



УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»

Кафедра инфекционных болезней

# Клещевые нейроинфекции в Республике Беларусь

ассистент кафедры инфекционных  
болезней БГМУ, к.м.н. Н.В.Соловей  
врач клинической лабораторной диагностики  
УЗ «ГКИБ» г. Минска Л.А.Анисько

Витебск

22.05.2015

# Потенциальные возбудители клещевых инфекций в РБ

- B.burgdorferi sensu lato
- Tick-borne encephalitis virus
- Borrelia miyamotoi
- Anaplasma phagocytophilum
- Rickettsia slovaca
- Rickettsia helvetica
- Ehrlichia chaffeensis
- .....



Способны вызывать  
поражения нервной  
системы

## Этиология расшифрованных асептических (серозных) менингитов в УЗ ГКИБ г. Минска (2013-2014 г.г.)

1. Вирус клещевого энцефалита – 46,8%

2. *B.burgdorferi* s.l. – 22,6%

**2/3 серозных  
менингитов**

3. Вирус простого герпеса 2 ти

4. Энтеровирусы – 6,5%

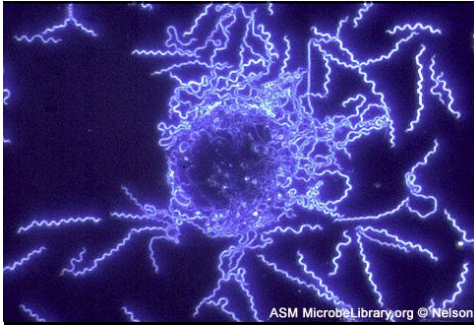
5. *Varicella zoster virus* – 6,5%

6. Другие возбудители (аденовирус, *M.pneumoniae*, ВЭБ, ЦМВ и т.д.) – 11,1%



# Эпидемиологический анамнез?

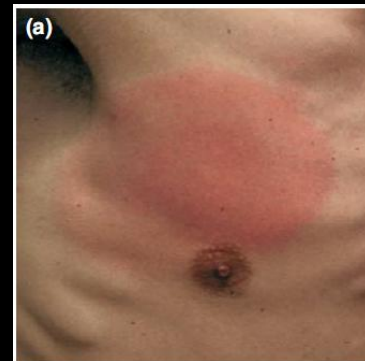
- **59% пациентов** с лабораторно верифицированными клещевыми инфекциями в УЗ «ГКИБ» г. Минска в 2012-2014 г.г. **не указывали на присасывание клещей** в границах потенциального инкубационного периода
- важны **косвенные эпидемиологические предпосылки**:
  - работа на приусадебных участках
  - посещение лесов и лесопарков
  - пребывание на природе в зонах с высокой распространенностью клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита
  - профессиональная деятельность на открытом воздухе и т.д.



# Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма, Лайм- боррелиоз)



- трансмиссивное заболевание (присасывание иксодовых клещей)
- возбудитель - *Borrelia burgdorferi sensu lato*
- стадийность течения
- преимущественное поражения кожи, суставов, сердца и **нервной системы**



# Типичные проявления нейроборрелиоза

|                                                   |                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ранний<br/>нейроборрелиоз</b><br>(стадия II)   | Изолированный неврит черепных нервов (чаще n.facialis)<br>Асептический менингит<br>Радикулоневрит (-патия)<br>Менингоррадикулоневрит (синдром Банварта) |
| <b>Поздний<br/>нейроборрелиоз</b><br>(стадия III) | Рассеянный энцефаломиелит<br>Лайм-энцефалопатия                                                                                                         |

# Парез лицевого нерва и синдром Банварта (менингоградикулоневрит)



# Особенности асептического менингита при раннем нейроборрелиозе

- **флюктуирующая менингеальная симптоматика**  
(периодические умеренно выраженные головные боли без лихорадки, тошноты и рвоты)
- **нечетко выраженные или вовсе отсутствующие объективные менингеальные знаки**
- изменения в ликворе: лимфоцитарный плеоцитоз, умеренно повышенный белок и нормальная глюкоза
- всегда положительные серологические реакции
- наличие специфических интратекальных (в ликворе) АТ к *B.burgdorferi*
- редко — положительная ПЦР (низкая чувствительность)

# Что может предсказать боррелиозную этиологию серозного менингита?

- ретроспективное когортное исследование 423 детей с серозным менингитом
- 117 – с менингитом боррелиозной этиологии, 306 – с асептическим менингитом другой этиологии
- многофакторный анализ и создание прогностической модели, позволяющей исключить боррелиозную этиологию серозного менингита

## Правило трех семерок:

1. Длительность головной боли до момента обращения за медицинской помощью менее 7 дней
2. Процент лимфоцитов в ликворе менее 70%
3. Отсутствие пареза (паралича) 7-ого или любого другого черепного нерва

Позволило исключить боррелиозный менингит у

**96% пациентов**

# Боррелиозная радикулопатия

- мигрирующие выраженные жгучие боли в межлопаточной области спины, часто иррадиирующие в верхние или нижние конечности, область груди или живота
- могут имитировать корешковые боли другого генеза, плексопатии или миофасциальные боли
- боли более выражены в ночное время, чаще встречаются у лиц пожилого возраста
- иногда сопровождаются наличием мигрирующих фрагментарных участков гипер- или дизестезии
- при отсутствии других клинических проявлений КБ важен эпиданамнез (факт присасывания клеща или пребывания в высокоэндемичной по КБ области)

# Изменения ликвора у взрослых пациентов с ранним нейроборрелиозом

- 118 пациентов с острым НБ, 3 группы (полирадикулоневрит; изолированный парез лицевого нерва; изолированный менингит)
- у 100% - лимфоплейоцитоз
- только у 15,3% - лихорадка и ригидность затылочных мышц

**Table 1** Comparison of laboratory parameters between patients with polyradiculoneuritis (group 1), facial palsy (group 2), and patients with a meningitic course of LNB (group 3)

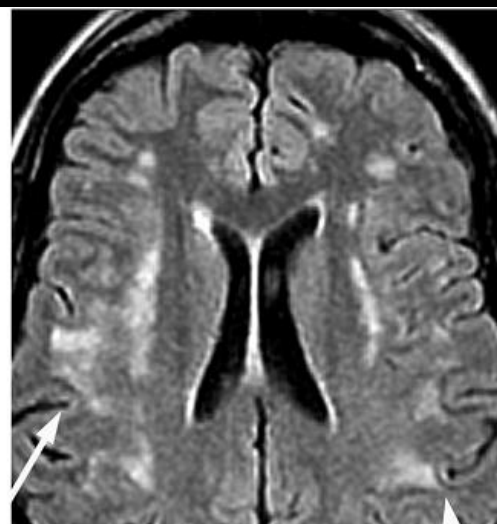
| Parameter                             | Polyradiculoneuritis ( <i>n</i> = 53)<br>age (54.8 ± 15.2) | Facial palsy ( <i>n</i> = 47)<br>age (45.9 ± 18.5) | Meningitic course ( <i>n</i> = 18)<br>age (34.6 ± 11.2) | <i>P</i> |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------|
| CSF leukocytes [ $\mu\text{l}^{-1}$ ] | 171.5 (54.5; 354)                                          | 210.5 (90.3; 411.8)                                | 345.5 (100.8; 543.3)                                    | 0.12     |
| CSF protein [mg/l]                    | 1,339 (779; 2,087)                                         | 1,372 (887; 2,003)                                 | 942 (553.0; 1,543)                                      | 0.16     |
| $Q_{\text{Albumin}} \times 10^{-3}$   | 19.8 (9.8; 31.7)                                           | 21.0 (12.0; 28.4)                                  | 12.6 (8.1; 23.3)                                        | 0.23     |
| CSF lactate [mmol/l]                  | 2.0 (1.7; 2.6)                                             | 2.0 (1.7; 2.6)                                     | 2.4 (1.8; 2.9)                                          | 0.56     |

Descriptive values are median and interquartile range ( $Q_{25}$  and  $Q_{75}$ ). After using the D'Agostino–Pearson normality test, the Kruskal–Wallis test was used for statistical comparisons of not normally distributed data (cell count, protein level, and  $Q_{\text{Albumin}}$ ). ANOVA was used for statistic analysis of normally distributed data (lactate concentration). Between the groups, we could not find any significant differences

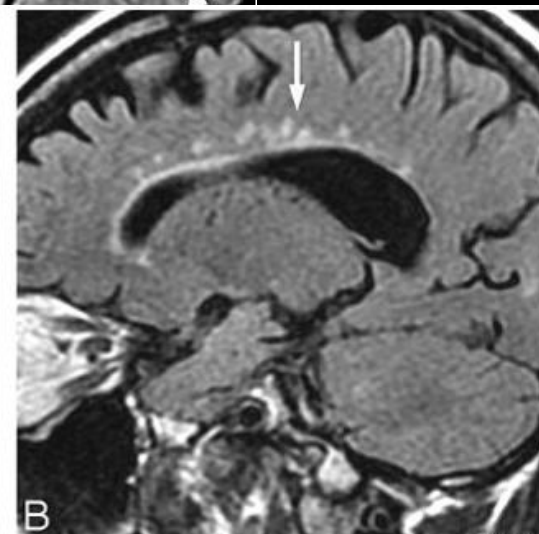
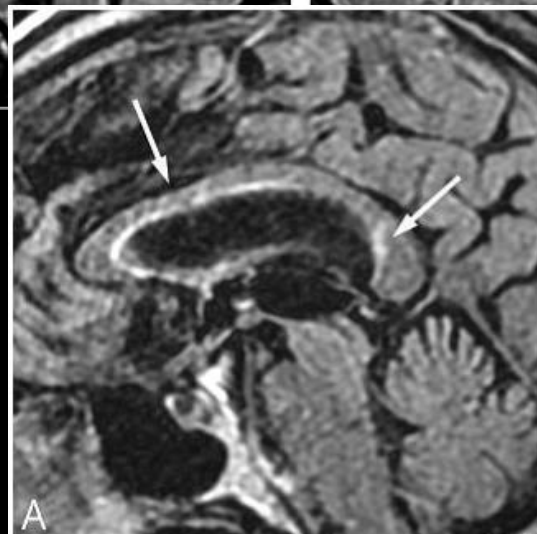
## Поздний нейроборрелиоз: рассеянный энцефаломиелит

- встречается относительно редко (в сравнении с другими клиническими формами ЛБ)
- клинические проявления:
  - спастический парапарез
  - краниальные нейропатии (чаще VII-VIII черепные нервы)
  - когнитивные нарушения
- объективные изменения на МРТ ГМ – у  $\frac{1}{4}$
- не характерно поражение спинного мозга
- всегда имеются:
  - объективные изменения в ликворе (невысокий плейоцитоз, умеренное повышение белка)
  - положительные серологические реакции (IgG+)
  - продукция специфических интратекальных АТ
- ПЦР ликвора – низкая чувствительность (<20%)

# Проблема дифференциальной диагностики между рассеянным энцефаломиелитом – проявлением позднего нейроборрелиоза и рассеянным склерозом



Нет интратекальных  
АТ – остается  
диагностика ex  
juvantibus



# Поздний нейроборрелиоз: подострая Лайм-энцефалопатия

- постепенно прогрессирующие интеллектуально-мнестические расстройства, астенизация, раздражительность или депрессия, нарушения поведения
- объективные неврологические отклонения, как правило, отсутствуют, редко - рассеянная органическая микросимптоматика
- нет изменений на МРТ головного мозга
- всегда положительные серологические реакции
- патологические изменения в ЦСЖ чаще отсутствуют, иногда слегка повышен белок
- вероятно, сопутствующее проявление других ассоциированных с ЛБ поражений, протекающих субклинически
- механизм до конца неясен (дисбаланс цитокинов? гормонов? электролитов? нейромедиаторов? ЦНС)

# Необычные и редкие проявления нейроборрелиоза

- При синдроме Банварта:

- Парезы других ЧМН (VI>V>III>VIII)
- Паралич диафрагмы
- Острая задержка мочи / обстипация
- Комплексный региональный болевой синдром (КРБС)

- Поражения периферической НС:

- Ассиметричная нейропатия, ассоциированная с ХАА
- Дистальная симметричная нейропатия без ХАА (?)

- Редкие или необычные поражения ЦНС:

- Острый поперечный миелит
- Васкулит ЦНС и ОНМК
- Ретробульбарный неврит
- Pseudotumor cerebri (симптомы ↑ ВЧД без признаков объемного образования головного мозга и гидроцефалии)
- Синдром вторичной гидроцефалии с нормальным ВЧД-деменции
- Психиатрические синдромы
- Синдромы, имитирующие болезнь моторного нейрона
- Экстрапирамидные синдромы
- Опсоклонус-миоклонус синдром

## Возможности диагностики нейроборрелиоза

- **бактериологический метод** (среда BSK II) – трудоемкий, наилучшие результаты – биоптат и синовиальная жидкость, очень редко ликвор
- **серологические методы** (РНИФ – основной используемый метод, диагностический титр 1:64 и >), ИФА, иммуноблотт; **определение интратекальных антител в ликворе**
- **молекулярно-генетические (ПЦР):** преимущественно синовиальная жидкость при Лайм-артрите (чувствительность 80%)
- **диагностика «ex juvantibus»** (вынужденная мера)

EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

## EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis

Å. Mygland<sup>a,b,c</sup>, U. Ljøstad<sup>a</sup>, V. Fingerle<sup>d</sup>, T. Rupprecht<sup>e</sup>, E. Schmutzhard<sup>f</sup> and I. Steiner<sup>g</sup>

<sup>a</sup>Department of Neurology; <sup>b</sup>Department of Rehabilitation, Sørlandet Sykehus, Kristiansand; <sup>c</sup>Department of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway; <sup>d</sup>Bavarian Health and Food Safety Authority, Oberschleißheim; <sup>e</sup>Department of Neurology, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany; <sup>f</sup>Department of Neurology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; and <sup>g</sup>Neurological Sciences Unit, Hadassah University Hospital, Mount Scopus, Jerusalem, Israel

**Подтвержденный нейроборрелиоз – наличие всех трех критериев:**

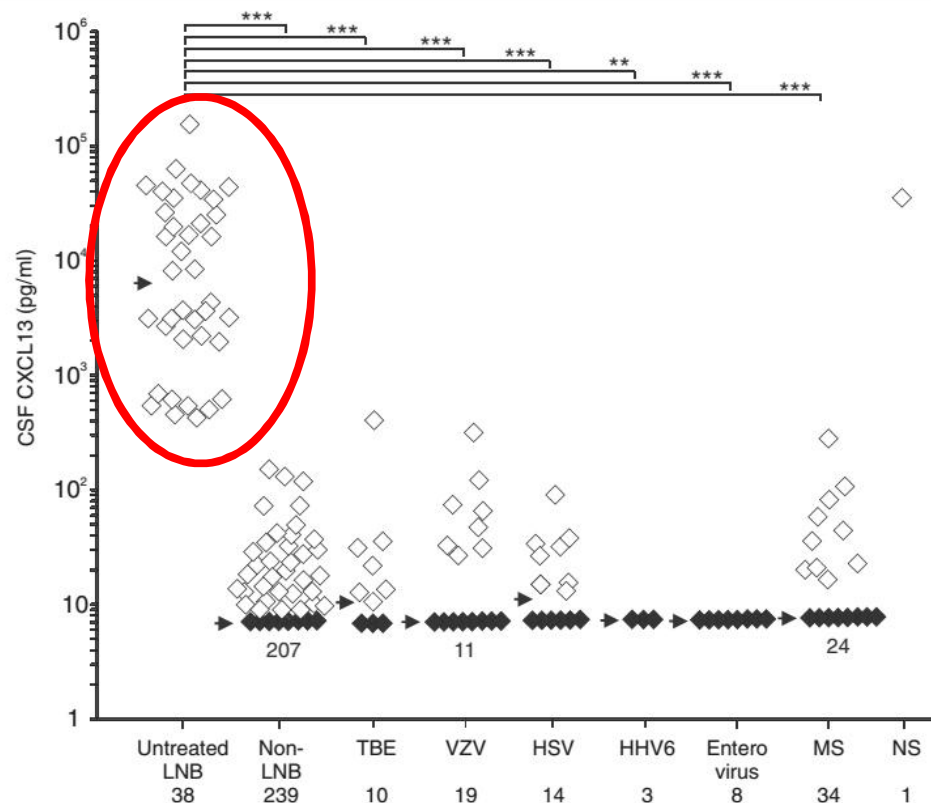
- 1) Неврологическая симптоматика, предполагающая НБ, при исключении ее других явных причин
- 2) Плейоцитоз цереброспинальной жидкости
- 3) **Продукция интратекальных АТ к *B.burgorferi***

Для позднего НБ с полинейропатией критерии: 1) периферическая нейропатия 2) наличие хронического атрофического акродерматита 3) наличие специфических сывороточных АТ к возбудителю

# CXCL13 and neopterin concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other diseases that cause neuroinflammation

Hytönen *et al. Journal of Neuroinflammation* 2014, **11**:103  
<http://www.jneuroinflammation.com/content/11/1/103>

Jukka Hytönen<sup>1\*</sup>, Elisa Kortela<sup>2</sup>, Matti Waris<sup>3</sup>, Juha Puustinen<sup>4,5</sup>, Jemiina Salo<sup>1</sup> and Jarmo Oksa<sup>6,7</sup>



**Figure 2 CXCL13 concentrations in the LNB and comparison CSF samples.** Black diamonds indicate CSF samples with concentrations below the lowest standards of the assay (<7.8 pg/ml). If more than eight samples were below the lowest standard, the figure below the black diamonds indicates the number of such samples. The arrow indicates the median concentration. Kruskal-Wallis test followed by single pairwise comparisons with the Mann-Whitney *U* test and Bonferroni corrections were used for statistical analysis. \*\**P* < 0.01; \*\*\**P* < 0.001.

CXCL13 – хемокин, концентрация которого в ЦСЖ при нейроборрелиозе значительно выше, чем при других, отличных от нейроборрелиоза, состояний

Cut-off 415 пг/мл обладало чувствительностью 100% и специфичностью 99,7% для диагностики нейроборрелиоза

Уровень CXCL13 значительно снижался после лечения нейроборрелиоза

# Этиотропная терапия нейроборрелиоза

- Ранний нейроборрелиоз

Изолированный парез лицевого нерва:

**ДОКСИЦИКЛИН** 200 мг X 2 раза в день 3 дня,  
затем 100 мг X 2 раза в день 18 дней (общий  
курс 21 день)

Другие проявления: **цефтриаксон** 1,0 г X 2  
раза в день ВНУТРИВЕННО 14-28 дней

- Поздний нейроборрелиоз

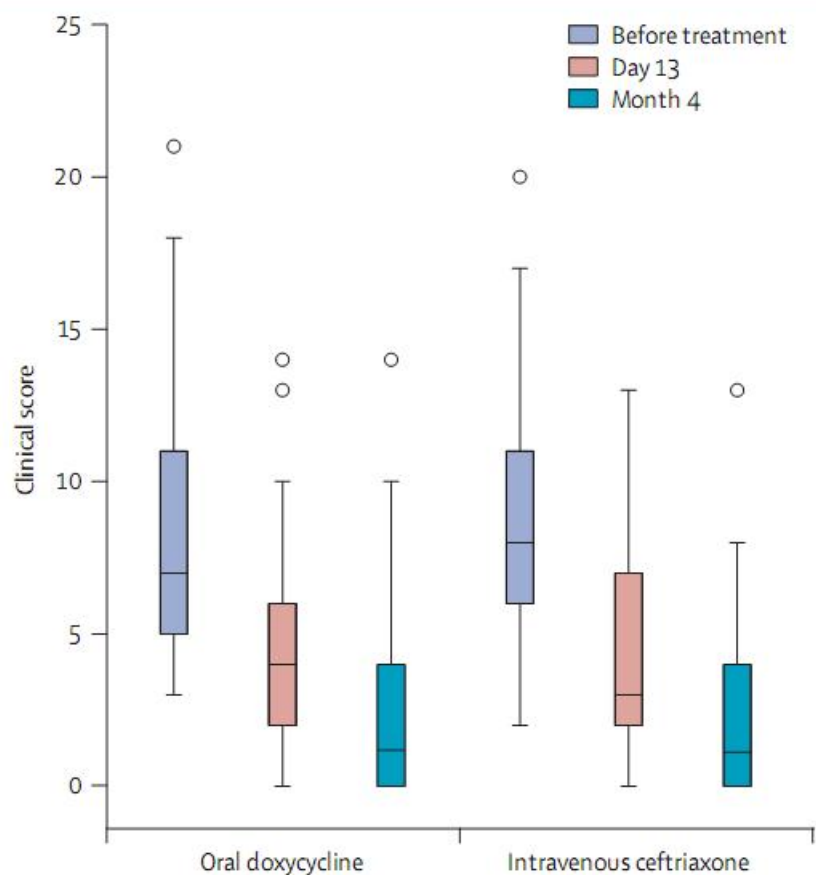
**Цефтриаксон** 1,0 г X 2 раза в день  
ВНУТРИВЕННО 28 дней



## Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial

Unn Ljøstad, Eirik Skogvoll, Randi Eikeland, Rune Midgard, Tone Skarpaas, Åse Berg, Åse Mygland

Lancet Neurol 2008; 7: 690–95



- 102 пациента с подтвержденным НБ
- 2 группы лечения: доксициклин 200 мг/сут (54 пациента) vs цефтриаксон 2 г/сут (48 пациентов)
- частота клинического выздоровления, нормализации показателей ликвора и побочные эффекты терапии статистически значимо не отличались в двух группах
- доксициклин так же эффективен, как и цефтриаксон для лечения европейских пациентов с НБ

## Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension

D. Bremell<sup>a</sup> and L. Dotevall<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Infectious Diseases, Institute of Biomedicine, Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Göteborg; and

<sup>b</sup>Department of Communicable Disease Control, Västra Götaland Region, Göteborg, Sweden

- Швеция, 1990-2012 г.г.
- 141 пациент с нейроборрелиозом (26 – поражение центральной, 115 – поражение периферической НС)
- всем пациентам назначался пероральный доксициклин
- медиана дозы доксициклина 400 мг/сутки (200-400 мг/сутки), медиана длительности терапии 10 дней (10-21 дня)
- ЛП – всем пациентам до начала лечения и по окончании терапии (цитоз – суррогатный маркер исхода терапии)
- плейоцитоз в ЦСЖ и клинические исходы в группе пациентов с поражением ЦНС не отличались от группы пациентов с поражением только ПНС
- доксициклин эффективен для лечения нейроборрелиоза независимо от степени выраженности исходной клинической симптоматики

## Контроль эффективности терапии

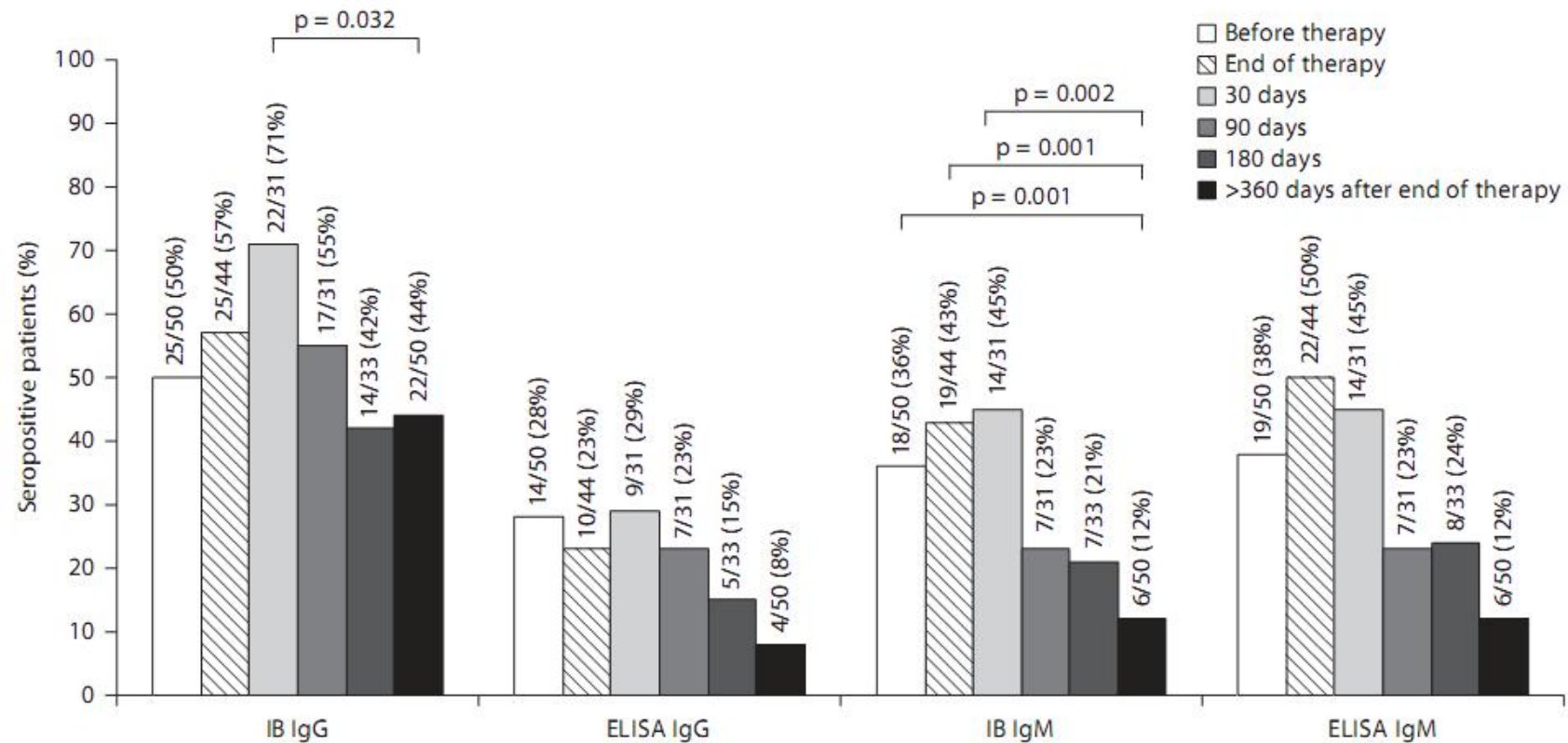
- прежде всего - **клиническая** оценка состояния пациента после **адекватного курса этиотропной терапии**
- **серологическое тестирование не является показателем эффективности терапии и не должно проводиться (!!!) после адекватного курса АБТ** – персистенция IgM и IgG может сохраняться годами даже у успешно леченных пациентов

Hansen K. et al. Brain 1992; 115:399

Wormser G. et al. Clin Infect Dis 2006; 43:1089

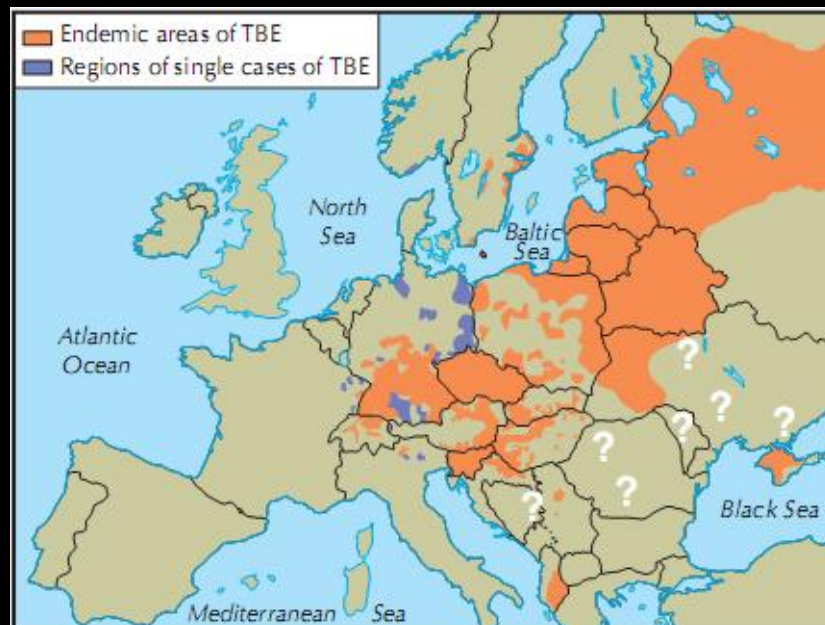
Stanek G. et al. Clin Microbiol Infect 2011; 17:69

# Длительное сохранение персистенции специфических IgM и IgG у пациентов с мигрирующей эритемой после лечения



**Результаты ИФА и иммуноблота не могут быть критерием эффективности проведенной терапии ЛБ**

# Клещевой энцефалит

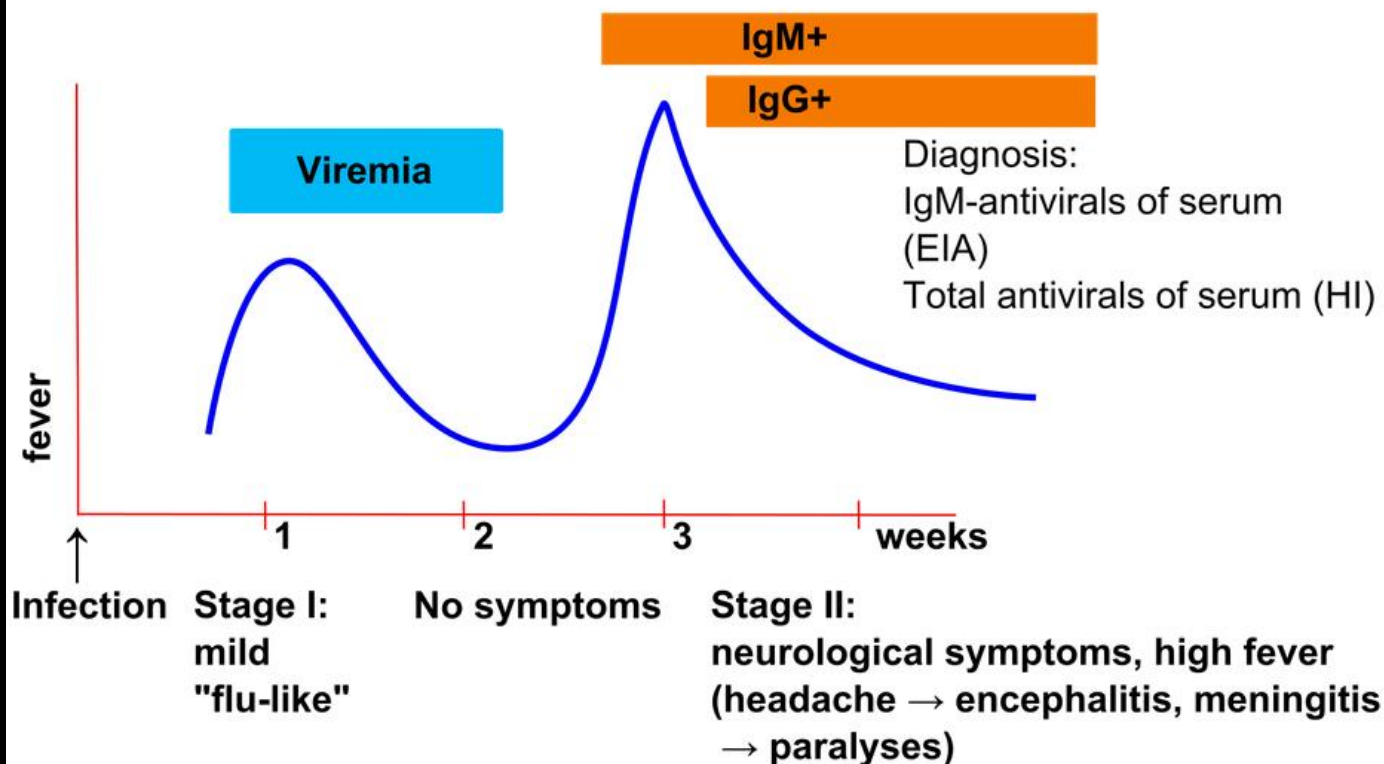


- 3 субтипа вируса:
  - Центрально-Европейский (Западный) субтип
  - Сибирский субтип
  - Российский летне-весенний (Дальневосточный) субтип
- сезонность – ранняя весна – поздняя осень
- ряд неблагоприятных районов (в Минской области – Узденский, Пуховичский, Червенский, Дзержинский)

## Клещевой энцефалит: клинические особенности

в большинстве случаев, **двухволновое течение заболевания** (1-ая волна – субфебрильная лихорадка, умеренная интоксикация, иногда легкий катаральный синдром, затем – период афебрилитета, затем – 2-ая волна с поражением ЦНС)

### TBE: symptoms and diagnosis



# Клещевой энцефалит: клинические формы

- ✓ лихорадочная
- ✓ менингеальная (наиболее распространенная)
- ✓ менингоэнцефалитическая
- ✓ полиомиелитическая (!!!)
- ✓ полирадикулоневритическая

Для РБ характерны лихорадочная, менингеальная, менингоэнцефалитическая формы КЭ и западный субтип вируса?

- 2013 г., ГКИБ г. Минска
- Пациент К., 30 лет, диагноз: Клещевой энцефалит, **полиомиелоэнцефалитическая форма**, тяжелое течение:
  - периодические выезды в Литву (водитель)
  - госпитализация в ГКИБ 35 дней + 30 дней – реабилитации в неврологическом отделении
  - исход: выраженный парез левой руки без существенного улучшения на фоне проводимой терапии
- Пациент Е., 52 года, диагноз: Клещевой энцефалит, **полиомиелоэнцефалитическая форма**, тяжелое течение:
  - выезды за пределы РБ в текущий год отсутствовали, неоднократные присасывания клещей в разных районах Республики
  - госпитализация в БСПМ, перевод в ГКИБ, затем – реабилитация в неврологическом отделении (общая длительность – 65 дней)
  - исход: проксимальный глубокий верхний парепарез без существенного улучшения на фоне проводимой терапии

# *B.miyamotoi*

- первые случаи (n=46) описаны в 2011 в России
- пораженность *I.persulcatus* в России 1-16%
- вирусоподобное заболевание, лето-поздняя осень
- лихорадка выше 39,0 °С, общая слабость, головная боль (почти у всех пациентов)
- ± миалгии (59%), озноб (35%), артралгии (28%), тошнота (30%), рвота (7%)
- в 11% - рецидив лихорадки (с безрецидивным интервалом от 2 до 14 дней)
- в 9% - мигрирующая эритема (коинфекция ? – подтверждена *B.burdorferi* s.l. IgM+)
- диагностика – ПЦР, в ближайшей перспективе - серология
- лечение – доксициклин 14 дней

# Первый верифицированный клинический случай *V.miyamotoi* в РБ (июнь 2014 г.)

- Женщина, 29 лет
- Лихорадка до 39,0 °С, головная боль, не купируемая анальгетиками, слабость, миалгии, артралгии > 7 дней; объективно – сомнительные менингеальные знаки
- За 9 дней до появления первых симптомов – выезд на озеро, присасывание 3 клещей
- Амбулаторно – терапия доксициклином 4 дня и цефтриаксоном 5 дней
- ЛП на момент госпитализации: цитоз –  $674 \times 10^6/\text{л}$ , нейтрофилы – 22%, лимфоциты – 78%, белок – 0,25 г/л, глюкоза 3,2 ммоль/л
- ОАК – лейкоциты  $11,9 \times 10^9/\text{л}$ , других изменений в ОАК и БАК – нет
- Отрицательные серологические (в том числе в парных сыворотках) и ПЦР исследования на ЛБ, КЭ, анаплазмоз, эрлихиоз
- Патогенетическая и симптоматическая терапия без дополнительной этиотропной
- Контрольная ЛП через 14 дней: цитоз –  $56 \times 10^6/\text{л}$ , лимфоциты –  $52 \times 10^6/\text{л}$ , нейтрофилы –  $4 \times 10^6/\text{л}$ , белок – 0,15 г/л
- Ретроспективная ПЦР сыворотки крови в августе 2014 г.: обнаружена ДНК *V.miyamotoi*

Анисько Л.А. и соавт. Клиническая инфектология и паразитология - № 2 – 2015 (в печати)

# Гранулоцитарный анаплазмоз человека

- возбудитель – *Anaplasma phagocytophilum*
- переносчики – клещи *Ixodes* spp., *Dermacentor* spp., *Amblyomma* spp.
- инкубационный период – 7-14 дней
- острое начало, лихорадка, озноб, слабость, миалгии, головная боль (75%)
- тошнота, рвота, кашель, артралгии (25-50%)
- иногда сыпь (пятнистая, пятнисто-папулезная, петехиальная)
- редко – поражение ЦНС (менингит, менингоэнцефалит)
- **ОАК: лейкопения, тромбоцитопения, БАК: ↑ АЛТ, АСТ**
- диагностика: световая микроскопия (включения в лейкоцитах), ПЦР сыворотки крови, ИФА
- лечение: доксициклин 10-14 дней
- может вызывать поражения ЦНС в виде моно- (менингит, менингоэнцефалит) и ко-инфекций, при этом **клиническое течение ко-инфекции существенно отличается**



[www.infectology.bsmtu.by](http://www.infectology.bsmtu.by) –  
официальный сайт кафедры  
инфекционных болезней БГМУ

- частая причина антибиотик-ассоциированной диареи (15-25%)
- основная причина псевдомембранозного колита, в ряде случаев приводящая к токсическому мегакоlonу, перфорации толстой кишки и развитию перитонита
- ведущая причина летального исхода при инфекционных диареях

Спасибо за внимание!

жизнеугрожающими осложнениями у каждого десятого заболевшего

- серьезная проблема для инфекционного контроля в учреждениях здравоохранения в связи с крайней устойчивостью возбудителя в окружающей среде и легкой трансмиссией между пациентами и персоналом

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета продолжают проект **"Зона ясности"**, посвященный актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.



Второй цикл **"Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция"** состоит в серии семинаров с сотрудниками организаций здравоохранения, сталкивающихся в своей клинической практике с антибиотик-ассоциированной диареей, вызванной C.difficile, и другими тяжелыми, осложненными и рецидивирующими формами данного

- Новости сайта
- Контактная информация
- Форум
- История кафедры

- Исследовательская работа
- Лечебно-консультативная работа
- Воспитательная работа

- Информация для интернов
- Практикующему врачу
- Юмор
- Полезные ссылки
- Библиотека материалов
- Карта сайта
- Фотоальбомы

Статистика

|       |         |
|-------|---------|
| Users | 166 242 |
| Hits  | 234     |
| Hosts | 66      |

-статьи и  
монографии

-презентации  
выступлений

- видеолекции

-инструкции по  
применению

-методические  
рекомендации и

клинических  
разборов

- нормативные  
документы

**ДЛЯ КАЖДОГО  
ПРАКТИКУЮЩЕГО  
ВРАЧА**