отмечается. Может наблюдаться гиперемия кожи с локальным повышением температуры в месте пораженного сустава, однако и в этих случаях болевой синдром выражен умеренно. В воспалительный процесс у трети всех больных с суставным синдромом вовлекаются и периартикулярные ткани, что может проявляться тендинитами, тендовагинитами, миозитами. Иногда воспаление периартикулярных тканей наблюдается непосредственно под мигрирующей эритемой (в этом случае эритема располагается вокруг сустава) еще до развития синовита.

Воспаление суставов при остром и подостром течении ЛБ по своему характеру напоминает реактивный артрит. По мере прогрессирования суставной синдром становится более выраженным, проявляя отчетливую тенденцию к хронизации и сходство по течению с аутоиммунным ревматоидным артритом. В связи с этим иногда выделяют клинические варианты артрита при боррелиозе - артрит ранней и поздней стадии. Продолжительность артрита обычно от одной недели до 3 месяцев. Без этиотропного лечения артрит принимает хроническое непрерывное или рецидивирующее течение.

На коже могут появляться множественные элементы эритематозного характера, вызванные распространением возбудителей из первичного очага инфекции (диссеминация). Одним из таких кожных проявлений обычно при подостром течении ЛБ кроме МЭ является доброкачественная лимфоцитомы (синонимы: лимфаденоз кожи Беферштедта, саркоид Шпиглера-Фендта, лимфоплазия кожи). Клинически лимфаденоз кожи (одиночная и диссеминированная формы) представляет собой изменения в виде пастозных, синюшно-красного цвета узелков или бляшек, болезненных при пальпации, с появлением регионарного лимфаденита. Наиболее частая локализация: лицо, мочка уха, сосок молочной железы. Очаги существуют длительно (до нескольких месяцев) разрешаются без атрофии. При гистологическом исследовании участков измененной кожи - эпидермис не изменен. В дерме вокруг сосудов и нередко в гиподерме отмечается очаговый инфильтрат из лимфоцитов, гистиоцитов, могут встречаться эозинофилы и плазматические клетки. Часто инфильтрат имеет фолликулярное строение, т.е. напоминает фолликул лимфоузла. При длительном существовании очагов структура характерная для фолликулов исчезает.

#### **4.2.4. Хроническое течение.**

Течение заболевания расценивается как хроническое в случаях, когда клинические проявления Лайм-боррелиоза сохраняются более 6 месяцев. Для этой стадии болезни характерно развитие прогрессирующего хронического воспаления в коже, суставах или нервной системе, реже в других органах, приводящее к атрофическим и дегенеративным изменениям в этих органах.

Обычно хронизация наступает вслед за острым или подострым боррелиозом, либо после длительного латентного периода. Иногда бывает очень трудно определить момент перехода болезни в хроническое течение. Это связано с тем, что нередко первые признаки манифестации заболевания у пациентов проявляются без какой-либо предшествующей клинической симптоматики. При отсутствии в анамнезе острого манифестного течения ЛБ клиническая диагностика хронической формы бывает затруднительна, так как

утрачивается связь болезни с присасыванием иксодовых клещей, а наличие неспецифических клинических проявлений не позволяет заподозрить боррелиозную инфекцию.

При хроническом ЛБ наблюдаются варианты непрерывного, когда признаки болезни в динамике прогрессируют без ремиссий, или рецидивирующего течения с периодами ремиссии разной продолжительности.

Обычно на первый план выступает какой-либо ведущий синдром, обусловленный поражением нервной системы, кожи, суставов или сердца, реже других органов и систем.

Поражение центральной нервной системы может проявляться длительно сохраняющейся головной болью, быстрой утомляемостью, снижением памяти, нарушением сна, что укладывается в клинику астено-вегетативного синдрома. Появляются симптомы энцефаломиелита, рассеянного склероза, могут развиваться психические нарушения, эпилептиформные припадки. Иногда отмечаются поражения черепных нервов со стойкими нарушениями функции. Парез черепных нервов также обычен, как и при остром боррелиозном поражении нервной системы, однако отмечается преимущественное поражение вестибулокохлеарного нерва (от 15% до 80% случаев), а также зрительного нерва в 5%-10%.

Острый боррелиозный энцефалит или менингит клинически не всегда распознаются. В этих случаях лечение не проводится и как следствие развивается прогрессирующий энцефаломиелит или цереброваскулярный нейроборрелиоз.

Прогрессирующий энцефаломиелит наблюдаемый при хроническом течении ЛБ был первоначально описан Askermann в 1985 году. Частота его составляет от 4% до 20% всех случаев ЛБ с поражением нервной системы. Он наблюдается обычно у пациентов в 40-60 летнем возрасте, как у мужчин, так и у женщин в равной мере. Случаи среди детей достаточно редки. Продолжительность болезни до установления диагноза может быть от 6 месяцев до 25 лет (в среднем 14 месяцев). Может развиваться и в первый год после мигрирующей эритемы.

В отличие от поражения ЦНС при остром течении ЛБ редко наблюдается предшествующий корешковый синдром, головные боли и клинические признаки инфекции. Более типично медленно прогрессирующее течение без болевого синдрома, который иногда может наблюдаться при обострениях заболевания. Обычно не бывает бессимптомных периодов. Может быть спинальный и церебральный тип поражений. Ведущие признаки - спастический пара- или тетрапарез, спинная или мозжечковая атаксия, психоорганический синдром, гемипарез, экстрапирамидные моторные признаки. Все эти симптомы могут наблюдаться как изолированно, так и в различных сочетаниях. Сопутствующее поражение корешков спинномозговых нервов наблюдается у четверти больных.

При ЭЭГ часто выявляются патологические изменения, подтверждающие многоочаговый характер поражения нервной системы. Обычно определяются легкие диффузные изменения корковой ритмики со снижением регулярности альфа-ритма, сглаженность зональных различий, умеренное увеличение индекса медленно-волновых компонентов тета- и дельта-диапазона, выраженные диффузные нарушения биоэлектрической активности на диэнцефально-стволовом уровне.

На компьютерной томографии и МРТ у ряда больных выявляются признаки атрофии коры головного мозга, дилатации желудочковой системы мозга, арахноидит. МРТ выявляет неопределенные воспалительные изменения в веществе головного и спинного мозга в половине случаев. Возможно, что боррелиозная инфекция является триггерным фактором в развитии патологических изменений, что позволяет объяснить обширные поражения белого вещества мозга, иногда наблюдаемые у таких больных, которые имеют демиелинизирующий характер. Воспалительный синдром цереброспинальной жидкости с умеренным лимфоплазматическим плеоцитозом, признаками нарушения гематоэнцефалического барьера и часто выявляемым

повышенным интратекальным синтезом IgG, IgA, IgM позволяет проводить дифференциальную диагностику между острым и хроническим течением или обострением процесса. Анализ цереброспинальной жидкости достоверно отличает проявления боррелиозного прогрессирующего энцефаломиелита от рассеянного склероза.

Цереброваскулярный нейроборрелиоз проявляется умеренными признаками менингеального синдрома, постоянными или преходящими парезами черепных нервов и медленно прогрессирующим психоорганическим синдромом с изменениями личности, нарушениями памяти. Могут быть преходящие ишемические нарушения в различных сосудистых ассоциированных зонах или мозговые инсульты. Все эти симптомы наблюдаются через 3-7 месяцев от начала болезни.

Энцефалопатия рассматривается как одно из проявлений хронического течения боррелиоза. Явления энцефалопатии нередко выступают на первый план среди других симптомов, причем почти в половине случаев они проявляются синдромом пирамидной недостаточности или рассеянной органической симптоматикой. Энцефалопатия сопровождается мозжечковыми нарушениями, пароксизмальными расстройствами сознания, астеническим синдромом и интеллектуально-мнестическими расстройствами. У больных могут возникать изменения психики в виде депрессии, раздражительности или паранойи.

Нарушение памяти и восприятия, синдром патологической усталости могут сохраняться после острого боррелиоза или же развиваются в течение последующих месяцев, и даже лет. В половине случаев у больных с боррелиозной энцефалопатией отмечается повышенный уровень белка в спинномозговой жидкости. Часто клинические симптомы энцефалопатии на поздней стадии боррелиоза не сопровождаются воспалительными изменениями в ликворе. Отсутствие признаков воспаления в ликворе, включая интратекальный синтез антител у таких больных, противоречит опыту наблюдения за другими проявлениями нейроборрелиоза, когда эти признаки обнаруживаются почти всегда. Возможно, что энцефалопатия при ЛБ является исходом субклинического энцефалита и замечается уже позже, когда острые явления боррелиоза уже прошли.

Неврологические дефициты у больных с энцефалопатией могут быть выявлены при нейрофизиологических обследованиях. Вызванные потенциалы и МРТ иногда выявляют повреждение белого вещества головного мозга в виде многоочаговых изменений.

При поражении периферической нервной системы наблюдаются полирадикулоневриты, полиневропатия. Чаще развиваются радикулоневриты шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника с нарушением чувствительности и двигательными расстройствами. В зонах иннервации пораженных нервов наблюдается атрофия мышц. Хроническая радикулоневропатия проявляется болями или нарушением функции в шейном, грудном или люмбосакральном сегментах. Больные с хронической радикулоневропатией часто жалуются на корешковые боли или дистальные парестезии в конечностях, реже на боли в области туловища, иногда эти явления сопровождаются умеренно выраженной мышечной слабостью. Больные полиневропатией могут иметь симптомы нарушения чувствительности по типу носков, перчаток, как симметричные, так и односторонние.

Признаки неврита с нарушениями кожной чувствительности и парестезиями наблюдаются почти у 40-60% больных с ХААД. При хроническом течении ЛБ поражаются не только кожа и нервы, на которые оказывается непосредственное патологическое воздействие боррелий. Часто реагируют соседние суставы, мышцы и кости, что может сопровождаться дегенеративными процессами в этих органах из-за нарушений иннервации. Иногда умеренно выраженная хроническая аксональная полинейропатия может наблюдаться у пациентов с боррелиозным поражением нервной системы и без сопутствующих изменений кожи и других органов.

Приблизительно у 10-15% больных с острым артритом заболевание переходит в хроническое течение. Этому предшествуют обострения, которые становятся все более продолжительными и интенсивными, укорачиваются периоды ремиссии. Хроническое течение приобретает более устойчивый характер, и локализация артрита становится определенной. Артриты при хроническом ЛБ чаще характеризуются поражением одного или двух крупных суставов. Обычно это один или оба коленных сустава. Течение болезни характеризуется обострениями и ремиссиями. Продолжительность обострений может длиться от нескольких дней до месяцев, в среднем до недели. Без лечения самостоятельная ремиссия (длительная) обычно наступает через 6-7 месяцев активного процесса. В период ремиссий иногда больными отмечаются артралгии, которые носят мигрирующий характер с распространением болевого синдрома на несколько суставов. Пораженные суставы в этот период, как правило, внешне не изменены или определяется их незначительное увеличение за счет отека окружающей ткани. При длительном течении артрита примерно у 10% пациентов развиваются небольшие сгибательные контрактуры, обусловленные изменениями связочного аппарата пораженных суставов. В ряде случаев хроническое течение может привести к анкилозу.

Поражения других органов, при наличии ведущего суставного синдрома в клинике ЛБ, встречается достаточно часто. У одной трети больных имеются признаки сочетанного поражения опорно-двигательного аппарата и нервной системы. Причем эти симптомы могут появляться в любом порядке как в первые дни после присасывания клеща, так и через 3-6 месяцев после инфицирования.

Признаки поражения сердечно-сосудистой системы у больных с проявлениями суставного боррелиозного синдрома могут наблюдаться почти в 20%. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в клиническом плане находятся на втором плане по отношению к суставному синдрому.

Артрит может наблюдаться и как сопутствующий признак боррелиозного процесса при ХААД.

Сопутствующие признаки поражения других органов у детей с артритом чрезвычайно редки.

При лабораторных исследованиях выявляют увеличение СОЭ более 15 мм/час у 80% детей и 30%-50% взрослых. Повышение уровня С-реактивного белка в крови наблюдается редко.

Артроцентез в острой стадии артрита показывает полиморфонуклеарный лейкоцитоз (500-100000 клеток в 1 мкл), коррелирующий с местным воспалением, увеличение количества белка (0,3 – 0,8 г/л). Часто обнаруживаются циркулирующие иммунные комплексы (почти в 50% случаев). Главными диагностическими характеристиками проб синовиальной жидкости являются обнаружение антител к боррелиям и отсутствие ревматоидного фактора.

Биопсия синовии при хронических формах артритов выявляет волосистую гиперплазию, депозиты фибрина, образование новых сосудов и лимфоплазматические инфильтраты.

Ультразвуковая диагностика выявляет утолщение синовии и увеличение количества жидкости в пораженном суставе. Иногда можно обнаружить сочетанные изменения периартикулярных тканей в виде утолщения и отека мышц, а также теносиновиты и тендиниты.

Рентгенологические исследования выявляют в острой стадии изменения в мягких тканях, а в хронической - утрату хрящевой ткани, появление подхрящевых кист и остеопороз с явлениями костных эрозий. Кисты Бейкера могут быть обнаружены в 20-30% случаев поражений суставов.

В период хронического течения заболевания наблюдаются специфические поражения кожи, прежде всего, в виде хронического атрофического акродерматита (ХААД), который развивается через несколько лет после первичного инфицирования.

Хронический атрофический акродерматит является типичным проявлением хронического боррелиоза. В настоящее время ХААД встречается крайне редко, примерно у 2% всех больных с хроническим ЛБ. Прием пациентами антибиотиков (в том числе и по поводу других заболеваний), предотвращает развитие классического варианта ХААД. Вероятно, относительная редкость этого синдрома и стертость его клинических признаков связана с широким использованием в лечебной практике антибиотиков.

Кожные изменения при ХААД могут быть как симметричными, так и односторонними и характеризуется постепенным развитием. Процесс обычно локализуется на разгибательных поверхностях кистей и стоп, реже в области предплечий и на голенях. Вначале появляются сливные цианотично-красные пятна на одной из конечностей по характеру напоминающие диффузную эритему с отеком и инфильтрацией кожи (эдематозная стадия). Затем эритема разрешается и на ее месте образуется выраженная атрофия, а кожа приобретает вид папиросной бумаги. Формирование соединительнотканых структур в участках поражения приводит к развитию твердых склерозированных участков кожи цвета слоновой кости, или фибринозных узелков в дерме, которые обычно локализуются вокруг суставов. Атрофия кожи приводит к снижению пото- и салоотделения, мелкопластинчатому шелушению эпидермиса. У части больных ХААД сочетается с очаговой склеродермией, чаще по типу бляшечной. Местные кожные изменения могут сочетаться с признаками поражения опорно-двигательного аппарата (очаговый миозит, артрозо-артрит) и нервной системы (невриты, ассоциированный с ХААД полиневрит). У 1/3 больных ХААД обнаруживается поражение костей по типу сифилитического дактиллита и артропатии.

Часто, как проявление хронического боррелиоза с поражением кожи может наблюдаться диссеминированная поверхностная бляшечная форма склеродермии в виде бляшек или пятен размером от 1 см до 5 см овальной или округлой формы розового, восковидно-белого, коричневого цвета. Иногда в центре очагов наблюдается выраженный дерматосклероз, а по периферии - лилового цвета кольцо. Кожные поражения локализуются преимущественно на туловище

Анетодермия (пятнистая атрофия кожи) также рассматривается как одно из клинических проявлений хронического боррелиоза. Характерна локализация для верхней половины туловища, рук и лица. Участки измененной кожи при анетодермии - в виде небольших овальных атрофичных пятен с блестящей морщинистой поверхностью, которые имеют стойкую эритему или характерные грыжеподобные выпячивания. Анетодермия может наблюдаться по периферии очагов ХААД.

Могут наблюдаться при хроническом течении и неспецифические поражения кожи: узловатая эритема, распространенный капиллярит (экзематидоподобная пурпура) и др.

#### **4.2.5. Особенности клинических проявлений Лайм-боррелиоза у детей.**

Принципиальных отличий клинических проявлений боррелиозной инфекции у детей нет, однако имеются особенности, обусловленные возрастным фактором. Наиболее часто (75-80%) заболевают дети в возрасте от 3-х до 10 лет. Также часто (70-80%) как и у взрослых при остром и подостром течении у детей развивается МЭ, которая у 75-81% больных имеет кольцевидную форму. Характерной локализацией эритемы у детей является околоушная область, волосистая часть головы, лицо, верхняя часть туловища. Частое расположение эритемы на коже верхней части тела объясняется ростом детей и расположением голодных иксодовых клещей в позе ожидания обычно на расстоянии до 1 м над поверхностью земли. Почти во всех случаях МЭ сопровождается отеком, инфильтрацией мягких тканей, зудом и болезненностью. Чаще чем у взрослых в месте эритемы могут быть геморрагическая петехиальная сыпь и везикулы, расположенные в центральной части и заполненные прозрачным содержимым, несклонным к нагноению.

Общеинфекционный синдром наблюдается у 2/3 больных и более выражен, чем у

взрослых, часто температура тела повышается до фебрильных значений, может сопровождаться рвотой, поносом. У большинства больных детей наблюдается регионарная лимфаденопатия. У детей от 3 до 6 лет отмечается большая выраженность симптомов интоксикации, частоты развития рецидивирующих эритем, фебрильной лихорадки, полилимфаденита, увеличения печени по сравнению со школьниками (7-14 лет). Поражение различных органов в остром периоде заболевания наблюдается в 1/3 случаев (в среднем на 7-10 сутки от начала заболевания), что значительно раньше по сравнению с взрослыми. Поражение нервной системы является преобладающим среди других органных поражений в этот период заболевания. Менингоорадикулоневрит Баннварта, менингит, миелополирадикулоневрит, моно- и полинейропатии краниальных и периферических нервов, радикулопатии составляют 70-75%% среди других синдромов. Кардиологические нарушения могут наблюдаться у 40% детей, поражения опорно-двигательного аппарата - у 8-10%. Достаточно редко (не более 3%) отмечаются патологические изменения со стороны печени. У каждого десятого ребенка при остром течении с МЭ наблюдается вовлечение в патологический процесс мозговых оболочек с развитием серозного менингита, что проявляется светобоязнью, тошнотой, рвотой, головными болями. При исследовании ликвора выявляется лимфоцитарный плеоцитоз в пределах  $50-400 \times 10^6$ /л клеток и повышение давления до 200-300 мм водн.ст. В половине всех случаев у больных с менингеальными симптомами выявляется лишь увеличение ликворного давления. Повышается количество белка (свыше 0,15 г/л) и сахара (выше 0,75 г/л), уменьшается уровень хлоридов. Санация ликвора происходит обычно на 3 неделе от начала менингита. Иногда через 2-3 недели от появления эритемы могут появляться боли в различных отделах позвоночника, конечностях, чувство онемения и парестезии, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс периферической нервной системы. Поражение спинальных нервов при ЛБ у детей обнаруживается у трети больных, и проявляется, в основном, корешковыми чувствительными расстройствами в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника, реже - двигательными расстройствами в одной или нескольких конечностях в сочетании с чувствительными нарушениями. В большинстве случаев развитие нейропатий совпадает с местом присасывания клеща и мигрирующей эритемы. Частота развития синдрома Баннварта у детей составляет 15-20%, длительность сохранения его симптомов не превышает 3 месяцев.

У 5-10% детей могут развиваться признаки поражения сердца с симптомами кардиопатии, что проявляется сердцебиениями с болезненными ощущениями, чувством сдавления груди, головокружением, одышкой. ЭКГ признаки нарушений проводимости сердца подобны таковым у взрослых.

Клинические симптомы нарушения опорно-двигательного аппарата проявляются у детей при остром и подостром течении боррелиоза развитием миалгий (65%), артралгий (25%), артритов (8,5%).

Развитие хронического течения после острого у детей наблюдается в 15-20% случаев. Наиболее часто хронизация заболевания наблюдается у детей старше 7 лет, особенно подростковой группы, по сравнению с детьми младшего возраста (43% против 15%), что, по-видимому, связано с неустойчивыми механизмами адаптационных функций, вегетативной и эндокринной перестройкой. После безэритемных форм переход в хроническое течение наблюдается в 2 раза чаще, чем после эритемной формы. В 80% случаев хронические формы боррелиоза проявляются сочетанием поражения различных органов.

Поражение нервной системы в этот период болезни характеризуется в половине случаев нарушениями периферического звена и почти в такой же частоте - центральной нервной системы. Периферические полирадикулонейропатии проявляются чаще чувствительными нарушениями в виде умеренного болевого синдрома, парестезий с выраженными сосудистыми и вегетативными расстройствами, реже - двигательными нарушениями, преимущественно в виде мышечной гипотонии, гипо- или гиперрефлексии.

Поражение ЦНС характеризуется клиникой боррелиозной энцефалопатии (70%), реже - лейкоэнцефалита и лейкомиелита (30%). Энцефалопатия отличается упорной, длительной головной болью, нарушением эмоциональных и поведенческих реакций, снижением внимания, памяти и ухудшением успеваемости в школе. Отличительными признаками лейкоэнцефалита и лейкомиелита является многоочаговость поражения белого вещества мозга, что проявляется полиморфизмом неврологической симптоматики с нарушением когнитивных функций, мозжечковой атаксией, акинетико-ригидным синдромом, бульбарными расстройствами, генерализованными и фокальными припадками.

В сроки от 3 месяцев до 2 лет могут развиваться поражения суставов, которые характеризуются прогрессирующими артралгиями переходящими в моно- или олигоартрит. Наиболее часто у детей наблюдается поражение коленных, голеностопных и лучезапястных суставов, нередко развивается артрит височно-нижнечелюстного сустава. Характерна одинаковая выраженность суставного синдрома в течение суток. У детей до 5 лет продолжительность артрита обычно не превышает 4 недель, у подростков же может длиться до 4-5 месяцев.

Поражения кожи на хронической стадии болезни характеризуются развитием ХААД, очаговой склеродермией (бляшечная, линейная форма). Однако эти проявления боррелиозной инфекции у детей достаточно редки.

При малейших признаках Лайм-боррелиоза у детей рано начатая этиотропная терапия является эффективным средством профилактики развития органических поражений и перехода заболевания в хроническое течение.

#### **4.2.6. Особенности клинических проявлений при смешанной инфекции (клещевой энцефалит и Лайм-боррелиоз)**

Инкубационный период при смешанной инфекции (ЛБ и клещевой энцефалит) в среднем составляет 10-12 дней (1-35 дня), причем у большинства он не превышает 15 дней. У детей при смешанной инфекции инкубационный период в среднем длится 5-6 дней. Отсутствие в анамнезе указаний на присасывание иксодовых клещей не исключает ни ЛБ, ни тем более клещевого энцефалита (КЭ), так как заражение этими инфекциями возможно при употреблении в пищу козьего молока (возможность заражения ЛБ через коровье молоко не исключается). При алиментарном пути заражения отмечается более тяжелое течение микст-инфекции (особенно у детей).

Клиническая картина смешанной инфекции характеризуется в большинстве случаев доминированием признаков какого-либо одного заболевания - либо клещевого энцефалита, либо Лайм-боррелиоза и практически никогда нет просто сочетания их клинических симптомов у одного больного. Из клинических проявлений на первый план в начале заболевания выступают симптомы общей инфекционной интоксикации, сопровождающиеся практически у всех больных головной болью. Каждый третий больной предъявляет жалобы на озноб, тошноту, головокружение, наличие мышечных болей с частой их локализацией близко к месту присасывания клеща (местные миалгии). Повышение температуры тела отмечается почти во всех случаях, у половины больных она достигает фебрильных значений, у остальных - субфебрильная. Достаточно часто регистрируется двухволновый характер лихорадки с интервалом от 4 до 20 дней (в среднем 5 дней), что более характерно для клещевого энцефалита. При сравнении клинических проявлений у больных смешанной инфекцией с "изолированным" клещевым энцефалитом обращает на себя внимание более легкое течение заболевания при микст-инфекции, что выражается в более частой регистрации стертой формы КЭ и, напротив, реже отмечаются очаговая и менингеальная. Очаговая форма КЭ проявляется менингоэнцефалитическим, энцефалитическим, полиомиелитическим и энцефалополиомиелитическим вариантами. Подобные симптомы могут быть и при боррелиозе, но в отличие от моноинфекции эти очаговые поражения нервной системы развиваются в более ранние сроки от начала заболевания. При смешанной инфекции боррелиоз чаще протекает в безэритемной форме, причем в тех случаях, когда имеется

характерная МЭ, течение инфекции более легкое чем без эритемы. При наличии боррелиозного поражения органов отмечается более длительное сохранение симптомов органных поражений, чем при моноинфекции. Также чаще наблюдается переход боррелиозной инфекции в хроническое течение.

Наиболее частыми вариантами смешанной инфекции являются следующие: сочетание МЭ со стертой формой КЭ или сочетание любой формы КЭ с серологическими признаками инфицированности *B. burgdorferi* s.l. Наибольшую диагностическую трудность представляют случаи при сочетании лихорадочной формы КЭ и безэритемной формы ЛБ.

## **5. Диагностика.**

### **5.1. Клинико-эпидемиологическая диагностика.**

В диагностике ЛБ правомерен клинико-эпидемиологический диагноз. Прежде всего, необходимо учитывать пребывание больного в эндемичных районах по клещевому боррелиозу и клещевому энцефалиту, что практически тождественно на территории России. Развитие заболевания с признаками инфекционного процесса после присасывания иксодовых клещей всегда требует исключения в первую очередь как боррелиоза, так и клещевого энцефалита.

Решающих (патогномоничных, или специфических) клинических признаков при ЛБ действительно не много (МЭ, ХААД, синдром Баннварта), все другие можно отнести к опорным (или факультативным) и признакам наводящего порядка. Анализ выраженности, динамики и особенностей течения клинических симптомов и синдромов при ЛБ позволяет выделить совокупность, так называемых, кардинальных признаков, позволяющих заподозрить и выставить клинически предварительный диагноз боррелиозной инфекции. Учитывая наиболее частое поражение определенных органов и систем органов при ЛБ этими признаками могут быть следующие:

#### ***Мигрирующая эритема:***

1. присасывание клеща, нападение кровососущих насекомых, особенно в последние 10-14 дней;
2. посещение лесной местности или лесопарковой зоны, даже в пределах территории города;
3. появление гиперемии обычно через 5-10 (или позже) дней в месте бывшего присасывания клеща с наличием, как правило, первичного аффекта в центральной части эритемы;
4. эритема округлой формы с диаметром больше 3-5 см;
5. эритема часто имеет кольцевидный вид с кольцами просветления и гиперемии кожи;
6. медленное центробежное увеличение размеров эритемы или длительное сохранение ее размеров (дни и недели);
7. субъективные признаки воспаления в месте локализации эритемы выражены незначительно;
8. синдром инфекционной интоксикации, как правило, выражен незначительно;
9. появление симптомов, свидетельствующих о поражении различных органов на фоне сохраняющейся эритемы или после ее исчезновения.

При выявлении у больных характерной мигрирующей эритемы диагноз клещевого боррелиоза правомочен на основании клинических данных без лабораторного подтверждения.

#### ***Поражение нервной системы:***

1. основной признак при остром и подостром ЛБ: (псевдо)корешковые боли, усиливающиеся ночью;
2. последовательное развитие проявлений - болевого синдрома, нарушений чувствительности и затем парезов;



3. течение с отсутствием болевого синдрома типично при преимущественном вовлечении в патологический процесс центральной нервной системы;
4. многоочаговость основных неврологических дефицитов с акцентом на периферическую нервную систему (при остром и подостром течении);
5. часто симптомы поражения ЦНС при остром и подостром течении обусловлены инфекционной интоксикацией (тошнота, нарушения сна, явления менингизма, раздражительность, утомляемость);
6. синдром хронической инфекционной интоксикации (немотивированная постоянная слабость, редко эпизодическое повышение температуры тела, познабливание, снижение работоспособности);
7. хроническое прогрессирующее течение наблюдается примерно у 1 из 10 пациентов;
8. возникновение проявлений энцефалопатий без выявляемых воспалительных изменений головного мозга - сомнительно для боррелиозной этиологии.

***Поражение опорно-двигательного аппарата:***

1. артралгия - первая стадия суставного синдрома;
2. острое начало суставного синдрома (через недели или месяцы от начала инфекции): при артритах раннего периода чаще в течение первых 3-4 месяцев и при развитии суставного синдрома позднего периода - через 4 и более месяцев после присасывания клеща или возникновения МЭ;
3. суставной синдром в виде моно- или олигоартрита (коленный сустав поражается в 50% случаев), имеется ассоциация места присасывания клеща и пораженного сустава;
4. наличие выпота в сустав с изменением его контуров, болевой синдром выражен незначительно, сочетание интра- и периартикулярного воспаления;
5. продолжительность обострений от нескольких дней до месяцев (обычно несколько недель) с периодами ремиссий от нескольких дней до недель;
6. эпизодические преходящие обострения в течение недель более типичны, чем хроническое прогрессирующее течение;
7. переход от острого артрита к хроническому прогрессирующему течению возможен в 15% случаев;
8. наблюдается частое наличие других внесуставных проявлений боррелиоза.

***Кардиологические проявления ЛБ:***

1. симптомы поражения сердца, появившиеся впервые после присасывания клеща (боли в области сердца, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка при нагрузке и в покое, изменения на электрокардиограмме);
2. острое начало в первые несколько недель после инфицирования (присасывание иксодового клеща, наличие МЭ в анамнезе);
3. нарушения проводимости с АВ блокадой 1-3 степени, трепетанием предсердий и нарушением внутри желудочковой проводимости, которые клинически заметны;
4. относительно короткая продолжительность сохранения симптомов (от 3 дней до 6 недель);
5. малосимптомное течение - часто при хроническом ЛБ.

**5.2. Лабораторная диагностика.**

Лабораторная диагностика ЛБ включает в себя методы выявления инфекционной этиологии заболевания и методы определения патологических изменений в органах, вызванных инфекционным процессом.

Для верификации боррелиозной этиологии используется широкий круг лабораторных (микробиологических) тестов, как прямых, так и непрямых (косвенных). Диагностическая ценность каждого из используемых тестов различна и зависит как от особенностей самого теста, так и от применения его в определенные периоды заболевания.

Наиболее широко для диагностики боррелиоза используются стандартные (непрямые) серологические методы (иммунофлюоресцентные, иммуноферментные, иммунный блотинг). Однако в России большинство этих методов, а также специальные и экспериментальные методы, в т.ч. микроскопические, иммуногистохимические, культуральные, полимеразная цепная реакция (ПЦР), исследования бактерицидных антител в сыворотке крови остаются пока недоступными для практической медицины.

### **5.2.1. Прямые методы микробиологической диагностики.**

#### ***Микроскопические методы***

Прямые микроскопические методы исследований позволяют обнаружить боррелии в различных материалах: спинно-мозговая жидкость, кровь, синовиальная жидкость, биоптаты тканей. Микроскопические методы достаточны для определения морфологии возбудителя, но не позволяют определить его патогенные свойства. При микроскопии биоптатов тканей часто используется метод импрегнации серебром (например, окраска по Левадити). В зависимости от оснащённости лабораторий может использоваться флюоресцентная или электронная микроскопия. Концентрация боррелий в тканях (кровь, ликвор, биоптат тканей) очень низкая, поэтому, часто микроскопические методы не позволяют обнаружить их в исследуемом материале, даже после обогащения (например, центрифугированием). Поэтому отрицательные результаты микроскопических исследований не исключают присутствие боррелий в организме пациента. Низкая диагностическая ценность прямой микроскопии ограничивает ее широкое использование у больных.

Метод темнопольной микроскопии нашел широкое применение для определения спонтанной инфицированности клещей боррелиями. Для этого исследуются гемолимфа и содержимое кишечника переносчика, однако, с помощью данного метода невозможно определить видовую принадлежность возбудителей и оценить их патогенность для человека.

#### ***Культуральные методы.***

Существует принципиальная возможность изоляции боррелий на питательных средах из практически любого приемлемого материала (кровь, ликвор, лимфа, внутрисуставная жидкость, биоптаты тканей и т.д.). Боррелии чрезвычайно требовательны к условиям культивирования. В результате многолетних эмпирических попыток удалось создать среду, получившую наименование BSK-II (модифицированная среда Barbour-Stoenner-Kelly), пригодную для изоляции и культивирования возбудителей ЛБ.

Важными условиями успешного культивирования являются: стерильный забор материала, быстрая его транспортировка и помещение в питательную среду. Для успешного выделения возбудителей важным является забор материала на ранних стадиях заболевания, до начала антибиотикотерапии.

Из кожных биоптатов, взятых в области МЭ, примерно в 60% случаев удается изолировать боррелий, при ХААД процент положительных результатов несколько выше и составляет 80-90%. Существенно более низкий процент положительных результатов наблюдается при использовании крови (1%-3%), ликвора (15%-20%) или внутрисуставной жидкости (20-25%).

#### ***Полимеразная цепная реакция (ПЦР)***

В последние годы, для диагностики различных инфекционных заболеваний, стал широко использоваться метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод ПЦР является очень чувствительным и теоретически позволяет установить присутствие нескольких единичных молекул ДНК или РНК микроорганизма в анализируемом биологическом образце.

При проведении ПЦР, в качестве мишеней используются различные геномные локусы боррелий. На сегодняшний день полностью известна структура генома одного

штамма боррелий американского происхождения – В31 (*Borrelia burgdorferi sensu stricto*), который и является референс штаммом всей группы *Borrelia burgdorferi*. Однако генетическая структура одних и тех же генных локусов у различных геновидов боррелий отличается большой степенью их гетерогенности. Это обстоятельство накладывает определенные ограничения на выбор мишени для ПЦР, и, следовательно, на подбор праймеров такой структуры, которая бы гарантировала исключительную специфичность, не только в отношении всего комплекса *B.burgdorferi.s.l.*, но и возможность их идентификации до геновида.

Метод ПЦР для диагностики боррелиоза в настоящее время не унифицирован. Для получения большей достоверности результатов ПЦР желательное использование нескольких диагностических ПЦР-систем. В клинической диагностике ЛБ использование метода ПЦР целесообразно по нескольким причинам.

Во-первых, метод ПЦР позволяет определять наличие ДНК боррелий в различном биологическом материале: клещ, кожный биоптат, кровь, моча, цереброспинальная и суставная жидкости и др. Высокая чувствительность этого метода позволяет определять инфицированность пациента на 7 – 14 день от момента присасывания клеща, часто еще в инкубационном периоде. Таким образом, реализуется возможность раннего лабораторного подтверждения диагноза боррелиоза.

Во-вторых, метод ПЦР позволяет идентифицировать возбудитель до геновида, осуществлять диагностику боррелиозных микст-инфекций, выявлять случаи повторных заражений, проводить контроль эффективности терапии по элиминации возбудителя и в отношении разных геновидов боррелий.

Оптимальным сроком контрольного исследования является 1 месяц после окончания лечения. За это время происходит полное выведение из организма человека ДНК и РНК боррелий в случае успешного лечения.

### **5.2.2. Непрямые методы микробиологической диагностики (серологические методы)**

Непрямые методы микробиологической диагностики ЛБ направлены на определение наличия и концентрации специфических антител в организме больного. Лабораторные тесты по выявлению антител к возбудителям, благодаря своей надежности, доступности и относительной простоте в техническом выполнении, остаются методами выбора в диагностике боррелиоза в настоящее время.

По мнению некоторых исследователей (Э.И.Коренберг, 1993) в России ежегодному серологическому обследованию на ЛБ должны быть подвергнуты не менее 200 000-250 000 человек, что в 25 раз больше, чем объем реально проводимых исследований.

Наряду с такими традиционно классическими тестами, как реакция иммунофлюоресценции (РИФ), реакция связывания комплемента (РСК), реакция непрямой гемагглютинации (РНГА), используются и относительно новые методы – иммуноферментный анализ и иммунный блоттинг. Специфичность и чувствительность всех этих тестов различна, что порой вызывает необходимость использования их в комбинации.

На конечный результат при каждом серологическом исследовании до известной степени влияют особенности течения заболевания и выраженность антительного ответа у конкретного больного. Знания закономерностей антительного ответа на иммунодоминантные антигены боррелий необходимы в оценке результатов серологических исследований.

Антитела у больных ЛБ обнаруживаются обычно на 3-6 неделе от начала заболевания. Образование иммуноглобулинов класса М предшествует появлению IgG, иногда, в достаточно редких случаях, появление IgM отсрочено или они вообще не обнаруживаются на всем протяжении заболевания. Первичный иммунный ответ, на ранних стадиях развития болезни, происходит на несколько антигенов, в основном это компонент флагеллина (p41) и внешнего поверхностного белка OspC, и сопровождается

появлением иммуноглобулинов обоих классов (IgM и IgG).

На ранних стадиях ЛБ достаточно часто регистрируются ложноотрицательные результаты. Уровень антител в крови больных повышается достаточно медленно, что является особенностью боррелиозной инфекции, а чувствительность серологических тестов не позволяет выявить в это время их низкое количество. В острой стадии, у пациентов с МЭ, антитела обнаруживаются у 20%-80% случаев, в зависимости от используемого серологического теста и длительности болезни. При безэритемной форме положительные результаты серологических тестов наблюдаются несколько чаще. По мере прогрессирования заболевания возрастает число сероположительных результатов исследований (IgM могут быть обнаружены почти в 90% случаев, IgG от – в 70%). Наиболее активно выработка антител класса IgG происходит при диссеминации возбудителей, а также у пациентов с хроническим течением ЛБ.

Важным условием серологического обнаружения антител является нормальный иммунный статус и способность иммунной системы больного отвечать адекватно на антигенный раздражитель. Отдельные случаи серонегативного ЛБ у больных с прогрессирующим течением заболевания и определенными клиническими проявлениями боррелиоза обусловлена во многом состоянием иммуносупрессии этих пациентов. Применение прямых методов диагностики ЛБ позволяет подтвердить у таких пациентов боррелиозную инфекцию.

### ***Непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ).***

НРИФ была разработана и предложена в клиническую практику для диагностики ЛБ одной из первых. До сегодняшнего времени этот лабораторный тест широко используется, в том числе и в России, оставаясь наиболее дешевым и доступным для широкого круга медицинских учреждений, не требующим особого оснащения лабораторий для его проведения.

В ходе реакции специфические антитела регистрируются в виде комплексов (антиген+специфическое антитело+сыворотка против глобулинов человека меченная флюоресцином) которые фиксируются на корпускулярном антигене и светятся в ультрафиолетовых лучах. Для исследования пригодны: сыворотка крови, ликвор, внутрисуставная жидкость. Использование поливалентных (против всех классов иммуноглобулинов) или специфических (против определенных классов иммуноглобулинов) антисывороток меченых ФИТЦ позволяет определять как общее количество специфических антител, так и антител определенных классов. Одновременное применение меченых флюоресцином сывороток против IgG и IgM повышает частоту обнаружения специфических антител незначительно (на 2-3%).

Чувствительность этой серологической реакции находится в пределах 40-50% при специфичности 96-98% (по некоторым данным до 80%). Данный уровень специфичности НРИФ позволяет принимать за положительный результат разведение сыворотки 1:40 и выше.

В качестве антигенов для НРИФ можно применять различные геновиды боррелий, относящихся к комплексу *B.burgdorferi* s.l. В России наиболее широко используется корпускулярный антиген Ip21(*B.afzelii*) производства НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи, который, до сих пор не стандартизирован.

Получение положительных результатов НРИФ во многом зависит от сроков заболевания. В первые 2-4 недели болезни, у пациентов с МЭ, подтвердить диагноз серологически удастся только у трети больных. В последующие 1-3 месяца - еще примерно у 30%. Таким образом, при исследовании парных сывороток больных и переболевших, взятых с интервалом не менее 30 дней, ретроспективно удастся подтвердить ЛБ в 60-70% случаев. Диагноз безэритемной формы ЛБ всегда требует лабораторного, в том числе и серологического, подтверждения, однако, учитывая особенности иммуногенеза при этом заболевании (отсроченное по времени нарастание

титров антител), в ранние сроки заболевания (конец первого месяца) диагноз можно подтвердить приблизительно в 50% случаев протекающих без эритемы.

С помощью данного теста достаточно трудно оценить эффективность проведенного этиотропного лечения, т.к. даже после элиминации возбудителей титры специфических антител сохраняются на прежнем уровне относительно долго (от 3 до 6 месяцев). Часто у переболевших, у которых в начале заболевания результат НРИФ расценивался как отрицательный, затем регистрируется нарастание титров антител, что не связано с персистенцией возбудителей, а является результатом запаздывания иммунного ответа.

### ***Комплементарно-ферментный тест (КФ-тест)***

Для лабораторной диагностика ЛБ может быть использован КФ-тест, разработанный в лаборатории этиологических и патогенетических методов исследования НИИ детских инфекций (зав. лабораторией, проф. О.А.Аксенов). Метод основан на реакции РСК с окончательным тестированием результатов способом иммуноферментного анализа. КФ-тест позволяет определять антигены боррелий в исследуемом материале (ликвор, кровь, синовиальная жидкость), содержание и уровень активности специфических боррелиозных антител, общих и специфических иммунных комплексов в крови и ликворе. Преимуществом этого теста является количественная оценка результатов.

Специфичность этого теста в случае определения всех показателей достигает 80-83%.

### ***Имуноферментный анализ (ИФА).***

Использование для ИФА очищенных антигенов боррелий, а также рекомбинантных антигенов обуславливает высокую степень специфичности теста.

ИФА имеет некоторое преимущество перед НРИФ, заключающееся в большем ее уровне чувствительности и возможности объективной оценки полученных результатов. Вместе с этим, следует отметить, что ИФА выигрывая в чувствительности у НРИФ, проигрывает последней в специфичности. Таким образом, в настоящее время именно эти реакции (НРИФ и ИФА) являются методами выбора для первого этапа пошаговой серологической диагностики ЛБ (см. далее).

### ***Метод иммунного блотинга (Western-blot)***

Метод Western-blot позволяет определить наличие специфических антител к определенным белкам возбудителя.

Метод Western-blot обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Преимущество метода состоит в определении наличия специфических антител к определенным антигенам возбудителя, а значит, можно получить точный ответ об участии отдельных антигенов в формировании иммунного ответа на конкретной стадии инфекционного процесса.

## **5.2.3. Современная лабораторная (серологическая) диагностика Лайм-боррелиоза и интерпретация результатов исследований.**

За последние годы в мире накоплен большой опыт по лабораторной диагностике ЛБ, который свидетельствует, что в случаях, когда арсенал исследователя ограничен одним лишь методом, подтвердить диагноз бывает достаточно трудно. Поэтому возникает необходимость использовать несколько различных тестов прямой и непрямой микробиологической диагностики для достижения одной цели - достоверности диагноза ЛБ. В широкой клинической практике немаловажное значение имеет не только высокая специфичность и чувствительность того или иного теста, но и его экономичность, доступность и простота для технического выполнения.

Совершенствование серологического метода для диагностики ЛБ позволило в

последнее время в большинстве стран мира перейти от принципа трех шагового лабораторного подтверждения диагноза: РНГА, ИФА (НРИФ), иммуноблот; на двух шаговый – ИФА (НРИФ), иммуноблот. Последняя комбинация двух тестов, как показывает опыт, вполне достаточна для серологической диагностики ЛБ.

**Таблица 1. Пошаговая серологическая диагностика ЛБ.**

<b>Первый этап – качественная и количественная оценка наличия специфических антител (НРИФ, ИФА)</b>		
Результат положительный		Результат отрицательный
Переход ко второму этапу		Окончание исследования (для окончательного исключения ранней стадии ЛБ - повторное исследование по первому этапу через 3-4 недели после первого)
<b>Второй этап – определение специфичности IgG или IgM к определенным белкам боррелий (Western-blot)</b>		
Результат положительный	Результат неопределенный	Результат отрицательный
Подтверждение серологического диагноза	Повторное исследование через 1-2 недели после первого (не исключен ложный результат первого исследования)	окончание исследования - ложный результат первого этапа

Для исключения возможных ложноположительных результатов первого этапа исследования, применяется метод Western-blot, позволяющий обнаружить специфические антитела против определенных антигенов боррелий. Если первый этап оказался отрицательным (ИФА, НРИФ), то нет необходимости производить более детальное исследование с помощью Western-blot, так как результат, вероятно, также будет отрицательным. Однако в этих случаях нельзя окончательно исключить боррелиозную инфекцию у пациента, т.к. заболевание (особенно на ранних стадиях своего развития) может протекать без достаточной выработки специфических антител (серонегативное течение). Поэтому, при имеющихся клинических подозрениях на ЛБ через 3-4 недели исследование повторяют. При обнаружении в сыворотке крови диагностически значимых титров антител, или их 4-х кратном увеличении (что, к сожалению, бывает не более чем в 5% случаев) - результат оценивается как положительный, подтверждающий боррелиозную инфекцию.

Во многих случаях серонегативного ЛБ, при отрицательных результатах НРИФ и ИФА, исследования с помощью иммуноблота, также отрицательны. Таким образом, даже использование тонких, высокоспецифичных и чувствительных тест-систем, не исключает возможности получения ложноотрицательных результатов на ранних стадиях развития болезни.

В отдельных случаях, когда результаты иммуноблота сомнительны, исследование следует повторить через 1-2 недели.

Если пограничный или положительный результат первого этапа подтверждается вторым этапом, это означает, что серологически диагноз достоверен. По результатам иммуноблота, анализируя спектр имеющихся специфических антител к конкретным белкам боррелий, можно косвенно судить о стадии развития заболевания (ранние или поздние проявления ЛБ), а также о повторном заболевании или его рецидиве в пределах одного эпидсезона.

#### ***Обнаружение специфических антител в ликворе и других биологических жидкостях.***

У 60-90% больных с поражениями центральной нервной системы при ЛБ

специфические антитела могут определяться в ликворе. Однако их обнаружение не является решающим фактором для подтверждения боррелиозного поражения центральной нервной системы, поскольку антитела могут проникать в субарахноидальное пространство из крови. Для выяснения причастности боррелий в клинической симптоматике нарушений ЦНС необходимо выяснить наличие синтеза антител к боррелиям, обусловленное существующим патологическим процессом. При боррелиозном поражении нервной системы, приблизительно в 60% случаев происходит местный синтез IgM и IgG глиальной тканью. Крайне редко в цереброспинальной жидкости у больных с ЛБ обнаруживается изолированное продуцирование IgM. Для выявления специфических антител в ликворе обычно используют НРИФ или ИФА, но предпочтение отдается методу иммуноблота. Количество антител в субарахноидальном пространстве зависит от их величины в сыворотке крови, проницаемости гематоэнцефалического барьера и пропорции интратекального синтеза.

Относительное увеличение концентрации специфических иммуноглобулинов в центральной нервной системе при ЛБ (интратекальный синтез антител) можно определить путем вычисления ликвор-сывороточного индекса.

Для этой цели определяется относительная концентрация (в титрах) специфических иммуноглобулинов (или иммуноглобулинов отдельных классов) и общих иммуноглобулинов (г/л) в сыворотке крови и ликворе. На практике бывает достаточным определение только иммуноглобулинов класса G. Следует отметить, что забор материала (ликвора и крови) следует проводить в один день.

Расчет ликвор-сывороточного индекса (ЛСИ) проводится по формуле:

$$\text{ЛСИ} = \frac{\text{специфические IgG(ликвор)} \times \text{общие IgG(сыворотка)}}{\text{общие IgG(ликвор)} \times \text{специфические IgG(сыворотка)}}$$

При использовании НРИФ в качестве метода определения специфических антител, показатели индекса больше 4 считаются положительными и свидетельствуют о наличии в центральной нервной системе интратекального синтеза антител к боррелиям. Показатели индекса меньше 2 расцениваются как отрицательные. Значения между 2 и 3 - пограничные величины индекса. При использовании метода ИФА - значения больше 2 расцениваются как положительные, а 1,5-2 - пограничные значения.

Иммуноблот может использоваться в тех случаях, когда наблюдается выравнивание концентраций специфических антител в ликворе и сыворотке крови. Определение широкого спектра антител в ликворе, специфичных к разным белкам боррелий, при отсутствии некоторых из них при исследовании сыворотки крови свидетельствует о преимущественно интратекальном синтезе антител.

Безусловно, при ЛБ, серологические исследования ликвора должны всегда оцениваться совместно с результатами других исследований цереброспинальной жидкости (цитологических, биохимических и т.д.).

Подобный подход можно использовать у больных ЛБ с поражением других органов и систем, например при поражениях опорно-двигательного аппарата (исследование внутрисуставной жидкости).

### ***Интерпретация результатов серологической диагностики ЛБ.***

Лабораторная (микробиологическая) диагностика ЛБ, в том числе и серологическая диагностика преследует несколько целей:

1. верификация боррелиозной инфекции;
2. первичное или повторное заболевание в пределах одного эпидсезона (рецидив заболевания или повторное заражение);
3. определение длительности заболевания и активности инфекционного процесса (при хроническом течении);

#### 4. установление этиологического диагноза (определение геновида боррелий).

Из всех серологических диагностических тестов, только Western-blot может дать наиболее исчерпывающие ответы на выше поставленные вопросы. Именно с помощью данного исследования имеется возможность выявить специфические антитела к определенным белкам боррелий. Выявление IgM, а также IgG к флагеллину (p41 и его фракции p41i), OspC свидетельствуют об относительно небольшом промежутке времени, прошедшем с момента инфицирования (ранняя стадия ЛБ). Выявление широкого спектра антител к антигенам (p83/100, p75, Oms66/p66, OspA, VmpA/p39, p18, p21) позволяет сделать заключение о достаточно продолжительном периоде времени, прошедшем с момента инфицирования (даже в случаях бессимптомного течения заболевания).

В случаях, когда после проведенного лечения и выписки пациента из стационара, у него вновь выявляются признаки ЛБ, на фоне повышенного содержания IgM и IgG (к флагеллину), то это следует расценивать как случаи повторного заражения. Данный метод позволяет провести дифференциальную диагностику между антительным ответом на специфичные и неспецифичные белки боррелий. С помощью данного метода невозможно идентифицировать геновид боррелий, которым обусловлены особенности клинической картины заболевания.

Всегда следует помнить о возможности получения в серологических тестах ложноотрицательных или ложноположительных результатов исследования.

Ложноотрицательные результаты серологических исследований могут наблюдаться у пациентов с проявлениями иммунодепрессивных состояний (неопластические процессы, СПИД и др.), а также на ранних стадиях ЛБ.

Использование диагностических тест-систем, основу которых составляет ограниченный набор антигенов (например, только OspA), может привести к ситуации, когда отрицательный результат исследования обусловлен тем, что иммунная система человека просто не продуцирует против этих антигенов специфические антитела, поскольку у боррелий, персистирующих в организме человека эти белки отсутствуют.

Ложноположительные результаты в серологических исследованиях возможны из-за “эффекта перекреста” при наличии у пациентов других (инфекционных и неинфекционных) заболеваний. Например, у больных трепанематозами (возбудители *T. pallidum* и *T. phagedenis*) и другими спирохетозами (возбудители клещевого возвратного тифа: *B. persica*, *B. hermsii*, *B. duttoni* и др.), т. к. вышеуказанные микроорганизмы имеют многие сходные антигенные детерминанты с таковыми у возбудителей Лайм-боррелиоза.

Для исключения подобных ошибок, перед исследованием следует проводить “истощение” сыворотки антигенами этих спирохет. Ложноположительные реакции могут регистрироваться у больных с ревматоидным артритом, системными заболеваниями соединительной ткани, при неопластических процессах. Использование технологии “истощения” (предварительная адсорбция ревматоидного фактора) позволяет значительно снизить вероятность получения ложных результатов.

Неопределенные (сомнительные) результаты реакций возможны при взаимодействии некоторых низкоспецифичных белков боррелий (p66, p75) с антителами к поверхностным белкам многих грам-отрицательных (*Yersinia enterocolitica* O3, *E. coli*, *Campylobacter jejuni*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*) и грам-положительных бактерий (пневмококки, стафилококки) и даже микобактерий туберкулеза. Сомнительные результаты серологических исследований могут наблюдаться при некоторых вирусных заболеваниях (цитомегаловирус, вирус Epstein-Barr) в результате поликлональной активации В-лимфоцитов.

Следует особо подчеркнуть, что в случаях, когда у пациентов, при неоднократных исследованиях, постоянно обнаруживаются повышенные титры IgM (без сероконверсии), то это следует расценивать как ложноположительный результат. Причины этого явления часто остаются невыясненными.

В России, для серологической диагностики ЛБ наиболее широко используется



непрямая реакция иммунофлюоресценции. Другие методы, ИФА, и тем более, иммунный блоттинг все еще малодоступны для практической медицины. На основании многолетнего опыта использования НРИФ для серологической диагностики боррелиозной инфекции можно утверждать, что однократные исследования крови больных этим методом, часто оказываются малоинформативными. И только проведение данного теста в динамике заболевания позволяет получить достаточную информацию для оценки состояния инфекционного процесса у конкретного больного.

В заключении следует отметить, что микробиологическая диагностика ЛБ должна проводиться комплексно, с использованием нескольких диагностических тест-систем, включая современные молекулярно-биологические методы исследования. Однако переоценка диагностической значимости лабораторных тестов, без учета клинической картины заболевания, может явиться причиной гипердиагностики ЛБ, что в свою очередь может привести к комплексу лечебно-диагностических ошибок.

#### **5.2.4. Лабораторно-инструментальные методы диагностики и некоторые изменения в показателях функционирования органов и систем при ЛБ.**

Среди неспецифических показателей воспаления, повышение значений которых обнаруживается в крови при ЛБ, можно выделить С-реактивный белок, сиаловые кислоты, ЦИК. Лейкоцитоз и повышенный уровень общих и специфических IgM, а также некоторые компоненты системы комплемента (С3 и С4) обнаруживается достаточно редко. Свободные иммунные комплексы обнаруживаются у 60% больных с бессимптомным течением ЛБ, а также при других болезнях (например, коллагенозы). Все же, несмотря на относительную специфичность выявления ЦИК при ЛБ исследование их необходимо, т.к. они исчезают на фоне проводимого лечения и могут сохраняться при развитии поздних проявлений ЛБ после МЭ. Также доказано, что боррелиозные антитела могут циркулировать в крови и вне связи с иммунными комплексами, причем наблюдается это не так уж и редко.

Свидетельством поражения печени и поджелудочной железы при ЛБ может быть обнаружение увеличения их размеров и повышение уровня ферментов, что наблюдается примерно в 5-30% и 10-15% соответственно. Тяжелых гепатитов не наблюдается, хотя повышение печеночных трансаминаз может быть в 100 раз больше нормальных величин.

Иногда может наблюдаться микрогематурия, которая, как правило, связана с умеренной протеинурией и отражает степень выраженности общеинфекционного синдрома. Сывороточный креатинин и мочевины обычно не повышаются. Особенностью поражений сердца при ЛБ является отсутствие повышения креатинкиназы.

Что касается ценности инструментальных методов для выявления поражений сердца при ЛБ, то нельзя отказаться от обычной ЭКГ, как одного из показательных методов обнаружения нарушений со стороны сердца. ЭКГ проводится в динамике. При выявлении атрио-вентрикулярной блокады показан кардиомониторный контроль в течение всего курса антибактериальной терапии.

Также трудно и в случаях боррелиозных артритов предложить что-либо новое из имеющихся методов для подтверждения наличия воспалительных и деструктивных изменений суставов.

При подозрении на поражение нервной системы проведение нейрофизиологических исследований (электромиография, электронейрография) помогает выявлять многоочаговый характер вовлечения в патологический процесс периферического и центрального звеньев нервной систем.

Кроме того, нейрофизиологические методы могут использоваться для прогноза течения болезни. Наиболее предпочтительным методом является магнитно-резонансная томография, которая примерно в 2,5 раза более показательна, чем компьютерная томография. МРТ позволяет выявить изменения воспалительного характера спинного мозга, ствольных структур, белого или серого вещества головного мозга и даже

проявления васкулита.

Показано при даже незначительно выраженном менингеальном синдроме исследование спинномозговой жидкости с целью проведения дифференциальной диагностики с другими инфекциями (бактериальные менингиты, серозные менингиты другой этиологии, клещевой энцефалит и др.). Давление спинномозговой жидкости, как правило, в пределах нормы. Обычен лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз с преобладанием лимфоцитарных клеток до 100-300 клеток в 1 мкл, на фоне умеренного увеличения содержания белка (до 1 г/л). Клеточный индекс может быть нормален на очень ранних стадиях поражения периферического звена нервной системы. В начальных стадиях болезни обнаруживаются типичные лимфоциты, по мере прогрессирования болезни становится все больше стимулированных клеток с явлениями токсической зернистости и фрагментацией ядра. Обычно количество гранулоцитов редко превышает 10-15%. Часто наблюдается повышение общего белка (до 80% больных) в среднем до 1,4 г/л, при хроническом течении редко может достигать 10 г/л. Повышение общего белка при поражении центральной нервной системы происходит всегда из-за нарушения гематоэнцефалического барьера, что подтверждается патологическим соотношением белка в ликворе и крови. Исследование иммуноглобулинов выявляет повышенный интратекальный их синтез и в 20% обусловлен IgA, в 25% - IgG и в 50% - IgM. Частота обнаружения интратекального синтеза какого-либо иммуноглобулина зависит от общей длительности заболевания. Особенность нейроборрелиоза, которая отличает его от других нейроинфекций, состоит в преимущественном преобладании IgM в ликворе по сравнению с другими классами Ig.

Практически все упомянутые изменения в спинномозговой жидкости при нейроборрелиозе могут наблюдаться и при других воспалительных состояниях центральной нервной системы. Поэтому необходимо коснуться некоторых закономерностей изменений в ликворе при ЛБ. На первой неделе заболевания можно выявить небольшие нарушения гематоэнцефалического барьера без местного синтеза IgG, клеточный индекс слегка повышен. В это время в осадке ликвора обнаруживаются единичные многоядерные гранулоциты и большое количество активных IgM содержащих лимфоцитов. По мере прогрессирования болезни отмечается нарастание местного синтеза IgM (примерно с 3 недели). Умеренные острые воспалительные изменения и местный синтез IgG, IgA, IgM характерны для пациентов с более длительным течением. Изменяющийся уровень белка в ликворе может быть полезен для исключения других заболеваний нервной системы, сопровождающихся воспалительными изменениями ликвора.

Изменений ликвора при идиопатическом полирадикулоневрите или корешковом синдроме обычно не наблюдается.

Полноценные исследования ликвора с использованием специфических методов полезны не только для исключения боррелиозной этиологии этих нарушений, которые в начальных стадиях боррелиозной инфекции могут быть отрицательными, но и для оценки положительной динамики на фоне проводимой антибиотикотерапии. При последующих, проводимых в динамике, исследованиях ликвора можно с большей вероятностью подтвердить диагноз боррелиоза не только прямыми микробиологическими методами, но также и серологическими (непрямыми). В дополнение к исследованиям ликвора и сыворотки крови иногда внутрисуставная жидкость является тем субстратом для проведения серологического, бактериологического, биохимического анализа, которые могут подтвердить диагноз. Особенно важно исследование внутрисуставной жидкости для исключения бактериального артрита и артроза с экссудацией не боррелиозной этиологии, а проведение бактериологических исследований в этих случаях значительно облегчает дифференциальную диагностику.

### 5.3. Дифференциальная диагностика.

В начальном периоде заболевания дифференциальный диагноз следует проводить с гриппом и другими острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ); при наличии эритемы - с эритемой формы рожи и аллергической реакцией на укус насекомых; в случае безэритемных форм при наличии в анамнезе укуса клеща - с клещевым энцефалитом; если в остром периоде ведущим является менингеальный синдром, то дифференциальный диагноз проводится с серозными менингитами другой этиологии.

В ходе дифференциальной диагностики ЛБ и гриппа (ОРЗ) следует учитывать различную сезонность этих заболеваний, наличие фактора переохлаждения при ОРЗ, меньшую выраженность возможных катаральных явлений при ЛБ. Выяснение характерных эпидемиологических предпосылок для ЛБ (присасывание клеща, пребывание в эндемичной для ЛБ местности, проведение специфических лабораторных тестов на боррелиоз) помогает в окончательном диагнозе.

Эритемная форма рожи в отличие от классической мигрирующей эритемы характеризуется определенными клиническими признаками воспаления: отек, выраженная гиперемия с четкими краями, болезненность, местная гипертермия и локализация (чаще всего дистальные отделы нижних конечностей, реже лицо). При этом более выражены симптомы общей интоксикации, регионального лимфаденита и лимфангоита.

Появление аллергической эритемы на укус насекомых, как правило, возникает достаточно быстро после их нападения. Гиперемия кожи возникает практически сразу после укуса, развивается волдырь или папула диаметром до 1 см, сопровождающиеся выраженным зудом и отеком. Они быстро разрешаются на фоне адекватной десенсибилизирующей терапии.

Учитывая схожесть эпидемиологических факторов, а в ряде случаев, и начальных клинических проявлений ЛБ и КЭ, наибольшие трудности дифференциальной диагностики возникают именно при этих двух заболеваниях. При этом необходимо помнить, что для ЛБ характерно появление в месте укуса клеща патогномичной мигрирующей эритемы, более поздние сроки возникновения неврологических нарушений, отсутствие характерных для КЭ двух волновой лихорадки, вялых (периферических) парезов шейно-плечевой локализации и очаговых пирамидных знаков, возникающих на фоне второй лихорадочной волны. Появление в последующем признаков поражения опорно-двигательного аппарата и сердца при наличии диагностических титров антиборрелиозных антител в НРИФ или ИФА способствует установлению окончательного диагноза.

При безэритемных менингеальных формах отдифференцировать ЛБ от серозных менингитов другой этиологии позволяет своевременное выявление триады признаков частого в этих случаях синдрома Баннварта (корешковые боли, парез лицевого и/или отводящего нерва, менингит с лимфоцитарным плеоцитозом), эпидемиологические предпосылки заболевания и проведение специфических лабораторных тестов.

Учитывая полиморфизм клинических проявлений ЛБ, а также возможность манифестации заболевания из латентной формы в виде любого моно синдрома, спектр дифференциально-диагностических трудностей может оказаться значительно шире. Так, нередко, боррелиозные артриты приходится дифференцировать с синдромом Рейтера, реактивными и ревматоидными артритами. Поражения суставов боррелиозной этиологии отличаются менее выраженными общевоспалительными явлениями, протекают, как правило, в виде моно- и олигоартритов крупных суставов с признаками поражения периартикулярных тканей. В ряде случаев боррелии удается обнаружить в синовиальной жидкости. В целом, следует отметить, что для нашей страны наличие артритов при остром и подостром течении ЛБ не характерно.

Если заболевание манифестировало в виде мононеврита черепных нервов (чаще всего лицевого или тройничного), то дифференциальный диагноз следует проводить с невритами травматического происхождения и вирусной этиологии. Парезы конечностей и радикулярный синдром нуждаются в исключении серьезных неврологических синдромов,

таких как синдром Гийена-Барре и/или Ландри, характеризующихся в отличие от ЛБ симметричным и восходящим типом поражений. Клинические проявления этих синдромов развиваются на фоне нормальной или субфебрильной температуры. В крови возможны лейкоцитоз и сдвиг формулы влево. Появляются боли в конечностях, больше в суставах, а также парестезии с последующим бурным развитием типичной клинической картины заболевания. На фоне продолжающегося недомогания появляется слабость конечностей, особенно ног. Слабость часто достигает степени паралича. Снижаются и исчезают сухожильные рефлексы, мышцы становятся дряблыми. Иногда в процесс вовлекаются бульбарная и глазодвигательная группа нервов. В конечностях отмечаются гиперестезия или легкая гипоалгезия в дистальных отделах по типу "носков" и "перчаток", выраженные симптомы натяжения. В спинномозговой жидкости выявляется отчетливая белково-клеточная диссоциация.

Не меньшие диагностические сложности возникают у больных ЛБ с кожными проявлениями, прежде всего в виде лимфоцитомы. В этих случаях дифференциальный диагноз следует проводить с лимфомой кожи (узелковая форма), саркоидозом, красной волчанкой, микозом гладкой кожи, эозинофильной гранулемой и т.д.

Очаги дискоидной красной волчанки, в отличие от лимфоцитомы, как правило, локализуются на лице (спинка носа, лоб, красная кайма губ), в своем развитии проходят 3 стадии (эритема, гиперкератоз, атрофия).

Для саркоидоза характерно не только поражение кожи, но легких и глаз. При гистологическом исследовании биоптатов кожи обнаруживается эпителиоидно-клеточная гранулематозная структура.

Микоз гладкой кожи (микроспория, руброфития, трихофития) представляют собой пятнистые очаги с обильным шелушением, склонны к периферическому росту, часто схожи с ХААД в начальном периоде, красной волчанкой и системной склеродермией.

Очаговая склеродермия (Морфеа) является полиэтиологичным заболеванием, одной из причин, возникновения которой может выступать боррелиоз. Для дифференциальной диагностики на первый план выступают лабораторные методы диагностики ЛБ.

## **6. Примеры диагнозов ЛБ.**

1. Клещевой боррелиоз, эритемная форма, острое течение, легкая степень тяжести.
2. Клещевой боррелиоз, эритемная форма, острое течение, средней степени тяжести, с поражением нервной системы. (Серозный менингит).
3. Клещевой боррелиоз, эритемная форма, подострое течение, средней степени тяжести, с поражением опорно-двигательного аппарата и нервной системы (артрит левого голеностопного и обоих коленных суставов, неврит лицевого нерва с явлениями пареза справа).
4. Клещевой боррелиоз, безэритемная форма, подострое течение, средней степени тяжести, с поражением сердечно-сосудистой системы. (Атриовентрикулярная блокада 2 степени, недостаточность кровообращения - О). Диагноз подтвержден: серологически в НРИФ, титр антител к *B.burgdorferi* - 1/40, обнаружением ДНК *B. afzelii* в ПЦР.
5. Болезнь Лайма, эритемная форма, подострое течение, легкой степени тяжести. (Диагноз подтвержден: серологически в НРИФ (ИФА), титр антител к *B.burgdorferi* - 1/40, обнаружением ДНК *B. burgdorferi* s.s. в ПЦР). Диагноз "болезнь Лайма" правомочен только при доказательстве в качестве этиологического агента заболевания *B.burgdorferi* s.s.
6. Клещевой боррелиоз, хроническое рецидивирующее течение с преимущественным поражением центральной нервной системы. (Прогрессирующий энцефаломиелит, церебральный тип поражения с явлениями мозжечковой атаксии). Диагноз подтвержден: серологически в НРИФ, титр антител к *B.burgdorferi* - 1/80, обнаружением ДНК *B. garinii* в ПЦР.

7. Клещевой боррелиоз, хроническое непрерывное течение с преимущественным поражением опорно-двигательного аппарата и кожи. (Артрозо-артрит коленных и плечевых суставов, ХААД в области левого голеностопного сустава). Диагноз подтвержден: серологически в НРИФ (или ИФА), титр антител к *B.burgdorferi* - 1/40, обнаружением ДНК *B. afzelii* в ПЦР.

## 7. Лечение.

Больные со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести ЛБ подлежат госпитализации в инфекционные отделения. При наличии признаков поражения кожи, нервной системы, сердца и опорно-двигательного аппарата процесс лечения осуществляется с привлечением соответствующих специалистов (дерматологов, невропатологов и терапевтов). При легких формах ЛБ лечение может проводиться амбулаторно инфекционистом поликлиники по месту жительства больного. В этом случае необходимо провести весь комплекс клинико-лабораторного исключения возможного инфицирования вирусами клещевого энцефалита и развития атипичных форм клещевого энцефалита либо смешанной инфекции (ЛБ и клещевой энцефалит). При невозможности провести дифференциальную диагностику для исключения клещевого энцефалита или в случаях выявления заболевания клещевым энцефалитом в любой клинической форме, больного для дальнейшего лечения и обследования госпитализируют.

Комплекс лечебных мероприятий включает госпитальный режим, диету, средства и методы этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии, физиотерапевтические процедуры и ЛФК. Индивидуальный подход должен основываться на клинической форме, тяжести и характере течения заболевания, а также переносимости пациентом назначаемых лекарственных препаратов.

### 7.1. Этиотропная терапия

Лечение ЛБ включает комплекс лечебных мероприятий, в котором ведущая роль отводится этиотропной (антибиотики) терапии. Лекарственные препараты назначаются перорально или парентерально в дозах в зависимости от выраженности клинических проявлений и периода болезни.

#### *Схемы этиотропной терапии при остром и подостром течении ЛБ.*

В большинстве случаев при остром и подостром течении ЛБ выраженность клинических проявлений без поражения различных органов расценивается как легкая, среднетяжелые формы наблюдаются примерно у трети больных и крайне редко заболевание протекает как тяжелое. При легком течении обычно достаточно назначение антибиотиков в пероральной форме приема. Из пероральных препаратов при лечении в остром и подостром течении ЛБ предпочтение отдается антибиотикам тетрациклинового ряда и полусинтетическим пенициллинам.

1. При остром и подостром течении болезни при наличии эритемы в месте присасывания клеща, лихорадки и симптомов общей интоксикации при условии отсутствия признаков поражения нервной системы, сердца, суставов назначается доксицилин по 0,1 $\bar{0}$ 2 раза в сутки - курс лечения 10-14 дней.
2. Препаратом выбора из группы тетрациклинов может быть юнидокс соллютаб, показания, к применению которого подобны как для доксицилина. Однако более высокая биодоступность препарата обуславливает лучшую эффективность по сравнению с доксициклином при меньшем количестве побочных эффектов. Назначается юнидокс соллютаб по 0,1x2 раза в сутки, курс лечения 10-14 дней. Антибиотики группы тетрациклина назначаются детям старше 12 лет из расчета 4мг/кг в сутки в 1 или 2 приема в случаях аллергических реакций на применение антибиотиков пенициллиновой и цефалоспориновой группы.
3. Препаратом выбора из группы полусинтетических пероральных пенициллинов по

эффективности является комбинированный препарат амоксициллина с клавулановой кислотой (амоксиклав). Назначается взрослым по 0,375 x 3 раза в день, курс лечения - 10 дней. Для детей суточная доза определяется на основе расчета на массу тела. В зависимости от тяжести заболевания дается 20-40 мг/кг/сут (в перерасчете на амоксициллин) в три приема (разовая доза с 2-х до 7 лет – 187,5 мг, старше 8 лет- 375мг).

4. Амоксициллин применяют в случаях подобных при использовании доксициклина при его непереносимости или имеющихся противопоказаниях к использованию у больного. Назначается внутрь по 0,5-1,0 3 раза в сутки. Курс лечения 10-14 дней.
5. Детям амоксициллин (амоксил, флемоксин) назначается внутрь 20 мг/кг/сутки в три приема, ампициллин - 50 мг/кг/сутки в 4 приема. Разовая доза для ампициллина и амоксициллина составляет от 2 до 5лет-125мг, от 6 до 10лет 250мг, с 11 до 14лет-500мг.
6. Детям можно рекомендовать цефалоспорины 2 поколения – зиннат. Разовая доза для детей до 2-х лет- 125мг, от 3 до 10лет- 250мг, от 11 до 14 лет- 500мг. Назначается в 2 приема. Курс лечения - 10-14 дней.

При выявлении у пациентов с эритемой признаков поражения нервной системы, сердца, суставов и др., а также при безэритемных формах назначать препараты тетрациклинового ряда и полусинтетические пенициллины нецелесообразно, так как у некоторых больных в данной группе после проведенного курса этими антибиотиками возникают рецидивы, поздние осложнения, а болезнь приобретает латентное или хроническое течение. В этих случаях обычно применяют пенициллин или цефалоспорины II и III поколения с внутримышечным или внутривенным введением препаратов.

7. Бензилпенициллин вводится внутримышечно (после отрицательной в/кожной пробы на чувствительность) по 500.000ЕД 8 раз в сутки со строгим соблюдением 3-х часового интервала введений на протяжении 14 дней. Такая схема позволяет добиться постоянной бактерицидной концентрации препарата в крови и пораженных органах, и основана на этиопатогенезе ЛБ.

Детям пенициллин назначается из расчета 200-300мг/кг в сутки в 4 введения.

8. При менингеальных (менингоэнцефалитических) формах ЛБ наряду с бензилпенициллином (суточная доза - до 16 млн. ЕД., курс лечения не менее 14 дней) целесообразно назначать препараты-синергисты (эуфиллин 2,4% раствор, кофеин-бензоат натрия 20% раствор), с целью повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера для создания максимальных концентраций антибиотика в ЦНС.
9. При остром и подостром течении при наличии практически всех проявлений ЛБ высокоэффективным препаратом выбора является цефтриаксон. Высокая чувствительность возбудителей ЛБ к этому препарату позволяет осуществлять лечение при эритемных и безэритемных формах заболевания без поражения органов курсом 5 дней. Цефтриаксон назначают по 1,0 внутримышечно или внутривенно 1 раз в сутки.
10. В случаях среднетяжелых и тяжелых форм заболевания, протекающих с высокой лихорадкой, выраженной интоксикацией, при менингеальных и менингоэнцефалитических формах, а также с другими признаками поражения нервной системы, сердца, суставов и др. - препаратом выбора также остается цефтриаксон, который назначается 1 раз в день в суточной дозе 2,0 на протяжении 10 - 14 дней.
11. Детям из препаратов группы цефалоспоринов II и III поколения при наличии органических поражений можно рекомендовать: зинацеф - 100-150мг/кг в сутки в 3-4 введения, клафоран - 100мг/кг в сутки в 4 введения, роцефин - 80- 100мг/кг 1 раз в сутки. Курс лечения - 14 дней.
12. В случае аллергической реакции на пенициллин (цефалоспорины) могут быть использованы другие антибактериальные препараты: левомецетин сукцинат по 0,5 - 1,0 3 раза в сутки внутримышечно или кларитромицин внутрь по 0,5 2 раза в сутки на протяжении 14 дней.

Нельзя снижать разовую дозу препарата и уменьшать кратность приема лекарств, так как для получения терапевтического эффекта необходимо постоянно поддерживать достаточную концентрацию антибиотика в организме больного. При развитии рецидивов длительность этиотропной терапии должна быть увеличена вдвое.

При смешанной инфекции (боррелиоз и клещевой энцефалит) рекомендуется одновременное назначение с антибиотиками и противоклещевого иммуноглобулина. (Детям до 5 лет- 1 дозу, старше 5 лет- 2 дозы, вводимые каждые 12 часов в течение периода сохраняющейся фебрильной лихорадки с препаратами интерферона - виферон ректально в 2 раза в сутки, до 10 лет- 250МЕ, старше 10 лет- 500МЕ).

### ***Схемы этиотропной терапии при хроническом течении ЛБ.***

Препаратом выбора при лечении хронических форм и рецидивов ЛБ являются цефалоспорины III поколения (цефтриаксон). Пенициллин - второй препарат по эффективности при лечении хронического боррелиоза. Однако именно он является наиболее часто используемым в этих случаях. Это определяется в большей мере его стоимостью и доступностью в широкой клинической практике. Препараты доксициклина из-за их малой эффективности при лечении хронических проявлений ЛБ должны быть исключены из практики применения. Единственным исключением могут быть поражения кожи. В этих случаях применение тетрациклинов должно быть длительным (не менее 30 дней), что не всегда приемлемо из-за наличия у тетрациклинов побочных эффектов при длительном их применении.

Лечение латентной боррелиозной инфекции осуществляется аналогично этиотропной терапии при хроническом течении.

Длительность этиотропной терапии при лечении в хронической стадии заболевания определяется в зависимости от выраженности клинических проявлений и длительности инфекции.

1. Цефтриаксон назначается по 1,0 или 2,0 x 1 раз в сутки с внутримышечным или внутривенным введением препарата, курс лечения 14-28 дней. Разовая и курсовая доза определяется в зависимости от выраженности клинических проявлений и давности заболевания.
2. Детям в случаях хронического течения и, особенно при поражениях нервной системы рекомендуется внутривенное и внутримышечное применение препаратов цефалоспоринового ряда III поколения (клафорана 150мг/кг в сутки, роцефина 100мг/кг в сутки). Продолжительность курса - 21 день.
3. Пенициллин назначается по 1-2 млн. ЕД x 8 раз в сутки внутримышечно с 3-х часовым интервалом введения. Возможна замена в течение суток внутримышечных введений антибиотика двухразовой внутривенной его инъекцией. Курс лечения 14-28 дней (обычно - средняя продолжительность курса: 20 дней). Повышение разовых доз пенициллина в несколько раз (даже десятки раз) при сокращении кратности введения препарата в течение суток преимуществ при лечении ЛБ по сравнению с представленной схемой не имеет.

В некоторых случаях бывает недостаточным проведение одного курса антибиотикотерапии. При назначении повторного курса этиотропной терапии смена антибиотика не является обоснованной, т.к. боррелии не приобретают устойчивости к использованному ранее антибиотику и неудача лечения в большинстве случаев обусловлена либо коротким предыдущим курсом, либо невозможностью создать действенных концентраций антибиотиков в местах персистенции возбудителей.

В ходе проведения этиотропной терапии следует помнить о так называемой реакции Яриша-Герксгеймера. Она возникает примерно у 5-25% больных, как правило, в первые 24 часа от начала лечения при остром и на 2-3 сутки при хроническом вариантах течениях ЛБ. Наблюдается обычно при использовании пенициллина или цефалоспоринов. Основными проявлениями реакции являются: озноб, повышение температуры, головные

и мышечные боли, усиление местных кожных реакций в области очагов эритемы (увеличение ее размеров, отечности и болезненности), а также ухудшение общего самочувствия больного. Развитие подобной реакции не может быть показанием к отмене применяемого антибиотика, так как не является результатом непереносимости препарата больным и обычно быстро купируется либо самостоятельно, либо в результате усиления дезинтоксикационной терапии.

## **7.2. Патогенетическая терапия.**

Комплекс необходимых патогенетических средств лечения ЛБ находится в прямой зависимости от формы и тяжести заболевания. Так, при высокой лихорадке, выраженной интоксикации и явлениях менингита методы патогенетической терапии направлены на уменьшение интоксикации и коррекцию кислотно-основного состояния.

Для парентерального введения используются глюкозо-солевые изотонические растворы: 5% раствор глюкозы, 0,9% раствор хлорида натрия, раствор Рингера, хлосоль, мафусол и др. Общий объем вводимой жидкости не должен превышать в среднем 40 мл/кг массы тела больного в сутки. С целью дегидратации головного мозга при менингоэнцефалитических формах обязательно назначаются мочегонные - фуросемид (лазикс) по 2-4 мл 1% раствора 2-3 раза в сутки, реоглюман и др.

При выраженных головных и радикулярных болях используют внутримышечные и внутривенные введения баралгина, максигана, анальгина. В случае появления признаков отека и набухания головного мозга обязательно назначаются глюкокортикостероиды - в расчете на преднизолон по 2 мг/кг массы тела больного в сутки. В других случаях назначение стероидных гормонов при ЛБ не целесообразно.

При поражении нервной системы большое значение имеет патогенетическая терапия: для улучшения микроциркуляции в тканях и ускорения процессов ремиелинизации - сосудистые средства (трентал, инстенон, кавинтон), антиоксиданты (витамин Е, С, солкосерил, актовегин), а также препараты, стимулирующие обменные процессы в нервной ткани (ноотропы, витамины группы В), нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, пироксикам), анальгетики (парацетамол, трамал), препараты, улучшающие нервно-мышечную проводимость (прозерин, оксазил, убретид), иммуномодулятор (ликопид), при тяжелом поражении ЦНС - коротким курсом кортикостероиды, плазмаферез, ГБО, симптоматические средства, ЛФК, массаж, физиотерапия на различных этапах болезни.

Всем больным при выявлении признаков поражения сердца и суставов назначаются препараты калия (аспаркам, панангин), рибоксин, нестероидные противовоспалительные средства (индометацин, ортофен, диклофенак и др.) в средних терапевтических дозах. На протяжении всего периода комплексного этиопатогенетического лечения проводится десенсибилизирующая (фенкарол, супрастин, тавегил, диазолин) и общеукрепляющая терапия.

## **8. Диспансеризация.**

Диспансерное наблюдение за переболевшими ЛБ осуществляется в течение 2 лет после перенесенного заболевания в кабинетах инфекционной заболеваемости (КИЗ) поликлиник по месту жительства пациента. Периодичность врачебных осмотров переболевших взрослых и детей без органических поражений с проведением клинико-лабораторных (инструментальных) исследований: через 1 месяц после лечения, далее через 3, 6, 12 и 24 месяцев (дети после перенесенного боррелиоза с поражением органов - 1 раз в 3 месяца в течение первого года и 1 раз в 6 месяцев на втором году). При проведении экстренной антибиотикопрофилактики, наблюдение за пациентами осуществляется в течение 1 месяца с последующим серологическим обследованием на боррелиоз через 3 месяца. В случаях выявления диагностически значимых титров антител дальнейшее наблюдение осуществляется с периодичностью и в объеме как после



перенесенной инфекции.

Диспансерное наблюдение за переболевшими решает несколько задач:

- определение эффективности проведенного лечения и своевременное выявление возможного перехода заболевания в хроническое течение или латентную форму;
- своевременное назначение при необходимости адекватного повторного лечения;
- осуществление реабилитационных мероприятий переболевшим ЛБ в раннем периоде реконвалесценции;
- решение вопросов социально-трудовой адаптации переболевших в зависимости от их состояния здоровья.

В зависимости от перенесенной клинической формы и наблюдавшегося преимущественного поражения органов в процессе диспансерного наблюдения при необходимости привлекаются различные врачи-специалисты (терапевты, невропатологи, дерматологи и др.). Для улучшения организации лечебно-диагностической помощи и решения вопросов реабилитации переболевших должен быть соблюден важный принцип диспансеризации - преемственность проводимых мероприятий разными медицинскими учреждениями и специалистами по однотипному алгоритму, который обеспечивает адекватное медицинское наблюдение на всем протяжении наблюдения. С этой целью на каждого больного после проведенной терапии при выписке из стационара (или после амбулаторного лечения) целесообразно оформлять унифицированную медицинскую карту, где отражены все основные сведения о перенесенном заболевании и предстоящие этапы динамического врачебного наблюдения осуществляемого в КИЗе.

Об эффективности проведенной терапии можно судить только с учетом всей совокупности признаков как клинической, так и микробиологической санации организма от возбудителей боррелиозной инфекции. Для этих целей необходимо использовать максимально возможное количество инструментальных и лабораторных методов, позволяющих констатировать прекращение инфекционного процесса. Боррелиозную инфекцию отличает частая хронизация процесса. Выявить это возможно только при планомерном наблюдении за переболевшим.

Во время диспансерных осмотров проводится целенаправленный опрос для выявления симптомов поражения органов и систем органов характерных для хронической боррелиозной инфекции (у детей - жалобы родителей).

Клинические признаки являются достаточно объективными показателями наличия заболевания и могут быть использованы в этих целях на всем протяжении врачебного контроля за больным, а также переболевшим ЛБ при последующем диспансерном наблюдении. Необходимо учитывать, что при ЛБ отдельные симптомы могут сохраняться после лечения тем дольше, чем длительнее они наблюдались до терапии. С другой стороны, быстрая положительная динамика клинических симптомов не всегда является показателями успешного лечения.

Проведение объема исследований лабораторно-инструментального обследования переболевших определяется в зависимости от перенесенной клинической формы и выявленных клинических симптомов во время диспансерного наблюдения.

При проведении лабораторных исследований следует иметь в виду, что изменения периферической крови, хотя и наблюдаются при ЛБ, не могут служить основанием для суждения об эффективности проводимой терапии. Контрольные люмбальные пункции при боррелиозном поражении ЦНС могут лишь относительно свидетельствовать об успешности проведенного курса лечения, хотя оценка воспалительных изменений в ликворе является всегда важной. Клеточный состав спинно-мозговой жидкости восстанавливается быстро, что же касается изменений уровня белка и количества иммуноглобулинов (специфических и общих), то нормализация этих показателей даже при отсутствии боррелий может происходить через несколько месяцев (до 1 года). Это

относится и к диагностическому исследованию синовиальной жидкости.

Исследование количества специфических антител в крови на фоне проводимого лечения и непосредственно после терапии не имеет большого диагностического значения. Во-первых, часто происходит даже повышение количества специфических антител, что связано с более сильным антигенным “раздражением” иммунной системы как ответа на разрушение боррелий. Во-вторых, антитела могут присутствовать еще достаточно длительное время даже в тех случаях, когда в результате проведенного лечения наступила полная элиминация возбудителей ЛБ. Серологические методы, в частности НРИФ, позволяют судить об элиминации или персистенции возбудителя только косвенно. Однако проведение их в динамике необходимо, так как только по изменениям количества антител можно своевременно выявить сохраняющуюся персистенцию возбудителя. Об эффективности проведенной терапии по серологическим методам диагностики ориентировочно можно судить через 6 месяцев и делать какие-то определенные выводы по истечению лишь 1 года после антибиотикотерапии.

Единственными и достоверными способами оценки эффективности лечения являются прямые микробиологические методы диагностики. Однако и в этих случаях имеются ограничения каждого метода, порой непреодолимые.

Количество боррелий после применения антибиотиков уменьшается даже в тех случаях, когда не наступает полной элиминации возбудителей. Поэтому при использовании культурального метода или ПЦР основным препятствием является чувствительность этих тестов при ЛБ, обусловленная в первую очередь количеством боррелий в исследуемых субстратах (кровь, ликвор, моча и т.п.).

Не существует конкретных рекомендаций по использованию прямых и непрямых микробиологических методов диагностики для решения вопроса о необходимости повторного лечения. Учитывая неоднозначность результатов серологической диагностики (вне зависимости от используемого теста) и особенностей прямых микробиологических методов (культуральный и ПЦР) только использование комбинации из нескольких тестов в динамике позволяет констатировать наличие или отсутствие инфекционного процесса при обязательной оценке клинической симптоматики, которой отводится в этот период ведущая роль. Поэтому нецелесообразно назначать повторные курсы антибиотикотерапии в течение первых 3-6 месяцев после лечения острого боррелиоза и 6 месяцев после хронического при отсутствии клинической симптоматики и наличии лишь положительного серологического ответа. В случаях обнаружения боррелий прямыми методами вопрос решается однозначно в пользу назначения повторного лечения вне зависимости от выраженности клинических проявлений, однако, и отрицательные результаты (особенно однократные) не свидетельствуют окончательно об отсутствии возбудителей ЛБ. Это еще раз подчеркивает важность динамического диспансерного наблюдения за переболевшими для своевременного выявления всех возможных симптомов заболевания. При определении необходимости повторного лечения с использованием этиотропных средств терапия проводится под наблюдением врача-инфекциониста с привлечением других специалистов амбулаторно или стационарно. Госпитализация может осуществляться как в инфекционный стационар, так и в профильное лечебное учреждение в зависимости от преобладающего органного поражения у больного.

У детей, учитывая частое поражение нервной системы при боррелиозе, подробно проводится неврологический осмотр с оценкой корковых функций, двигательной и чувствительной сферы, обращается внимание на интеллектуально-мнестические расстройства, нарушение поверхностной чувствительности. Целесообразно проведение некоторых дополнительных исследований: электроэнцефалографии, электрокардиографии, эхокопии на первом году двукратно, на втором - однократно. По показаниям проводится электронейромиография, МРТ и КТ головного и спинного мозга. При выявлении признаков прогрессирования инфекции проводится углубленное

обследование и лечение в стационарных условиях.

В случае перенесенной смешанной инфекции (боррелиоз и клещевой энцефалит) комплекс диспансерно-реабилитационных мероприятий дополняется согласно Методических указаний по диагностике, лечению и профилактике клещевого энцефалита.

## **9. Профилактика ЛБ.**

Мероприятия по профилактике ЛБ могут быть разделены на специфические (вакцинопрофилактику), экстренную антибиотикопрофилактику и неспецифические мероприятия. Эффективность профилактики ЛБ напрямую зависит от качества проведения всего комплекса мероприятий ее составляющих.

### **9.1. Специфическая профилактика Лайм-боррелиоза (вакцинопрофилактика).**

Пассивной специфической профилактики ЛБ подобной при клещевом энцефалите не существует.

Для активной специфической профилактики в США завершены клинические испытания и в 1998 году лицензированы к применению 2 моновалентные рекомбинантные вакцины фирм SmithKline Beecham (Великобритания) и Pasteur Merieux Connaught (Франция). Эффективность вакцины фирмы Pasteur Merieux Connaught составляет по данным Американского центра контроля за инфекционными болезнями от 65 до 100%, фирмы SmithKline Beecham (LYMErix) - 75-80%. В некоторых странах Европы проводятся клинические испытания пентавалентной вакцины на основе рекомбинантного поверхностного белка OspC, точнее его серовариантов. Работы по созданию вакцины в России в настоящее время активно не ведутся.

### **9.2. Экстренная химиопрофилактика (антибиотикопрофилактика) Лайм-боррелиоза.**

Учитывая отсутствие в настоящее время мер специфической профилактики, небольшую эффективность и недостаточное использование индивидуальных средств защиты от переносчиков болезни, одним из надежных способов профилактики заболеваний может стать химиопрофилактика (антибиотикопрофилактика).

Индивидуальная химио- и антибиотикопрофилактика некоторых инфекционных и паразитарных болезней (например, малярия, чума, сибирская язва и т.д.) с успехом применяется в мире на протяжении последних нескольких десятилетий и по своей эффективности в ряде случаев является самым действенным способом предупреждения заболеваний.

По своей сути, экстренная антибиотикопрофилактика боррелиоза - это назначение антибиотиков в инкубационном периоде, в то время когда количество боррелий еще относительно невелико, что позволяет применять препараты в дозах и курсами значительно меньшими, чем при уже развившихся клинических проявлениях.

Экстренная профилактика ЛБ осуществляется строго индивидуально в случаях, когда точно установлено, что присосавшийся клещ был инфицирован боррелиями. Для исследования клещей на спонтанную инфицированность боррелиями пользуются методом темнопольной микроскопии или полимеразной цепной реакции.

Для экстренной профилактики ЛБ в России нашли применение антибиотики различных групп: пенициллины, тетрациклины, макролиды, которые являются эффективными и для лечения манифестных форм болезни.

Одним из важных условий использования для раннего лечения антибиотиков разных фармакологических групп является их хорошее проникновение и накопление в коже - месте персистенции возбудителя в инкубационном периоде ЛБ.

Показания к назначению и условия проведения экстренной антибиотикопрофилактики:

1. данные эпидемиологического анамнеза - факт присасывания к кожным покровам иксодовых клещей;

2. результаты паразитолого-микробиологических исследований - выявление боррелий в присосавшихся клещах;
3. сроки начала антибиотикопрофилактики - как можно раньше после присасывания клеща (не позже 5 дня после присасывания клеща);
4. хорошая индивидуальная переносимость рекомендуемых антибиотиков;
5. проведение антибиотикопрофилактики под контролем врача;
6. контрольное обследование через 1-3 месяца после проведенного курса антибиотикотерапии для своевременного выявления возможного перехода заболевания в хроническое течение.

Для экстренной антибиотикопрофилактики клещевого боррелиоза можно рекомендовать следующие схемы:

***Схемы экстренной антибиотикопрофилактики Лайм-боррелиоза.***

1. В случае обнаружения боррелий в переносчике и не позднее 3 суток после присасывания клеща пациентам, которым введен противоклещевой иммуноглобулин, назначается курс доксициклина или юнидокса солютаб (дериват доксициклина) по 0,1 г 1 раз в сутки в течение 5 дней (детям до 8 лет данный антибиотик не назначается), позже третьего дня от момента присасывания клеща (но не позднее 5 дня) курс доксициклина продлевается до 10 дней.
2. Достаточно высокая эффективность наблюдается при использовании сумамеда по схеме: 1,0 в один прием внутрь в первый день и по 0,5 1 раз в сутки в последующие 4 дня.
3. Другими антибиотиками, которые могут быть использованы для превентивного лечения, являются препараты пролонгированного пенициллина: бициллин-3 или ретарпен (экстенциллин) в дозе 2,4 млн. ЕД внутримышечно однократно после проведения внутрикожной пробы на индивидуальную переносимость антибиотика.
4. Высокой эффективностью, даже по сравнению с перечисленными антибиотиками, обладает комбинированный препарат амоксициллина с клавулановой кислотой (амоксиклав) по 0,375 3 раза в сутки на протяжении 5 дней.

Антибиотикотерапия в инкубационном периоде в ранние сроки (до 5 суток после присасывания клеща) позволяет практически у всех пациентов оборвать инфекционный процесс, причем эффективность использования разных антибиотиков примерно одинакова и достаточно высока (97-98%). Антибиотики, как показывает опыт, целесообразно назначать в первые 5 дней после присасывания иксодовых клещей (использование подобных схем антибиотикопрофилактики на более поздних сроках, вероятно, будет отличаться иными показателями эффективности).

### **9.3. Неспецифические мероприятия.**

Меры неспецифической профилактики иксодовых клещевых боррелиозов включают организацию и проведение борьбы с клещами-переносчиками в природных очагах, индивидуальную защиту от клещей с помощью специальных костюмов и репеллентов, а также санитарно-просветительную работу. Поскольку основные переносчики иксодовых клещевых боррелиозов те же, что и при клещевом энцефалите, главные черты эпидемиологии этих инфекций чрезвычайно близки, а их природные очаги приурочены к одним и тем же территориям, мероприятия по неспецифической профилактике иксодовых клещевых боррелиозов следует организовывать и проводить совместно с таковыми по клещевому энцефалиту.

Мероприятия по борьбе с клещами на территории природных очагов иксодовых клещевых боррелиозов включают в себя:

1. Мероприятия, направленные на создание неблагоприятных условий для обитания переносчиков инфекций, заключающиеся в расчистке и благоустройстве участков леса, освобождении от завалов, удалении сухостоя, валежника, низкорослого кустарника, скашивание травы.

2. Истребительные мероприятия (химические методы борьбы с клещами и уничтожение прокормителей личинок и нимф клещей путем проведения дератизационных мероприятий) применяются только по эпидпоказаниям в ограниченных объемах, в местах размещения оздоровительных учреждений для детей и взрослых, в местах постоянного пребывания профессионально угрожаемых контингентов, баз отдыха и туризма, кемпингов, мотелей, садово-огородных кооперативов, а также на участках лесных массивов, наиболее часто посещаемых населением с хозяйственно-бытовыми и другими целями, и где чаще всего происходит заражение иксодовыми клещевыми боррелиозами.

Индивидуальная защита людей от клещей и возможного заражения “клещевыми инфекциями” в природных очагах должна предусматривать систематическое проведение само- и взаимоосмотров одежды и тела; своевременное и правильное удаление присосавшихся клещей; ношение защитной одежды в период пребывания на опасных участках природного очага; импрегнацию одежды репеллентами или инсекторепеллентами.

- Исключительно важное значение для предупреждения присасывания клещей имеют само- и взаимоосмотры. Они проводятся в целях обнаружения клещей на поверхности одежды и ее складках, а также на открытых частях тела через каждые 2 часа нахождения в очаге, не снимая одежды.
  - Присосавшегося к телу клеща удаляют следующим образом. Слегка оттягивая пинцетом брюшко клеща, накладывают на его головную часть у самой поверхности кожи нитяную петлю. Осторожными покачиваниями за оба конца нитки извлекают клеща вместе с хоботком. Во избежание отрыва хоботка нельзя совершать резких движений. Если хоботок остается в теле человека, его удаляют обожженной иглой или острой булавкой. Место присасывания клеща сразу же обрабатывают 3-5% йодной настойкой (70<sup>0</sup> раствором этилового спирта). Использование агрессивных жидкостей (бензин, керосин) и масла с целью быстрого удаления клеща из кожных покровов не только *не эффективно, но и опасно*.
  - Защитная одежда предназначена для предупреждения заползания клещей под одежду и представляет собой комбинезон из гладкой ткани, низ брюк, пояс и рукава которого снабжены эластичными манжетами, верхняя часть (от пояса до подбородка) — застежкой “молния”, круговым свисающим воротником и капюшоном. Специальная одежда (противоклещевой костюм) предназначена в основном для лиц, которые по роду своей деятельности (профессии) вынуждены длительное время находиться на заклещевленных территориях (работники лесного хозяйства, рыбаки, охотники и др.).
- При отсутствии противоклещевой защитной одежды обычная одежда надевается так, чтобы затруднить заползание клещей: куртка заправляется в брюки, брюки — в ботинки, рукава куртки плотно застегиваются, ворот куртки застегивается на все пуговицы. При отсутствии капюшона шею обвязывают платком, нижние края которого заправляют под ворот куртки.
- Эффективность защитных свойств одежды значительно повышается при ее обработке репеллентами (Диметилфталат, Диэтилтолуамид /ДЭТА/, Рэдэт, “Тайга”, “Пермет” и др.).
  - Максимальная защита от нападения клещей в течение 7 — 14 суток достигается обработкой одежды репеллентно-инсектицидными препаратами из смеси синтетического пиретроида: неопинамина или перметрина (14,3%), и эмульгирующего концентрата ДЭТА, а также аэрозольным препаратом "Оксазол", состоящим из смеси двух репеллентов: оксамата и диметилфталата, перметрина и хладонов. Хорошо зарекомендовали себя препараты этой группы последнего поколения “КРА-реп” (АО “Хитон” г.Казань) и “Тал-рет” (г.Пермь).

Санитарно-просветительная работа направлена на обеспечение активного участия населения в проведении мероприятий по профилактике Лайм-боррелиоза и клещевого

энцефалита. Основной задачей санитарно-просветительной работы является формирование программ моделей и форм поведения людей, предупреждающих инфицирование их в природных очагах иксодовых боррелиозов и клещевого энцефалита. Это достигается при достижении основных целей санитарно-просветительной работы:

- формирование у населения четкого представления о тяжелом характере заболеваний и их последствиях;
- привитие элементарных знаний о путях заражения, способах коллективной и индивидуальной защиты от клещей, значении экстренной профилактики ЛБ;
- выработка у населения навыков по проведению само- и взаимоосмотров в эндемичных очагах и использованию защитной одежды, специальной заправке обычной одежды, в том числе с применением репеллентов.

Для предупреждения заражения ЛБ основное внимание при проведении санитарно-просветительной работы уделяется на следующие моменты:

- \* особенности нападения иксодовых клещей на человека;
- \* значение мер индивидуальной защиты от клещей и порядок их применения;
- \* необходимость быстрого удаления присосавшегося к телу клещей медицинским работником или самостоятельно и немедленного обращения в этом случае к врачу.

Санитарно-просветительная работа по профилактике ЛБ проводится всеми звеньями медицинской помощи населению перед началом и в период эпидемического сезона. Наилучшая информированность населения об опасности ЛБ и мерах его предупреждения достигается при использовании различных методических приемов проведения санитарно-просветительной работы: публикации специальных статей, выступления по радио и телевидению, проведение бесед, показ тематических видеофильмов, выпуск плакатов, памяток, установка щитов, предупреждающих об опасности нападения клещей, проведение специальных занятий с медицинскими работниками летних оздоровительных учреждений, включающих объяснение, показ и тренировку по освоению мер индивидуальной защиты от клещей и способа их удаления в случае присасывания.

## Приложение 1

**Основные методы лабораторной (микробиологической) диагностики Лайм-боррелиоза и их применение в различные периоды заболевания.**

Период болезни	Методы лабораторных исследований						
	Темнопольная микроскопия	Непрямая реакция иммуофлюоресценции (ИРИФ)	Иммуноферментный анализ IgM, IgG (ИФА)	Полимеразная цепная реакция (ПЦР)	Биопсия тканей (метод серебрения боррелий)	Иммуноблоттинг IgM, IgG	Культивирование на питательных средах
Инфицирование	+	—	—	+	—	—	+
Инкубационный период	—	—	—	+/-	+/-	—	—
Период разгара	—	+/-	+/-	+	+	+/-	+
Период ранней реконвалесценции	—	+	+	+	+/-	+	+/-
Хроническая инфекция	—	+	+	+	+	+	+
Латентная инфекция	—	+	+	+	+	+	+
Контроль лечения	—	—	—	+	—	—	—
Материал для лабораторного исследования	Клещ	Кровь, ликвор, синовиальная жидкость	Кровь, ликвор, синовиальная жидкость	Клещ, кровь, ликвор, моча, биоптат тканей синовиальная жидкость	Кожа, эндокард, синовиальная	Кровь, ликвор, синовиальная жидкость	Клещ, биоптат тканей, кровь, ликвор

**Примечание:** + использование метода возможно для диагностики боррелиоза;  
 - использование метода невозможно для диагностики боррелиоза;  
 +/- интерпретация полученных результатов исследования может быть неоднозначна для диагностики.

Учитывая неоднозначность интерпретации результатов исследования практически всех методов, используемых в диагностике боррелиоза, в зависимости от периода заболевания и у переболевших однократно полученный положительный результат только одного метода недостаточен для окончательного подтверждения диагноза боррелиоза.

**Этапы динамического диспансерного контроля эффективности лечения ЛБ и объем мероприятий при диспансерном наблюдении за переболевшими**

<b>Этапные вопросы динамического диспансерного наблюдения</b>	<b>Острое и подострое течение эритемная форма без поражения органов</b>	<b>Острое и подострое течение с поражением нервной системы</b>	<b>Острое и подострое течение с поражением суставов и сердечно-сосудистой системы</b>	<b>Хроническое течение</b>
Периодичность контрольных обследований после лечения	1, 3, 6, 12, 24 мес Дети - 1,3,6,12,,24 мес	1, 3, 6, 12, 24 мес Дети - 1,3,6,9,12,18,24 мес	1, 3, 6, 12, 24 мес Дети - 1,3,6,9,12,18,24 мес	1, 3, 6, 12, 24 мес Дети - 1,3,6,9,12,18,24мес
Клинико-лабораторные показатели выздоровления	Клинические симптомы, серологические исследования, ПЦР	Клинические симптомы, серологические исследования, ПЦР. Ликвор, лабораторно-инструментальные исследования (по показаниям)	Клинические симптомы, серологические исследования, ПЦР. ЭКГ, лабораторно-инструментальные исследования (по показаниям)	Клинические симптомы, серологические исследования, ПЦР. Лабораторно-инструментальные исследования (по показаниям)
Показатели успешного лечения	Полное исчезновение клинических проявлений и отрицательный результат ПЦР через 4 недели, отсутствие динамики или снижение титров антител до отрицательных при серологических исследованиях в первые 6 месяцев	Полное или частичное исчезновение клинических проявлений через 3 месяца и отрицательный результат ПЦР через 4 недели, снижение титров антител при серологических исследованиях через 6 месяцев	Полное или частичное исчезновение клинических проявлений через 3 месяца и отрицательный результат ПЦР через 4 недели, снижение титров антител при серологических исследованиях через 6 месяцев	Полное или частичное исчезновение клинических проявлений и отрицательный результат ПЦР через 4 недели-6 месяцев, снижение титров антител при серологических исследованиях через 12-24 месяца
Показания к повторному лечению	Эритема не полностью исчезла через 4 недели, появление симптомов поражения органов в первые 1-3 месяца	Сохранение или появление новых клинических симптомов при наличии лабораторных признаков персистенции возбудителей ЛБ через 3 месяца	Сохранение или появление новых клинических симптомов при наличии лабораторных признаков персистенции возбудителей ЛБ через 3 месяца	Сохранение клинических симптомов при наличии лабораторных признаков персистенции возбудителей ЛБ через 6 месяцев
Тактика в отношении повторного курса этиотропной терапии	Повторный курс лечения через 1-3 месяца	Повторный курс через 3-6 месяцев по схеме лечения хронической инфекции	Повторный курс через 3-6 месяцев по схеме лечения хронической инфекции	Повторный курс лечения через 6-12 месяцев с удлинением курса
Тактика в отношении этиотропной терапии латентной инфекции	Этиотропная терапия латентной боррелиозной инфекции проводится по схеме лечения хронической инфекции при подтверждении персистенции возбудителя по результатам динамического исследования с использованием серологических реакций (НРИФ, ИФА) на протяжении 6 месяцев при трехкратном выявлении диагностических титров противоборрелиозных антител			



## Схемы лечения острого и подострого течения Лайм-боррелиоза.

Антибиотик	Разовая доза	Кратность применения (в сутки)	Длительность курса, сутки	Суммарная эффективность, %		
				хорошая *	удовлетв. **	плохая ***
Доксициклин	0,1	2	10	74	14	12
Юнидокс-Солютаб	0,1	2	10	84,5	9	6,5
Тетрациклин	0,5	4	10	61,5	16	22,5
Пенициллин	500.000 ЕД	8	14	82	9,6	8,4
Амоксиклав	0,375	3	10	91	5,5	3,5
• Амоксициллин	0,125-0,250-0,5	3	10-14	72	28	
• Ампициллин	0,125-0,250-0,5	4	10-14	72	28	
• Зиннат	0,125-0,250-0,5	2	10-14	80	20	
• Зинацеф	25-40мг/кг	4	14	80	20	
Цефтриаксон	1,0	1	5	93,5	4,5	2
Цефтриаксон	2,0	1	10-14	92	5	3
Эритромицин	0,4	4	10	31,4	36,6	32
Сумамед	1,0	1	1 сутки	72	14	14
	0,5	1-2	2-5			
Левомецетин сукцинат	0,5	3	10	65	12	13

- Схемы лечения с анализом их эффективности у детей (разовые дозы препарата приведены в зависимости от возраста - 1. от 2 до 5 лет 2. от 5 до 10 лет 3. от 10 до 14 лет).

**Примечание:** суммарная эффективность оценивалась по следующим критериям:

\* хорошая - элиминация возбудителей при клиническом выздоровлении или улучшении.

\*\* удовлетворительная - персистирование боррелий при клиническом выздоровлении или улучшении (переход инфекции в латентную форму).

\*\*\* плохая - персистирование боррелий при отсутствии или незначительном клиническом эффекте, а также переход инфекции в хроническое течение.

## Схемы лечения хронического течения Лайм-боррелиоза

Антибиотик	Разовая доза	Кратность применения (в сутки)	Длительность курса, сутки	Суммарная эффективность, %		
				хорошая *	удовлетв. **	плохая ***
Пенициллин	500.000 ЕД	8	14	68	17	15
Пенициллин	1.000.000 ЕД	8	14 (21)	72 (74)	14 (15)	11
Цефтриаксон	1,0	1	15	80	14	6
Цефтриаксон	2,0	1	21	82	11,8	6,2
• Цефтриаксон	100мг/кг	1	21	83	17	
• Клафоран	50мг/кг	3	21	80	20	
Доксициклин	0,1	2	14	39	21	40

- - Схемы этиотропного лечения с анализом их эффективности у детей.

**Примечание:** суммарная эффективность оценивалась по следующим критериям:

\* хорошая - элиминация возбудителей при клиническом выздоровлении или улучшении.

\*\* удовлетворительная - персистирование боррелий при клиническом выздоровлении или улучшении (переход инфекции в латентную форму или стадию неустойчивой ремиссии при хроническом течении).

\*\*\* плохая - персистирование боррелий при отсутствии или незначительном клиническом эффекте.

## Схемы химиопрофилактики (антибиотикопрофилактики) Лайм-боррелиоза

Антибиотик	<i>Разовая доза</i>	Кратность применения (в сутки)	Длительность, сутки	Эффективность, %
• Юнидокс Солютаб	0,1	1	5 (10)	96 (98)
• Доксициклин	0,1	1	5 (10)	95,9 (97)
Сумамед	1,0 0,5	1 1	в первый день во 2-5 день	98-99
Ретарпен Бициллин-3	2,4 млн ЕД	1	1	96,8 97
Амоксиклав	0,375	3	5 дней	98,8

**Примечание:** антибиотики в рекомендованных дозах и курсами назначаются пациентам в первые 5 дней после присасывания иксодовых клещей инфицированных боррелиями.

\* Препараты группы тетрациклина (доксициклин, юнидокс солютаб) в рекомендованных дозах и курсами назначаются пострадавшим от присасывания иксодовых клещей, которым введен в первые 2 суток после укуса клеща с профилактической целью противоклещевой иммуноглобулин.

## Содержание

Введение.

1. Этиология.
2. Эпидемиология
3. Патогенез.
4. Клиника.
  - 4.1. Клиническая классификация Лайм-боррелиоза.
  - 4.2. Характеристика отдельных клинических форм Лайм-боррелиоза.
    - 4.2.1. Моноинфекция и смешанная (ассоциированная с Лайм-боррелиозом) инфекция.
    - 4.2.2. Манифестные и латентная формы заболевания.
    - 4.2.3. Острое и подострое течение Лайм-боррелиоза.
    - 4.2.4. Хроническое течение Лайм-боррелиоза.
    - 4.2.5. Особенности клинических проявлений Лайм-боррелиоза у детей.
    - 4.2.6. Особенности клинических проявлений при смешанной инфекции (клещевой энцефалит и Лайм-боррелиоз).
5. Диагностика.
  - 5.1. Клинико-эпидемиологическая диагностика.
  - 5.2. Лабораторная диагностика.
  - 5.3. Дифференциальная диагностика.
6. Примеры диагнозов.
7. Лечение.
  - 7.1. Этиотропная терапия.
  - 7.2. Патогенетическая терапия.
8. Диспансеризация.
9. Профилактика Лайм-боррелиоза.
  - 9.1. Специфические меры профилактики Лайм-боррелиоза (вакцинопрофилактика).
  - 9.2. Экстренная химиопрофилактика (антибиотикопрофилактика) Лайм-боррелиоза.
  - 9.3. Неспецифические меры профилактики Лайм-боррелиоза.
10. Приложения.