



УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

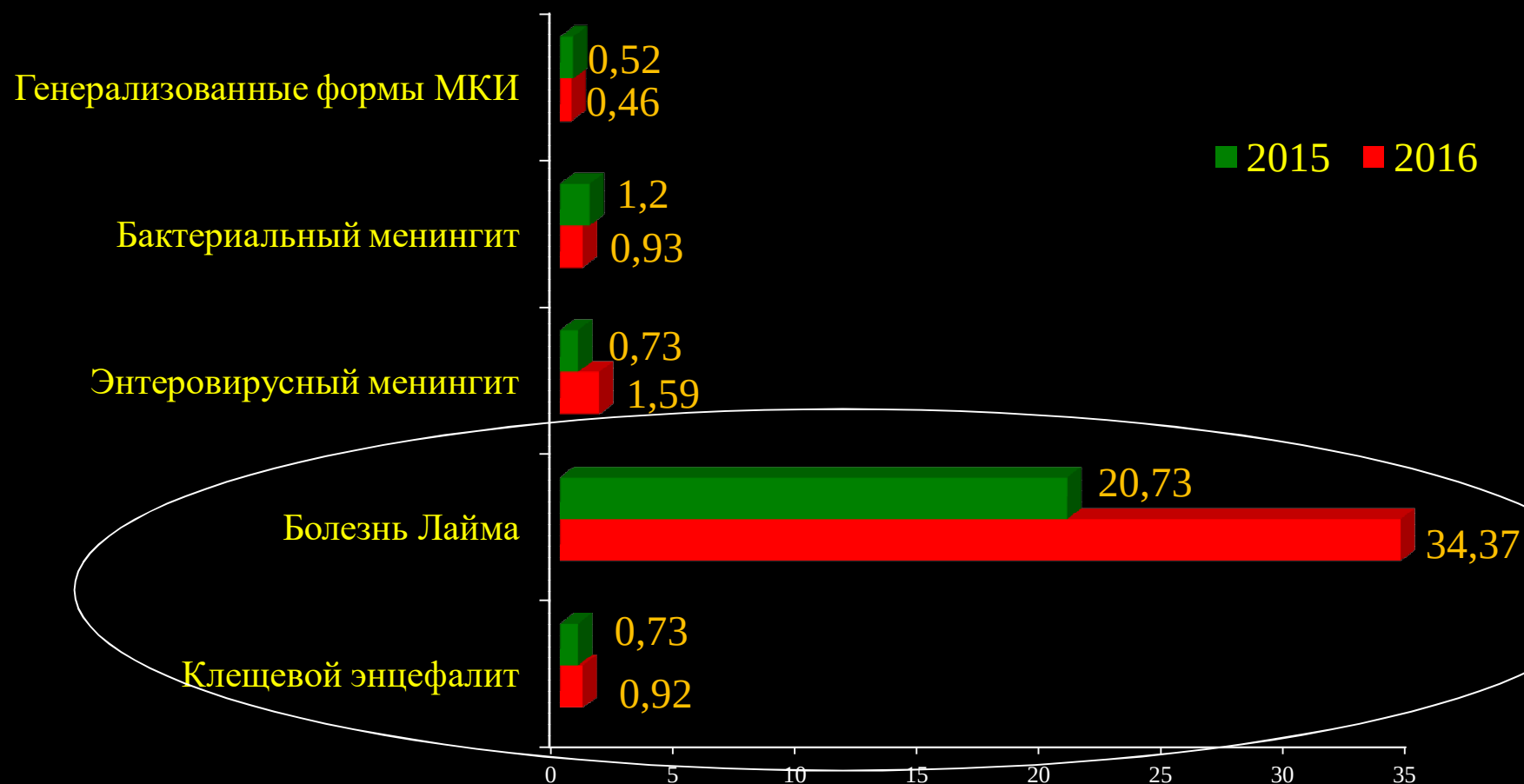
Кафедра инфекционных болезней

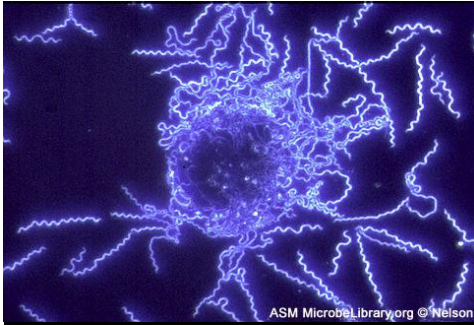
Клещевые инфекции: принципы диагностики и терапии

Доцент кафедры Н.В.Соловей

2017

Заболееваемость трансмиссивными инфекциями и инфекциями ЦНС, на 100 тыс., г. Минск





Болезнь Лайма (Лайм-боррелиоз, клещевой боррелиоз, вызванный *B.burgdorferi* s.l.)

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

Эпидемиология ЛБ

- Переносчик - иксодовый клещ (в РБ почти всегда *Ixodes ricinus*)
- Путь передачи – трансмиссивный (присасывание иксодового клеща)
- 4 стадии развития клеща (каждая стадия ~1 год, **источником боррелий для человека являются нимфы и взрослые особи**)
- Присасывания клещей чаще случаются в:
 - листопадных и смешанных лесах, лесопарковых зонах
 - на приусадебных участках (высокая трава, кусты), лугах
 - в участках с растительностью в городской черте



Стадийность течения = нет понятия строгой сезонности заболевания

■ ПРОИСШЕСТВИЯ

В Беларуси активизировались клещи

02.03.2015, 22:53 ■ 284 ■ 0



В 2015 г. первые
присасывания
клещей отмечены
уже в январе!

Последние годы ситуация по численности клещей продолжает оставаться напряженной и нестабильной, и напрямую зависит от климатических факторов. В связи с теплой зимой 2014-2015 года в Брестской области создались благоприятные погодные условия для выживания клещей в ходе метаморфоза.

Так, как сообщили в Брестском областном центре гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, по данным энтомологических наблюдений, в текущем году по Брестской области отмечается ранняя активизация иксодовых клещей в природе.

"Первый пострадавший от укуса клещом зарегистрирован 1 января этого года в Бресте. В феврале от укусов клещами пострадало 3 человека (из Брестского, Пинского и Жабинковского районов), из них 2 ребенка. На клещевом стационаре были обнаружены как луговые, так и лесные клещи – основные переносчики клещевого энцефалита. Таким образом, теплая бесснежная зима способствовала отсутствию периода зимней спячки у клещей", - отметили в ЦГЭиОЗ.

В 2014 году наблюдалось увеличение численности клещей, и как следствие увеличилось и количество пострадавших от укусов клещами: в 2014 г. – 4575 человек (1170 из них дети до 17 лет), 2013 г. – 4163 человек (из них 946 – дети), так и случаев заболеваний клещевыми инфекциями. В 2014 году в Брестской области зарегистрировано 38 случаев клещевого энцефалита (в 2013 г. – 27) и 155 случаев Лайм боррелиоза (2013г. – 134).

Мигрирующую эритему можно встретить даже зимой!

Время трансмиссии *B.burgorferi* s.l.?

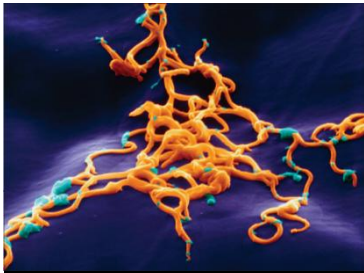
Мнение специалистов в США: необходимо минимум 36 ч от момента присасывания клеща для инфицирования боррелиями человека



Даже «голодные» клещи могут содержать боррелии в слюнных железах, при этом **не исключена трансмиссия возбудителя в течении нескольких часов после присасывания**

Hynote et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;72:188-92

Возможные причины дискордантных результатов исследований:
различные геномовиды боррелий; особенности иммунитета хозяина; особенности биологии переносчиков и т.д.



Стадийность течения

- **Стадия 1 (ранняя локализованная)** - *недели* после инфицирования (локальный патогенный эффект спирохет, активация местного иммунитета, **нет активации системного иммунитета = ложноотрицательные серологические реакции**)
- **Стадия 2 (ранняя диссеминированная)** - *недели-месяцы* после инфицирования (спирохетемия и **полисистемность поражений**, активация системного иммунитета)
- **Стадия 3 (поздняя)** - *месяцы-годы* после инфицирования (**персистирующая, но полностью излечиваемая инфекция**)

Ранняя локализованная стадия

I стадия: мигрирующая эритема — патогномоничный симптом !



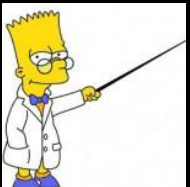
- **кольцевидная или сплошная** эритема с центробежным распространением (!)
- диаметр, как правило, ≥ 5 см
- границы четкие, окрашены более интенсивно, могут незначительно возвышаться над неизменной кожей

«Бычий глаз»



I стадия: мигрирующая эритема

- обычно нет лихорадки и конституциональных симптомов
- редко - первичный аффе́кт и регионарная лимфаденопатия
- локализация – любая
- **серологические исследования в данную стадию часто ложно отрицательные** (первые АТ – через 3-6 недель от момента присасывания клеща)
- исчезает даже без лечения в течение 3-4 недель (**наблюдательная тактика неоправданна!**)
- **патогномоничный симптом** ⇨ **абсолютно правомочен клинический диагноз без лабораторного подтверждения**



Эритема = диагноз болезни Лайма = назначение терапии без лабораторного обследования

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, в том числе в городской черте
 - пребывание на природе
 - профессиональная деятельность на открытом воздухе и т.д.

Ранняя диссеминированная стадия

II стадия клещевого боррелиоза – полисистемность поражений!

Лихорадка,
конституциональные
симптомы



Ранний нейроборрелиоз



Боррелиозная
лимфоцитома



Поражения ССС
(чаще АВ-блокады,
экстрасистолы)

Артралгии, реже артриты

Множественные мигрирующие эритемы = патогномоничный признак ЛБ



Боррелиозная лимфоцитома



- безболезненно синевато-красный узелок или бляшка, обычно на мочке, завитке уха или соске
- патоморфологически: лимфоцитарный опухолевидный инфильтрат дермы и гиподермы

Поражения сердечно-сосудистой системы

- около 5% нелеченных пациентов
- чаще всего атриовентрикулярные блокады различных степеней (степень блокады может меняться в процессе болезни)
- редко – миокардит, перикардит и даже панкардит
- длительность проявлений от 3 дней до 6 недель (даже без адекватной терапии)



Полная АВ блокада как проявление ранней диссеминированной стадии КБ

**Three Sudden Cardiac Deaths Associated with Lyme Carditis — United States,
November 2012–July 2013**

- ноябрь 2012 – июль 2013 г.г. - 3 случая внезапной смерти в высокоэндемичных по ЛБ регионах США (1 женщина, 2 мужчины, возраст 26-38 лет)
- исследование post mortem доказало боррелиозную этиологию кардита у всех трех пациентов (патоморфология, ПЦР, иммуногистохимия + серологические признаки острой инфекции)

Артралгии как проявлений ранней диссеминированной стадии ЛБ

- Для ранней диссеминированной стадии характерны не классические артриты, а **артралгии**
- **Преимущественное поражение крупных суставов** (коленный, тазобедренный, плечевой, локтевой)
- **Мигрирующий характер** болей
- Отсутствие видимых патологических изменений пораженных суставов
- Иногда саморазрешение процесса даже без адекватной этиотропной терапии
- У лиц с наследственной предрасположенностью к системным заболеваниям соединительной ткани могут играть роль пускового фактора

Поздняя стадия Лайм-боррелиоза

III стадия клещевого боррелиоза –
преимущественно поражений одной системы!

Поздний нейроборрелиоз

Хронический
атрофический
акродерматит



Лайм-артрит

- периодическое воспаление преимущественно крупных суставов (**чаще коленных**, тазобедренных, плечевых и т.д.), редко - поражение мелких суставов
- суставы опухшие, умеренно болезненные, кожа, как правило, не изменена
- приступы артрита от нескольких недель до нескольких месяцев с периодами полной ремиссии между ними
- суставная жидкость: 500-110.000 кл/мм³, чаще лейкоциты; положительная ПЦР (чувствительность 80%)
- даже без лечения процесс может самостоятельно разрешаться в течение нескольких лет



Антибиотик-рефрактерный Лайм-артрит

- у части пациентов явления артрита сохраняются в течение нескольких месяцев-лет даже после адекватной этиотропной терапии
- ассоциация с HLA-DRB1
- результаты ПЦР на ЛБ и бактериологического исследования синовиальной жидкости отрицательны
- в синовиальной жидкости ↑ CXCL9 и g-ИФН, гистологически — признаки хронического воспаления (гиперплазия синовиальных клеток, пролиферация сосудов, выраженная Т-клеточная инфильтрация, повышенная экспрессия молекул адгезии и т.д.)
- **дополнительные курсы антибиотикотерапии неэффективны, лечение — противовоспалительные препараты, ГКС, в тяжелых случаях синовэктомия**

Хронический атрофический акродерматит



- появление на коже конечностей (чаще стопы и кисти) красно-фиолетовых пятен с последующим развитием атрофии кожи
- годы после укуса клеща
- кожа истончена, морщиниста, легко собирается в складки, слегка шелушится (вид «папиросной бумаги»), иногда со склеродермоподобными уплотнениями

Хронический атрофический акродерматит



Нейроборрелиоз

Типичные проявления нейроборрелиоза

Ранний нейроборрелиоз (стадия II)	Изолированный неврит черепных нервов (чаще n.facialis) Асептический менингит Радикулоневрит (-патия) Менингоррадикулоневрит (синдром Банварта)
Поздний нейроборрелиоз (стадия III)	Рассеянный энцефаломиелит 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 плеиоцитоз, 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

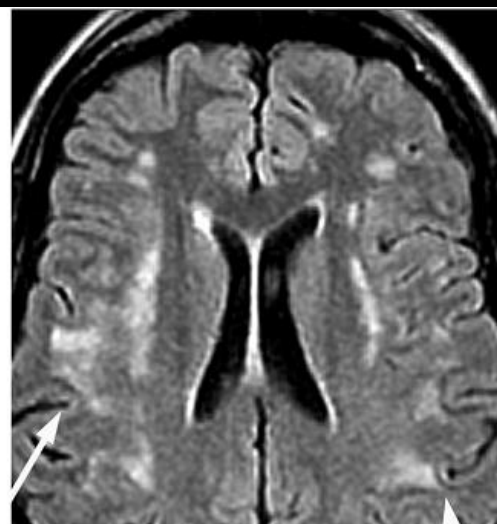
Боррелиозная радикулопатия

- 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)

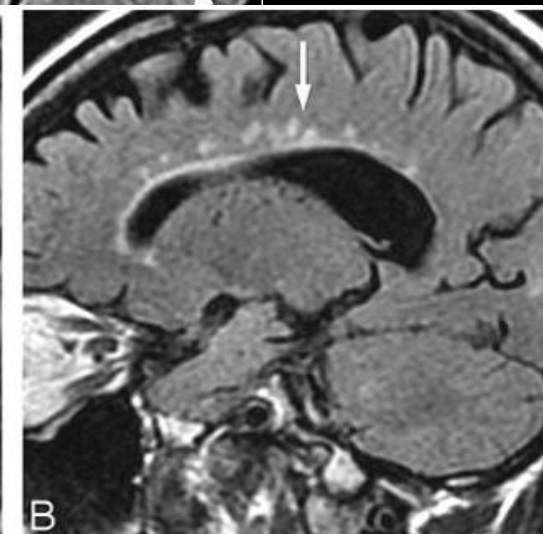
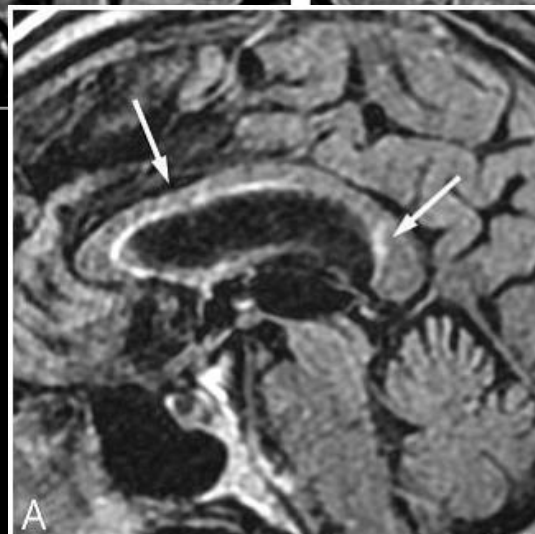
Поздний нейроборрелиоз: рассеянный энцефаломиелит

- 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
- объективные изменения в ликворе (невысокий плейоцитоз, умеренное повышение белка)
- всегда положительные серологические реакции
- продукция специфических интратекальных АТ
- ПЦР ликвора — низкая чувствительность

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



Определение
интратекальный АТ к
B.burgdorferi – золотой
стандарт диагностики



МРТ поражений при ЛБ и рассеянном склерозе не имеют специфических признаков, позволяющих уверенно дифференцировать данные состояния Р необходимо обследовать на ЛБ всех пациентов с подозрением на рассеянный склероз и другие демиелинизирующие поражения ЦНС, особенно в случае:

1. Наличия эпидемиологических предпосылок (проживание в эндемичной по ЛБ местности, многократные присасывания клещей в анамнезе без лечения)
2. Если пациент с демиелинизирующим поражением ЦНС не укладывается в общепринятые критерии рассеянного склероза даже при длительном течении заболевания
3. Если пациент не отвечает на стандартную терапию демиелинизирующих поражений ЦНС

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
- чаще как сопутствующее проявление других ассоциированных с ЛБ поражений (иногда малосимптомных)
- механизм до конца неясен (дисбаланс цитокинов? гормонов? электролитов? нейромедиаторов? ЦНС)

Диагностика болезни Лайма

Возможности диагностики нейроборрелиоза

- **серологические методы** (РНИФ, ИФА – скрининг, **иммуноблотт** – только при **положительных результатах РНИФ/ИФА!**; определение интратекальных антител в ЦСЖ)
- **ПЦР**: преимущественно синовиальная жидкость при Лайм-артрите (чувствительность 80%), биоптат эритем (при наличии сомнений)
- **бактериологический метод** (среда BSK II) – трудоемкий, наилучшие результаты – биоптат и синовиальная жидкость, очень редко ЦСЖ
- **диагностика «ex juvantibus»** (вынужденная мера)

Диагностические характеристики двухэтапного серологического тестирования (ИФА+ИБ) при различных формах ЛБ

Стадия заболевания	Чувствительность (%)	Специфичность (%)
<u>Ранняя локализованная</u>		
Острая фаза	17%	98%
Фаза реконвалесценции	53%	98%
<u>Ранняя диссеминированная</u>		
Множественные МЭ	43%	98%
Поражение ЦНС/ССС	100%	98%
<u>Поздняя</u>		
Артрит, поражение ЦНС	100%	98%

Наличие фонового уровня АТ к *B.burgdorferi* s.l. без клинических признаков заболевания

Возможны **ложноположительные серологические реакции**:
инфицирование другими штаммами боррелий, сифилис,
Treponema denticola, поликлональная гаммопатия при
заболеваниях с ССВО, беременность ...

Gustafson R. et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:894

В эндемичных по клещевому боррелиозу регионах
специфические АТ к *B.burgdorferi* обнаруживаются у **5-25%**
здоровых субъектов

Fahrer et al. Schweiz Med Wochenschr 1988; 118:65

Kaiser et al. Zentralbl Bakteriol 1997; 286:534

Bennet et al. Infection 2008; 36: 463

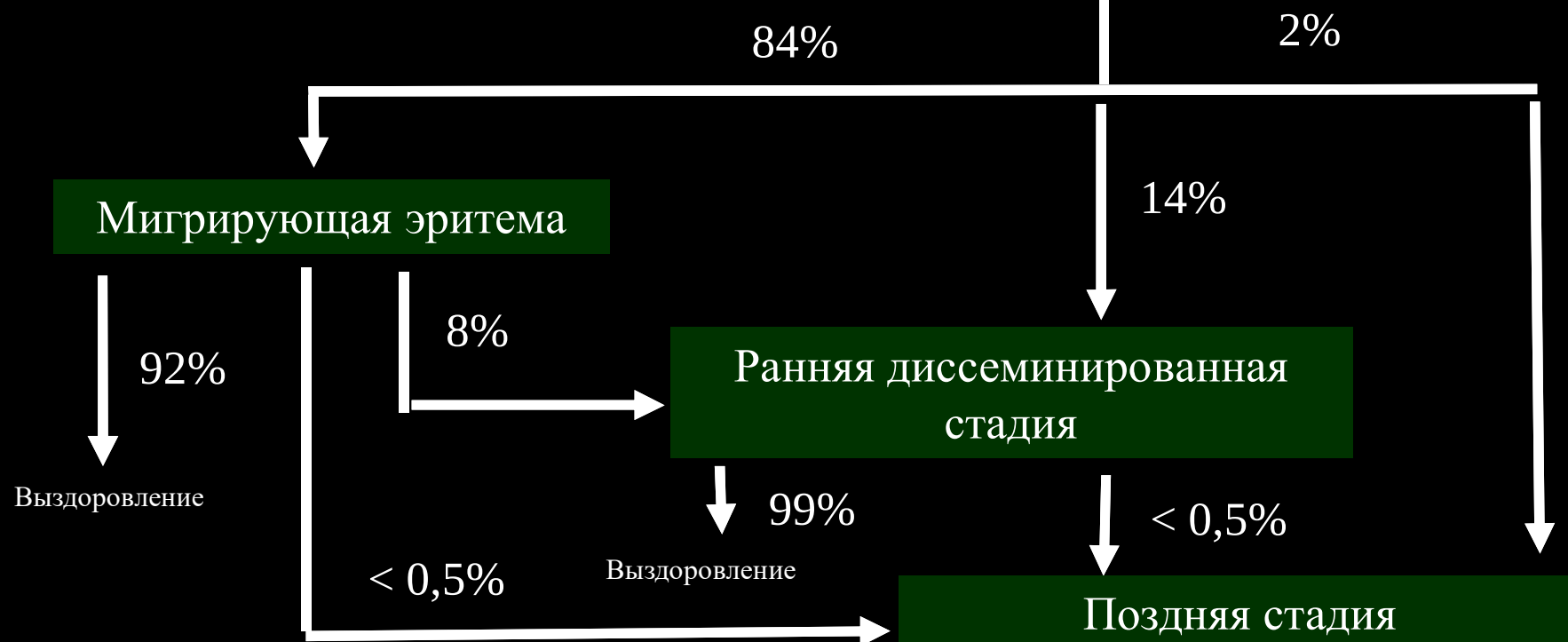
Stanek et al. Lancet 2012; 379:461

Клещевой боррелиоз в Европе

Укус инфицированным клещом (1%-25%)

Абортивная инфекция
(только сероконверсия)
95%

Болезнь Лайма 5%



Стратегия диагностики КБ

Мигрирующая эритема

Лечим!

Подходящая
клиническая
картина без МЭ
в ближайшем
анамнезе

≤ 30 дней

IgM-, IgG-

Повторное
тестирование
через 2-4 недели
по показаниям

IgM+ или IgG+

Лечим!

> 30 дней

IgM+ или -,
IgG-

Ложно+IgM, нет IgG –
не лечим!!!

IgG+

Лечим!

Двухэтапное тестирование: в
случае положительной или
сомнительной ИФА –
выполняем ИБ!

Частое серологическое определение IgM к *B.burgdorferi* s.l. без появления IgG при длительных клинических проявлениях, на самом деле никак не связанных с ЛБ

- высокая чувствительность, но низкая специфичность тест-систем, определяющих IgM к *B.burgdorferi* s.l.
- возможность персистенции IgM годами после первичного инфицирования *B.burgdorferi* s.l. и/или успешной терапии Лайм-боррелиоза



Изолированные IgM без появления IgG к *B.burgdorferi* s.l. являются **ДИАГНОСТИЧЕСКИ НЕ ЗНАЧИМЫМИ** после 30 дней от момента предполагаемого попадания возбудителя в организм человека и должны расцениваться как ложно-положительные



Тест-системы, определяющие одновременно IgM и IgG к *B.burgdorferi* s.l., не применимы в клинической практике – мы не знаем, за счет чего результат положительный (у пациента только IgM + ? только IgG +? IgM + вместе с IgG +?)

Иммуноблот – высокочувствительный и высокоспецифичный подтверждающий метод ЛБ. В отличие от ИФА/РНИФ **позволяет выявить** не суммарные антитела, а **антитела к ОТДЕЛЬНЫМ АНТИГЕНАМ** возбудителя

**ИММУНОБЛОТ НЕ ВЫПОЛНЯЕТСЯ,
ЕСЛИ РЕЗУЛЬТАТЫ СКРИНИНГОВЫХ
ТЕСТОВ (РНИФ, ИФА и т.д.)
ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ – ЧАСТЫ
НЕСПЕЦИФИЧНЫЕ
ЛОЖНОПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ
РЕЗУЛЬТАТЫ**

Иммуноблот при ЛБ может давать ложные результаты вследствие:

- Разного антигенного состава циркулирующих в РБ и в других регионах Европы боррелий (необходима валидация используемых тестов на пациентах в РБ)
- На разных стадиях ЛБ боррелии могут экспрессировать различные антигены (нужно учитывать стадию инфекции при интерпретации результатов иммуноблота)
- Разные практические рекомендации рекомендуют различные варианты интерпретации положительного результата иммуноблота (недостаточно знать общий результат, нужно знать, антитела к каким именно белкам положительны)



Есть ли альтернатива иммуноблоту для верификации болезни Лайма?

Table 2. Comparison of the traditional TTTA to a 2-EIA TTTA and the C6 ELISA alone in serum from patients with well-characterized Lyme disease (adapted from (17)).

Testing Algorithm	Sensitivity			Specificity	
	Stage 1 (n=114)	Stage 2 (n=26)	Stage 3 (n=29)	Healthy Donors ^c (n=1246)	Patients with non-LD Infections or Conditions (n=54)
Traditional ^a	42.1%	73.1%	100%	99.4%	100%
C6 ELISA Alone	56.1%	100%	100%	98.4%	98.1%
2-ELISA ^b	52.6%	100%	100%	99.4%	100%

^a Traditional TTTA: WCS ELISA followed by western blot

^b 2-ELISA: WCS ELISA followed by C6-ELISA

^c Healthy donors from both Lyme disease endemic and non-endemic regions are combined

- Алгоритм, основанный на использовании двух вариантов ИФА? превосходит в ряде случаев по чувствительности традиционный алгоритм ИФА + иммуноблот и не уступает последнему по специфичности



*Необходимо ли исследовать клеща на
инфицированность возбудителями
клещевых инфекций?*

Не рекомендуется прямая детекция АГ или ДНК *B.burgorferi* непосредственно в клещах, т.к.

- В Европе инфекция развивается только в 1 случае на 20-100 присасываний клеща
- Позитивный результат исследования означает инфицированность клеща, но не позволяет прогнозировать вероятность передачи возбудителя
- Нет исследований, оценивающих качество методов прямой детекции возбудителей в клеще, их чувствительность, специфичность и воспроизводимость
- Назначение профилактики оправдано только в ближайшие 72 ч после присасывания клеща, результат исследования часто приходит позднее позднее
- Нередки случаи заболевания КБ при отрицательном результате обследования клеща
- Отрицательный результат исследования создает чувство ложной безопасности, пациент не обращается к врачу даже при появлении характерной клинической картины заболевания

Рекомендации ESCMID Study Group of Lyme Borreliosis



Этиотропная терапия Лайм-боррелиоза



**Мы не лечим данные
лабораторного
обследования пациента**

**Мы лечим конкретно
определенные, потенциально
связанные с ЛБ и лабораторно
подтвержденные (кроме МЭ)
проявления заболевания**



Адекватная АБТ

Адекватный выбор АБ на
основе чувствительности
in vitro и результатов
исследования клинической
эффективности

Адекватный путь
введения, режим
дозирования и
длительность терапии

Соответствующее качество используемого антибиотика
(особенно в случае терапии нейроборрелиоза – проницаемость
через ГЭБ)

Этиотропная терапия КБ

Мигрирующая эритема

- препарат выбора - ДОКСИЦИКЛИН 200 мг X 2 раза в день первые 3 дня, затем 100 мг X 2 раза в день per os, **общая длительность курса 14-21 день** (противопоказан детям до 8 лет, беременным женщинам)
- **АМОКСИЦИЛЛИН** 500 мг X 3 раза в день (50 мг/кг/сут в 3 приема у детей до 8 лет) per os 14-21 день
- **цефуроксим аксетил** 500 мг X 2 раза в день (30 мг/кг/сут в 2 приема у детей до 8 лет) per os 14-21 день
- макролиды (**эритромицин, азитромицин**) – используют лишь при аллергии на вышеперечисленные препараты, клиническая эффективность ниже бета-лактамов

Этиотропная терапия КБ

Лайм-артрит

- **доксциклин** 200 мг X 2 раза в день первые 3 дня, затем 100 мг X 2 раза в день per os, **общая длительность курса 30-60 дней** (противопоказан детям до 8 лет, беременным женщинам)
- **амоксциллин** 500 мг X 4 раза в день per os **30-60 дней**

При неэффективности терапии per os – второй курс АБТ per os либо АБТ парентерально:

- **цефтриаксон** 1 г X 2 раза в день **ВНУТРИВЕННО** 14-28 дней (в среднем, 21 день)

Этиотропная терапия КБ

Поражения СС системы

При АВ-блокаде I степени:

- **доксциклин** 200 мг X 2 раза в день первые 3 дня, затем 100 мг X 2 раза в день per os, общий курс 21 день
- **амоксициллин** 500 мг X 3 раза в день (50 мг/кг/сут в 3 приема у детей до 8 лет) per os 21 день

При АВ-блокаде II-III степени, миоперикардите:

- **цефтриаксон** 1 г X 2 раза в день внутривенно 14-21 день

Этиотропная терапия нейроборрелиоза

- Ранний нейроборрелиоз

Только 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



Short Communication

In vitro susceptibility of European human *Borrelia burgdorferi* sensu stricto strains to antimicrobial agents

Gorana Veinović^{a,1}, Tjaša Cerar^b, Franc Strle^c, Stanka Lotrič-Furlan^c, Vera Maraspin^c, Jože Cimperman^c, Eva Ružić-Sabljić^{b,*}

- Все исследованные Европейские штаммы *B.burgdorferi sensu stricto* были чувствительны к доксициклину, цефтриаксону, амоксициллину, цефуроксиму и азитромицину.
- Ни одно из проведенных до этого исследований не сообщало о выявлении резистентности возбудителя к традиционно используемым для терапии антибиотикам.

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

D. Bremell^a and L. Dotevall^{a,b}

^aDepartment of Infectious Diseases, Institute of Biomedicine, Sahlgrenska Academy at the University of Gothenburg, Göteborg; and

^bDepartment 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)
- плеиоцитоз 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

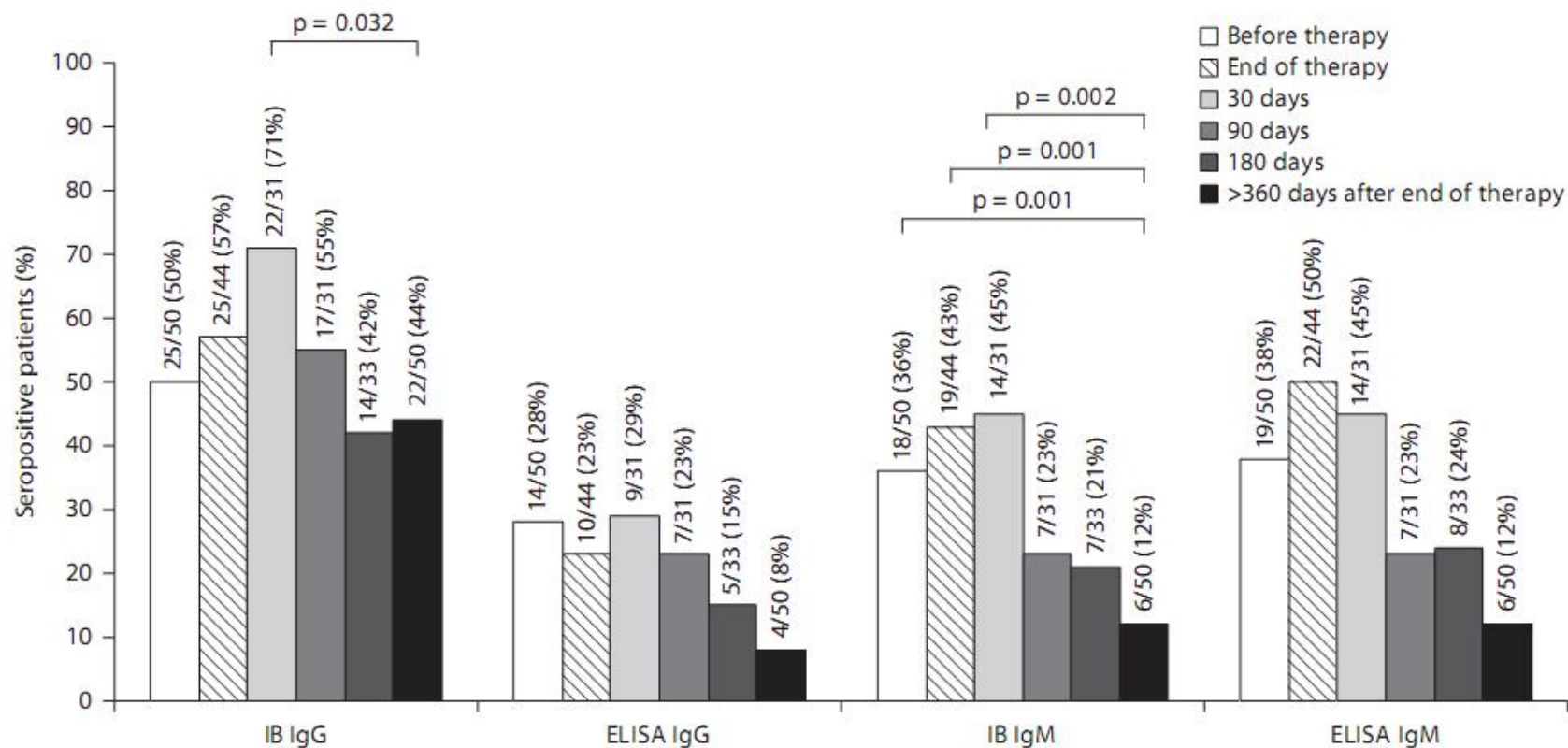
- прежде всего - **клиническая** оценка состояния пациента после **адекватного курса этиотропной терапии**
- серологическое тестирование не является показателем эффективности терапии и не должно проводиться (!!!) после адекватного курса АБТ – **персистенция IgM и IgG может сохраняться годами даже у успешно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

Hansen K. et al. Brain 1992; 115:399-423

Wormser G. et al. Clin Infect Dis 2006; 43:1089-134

Stanek G. et al. Clin Microbiol Infect 2011; 17:69-79

Длительное сохранение персистенции специфических IgM и IgG у пациентов с МЭ после лечения



Иммуноблотт не может быть показателем эффективности проведенной терапии клещевого боррелиоза

Резидуальные последствия ЛБ vs Постлаймский синдром

- **Резидуальные (остаточные) последствия ЛБ** - сохранение остаточных патологических проявлений заболевания со стороны опорно-двигательного аппарата, кожи либо нервной системы в случае лечения ЛБ на поздней стадии, особенно при длительном сроке болезни
- **Постлаймский синдром** – длительно сохраняющиеся соматические жалобы и/или нейрокогнитивные симптомы без объективных клинико-лабораторных признаков активной инфекции (диагностируется на основании четко определенных критериев)

Данные состояния

- не связаны с сохраняющейся персистенцией боррелий в организме пациента
- не нуждаются в повторных и длительных курсах антибактериальной терапии

Концепция «хронической болезни Лайма» ошибочна!



Часть пациентов с болезнью Лайма даже после **АДЕКВАТНОГО** курса антибактериальной терапии могут иметь длительно сохраняющиеся соматические и/или нейрокогнитивные симптомы.

Kaplan, et al. Neurology 2003; 60:1916-22

Fallon, et al. Neurology 2008; 70: 992-1003

Klempner, et al. NEJM 2001; 345:85-92

Некоторые врачи и большинство пациентов во многих странах мира считают причиной данного явления «хроническое течение» болезни Лайма и стремятся использовать повторные и пролонгированные курсы антибиотиков



1. Нет четкого определения «хронического боррелиоза»

Хронический боррелиоз - длительный симптомокомплекс, включающий слабость, когнитивную дисфункцию, головные боли, нарушения сна и другие неврологические проявления, такие как демиелинизирующее заболевание, периферическую нейропатию и иногда поражение мотонейронов, нейропсихиатрические проявления, кардиальные симптомы, включая блокады проведения и дилатационную кардиомиопатию, и костно-мышечные проблемы

Международное общество болезни Лайма и ассоциированных состояний (ILADS)

- ☐ ☐ Malaise
- ☐ ☐ Unexplained sweating
- ☐ ☐ Night sweats (drenching)
- ☐ ☐ Any type of rash
- ☐ ☐ Swollen glands
- ☐ ☐ Unexplained fevers (high or low grade)
- ☐ ☐ Itching
- ☐ ☐ Continual infections (sinus, kidney, yeast, bladder, etc.)
- ☐ ☐ Increased sensitivity to allergens
- ☐ ☐ Exaggerated response to alcohol
- ☐ ☐ In babies, failure to thrive
- ☐ ☐ In babies, delayed development

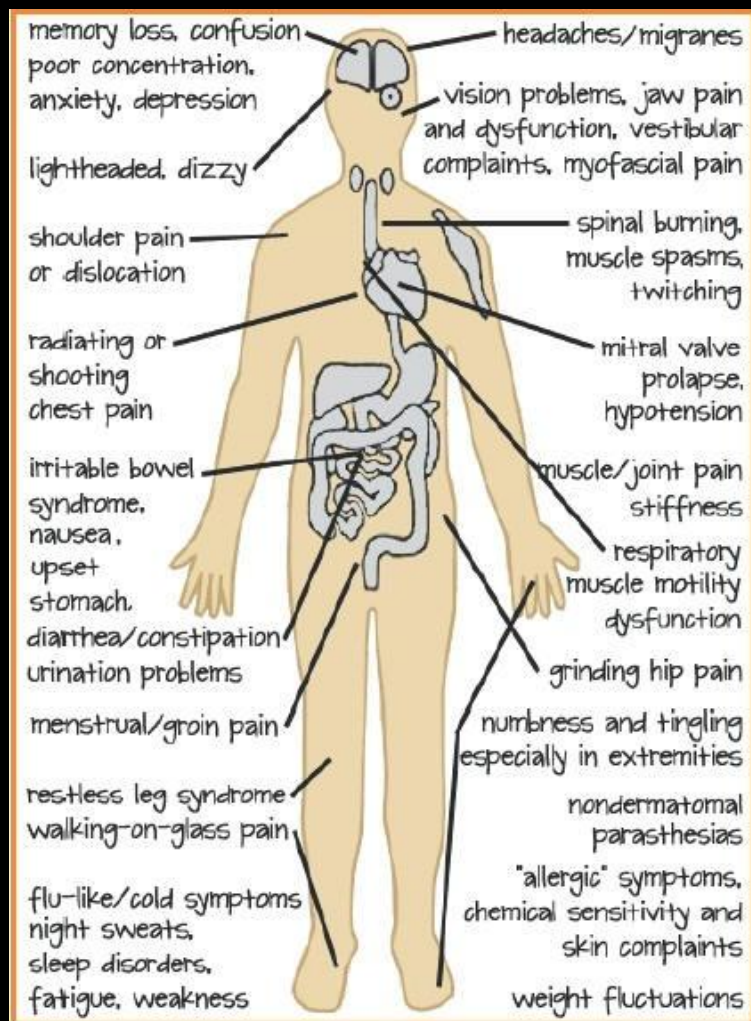
Have you been diagnosed with:

These disease have symptoms that overlap those of Lyme disease. Patients are sometimes misdiagnosed with these diseases when they may actually be suffering from Lyme.

- ☐ ☐ MS (multiple sclerosis)
- ☐ ☐ Parkinson's disease
- ☐ ☐ Gout
- ☐ ☐ Carpal Tunnel Syndrome
- ☐ ☐ Ménière's disease
- ☐ ☐ Hepatitis
- ☐ ☐ TMJ (jaw pain)
- ☐ ☐ Fibromyalgia
- ☐ ☐ Rheumatoid arthritis
- ☐ ☐ Lupus
- ☐ ☐ Chronic Fatigue Syndrome
- ☐ ☐ ALS (Lou Gehrig's disease)
- ☐ ☐ Crohn's disease
- ☐ ☐ Psychological/psychiatric symptoms
- ☐ ☐ ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)
- ☐ ☐ Epstein-Barr virus infection
- ☐ ☐ Alzheimer's disease

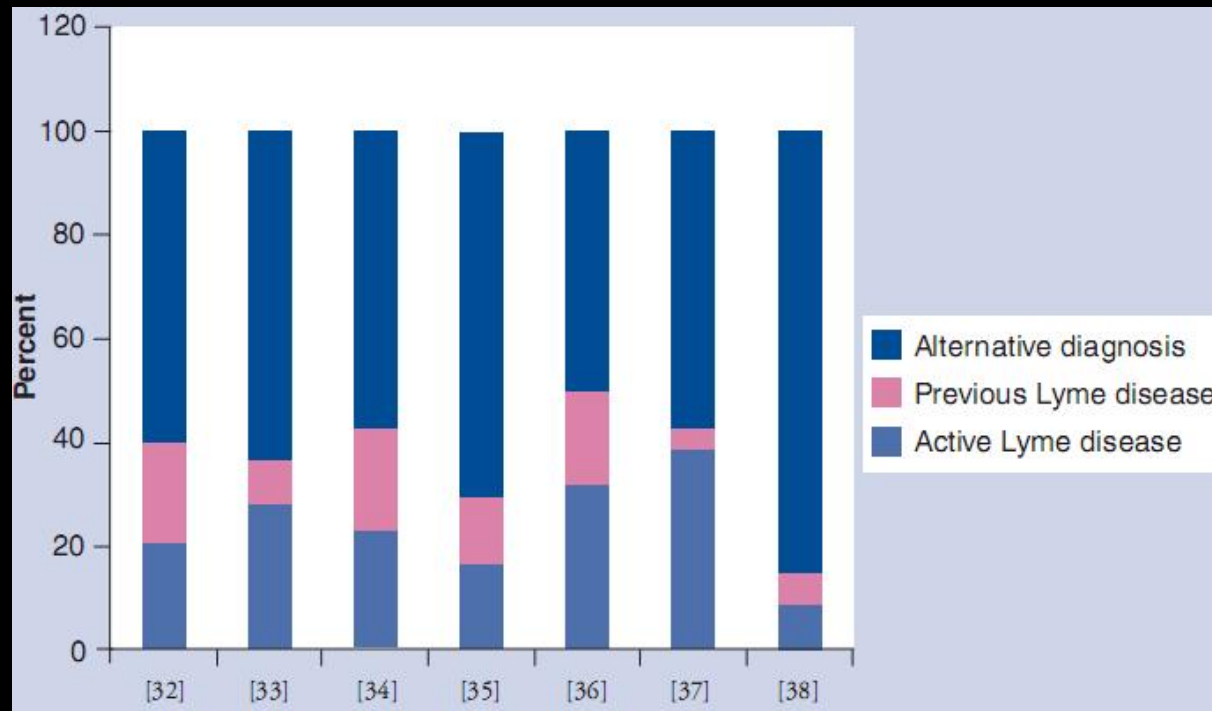
Notes for your doctor visit

Только некоторые симптомы, вызываемые болезнью Лайма...



Head, Face, Neck: Headache Facial paralysis (like Bell's palsy) Tingling of nose, cheek, or face Stiff neck Sore throat, swollen glands Heightened allergic sensitivities Twitching of facial/other muscles Jaw pain/stiffness (like TMJ) Change in smell, taste Digestive/excretory System: Upset stomach (nausea, vomiting) Irritable bladder Unexplained weight loss or gain Loss of appetite, anorexia	Cognitive Symptoms: Dementia Forgetfulness, memory loss (short or long term) Poor school or work performance Attention deficit problems, distractibility Confusion, difficulty thinking Difficulty with concentration, reading, spelling Disorientation: getting or feeling lost	Neurologic System: Numbness in body, tingling, pinpricks Burning/stabbing sensations in the body Burning in feet Weakness or paralysis of limbs Tremors or unexplained shaking Seizures, stroke Poor balance, dizziness, difficulty walking Increased motion sickness, wooziness Lightheadedness, fainting Encephalopathy (cognitive impairment from brain involvement) Encephalitis (inflammation of the brain) Meningitis (inflammation of the protective membrane around the brain) Encephalomyelitis (inflammation of the brain and spinal cord) Academic or vocational decline Difficulty with multitasking Difficulty with organization and planning Auditory processing problems Word finding problems Slowed speed of processing
Respiratory/Circulatory Systems: Difficulty breathing Night sweats or unexplained chills Heart palpitations Diminished exercise tolerance Heart block, murmur Chest pain or rib soreness	Reproduction and Sexuality: Females: Unexplained menstrual pain, irregularity Reproduction problems, miscarriage, stillbirth, premature birth, neonatal death, congenital Lyme disease Extreme PMS symptoms Males: Testicular or pelvic pain Eye, Vision: Double or blurry vision, vision changes Wandering or lazy eye Conjunctivitis (pink eye) Oversensitivity to light Eye pain or swelling around eyes Floaters/spots in the line of sight Red eyes	Skin Problems: Benign tumor-like nodules Erythema Migrans (rash) General Well-being: Decreased interest in play (children) Extreme fatigue, tiredness, exhaustion Unexplained fevers (high or low grade) Flu-like symptoms (early in the illness) Symptoms seem to change, come and go
Psychiatric Symptoms: Mood swings, irritability, agitation Depression and anxiety Personality changes Malaise Aggressive behavior / impulsiveness Suicidal thoughts (rare cases of suicide) Overemotional reactions, crying easily Disturbed sleep: too much, too little, difficulty falling or staying asleep Suspiciousness, paranoia, hallucinations Feeling as though you are losing your mind Obsessive-compulsive behavior Bipolar disorder/ manic behavior Schizophrenic-like state, including hallucinations	Ears/Hearing: Decreased hearing Ringing or buzzing in ears Sound sensitivity Pain in ears Musculoskeletal System: Joint pain, swelling, or stiffness Shifting joint pains Muscle pain or cramps Poor muscle coordination, loss of reflexes Loss of muscle tone, muscle weakness	Other Organ Problems: Dysfunction of the thyroid (under or over active thyroid glands) Liver inflammation Bladder & Kidney problems (including bed wetting)

Режим доступа: <http://www.wifessionals.com/2013/01/this-could-be-killing-you-you-have-no.html>
<http://truthaboutlyme.tumblr.com/>



В 7 исследованиях (1902 пациента) с предполагаемым диагнозом «хроническая болезнь Лайма» только 7-31% имели активный клещевой боррелиоз и 5-20% - клещевой боррелиоз в анамнезе.

у **50-88%** пациентов отсутствовали какие-либо объективные признаки заболевания и был выставлен альтернативный диагноз.



Во всем ли виноваты клещи?

- Ванкувер (Канада), не эндемичная по ЛБ область
- В референс-центр направлено 65 пациентов с предполагаемой болезнью Лайма
- У 2 пациентов (3,1%) диагностирован ЛБ
- у 50 пациентов выставлен альтернативный диагноз, у 9 из них – первичный психиатрический
- у 11 пациентов – функциональный диагноз (фибромиалгия или синдром хронической усталости)
- еще 2 рекомендовано дообследование

Спектр альтернативных диагнозов в Ванкуверском исследовании

Table 1. Summary of final, definite major diagnoses (by category and no. of patients) for 50 of the first 65 patients seen at a referral center for patients with suspected Lyme disease.

Rheumatologic (9)	Dermatologic (11)	Infectious disease (9)	Neurological (4)	Psychiatric (9)	Gastrointestinal (6)	Miscellaneous (2)
Polymyalgia rheumatica	Tick bite alone	Lyme disease (2)	Multiple sclerosis	Bipolar disorder, mixed	Inflammatory bowel disease with extra-intestinal manifestations (2)	Insulinoma
Osteoarthritis	Local reaction to insect bite alone (3)	EBV-related mononucleosis (acute)	Alzheimer's disease, 20 y after tick bite	Anxiety disorder with panic attacks		Monoclonal gammopathy, depression
Gouty arthritis	Granuloma annulare	EBV-related mononucleosis, 6 mo after local reaction to insect bite	Carpal tunnel syndrome, 5 y after local reaction to insect bite	Anxiety disorder with panic attacks, 10 y after tick bite	Alcoholic liver disease, 10 y after local reaction to insect bite	
HIV-related spondyloarthropathy	Tinea versicolor	Recurrent otitis, sinusitis (child)	L4-5 disk protrusion, carpal tunnel syndrome, 6 y after tick bite	Major depression, recurrent (2)	Small bowel lymphoma	
Bilateral shoulder bursitis	Recurrent localized urticaria	Recurrent bronchitis, 6 mo after tick bite		Conversion disorder	Hepatitis	
Systemic lupus erythematosus	Phobic dermatosis (self-induced)	Cellulitis complicating insect bite		Schizoid personality disorder	Gastroenteritis, 24 h after tick bite	
Postdysenteric Reiter's syndrome	Erythema multiforme, <i>Mycoplasma pneumoniae</i> infection	Respiratory tract infection, 1 mo after tick bite		Adjustment disorder with academic inhibition, 2 y after local reaction to insect bite		
Rheumatoid arthritis	Local reaction to insect bite, depressive disorder (2)	Campylobacter enterocolitis, 4 mo after local reaction to insect bite		Depressive disorder, cluster headaches, 5 y after local reaction to insect bite		
Trauma, periarticular swelling						

2. НЕТ объективных научных данных, которые бы доказывали возможность длительной персистенции боррелий в организме адекватно пролеченных пациентов

В трех клинических исследованиях (более 150 пациентов с постлаймским синдромом), ни у одного не выделена культура боррелий из ликвора, при этом результаты ПЦР также были отрицательными

Fallon et al. Neurology 2008; 70: 992-1003

Klempner, et al. N Engl J Med 2001; 345: 85-92

3. Продленные курсы АБТ не влияют на частоту редукции симптомов и улучшение качества жизни пациентов с «хронический боррелиозом»

3 проспективных рандомизированных клинических исследования не показали преимуществ продленных курсов АБТ в отношении редукции симптомов у пациентов с постлаймским синдромом

Kaplan, et al. Neurology 2003; 60:1916-22

Fallon, et al. Neurology 2008; 70: 992-1003

Klempner, et al. NEJM 2001; 345:85-92

Krupp, et al. Neurology 2003; 60:1923-30

Применение доксициклина 200 мг/сут в течение 3 недель у пациентов с постлаймским синдромом не улучшало их клиническое состояние и качество жизни, а также не влияло на системный цитокиновый ответ.

Sjowall, et al. BMC Infect Dis 2012; 12:186

- Научные данные, которые бы доказали наличие «хронического Лайм-боррелиоза» как длительно персистирующей и трудно излечимой инфекции отсутствуют
- Сегодня более справедливо говорить о **ПОСТЛАЙМСКОМ СИНДРОМЕ**, для постановки диагноза которого существуют четкие критерии включения и исключения



Постлаймский синдром

Критерии включения:

- ü Документированная болезнь Лайма в анамнезе
- ü Разрешение или стабилизация объективных проявлений болезни Лайма после окончания лечения в соответствии с традиционно принятыми режимами терапии
- ü Появление любого из субъективных симптомов (устомляемость, 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 АБТ
- ü Субъективные симптомы настолько выражены, что приводят к значительному снижению предшествующего уровня профессиональной, социальной, образовательной или персональной активности

Постлаймский синдром

Критерии исключения:

- ÿ Другая активная нелеченная ко-инфекция
- ÿ Объективные физикальные симптомы или результаты нейропсихологического тестирования, которые могут объяснить жалобы пациента
- ÿ Диагноз фибромиалгии или СХУ до дебюта КБ
- ÿ Длительный анамнез недиагностированных или необъяснимых соматических жалоб до дебюта КБ
- ÿ Диагноз основного заболевания или состояния, которое может объяснить жалобы пациента
- ÿ Патологические отклонения результатов лабораторно-инструментального обследования, которые могут подразумевать недиагностированное заболевание, отличное от постлаймского синдрома
- ÿ Позитивный результат культурального исследования либо ПЦР на *B.burgdorferi*

Тактика врача при постлаймском синдроме

1. Провести комплексное обследование пациента (при необходимости совместно с другими специалистами) для исключения иных возможных причин имеющихся субъективных жалоб
2. В случае наличия объективных свидетельств инфицирования в прошлом *B.burghdorferi* s.l. оценить адекватность проведенного ранее курса АБТ. Если терапия была неадекватной - повторить курс АБТ.
3. При подтверждении диагноза «Постлаймский синдром» - только поддерживающее лечение (психотерапия, физиотерапия, при необходимости – медикаментозная терапия, направленная на улучшение когнитивных функций, настроения, сна и т.д.).
4. Повторные и продленные курсы АБТ абсолютно не показаны, они не приводят к улучшению состояния пациента и не должны использоваться на практике



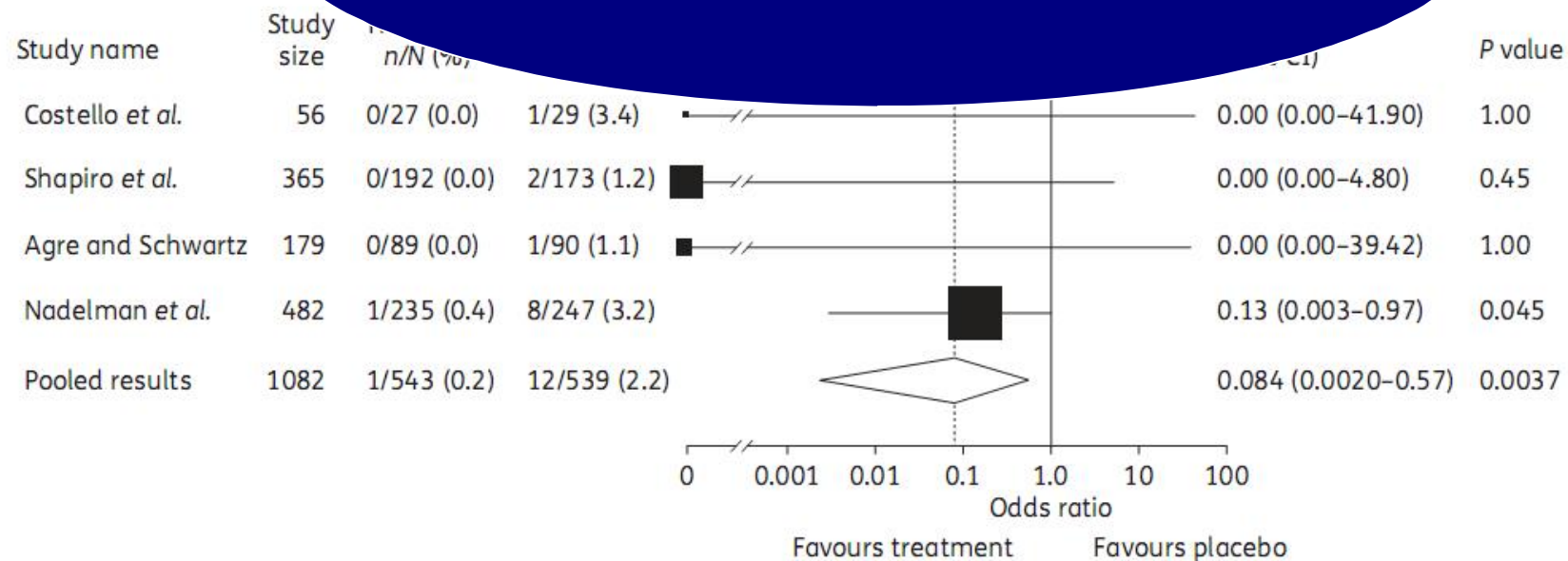
Профилактика болезни Лайма

- избегать присасываний клещей (закрытая одежда, реппеленты, само- и взаимоосмотры)
- в случае присасывания клеща –
доксциклин 200 мг однократно в первые 72 ч от момента присасывания клеща (эффективность 87-95%)
- наблюдать за местом присасывания клеща в течение 1 месяца, при появлении МЭ – схемы лечения

Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis

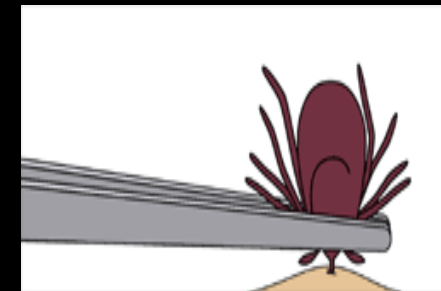
Stephen Warshafsky^{1*}, David H. Martin¹, Robert B. Nadelman^{1,2}

Уменьшение вероятности развития
заболевания ~ в 12 раз



Удаление клеща

- **При помощи хлопчатобумажной нитки:** завязывают нитку в узел, как можно ближе к хоботку, затем закручивая концы нити при помощи кругового движения, извлекают клеща, аккуратно (не резко) подтягивая его вверх
- **Пинцетом:** клеща захватывают как можно ближе к хоботку и аккуратно вытаскивают, вращая вокруг своей оси в удобную сторону. Нельзя надавливать на брюшко (возможно выдавливание его содержимого вместе с возбудителями в ранку)
- При помощи **специальных устройств**



ВВ! При удалении клеща не использовать масла, жирные кремы и т.д. - закупоривают дыхательные отверстия клеща и провоцируют дополнительный выброс возбудителей.



Лабораторное исследование клещей на наличие в них боррелий

Ø не валидировано в клинических условиях

Ø не коррелирует с вероятностью развития
заболевания даже при выявлении
инфицированного клеща

Ø замедляет назначение постконтактной
профилактики доксициклином

**И НЕ ДОЛЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬСЯ
ДЛЯ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКОГО
РЕШЕНИЯ**

Другие потенциальные возбудители клещевых инфекций в РБ

- Вирус клещевого энцефалита
- *Borrelia miyamotoi*
- *Anaplasma phagocytophilum*
- *Rickettsia slovaca*
- *Rickettsia helvetica*
-

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

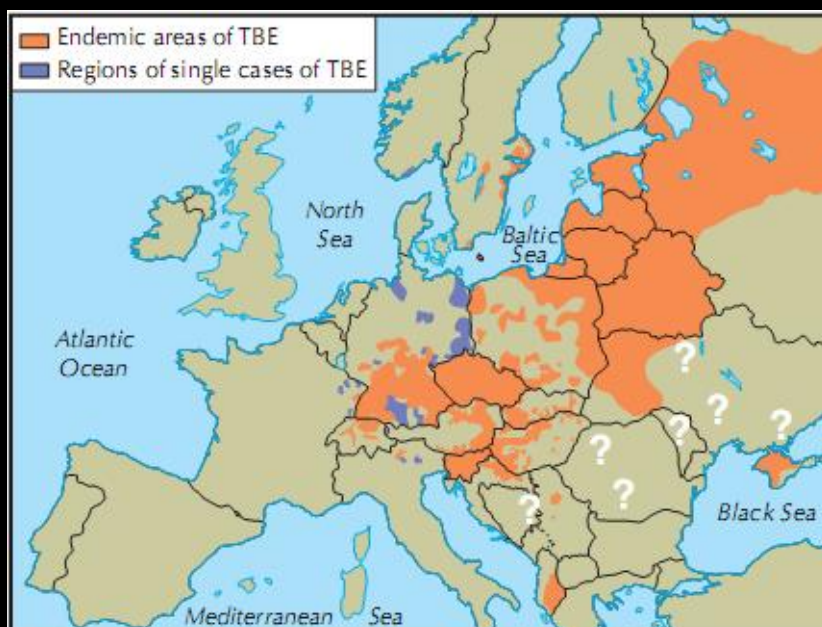
4. Энтеровирусы – 6,5%

5. *Varicella zoster virus* – 6,5%

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

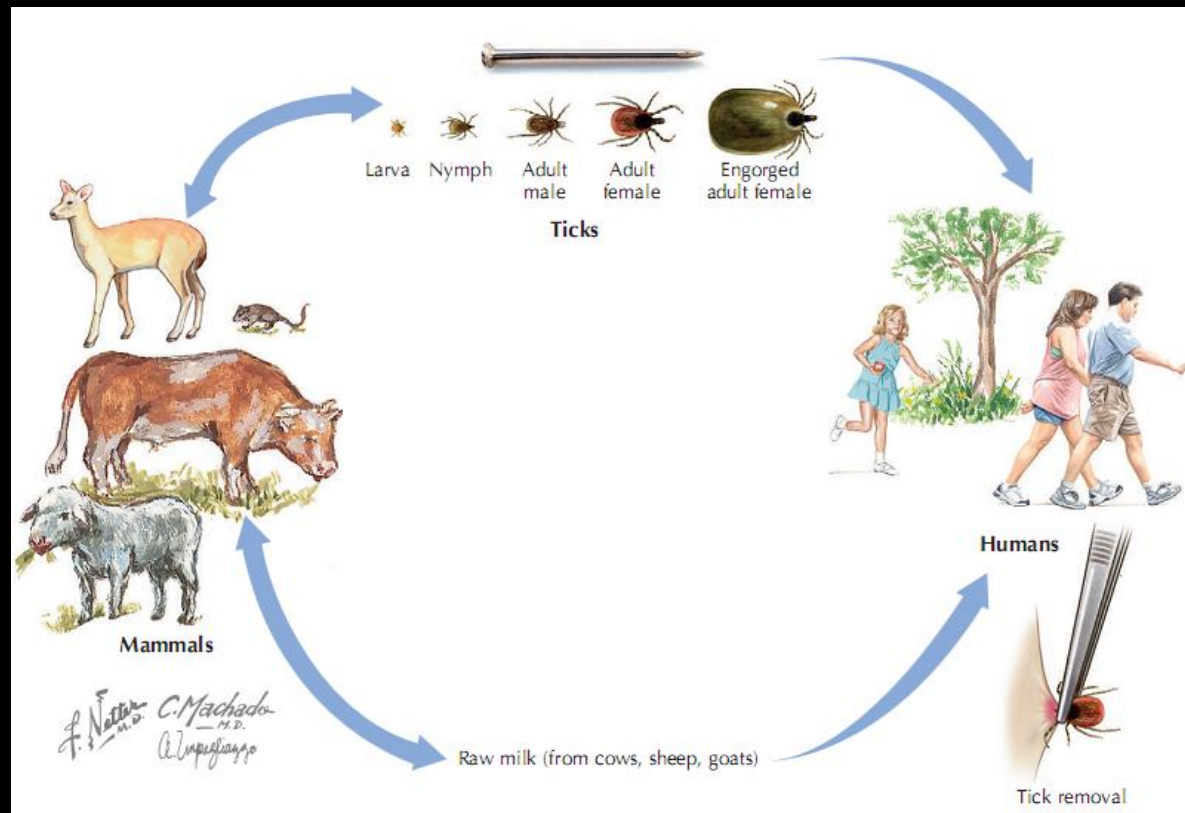


Клещевой энцефалит



- 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)

КЭ: потенциальные пути заражения

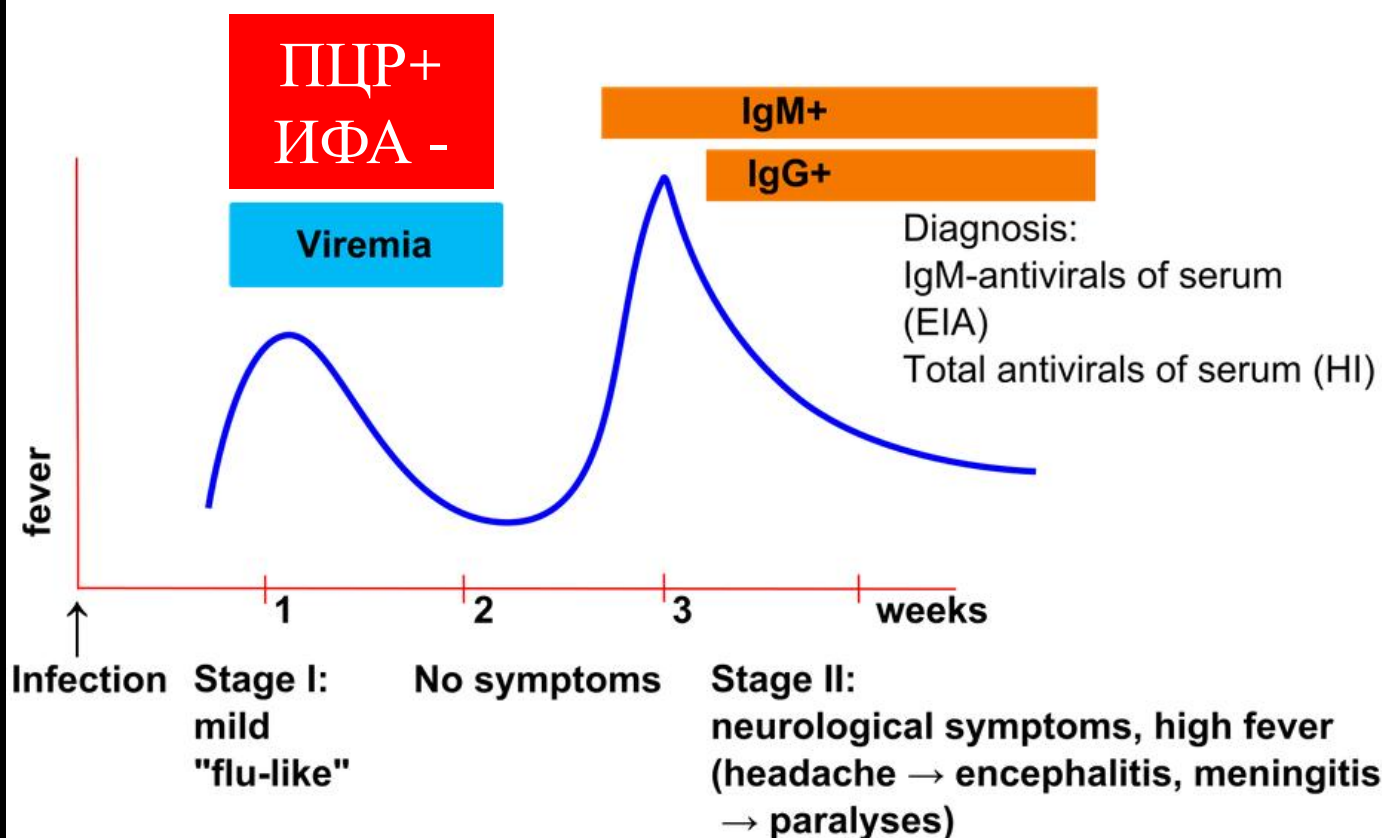


- трансмиссивный (*I. ricinus*, *I. persulcatus* - ведущий)
- прямой контакт с инфицированным клещом (например, раздавливание пальцем)
- употребление непастеризованного козьего молока

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 (очень редко)

• полирадикулоневритическая

Профилактика и лечение КЭ

- Профилактика
 - избегать контакта с переносчиком (защитная одежда, реппеленты, само- и взаимоосмотры), употребления непастеризованного козьего молока
 - группам профессионального риска – вакцинироваться
 - **постконтактная профилактика противоклещевым иммуноглобулином неэффективна и в настоящее время не рекомендуется**
- Лечение – патогенетическое и симптоматическое
- Результаты работ о пользе применения противоклещевого иммуноглобулина противоречивы; исследования на субтипах вируса, доминирующих в Российской Федерации и вызывающих более тяжелые поражения ЦНС, демонстрируют эффективность терапии (**Возможно использование противоклещевого иммуноглобулина у пациентов с тяжелым течением заболевания**)
- Терапевтическая альтернатива: **внутривенный иммуноглобулин человека** (в литературе - единичные клинические случаи успешного применения у тяжелых пациентов)

Острое лихорадочное заболевание после присасывания клеща

Лихорадка $> 38,0^{\circ}\text{C}$ не характерна для болезни Лайма

Лихорадка + гриппоподобный синдром +/- присасывание клеща в период их активности



Двухволновое течение,
поражение ЦНС во вторую фазу



Клещевой энцефалит

Клиническое течение ко-инфекций может существенно отличаться от течения моноинфекций – роль лабораторной диагностики



Лейкопения, тромбоцитопения,
повышение трансаминаз $\pm$ сыпь

Да



Гранулоцитарный
анaplазмоз
человека, другие
риккетсиозы

Нет



Клещевой
боррелиоз,
вызванный
B.miyamotoi

Доксициклин – средство выбора



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**