

О. Н. ДОВНАР-ЗАПОЛЬСКАЯ, Р. Н. МАНКЕВИЧ

**КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ
У ДЕТЕЙ**

Минск БГМУ 2017

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

О. Н. ДОВНАР-ЗАПОЛЬСКАЯ, Р. Н. МАНКЕВИЧ

КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ У ДЕТЕЙ

Рекомендовано Учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве учебно-методического пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальностям 1-79 01 01 «Лечебное дело», 1-79 01 02 «Педиатрия», 1-79 01 03 «Медико-профилактическое дело»



Минск БГМУ 2017

УДК 616.98-053.2(075.8)
ББК 55.14я73
Д58

Рецензенты: каф. инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета; зам. гл. врача по мед. части Городской детской инфекционной клинической больницы, гл. внештатный детский инфекционист Комитета по здравоохранению Минского городского исполнительного комитета Т. И. Лисицкая

Довнар-Запольская, О. Н.
Д58 Клещевой боррелиоз у детей : учеб.-метод. пособие / О. Н. Довнар-Запольская, Р. Н. Манкевич. – Минск : БГМУ, 2017. – 72 с.

ISBN 978-985-567-694-3.

Содержит вопросы этиологии, эпидемиологии, клинической картины, диагностики, лечения и профилактики клещевого боррелиоза у детей.

Предназначено для студентов 4–6-го курсов всех факультетов, врачей-интернов.

УДК 616.98-053.2(075.8)
ББК 55.14я73

Учебное издание

Довнар-Запольская Оксана Николаевна
Манкевич Римма Николаевна

КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ У ДЕТЕЙ

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск О. Н. Романова
Редактор О. В. Лавникович
Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 30.03.17. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 4,18. Уч.-изд. л. 4,0. Тираж 40 экз. Заказ 177.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-567-694-3

© Довнар-Запольская О. Н., Манкевич Р. Н., 2017
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2017

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ	— антитела
БАК	— биохимический анализ крови
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ИБ	— иммуноблоттинг
ИФА	— иммуноферментный анализ
КБ	— клещевой боррелиоз
КЭ	— клещевой энцефалит
ЛСИ	— ликвор-сывороточный индекс
МЭ	— мигрирующая эритема
ГАЧ	— гранулоцитарный анаплазмоз человека
ОАК	— общий анализ крови
ПЦР	— полимеразная цепная реакция
РНИФ	— реакция непрямой иммунофлюоресценции
ХААД	— хронический атрофический акродерматит
IgG	— иммуноглобулины G
IgM	— иммуноглобулины M

ВВЕДЕНИЕ

Клещевой боррелиоз (КБ) — наиболее распространенное природно-очаговое заболевание в Европе, Северной Америке и Северной Азии. На территории России находится самый большой в мире ареал КБ. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), в 2009 г. болезнь Лайма заняла пятое место среди самых распространенных заболеваний, подлежащих регистрации, когда заболеваемость составила 29 959 случаев на 100 тыс. населения.

Клинически инфекция протекает с преимущественным поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца и характеризуется склонностью к латентному и рецидивирующему течению. Трудности ранней диагностики, поздно начатое этиотропное лечение и отсутствие антибактериальной профилактики приводят в будущем к длительному течению инфекционного процесса и инвалидизации не только взрослого, но и детского населения (по данным ряда авторов, не менее 10 % среди заболевших детей).

В настоящее время все чаще высказывается мнение, что КБ не одна нозологическая форма, а группа инфекционных заболеваний, вызванных различными возбудителями. Данное учебно-методическое пособие посвящено болезни Лайма как наиболее частой форме КБ у детей.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

История изучения КБ насчитывает более 100 лет с тех пор, когда впервые были описаны некоторые проявления этого заболевания.

Первое описание хронического атрофического акродерматита (классического синдрома поражения кожи при боррелиозе) дал Buchwald в 1883 г., опубликовав работу под названием «Диффузная идиопатическая атрофия кожи». Русский врач А. М. Поспелов (1886 г.) назвал это заболевание самостоятельной атрофией кожи у взрослых. В 1902 г. по предложению Гексгеймера и Гартманна данный синдром назвали хроническим атрофическим акродерматитом (болезнь Пика–Гексгеймера). В 1909 г. шведский дерматолог Arvid Afzelius впервые сделал сообщение на заседании Шведского общества дерматологии в Стокгольме о случае мигрирующей эритемы (МЭ) у пожилой женщины. Он первым обратил внимание на то, что подобные кожные проявления связаны с укусом членистоногих, в частности клещей *Ixodes redivii* (старое название — *Ixodes ricinus*). Впервые в 1911 г. Burckhardt, позднее в 1926 г. Е. Н. Павловский, затем в 1943 г. Bafverstedt опубликовали сообщения о случаях доброкачественной лимфоцитомы кожи (доброкачественный лимфаденоз). Garin и Vujadoux (1922 г.), а затем и Wannwarth (1941 г.) первыми описали заболевания с проявлениями менингита, которые сопровождалось корешковыми болями и наблюдались у пациентов после присасывания иксодовых клещей.

В России в 1940–1970-е гг. исследователи (А. Г. Панов, А. Н. Шаповал, М. Н. Сорокина, К. Г. Уманский и др.), изучавшие другое трансмиссивное заболевание, передающееся иксодовыми клещами, — клещевой энцефалит (КЭ), описывали случаи заболевания, возникающего после присасывания клеща и сопровождающегося развитием эритемы и радикулярного синдрома.

Антибиотик (пенициллин) для лечения хронического атрофического акродерматита впервые использовал в 1946 г. Svartz.

Изучение иксодовых КБ как нозологической формы началось в 1975 г. в США. А. Steer изучал вспышку ревматоидных артритов у детей и взрослых в штате Коннектикут, в небольшом городке Лайм. Было отмечено, что болезнь возникает после присасывания клещей, артрит часто сочетался с мигрирующей кольцевидной эритемой. Возбудитель был открыт только спустя 7 лет, в 1982 г., американским микробиологом Wilhelm (Willy) Burgdorfer, который из голодных взрослых клещей *Ixodes dammini* выделил возбудителей болезни Лайма — боррелий (бактерии, род которых назвали в честь французского бактериолога А. Borrel). В 1984 г. Джон Рассел установил принадлежность выделенного возбудителя к роду *Borrelia Swellengrebel* (порядок Spirochaetales, семейство Spirichetaceae).

В 1984 г. возбудитель этого заболевания получил официальное название *Borrelia burgdorferi*.

В соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем, а также Международной номенклатурой болезней (Женева, 1985 г.), заболевание получило наименование «болезнь Лайма» (Lyme disease) и было включено в группу болезней, вызываемых спирохетами (код А69.2).

В России болезнь Лайма была верифицирована в 1985 г. в Северо-Западном регионе Ю. В. Лобзиным. Российские ученые активно включились в изучение КБ с 1987 г. (Э. И. Коренберг, В. Н. Крючечников, В. С. Антонов и др.).

В 1991 г. заболевание было включено в официальный перечень нозологических форм, имеющих в России и Беларуси, под названием «клещевой боррелиоз» («болезнь Лайма»).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ

Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма, Лайм-боррелиоз, иксодовый клещевой боррелиоз) — это инфекционное природно-очаговое заболевание с трансмиссивным путем передачи, вызываемое комплексом *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Генотипические особенности возбудителя находят четкое отражение в клинике КБ, что обуславливает ее полиморфизм. Клинически инфекция носит полисистемный характер с преимущественным поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца, редко глаз и характеризуется склонностью к латентному течению с последующей возможной инвалидизацией.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

КБ является эндемичным заболеванием для Республики Беларусь. Показатель общей заболеваемости КБ в нашей стране в 2015 г. составил 1 169 случаев (1 220 случаев в 2014 г.), среди детей — 85 случаев (90 в 2014 г.), или 4,62 случая на 100 000 детского населения (4,71 в 2014 г.) и 12,6 на 100 000 населения Беларуси (12,9 в 2014 г.).

Более высокая заболеваемость характерна для наших западных соседей — Литвы (25 случаев на 100 000 населения) и Латвии (16 случаев на 100 000 населения), меньшая — для Российской Федерации (7 на 100 000 населения) и Польши (4,8 на 100 000 населения). В ряде стран Европы болезнь Лайма является гиперэндемичной инфекцией (заболеваемость в Словении — 155 случаев на 100 000 населения, Австрии — 130 на 100 000 населения, Швеции — 80 на 100 000 населения, Болгарии — 55 на 100 000 населения).

В США ежегодно регистрируется около 300 000 новых случаев болезни Лайма. Согласно данным Центра по контролю заболеваемости (CDC), КБ редко заканчивается смертельным исходом и большинство пациентов выздоравливает после нескольких недель перорального приема антибиотиков.

Природные очаги КБ привязаны к лесным ландшафтам умеренного влажного климатического пояса, особенно к смешанным лесам. Эпизоотический процесс болезни Лайма имеет значительное сходство с таковым при КЭ, однако заболеваемость КБ в 2–4 раза выше и занимает одно из первых мест среди природно-очаговых зоонозов.

Резервуаром и переносчиком инфекции служат инфицированные дикие и домашние позвоночные животные (различные виды диких грызунов, олени, лоси, козы, коровы, собаки, лошади и др.), а также птицы, распространяющие инфицированных клещей на большие расстояния при миграционных перелетах. В природных очагах возбудители циркулируют между клещами и дикими животными.

КБ не передается от зараженного человека к человеку — это эпидемиологический тупик.

Механизм передачи КБ трансмиссивный. Он реализуется в результате присасывания клеща. Основное эпидемическое значение имеют *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*, *Ixodes scapularis*.

Резервуаром и переносчиками боррелий служат иксодовые клещи: наиболее активный *Ixodes persulcatus* (таежный, сибирский), характеризующийся чрезвычайно широким кругом прокормителей и наибольшей агрессивностью по отношению к человеку, *Ixodes ricinus* (лесной, европейский).

Иксодовые клещи – переносчики возбудителей многих заболеваний, включая вирус КЭ, риккетсий и более 100 арбовирусов. Клещи могут быть инфицированы *Babesia microti*, *Babesia divergens* — возбудителями бабезиоза, *Coxiella burnetii* — возбудителем Ку-лихорадки, *Anaplasma spp.* — возбудителем эрлихиоза, *Francisella tularensis* — возбудителем туляремии, *Rickettsia helvetica* — возбудителем перимиокардита и саркоидоза, которые могут передаваться изолированно или совместно с боррелиями. В связи с этим чрезвычайно актуальны вопросы дифференциальной диагностики клещевых инфекций, а также изучение микст-инфекций.

Спонтанная инфицированность клещей боррелиями в природных очагах может достигать 70 % и даже 90 %, что определяет значительную опасность заражения для человека. В России наиболее распространен *Ixodes persulcatus*, в Европе и Республике Беларусь — *Ixodes ricinus*, причем, по данным эпидемиологической службы, инфицированность клещей боррелиями в Центральной Европе составляет около 12 %.

Иксодовые клещи в своем развитии проходят 4 стадии: яйцо → личинка → нимфа → половозрелые особи (имаго). Обычно клещи питаются

однократно на каждой активной фазе. Личинки и нимфы чаще питаются на мелких млекопитающих, птицах, реже на рептилиях, имаго — на более крупных животных (скот, дикие копытные, зайцы, ежи). Клеши могут нападать на человека во всех стадиях своего жизненного цикла (личинка, нимфа, имаго).

Установлена возможность трансвариальной передачи возбудителя у клещей (способность самки-переносчика передавать полученных возбудителей болезни потомству), а также трансфазовой передачи (сохранение возбудителя болезни при линьке, во время перехода клеща из одной фазы в последующую).

Места наибольшего обитания иксодовых клещей — звериные тропы, обочины дорог, где возможно нападение клещей на животных и людей. Вдоль троп, по которым передвигаются дикие животные, скапливается в 10–14 раз больше иксодовых клещей, чем на расстоянии 5–10 м от них в глубине леса. Риск укуса клеща наиболее высок во влажной травянистой местности. В природных очагах клещи подстерегают свою добычу в траве или на кустарниках на высоте 0,25–1 м. Они занимают активную позу на концах листьев и стебельков, вытянув и расставив первую пару ног с чувствительным органом Галлера, готовые моментально прицепиться к проходящему мимо и задевшему растение животному или человеку. Попав на одежду человека, клещ движется снизу вверх и присасывается чаще всего в области шеи, груди, подмышечных впадин, пупка, паховых складок, т. е. в местах с тонкой кожей и обильным кровоснабжением. У детей клещи часто прикрепляются в области волосистой части головы. С момента попадания клеща на одежду человека до начала присасывания может пройти несколько часов. Прикрепление и присасывание клеща к телу в большинстве случаев остается незамеченным, т. к. в состав его слюны, кроме сосудорасширяющих веществ и антикоагулянтов, входят анестезирующие вещества. Ощущение зуда и саднения может появиться спустя 8–12 часов.

Замечают укус и присасывание лишь около 50 % людей, подвергшихся нападению клещей.

При клещевых инфекциях различные возбудители концентрируются в разных частях организма клеща. Например, вирус КЭ в большом количестве находится в слюнных железах, в меньшем — в кишечнике, тогда как возбудители КБ располагаются преимущественно в кишечнике и в меньшей степени — в слюнных железах.

Заражение человека происходит при присасывании клеща, в слюнных железах которого содержатся боррелии. В связи с этим возбудитель КЭ передается зараженными клещами при любом, даже кратковременном присасывании, тогда как для заражения КБ требуется более продолжительный период кровососания. Болезнь Лайма передается человеку в основном нимфами клеща, т. к. их труднее обнаружить на теле человека из-

за маленьких размеров и они содержат боррелий больше, чем взрослый клещ. В начале питания клещи могут передавать боррелии только после их попадания в слюнные железы, т. е. при генерализованной инфекции клеща. Если боррелии находятся только в кишечнике, они передаются во 2-й фазе питания (после первых 2 суток). Таким образом, риск заражения КБ зависит от длительности присасывания инфицированных клещей: до 1 суток присасывания он невелик, а к концу 3-х суток — достигает почти 100 %. В связи с этим раннее удаление клещей в ряде случаев предотвращает инфицирование человека.

Частота обнаружения боррелий в слюнных железах клещей на территории России существенно выше, чем в США (50 и 30 % соответственно). Этот факт влияет на быстроту инфицирования человека. Так, если в России заражение может произойти уже в 1-е сутки присасывания клеща, то в США, как правило, не ранее 3-х суток.

Самцы иксодовых клещей — не менее активные переносчики инфекции, чем самки, несмотря на то, что период кровососания у них непродолжительный (от нескольких минут до 1 часа), они нападают чаще самок и кусают объект несколько раз. Безболезненные кратковременные укусы самцов клещей часто остаются незамеченными.

Передача боррелий может осуществляться через фекалии клеща после их попадания на кожу и втирания при расчесах.

В передаче боррелий человеку возможны нетрансмиссивные пути передачи, а также участие двукрылых кровососущих насекомых. Описан пищевой путь заражения КБ у людей, употреблявших в пищу сырое молоко (преимущественно козье) или продукты без термической обработки. Доказана возможность трансплацентарного инфицирования плода при боррелиозе беременных с последующим формированием пороков развития и даже гибелью плода. Степень риска внутриутробного инфицирования невелика, особенно при своевременном лечении.

Восприимчивость к КБ достаточно высокая, независимо от пола и возраста, особенно среди тех, кто впервые посещает природный очаг. Горожане могут быть инфицированы не только в лесу, но и на дачных участках и в городских парках. Возможен занос переносчиков в дом с домашними животными (собаками и кошками), букетами цветов, ветками деревьев и кустов.

У жителей эндемичных районов обнаруживаются специфические антитела (АТ) класса IgG к боррелиям. Рабочие лесных хозяйств, фермеры и охотники серопозитивны к боррелиям в 10–30 % случаев. Даже если люди, долго жившие в природном очаге, заболевают КБ, болезнь обычно принимает у них более легкие формы и редко приводит к смерти. А. Н. Шаповал назвал этот феномен проэпидемичиванием населения, его механизм до конца еще не ясен.

Для КБ в Беларуси характерно 2 сезонных подъема: конец апреля — середина июня и конец августа — середина сентября, что связано с дополнительным периодом активности клещей вида *Ixodes ricinus*. Колебания заболеваемости в отдельные годы зависят от погодных условий, численности клещей и их основных прокормителей. Установлено, что активизация эпизоотического процесса при КБ и повышение риска заболеваемости людей наблюдаются в годы с высоким снежным покровом в зимние месяцы и последующей сухой весной и теплым летом.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителями КБ являются спирохеты комплекса ***Borrelia burgdorferi sensu lato***. Возбудители болезни относятся к порядку Spirochaetales, семейству Spirochaetaceae, роду *Borrelia*. Все известные виды рода *Borrelia* весьма схожи морфологически. Это грамотрицательные палочки, имеющие под световым микроскопом вид извитой спирали. К концам боррелии прикреплены фибриллы (жгутики). Наличие жгутиков и подвижность боррелий считаются основными условиями для инвазии в организм человека. Боррелии являются облигатными анаэробами, требующими особых условий для культивирования *in vitro*.

Спирохеты рода *Borrelia* можно разделить на две группы: возбудители собственно КБ (болезни Лайма) и возбудители возвратных лихорадок. В настоящее время в рамках единого вида открыто 20 геновидов боррелий. Однако только 6 из них считаются наиболее патогенными для человека: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. bavariensis*, *B. miyamotoi*. Они объединены в комплекс *B. burgdorferi sensu lato*. К группе возбудителей возвратных лихорадок относят *Borrelia lonestari*, которая передается при укусе клеща вида *Amblyomma americanum* в Северной Америке, и *Borrelia miyamotoi*, которая была выделена из клещей *Ixodes persulcatus* в Японии и из клещей *Ixodes ricinus* в Швеции. Недавно американские ученые опубликовали ряд исследований, в которых описан новый геновид боррелий, вызывающих болезнь Лайма у человека, — *Borrelia mayonii*. Она была обнаружена на Среднем Западе США.

Генотипические особенности возбудителя находят четкое отражение в клинических проявлениях КБ, что обуславливает полиморфность клинической картины в зависимости от этиологии заболевания.

КБ имеет сходную клиническую картину в Европе и Северной Америке, но большее разнообразие геновидов в Европе приводит к некоторым важным различиям в клинической симптоматике. В Северной Америке КБ вызывается только *B. burgdorferi sensu stricto* и обуславливает преимущественное поражение суставов. В Европе и в России наиболее распространены штаммы *B. garinii* и *B. afzelii*. При инфицировании *B. afzelii* наиболее

часто (до 90 %) наблюдается локализованное поражение кожи в виде МЭ, тогда как *B. garinii* обуславливает преимущественное поражение нервной системы (до 40 %). Случаи, обусловленные *B. miyamotoi*, часто протекают в безэритемной форме со слабовыраженной печеночной (гепатит) или почечной симптоматикой и рецидивирующей лихорадкой. *B. lusitaniae* распространена на территории Иберийского полуострова, *B. spielmanii* впервые выделена от больных в Нидерландах и описана Рихтером и соавт. в 2004 г.

Боррелии — прихотливые к условиям культивирования аэрофилы. Лучше всего они растут при температуре 30–35 °С на многокомпонентных средах, обогащенных аминокислотами, альбумином кроличьей плазмы и бычьим сывороточным альбумином, витаминами и другими питательными веществами (на модифицированных средах BSK — Barbour, Stoenner, Kelli). Патогенные для человека боррелии — облигатные внутриклеточные паразиты, которые *in vitro* характеризуются медленным ростом, легко окрашиваются анилиновыми красителями (что отличает их от других видов спирохет).

Боррелии легко выделяются из клещей, но с трудом — из биологических сред человека. Они стабильны во внешней среде, сохраняются при низких температурах. Дезинфицирующие средства (спирт, фенол, формальдегид в обычных концентрациях, ультрафиолетовое излучение) оказывают на них быстрое инактивирующее действие.

B. burgdorferi наиболее чувствительны к цефалоспорином III поколения и макролидам, менее — к пенициллинам и тетрациклинам, устойчивы к аминогликозидам, фторхинолонам, сульфаниламидам.

Геном *B. burgdorferi sensu lato* не содержит генов, которые позволяют ей вырабатывать токсины как факторы вирулентности. Патогенность *B. burgdorferi sensu lato* обусловлена как действием самой боррелии и ее структурных компонентов, так и иммунопатологическими реакциями, которые спирохеты запускают в организме хозяина. У боррелий существуют поверхностные (мембранные) антигены (OspA, OspB, OspD, OspE и OspF), а также антигены жгутикового аппарата и цитоплазмы.

Жгутиковый белок (флагеллин) одним из первых вызывает выработку АТ на ранней стадии КБ, но может перекрестно реагировать с антигенами других бактерий, а также с клетками и тканями человека (миелиновой оболочкой периферических нервов и нервных клеток ЦНС, кардиомиоцитами, клетками эпителия синовиальных оболочек), тем самым создавая условия для формирования феномена молекулярной мимикрии, лежащего в основе механизма аутоиммунитета.

Наиболее изучены поверхностные белки боррелий Osp (outer surface protein), расположенные на наружной мембране. В соответствии с молекулярной массой они подразделяются на большие (OspA, OspB, OspD) и малые (OspC, OspE). Эти белки могут выступать в роли рецепторов, обеспе-

чивающих поиск и прикрепление боррелий к клеткам тканей человека. Определение АТ к данным белкам применяется в диагностике заболеваний (прил. 1), а некоторые из них используются в качестве антигенного материала для вакцин.

OspA — геноспецифичный мембранный белок. Различия в его структуре у отдельных изолятов легли в основу серо- и генотипирования боррелий. Белки OspA определяют различные патогенетические потенциалы и органный тропизм. Протективный иммунный ответ организма именно к OspA использовался при производстве первой вакцины против КБ.

Белок OspV обладает высокой иммуногенностью, но АТ к нему не обладают протективной активностью. OspV участвует в проникновении боррелий в ткани. Известно, что OspA и OspV — липопротеины, при этом липидный компонент обладает различными стимулирующими свойствами, а белковый имеет важное значение в формировании органных поражений.

Группа поверхностных малых белков OspC и OspE вызывает образование АТ как в ранней, так и в поздней стадии заболевания. Строение малых белков (в первую очередь OspC) у различных штаммов *B. burgdorferi* отличается большой гетерогенностью. Полиморфизм этих белков обуславливает полиморфизм клинической картины КБ.

В составе боррелий выявлена также группа белков, близких по структуре к белкам некоторых растений, других бактерий и человека и объединенных названием «общий антиген» (common antigen), 40–50 % аминокислот которого идентичны аминокислотам человека (молекулярная мимикрия). Эти белки, особенно с молекулярной массой 60 и 66 кД, вызывают продукцию аутоантител при хроническом течении КБ и приводят к формированию аутоиммунных процессов при этом заболевании.

Известно, что в результате воздействия высоких температур, стресса, антибиотиков (в частности, пенициллина) подвижные спиралевидные боррелии способны превращаться в неподвижные сферические псевдоцисты (L-формы). Образование жизнеспособных L-форм в организме человека является одним из механизмов персистенции и выживания *B. burgdorferi sensu lato* в тканях хозяина при неблагоприятных условиях, возможно, помогает бактерии избежать обнаружения иммунной системой хозяина и способствует длительному бессимптомному и хроническому течению заболевания.

ПАТОГЕНЕЗ

Патогенезу КБ во многом присущи черты, общие для спирохетозов: стадийность (цикличность) инфекционного процесса, полиморфизм клинических проявлений с поражением многих органов и систем (локализация зависит от геновида боррелий), возможность длительной персистенции

возбудителя в организме с латентным либо манифестным течением (рецидивирующим либо непрерывно прогрессирующим).

В течении КБ выделяют 3 последовательные стадии: локализованную, диссеминированную (генерализованную) и персистирующую инфекцию.

Боррелии проникают в организм человека со слюной инфицированного клеща при его укусе. Слюна обладает противовоспалительным, сосудорасширяющим, гемолитическим, нейропаралитическим свойствами, а также обезболивающим, поэтому укус часто оказывается безболезненным.

В стадии локализованной инфекции боррелии находятся в месте входных ворот, где происходят воспалительно-аллергические изменения кожи. Очаг воспаления центробежно увеличивается в связи с подвижностью возбудителя и его миграцией в коже (МЭ). Развитие МЭ обусловлено как прямым воздействием боррелий, так и опосредованным иммунологическим процессом. Ввиду того что возбудитель локализуется в коже, а бактериемия отсутствует или выражена умеренно, интоксикация обычно не наблюдается либо она очень умеренная, а самочувствие пациентов относительно удовлетворительное.

В ряде случаев МЭ может отсутствовать, что связано с быстрой диссеминацией возбудителя (30–40 % безэритемных форм заболевания). При этом интоксикация более выражена, чем при эритемной форме.

В стадии диссеминированной инфекции боррелии гематогенно, лимфогенно и периневрально распространяются в органы и ткани, проникают через эндотелий сосудов и гематоэнцефалический барьер. Развивается полиорганная патология с вовлечением лимфатических узлов, печени, селезенки, сердца, мышц, почек, суставов, периферических нервов, головного мозга и мозговых оболочек с соответствующей клинической симптоматикой и общеинфекционным синдромом.

Живые боррелии удавалось обнаружить в тканях через 10 лет после заражения. Хроническое течение заболевания обычно сопровождается периодами с ярко выраженными клиническими проявлениями. КБ на стадии персистенции может иметь рецидивирующий характер, в других же случаях заболевание протекает с постепенным постоянным прогрессированием. Возможна длительная персистенция боррелий без клинических проявлений заболевания (латентная инфекция) с участием аутоиммунных реакций, которые могут поддерживать патологический процесс даже после элиминации возбудителя.

Таким образом, множественные проявления болезни ассоциируются с присутствием живых спирохет в тканях, при этом их количество не коррелирует с проявлениями и тяжестью болезни. Живые спирохеты связываются с поверхностью различных клеток человека и активируют их, при этом высвобождаются множественные медиаторы воспаления. На ранних стадиях клетки первой линии защиты (фибробласты, макрофаги и др.)

продуцируют определенный набор цитокинов, который может быть определяющим в последующем течении инфекции, а также в исходе болезни. Цитокины определяют пути дифференцировочного развития соответствующих субпопуляций Т-клеток, обладающих, в свою очередь, способностью стимулировать синтез большого спектра биологически активных веществ, что приводит к запуску каскада различных феноменов.

Молекулярная мимикрия является одним из аутоиммунных механизмов, провоцируемых инфекцией, и может иметь отношение к развитию артрита и миокардита при болезни Лайма. Запуск аутоиммунных механизмов, прямо или косвенно опосредованных *B. burgdorferi sensu lato*, на основе молекулярной мимикрии называют одной из возможных причин антибиотикорезистентности возбудителей болезни Лайма.

Существенное значение в патогенезе КБ имеют иммунопатологические процессы, связанные с накоплением специфических иммунных комплексов, содержащих антигены спирохет, в синовиальной оболочке суставов, дерме, почках, миокарде. Скопление иммунных комплексов привлекает нейтрофилы, которые вырабатывают различные медиаторы воспаления, биологически активные вещества и ферменты, вызывающие воспалительные и дистрофические изменения в тканях.

Предрасположенность к длительному течению КБ наблюдается у носителей антигена гистосовместимости HLA-DR4, а к пролонгированному течению Лайм-артрита — у носителей HLA-DR2 и способствует низкой эффективности антибактериальной терапии. В то же время носительство аллеля DRB 1*04 является фактором риска для развития нейроборрелиоза, носительство аллеля DRB 1*07 является прогностически неблагоприятным с точки зрения развития тяжелых форм заболевания, аллель DRB 1*02 обладает определенным протективным фактором, определяющим развитие сравнительно доброкачественных, периферических форм нейроборрелиоза.

В процессе научных исследований изучалась связь между *B. burgdorferi sensu lato* и неходжкинскими лимфомами, т. к. Th1-иммунный ответ связан с риском развития хронических воспалительных заболеваний, которые, в свою очередь, могут осложняться возникновением неходжкинских лимфом.

Течение любого инфекционного заболевания, в том числе КБ, также определяется особенностями иммунного ответа.

Можно выделить причины уклонения боррелий от иммунного надзора, их длительной персистенции и формирования органной патологии:

- возможность трансформации боррелий в L-форму, внутриклеточная локализация возбудителя, что способствует его длительной персистенции и объясняет трудности этиотропной терапии;
- выраженная изменчивость поверхностных антигенов боррелий;

- повышенная устойчивость некоторых штаммов боррелий к неспецифическим факторам резистентности организма;
- супрессорная активность Т-клеток в начале заболевания;
- ингибирование активности фагоцитоза, его незавершенный характер;
- слабое антигенное раздражение при медленной репликации боррелий;
- недостаточная активация макрофагов в условиях слабого Th1-ответа;
- замедленная и слабая выработка специфических АТ: IgM через 1–1,5 месяца и IgG через 2–3 месяца от начала заболевания;
- аутоиммунные реакции, запускаемые возбудителем (молекулярная мимикрия — наличие у боррелий антигенных детерминант, общих с белками клеток и тканей человека);
- накопление специфических иммунных комплексов, содержащих антигены спирохет, в синовиальной оболочке суставов, дерме, почках, миокарде на фоне нарушения элиминационной функции фагоцитов.

Исходами инфекционного процесса при боррелиозах могут быть спонтанное выздоровление с санацией организма на любой стадии заболевания, развитие заболевания с клиническими проявлениями или латентным носительством.

В случаях КБ развивается постинфекционный иммунитет (нестерильный, видоспецифический). Возможно повторное заражение идентичным или другим генотипом боррелий.

Патогенез КБ у детей не имеет существенных отличий от патогенеза этого заболевания у взрослых. В то же время недостаточность иммунологической реактивности и склонность к генерализации инфекционного процесса, характерные для детского организма, приводят к более быстрому развитию органной патологии.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Данные гистологического исследования кожных биоптатов участков МЭ свидетельствуют о дистрофических процессах в разных слоях эпидермиса и нарушениях местной циркуляции (резкое полнокровие, стазы в капиллярах, тромбозы, десквамация эпителия).

В стадии диссеминации возбудителя в органы и ткани в них возникают воспалительные и дистрофические изменения, в основе которых лежат васкулиты с периваскулярными лимфоцитарно-гистиоцитарными инфильтрациями в сердце, печени, почках, суставах, мозговых оболочках, коре головного мозга. Кроме того, наблюдается диффузная инфильтрация поврежденных тканей лимфоцитами, макрофагами, плазмочитами.

Поражения периферических нервов при КБ проявляются демиелинизацией и перерождением нервных волокон ишемического характера.

Считают, что свойственная боррелиозам системность поражения и полиморфизм клинических проявлений обусловлены поражением сосудов.

При исследовании биоптатов кожи и органов в них находят боррелии или их ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), что подтверждает боррелиозную этиологию выявленной патологии.

КЛАССИФИКАЦИЯ. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Официально принятой классификации КБ до настоящего времени не существует. В 1991 г. E. Asbrink и соавт. предложили классификацию, в которой разделяли раннюю и позднюю стадии. В первой выделили локальную (I стадия) и диссеминированную (II стадия) стадии, а позднюю назвали стадией персистирующей инфекции. Российские авторы предложили несколько сходных классификаций боррелиозов, в которых выделили:

- ранний период продолжительностью до 6 месяцев, соответствующий I и II стадиям патогенеза: острой локализованной (1–3 месяца) и подострой диссеминированной (до 6 месяцев);
- поздний период продолжительностью свыше 6 месяцев, который соответствует III стадии патогенеза — хронической инфекции.

При остром и подостром течении выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую степени тяжести.

Во всех предлагаемых в последние годы классификациях выделяют эритемную и безэритемную формы, а также латентную (субклиническую инфекцию), отмечают преимущественное поражение того или иного органа либо системы (кожи, нервной системы, суставов, сердца и т. д.) (табл. 1).

Таблица 1

Клиническая классификация КБ

КБ	Период			
	ранний		поздний	
Форма	Локализованная (от нескольких дней до 4 недель)	Генерализованная (1–6 месяцев)	Хроническая (свыше 6 месяцев)	Резидуальная (постлаймский синдром)
Вариант течения	Кожный (МЭ)	Кожный		–
		Суставной		
		Неврологический		
		Кардиальный		
		Офтальмологический		
Тяжесть течения	Среднетяжелое	Смешанный		–
		Легкое		
		Тяжелое		

При определении степени тяжести болезни учитывают не только выраженность клинических проявлений, но и наличие органных поражений. Отмечается четкая зависимость степени тяжести КБ от длительности заболевания. Манифестная форма характеризуется клиническими симптомами боррелиоза и наличием персистенции возбудителя, латентная инфекция — только персистенцией бактерий без клинических проявлений, подтверждаемой только лабораторными тестами (серологические с сохранением диагностических титров антител, ПЦР — выделение ДНК боррелий, бактериологический). Хроническая инфекция может характеризоваться непрерывным или рецидивирующим течением.

Возможными исходами укуса (присасывания) инфицированного клеща могут быть следующие ситуации:

- 1) инфицирование человека не происходит (70 % случаев), т. к. боррелии находятся в кишечнике клеща и отсутствуют в слюнных железах;
- 2) развиваются субклинические (латентные) формы КБ (25–26 % случаев), которые диагностируются лабораторно, серологически (сероконверсия с нарастанием титра специфических АТ в динамике);
- 3) развиваются манифестные, клинически выраженные формы боррелиоза (0,5–3 % случаев).

В течении заболевания выделяют 3 стадии:

- I — ранней локализованной инфекции (соответствует острому периоду, боррелии находятся в коже, в месте присасывания клеща);
- II — ранней диссеминированной инфекции (соответствует подострому периоду, возбудитель диссеминирует в органы);
- III — хронической инфекции, непрерывно прогрессирующей или рецидивирующей (определяется персистенцией боррелий в каком-либо органе или системе органов и (или) иммунопатологическими реакциями).

Течение заболевания может быть циклическим, с последовательным чередованием всех стадий (70 % случаев), и ациклическим, когда I и (или) II стадии могут отсутствовать и инфекция манифестирует с III (хронической) стадии, иногда через месяцы и даже годы после инфицирования.

Инкубационный период при КБ варьирует от 5 до 45 дней, составляя в среднем 14–21 день.

Основные клинические проявления в зависимости от стадии заболевания представлены в табл. 2.

Клинические проявления КБ на разных этапах инфекционного процесса

Органы и системы	Ранний период		Хроническая инфекция (поздняя диссеминация)
	Локализованная форма (от нескольких дней до 4 недель)	Генерализованная форма (1–6 месяцев)	
Общественно-инфекционные проявления	– интоксикация; – катар верхних дыхательных путей (непостоянно)	– слабость; – недомогание	синдром хронической усталости
Кожа	МЭ	– вторичные эритема и экзантема; – ладонная сыпь (капилляриты); – диффузная эритема (уртикарии); – доброкачественная лимфоцитоза	– хронический атрофический акродерматит; – очаговые склеродермоподобные поражения
Лимфатическая система	регионарная (по отношению к месту внедрения возбудителя) лимфаденопатия	– генерализованная лимфаденопатия; – спленомегалия	–
Сердечно-сосудистая система	–	– атриовентрикулярные блокады; – миоперикардит; – панкардит	–
Нервная система	–	– менингит; – менингоэнцефалит; – невриты черепно-мозговых нервов; – радикулоневриты; – синдром Баннварта; – множественные мононевриты; – миелит; – хорей; – церебральная астения; – эпилепсия	– хронический энцефаломиелит; – радикулопатия; – церебральный васкулит; – спастический парез; – атаксия; – расстройства памяти; – деменция
Опорно-двигательный аппарат	миалгии	– мигрирующие боли в костях, суставах, мышцах; – первые атаки артрита; – тендиниты; – бурситы; – миозит*; – остеомиелит*; – панникулит*	хронический поли- и моноартрит

Органы и системы	Ранний период		Хроническая инфекция (поздняя диссеминация)
	Локализованная форма (от нескольких дней до 4 недель)	Генерализованная форма (1–6 месяцев)	
Органы зрения	конъюнктивит	– конъюнктивит; – ирит*; – хориоидит*; – геморрагии в сетчатке*; – панофтальмит*	– кератит; – панувеит
Печень	–	гепатит	–
Респираторная система	–	фарингит (сухой, непродуктивный кашель)	–
Урогенитальный тракт	–	– микрогематурия или протеинурия; – орхит	–
Железы	– струмит*; – паротит*	–	–

* Редкие клинические проявления, описанные в нескольких достоверных случаях.

РАННЯЯ ЛОКАЛИЗОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ (I СТАДИЯ)

Для данной стадии типичны 2 симптомокомплекса:

- кожные изменения в виде МЭ;
- общеинфекционный синдром.

В конце инкубационного периода в месте присасывания клеща пациенты отмечают небольшой зуд, незначительную болезненность и появление красного круглого пятна или папулы. Участок гиперемии с небольшой инфильтрацией постепенно центробежно увеличивается (мигрирует), в первые сутки быстро, а затем медленно, достигая диаметра от 5–15 до 60–70 см.

Размер эритемы не может быть меньше 5 см (это один из диагностических критериев). МЭ имеет овальную, круглую, иногда неправильную форму, у детей на волосистой части головы она может быть в виде полосы шириной 1–2 см. Эритема имеет четкие границы, цвет от бледно-розового до интенсивно-красного (наиболее яркая окраска по периферии). Ее края слегка приподняты над поверхностью здоровой кожи. При проведении биопсии кожи с периферии МЭ можно выделить боррелии.

Для МЭ не типично наличие геморрагических элементов сыпи.

У части пациентов через несколько дней эритема в своей центральной части бледнеет или приобретает синюшный оттенок и форму кольца — такую эритему при КБ называют кольцевидной. В центре эритемы в

течение нескольких недель может определяться след от присасывания клеща (первичный аффект) в виде черной корочки или ярко-красного рубчика. При длительном инкубационном периоде или в ранние сроки от момента укуса это может быть папула или везикула, которая может трансформироваться в язвочку. Крайне редко в области первичного аффекта развивается нагноение, т. к. слюна клеща обладает бактерицидными свойствами. Часто (но не всегда) эритема располагается в виде кольца вокруг первичного аффекта («бычий глаз», симптом мишени).

У детей МЭ локализуется в околоушной области, на лице, волосистой части головы, верхней части туловища. Степень тяжести КБ не зависит от места локализации эритемы, ее размеров и формы.

Одновременно с эритемой нередко определяется небольшое увеличение регионарных (по отношению к месту внедрения возбудителя и МЭ) лимфатических узлов. Они плотновато-эластичной консистенции, безболезненные. Лимфангит обычно не наблюдается.

Без лечения МЭ может сохраняться от нескольких дней до нескольких недель, изредка рецидивировать в продолжение ближайших месяцев. Появление МЭ в этих случаях не сопровождается оживлением первичного аффекта. При назначении адекватной этиотропной терапии эритема быстро регрессирует в течение 3–10 дней, исчезая бесследно или оставляя пигментацию либо шелушение.

Эритема на месте укуса клеща наблюдается у 70 % пациентов, это основной патогномичный признак КБ, золотой стандарт, позволяющий поставить диагноз без лабораторного подтверждения (специфический иммунный ответ при болезни Лайма формируется медленно, пациенты на фоне МЭ часто серонегативны).

Иногда кроме первичной МЭ в месте укуса клеща могут появляться множественные эритемы вследствие гематогенной и (или) лимфогенной миграции боррелий. Они более светлые, меньшего размера. От основной МЭ данные эритемы отличаются отсутствием первичного аффекта и зоны индурации в центре, могут сливаться между собой, рецидивировать, не имеют четких границ. Эти вторичные, дочерние, эритемы многие рассматривают как проявление не локальной, а ранней диссеминированной стадии КБ.

МЭ необходимо дифференцировать с эритематозным поражением в месте укуса клеща (первичного аффекта), связанным с раздражающим воздействием слюны или выделений клеща, а также с первичной аллергической (гиперергической) реакцией кожи на укус.

Четкая дифференциация необходима для определения тактики лечения. Боррелиозная МЭ требует назначения антибиотиков, а гиперергическая реакция — местной и патогенетической, в том числе десенсибилизирующей, терапии.

При неспецифической местной воспалительной или аллергической реакции практически отсутствует инкубационный период. Местный про-

цесс более яркий, с более выраженным экссудативным компонентом, сильным зудом и болезненностью при небольшом (не более 5 см) диаметре. Обычно температура тела не повышается. Такая местная реакция не имеет ничего общего с КБ, она исчезает через 1–2 дня после удаления клеща.

Тяжелая аллергическая реакция характеризуется внезапным началом вскоре после укуса, выраженной интоксикацией, яркой эритемой и отеком. Возможно ее сочетание с анафилактическим шоком, бронхоспазмом, крапивницей.

Начало КБ в 25 % случаев острое, в 75 % — подострое. Общеинфекционный синдром может предшествовать появлению экзантемы, развиваться одновременно с нею или манифестировать через несколько дней после ее возникновения. Дети жалуются на слабость, утомляемость, головную боль, головокружение, сонливость, снижение аппетита, тошноту, рвоту, миалгии и артралгии, которые регионально могут быть связаны с местом внедрения возбудителя (первичным аффектом). Характерны боли и скованность в области шеи. Наблюдается повышение температуры тела от субфебрильных значений до 39–40 °С, которое может сопровождаться познабливанием.

Лихорадка чаще встречается у детей младшего возраста (3–5 лет), у школьников она незначительная. После снижения температуры тела иногда отмечается субфебрилитет в течение нескольких дней.

Нередко на фоне интоксикации появляются катаральные явления (першение в горле, насморк, сухой кашель, конъюнктивит), развивается так называемый гриппоподобный синдром, который может быть причиной диагностических ошибок.

В большинстве случаев общеинфекционный синдром выражен умеренно, иногда (у 10–15 % пациентов) может отсутствовать.

Наряду с вышеописанной симптоматикой у 5–8 % детей уже на стадии локализованной инфекции обнаруживаются признаки вовлечения в патологический процесс оболочек мозга в виде менингизма (менингеальные симптомы, связанные с повышением давления ликвора без плеоцитоза), а также в виде серозного менингита с умеренным лимфоцитарным плеоцитозом, повышением концентрации белка, сахара и хлоридов.

У отдельных пациентов определяется увеличение печени, сопровождающееся повышением активности трансаминаз.

У ряда детей описано наличие менингеальных знаков, легкой энцефалопатии, мигрирующих мышечных болей, гепатита, генерализованной лимфоаденопатии, спленомегалии, отека яичек.

Учитывая минимальную выраженность неспецифических общеинфекционных проявлений при локализованных формах КБ, тяжелого течения заболевания на этой стадии практически не регистрируется.

За исключением МЭ, в первой стадии заболевания другие симптомы изменчивы и преходящи. Приблизительно в 20 % случаев МЭ — един-

ственное проявление данной стадии КБ. И все-таки у ряда пациентов (около 20 %) МЭ может отсутствовать, а заболевание манифестировать только лихорадкой и общеинфекционным синдромом.

При обследовании пациентов с безэритемной формой КБ может выявляться регионарное увеличение лимфатических узлов, или полилимфаденопатия, увеличение печени, кардиопатия, менингеальный синдром, т. е. клинические проявления на ранней стадии инфекции могут соответствовать диссеминированной стадии болезни, и такой дебют заболевания расценивается как первично-диссеминированная стадия.

При безэритемных формах КБ инкубационный период короче, а общеинфекционный синдром и органная патология характеризуются большей тяжестью по сравнению с эритемными формами. Это может быть обусловлено массивной дозой боррелий, недостаточной силой иммунного ответа, в первую очередь местного, не способного даже на время локализовать инфекцию, особенностями возбудителя, его высокой вирулентностью (показано, что некоторые штаммы боррелий обладают повышенной устойчивостью к неспецифическим факторам резистентности).

Диагностика безэритемных форм болезни Лайма на основе клинических данных весьма затруднительна. Она требует тщательного анализа эпидемиологического анамнеза, лабораторного (серологического) подтверждения и проведения дифференциальной диагностики КЭ с другими лихорадочными заболеваниями.

Исходом стадии ранней локализованной инфекции КБ может быть полное выздоровление с элиминацией возбудителя в результате достаточно активного иммунного ответа. Вероятность такого благоприятного исхода увеличивается при проведении своевременной адекватной антибактериальной терапии. В иной ситуации, несмотря на нормализацию температуры и исчезновение МЭ, болезнь переходит в стадию ранней диссеминированной или хронической инфекции с длительной персистенцией боррелий.

По мере выздоровления на месте эритематозных высыпаний могут образовываться участки склероза и атрофии.

Таким образом, исчезновение эритемы и нормализация температуры далеко не всегда свидетельствуют о полном выздоровлении и не исключают появления признаков генерализованной инфекции.

РАННЯЯ ДИССЕМНИРОВАННАЯ ИНФЕКЦИЯ (II СТАДИЯ)

Эта стадия КБ связана с гематогенным, периневральным или лимфогенным распространением боррелий из первичного очага (кожи) в различные органы и системы. Она характеризуется полиморфизмом клинических проявлений с вовлечением в патологический процесс нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, кожи (появляется новая симптоматика), органов зрения и др. Возможны клинические проявле-

ния с преимущественным поражением одного органа или системы либо с различной органной симптоматикой одновременно.

Признаки диссеминации обычно появляются через 4–10 недель от начала заболевания, чаще после угасания или исчезновения МЭ и симптомов интоксикации, но признаки органных поражений могут манифестировать и в более ранние сроки на фоне МЭ, интоксикации и лихорадки.

При безэритемной форме органная патология нередко является первым клинически заметным проявлением КБ.

Следует отметить, что короткий инкубационный период, отсутствие повышенной температуры и общеинфекционных проявлений — факторы, предрасполагающие к неблагоприятному течению болезни с выраженным поражением органов и систем. Предполагают, что это связано с подавлением синтеза цитокинов в остром периоде КБ и затруднением элиминации боррелий.

КБ переходит во II стадию при неадекватном (по срокам начала, длительности, дозам) лечении острой фазы болезни или его отсутствии. Длительность персистенции возбудителя определяется также особенностями местного и общего иммунитета.

Поражение нервной системы

B. burgdorferi обладают особым тропизмом к нервной системе. При КБ неврологическая симптоматика появляется уже в периоде ранней локализованной инфекции в виде общеинтоксикационного синдрома с головной болью и возможными явлениями менингизма, сохраняющимися 2–3 недели.

В фазе ранней диссеминированной инфекции примерно у 20 % пациентов происходит поражение как центральной, так и периферической нервной системы. Развиваются различные моно- или полиневриты, поражение черепно-мозговых нервов (чаще лицевого), серозный менингит, очаговый или диффузный энцефалит (с поражением полушарий и ствола головного мозга), менингоррадикулоневрит с сегментарными расстройствами, хориоретинит в виде единичных или сочетанных синдромов, которые обычно выявляются на 4-й неделе болезни (с интервалом от 1 до 10 недель). Наиболее часто наблюдается серозный менингит (редко менингоэнцефалит, радикулоневрит, невралгия черепных нервов).

Неврологическая патология сначала носит воспалительный характер, но при ее прогрессировании, если не проводить адекватную этиотропную терапию, начинают преобладать дегенеративные изменения. Поражение ЦНС — следствие прямой инвазии возбудителя, преодоление им гематоэнцефалического барьера. Кроме того, значительная роль принадлежит иммунным механизмам, в том числе аутоиммунным, демиелинизации и васкулопатии с развитием у пациентов диффузных и многоочаговых неврологических расстройств, транзиторных ишемических атак и инсуль-

тов. Гистологически определяются периваскулярные инфильтраты, микроангиопатии.

Менингит. Доказано, что менингит при КБ является следствием прямой инвазии возбудителя, что подтверждается выделением боррелий из ликвора и эффективностью антибиотикотерапии. Боррелиозные серозные менингиты обычно нетяжелые, но в отсутствие адекватной по срокам, дозам и препаратам этиотропной терапии становятся затяжными, характеризуются очень медленной (от нескольких недель до нескольких месяцев) санацией ликвора, наступающей позже регресса клинических проявлений.

Большинство пациентов с менингитами жалуются на головную боль различной интенсивности (от умеренной до сильной), мучительную в начальном периоде, тошноту, рвоту, гиперестезии (повышенная чувствительность на звуковые и световые раздражители), болезненность при движении глазных яблок на фоне субфебрильной или нормальной температуры тела. При объективном обследовании определяется умеренно выраженная ригидность затылочных мышц. Другие менингеальные признаки (симптомы Кернига, Брудзинского) нередко отсутствуют, т. е. наблюдается диссоциированный менингеальный симптомокомплекс. В ряде случаев оболочечные симптомы могут полностью отсутствовать. Снижены или не определяются брюшные рефлексy. При анализе спинномозговой жидкости выявляется серозный менингит: ликвор прозрачный, его давление в пределах нормы, плеоцитоз лимфоцитарный, умеренный (100–300 клеток в 1 мкл) при небольшом повышении содержания белка (0,66–1 г/л) и нормальной или несколько повышенной концентрации глюкозы.

Даже при отсутствии лечения антибиотиками острые клинические проявления постепенно стихают, но ощущение тяжести, дискомфорта, снижение работоспособности остаются. У части пациентов встречаются симптомы раздражения вегетативных ганглиев и широкий спектр вегетативной реакции.

У трети пациентов наблюдаются признаки астено-невротического синдрома: нарушение сна, тревожность, рассеянность, снижение памяти, повышенная возбудимость, эмоциональная неустойчивость. Эти симптомы указывают на вовлечение в патологический процесс головного мозга. Энцефалитические признаки выявляются независимо от тяжести заболевания и сохраняются достаточно долго после окончания лечения (до 12 месяцев и более), имитируя синдром хронической усталости.

У большинства пациентов на ЭЭГ регистрируется нарушение биоэлектрической активности в виде преобладания процессов возбуждения, снижения порога судорожной готовности. При исследовании методами компьютерной томографии и магнитного резонанса определяются очаговые изменения с тенденцией к восстановлению по мере клинического выздоровления.

Менингит при КБ часто сочетается с другими неврологическими расстройствами, невритами черепных нервов и (или) радикулоневритами.

В связи с возможностью развития серозных менингитов боррелиозной этиологии всех пациентов с синдромом серозного менингита, поступающих в период с апреля по октябрь, необходимо обследовать на КБ!

Поражение периферического отдела нервной системы. Данная патология наиболее характерна для взрослых пациентов со II стадией КБ. Клинически такие нейропатии проявляются сенсорными, двигательными и сочетанными нарушениями. При этом боль, чувствительные и вегетативные расстройства предшествуют двигательным и превалируют в клинической картине. Грудные радикулиты могут сопровождаться интенсивным болевым синдромом, чувством сдавления. Неврологическое обследование пациентов с периферическими невропатиями выявляет различную степень нарушений чувствительных нервов (пятнисто-мозаичный вариант), снижение двигательных функций в определенных мышечных группах, понижение или выпадение сухожильных рефлексов. Как чувствительные, так и двигательные нарушения (парезы) чаще бывают асимметричными, поскольку возникают не одновременно, а с промежутками в несколько недель и даже месяцев. У пациентов с парезами мышц могут развиваться мышечные атрофии. Длительность течения полиневритов определяется степенью двигательного дефицита, а болевой синдром быстро купируется после начала антибиотикотерапии.

Более чем у половины пациентов с неврологическими отклонениями наблюдается поражение черепно-мозговых нервов, в первую очередь невриты лицевого нерва (VII пара). Появлению парезов предшествует онемение или покалывание без четких расстройств чувствительности (без слезотечения), нередко возникают боли в ухе либо в нижней челюсти. Степень поражения лицевой мускулатуры не достигает полного паралича. Примерно у $\frac{2}{3}$ пациентов парез односторонний, у остальных — двусторонний, но всегда асимметричный. Он, как правило, нестойкий. Восстановление начинается спустя 2–3 недели от момента стабилизации нарушений. При поражении лицевого нерва, развившемся в сезонный подъем боррелиоза (апрель – октябрь), рекомендуется проводить обязательное обследование на КБ для выбора тактики терапии.

Наряду с парезом VII пары могут встречаться поражения других черепных нервов: глазодвигательных (III, IV, VI пары) — с нарушением конвергенции, зрительного (II пара) — с нарушением зрения, слухового (VIII пара) — с нарушением слуха. Реже развиваются поражения языкоглоточного (IX пара), блуждающего нерва (X пара), бульбарной группы (IX, X, XII пары). Обоняние (I пара) практически не нарушается.

Патология нервной системы в виде лимфоцитарного менингополирадикулоневрита называется синдромом Гарина–Буйадокса–Баннварта (Jarín–Bujadoux–Bannwarth) или чаще синдромом Баннварта. При этом

синдроме серозный менингит с лимфоцитарным плеоцитозом сочетается с одно- или двусторонним парезом (параличом) лицевого и (или) отводящего нервов и полирадикулоневритом, чаще с поражением шейно-грудного отдела. Синдром манифестирует выраженной (особенно по ночам) болью и нарушением чувствительности в виде гипер- или гипотензии по полиневритическому или корешковому типу. Двигательные расстройства со снижением мышечной силы выявляются только в тяжелых случаях. Синдром Баннварта чаще встречается в Западной Европе, нередко у детей (до 30 % случаев всех нейропатий), и характеризуется вялым течением. Продолжительность заболевания — от 1 до 2 месяцев.

Энцефалиты. Очаговый или диффузный энцефалит клинически манифестирует экстрапирамидными, мозжечковыми, пирамидными и психическими нарушениями. Возникают пароксизмальные расстройства сознания различной длительности. Заболевание может дебютировать с генерализованного эпилептического приступа. При постепенном начале энцефалита может наблюдаться последовательное появление очаговых неврологических нарушений.

К редким вариантам нейроборрелиоза относят синдром острого диссеминированного энцефаломиелимита, протекающий со спастическими параличами, нарушением функции тазовых органов, атаксией. Клиническая картина этих состояний зависит от локализации воспалительного процесса в ЦНС. Очаговые неврологические нарушения характеризуются сочетанием выраженной мозжечковой атаксии у большинства пациентов с пирамидными гемипарезами, причем туловищная атаксия преобладает над координаторными нарушениями в конечностях. Двигательные расстройства проявляются гемипарезами с повышением мышечного тонуса, а по пирамидному типу — с полной регрессией без остаточного двигательного дефицита. Энцефалит сопровождается снижением памяти, нарушением внимания, психическими расстройствами вплоть до деменции.

При своевременной адекватной антибиотикотерапии энцефалита в периоде ранней диссеминации восстановление может быть полным, однако при тяжелом течении заболевания могут сохраняться резидуальные симптомы.

Особой стойкостью и медленным восстановлением отличаются расстройства высшей нервной деятельности. В отдельных случаях угрозу жизни может представлять развитие стволового энцефалита.

В случае поздней диагностики и отсутствия соответствующего лечения острого боррелиозного энцефалита (и менингита) возможно развитие церебрального васкулита и прогрессирующего энцефаломиелимита. При КБ также могут развиваться другие тяжелые и продолжительные поражения нервной системы: миелиты, хорей, церебральная атаксия.

Церебральный васкулит. Данная патология проявляется слабывраженным менингеальным синдромом, постоянными или преходящими

парезами черепных нервов, медленно прогрессирующим психоорганическим синдромом с изменениями личности и нарушением памяти. Эти симптомы формируются через 3–7 месяцев от начала болезни. В ликворе и сыворотке крови могут быть обнаружены противоборрелиозные АТ. При компьютерной и магнитно-резонансной томографии обнаруживают небольшие подкорковые инфаркты во внутренней капсуле (*capsula interna*) или стволе мозга. Может развиваться артериит базилярной артерии с окклюзией сосуда, но основные точки патологического воздействия, вероятно, приходится на более мелкие артерии. Это объясняет частое отсутствие патологических изменений при ангиографии.

Поражение кожи

Кожными маркерами II стадии КБ являются: вторичные эритемы и доброкачественная лимфоцитоза кожи.

Вторичные эритемы (они были упомянуты выше, при описании I стадии КБ, т. к. могут появляться рано, при сохранившейся МЭ) могут располагаться рядом с основной эритемой, симметрично или асимметрично, но чаще встречаются на отдаленных от места инокуляции возбудителя участках кожи. По внешнему виду вторичные эритемы очень напоминают первичную кольцевидную эритему, но, как правило, они меньшего размера, более светлые, не имеют в центре первичного аффекта и сохраняются не так долго. Их количество у отдельных пациентов может достигать до 100.

Вторичные эритемы могут проявляться в виде ладонной (капиллярной) или узловой эритемы, неспецифических уртикарных, папулезных, геморрагических сыпей, кожного васкулита, диффузной эритемы.

При длительном персистировании вторичные эритемы нередко напоминают аллергодерматит с зудящими шелушащимися пятнами неправильной формы, диаметром от 1 до 3 см. Вторичные, дочерние, эритемы чаще встречаются в популяции пациентов в США.

Доброкачественная лимфоцитоза кожи (лимфаденоз кожи Бейерштедта, саркоид Шпиглера–Фендта, лимфоплазия кожи) — относительно редкое, но патогномоничное для II стадии (ранней диссеминированной инфекции) клиническое проявление, вызванное распространением возбудителя из первичного очага инфекции. Она чаще развивается у женщин и детей, реже у мужчин, на 3–10-й неделе от начала заболевания. Клинически лимфаденоз кожи (одиночная или диссеминированная форма) характеризуется появлением узелковых элементов плотноэластичной консистенции, величиной с крупную горошину, единичных или множественных, от синюшно-красного до буровато-коричневого цвета, безболезненных или слегка болезненных при пальпации, с четкими границами. Нередко определяется регионарная лимфаденопатия. Типичная локализация элементов — мочка уха (у детей), лицо, околососковая зона молочной железы, гениталии, паховая область (у взрослых). При гистологическом ис-

следовании находят фолликулоподобные элементы и клеточную инфильтрацию гистиоцитами, лимфоидными клетками, эозинофилами и плазматическими клетками.

Длительность сохранения лимфомы без лечения — от нескольких недель до нескольких лет, возможно волнообразное течение с чередованием периодов спонтанного регресса и повторного появления лимфоцитомы.

Любой случай доброкачественной лимфоцитомы кожи, выявленный в эндемичном районе, требует проверки пациента на наличие КБ.

Поражение опорно-двигательного аппарата

Вслед за неврологической симптоматикой, а иногда и параллельно с нею, появляются: поражение суставов в виде артралгий и артритов; поражение периартикулярных тканей — энтезопатии (боль в местах прикрепления сухожилий и мышц), лигаментиты, бурситы, дактилит, ахиллодиния, миалгии и миозиты, а также фибромиалгия, которая характеризуется распространенными мышечно-скелетными болями и наличием на теле множества болезненных при пальпации точек.

Различают несколько вариантов поражения суставов (артралгии, рецидивирующий доброкачественный или хронический артрит), которые могут последовательно переходить из одного в другой или встречаться в виде самостоятельной нозологической формы.

Лайм-артрит характеризуется поражением преимущественно крупных суставов и чаще проявляется полиартралгиями. С изучения Лайм-артрита практически и началось изучение КБ. Частота поражения опорно-двигательного аппарата при боррелиозе зависит от географии региона и циркулирующего на его территории геновида возбудителя: в США артрит — одно из основных проявлений заболевания (30–50 % случаев), в Евразии и России он встречается значительно реже (2–10 % случаев).

Первые признаки вовлечения в патологический процесс суставов появляются в период от нескольких дней до 1–2 лет от момента инфицирования, но чаще (65 % случаев) в первые 3 месяца заболевания.

Сначала на II стадии КБ (иногда на I стадии как проявление общеинфекционного синдрома) возникают миалгии и артралгии. Боли умеренные, они не всегда сопровождаются воспалительными изменениями тканей. Подобный болевой синдром требует проведения дифференциальной диагностики с нейроборрелиозом. Поражение периферической нервной системы исключают с помощью инструментальных методов обследования: УЗИ и тепловизионного исследования, которые позволяют снять диагноз артрита. В связи с этим выделяют артралгический и артритический варианты течения острого боррелиоза. Если не наступает клиническое выздоровление, по мере прогрессирования КБ суставной синдром становится более выраженным и напоминает аутоиммунный ревматоидный артрит.

Клинически артрит манифестирует чаще моно- или реже полиартритом с поражением крупных суставов: коленных (50 %), плечевых, локтевых, тазобедренных, реже мелких суставов рук и ног. Поражение может быть асимметричным или чаще симметричным. При одностороннем артрите в большинстве случаев прослеживается связь между местом присасывания клеща и первым пораженным суставом, что свидетельствует о лимфогенном распространении боррелий из первичного кожного очага.

Артрит может проявляться всеми основными признаками воспалительной реакции: ограничением подвижности, гиперемией кожи, отеком, местным повышением температуры при умеренно выраженном болевом синдроме. У трети пациентов в воспалительный процесс вовлекаются периартикулярные ткани. Артриты могут сопровождаться явлениями интоксикации, слабостью, головной болью, утомляемостью, но высокой температуры обычно не бывает.

Суставной синдром в стадии острой диссеминированной инфекции по своему характеру и патоморфологии напоминает реактивный артрит и не отличается от острых артритов другой этиологии. При КБ ведущий суставной синдром нередко сочетается с симптомокомплексами поражения центральной и периферической нервной систем.

В общем анализе крови (ОАК) у пациентов выявляют увеличение СОЭ > 15 мм/ч, в биохимическом анализе крови (БАК) редко наблюдается повышение уровня С-реактивного белка. При артроцентезе в острой стадии артрита определяется нейтрофильный лейкоцитоз, коррелирующий с местным воспалением, увеличение количества белка и иммунных комплексов. Главные диагностические признаки — обнаружение АТ к боррелиям в синовиальной жидкости и отсутствие ревматоидного фактора. УЗИ суставов выявляет утолщение синовиальной оболочки и увеличение количества синовиальной жидкости в пораженном суставе, иногда изменения периартикулярных тканей (утолщенность, отечность). Аналогичные изменения определяются при рентгенологическом исследовании (периартикулярная кальцификация, эностозы, воспаление мягких околоуставных тканей, кистозные просветления в костной ткани).

Для Лайм-артрита характерно интермиттирующее течение с рецидивами. Продолжительность эпизодов обострений артрита — от нескольких дней до нескольких недель с промежутками между рецидивами от нескольких недель до месяцев.

При рецидивирующем доброкачественном течении (наблюдается у большинства пациентов) лабораторные показатели отражают умеренную или низкую воспалительную активность, атаки с течением времени становятся более редкими и менее продолжительными, затем даже могут прекращаться самопроизвольно, без этиотропной терапии. Больше 5 лет такой вариант Лайм-артрита не продолжается (чаще 6–7 месяцев). За это время возможно развитие 1–2 эпизодов атаки.

Российские исследователи отмечают некоторые особенности суставного синдрома у детей: он возникает чаще, чем у взрослых; начинает проявляться на более ранней стадии КБ по сравнению с популяциями в других странах и характеризуется меньшей выраженностью экссудативного компонента (один из основных показателей воспаления) по сравнению с популяцией заболевших в США, у которых он выражен максимально. У 10–15 % пациентов, особенно с генетической предрасположенностью (носителей антигенов гистосовместимости HLA-A2, HLA-B15, HLA-DR4, а также гаплотипов HLA A2-B15 и B15-DR4), обострения становятся все более продолжительными и интенсивными, периоды ремиссии укорачиваются, локализация артрита (чаще моноартрита крупных суставов) становится все более определенной и заболевание переходит в хроническую форму с прогрессирующим течением.

Для уточнения тактики лечения нередко приходится дифференцировать КБ с ведущим суставным синдромом при ювенильном ревматоидном артрите. Сначала при ювенильном ревматоидном артрите, в отличие от КБ, поражаются мелкие суставы стоп и кистей и лишь позже могут вовлекаться голеностопные и коленные суставы. Их поражение, как правило, симметричное. Моноартрит встречается редко. При ювенильном ревматоидном артрите отсутствует положительный эффект антибиотикотерапии. Для Лайм-артрита типична одинаковая выраженность суставного синдрома в течение дня и отсутствие утренней скованности, характерной для ревматоидного артрита. Тесты на ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела, как правило, при Лайм-артрите отрицательные.

Поражение сердечно-сосудистой системы

Кардиальные проявления во II стадии КБ развиваются у 4–10 % пациентов. Имеются региональные, гендерные и возрастные различия в частоте данной патологии. Изменения в сердце диагностируют у 2 % заболевших (по другим данным, у 5–10 %) в США, у 1 % — в Северной Европе, до 8 % — в Южной Европе, у 4–9 % — в Северо-Западном и Центральном регионах России. У детей поражение сердечно-сосудистой системы встречается чаще (до 80 %), чем у взрослых.

Обычно кардиальные изменения возникают через 1–3 месяца (реже 6 месяцев) после присасывания клеща и появления МЭ. Считают маловероятной боррелиозную этиологию поражения сердца, возникшего более чем через 6 месяцев после развития МЭ.

Клинически поражения сердца у пациентов с КБ проявляются одышкой, сердцебиением, сжимающими болями в груди, головокружением. При физикальном обследовании могут определяться брадикардия, увеличение размеров сердца, приглушение тонов, расщепление I тона, систолический шум на верхушке сердца. Если в начале заболевания при ЭКГ-обследовании могут выявляться изменения гипоксического характера

(уплощение и инверсия зубца Т, удлинение интервала Q–Т), связанные с интоксикацией, то в более поздние сроки заболевания при наличии патологии сердца появляются изменения дистрофического характера и признаки нарушения проводимости.

Появлению выраженных изменений предшествуют менее выраженные, преходящие признаки, которые трудно зафиксировать, иногда определяется только удлинение интервала P–Q. Вследствие этого необходимо проводить ЭКГ-исследование всем пациентам с КБ и МЭ.

Для КБ наиболее характерны блокады на любом уровне проводящей системы сердца: атриовентрикулярные, внутрижелудочковые, внутрисердечные, проводящей системы «ножки пучка Гиса — волокна Пуркинье». Наиболее часто встречаются атриовентрикулярные блокады различной выраженности — от 1-й до 3-й степени (полной сердечной поперечной блокады). Такие блокады при КБ носят флуктуирующий характер с быстрой сменой степени блокады от наименьшей до более глубокой и обратно в течение нескольких часов. Нарушения проводимости по ножкам пучка Гиса и волокнам Пуркинье стойкие и длительные.

Наиболее опасно развитие полной поперечной блокады сердца. Это хотя и редкое, но достаточно типичное проявление КБ, которое почти всегда требует применения искусственных водителей ритма. Обычно блокады сердца при болезни Лайма протекают довольно благоприятно и даже при отсутствии антибактериальной терапии могут проходить самостоятельно через 2–3 недели, что позволяет ограничиться временным кардиостимулятором и не имплантировать постоянный. Однако появляются сообщения о пациентах с длительными блокадами, не исчезающими даже после антибактериального лечения, что значительно осложняет их прогноз.

Кроме сердечных блокад для КБ типичны нарушения сердечного ритма, такие как экстрасистолия, тахикардия.

Поражения сердца могут также проявляться миокардитом, как с недостаточностью кровообращения, так и без нее (чаще страдает левый желудочек), реже перикардитом с шумом трения перикарда либо с появлением выпота (по картине УЗИ или рентгенологического исследования).

Крайне редко встречается эндокардит с формированием пороков сердца.

В стадии ранней диссеминированной инфекции КБ могут появиться первые признаки формирования дилатационной кардиомиопатии.

Поражение сердца обычно сочетается с вовлечением в патологический процесс других органов и систем: периферической и центральной нервной систем, кожи, опорно-двигательного аппарата, лимфатической системы и др. Симптомы поражения сердца зависят от тяжести течения заболевания: степени инфекционной интоксикации и тяжести органной патологии. В то же время кардиомиопатии нередко протекают малосимптомно или без проявлений.

По результатам аутопсий и гистологического исследования биоптатов эндокарда пациентов обнаруживают очаговый некроз кардиомиоцитов, интерстициальную и периваскулярную лимфоплазмноклеточную инфильтрацию, при специальной окраске серебром выявляют свободно лежащие боррелии в области инфильтратов, между мышечными волокнами и внутри кардиомиоцитов.

В целом при своевременной диагностике и лечении прогноз Лайм-кардитов благоприятный, летальные исходы (вследствие нарушения ритма) встречаются редко. В 92 % случаев наблюдается полное купирование симптомов в течение нескольких недель, однако могут быть рецидивы. Как исход Лайм-кардита возможна дилатационная кардиомиопатия.

Поражение печени

Гепатит — более редкое проявление КБ при диссеминации возбудителя (II стадия болезни), которое встречается у 15–19 % пациентов. Обычно он протекает в безжелтушной форме, иногда возможны жалобы на снижение аппетита, легкие диспептические расстройства, боли, а чаще ощущение тяжести в правом подреберье. Лабораторные тесты показывают только повышение активности трансаминаз, редко — содержания билирубина. При морфологическом исследовании биоптатов печени выявляется легкая лимфоцитарная инфильтрация портальных трактов, редко повреждение гепатоцитов, в паренхиме печени обнаруживаются боррелии. Лайм-гепатит имеет доброкачественное течение и быстро излечивается после антибиотикотерапии. У пациентов, не получавших этиотропную терапию, возможны его рецидивы. Существует мнение, что гепатит при КБ может быть вызван применением гепатотропных лекарственных средств.

Поражение органа зрения

Как самостоятельный вариант данное поражение встречается достаточно редко, как при подостром, так и при хроническом КБ, и может проявляться кератитом, иритом, панофтальмитом, передним, реже задним увеитом, приводящим к воспалительным изменениям в сетчатке глаза (хориоретинит). Поражение органов зрения, как и других органов, связано с непосредственным воздействием возбудителя и иммунопатологическими процессами. Офтальмологические проявления обычно доброкачественные, они редко приводят к потере зрения.

Поражение почек

Поражение почек ограничивается умеренной протеинурией и микрогематурией. Есть указания на возможность поражения репродуктивных органов, в частности развития орхита.

ПОЗДНИЙ ПЕРИОД КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА (III СТАДИЯ)

Эта стадия КБ наименее изучена, однако именно она чаще всего определяет социальную значимость и тяжесть заболевания.

Наиболее сложным в клинической практике является период персистенции инфекции, т. к. у пациентов возможно длительное сохранение соматических и нейрокогнитивных симптомов. В литературе можно столкнуться с двумя определениями данного состояния: первое — хронический боррелиоз, второе — постлаймский синдром, или последствия перенесенного КБ.

В настоящее время подвергается дискуссии вопрос о хронической форме КБ. Четыре исследования, проведенные Национальным институтом здравоохранения США (National Institutes of Health, USA), доказали существование хронической формы КБ, однако многие инфекционисты это отрицают. Специалисты Общества инфекционных болезней США (IDSA, Infectious Disease Society of America) подвергают сомнению существование хронической формы КБ и объясняют наличие сохраняющейся клинической картины КБ проявлениями постлаймского синдрома.

В настоящее время постлаймский синдром — это диагноз исключения, который врач может выставить только в случае комплексного обследования пациента и полной уверенности в отсутствии у него другой органической патологии.

Критерии диагностики постлаймского синдрома следующие:

1. Критерии включения:

- взрослый или ребенок с документированным эпизодом ранней или поздней стадии КБ в анамнезе, удовлетворяющей критериям CDC. Если имелась только МЭ, достаточно документированного диагноза опытного клинициста без лабораторного подтверждения;
- разрешение или стабилизация объективных проявлений инфекции после окончания лечения КБ в соответствии с традиционно принятыми режимами терапии;
- появление любого из субъективных симптомов (утомляемость, распространенные костно-мышечные боли, нарушение когнитивных функций) в течение 6 месяцев после постановки диагноза КБ и их сохранение по меньшей мере 6 месяцев от момента окончания антибактериальной терапии;
- выраженность субъективных симптомов, что приводит к значительному снижению предшествующего уровня профессиональной, социальной, образовательной или персональной активности.

2. Критерии исключения:

- активная нелеченная подтвержденная коинфекция (например, бабезиоз);
- наличие объективных отклонений при физикальном обследовании или нейропсихологическом тестировании, которые могут объяснить жалобы пациента (например, пациенты с рефрактерным Лайм-артритом);

- диагноз фибромиалгии или синдрома хронической усталости до дебюта КБ;
- длительный анамнез недиагностированных или необъяснимых соматических жалоб (костно-мышечные боли, утомляемость) до дебюта КБ;
- диагноз основного заболевания или состояния, который может объяснить жалобы пациента (например, патологическое ожирение с ИМТ > 45, нарколепсия, побочное действие препаратов, аутоиммунные заболевания, адекватно не контролируемые сердечно-легочные или эндокринные заболевания, болезни печени и т. д.);
- патологические отклонения по результатам лабораторно-инструментального обследования, которые могут указывать на недиагностированное заболевание, отличное от постлаймского синдрома (высокая СОЭ, нарушения гормональной функции щитовидной железы, изменения гемограммы и т. д.);
- позитивный результат культурального исследования либо ПЦР на *V. burgdorferi*.

Хронический КБ диагностируется, если клинические проявления болезни сохраняются дольше 6 месяцев либо если от момента инфицирования прошло полгода и больше (до нескольких лет). В данных случаях длительность заболевания можно определить по времени, прошедшему от момента присасывания клеща до появления клинических проявлений. Одной из причин развития хронического КБ может быть неадекватная терапия или ее отсутствие в остром периоде.

Для поздней стадии боррелиоза характерно прогрессирующее хроническое воспаление в суставах, коже, нервной системе, реже в других органах, приводящее к атрофическим и дегенеративным изменениям. Течение заболевания может быть непрерывно прогрессирующим без ремиссий или рецидивирующим с периодическими ремиссиями различной продолжительности. Данная стадия КБ характеризуется меньшим полиморфизмом клинических проявлений, обычно на первый план выступает какой-либо один ведущий синдром.

Именно пациенты с подобной клинической картиной обращаются не к инфекционистам, а к неврологам, терапевтам и врачам других специальностей.

Поражение нервной системы (нейроборрелиоз)

В структуре клинических проявлений хронического КБ преобладает нейроборрелиоз, который регистрируется у 50–70 % пациентов, преимущественно зрелого возраста. В отличие от подострого периода заболевания, когда преобладают поражения периферического отдела нервной системы и мозговых оболочек, для III стадии боррелиоза характерно вовлечение в патологический процесс ЦНС с развитием прогрессирующего энцефаломиелита, цереброваскулярных расстройств с нарушением мозжечкового кро-

вообращения ишемического и геморрагического характера, энцефалопатии. К редким синдромам III стадии относят эпилепсию, хорею, тяжелые психические расстройства (депрессия, расстройства памяти, нарушение сна, деменция и др.). Для хронических форм нейроборрелиоза характерно медленно прогрессирующее течение заболевания.

Прогрессирующий энцефаломиелит наблюдается при хроническом течении КБ преимущественно у пациентов 40–60 лет и крайне редко у детей. Продолжительность болезни до установления диагноза варьирует от 6 месяцев до 25 лет (в среднем 14 месяцев).

Характерно медленно прогрессирующее течение заболевания без полных ремиссий. Различают спинальный и церебральный типы болевого синдрома, который иногда может наблюдаться при обострениях заболевания (корешковый синдром, головные боли).

Ведущие признаки — спастический пара- или тетрапарез, спинальная или мозжечковая атаксия, психоорганический синдром, гемипарез, моторные нарушения (экстрапирамидные знаки). Сопутствующие поражения корешков спинномозговых нервов наблюдаются у четверти пациентов с КБ. При этом может развиваться парез черепных нервов, однако преимущественно имеет место поражение вестибулокохлеарного (VIII) и зрительного (II) нервов.

На ЭЭГ часто выявляются патологические изменения, подтверждающие многоочаговый характер поражения нервной системы. При проведении магнитно-резонансной томографии в половине случаев выявляются неопределенные воспалительные изменения в веществе головного и спинного мозга. В ликворе выявляют умеренный лимфоцитарный плеоцитоз и интратекальный синтез специфических IgG, IgM, IgA, что позволяет определить стадию боррелиозного прогрессирующего энцефаломиелита (острый, хронический, обострение) и провести дифференциальную диагностику с рассеянным склерозом.

Дифференциальная диагностика с другими системными заболеваниями, обусловленными поражением нервной системы (саркоидоз, системная красная волчанка), облегчается за счет исследования антительного иммунного ответа в ликворе и сыворотке крови.

Цереброваскулярный нейроборрелиоз проявляется умеренно выраженными менингеальными симптомами, постоянными или преходящими парезами черепных нервов и медленно прогрессирующим психоорганическим синдромом с изменениями личности, нарушением памяти. Могут быть преходящие ишемические расстройства, мозговые инсульты.

Энцефалопатия (нарушение корковых функций) нередко превалирует среди других симптомов, проявляется синдромом пирамидной недостаточности или рассеянной органической симптоматикой, сопровождается мозжечковыми нарушениями, пароксизмальными расстройствами сознания, астеническим синдромом и интеллектуально-мнестическими

расстройствами. У пациентов могут возникать изменения психики в виде депрессии, раздражительности или паранойи, снижения интеллекта вплоть до деменции. Нарушения памяти и восприятия, синдром патологической усталости сохраняются и прогрессируют в течение нескольких месяцев и лет после острого периода КБ. В ликворе может быть повышен уровень белка, определяются специфические АТ, но воспалительных изменений не обнаруживается, а при проведении магнитно-резонансной томографии иногда выявляется повреждение белого вещества, что подтверждает мультифокальный воспалительный процесс.

Периферические нейропатии. У 30–45 % пациентов в поздней стадии КБ могут появиться симптомы периферической полинейропатии, чаще с нарушением чувствительности. В случаях периферических нейропатий преимущественно развиваются радикулоневриты шейного, грудного и поясничного отделов позвоночника с нарушением чувствительности, двигательными расстройствами, атрофией мышц, умеренной мышечной слабостью, корешковыми болями, парестезиями. Могут появляться симметричные или односторонние нарушения чувствительности по типу «носков» и/или «перчаток».

Поражение кожи

Хронический атрофический акродерматит (ХААД) — типичное проявление поздней стадии КБ, которое чаще встречается у пожилых женщин, однако может развиваться и у молодых людей обоего пола. ХААД преимущественно регистрируется в популяциях Северной и Центральной Европы. Это длительное, стадийно протекающее патологическое состояние. Выделяют 2 стадии развития ХААД: инфильтративно-воспалительную и атрофическую.

Сначала появляются симметричные или асимметричные цианотично-красные пятна с отеком и инфильтрацией кожи на разгибательных поверхностях конечностей (колени, локти, тыл кистей и стоп), редко на лице и туловище. Границы поражения при этом обычно нерезкие. Субъективные ощущения отсутствуют. Пятна имеют тенденцию к росту и слиянию. Это воспалительно-инфильтративная стадия ХААД.

Воспаление развивается в течение ряда лет. Кожа на месте пятен постепенно атрофируется, приобретает перламутровый оттенок и вид папиросной бумаги. Снижается пото- и салоотделение. Через кожу просвечиваются вены и сухожилия. Обычно она гиперпигментирована. На участках пораженной кожи могут образовываться очаги склерозирования в виде твердых фибриновых узелков, которые локализуются вокруг суставов. Это атрофическая стадия ХААД.

Примерно у трети пациентов наблюдается поражение костей и суставов. Отмечаются боли в костных выступах (локтевой отросток, лодыж-

ки, межфаланговые суставы пальцев), в местах поражения кожи, а также подвывихи суставов ниже кожных поражений.

Период после перенесенной I стадии КБ до развития ХААД варьирует от 1 года до 8 лет и более и у большинства пациентов протекает латентно.

В последнее время показано, что ряд кожных заболеваний ранее неизвестной природы связан с боррелиозом.

Очаговая склеродермия проявляется в виде бляшечной формы, манифестирует бляшками или пятнами размером от 1 до 5 см, округлой или овальной формы, розового, коричневого или восковидно-белого цвета. В центре элементов может быть выраженный дерматосклероз, а по периферии — кольца лилового цвета. Кожные элементы локализуются преимущественно на туловище. Предполагают, что очаговая склеродермия может быть начальным проявлением ХААД.

Анетодермия. К кожным проявлениям хронического КБ относят также анетодермию — пятнистую атрофию кожи, которая характеризуется полным отсутствием эластической ткани. Это участки измененной кожи, расположенные в верхней половине туловища и на руках, в виде овальных атрофических пятен с блестящей морщинистой поверхностью и характерным грыжеподобным выпячиванием. Анетодермия может локализоваться по периферии акродерматита.

Описаны такие проявления кожного боррелиоза, как атрофодермия Пазини–Пьерини, представленная участками гиперпигментации кожи диаметром 4–10 см.

При укусе клеща в области волосистой части головы возможно развитие очаговой алопеции.

При хроническом течении КБ могут наблюдаться и неспецифические поражения кожи, такие как узловатая эритема, распространенный капиллярит (экзематидоподобная пурпура) и др.

Поражение опорно-двигательного аппарата

У пациентов с острыми Лайм-артритами, в первую очередь у лиц с генетической предрасположенностью (носители HLA-антигенов DR2 и DR4), в 10–15 % случаев заболевание переходит в хроническую форму. При рецидивирующем течении артрита ремиссии становятся все короче, а обострения — более длительными, интенсивными. Без лечения самостоятельная ремиссия может наступать через 6–7 месяцев активного процесса. Течение болезни становится более устойчивым, локализация артрита — все более определенной. Наиболее часто поражаются один или два крупных или средних сустава, преимущественно коленные. Выраженность поражения суставов прямо коррелирует с длительностью заболевания и обусловлена развитием деструктивно-дегенеративных процессов (истончение

хряща, формирование в суставах эрозий, кист, остеопороза), которые, как правило, необратимы.

При хроническом течении заболевания болевой синдром становится более стойким и плохо поддается лечению. При длительном течении артрита возможно развитие небольших сгибательных контрактур, а при тяжелой форме — анкилоза.

Для Лайм-артрита характерен экссудативный характер воспаления, возникает суставной выпот. УЗИ сустава выявляет утолщение синови и увеличение количества жидкости, иногда в сочетании с поражением околоуставных тканей. Хроническое течение КБ может приводить не только к снижению качества жизни пациентов, но и к инвалидности даже лиц молодого трудоспособного возраста.

Поражение сердечно-сосудистой системы и органов зрения

Лайм-кардит при хроническом течении КБ характеризуется симптомами миокардита, перикардита, панкардита, но чаще кардиосклероза. Поражение сердечно-сосудистой системы развивается преимущественно у лиц, не получавших терапию во время манифестного острого периода.

Поражение органов зрения может проявляться тяжелым кератитом или панувеитом.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ У ДЕТЕЙ

Течение КБ у детей имеет следующие особенности:

1. У детей чаще, чем у взрослых, укус клеща остается незамеченным и отсутствует МЭ, поэтому первым проявлением болезни может быть артрит и (или) другая органная патология, характерная для фазы острой диссеминированной или хронической инфекции.

2. Излюбленная локализация присасывания клещей у детей дошкольного и младшего школьного возраста — голова. Здесь же располагается МЭ.

3. В начале заболевания часто развивается гриппоподобный синдром.

4. Характерен короткий острый период (не больше 1 месяца) и небольшая длительность высыпания МЭ (до 1 месяца). Предположительно, причиной этого может быть более раннее (чем взрослым) назначение антибиотикотерапии.

5. Типичны такие проявления, как регионарная лимфаденопатия, серозный менингит, реже (чем у взрослых) поражается периферическая нервная система.

6. Преобладает доброкачественный вариант артрита по типу инфекционно-аллергического, который более 5 лет не продолжается (чаще это 2–3 эпизода) и самопроизвольно (без лечения) заканчивается. Только у 3 %

не леченных в ранней стадии КБ детей позже развивается хронический артрит.

7. У 4 % не леченных в ранней стадии КБ детей через 11–12 лет развивается энцефалопатия (нарушение памяти, головная боль, слабость).

8. В III стадии КБ отмечается задержка роста, а также умственного и полового развития детей.

ВРОЖДЕННЫЙ БОРРЕЛИОЗ

Особого внимания требуют беременные женщины, которые во время беременности перенесли КБ, поскольку боррелии могут трансплацентарно проникать в ткани плода.

Единого мнения в отношении развития врожденного боррелиоза в настоящее время нет. Зарубежными авторами описаны следующие случаи исходов беременности женщин с КБ: неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, смерть новорожденного или плода, рождение детей с такими пороками развития, как синдактилия, корковая слепота, аномалии развития сердца и крупных сосудов (коарктация аорты, эндокардиальный фиброэластоз, открытый артериальный проток, транспозиция крупных сосудов, дефект межжелудочковой перегородки), гидроцефалия, скелетно-мышечные аномалии (расщепление позвоночника — *spina bifida*, эквиноварусная деформация стоп — косолапость), гипербилирубинемия, изменения урогенитального тракта, сыпь. Полагают также, что боррелиоз может быть причиной гестоза беременности.

Однако прямой связи между неблагоприятными исходами беременности и перенесенным КБ не обнаружено.

Пока неясно потенциальное тератогенное влияние спирохетемии матери на плод. Гестационный КБ ассоциируется с низким уровнем неблагоприятного воздействия на исход беременности. В то же время имеются сообщения о нахождении боррелий в печени, селезенке, головном и костном мозге, миокарде, почках плода и новорожденных, умерших в перинатальном периоде, матери которых перенесли острый КБ в I и II триместрах беременности.

В ряде стран введено обязательное серологическое обследование на боррелиоз беременных, перенесших болезнь Лайма или подвергшихся нападению клещей.

ДИАГНОСТИКА

Ввиду полиморфизма клинических проявлений, склонности к затяжному и хроническому течению КБ, диагностика заболевания может представлять определенные трудности, поэтому она должна основываться

на совокупности эпидемиологических, клинических и лабораторных данных. Рутинные методы исследований при КБ практически не информативны. Следует обращать особое внимание:

- на возникновение заболевания и/или обращение за медицинской помощью в период с апреля по октябрь;
- факт присасывания клеща, пребывание в эндемичном районе (в лесной и лесопарковой зоне, в загородных домах и на прилегающих к ним территориях);
- другие обстоятельства, которые могли способствовать контакту с клещом, в том числе в домашних условиях, например употребление козьего молока.

Несмотря на полиморфизм клинических проявлений КБ, существуют маркеры, патогномоничные для болезни Лайма:

- МЭ в остром периоде заболевания;
- синдром Баннварта, особенно при сочетании серозного менингита с двусторонним парезом лицевого нерва;
- наличие лимфоцитомы в области уха, ореола соска молочной железы.

Среди вышеперечисленных признаков только МЭ после укуса клеща позволяет поставить диагноз КБ клинически. В остальных случаях необходимо лабораторное подтверждение, однако серологические методы диагностики на I стадии процесса имеют ограниченное применение ввиду поздних сроков выработки АТ!

Диагностические критерии МЭ следующие:

- развитие эритемы в месте присасывания иксодового клеща через 5–10 дней (возможно, позже), как правило, с первичным аффектом в центральной части;
- медленное центробежное увеличение и (или) длительное сохранение эритемы без лечения (1–1,5 месяцев);
- диаметр эритемы не менее 5 см;
- круглая или овальная форма МЭ с окраской от бледно-розовой до интенсивно-красной, часто кольцевидная форма с просветлением в центре;
- слабая выраженность или отсутствие синдрома инфекционной интоксикации;
- незначительная выраженность субъективных признаков воспаления в области эритемы;
- наличие симптомов в области укуса клеща: регионарной лимфаденопатии, локальных миалгий, миозита, локальных радикулоневропатии и артрита;
- эффективность антибиотикотерапии.

Лабораторная диагностика. В стадии ранней и поздней диссеминации клиническая диагностика КБ также затруднена из-за полиморфизма патологических проявлений и основывается на данных специфических методов исследования.

Лабораторная диагностика КБ может проводиться путем:

- культивирования боррелий;
- обнаружения фрагментов ДНК;
- определения специфических АТ к *B. burgdorferi sensu lato*.

Микробиологические методы позволяют обнаружить боррелии в различных биологических материалах: ликворе, синовиальной жидкости, крови, биоптатах тканей. Однако обнаружить боррелии этими методами затруднительно вследствие низкой концентрации возбудителя в исследуемом материале (в среднем, концентрация боррелий в 1 мл биологического материала не превышает 10 000 микробных клеток).

Из кожных биоптатов удается изолировать боррелии в 50–60 % случаев при наличии МЭ и в 90 % — при ХААД. Этот метод не имеет широкого практического применения как диагностический ввиду его длительности (от 3–4 до 10 недель) и высокой стоимости.

Методом ПЦР боррелии определяются в крови через 10 дней после укуса. *B. burgdorferi* концентрируются в соединительной ткани, богатой коллагеном. Однако возбудитель может диссеминировать из места присасывания инфицированного клеща в кровь, но эта фаза относительно короткая и концентрация боррелий довольно низкая. На самом деле, ПЦР обнаруживает ДНК *B. burgdorferi* в крови меньше чем у половины пациентов в начале острой стадии заболевания, когда присутствует МЭ. К тому времени, когда симптомы болезни наблюдаются уже в течение месяца или более, боррелии в крови не выявляются.

Выявление ДНК боррелий методом ПЦР используется при менингитах, менингоэнцефалитах, атипичной эритеме, артритах. Чувствительность данного метода варьирует от 20 до 80 % в зависимости от субстрата и длительности заболевания. Преимущество метода в том, что он позволяет идентифицировать вид боррелий, вызвавших заболевание. Этим методом можно диагностировать боррелиозные микст-инфекции, выявлять случаи повторных заболеваний, контролировать эффективность лечения.

Метод ПЦР наиболее эффективен при исследовании биоптата в случае поражений кожи и исследовании синовиальной жидкости при артритах. В случае нейроборрелиоза диагностическая ценность метода достигает только 30 %!

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, диагноз КБ должен быть подтвержден обнаружением в крови и/или ликворе специфических АТ к *B. burgdorferi sensu lato*. Для этого применяют три

метода: реакцию непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ) с корпускулярным антигеном *B. burgdorferi*, иммуноферментный анализ (ИФА) и иммуноблоттинг (ИБ). Для исследования используют следующий материал: биоптаты кожи, цельную кровь, сыворотку крови, ликвор, синовиальную жидкость.

В клинической практике в Республике Беларусь и России количественными методами определения антиборрелиозных АТ являются РНИФ и ИФА.

До недавнего времени широко использовалась РНИФ с исследованием парных сывороток, взятых с интервалом в 1–3 месяца, с помощью которой диагноз подтверждался в 60–70 % случаев. Диагностическим титром в РНИФ считается 1 : 64, а также 4-кратное нарастание титра АТ во второй пробе.

В исследованиях убедительно доказано, что ИФА, обладая теми же диагностическими возможностями, что и РНИФ, лучше отграничивает повышенный уровень противоборрелиозных АТ от пограничного, что является важным преимуществом при его использовании в клинической практике.

Для КБ характерен замедленный антителогенез. АТ к боррелиям в сыворотке крови в норме отсутствуют. АТ класса IgM к боррелиям обычно обнаруживаются не ранее 2–3-й недели от начала заболевания, затем их уровень к 8–10-й неделе болезни снижается. Титр АТ IgG повышается более медленно (через 4–6 недель после эритемы), пик приходится на 4–6-й месяц. Титр АТ может оставаться высоким в течение нескольких месяцев или лет, даже на фоне успешного лечения. Почти все пациенты с осложнениями II и III стадий имеют высокий уровень антител IgG. Однократное определение титра IgG диагностического значения не имеет, т. к. может свидетельствовать о ранее перенесенной инфекции.

При выздоровлении уровень IgG, как правило, снижается до нормального. В некоторых случаях уровень содержания IgG в крови в период разгара болезни может оставаться высоким и продолжает расти после антибактериальной терапии!

АТ к боррелиям могут быть обнаружены менее чем у 50 % пациентов с МЭ. Напротив, при неврологических проявлениях КБ специфические IgM и/или IgG к *B. burgdorferi* в сыворотке крови могут быть выявлены у 40–80 % пациентов, а по некоторым данным — более чем в 90 % случаев.

Алгоритм лабораторного подтверждения диагноза КБ и определения показаний к этиотропной терапии. При использовании на первом этапе диагностики РНИФ диагностически значимым титром является 1 : 8 и выше для IgM, 1 : 64 и выше для IgG (рис. 1).

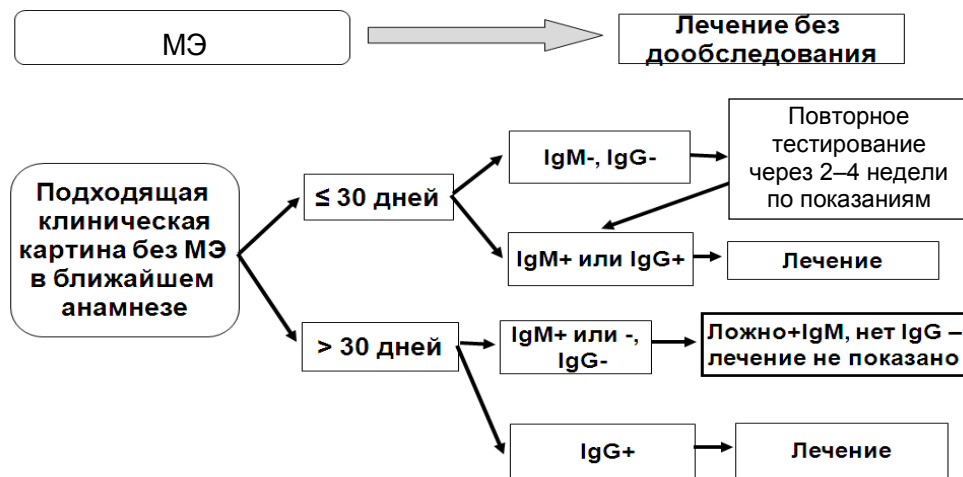


Рис. 1. Алгоритм диагностики и начала антибиотикотерапии при КБ

Следует помнить, что В-клеточные реакции с выработкой специфических противоборрелиозных АТ могут быть подавлены применением антибактериальной терапии на ранней стадии заболевания.

В то же время иногда имеет место получение ложноположительных результатов серологического обследования с применением методов РНИФ и ИФА. Такая ситуация возможна:

- при наличии у пациента другого спирохетоза: сифилиса, лептоспироза, возвратного тифа;
- в случае ревматоидного артрита неборрелиозной этиологии у пациента и других системных заболеваний, в том числе системной красной волчанки;
- при герпесвирусной инфекции, вызванной цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна–Барр;
- при беременности;
- после стоматологических манипуляций, когда нормальные обитатели полости рта (спирохеты) у пациентов с хронической патологией контактируют с иммунной системой организма, что вызывает последующую наработку IgM;
- в случае присутствия анамнестических АТ у значительной части населения, проживающего на эндемичной территории.

Возможны противоположные ситуации, когда при наличии боррелиозной инфекции специфические АТ в периферической крови отсутствуют. Причинами ложноотрицательных результатов серологического обследования могут быть:

- ранний забор материала, до появления АТ в количестве, соответствующем диагностической чувствительности используемого метода;
- раннее начало лечения антибиотиками в адекватных или неадекватных дозах, что подавляет иммунный ответ.

В настоящее время золотым стандартом диагностики КБ во всем мире является серодиагностика, включающая 2 этапа: 1-й — ИФА, 2-й —

ИБ. Если результат 1-го этапа отрицательный, никаких дальнейших испытаний проводить не рекомендуется. Если первый шаг положительный или неопределенный (иногда называется «сомнительным»), должен быть выполнен 2-й этап. Метод ИБ позволяет обнаружить специфические АТ к определенным белкам возбудителя. При проведении ИБ диагностическим является обнаружение по меньшей мере трех специфических белков для IgM или пяти специфических белков для IgG.

Результаты обследования на КБ считаются положительными, только если положительны ИФА/РНИФ и ИБ. Два этапа тестирования болезни Лайма предстоит делать последовательно.

Изменения в ликворограмме являются основным критерием острого нейроборрелиоза. Продукция АТ в цереброспинальной жидкости, связанная с персистенцией возбудителя в ЦНС, приводит к тому, что у 20 % пациентов антиборрелиозные АТ обнаруживаются только в ликворе. В связи с этим высокую диагностическую ценность для подтверждения диагноза заболевания имеет обнаружение повышенного интратекального синтеза АТ в ликворе. Выявление интратекально продуцированных АТ является дополнительным подтверждением диагноза нейроборрелиоза. Для этого в парных сыворотках/ликворе измеряется индекс специфических АТ к возбудителю боррелиоза (ликвор-сывороточный индекс — ЛСИ).

Следует отметить, что для корректного расчета ЛСИ отбор материала (ликвор и кровь) следует проводить одновременно. Расчет ЛСИ для определения происхождения специфических IgG в ликворе следующий:

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

Диагноз нейроборрелиоза подтверждается при значении ЛСИ более или равно 4 единицы.

В зависимости от продолжительности неврологических симптомов интратекально продуцированные АТ выявляются у 80–100 % пациентов. Отсутствие АТ в крови при нейроборрелиозе не всегда указывает на выздоровление. Индекс может измеряться даже через несколько лет после проведения эффективной терапии.

Необходимость в референс-тесте с использованием ИБ методом Western-blot основана на возможности псевдоположительных результатов исследований при использовании метода ИФА.

Следует обратить внимание на то, что случаи персистенции специфических IgM в сыворотке крови без сероконверсии на IgG необходимо расценивать как ложноположительный результат. Причины этого явления часто остаются невыясненными. Рутинное использование метода ИБ с целью диагностики КБ непозволительно из-за стоимости исследования. Метод Western-blot обладает высокой чувствительностью и специфичностью, выявляет специфические АТ к конкретным антигенам (белкам) *B. burg-*

burgdorferi sensu lato, а также в определенной степени позволяет отделить первичное заражение от реинфекции и определить длительность инфицирования (прил. 1).

Для ранней локализованной стадии характерно не только наличие специфических IgM, но и ограниченный спектр определяемых специфичностей, обычно это IgG к флагеллину (p41 и его фракции p41i) и OspC. Для давнего времени, прошедшего с момента инфицирования, даже после успешного лечения или при инаппарантной форме инфекционного процесса характерен широкий спектр АТ к антигенам *B. burgdorferi sensu lato*: p83/100, p75, Oms66/p66, OspA, VmpA/p39, p18, p21.

Если после проведенной химиотерапии у пациента вновь возникает клиническая симптоматика КБ в сочетании с появлением IgM и повышенным уровнем IgG к флагеллину, следует думать о повторном заражении (реинфекция). С учетом нетривиальности клинической интерпретации результатов серологических исследований ни один маркер, в частности, титр АТ к VlsE в сыворотке крови, не может служить индикатором активности инфекции *B. burgdorferi sensu lato*. Так, в Европе от 5 % до 20 % человеческой популяции содержат АТ к *B. burgdorferi sensu lato*, не имея клинических признаков КБ.

Таким образом, обнаружение специфических Ig в сыворотке крови не является абсолютным доказательством активной инфекции *B. burgdorferi sensu lato*, серологические исследования не подходят для контроля эффективности химиотерапии (оценки санации организма), метод ИБ не позволяет идентифицировать геномвид *B. burgdorferi sensu lato*, обуславливающий особенности клинической картины КБ.

В то же время в серологической диагностике КБ также существует множество нерешенных задач. На первом месте стоит проблема отсутствия стандартизованного антигена как в нашей стране, так и за рубежом. Кроме того, нет стандартных методик для проведения различных серологических тестов, что приводит к низкой воспроизводимости результатов как между лабораториями, так и в ряде случаев внутри одной лаборатории.

На результаты ИБ может влиять антигенный полиморфизм геномвидов *B. burgdorferi sensu lato*: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* и *B. garinii*, т. е. не все тест-системы подходят для восточноевропейского региона, в частности от североамериканских биотехнологических компаний (несоответствие циркулирующим штаммам). Предложенные альтернативные методы лабораторной диагностики КБ, такие как тест трансформации лимфоцитов, значимость цистной формы *B. burgdorferi sensu lato*, тест чувствительности визуальной контрастности, не рекомендуют для использования в клинической практике из-за несоответствия принципам надлежащей лабораторной практики. Также не рекомендуется ориентироваться на исследования искодового клеща, удаленного с человека, на предмет инфицированности паразита *B. burgdorferi sensu lato* по несколь-

ким причинам: не каждый геномовид боррелий обладает патогенностью, недостаточной ценностью по степени риска заражения.

Лабораторные методы специфической диагностики, а также клинико-диагностические критерии различных стадий КБ представлены в прил. 1–3.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Частая инфицированность иксодовых клещей не только боррелиями, но и вирусом КЭ, риккетсиями и другими патогенными возбудителями при дифференциальной диагностике требует исключения микст-инфекций.

К коинфекциям, передаваемым с укусом клеща, относятся:

- гранулоцитарный анаплазмоз человека — эрлихиоз (возбудитель — *Anaplasma phagocytophilum*);
- риккетсиоз (*Rickettsia helvetica*);
- средиземноморская клещевая лихорадка (*Rickettsia conorii*);
- ку-лихорадка (*Coxiella burnetii*);
- бабезиоз (*Babesia bovis*, *Babesia microti*);
- бартонеллез (*Bartonella*).

В разных очагах клещевых инфекций в Беларуси от 10 до 50 % клещей инфицированы одновременно боррелиями и вирусом КЭ — это наиболее частая ассоциация патогенных агентов.

Считают, что существует антагонизм между этими возбудителями в теле клеща. В клинических проявлениях микст-инфекций по типу КБ + КЭ могут доминировать признаки одной из них, чаще наблюдается сочетание МЭ с лихорадочной формой КЭ. В то же время тяжелые очаговые формы КЭ преимущественно сочетаются с безэритемным течением болезни Лайма.

Клиническое течение микст-инфекций по типу безэритемная форма КБ + КЭ отличается от боррелиозной моноинфекции сильной головной болью, фебрильной (до 38–40 °С) лихорадкой, более выраженной неврологической симптоматикой: ранним появлением и ярким манифестным течением серозного менингита, частым развитием менингоэнцефалита. Выздоровление у таких пациентов наступает медленнее. Для назначения своевременной этиотропной терапии необходимо всех пациентов с КБ обследовать на КЭ, а пациентов с КЭ — на боррелиоз.

Возможны и другие сочетания микст-инфекций, в частности КБ с относительно новым заболеванием бабезиозом. При этом боррелиоз протекает тяжелее, с выраженными симптомами интоксикации.

Среди острых клещевых нейроинфекций у детей ведущее значение имеет КБ (67,3 %) по сравнению КЭ (20,1 %) и микст-инфекцией (12,6 %).

КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ

КЭ характеризуется поражением преимущественно ЦНС, главным образом серого вещества головного и спинного мозга. Возбудителем КЭ является РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству Flaviviridae, виду Prototype virus, к которому относится 3 рода: Flavivirus (вирус желтой лихорадки и около 70 схожих вирусов, имеющих уровень биологического родства до 84 %, в том числе и вирус КЭ), Pestivirus (Bovine diarrhea virus) и Hepacivirus (Hepatitis C virus). Вирус длительное время сохраняется при низких температурах, много лет — в высушенном состоянии, но быстро инактивируется при комнатной температуре. Инактивирующим действием обладают также спирт и другие дезинфицирующие вещества, ультрафиолетовое излучение. В молоке при температуре холодильника вирус КЭ сохраняется 2 недели, а в сметане — до 2 месяцев. Кипячение инактивирует его через 2 минуты, а в горячем молоке при 60 °С вирус погибает через 20 минут.

В настоящее время доказано, что передача КЭ возможна через переливание крови, пересадку органов и стволовых клеток, при кормлении грудью, при работе с биологическим материалом в лабораторных условиях, а также не исключена трансплацентарная передача.

Заболеваемость КЭ в Республике Беларусь в 2015 г. снизилась и составила 0,79 случая на 100 000 населения, или 75 случаев, из них 2 у детей. Всего в нашей стране в 2015 г. против КЭ было привито 6 088 человек (в 2014 г. — 4 880). Наиболее неблагополучными регионами по заболеваемости населения КЭ в республике являются Брестская и Гродненская области — соответственно 29,3 % и 41,4 % от общего числа заболевших.

В России заболеваемость КЭ колеблется от 2 до 8 случаев на 100 000 детского населения в зависимости от региона. По данным российских авторов, обращает на себя внимание особенность возрастной структуры КЭ: заболевание чаще встречается в школьном возрасте с 7 до 9 лет — в 32,7 %, с 10 до 12 лет — в 24,6 %, а с 13 до 17 лет — в 25,7 %, реже у детей от 1 года до 3 лет — в 3,5 % и от 4 до 6 лет — в 13,5 % случаев.

Общепризнано, что тяжесть течения КЭ во многом определяется штаммом возбудителя. Наибольшая частота тяжелых резидуальных проявлений и летальных исходов наблюдается при инфицировании восточными штаммами вируса, наименьшая — западными (европейскими) и сибирскими.

Инкубационный период заболевания составляет от 3 до 30 дней, чаще около 2 недель; при алиментарном заражении он короче — до 4–6 дней. Описаны случаи, когда инкубационный период измерялся несколькими часами или, наоборот, превышал 40 дней. У ряда пациентов началу заболевания предшествует продромальный период, длящийся 1–2 дня и проявляющийся слабостью, недомоганием; иногда отмечаются легкие боли в области мышц шеи и плечевого пояса, боли в поясничной области в виде ломоты и чувства онемения, умеренная головная боль.

В большинстве случаев начало заболевания острое: возникает сильная головная боль, рвота, озноб с повышением температуры тела до 39–40 °С, а иногда и выше.

Характерным проявлением КЭ считается двухволновое течение, которое представляет собой повторное развитие лихорадки во время острой стадии инфекции. Первая лихорадочная волна протекает сравнительно легко, без выраженной неврологической симптоматики, что часто затрудняет постановку диагноза. При появлении второй волны лихорадки температурная реакция бывает более интенсивной.

Встречаются следующие **клинические формы болезни**:

- лихорадочная (стертая);
- менингеальная;
- менингоэнцефалитическая;
- полиомиелитическая;
- полирадикулоневритическая.

Лихорадочная форма КЭ характеризуется благоприятным течением без видимых поражений нервной системы и быстрым выздоровлением. Эта форма составляет примерно $\frac{1}{3}$ от общего числа заболеваний КЭ. Лихорадочный период длится от нескольких часов до нескольких суток (в среднем 3–5 дней). Иногда отмечается двухволновая лихорадка.

Начало, как правило, острое, без продромального периода. Внезапный подъем температуры до 38–39 °С сопровождается слабостью, головной болью, тошнотой. В редких случаях при этой форме заболевания могут наблюдаться явления менингизма. Чаще симптомы, характеризующие локальное поражение головного и спинного мозга, отсутствуют. Показатели ликвора без отклонений от нормы.

Менингеальная форма КЭ является наиболее частой, характеризуется симптомокомплексом серозного менингита. По начальным проявлениям менингеальная форма заболевания почти ничем не отличается от лихорадочной. Однако значительно более выражены признаки общей инфекционной интоксикации. Определяются ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского.

Ликвор прозрачный, иногда слегка опалесцирующий, его давление повышено (200–350 мм вод. ст.). При лабораторном исследовании цереброспинальной жидкости выявляется умеренный лимфоцитарный плеоцитоз (100–200 клеток в 1 мкл, редко больше). В первые дни болезни иногда преобладают нейтрофилы, которые часто полностью исчезают к концу первой недели болезни. Повышение белка отмечается не постоянно и обычно не превышает 1–2 г/л. Изменения в ликворе держатся сравнительно долго (от 2–3 недель до нескольких месяцев) и не всегда сопровождаются менингеальной симптоматикой.

Длительность лихорадки 7–14 дней. Иногда наблюдается двухволновое течение данной формы КЭ. Исход всегда благоприятный.

Менингоэнцефалитическая форма КЭ характеризуется общемозговой симптоматикой, менингеальными симптомами, преимущественным поражением головного мозга, что приводит к нарушению сознания. Данная форма наблюдается реже, чем менингеальная (в среднем по Республике Беларусь — 15 %), и отличается более тяжелым течением. Нередко отмечаются психомоторные нарушения (бред, зрительные и слуховые галлюцинации, психомоторное возбуждение с утратой ориентировки в месте и во времени, делирий, депрессия). Могут развиваться эпилептические припадки, псевдобульбарный синдром и центральные гемипарезы, возможны и мозжечковые проявления. В редких случаях (как следствие нарушения вегетативных центров) может возникнуть синдром желудочного кровотечения с кровавой рвотой. Характерны очаговые поражения черепных нервов III, IV, V, VI пар, несколько чаще VII, IX, X, XI и XII пар. Позднее может развиваться кожевниковская эпилепсия, когда на фоне постоянного гиперкинеза появляются обшеэпилептические припадки с потерей сознания.

Полиомиелитическая форма КЭ наблюдается почти у трети пациентов. Отмечается преимущественное поражение клеток передних рогов шейного отдела спинного мозга, иногда и грудного. Характерен продромальный период (1–2 дня), в течение которого отмечаются общая слабость и повышенная утомляемость. Затем выявляются периодически возникающие подергивания мышц фебрилярного характера, отражающие раздражение клеток передних рогов продолговатого и спинного мозга. Внезапно может развиваться слабость в какой-либо конечности или появиться чувство онемения в ней (в дальнейшем в этих конечностях нередко развиваются выраженные двигательные нарушения).

В последующем на фоне фебрильной лихорадки (1–4-й день первой лихорадочной волны или 1–3-й день второй лихорадочной волны) и общемозговых симптомов уже через 3–4 дня от начала болезни возникают вялые парезы или параличи в мышцах шеи, плечевого пояса, проксимальных отделах верхних конечностей («свисающая на грудь голова», «горделивая осанка», «согбенная сутуловатая поза», приемы «туловищного забрасывания рук и запрокидывания головы»). Нарастание двигательных нарушений при КЭ продолжается до 7–12 дней. В конце 2–3-й недели болезни развивается атрофия пораженных мышц.

Полирадикулоневритическая форма КЭ характеризуется поражением периферических нервов и корешков. Появляются боли по ходу нервных стволов, тупые или жгучие, парестезии (чувство ползания мурашек, покалывание, онемение). Определяется симптом Ласега. Появляются расстройства чувствительности в дистальных отделах конечностей по полиневральному типу (одновременно может снижаться болевая, температурная, тактильная, глубокая чувствительность). Как и другие нейроинфекции, КЭ может протекать по типу восходящего спинального паралича Ландри. Вялые параличи в этих случаях начинаются с ног и распространяются на

мускулатуру туловища и рук. Восхождение может начинаться и с мышц плечевого пояса, захватывать шейные мышцы и каудальную группу ядер продолговатого мозга.

Изменения крови при КЭ неспецифичны. У части пациентов в начале заболевания в ОАК отмечается умеренная лейкопения, которая затем сменяется лейкоцитозом, особенно при двухволновом течении заболевания, может умеренно увеличиваться СОЭ. Изменения в спинномозговой жидкости обнаруживаются при менингеальной и очаговых формах в виде умеренного плеоцитоза (в подавляющем большинстве случаев с преобладанием лимфоцитов). Количество белка в ликворе обычно остается в пределах нормальных показателей.

Диагностика КЭ. Для лабораторной верификации КЭ используют методику обнаружения РНК вируса КЭ в биопробах методом ПЦР, который является надежным способом ранней диагностики серонегативных форм КЭ в течение только первых 7 дней клинической картины заболевания. Однако, вследствие кратковременной вирусемии и невысокой концентрации вируса в ликворе, отрицательный результат ПЦР не исключает КЭ при постановке диагноза.

Наиболее информативный метод серологической диагностики КЭ — определение титра антител методом ИФА в сыворотке крови и ликворе (прил. 4). АТ класса IgM к вирусу КЭ появляются на 1–6-й день после начала заболевания и, как правило, обнаруживаются при неврологических симптомах. Специфические АТ класса IgM могут сохраняться до 10 месяцев у лиц, которые инфицировались естественным путем, и у привитых. Специфические АТ класса IgG к вирусу КЭ обнаруживаются на 10–14-й день от начала клинических проявлений. Высокого уровня они достигают к концу месяца и сохраняются в течение 2–6 месяцев после инфицирования. Через 2–3 года даже у людей, перенесших острую форму заболевания, АТ выявляются уже редко. Некоторый процент общей популяции здоровых людей может иметь циркулирующие АТ класса IgG к вирусу КЭ вследствие не имевшего существенных клинических проявлений контакта с вирусом в прошлом. Обнаружение АТ класса IgM в комплексе с выявлением факта сероконверсии IgG (появление в динамике заболевания специфических АТ при их первоначальном отсутствии) подтверждает клинический диагноз вирусного КЭ. Данные серологического исследования оценивают в комплексе с клиническими и эпидемиологическими критериями, характерными для этого заболевания.

Лечение КЭ. Этиотропная терапия пациентов с острой стадией КЭ в Беларуси и России включает в себя внутримышечное введение специфического γ -глобулина (противоклещевой иммуноглобулин, содержащий специфические антитела к вирусу КЭ в титре 1 : 80 – 1 : 160) не позднее 96 ч (4 суток) от начала клинических проявлений. Лечебный эффект наступает через 12–24 часа после введения γ -глобулина: температура тела снижается

до нормальных значений, общее состояние улучшается, головные боли и менингеальные явления уменьшаются, а иногда и полностью исчезают. Чем раньше вводится γ -глобулин, тем быстрее наступает лечебный эффект. После 3-го дня от начала клинических проявлений назначение неэффективно.

Однако данный подход к лечению КЭ в настоящее время является дискуссионным, поскольку противоклещевой γ -глобулин получают из крови доноров и при его введении возможна передача парентеральных инфекций. Кроме того, в силу своей молекулярной массы γ -глобулин не проникает через гематоэнцефалический барьер, следовательно, его не целесообразно применять при очаговых и менингеальных формах КЭ.

С одной стороны, считается, что введение противоклещевого γ -глобулина, содержащего специфические АТ, способствует нейтрализации вируса. С другой стороны, доказано, что введение высоких доз специфических АТ оказывает супрессивное действие на собственный гуморальный иммунный ответ, изменяя нормальное течение инфекционного процесса, а введение низких доз создает благоприятные условия для персистенции вируса в организме. В этой связи возможность использования противоклещевого γ -глобулина для лечения в современных условиях пересматривается. В России и Европе с 2003 г. в детской практике с лечебной целью противоклещевой γ -глобулин не применяется в силу его низкой эффективности.

Для лечения тяжелых форм КЭ в Беларуси и России в последние годы вводится внутривенный иммуноглобулин.

Прогноз. При менингеальной и лихорадочной формах КЭ прогноз благоприятный, при менингоэнцефалитической, полиомиелитической и полирадикулоневритической формах — существенно хуже. Летальные исходы отмечаются в 25–30 % случаев. У реконвалесцентов длительно (до 1–2 лет, а иногда и пожизненно) сохраняются выраженные органические изменения ЦНС (судорожные синдромы, атрофии мышц, признаки деменции и др.).

Профилактика КЭ. Активная иммунопрофилактика КЭ у детей проводится с помощью вакцин, зарегистрированных в Республике Беларусь. Эффективность вакцинации колеблется от 80 до 96 %.

Экстренная специфическая профилактика в Республике Беларусь с использованием противоклещевого γ -глобулина или вакцины проводится не позднее 96 часов (4 дней) после предполагаемого заражения на основании данных экспресс-диагностики клещей. Если диагностика не проводилась, вопрос о целесообразности серопрофилактики решается врачом индивидуально в каждом случае. При этом рекомендуется учитывать степень неблагополучия территории, на которой произошло присасывание клеща.

КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ, ВЫЗВАННЫЙ *BORRELIA MIYAMOTOI*

B. miyamotoi была открыта относительно недавно. Случаев заболеваний человека, вызванных этой боррелией, описано мало. У детей, инфицированных *B. miyamotoi*, заболевание начинается остро — с подъема температуры тела до 40 °С. Длительность лихорадочного периода составляет в среднем 3 дня. В клинической симптоматике доминируют выраженная интоксикация, общемозговые проявления, нередко в сочетании с судорожным и менингеальным синдромами на фоне высокой лихорадки. Характерны изменения в гемограмме в виде лейкопении со сдвигом формулы влево и тромбоцитопении.

Диагностика основана на однократном определении ДНК возбудителя в крови методом ПЦР в течение первых 7 дней от начала клинических проявлений. В лечении клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, эффективно применение цефалоспоринов 3-го поколения в течение 7 дней с последующим однократным введением пролонгированных пенициллинов.

КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ, ВЫЗВАННЫЙ *BORRELIA MAYOII*

Клинические проявления боррелиоза, вызванного *B. mayonii*, очень сходны с болезнью Лайма, вызванной *B. burgdorferi*, и включают лихорадку, головную боль, экзантему и артрит. Кроме того, для клиники КБ, вызванного *B. mayonii*, характерны тошнота, рвота и более распространенный характер экзантемы, что сопровождается повышенной концентрацией бактерий в крови.

ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ АНАПЛАЗМОЗ ЧЕЛОВЕКА (ЭРЛИХИОЗ)

Возбудитель человеческого гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) — *Anaplasma phagocytophilum* (ранее называлась человеческой гранулоцитарной эрлихией *Ehrlichia phagocytophila*, *Ehrlichia equi*) — впервые описан на севере США в 1994 г. Он принадлежит к порядку Rickettsiales и является облигатным внутриклеточным патогеном, паразитирующим в зрелых гранулоцитах человека и животных. Первый случай человеческого анаплазмоза был зарегистрирован в 1995 г. в Словении.

Человеческий анаплазмоз является остро протекающей инфекцией. Длительность инкубационного периода варьирует от 5 до 21 дня (в среднем 11 дней). В большинстве случаев инфицирование происходит между апрелем и октябрём, а пик приходится на июль. Анаплазмоз начинается с острой лихорадки более 38,5 °С, озноба, сильной головной боли, миалгий и/или артралгий. Длительность лихорадки составляет 2–11 дней. Реже наблюдаются рвота, боли в животе, диарея, кашель, безжелтушный гепатит, поражение почек (гипоизостенурия, протеинурия, эритроцитурия, повышение мочевины и креатинина). Летальность достигает 1 %. Высыпания на

коже наблюдаются крайне редко. Результаты объективного обследования часто неспецифичны. Заболевание в редких случаях может протекать как атипичная пневмония.

Лабораторные показатели неспецифичны: в ОАК наиболее часто выявляется тромбоцитопения (90 %), лейкопения (70 %), в БАК — незначительное повышение уровня трансаминаз и чаще лактатдегидрогеназы, повышение уровня С-реактивного белка.

Диагностика ГАЧ по клиническим данным весьма затруднительна, поскольку однозначных симптомов не отмечается, а часть пациентов не имеет никаких клинических проявлений. Осложнения при ГАЧ как моноинфекции наблюдаются редко, тяжесть течения усиливается при клещевых вирусно-бактериальных микст-инфекциях. При осложнениях развиваются дыхательная и почечная недостаточность, поражения нервной системы. Диагноз в течение первых 7 дней подтверждается только методом ПЦР, спустя 7 дней — только методом ИФА.

Для лечения ГАЧ у детей применяют амоксициллин-защищенный пенициллин, доксициклин. Курс лечения и дозировки зависят от тяжести заболевания и подбираются лечащим врачом индивидуально.

В случаях укуса клеща необходимо в максимально короткие сроки обратиться за консультацией к врачу-инфекционисту, чтобы он назначил профилактический курс антибиотиков. Установлено, что антибактериальные препараты, принятые в первые 5–7 дней после укуса зараженного анаплазмой клеща, позволяют избежать развития ГАЧ почти в 100 % случаев.

КЛЕЩЕВОЙ БАБЕЗИОЗ (ЛИХОРАДКА НАНТАКЕТА)

Клещевой бабезиоз относится к клещевым инфекциям. Инкубационный период длится от 3 дней до 3 недель, в среднем составляет 1–2 недели. Заболевание вызывается бабезией, относящейся к типу простейших, классу споровиков. К семейству *Babesiidae* относят 3 вида патогенных для человека бабезий: *B. divergens*, *B. rodhaini* (обитают преимущественно в Европе), *B. microti* (в Америке, в России). В России наиболее вероятно наличие бабезиоза в виде смешанной инфекции с боррелиозом. Бабезии являются гемопаразитами и располагаются в эритроцитах, поэтому легко обнаруживаются в них путем исследования мазков крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе.

Для бабезиоза характерны озноб, лихорадка до 40 °С, слабость, головная боль, боль в эпигастрии, интоксикация. С 3–4-го дня отмечаются профузные поты, бледность, увеличение печени, нарастает желтуха и с 6–7-го дня появляется гемоглобинурия, олиго-/анурия, острая почечная недостаточность.

Специфической терапии нет. В лечении применяются противомаларийные препараты. Летальность достигает 3–5 %.

Диагностика смешанных клещевых инфекций проводится в соответствии с критериями диагностики, к которым относятся:

1. Эпидемиологические данные:
 - присасывание клеща и результаты его исследования на носительство патогенных для человека микроорганизмов;
 - одновременное или последовательное присасывание двух и более клещей в пределах одного инкубационного периода;
 - употребление козьего молока;
 - проживание в эндемичных по КЭ, КБ и другим клещевым патогенам зонах.
2. Клиническая симптоматика:
 - острое начало заболевания;
 - двухволновая лихорадка (редко — одноволновая);
 - сочетание МЭ с выраженным общеинфекционным синдромом с артралгиями;
 - поражения периферической нервной системы;
 - последовательное появление новых клинических симптомов.
3. Результаты серологической диагностики*:
 - выявление АТ (IgM, IgG) к вирусу КЭ;
 - выявление АТ IgM к боррелиям (РНИФ 1 : 8 и выше);
 - обнаружение IgG к боррелиям (РНИФ 1 : 64 и выше);
 - выявление АТ IgG к боррелиям методом ИБ;
 - обнаружение АТ (IgM, IgG) к возбудителю ГАЧ методом ИФА;
 - динамика изменения уровня специфических АТ (IgM, IgG) при исследовании парных сывороток.
4. Данные молекулярно-генетической диагностики: выявление РНК вируса КЭ, РНК/ДНК боррелий или ДНК анаплазмы в клиническом и полевом материале методом ПЦР.

ЛЕЧЕНИЕ

Пациенты с легкими формами КБ (стадия локализованной инфекции с МЭ без выраженного интоксикационного синдрома) могут лечиться амбулаторно под контролем инфекциониста.

Госпитализация в инфекционные стационары требуется при среднетяжелых и тяжелых формах заболевания, при подозрении на микст-инфекцию, безэритемные формы КБ (для проведения дифференциальной диагностики).

* При положительном результате проводится серологическое подтверждение микст-инфицирования в динамике. Отсутствие специфических АТ к одной из нозоформ на протяжении 3 месяцев исключает диагноз микст-инфекции.

При наличии тяжелой симптоматики со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем, опорно-двигательного аппарата, кожи (обильная, не типичная для КБ сыпь) к лечению привлекаются соответствующие специалисты (дерматологи, невропатологи, кардиологи, ревматологи). В случае преимущественного поражения какой-либо одной системы в тяжелой форме возможно лечение пациентов в соматических стационарах, т. к. они эпидемиологически не опасны для окружающих.

Ограничение активности, постельный режим назначаются только пациентам с тяжелым течением КБ и миокардитом, нарушениями ритма сердца, менингоэнцефалитом, полиартритом. Остальные получают лечение в палатном или общем режиме в зависимости от тяжести заболевания. Специальной диеты пациентам с КБ не требуется, назначается общий стол.

Во всем мире для лечения пациентов с КБ назначается антибактериальная терапия с обязательным использованием антибиотиков на любой стадии, при любой форме заболевания. Все авторы подчеркивают, что большинство проявлений КБ излечимо, особенно на ранних стадиях. Раннее и правильное применение антибиотиков позволяет предупредить развитие последующих стадий заболевания и хронизацию процесса.

Однако четких общепринятых стандартов лечения КБ ни в одной стране до сих пор не выработано. Использовать в Беларуси стандарты, принятые в США и странах Европы, не всегда приемлемо из-за циркуляции боррелий различных геновидов с различными свойствами (прил. 5, 6).

При назначении этиотропной терапии необходимо учитывать следующие положения:

1. В настоящее время в лечении КБ используются 4 группы антибиотиков, к которым чувствительны боррелии:

- тетрациклины, включая доксициклин;
- цефалоспорины II и III поколений (к ним боррелии наиболее чувствительны), используются цефотаксим, цефтриаксон;
- пенициллины (обладают меньшей эффективностью, чем цефалоспорины);
- макролиды (азитромицин).

Боррелии устойчивы к аминогликозидам, фторхинолонам, сульфаниламидам, ко-тримоксазолу и рифампицину (прил. 7).

2. Качество лечения и исход болезни определяются сроками его начала. Этиотропная терапия должна назначаться как можно раньше. Оптимальными считаются сроки от 5 дней до 4 недель после начала заболевания. Позднее начало терапии является фактором риска ее неэффективности.

3. При необходимости назначения повторных или очень длительных курсов антибиотикотерапии смена препарата не обоснована, т. к. боррелии не приобретают устойчивости к использовавшемуся ранее антибиотику.

4. При проведении лечения в практическом здравоохранении чувствительность возбудителя к антибиотикам не определяется, поскольку это

невозможно из-за его малого количества в крови и тканях, трудности выделения, медленного роста, высокой стоимости питательных сред.

5. У детей диссеминация возбудителя из места первичного аффекта и МЭ во внутренние органы и нервную систему происходит намного быстрее, чем у взрослых (уже на 7–10-й день болезни), поэтому длительность лечения локализованной стадии КБ должна быть не менее 14 дней.

6. В связи с внутриклеточной локализацией возбудителя в тканях с низким уровнем кровоснабжения, у детей в диссеминированные стадии даже в случаях легкого или среднетяжелого течения КБ применяются только инъекционные формы антибиотиков курсом не менее 21 дня. Они способны быстро обеспечить достаточную концентрацию лекарственного средства в органах и системах и длительные курсы терапии.

7. Выбор антибиотика для лечения КБ проводится с учетом его способности проникать в соответствующие органы и ткани и достигать в них концентраций, достаточных для воздействия на возбудителя, а также с учетом внутриклеточной локализации возбудителя:

- пенициллины, особенно в больших дозах, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер в спинномозговую жидкость;
- тетрациклины быстро всасываются и хорошо накапливаются в костной ткани, ткани глаза, печени, почках, легких, поджелудочной железе, лимфатических узлах, но слабо в спинномозговой жидкости (не назначаются детям до 9 лет);
- доксициклин и азитромицин хорошо проникают внутрь клетки;
- цефалоспорины II и III поколений, особенно при парентеральном введении, быстро проникают в кровь и достигают различных органов и тканей, включая костную ткань, суставы, костный мозг и предстательную железу.

8. Курс этиотропной терапии должен быть непрерывным, т. к. в случае уменьшения дозы лекарственного средства ниже минимальной ингибирующей рост микробов возобновляется.

9. Лечение должно быть индивидуальным с учетом стадии заболевания, клинических проявлений и индивидуальной переносимости лекарственных средств.

10. При проведении антибиотикотерапии у пациентов с КБ возможно развитие осложнений.

Осложнением могут быть реакции типа Яриша–Герксгеймера–Лукашевича, которые возникают у 5–25 % пациентов и проявляются повышением температуры тела, усилением интоксикации и местных кожных реакций. Это обусловлено массовой гибелью боррелий и выходом эндотоксина в кровь. Такая реакция свидетельствует об эффективности антибиотикотерапии и не требует ее прекращения. Обычно реакция развивается на 1–3-й день парентерального лечения и продолжается не более 7–10 дней.

При длительном (более 3 недель) внутривенном введении антибиотиков возможно обострение болезни, наиболее часто отмечающееся на 4-й неделе лечения. Считают, что обострение обусловлено способностью боррелий экспрессировать новые или измененные поверхностные антигены. При развитии такой реакции рекомендуют прекратить лечение на 1–3 дня.

Как и в других случаях, при антибиотикотерапии возможно развитие кандидоза, дисбиоза кишечника и псевдомембранозного колита, в связи с чем необходимо назначение противогрибковых средств, пробиотиков.

Ниже приведены схемы современной этиотропной терапии КБ, предложенные для лечения детей согласно «Клиническому протоколу диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях в районных, областных и республиканских организациях здравоохранения Республики Беларусь» (табл. 3).

Таблица 3

Антибактериальная терапия КБ у детей

Стадия	Действующее вещество (МНН)	Способ применения	Длительность курса, дни
I стадия (ранней локализованной инфекции)	Амоксициллин или амоксициллин/ клавулановая кислота	Per os	14
	Цефуроксима аксетил		
	Доксициклин (дети старше 8 лет)		
	Азитромицин		5
II стадия (ранней диссеминированной инфекции с поражением нервной системы, суставов, сердечно-сосудистой системы и других органов)	Цефтриаксон	Внутривенно	21
	Цефотаксим		
III стадия (поздней диссеминированной инфекции с поражением нервной системы, суставов, сердечно-сосудистой системы и других органов)	Цефтриаксон	Внутривенно	28
	Цефотаксим		

Примечание. Антибиотики назначаются в возрастной дозировке согласно инструкции по их применению.

При персистирующем или рецидивирующем артрите рекомендуется 4-недельный курс пероральной терапии или 2–4-недельный парентеральный курс цефтриаксона. При неэффективности двух курсов пероральной терапии и парентерального курса терапии рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов или внутривенное введение глюкокортикостероидов.

В периоде реконвалесценции при высоком риске хронизации заболевания (позднее начало терапии, поражение участков организма, малодо-

ступных для иммунологического надзора, — суставов, глаз, ЦНС) рекомендуется использование пролонгированных пенициллинов (экстенциллин, ретарпен, бициллин-5) по одной инъекции в месяц курсом 3–6 месяцев.

В настоящее время дискутируется вопрос о продолжительности антибиотикотерапии. Результаты исследования, опубликованного в журнале «New England Journal of Medicine» в 2016 г., подтверждают мнение некоторых инфекционистов о неэффективности длительной лечебной стратегии. Вместе с тем есть исследования, согласно которым 14-дневный курс антибиотикотерапии так же эффективен при Лайм-боррелиозе, как и курс более двух недель.

После проведенного курса антибактериальной терапии у пациентов могут длительно сохраняться неспецифические симптомы в виде нейрокогнитивных нарушений, слабости, фибромиалгии и болевого синдрома. Причины сохраняющихся жалоб пока не известны. Одна из гипотез предполагает персистенцию в тканях пациента живых боррелий после антибактериальной терапии. Возможно, длительное применение антибиотиков, в течение нескольких недель и даже месяцев, ведет к элиминации возбудителя. Однако чаще всего причиной этих жалоб являются аутоиммунные реакции в организме пациента, следовательно, пролонгированные курсы антибиотикотерапии будут неэффективны.

Ряд контролируемых исследований Северной Америки уже показал, что длительное лечение антибиотиками при постлаймском синдроме не вызывает каких-либо существенных последствий. До сих пор в отдельных протоколах лечения болезни Лайма (International Lyme and Associated Diseases Society — ILADS) рекомендованы длительные курсы этиотропной терапии.

В каждом конкретном случае клиницисты должны (даже в случае положительных результатов ИФА) рассмотреть альтернативные диагнозы, сопровождающиеся проблемами со сном, артралгиями, фибромиалгии, и четко оценить преимущества и риски длительного лечения антибиотиками. Возможно, осложнения после перенесенного Лайм-боррелиоза необходимо лечить симптоматически, например, с использованием противовоспалительных препаратов.

Дезинтоксикационная, патогенетическая терапия и реабилитация пациентов проводятся по индивидуальным показаниям, в соответствии с современными синдромальными принципами, в зависимости от преобладающей органной патологии (поражения кожи, нервной или сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и т. д.), с участием в лечении пациентов врачей соответствующих специальностей.

Санаторно-курортное лечение возможно в стадии ремиссии при хроническом течении КБ с поражением костно-суставной и нервной систем.

Критерии эффективности антибактериального лечения. Об эффективности лечения свидетельствуют следующие признаки:

1. Клинические:

– при остром течении КБ — исчезновение интоксикации и МЭ, уменьшение регионарной лимфаденопатии в течение нескольких дней;

– при подостром и хроническом течении КБ — улучшение самочувствия пациентов, исчезновение интоксикационного синдрома при его наличии, острых воспалительных изменений в органах и системах (санация ликвора, купирование болевого синдрома, симптомов артрита, воспалительных кожных проявлений);

– положительная динамика показателей при инструментальных методах обследования (УЗИ, магнитно-резонансная и/или компьютерная томография, рентгенологическое обследование).

2. Лабораторные:

– элиминация — снижение титров специфических АТ в ИФА или РНИФ в течение периода наблюдения (1–2 года) при отрицательных результатах ПЦР;

– персистенция — длительное сохранение высоких титров противоборрелиозных АТ в крови и положительные результаты ПЦР;

– невозможность оценить снижение титров специфических АТ в ИФА или РНИФ после лечения при отсутствии исследований методом ПЦР или при отрицательном результате ПЦР на фоне длительного сохранения высоких титров противоборрелиозных АТ.

Суммарная эффективность оценивается следующим образом:

1. Хорошая — элиминация возбудителя при клиническом выздоровлении или улучшении в конце лечения, а также в процессе диспансерного наблюдения (в течение двух лет).

2. Удовлетворительная — персистенция возбудителя при клиническом выздоровлении или улучшении (переход инфекции в латентную форму или стадию неустойчивой ремиссии при хроническом течении).

3. Плохая — персистенция боррелий при незначительном клиническом эффекте или его отсутствии, а также переход острых форм в хроническое течение заболевания.

Необходимо помнить, что титр противоборрелиозных АТ класса IgG длительно сохраняется положительным после перенесенного КБ!

Сохранение титров IgG на уровне диагностических в сочетании с клиническими проявлениями указывает на возможную персистенцию возбудителей и требует назначения повторных курсов лечения антибиотиками.

ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими КБ, устанавливается в течение двух лет после окончания лечения. Наблюдение осуществляет участковый педиатр, инфекционист, а также специалисты узкого профиля: офтальмолог, кардиоревматолог, невролог (в зависимости от клинической симптоматики КБ). Кратность наблюдения составляет: педиатром, врачом-инфекционистом — 4 раза в год в течение первого года после заболевания, далее 2 раза в год; кардиоревматологом, офтальмологом — по медицинским показаниям. Перед каждым медицинским осмотром необходимо проводить ОАК. Специфическая диагностика — ИФА с определением титра противоборрелиозных АТ при каждом посещении (т. е. каждые 3 месяца).

Повышение титра АТ класса IgG и/или появление в крови АТ класса IgM к боррелиям в течение диспансерного наблюдения может свидетельствовать о повторном инфицировании боррелиями другого генотипа! При этом необходимо исключить аутоиммунную и опухолевую патологию у пациента, т. к. при этих состояниях может наблюдаться появление в сыворотке крови ложноположительных АТ к боррелиям.

Пациенты снимаются с диспансерного наблюдения при отсутствии жалоб, клинико-лабораторных изменений и остаточных явлений перенесенного заболевания.

ПРОФИЛАКТИКА

Основные методы доступной профилактики направлены на снижение риска присасывания клеща при посещении парков, лесов и садовых участков и заключаются в следующем:

- необходимо следить, чтобы дети находились дальше от кустарников, по возможности гуляли по середине тропинки и не сидели в высокой траве;
- в случае похода в лес желательно одевать ребенка в однотонную светлую одежду, на которой можно легко обнаружить клеща;
- одежда должна максимально закрывать поверхность тела, рубашка должна быть с манжетами, ее следует заправлять в брюки, брюки — в носки; рекомендуется носить закрытую обувь;
- после посещения леса необходимо внимательно осмотреть одежду, удалить клещей, если они есть, обязательно выстирать и прогладить одежду, чтобы клещей не осталось в ее швах и складках;
- после каждого посещения леса следует внимательно осмотреть все тело ребенка, особенно голову: заушную область и волосистую часть — излюбленные места присасывания клещей на теле детей;

– если клещ обнаружен и еще не присосался, его необходимо срочно удалить. Если он уже присосался, нужно его удалить не раздавливая, иначе в рану может попасть содержимое кишечника, где паразитируют боррелии. Лучше всего обратиться в ближайший медицинский пункт за квалифицированной помощью;

– если с детьми в лесу были домашние животные, их также нужно тщательно осмотреть для предупреждения заноса клещей в дом.

Вопрос о назначении после присасывания клеща короткого курса антибиотиков пока окончательно не решен. Поскольку антибиотики широкого спектра действия оказывают хороший эффект на ранней стадии заболевания, целесообразна превентивная антибиотикотерапия по паразитарно-микробиологическим показаниям.

Постконтактная профилактика КБ в Республике Беларусь согласно «Алгоритму действий медицинских работников при обращении пациента по поводу укуса клеща» от 19.04.2016 г. заключается в назначении профилактической антибактериальной терапии.

В случае **обращения за медицинской помощью в первые 72 часа после укуса** назначаются:

– пациентам младше 8 лет, не имеющим противопоказаний к приему лекарственных средств (амокксициллин, цефуроксима аксетил), — экстренная химиопрофилактика амоксициллином или цефуроксима аксетилом в возрастной дозировке в соответствии с инструкциями по их применению;

– детям старше 8 лет, не имеющим противопоказаний к приему доксициклина, — доксициклин в дозе 0,2 г однократно.

Пациентам, которым назначена экстренная химиопрофилактика, направление на исследование клеща не выдается. В этом случае родственникам пациента разъясняется, что они имеют право самостоятельно обратиться в микробиологическую лабораторию для проведения исследования клеща на платной основе. Сроки доставки клеща на исследование не устанавливаются.

В случае, если у пациента есть противопоказания к приему амоксициллина, цефуроксима аксетила, доксициклина, выдается направление на лабораторное исследование клеща и сообщаются адрес и контактные телефоны ближайшей организации здравоохранения, где можно осуществить исследование. Снятый клещ должен быть немедленно доставлен для лабораторного исследования родственниками пациента. При положительном результате за пациентом устанавливается медицинское наблюдение в амбулаторно-поликлинической организации здравоохранения по месту жительства в течение 6 месяцев с кратностью наблюдения: при первичном обращении, через 1, 3, 6 месяцев.

Всем пациентам, обратившимся за медицинской помощью позднее 72 часов и не принимавшим лекарственные средства после укуса клеща, назначаются:

– контрольные медицинские осмотры в амбулаторно-поликлинической организации здравоохранения по месту жительства через 1, 3, 6 месяцев после первичного обращения. Пациентов следует информировать о незамедлительном обращении за медицинской помощью при возникновении характерных клинических проявлений клещевых инфекций;

– серологическое обследование, но только в случае появления характерных клинических симптомов ранней стадии заболевания (мигрирующие артралгии, головные боли, радикулопатии, парез лицевого нерва и др.).

При появлении МЭ назначать антибактериальную терапию необходимо без подтверждения серологического обследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алгоритм* действий медицинских работников при обращении пациента по поводу укуса клеща : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 19.04.2016 № 338. 21 с.
2. *Балинова, А. А.* Клинико-патогенетическая характеристика иксодового клещевого боррелиоза у детей : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.09 / А. А. Балинова ; Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России. СПб., 2013. 119 с.
3. *Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2015 году»* [Электронный ресурс] / Респ. науч.-практ. центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья. Режим доступа : <http://www.rcherph.by>. Дата доступа : 12.04.2016.
4. *Дмитренко, Д. В.* Клинико-эпидемиологические особенности инфекций, вызываемых иксодовыми клещами / Д. В. Дмитренко // Вестник НГУ. Серия : Биология, клиническая медицина. 2006. Т. 4, вып. 1. С. 65–76.
5. *Довнар-Запольская, О. Н.* Лайм-боррелиоз в клинической практике педиатра на современном этапе / О. Н. Довнар-Запольская, Т. Б. Новикова // Медицинский журнал. 2015. № 3. С. 53–56.
6. *Иксодовые клещевые боррелиозы (обучающий модуль)* / Э. А. Кашуба [и др.] // Инфекционные болезни. 2014. № 4.
7. *Клинико-лабораторная диагностика клещевых микст-инфекций : инструкция по применению № 192-1113* : Утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 27.12.2013 / С. А. Дракина [и др.]. Минск, 2013. 26 с.
8. *Клинический протокол диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях в районных, областных и республиканских организациях здравоохранения Республики Беларусь* : приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 24.08.2012 г. № 961. 138 с.
9. *Конькова-Рейдман, А. Б.* Современные аспекты эпидемиологии инфекций, передающихся иксодовыми клещами / А. Б. Конькова-Рейдман, Л. В. Тер-Багдасарян // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014. Т. 19, № 5. С. 26–31.
10. *Маврутенков, В. В.* Лаймская болезнь у детей : диагностика, терапия и профилактика (III часть) / В. В. Маврутенков // Здоровье ребенка. 2014. № 4 (55). С. 96–101.
11. *Малеев, В. В.* Обзор Европейских рекомендаций по диагностике клещевых бактериальных инфекций / В. В. Малеев // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005. Т. 7, № 2. С. 130–153.
12. *Скрипченко, Н. В.* Диагностика, лечение и профилактика клещевых инфекций у детей / Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова // Журнал инфектологии. 2008. № 7 (31). С. 31–37.
13. *Скрипченко, Н. В.* Клинико-лабораторные особенности иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi* у детей / Н. В. Скрипченко, А. А. Балинова // Журнал инфектологии. 2010. Т. 2, № 2. С. 35–39.
14. *Скрипченко, Н. В.* Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н. В. Скрипченко, А. А. Балинова // Журнал инфектологии. 2012. Т. 4, № 2. С. 5–14.
15. *Соловей, Н. В.* Болезнь Лайма как эндемичное заболевание для Республики Беларусь : вопросы диагностики и рациональной антибиотикотерапии // Н. В. Соловей, В. В. Щерба // Рецепт. 2014. № 2 (94). С. 114–127.
16. *Лайм-боррелиоз : клиническая картина, лабораторная диагностика, терапия* : учеб.-метод. пособие / Н. В. Соловей [и др.]. Минск : БГМУ, 2014. 31 с.
17. *Санитарные нормы и правила «Требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических мероприятий, направленных на профилактику заболе-*

ваний, передаваемых иксодовыми клещами» : постановление М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 07.12.2012 г. № 192. 26 с.

18. *Технология* лечения Лайм-боррелиоза, основанная на применении современных схем антибиотикотерапии : инструкция по применению №043-0506 : Утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26.06.2006 / С. О. Вельгин [и др.]. Минск, 2006. 11 с.

19. *Validate or falsify* : Lessons learned from a microscopy method claimed to be useful for detecting *Borrelia* and *Babesia* organisms in human blood / A. Aase [et al.] // *Infect. Dis. (Lond)*. 2016. N 48 (6). P. 411.

20. *Randomized Trial of Longer-Term Therapy for Symptoms Attributed to Lyme Disease* / Anneleen Berende [et al.] // *N. Engl. J. Med.* 2016. N 374. P. 1209–1220.

21. *Arnež, M.* Borrelial lymphocytoma in children / M. Arnež, E. Ružić-Sabljić // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015. N 26.

22. *Bacterial agents in 248 tick removed from people from 2002 to 2013* / C. Aubry [et al.] // *Ticks Tick Borne Dis.* 2016. // N 7 (3). P. 475–481.

23. *Błaut-Jurkowska, J.* Post-Lyme disease syndrome / J. Błaut-Jurkowska, M. Jurkowski // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2016. N 40 (236). P. 129–133.

24. *Immunohistochemistry and real-time PCR as diagnostic tools for detection of Borrelia burgdorferi sensu lato in ticks collected from humans* / V. T. Briciu [et al.] // *Exp. Appl. Acarol.* 2016. N 69 (1). P. 49–60.

25. *Differences in genotype, clinical features, and inflammatory potential of Borrelia burgdorferi sensu stricto strains from Europe and the United States* / T. Cerar [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* 2016. N 22 (5). P. 818–827.

26. *Diagnostik und Therapie der Lyme-Borreliose : Leitlinien der Deutschen Borreliose-Gesellschaft* [Electronic resours]. Die Deutsche Borreliose-Gesellschaft (DBG), 2016. Mode of access : <http://www.borreliose-gesellschaft.de>. Date of access : 01.02.2016.

27. *Epidemiology of European Lyme Borreliosis* [Electronic resours]. European concerted action on Lyme borreliosis. Mode of access : [http:// http://www.eucalb.com](http://http://www.eucalb.com). Date of access : 05.04.2016.

28. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases* / J. D. Cherry [et al.]. 7-th ed. 2014. P. 1736.

29. *Lyme Disease : Diagnosis and Testing* [Electronic resours] / US Department of Health and Human Services. CDC, 2016. Mode of access : <http://www.cdc.gov>. Date of access : 05.02.2016.

30. *Lyme borreliosis : Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe* / G. Stanek [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.* 2011. Vol. 17, Issue 1. P. 69–79.

31. *Siński, E.* *Borrelia miyamotoi* : A human tick-borne relapsing fever spirochete in Europe and its potential impact on public health / E. Siński, R. Welc-Faleciak, J. Zajkowska // *Adv. Med. Sci.* 2016. N 61 (2). P. 255–260.

32. *Wilhelmsson, P.* Detection of a novel Lyme borreliosis pathogen / P. Wilhelmsson, P. E. Lindgren // *Lancet Infectious Diseases.* 2016. Vol. 16, N 5. P. 511–512.

**Характеристика антигенов *B. burgdorferi sensu lato*, используемых
для диагностики КБ методом иммуноблоттинга (V. Vaehr, 2009)**

Антиген боррелии	АТ к антигену боррелии	Специфичность	Примечание
p14, 18	–	Высокая	Только у <i>B. afzelii</i>
p19	OspE	Неизвестна	–
p21	DbpA (decorin binding protein A)	Высокая	АТ класса IgG чаще всего обнаруживаются при Лайм-артрите и нейроборрелиозе
p22, 23, 24, 25	OspC	Высокая	Важнейший маркер раннего IgM-ответа, известны 13 различных OspC-типов
p26	OspF	Неизвестна	–
p29	OspD	Высокая	–
p31	OspA	Высокая	Известны 7 различных типов OspA
p34	OspB (outer surface protein B)	Высокая	Появляются первыми после инфицирования
p39	Borrelia membrane protein A (BMPA)	Высокая	Определяется на ранней стадии
p41	Flagellin protein	Неспецифичен	Перекрестная реакция с другими спирохетами
p43	–	Высокая	Определяется преимущественно в поздней стадии
p58	–	Высокая	–
p60	Hsp6	Неспецифичен	Определяется при других инфекциях
p66	Hs	Неспецифичен	Определяется очень часто при бактериальных инфекциях
p75	Hsp (heat shock protein)	Неспецифичен	–
p83, 100	–	Высокая	Появляются АТ через 6–12 недель после инфицирования, могут сохраняться до поздней стадии
VlsE (30)	Variable major protein (VMP) like sequence expressed	Высокая	Самые ранние АТ класса IgG. Сохраняются до поздней стадии

Лабораторная диагностика различных стадий КБ

Стадия КБ	Лабораторные исследования
Укус клеща (с кольцевидной эритемой или без нее)	<p><i>Серодиагностика</i> показана:</p> <ul style="list-style-type: none"> – при укусе в эндемичной зоне; – при определении «базовых» АТ; – для документации сероконверсии. <p><i>Дополнительные исследования (необязательные)</i> необходимы:</p> <ul style="list-style-type: none"> – при обнаружении боррелии в клеще; – если результат положительный (серологический тест для определения «базовых» АТ)
Ранняя локализованная стадия (с кольцевидной эритемой или без нее)	<p><i>Серологические исследования</i> (при наличии МЭ обязательно):</p> <ul style="list-style-type: none"> – ИФА; – ИБ; – исследование ликвора при наличии неврологических симптомов
Поздняя стадия	<p><i>Серологические исследования:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – ИФА; – ИБ; <p><i>Дополнительные исследования (необязательные):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – ПЦР
Острый нейроборрелиоз, хронический энцефаломиелит, тяжелый полиневрит, менингоградикулит	<p><i>Ликвородиагностика</i> (плеоцитоз > 50 клеток в мкл, белок повышен):</p> <ul style="list-style-type: none"> – выявление АТ в ликворе методом ИФА; – ИФА, ИБ

Примечание:

1. После укуса клеща или на ранней стадии необходима повторная серодиагностика методом ИФА независимо от первоначального уровня АТ в крови через 6 недель.

2. ПЦР обязательна при исследовании биоптата кожи или синовиальной жидкости.

Клинико-диагностические критерии КБ

Клиническая форма	Клинические проявления	Основная лабораторная диагностика	Дополнительная лабораторная диагностика
МЭ	Гиперемированное пятно (более 5 см в диаметре), может быть синюшного цвета*, с просветлением в центре (МЭ) или без него	Нет	Обнаружение <i>V. burgdorferi</i> sensu lato в культуре и/или методом ПЦР при гистологическом исследовании биоптата кожи
Боррелиозная лимфоцитоза	Безболезненный синюшно-красный узелок или бляшка, как правило, на мочке уха, ушной раковине, соске или мошонке	Положительный тест или сероконверсия**. Гистологическое исследование в неясных случаях	Обнаружение <i>V. burgdorferi</i> sensu lato бактериологическим методом и/или методом ПЦР при гистологическом исследовании биоптата кожи, появляется после МЭ или одновременно с ней
Хронический атрофический акродерматит	Длительно существующие красные или синюшно-красные очаги, как правило, на разгибательных поверхностях конечностей. В последующем очаги становятся атрофическими. Возможно уплотнение кожи и фиброзные узелки в области костных выступов	Высокий уровень специфических АТ класса IgG в сыворотке крови	Обнаружение <i>V. burgdorferi</i> sensu lato бактериологическим методом и/или методом ПЦР при гистологическом исследовании биоптата кожи
Нейроборрелиоз	У взрослых: чаще в виде менингоградикулита, менингита; редко — энцефалита и миелита; очень редко — церебрального васкулита. У детей: менингит и паралич лицевого нерва	Плеоцитоз и обнаружение специфических АТ в ликворе***	Обнаружение <i>V. burgdorferi</i> sensu lato бактериологическим методом и/или методом ПЦР в ликворе. Положительные специфические АТ классов IgM и/или IgG и/или IgA в сыворотке крови. Появляется после МЭ или одновременно с ней
Боррелиозный артрит	Клинические признаки артрита одного или нескольких суставов (необходимо исключить другую этиологию артрита)	Высокий уровень специфических АТ класса IgG в сыворотке крови	Обнаружение <i>V. burgdorferi</i> sensu lato бактериологическим методом и/или методом ПЦР синовиальной жидкости и/или ткани

Клиническая форма	Клинические проявления	Основная лабораторная диагностика	Дополнительная лабораторная диагностика
Боррелиозный кардит (редко)	Острое начало в виде атриовентрикулярной блокады (I–III), редко — миокардита или панкардита (необходимо исключить другую этиологию)	Специфические АТ в сыворотке крови	Обнаружение <i>B. burgdorferi sensu lato</i> бактериологическим методом и/или методом ПЦР в биопсии эндомиокарда. Появляется после МЭ и/или неврологических расстройств или одновременно с ними
Офтальмоборрелиоз (редко)	Конъюнктивит, увеит, пиллит, эписклерит, кератит	Специфические АТ в сыворотке крови	Появляется после других проявлений КБ или одновременно с ними. Обнаружение <i>B. burgdorferi sensu lato</i> бактериологическим методом и/или методом ПЦР во внутриглазной жидкости

* Если меньше 5 см в диаметре — укус клеща в анамнезе, появляется после укуса клеща через 2 и более дней с центробежным ростом.

** Повышение титра специфических АТ в сыворотке изначально или в парных сыворотках. Уровень АТ повышается при прогрессировании инфекции или может снижаться при элиминации возбудителя. Исследования проводятся несколько раз в течение как минимум трех месяцев, при этом наблюдается повышение титра АТ класса IgG. Обязательно обследование пациента сразу после укуса клеща для подтверждения динамики титра АТ в последующем.

*** На ранних стадиях заболевания АТ в ликворе могут отсутствовать.

**Методы лабораторной диагностики клещевых инфекций
и интерпретация результатов**

Нозология	Метод исследования	Показания	Трактовка результатов
КЭ	ИФА с определением IgM и IgG	Наличие лихорадки, головной боли, тошноты. Присасывание клеща или употребление козьего молока в эндемичных по КЭ районах и наличие клинических признаков КЭ	Наличие АТ класса IgM и/или IgG подтверждает диагноз КЭ; отсутствие АТ в первые 2 недели полностью не исключает диагноз (в этом случае рекомендуется исследование парных сывороток)
	ПЦР с обратной транскрипцией — выявление РНК возбудителя	Клинико-эпидемиологические признаки, указывающие на КЭ (для уточнения диагноза и в случаях получения отрицательных результатов ИФА)	Обнаружение РНК возбудителя является доказательством КЭ. Однако отрицательный результат не исключает диагноз КЭ (вследствие кратковременной бактериемии и невысокой концентрации вируса в ликворе)
Лайм-боррелиоз	ИФА или РНИФ с определением IgM	Наличие лихорадки, головной боли, тошноты, эритемы. Присасывание клеща в эндемичных по Лайм-боррелиозу районах и наличие клинических признаков	Наличие АТ класса IgM на 2–4-й неделе подтверждает диагноз болезни Лайма; отсутствие АТ в первые 2–4 недели полностью не исключает диагноз. В этом случае рекомендуется РНИФ (парные сыворотки) на IgM и IgG, ИБ
	ПЦР или ПЦР с обратной транскрипцией — выявление ДНК возбудителя	Клинико-эпидемиологические признаки, указывающие на болезнь Лайма (для уточнения диагноза и в случаях получения отрицательных результатов ИФА или РНИФ)	Обнаружение ДНК возбудителя является доказательством болезни Лайма. Отрицательный результат не исключает наличия патогена

Антибактериальная терапия КБ

Стадия	Антибиотик	Доза, кратность введения	Примечание
Локализованная стадия (МЭ)	Доксициклин	400 мг/сут (дети старше 9 лет)	Длительность терапии зависит от тяжести течения, но не менее 4 недель. Если размеры МЭ не уменьшаются в течение двух недель, показана смена антибиотика
	Азитромицин	500 мг ежедневно в течение 3–4 дней в неделю	
	Амоксициллин (дети до 9 лет, беременные)	3000–6000 мг/сут	
	Цефуроксима аксетил	По 500 мг 2 раза в день	
	Кларитромицин	500–1000 мг/сут	
Ранняя и поздняя диссеминированная стадия	Цефтриаксон*	2 г ежедневно	Длительность терапии зависит от клинического течения КБ. При отсутствии эффекта от проводимой терапии показана смена антибиотика, но не ранее чем через 4 недели
	Цефотаксим*	4 г в 2–3 введения в сутки	
	Миноциклин	200 мг/сут	
Стадия поздней диссеминации (альтернативная схема)	Бициллин-3	1 200 000 Ед дважды в неделю	–
	Метронидазол	400–1200 мг/сут, можно внутривенно, 6–7 дней, максимум 10 дней	В редких случаях по показаниям курс можно повторить

* Цефалоспорины III поколения после курса непрерывного введения в течение 7 дней можно вводить в течение 3–4 дней в неделю.

Антибактериальная терапия Лайм-боррелиоза

Стадия Лайм-боррелиоза	Основная схема терапии*	Альтернативная схема терапии*
МЭ	Доксициклин 10–21 день внутрь или амоксициллин 10–21 день внутрь	Цефуросима аксетил** 10–21 день внутрь
Ранняя диссеминированная стадия		
Множественная МЭ	Доксициклин 21–28 дней внутрь или амоксициллин 21–28 дней внутрь	Цефтриаксон 14 дней внутри- венно, или цефотаксим 14 дней внутривенно, или цефуросима аксетил** 21–28 дней внутрь
Паралич Белла (ли- цевого нерва)	Доксициклин 21–28 дней внутрь или амоксициллин 21–28 дней внутрь	Цефтриаксон 14–28 дней внут- ривенно, или цефотаксим 14–28 дней внутривенно, или доксициклин 28 дней внутрь
Синдром Баннварта (менингит, паралич лицевого нерва, по- линейропатия)	Цефтриаксон 14–28 дней внутривенно или цефотак- сим 14–28 дней внутривенно	Доксициклин 28 дней внутрь
Лайм-кардит	Амоксициллин 21 день внутрь, или доксициклин 21 день внутрь, или цефотаксим 14 дней внутривенно	–
Поздняя диссеминированная стадия		
Лайм-артрит	Амоксициллин 28 дней внутрь или доксициклин 28 дней внутрь	Цефтриаксон 14–28 дней внут- ривенно или цефотаксим 14–28 дней внутривенно
Нейроборрелиоз	Цефтриаксон 14–28 дней внутривенно или цефотак- сим 14–28 дней внутривенно	Доксициклин 28 дней внутрь
Сероконверсия (асимптоматическая или с проявлениями генерализации ин- фекции)	Доксициклин 21–28 дней внутрь или амоксициллин 21–28 дней внутрь	Цефуросима аксетил** 21–28 дней внутрь

* Дозы антибиотиков:

- доксициклин внутрь — 2–4 мг/кг/сут в 2 приема, максимально — 100 мг 2 ра-
за в день;
- амоксициллин внутрь — 40–50 мг/кг/сут в 3 приема, максимально — 2 г/сут;
- цефуросима аксетил внутрь — 30 мг/кг/сут в 2 приема, максимально —
500 мг/сут;
- цефтриаксон внутривенно — 100 мг/кг/сут в одно введение, максимально —
2 г/сут;
- цефотаксим внутривенно — 180 мг/кг/сут в 3 введения, максимально —
2 г/сут.

** Цефуросима аксетил назначается детям старше 12 лет.

Антибактериальные препараты для лечения КБ

Антибиотик	Внутриклеточная активность	Проникает через ГЭБ	Активность в отношении L-форм	Период полувыведения из плазмы крови
Бета-лактамы				
Цефтриаксон	–	(+)*	–	8 часов
Цефотаксим	–	(+)*	–	1 час
Цефуросима аксетил	–	–	–	1 час
Бициллин-3,5	–	+	–	3 дня
Амоксициллин	–	–	–	1 час
Тетрациклины и глициклины				
Доксициклин	+	14 %	–	15 часов
Миноциклин	+	40 %	–	15 часов
Макролиды**				
Кларитромицин	+	5 %	–	4 часа
Азитромицин	+	–	–	Период полувыведения из тканей — 68 часов
Нитроимидазолы				
Метронидазол	+	+	+	7 часов
Другие препараты				
Гидрохлорохин	+	+	+	Период полувыведения из тканей — 30–60 дней

* Бета-лактамы плохо проникают через ГЭБ, однако достигают максимальной терапевтической концентрации в ликворе при минимальной ингибирующей концентрации.

** Нельзя применять макролиды при увеличении интервала QT более 440 миллисекунд при частоте сердечных сокращений 60–100 ударов в минуту.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	4
Введение.....	4
Исторические данные	5
Определение понятия.....	6
Эпидемиология.....	6
Этиология.....	10
Патогенез.....	12
Патоморфология.....	15
Классификация. Клиническая картина	16
Особенности течения у детей.....	38
Врожденный боррелиоз	39
Диагностика	39
Дифференциальная диагностика	46
Лечение.....	54
Диспансерное наблюдение	60
Профилактика	60
Литература	62
Приложение 1	65
Приложение 2	66
Приложение 3	67
Приложение 4	69
Приложение 5	70
Приложение 6	70
Приложение 7	72