



УО «Белорусский государственный
медицинский университет»

Кафедра инфекционных болезней

Клещевые инфекции: принципы диагностики и терапии

Доцент Н.В.Соловей

13.09.2018

Распространенность клещевых инфекций в Республике Беларусь

Ї Болезнь Лайма: **12,38 на 100.000 населения**

Ї Клещевой энцефалит: **1,20 на 100.000 населения**

Ї Спорадические случаи гранулоцитарного анаплазмоза человека, клещевого боррелиоза, вызванного *B.miyamotoi*, TIBOLA,

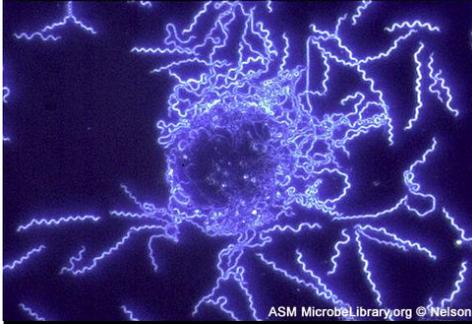
Ї Клещевые микст-инфекции
(гранулоцитарный анаплазмоз человека + болезнь Лайма, гранулоцитарный анаплазмоз человека + клещевой энцефалит, болезнь Лайма+клещевой энцефалит)

Статистические данные Министерства здравоохранения Республики Беларусь, 2015 г.

Данные УЗ «Городская клиническая инфекционная больница», г. Минск

Потенциальные возбудители клещевых инфекций в РБ

- *B. burgdorferi sensu lato*
- Tick-borne encephalitis virus
- *Borrelia miyamotoi*
- *Rickettsia slovaca* (*R. raoulti*?)
- *Rickettsia helvetica*
- *Ehrlichia chaffeensis*
- *Anaplasma phagocytophilum*
- *Francisella tularensis*
-



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

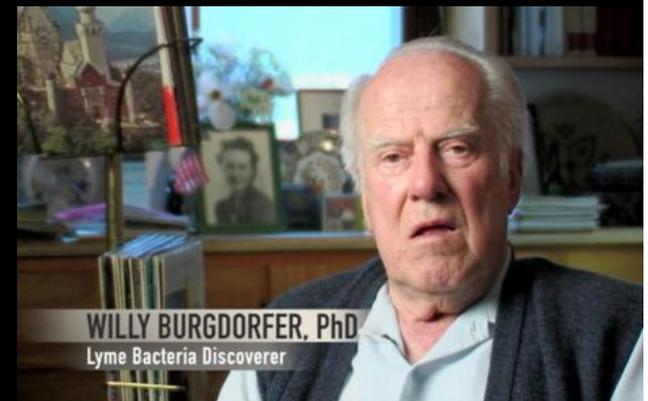
- трансмиссивное заболевание
(присасывание иксодовых клещей)
- возбудитель - *Borrelia burgdorferi sensu lato*, переносчик – иксодовые клещи
- **стадийность течения**
- преимущественное поражения кожи, суставов, сердца и нервной системы

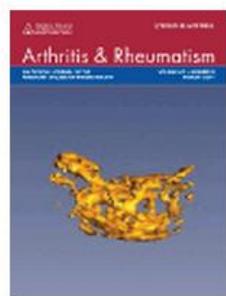
История вопроса (1)

- 1883 г. – Buchwald, пациент с длительным поражением кожи – «диффузная идиопатическая атрофия кожи» = **хронический атрофический акродерматит**
- 1909 г. – Afzelius, МЭ, возникающую в месте укуса клеща («хроническая МЭ») = **мигрирующая эритема**
- 1911 г. – Burckhard описал пациента с одиночной кожной псевдолимфомой = **лимфоцитомы**
- 1941 г. – **синдром Банварта** – лимфоцитарный менингит, радикулит и паралич лицевого нерва

История вопроса (2)

- 1976 г. – в штате Коннектикут (США) в городе Лайм Аллен Стир (CDC) выявил чрезвычайную заболеваемость «ювенильным ревматоидным артритом», возникающим после присасывания клеща и часто сочетающимся с мигрирующей кольцевидной эритемой:
 - частота ЮРА в штате Коннектикут в 100 раз превышала среднюю частоту данного заболевания в популяции
- 1977 г. – установлен основной переносчик возбудителя – иксодовый клещ
- **1982 г.** – идентификация возбудителя в иксодовых клещах Вилли Бургдорфером, впоследствии – в биологических жидкостях пациентов (кровь, ликвор) и начало официальной регистрации ЛБ





January/February 1977

Volume 20, Issue 1

Pages 1-144

LYME ARTHRITIS

AN EPIDEMIC OF OLIGOARTICULAR ARTHRITIS IN CHILDREN AND ADULTS IN THREE CONNECTICUT COMMUNITIES

ALLEN C. STEERE, STEPHEN E. MALAWISTA, DAVID R. SNYDMAN, ROBERT E. SHOPE, WARREN A. ANDIMAN, MARTIN R. ROSS, and FRANCIS M. STEELE

An epidemic form of arthritis has been occurring in eastern Connecticut at least since 1972, with the peak incidence of new cases in the summer and early fall. Its identification has been possible because of tight geographic clustering in some areas, and because of a characteristic preceding skin lesion in some patients. The authors studied 51 residents of three contiguous Connecticut communities—39 children and 12 adults—who developed an

illness characterized by recurrent attacks of asymmetric swelling and pain in a few large joints, especially the knee. Attacks were usually short (median: 1 week) with much longer intervening periods of complete remission (median: 2.5 months), but some attacks lasted for months. To date the typical patient has had three recurrences, but 16 patients have had none. A median of 4 weeks (range: 1-24) before the onset of arthritis, 13 patients (25%) noted an erythematous papule that developed into an expanding, red, annular lesion, as much as 50 cm in diameter. Only 2 of 159 family members of patients had such a lesion and did not develop arthritis ($P < 0.000001$). The overall prevalence of the arthritis was 4.3 cases per 1,000 residents, but the prevalence among children living on four roads was 1 in 10. Six families had more than 1 affected member. Nine of 20 symptomatic patients had low serum C3 levels, compared to none of 31 asymptomatic patients ($P < 0.005$); no patient had iridocyclitis or a positive test for antinuclear antibodies. Neither cultures of synovium and synovial fluid nor serologic tests were positive for agents known to cause arthritis. "Lyme arthritis" is thought to be a previously unrecognized clinical entity, the epidemiology of which suggests transmission by an arthropod vector.

From the Departments of Internal Medicine, Pediatrics, and Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; the Field Services Division, Bureau of Epidemiology, Center for Disease Control, USPHS, Atlanta, Georgia; and the Preventable Disease Division and Laboratory Division, State Health Department, Hartford, Connecticut.

Presented in part at the 40th Annual Meeting of the American Rheumatism Association, Chicago, Illinois, June 30, 1976 (1).

Supported in part by USPHS grants AM-10493, AM-5639, AI-10984, BRSG-RR-05443, and RR-00125, by the Connecticut Chapter and National Office of The Arthritis Foundation, and by the Kroc Foundation.

Allen C. Steere, M.D.: Postdoctoral Fellow in Rheumatology, Department of Internal Medicine, Yale University; Stephen E. Malawista, M.D.: Head, Rheumatology Section, Department of Internal Medicine, Yale University; David R. Snyderman, M.D.: Acting Director, Preventable Disease Division, State Department of Health, and Bureau of Epidemiology, Center for Disease Control; Robert E. Shope, M.D.: Department of Epidemiology and Public Health, Yale University; Warren A. Andiman, M.D.: Department of Pediatrics,

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.?

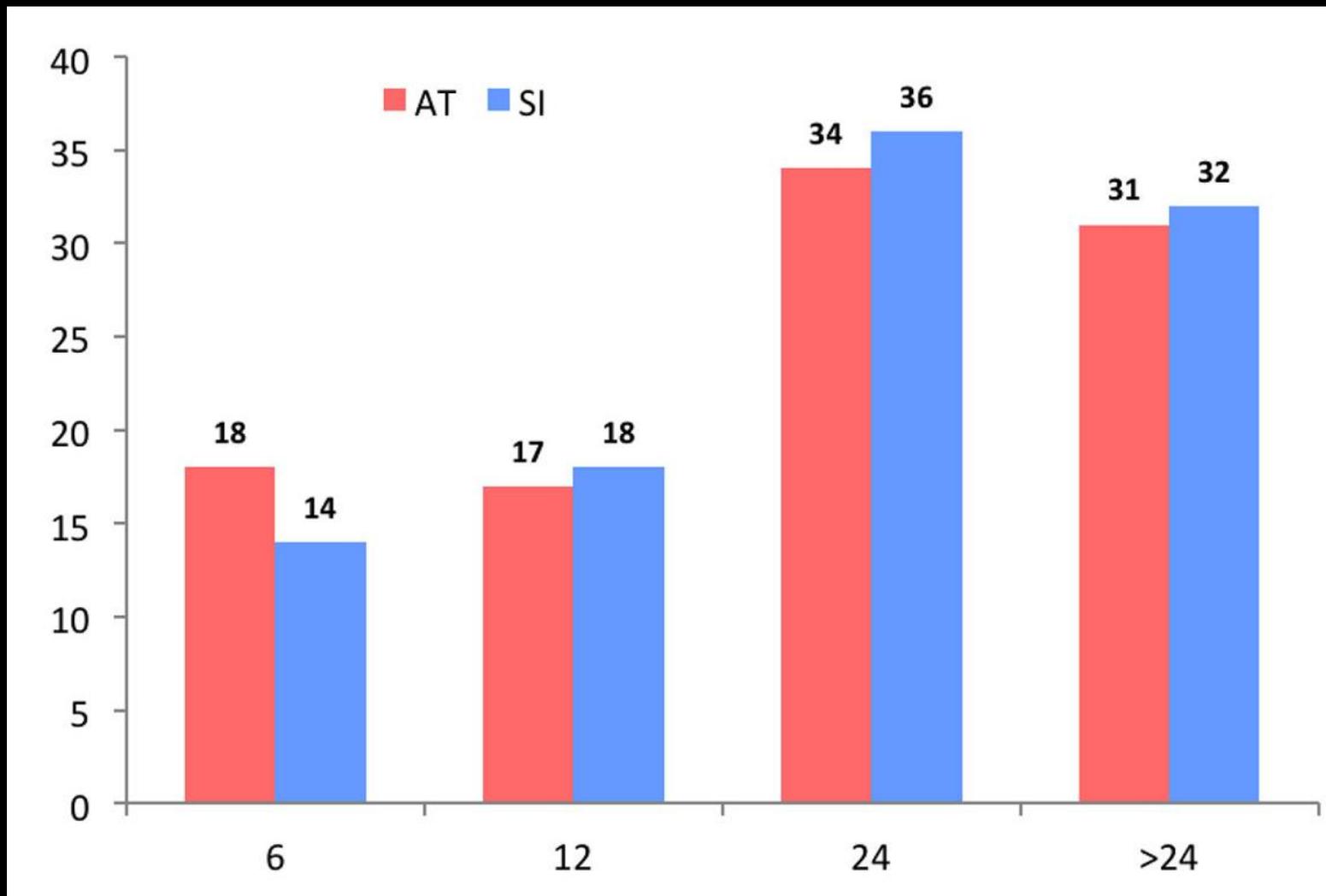
Мнение специалистов в США: необходимо минимум 36 ч от момента присасывания клеща для инфицирования боррелиями человека



Данные европейских исследователей: даже «голодные» клещи могут содержать боррелии в слюнных железах, при этом **не исключена трансмиссия возбудителя в течении нескольких часов после присасывания**

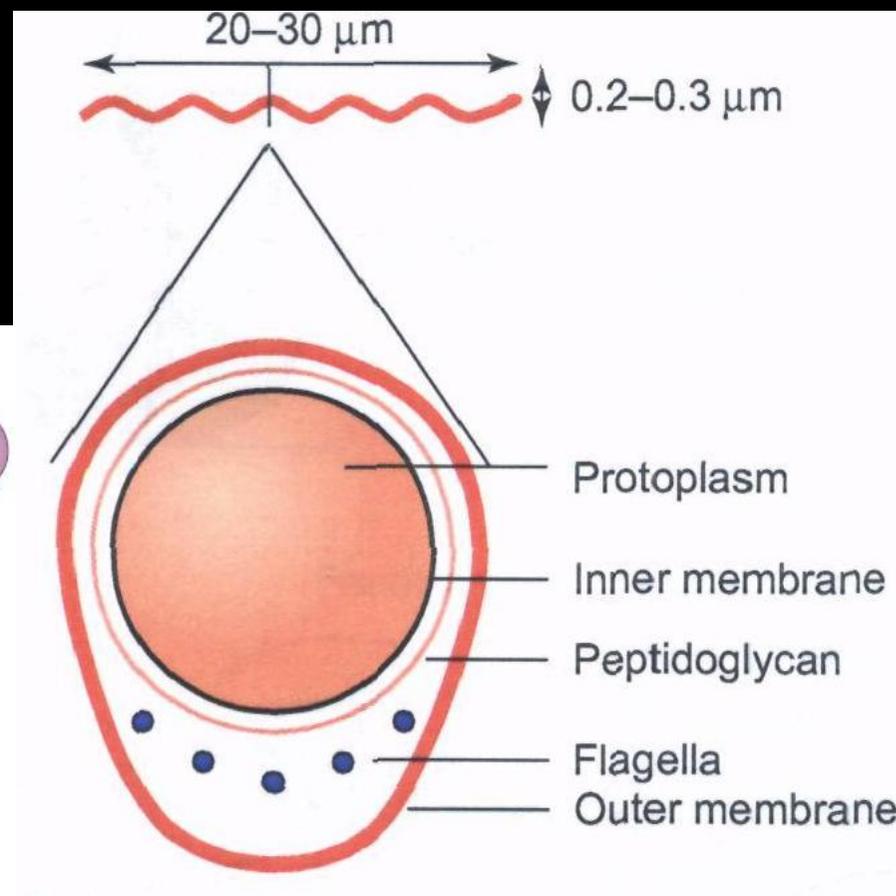
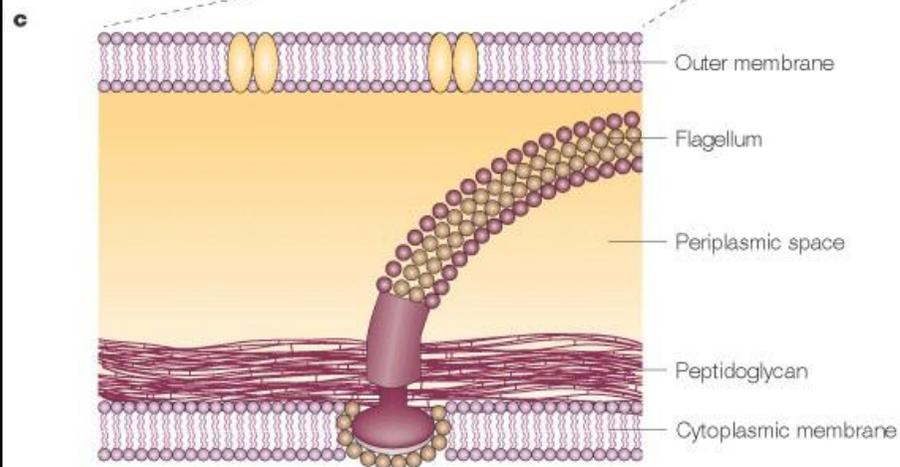
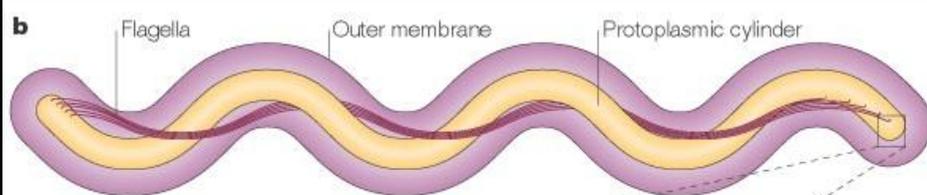
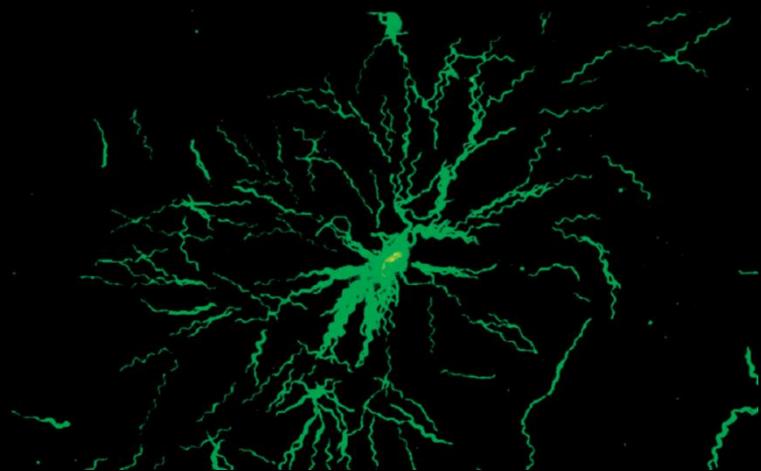
Hynote et al. Diagn Microbiol Infect Dis 2012;72:188-92

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



Оценочная длительность присасывания клеща (в часах) до его удаления с кожных покровов по мнению пациентов с последующим развитием МЭ в месте присасывания (результаты исследования в Австрии – АТ, n=254 и Словении – СИ, n=212)

Структура *B. burgdorferi* sensu lato



B.burgdorferi s.l. – 15 геномовидов, из них 5 с убедительно доказанной патогенностью для человека

B.garinii

Нейроборрелиоз

B.burgdorferi sensu stricto

Артриты

B.spielmanii

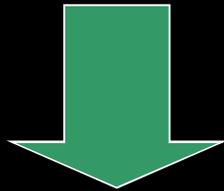
B.bavariensis

B.afzelii

Хронический атрофический акродерматит

Патогенез КБ

Присасывание клеща и трансмиссия возбудителя в кожу с последующей местной репликацией



Гематогенная диссеминация



Поражение сердца



Длительная персистенция

1. Уменьшение экспрессии поверхностных протеинов (Osp)
2. Антигенная модификация (стремительная и продолжительная рекомбинация поверхностного липопротеина – вариабельного главного белковоподобного антигена VlsE)
3. Способность спирохет связываться с различными компонентами внеклеточного матрикса



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

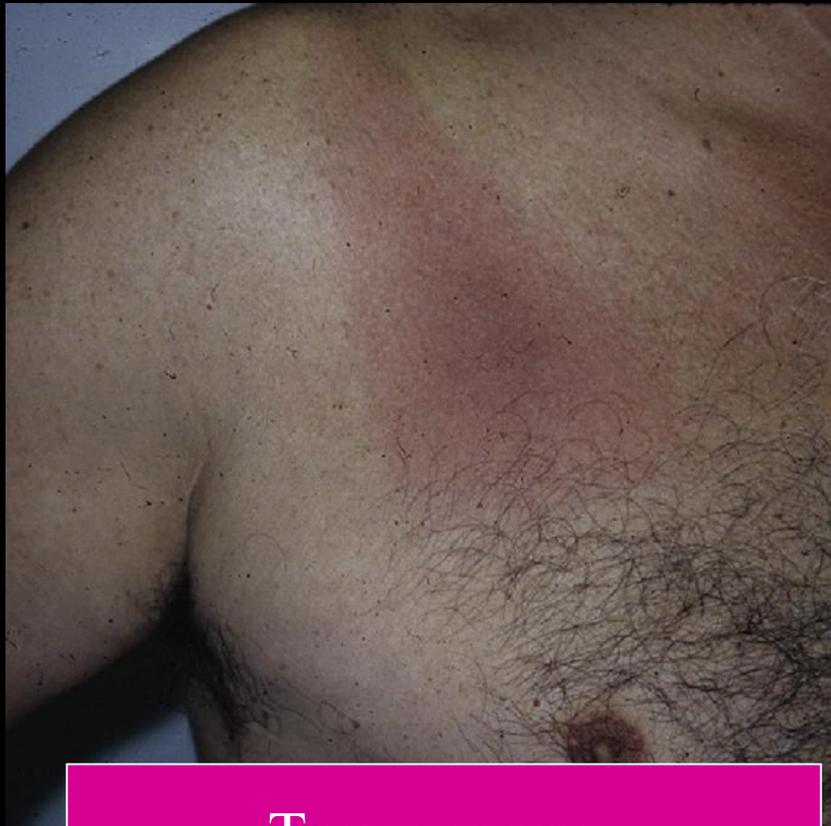
Мигрирующая эритема



«Бычий глаз»



Атипичные формы МЭ



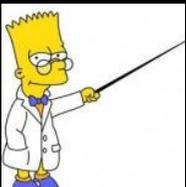
Треугольная
мигрирующая эритема



Везикулярная
мигрирующая эритема

I стадия: мигрирующая эритема

- обычно нет лихорадки и конституциональных симптомов
- редко - первичный аффект и регионарная лимфаденопатия
- локализация – любая
- Только 58-73% пациентов в Европе указывают на факт присасывания клеща в месте развития МЭ (Strle et al., 2002)
- **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 Р 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
(Лайм-кардит,
чаще в виде АВ-блокад)

Артралгии, реже артриты

Множественные мигрирующие эритемы
= патогномоничный признак ЛБ



Множественные мигрирующие эритемы



Множественные
мигрирующие
эритемы

Боррелиозная лимфоцитома



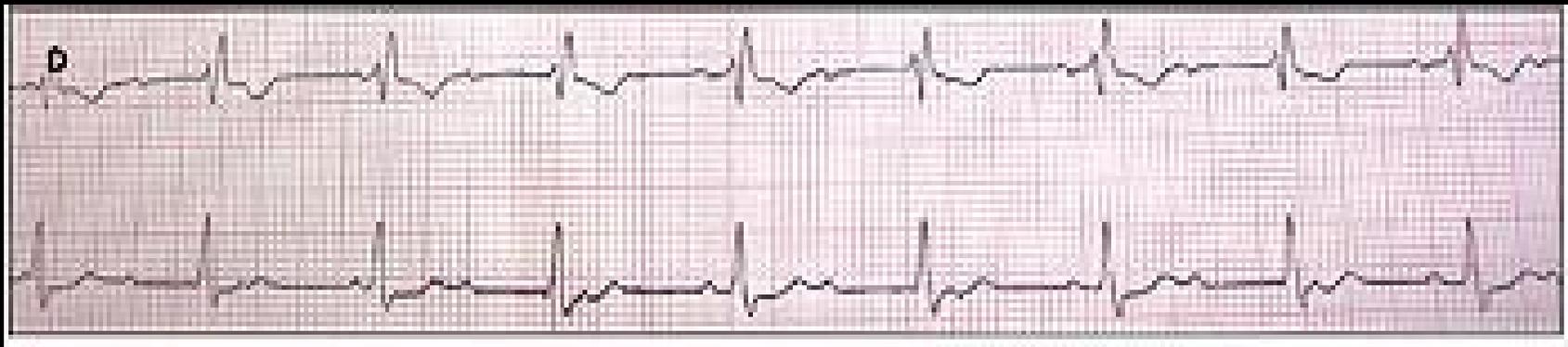
- безболезненно синевато-красный узелок или бляшка, обычно на мочке, завитке уха или соске
- патоморфологически: лимфоцитарный опухолевидный инфильтрат дермы и гиподермы

Боррелиозная лимфоцитома



Лайм-кардит

- около 0,5% всех случаев ЛБ
- чаще всего атриовентрикулярные блокады различных степеней (степень блокады может меняться в процессе болезни), экстрасистолии
- редко – миокардит, перикардит и даже панкардит
- наиболее частые жалобы на легкое головокружение, синкопе, одышку, сердцебиение, дискомфорт в грудной клетке
- длительность проявлений от 3 дней до 6 недель (даже без адекватной терапии)



Полная АВ блокада как проявление ранней диссеминированной стадии КБ

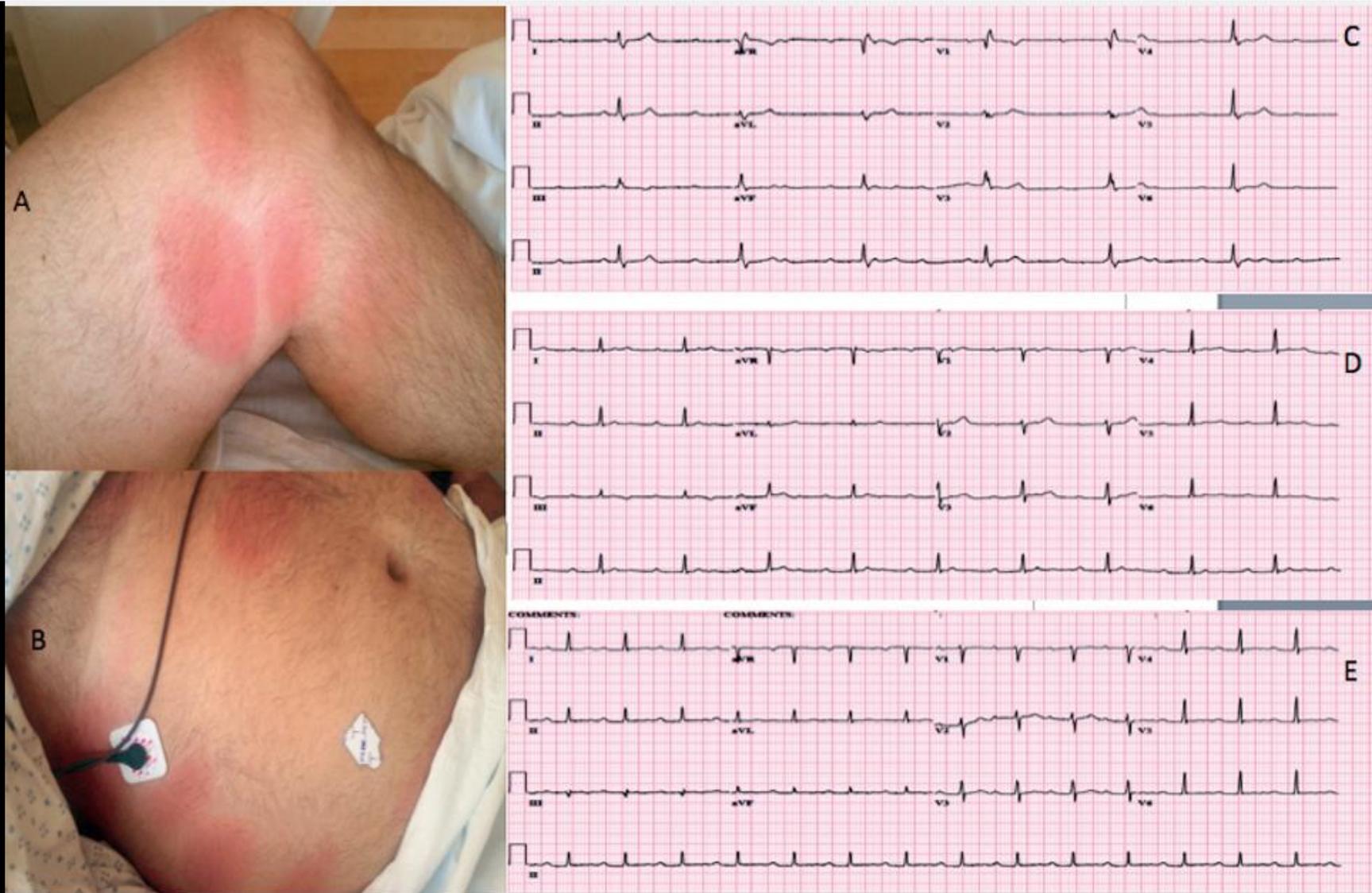


Fig. 1

Panel A – Showing erythema migrans rash on the thigh.

Panel B – Showing erythema migrans rash on the abdomen.

Panel C – ECG at admission showing sinus tachycardia with complete AV block with ventricular escape rate of 39 beats/min.

Panel D – ECG on day 2 showing sinus tachycardia with 2:1 AV block with ventricular rate of 57 beats/min.

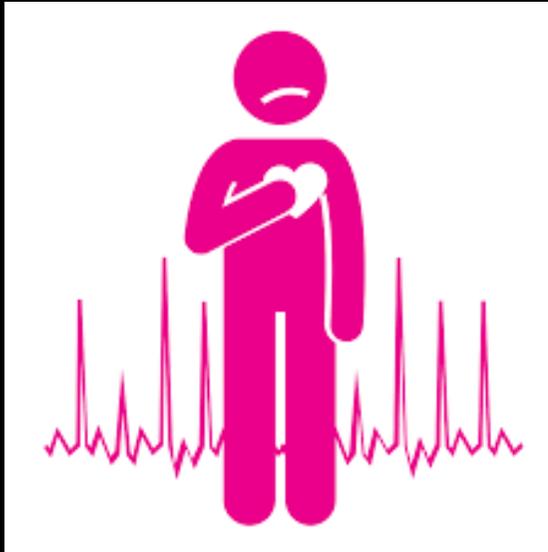
Panel E – ECG on day 5 showing sinus rhythm with first degree AV block.

**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)

Лайм-кардит: показания для обязательной госпитализации пациента

- ∅ Атриовентрикулярная блокада I степени с интервалом P-Q > 0,3 сек
- ∅ Атриовентрикулярные блокады II или III степени
- ∅ Быстрое изменение степени атриовентрикулярной блокады
- ∅ Гемодинамически угрожающие аритмии



В случае развития полной АВ блокады может понадобиться экстренная имплантация электрокардиостимулятора по жизненным показаниям!

Артралгии как проявления 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

Редкие проявления ранней диссеминированной стадии ЛБ



- **поражением глаз** (конъюнктивит, ирит, хориоидит, ретинальные кровоизлияния и отслойка сетчатки, панофтальмит)
 - **поражения печени** (легкий или умеренно активный гепатит)
 - **поражения ВДП** (фарингит, непродуктивный кашель)
-
- **поражения опорно-двигательного аппарата** (мигрирующие боли в костях, связках, мышцах, миозит, остеомиелит, панникулит)
 - **поражения нервной системы** (невриты других черепных нервов, помимо лицевого, миелит, мозжечковая атаксия, pseudotumor cerebri)
 - **поражение почек** (микрогематурия, протеинурия) и **половых органов** (орхит)

Поздняя стадия Лайм-боррелиоза

**III стадия клещевого боррелиоза –
преимущественно поражений одной системы!**

**Поздний
нейроборрелиоз**

**Хронический
атрофический
акродерматит**



Лайм-артрит

- Преимущественно крупные суставы (классически - **коленные**, реже - тазобедренные, плечевые и т.д.), поражение мелких суставов кистей и стоп менее характерно
- Суставы опухшие, умеренно болезненные, кожа над ними, как правило, не изменена
- Периодические обострения артрита от нескольких недель до нескольких месяцев с периодами полной ремиссии между ними
- Суставная жидкость: 10.000-25.000 кл/мм³ с превалированием лейкоцитов; **положительная ПЦР синовиальной жидкости в 80% и всегда положительные серологические тесты**
- Иногда даже без лечения процесс может самостоятельно разрешаться в течение нескольких лет



Патогенез поражений опорно-двигательного

аппарата на различных стадиях болезни Лайма

- *B. burgdorferi* гематогенно диссеминирует в суставы, сухожилия и суставные сумки – чаще это не проявляется клинически, реже – транзиторные мигрирующие артралгии (II стадия БЛ)
- Возбудитель не имеет собственных факторов вирулентности и токсинов, основное повреждение суставов возникает месяцы спустя за счет активации механизмов врожденного и приобретенного иммунного ответа (III стадия БЛ)
- У лиц с дизрегуляторным иммунным ответом возможно развитие персистирующего выраженного воспаления и аутоиммунных реакций, несмотря на эрадикацию возбудителя на фоне этиотропной терапии (антибиотик-рефрактерный Лайм-артрит)

Steer A. N Engl J Med 1989; 321:586;

Herrero L. et al. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2015; 29:259

Антибиотик-рефрактерный Лайм-артрит

- Часть пациентов сохраняют клинику персистирующего артрита в течение нескольких месяцев-лет даже после адекватного курса этиотропной терапии
- Результаты ПЦР на ДНК *B.burgdorferi* s.l. и культурального исследования синовиальной жидкости отрицательны
- В синовиальной жидкости длительно детектируется избыточное количество ряда провосполительных цитокинов, гистологически – признаки хронического воспаления
- **Дополнительные курсы антибиотикотерапии неэффективны**
- Терапия – НПВС, интраартикулярные ГКС, болезнь-модифицирующие антиревматические препараты, при неэффективности – синовэктомия
- Средние сроки выздоровления – 9-14 мес (диапазон от 4 мес до 4 лет)

Хронический атрофический акродерматит



- Красно-фиолетовые пятна на коже дистальных участков конечностей (чаще нижних) с последующей атрофией кожи
- Кожа истончена, морщиниста, легко собирается в складки, слегка шелушится (вид «папиросной бумаги»), иногда со склеродермоподобными уплотнениями



Нейроборрелиоз

Типичные проявления нейроборрелиоза

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

Периферический парез лицевого нерва



В эндемичных по ЛБ регионах *V.burgdorferi* – причина 20% периферических параличей лицевого нерва у взрослых и 25% периферических параличей лицевого нерва у детей
У большинства пациентов есть лимфоцитарный плеоцитоз без клинической симптоматики менингита

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 *V.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 ЦСЖ у взрослых пациентов с острым нейроборрелиозом

- 118 пациентов с острым нейроборрелиозом, 3 группы (полирадикулоневрит; только парез лицевого нерва; только менингит)
- у 100% - лимфоцитарный плеоцитоз
- 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)

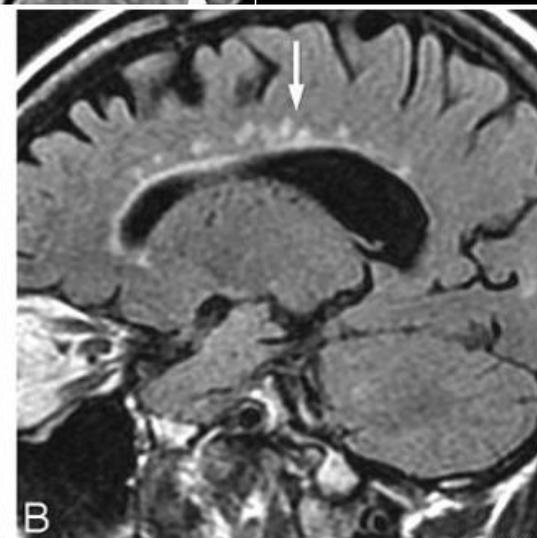
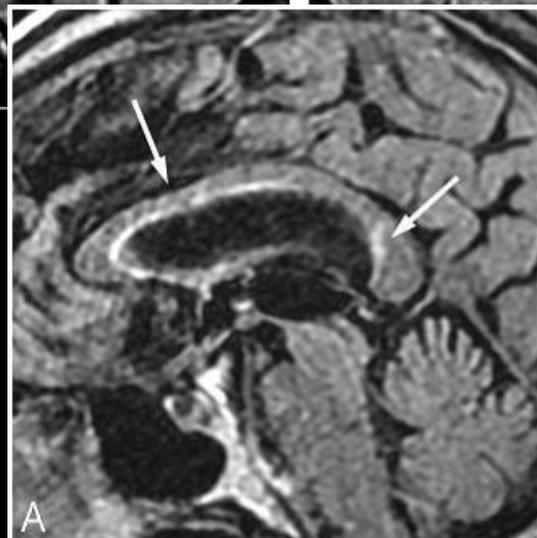
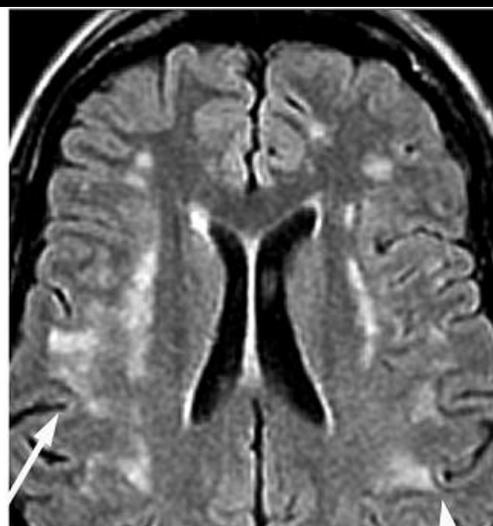
Parameter	Polyradiculoneuritis (<i>n</i> = 53) age (54.8 ± 15.2)	Facial palsy (<i>n</i> = 47) age (45.9 ± 18.5)	Meningitic course (<i>n</i> = 18) age (34.6 ± 11.2)	<i>P</i>
CSF leukocytes [μl^{-1}]	171.5 (54.5; 354)	210.5 (90.3; 411.8)	345.5 (100.8; 543.3)	0.12
CSF protein [mg/l]	1,339 (779; 2,087)	1,372 (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_{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 1/4
- не характерно поражение спинного мозга
- объективные изменения в ликворе (невысокий плеоцитоз, умеренное повышение белка)
- всегда положительные серологические реакции
- продукция интратекальных IgG к *V.burgdorferi* s.l.

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



Определение
интратекальный АТ к
V.burgdorferi – золотой
стандарт диагностики

МРТ поражений при ЛБ и рассеянном склерозе не имеют специфических признаков, позволяющих уверенно дифференцировать данные состояния **В** 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)

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)

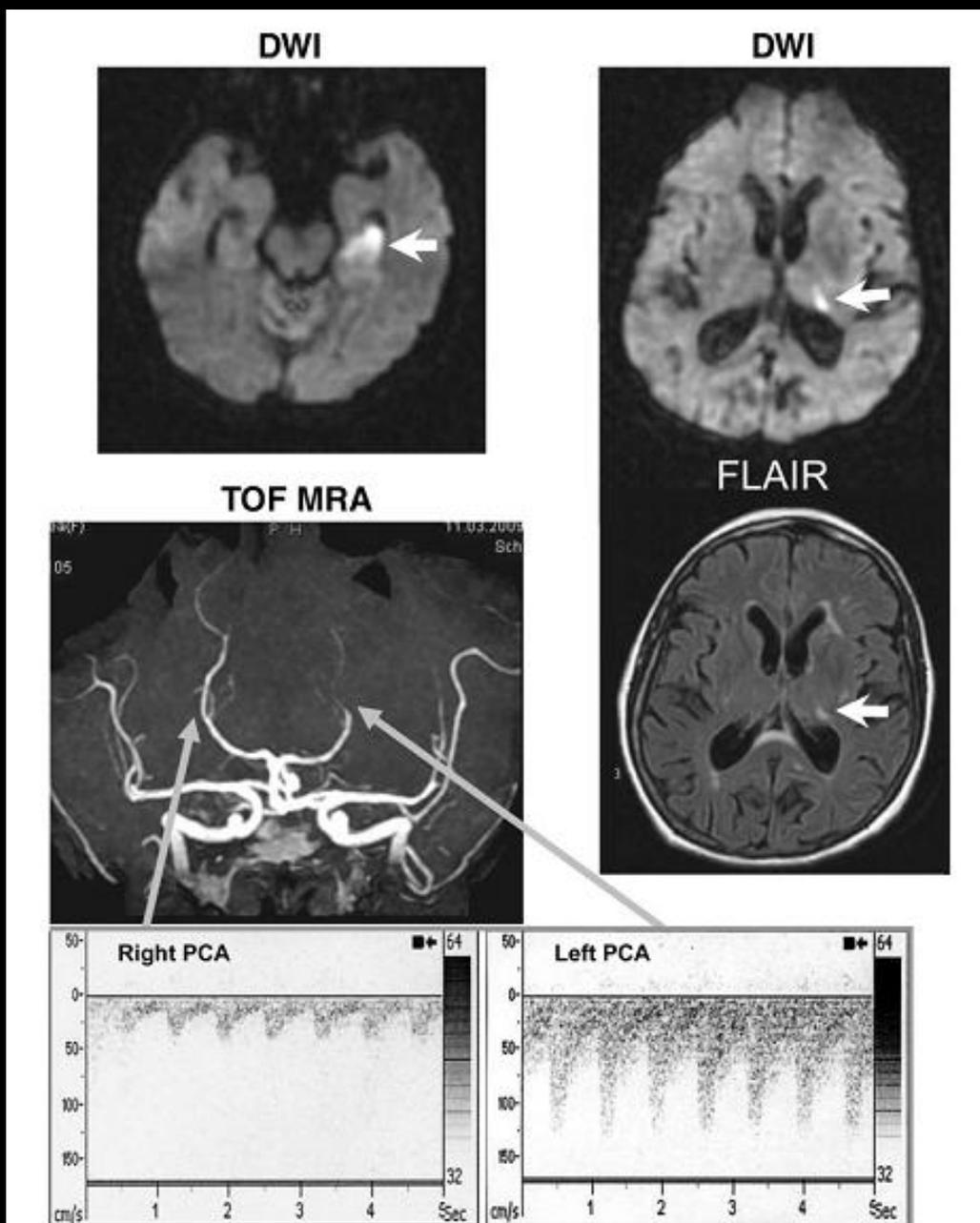
- Поражения периферической НС:

- 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

Васкулиты и ОНМК боррелиозной этиологии



Пациент 66 лет с менингоэнцефалитом боррелиозной этиологии

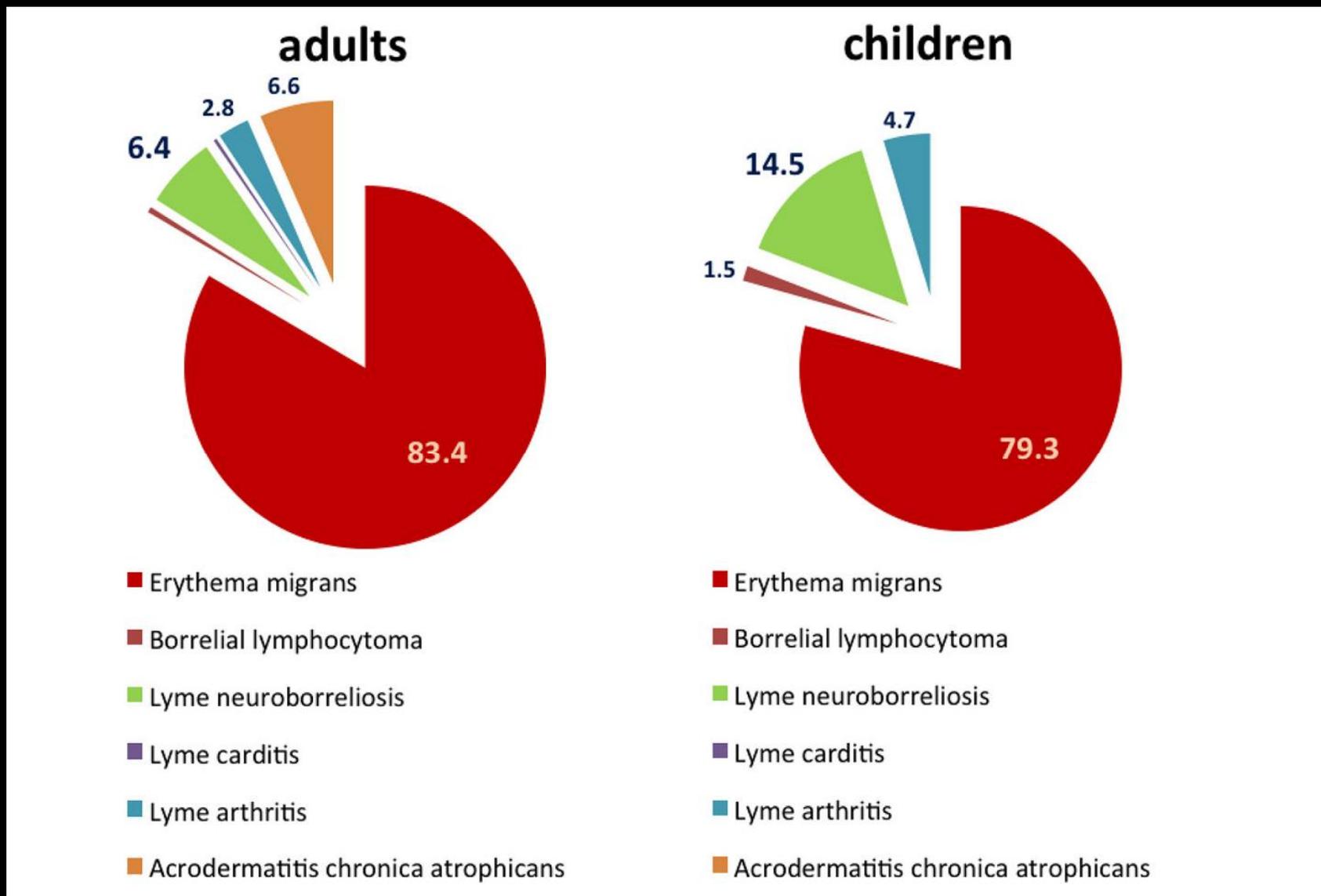
Диффузно-взвешенный режим МРТ: ишемические поражения височной доли (слева) и таламуса (справа), подтвержденные в режиме FLAIR (справа внизу)

МР-ангиография: выраженный стеноз левой задней мозговой артерии

Васкулиты и ОНМК боррелиозной этиологии

- анализ всех случаев церебрального васкулита боррелиозной этиологии в Восточной Саксонии (Германия) с 1997 по 2011 г.г.
- всего 11 пациентов (0,3% всех случаев ЛБ в эндемичной области), отвечающих критериям нейроборрелиоза и церебрального васкулита (другие причины ОНМК исключены)
- у 10 из 11 пациентов – ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки; у 7 пациентов – **повторные ОНМК**
- у 8 из 11 пациентов – поражение вертебро-базилярной системы кровоснабжения ГМ, у 2 пациентов – тромбоз базилярной артерии

- В эндемичных по болезни Лайма регионах следует помнить о **возможной боррелиозной этиологии** церебрального васкулита и ОНМК в случае:
 - васкулита и рецидивирующих ОНМК (**особенно у пациентов молодого возраста**) при отсутствии других явных причин
 - васкулита с преимущественным поражением вертебро-базиллярной системы кровоснабжения ГМ
 - в случае эпидемиологических предпосылок, анамнестических и клинических данных, указывающих на возможную болезнь Лайма



Частота (%) основных клинических проявлений ЛБ у взрослых (n=745) и детей (n=275). Данные с 2000 г. кафедры инфекционных болезней университетского медицинского центра Любляны, Словения



Диагностика Лайм- боррелиоза

Возможности диагностики нейроборрелиоза

- **серологические методы** (РНИФ, ИФА – скрининг, иммуноблотт – только при положительных результата РНИФ/ИФА!; определение интратеккальных 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 Bakteriол 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%

84%

2%

Мигрирующая эритема

14%

92%

Выздоровление

8%

Ранняя диссеминированная
стадия

99%

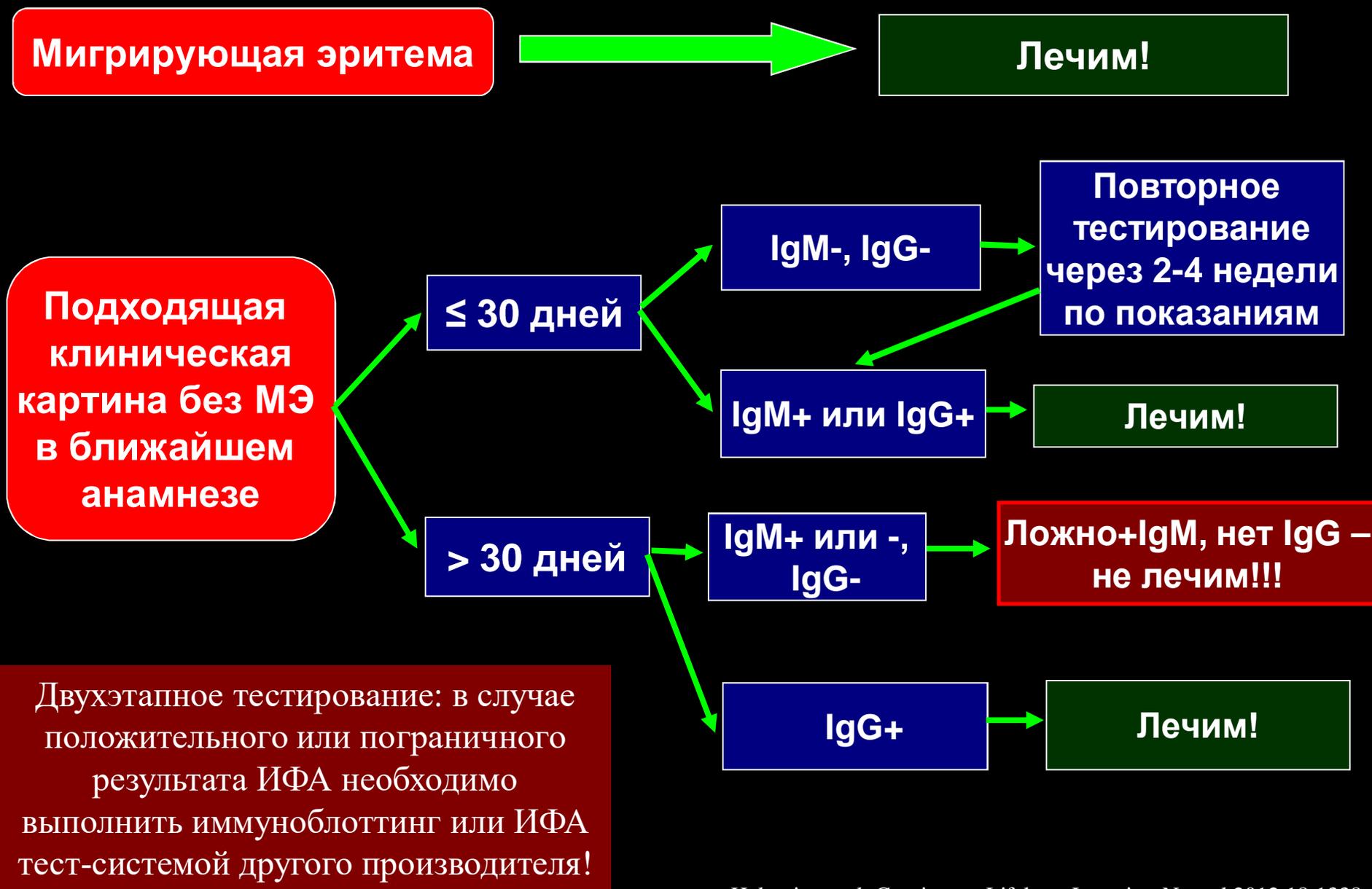
Выздоровление

< 0,5%

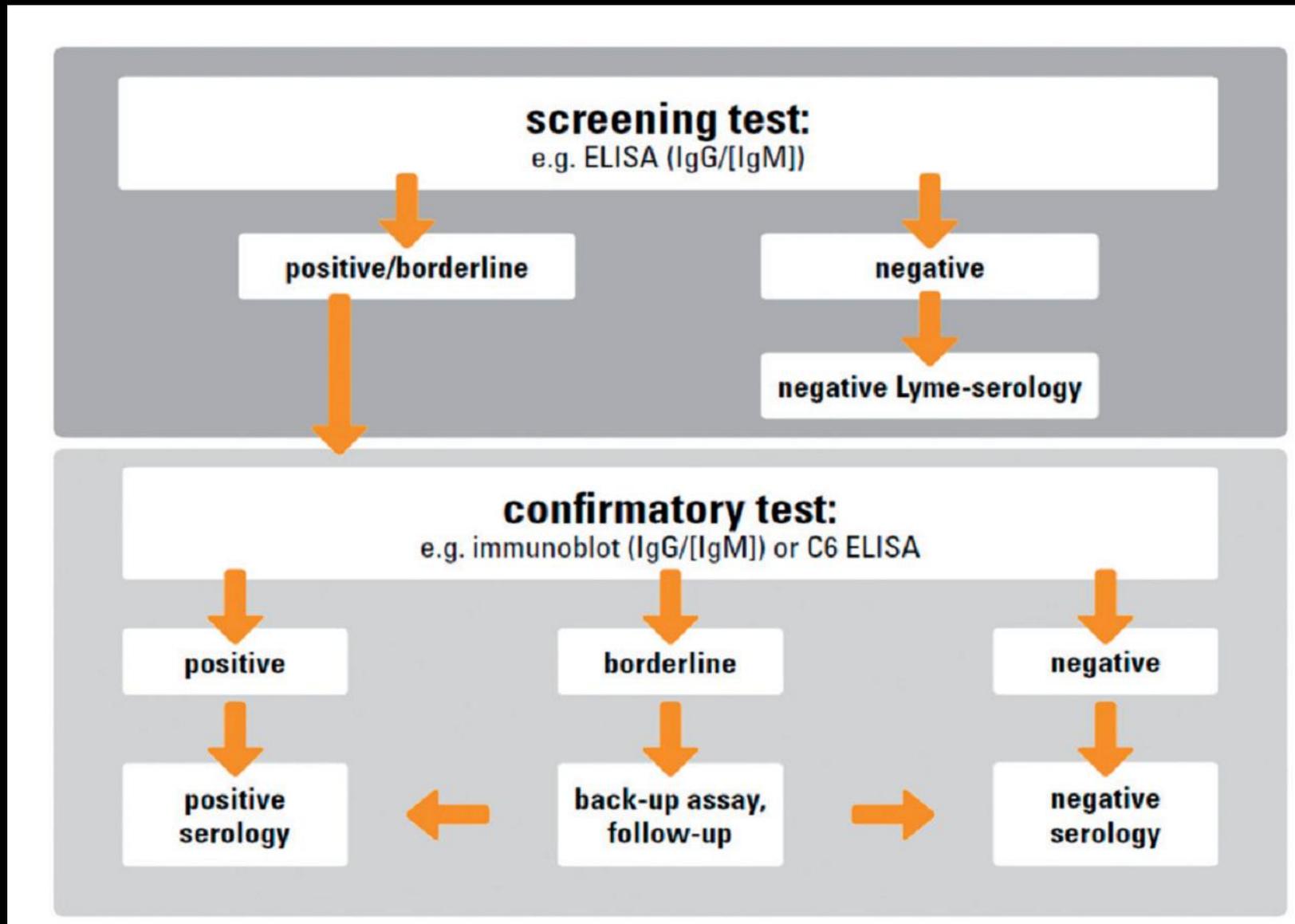
< 0,5%

Поздняя стадия

Стратегия диагностики КБ



Зачем необходимо двухэтапное тестирование при ЛБ? – вспоминаем аналогию диагностики ВИЧ-инфекции!



Частое серологическое определение IgM к *B.burdorferi* 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.burdorferi* s.l.
- возможность персистенции IgM годами после первичного инфицирования *B.burdorferi* s.l. и/или успешной терапии Лайм-боррелиоза



Изолированные IgM без появления IgG к *B.burdorferi* 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.burdorferi* 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 +?)

Borrelia Antibodies in Children Evaluated for Lyme Neuroborreliosis

R. Bennet, V. Lindgren, B. Zwegberg Wirgart

- 267 детей с предполагаемым нейроборрелиозом в Швеции (эндемичный регион)
- люмбальная пункция, определение интратекальных и сывороточных АТ к *B.burgdorferi*; только у 70 детей - НБ

Table 3
Numbers of children with IgM and IgG *Borrelia* antibody in serum in various non-Lyme diagnosis groups.

Diagnosis group	N	IgM	IgG
Viral meningitis			
Enterovirus	57	10	0
Other viruses	10	0	0
Encephalitis	13	3	0
Febrile illness	37	7	1
Headache	40	12	1
Other neurology	19	2	0

Ложно+ IgM у 15% детей с энтеровирусным менингитом

Ложно+ IgM у 25% детей с различными неврологическими симптомами и неизменной ЦСЖ

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)

Иммуноблот: проблема интерпретации результатов в зависимости от региона инфицирования

JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Jan. 2011, p. 455–457
 0095-1137/11/\$12.00 doi:10.1128/JCM.01584-10
 Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 49, No. 1

A Twist on Lyme: the Challenge of Diagnosing European Lyme Neuroborreliosis[∇]

Naila Makhani,¹ Shaun K. Morris,² Andrea V. Page,³ Jason Brophy,⁴ L. Robbin Lindsay,⁵
 Brenda L. Banwell,¹ and Susan E. Richardson^{6*}

TABLE 1. Summary of laboratory diagnostic testing results

Date (mo/day/yr)	Sample	Result by ^a :						PCR
		ELISA		Western blot (MarDx)		European Western blot (Trinity Biotech EU)		
		C6 (Immunetics)	IgM and IgG (Diagnostic Automation)	IgM	IgG	IgM	IgG	
8/28/07	CSF	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Negative
8/29/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	NSQ	Negative	NP
9/4/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	Positive	Negative	NP
9/26/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	Positive	Negative	NP
11/28/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	Positive	Negative	NP

^a NSQ, not sufficient quantity; NP, not performed.



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 (особенно в ранние сроки заболевания) 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

Ixodes spp. способен к трансмиссии ряда других возбудителей:

- *Rickettsia slovaca*
- *Rickettsia helvetica*
- *Ehrlichia chaffeensis*
- *Anaplasma phagocytophilum*
- *Babesia microti* & *divergens*
- *Coxiella burnetti*
- *Francisella tularensis*
- вирус клещевого энцефалита
- вирус геморрагической лихорадки Крым-Конго и т.д.

Это приводит к изменению типичной клиники и
тяжести течения заболевания

Как заподозрить наличие другой инфекции у пациентов с КБ?

- более тяжелая либо отличающаяся от классической клиническая картина
- высокая лихорадка > 48 ч, несмотря на адекватное лечение КБ
- наличие необъяснимой лейкопении, тромбоцитопении или анемии
- пациенты, у которых быстро разрешается на фоне этиотропной терапии мигрирующая эритема, однако длительно сохраняются ОРЗ-подобные симптомы (лихорадка, слабость, миалгии, артралгии и т.д.)



Этиотропная
терапия
Лайм-боррелиоза

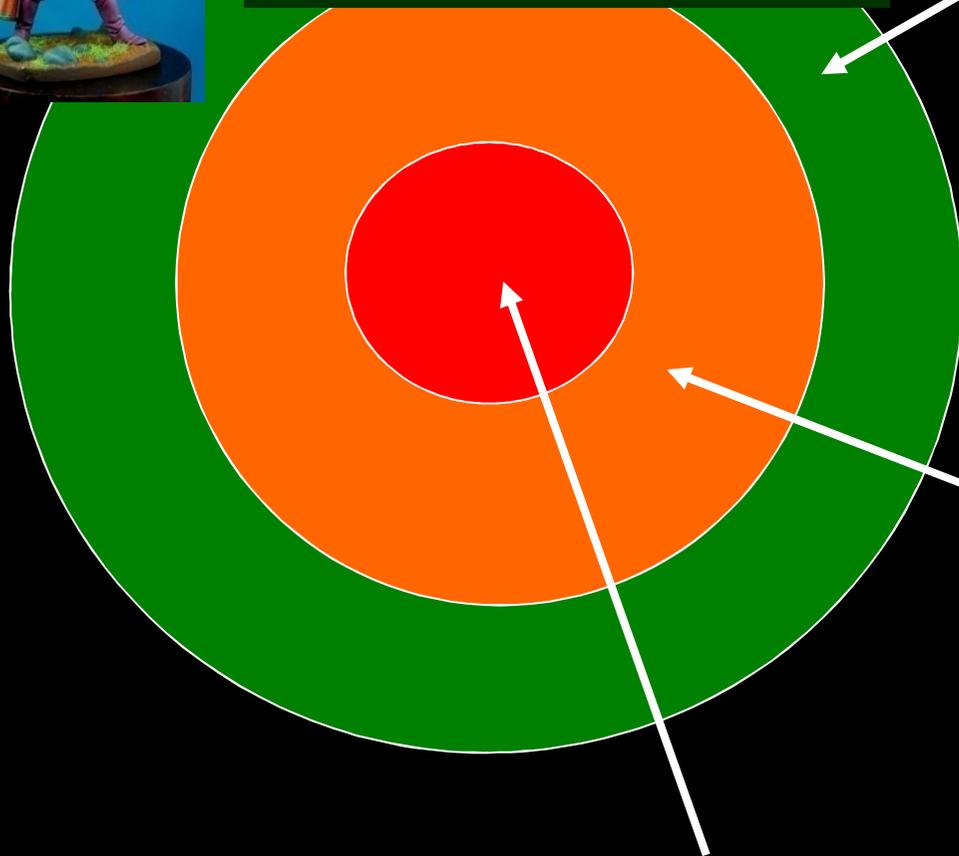


**Мы не лечим данные
лабораторного
обследования пациента**

**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

Тактика ведения пациентов с Лайм-артритом

Диагноз Лайм-артрита

(моно- или олигоартрит с вовлечением коленных суставов + косвенный или прямой эпидемиологический анамнез + позитивные IgG к *B.burgdorferi* s.l. и/или позитивная ПЦР синовиальной жидкости)

↓ Начальная терапия

Пероральный доксициклин или амоксициллин 30-60 дней
При наличии неврологических поражений – цефтриаксон в/в 21-28 дней



Полный ответ

Дальнейшая АБТ не показана



Легкий
персистирующий артрит

Дополнительная АБТ
доксициклином 30 дней



Среднетяжелый /
тяжелый артрит

В/в цефтриаксон 28
дней

Персистирующий артрит после АБТ



Легкие формы – НПВС или гидроксихлорохин 400 мг/сут
Среднетяжелые / тяжелые формы – метотрексат 15-20 мг/неделю, при неэффективности ингибиторы ФНОα (этанерцепт или адалимумаб)
Персистенция артрита > 3-6 месяцев, несмотря на метотрексат, - синовиэктомия

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 Ružič-Sabljič^{b,*}

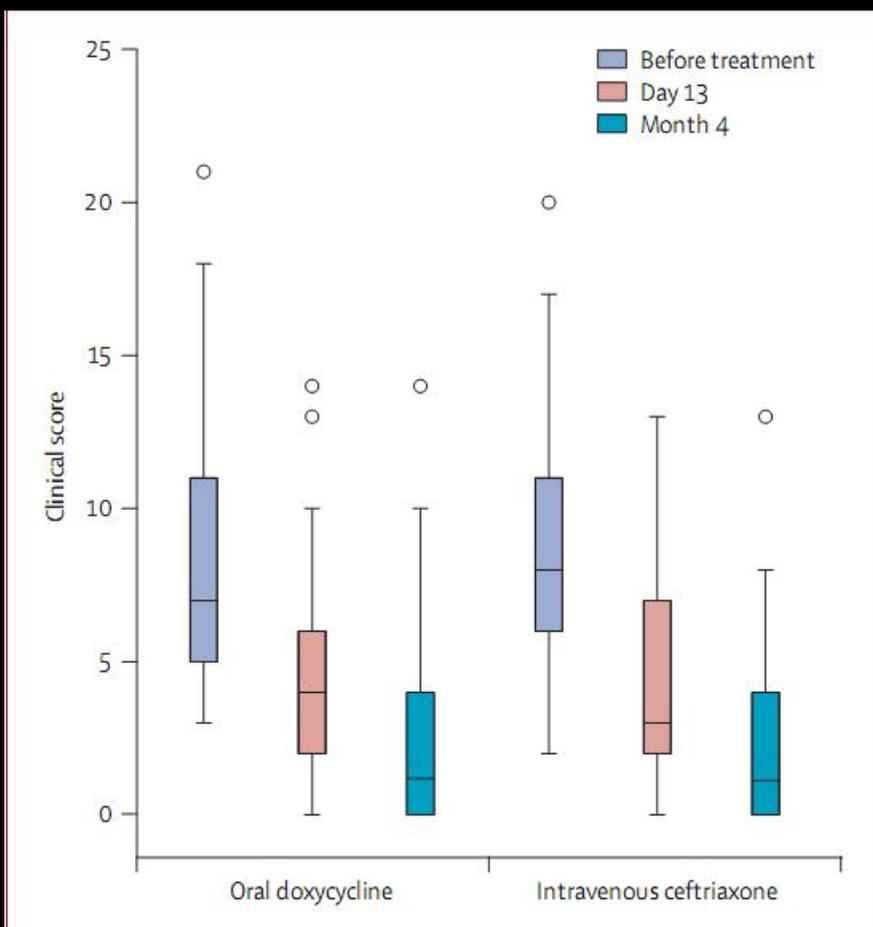
- Все исследованные Европейские штаммы *B. burgdorferi* sensu stricto были чувствительны к доксициклину, цефтриаксону, амоксициллину, цефуроксиму и азитромицину.
- Ни одно из проведенных до этого исследований не сообщало о выявлении резистентности возбудителя к традиционно используемым для терапии антибиотикам.



Oral doxycycline 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 пациентов с ранним нейроборрелиозом в Европе

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

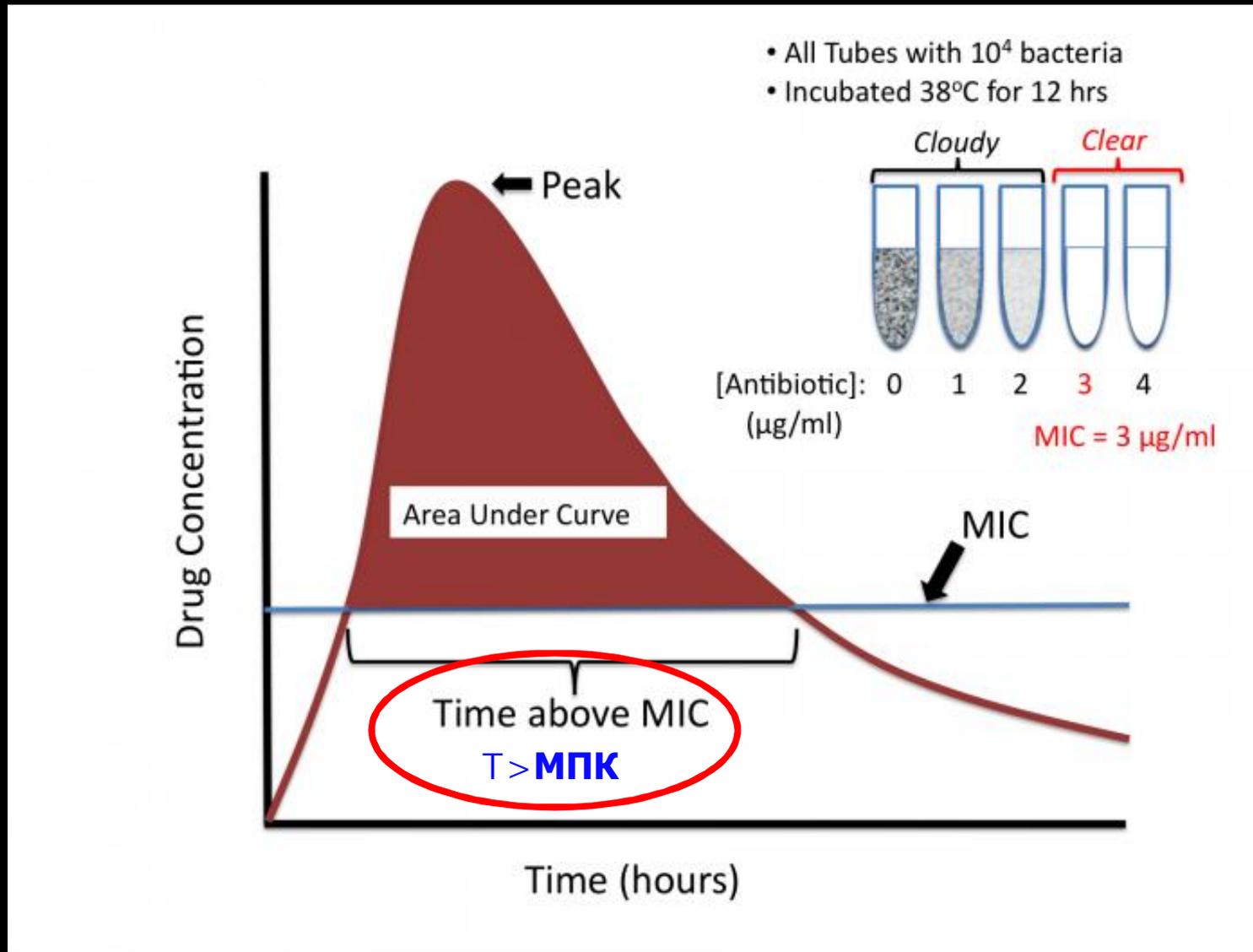
D. Bremell^a and L. Dotevall^{a,b}

^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)
- 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**

Двукратное введение цефтриаксона



Контроль эффективности терапии

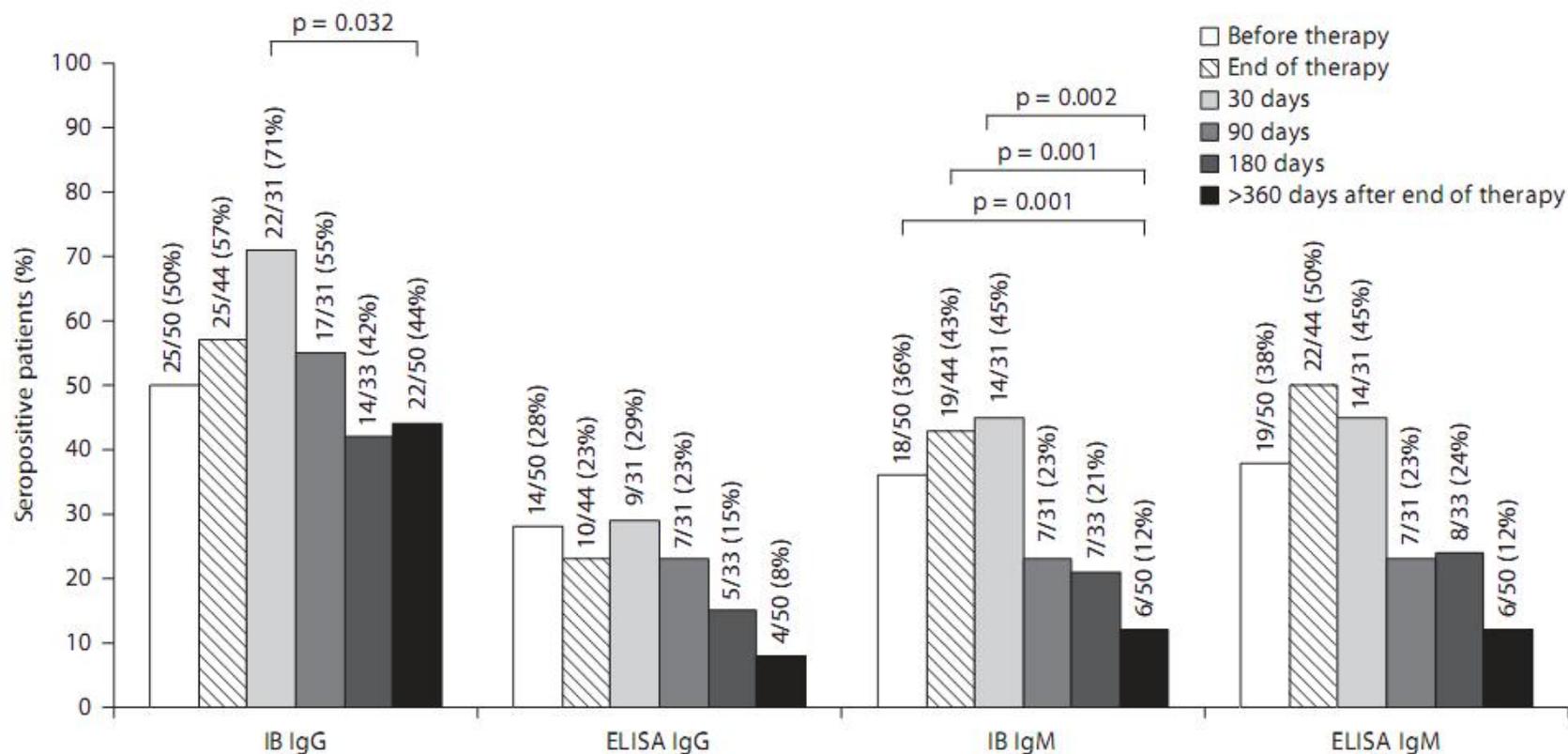
- прежде всего - **клиническая** оценка состояния пациента после **адекватного курса этиотропной терапии**
- серологическое тестирование не является показателем эффективности терапии и не должно проводиться (!!!) после адекватного курса АБТ – **персистенция IgM и IgG может сохраняться годами даже у успешно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

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^{1*}, Elisa Kortela², Matti Waris³, Juha Puustinen^{4,5}, Jemiina Salo¹ and Jarmo Oksi^{6,7}

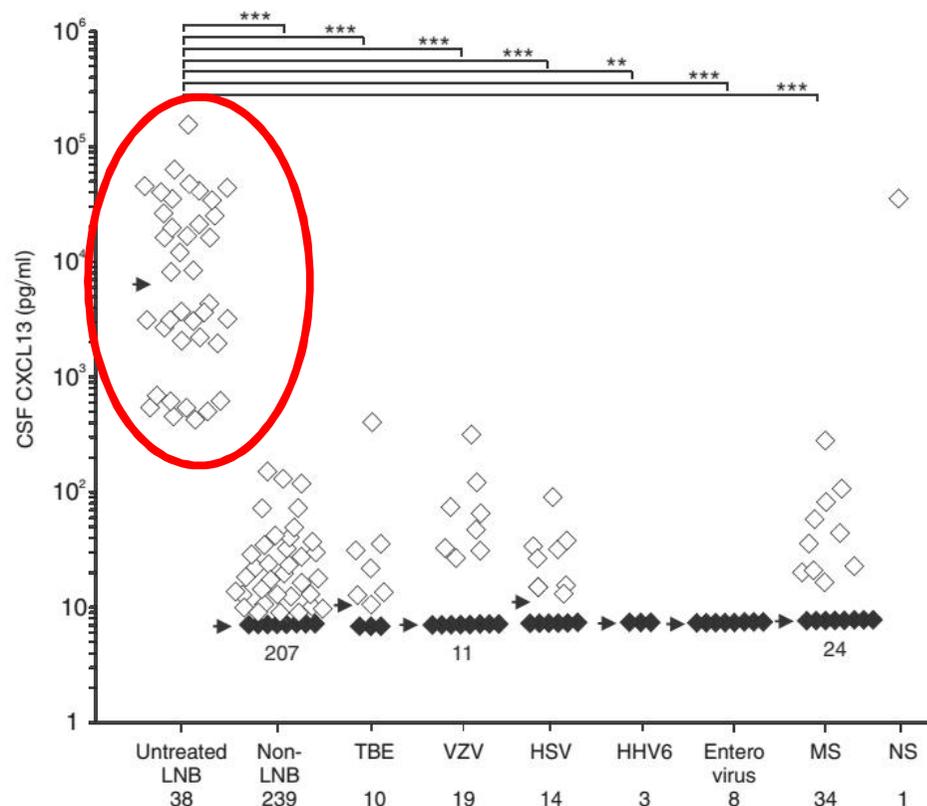


Figure 2 CXCL13 concentrations in the LNB and comparison CSF samples. Black diamonds indicate CSF samples with concentrations below the lowest standards of the assay (<7.8 pg/ml). If more than eight samples were below the lowest standard, the figure below the black diamonds indicates the number of such 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

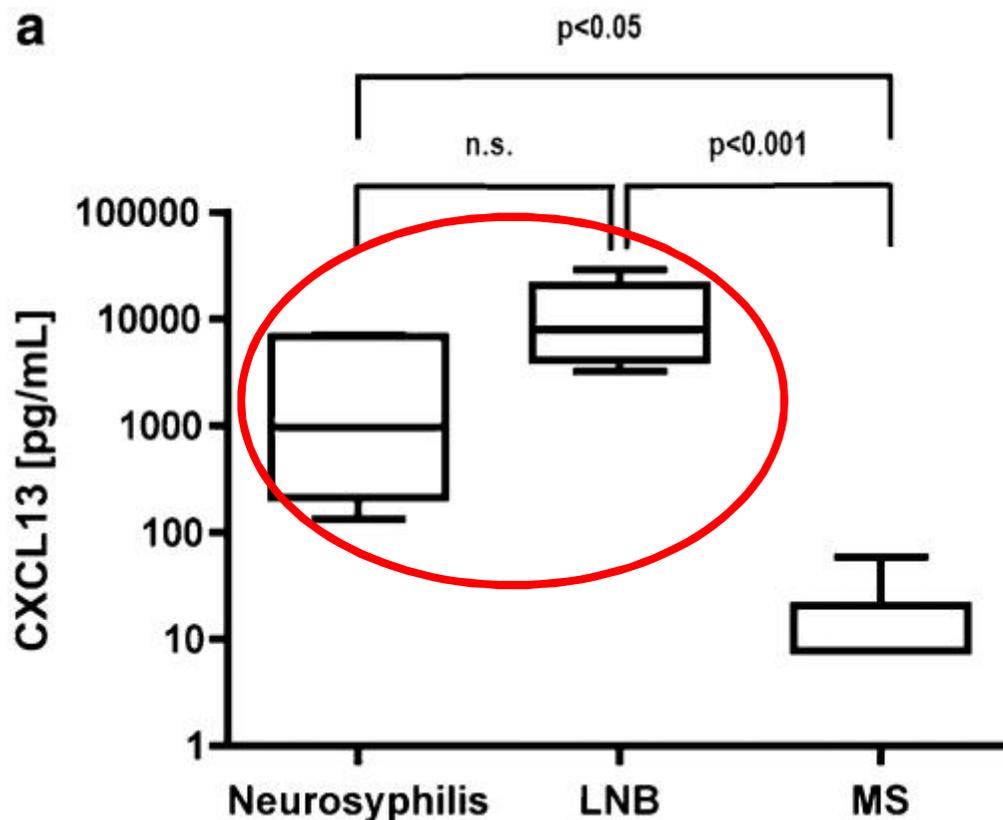
Уровень CXCL13 значительно снижался после лечения нейроборрелиоза



The chemokine CXCL13 is elevated in the cerebrospinal fluid of patients with neurosyphilis

Fluids Barriers CNS (2015) 12:12

R Dersch^{1*}, T Hottenrott¹, M Senel², V Lehmsiek², H Tumani², S Rauer¹ and O Stich¹



Уровень CXCL13 в ЦСЖ у пациентов с нейросифилисом был сопоставим с уровнем данного маркера у пациентов с нейроборрелиозом.

Уровень CXCL13 при рассеянном склерозе был существенно ниже по сравнению с нейроборрелиозом и нейросифилисом

Уровень CXCL13 значительно снижался после лечения обеих инфекций

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)

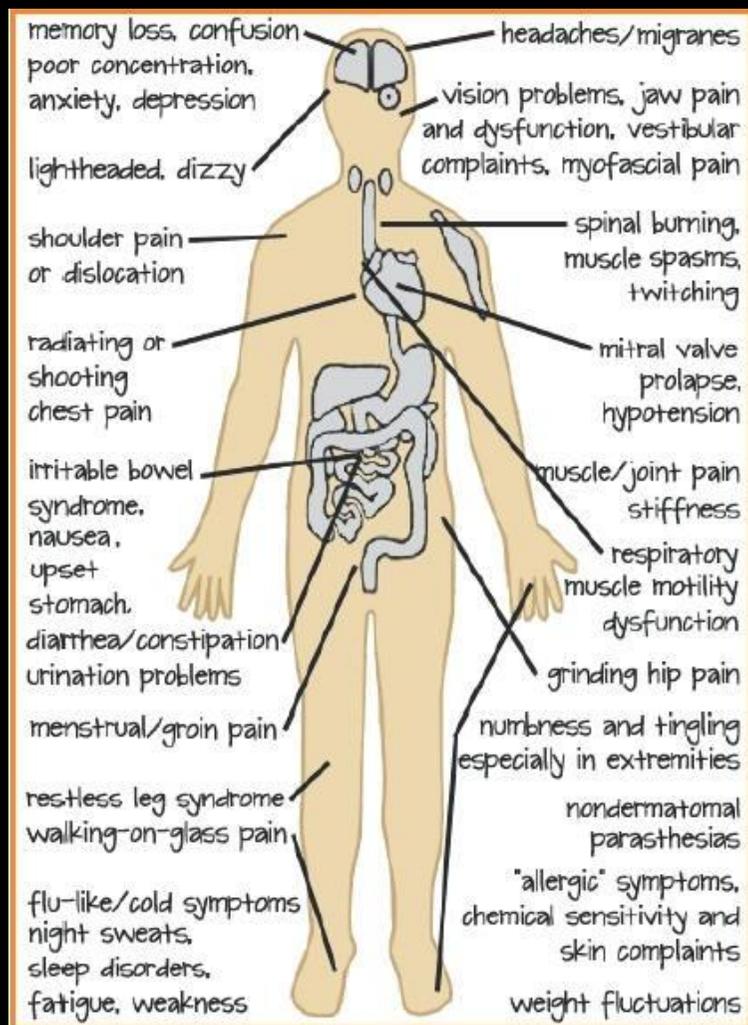
- Malaise
- Unexplained sweating
- Night sweats (drenching)
- Any type of rash
- Swollen glands
- Unexplained fevers (high or low grade)
- Itching
- Continual infections (sinus, kidney, yeast, bladder, etc.)
- Increased sensitivity to allergens
- Exaggerated response to alcohol
- In babies, failure to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

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

Respiratory/Circulatory Systems:
Difficulty breathing
Night sweats or unexplained chills
Heart palpitations
Diminished exercise tolerance
Heart block, murmur
Chest pain or rib soreness

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

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

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

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

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

Skin Problems:

Benign tumor-like nodules
Erythema Migrans (rash)

General Well-being:

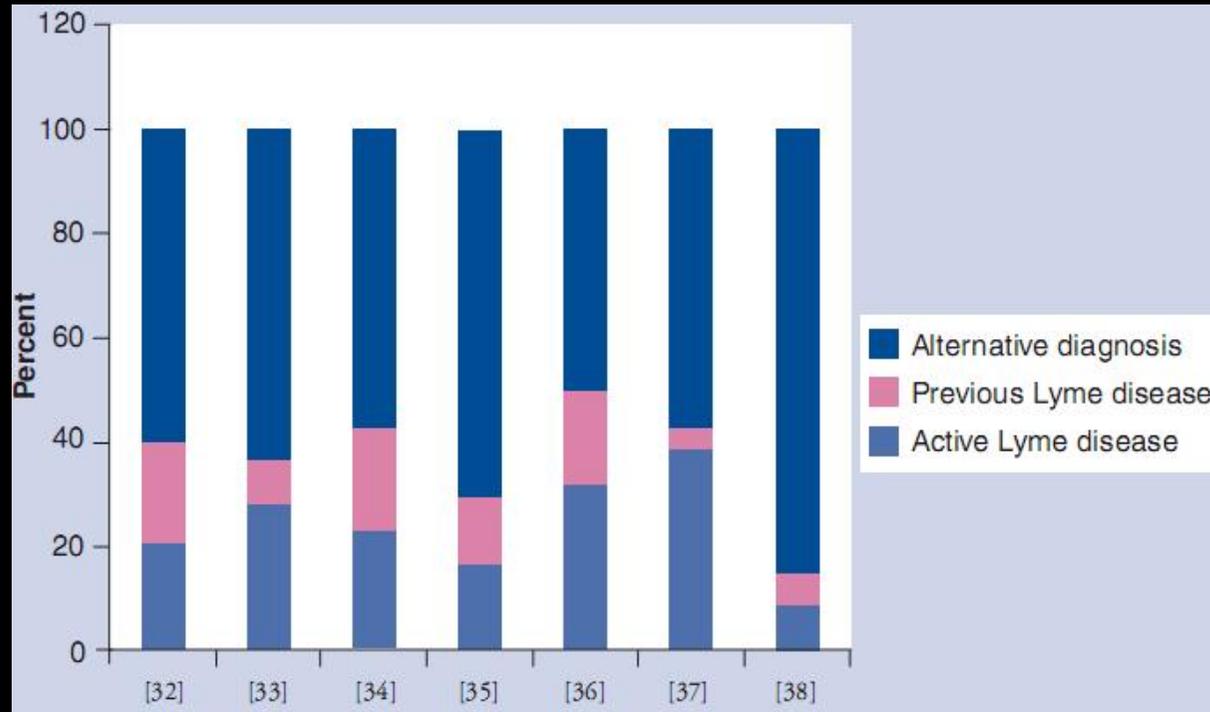
Decreased interest in play (children)
Extreme fatigue, tiredness, exhaustion
Unexplained fevers (high or low grade)
Flu-like symptoms (early in the illness)
Symptoms seem to change, come and go

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	Alcoholic liver disease, 10 y after local reaction to insect bite	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	Small bowel lymphoma	
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)	Hepatitis	
Bilateral shoulder bursitis	Recurrent localized urticaria	Recurrent bronchitis, 6 mo after tick bite		Conversion disorder	Gastroenteritis, 24 h after tick bite	
Systemic lupus erythematosus	Phobic dermatosis (self-induced)	Cellulitis complicating insect bite		Schizoid personality disorder		
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:

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

Постлаймский синдром

Критерии исключения:

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



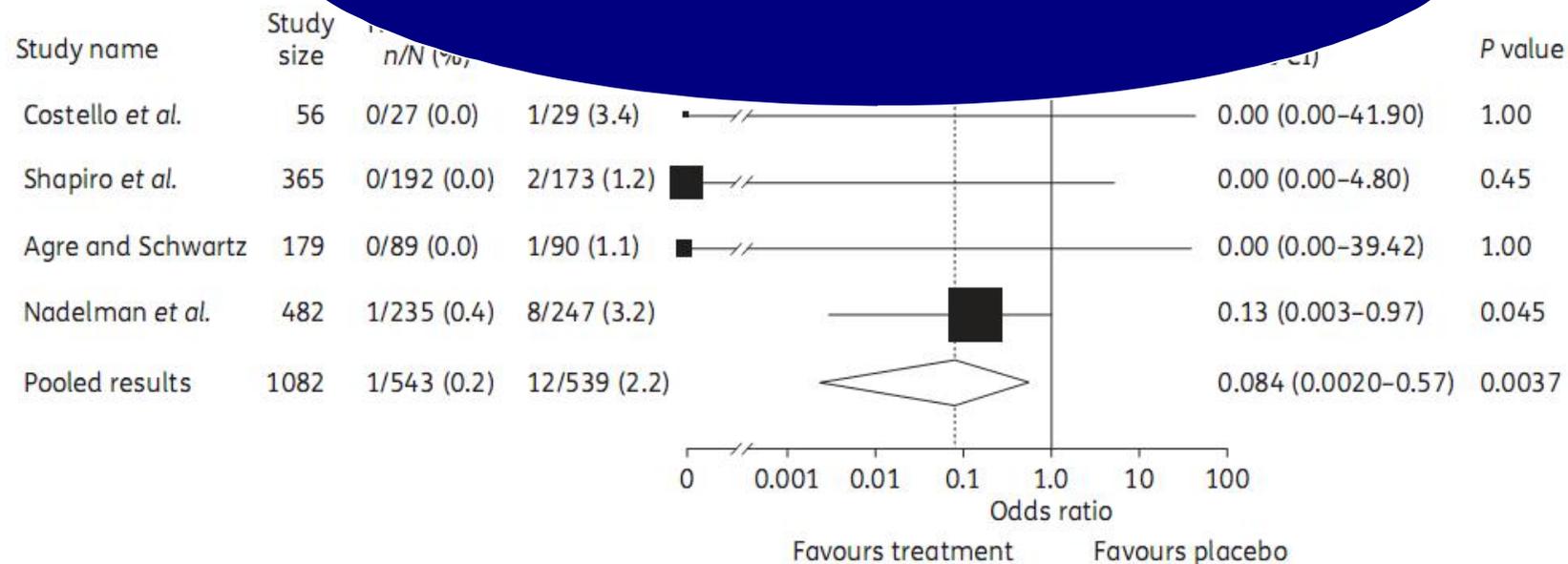
Профилактика болезни Лайма

- 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. Martin^{1,2}, Robert B. Nadelman^{1,2}

Уменьшение вероятности развития
заболевания ~ в 12 раз



Профилактика болезни Лайма у детей

- избегать присасываний клещей (закрытая одежда, репелленты, само- и взаимоосмотры)
- в случае присасывания клеща – до 8 лет: **амоксициллин** 30 мг/кг/сут в 3 приема 5 дней, после 8 лет – **доксциклин** 4 мг/кг (не более 200 мг) однократно
- эффективность профилактики амоксициллином болезни Лайма у детей в исследованиях не оценивалась...
- наблюдать за местом присасывания клеща в течение 1 месяца, при появлении МЭ – схемы лечения

Все больше данных говорит о безопасности доксициклина у детей любого возраста...

EXPERT OPINION ON DRUG SAFETY, 2016
VOL. 15, NO. 3, 367–382
<http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2016.1133584>



REVIEW

 OPEN ACCESS

Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation?

Ruby Cross^a, Clare Ling^{a,b}, Nicholas P. J. Day^{b,c}, Rose McGready^{a,b,c} and Daniel H. Paris ^{b,c}

^aShoklo Malaria Research Unit, Mahidol-Oxford Tropical Medicine Research Unit, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Mae Sot, Tak, Thailand; ^bMahidol-Oxford Tropical Medicine Research Unit (MORU), Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Bangkok, Thailand; ^cCentre for Tropical Medicine & Global Health, Nuffield Department of Clinical Medicine, University of Oxford, Oxford, UK

REVIEW

Gaillard *et al. Malar J* (2017) 16:148

Open Access



The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment

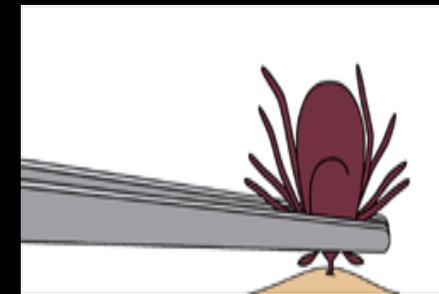
Tiphaine Gaillard¹, Sébastien Briolant^{2,3}, Marylin Madamet^{2,3,4} and Bruno Pradines^{2,3,4*}

Американская академия педиатрии (ААР) рекомендует использование доксициклина до 21 дня максимально у детей любого возраста при наличии клинических показаний

Doxycycline binds less readily to calcium compared with other members of the tetracycline class, but because of concern for a drug class effect with tetracyclines, its use previously has been limited largely to patients 8 years and older, and these older children have been studied more thoroughly than younger children. Recent comparative data in younger children, however, suggest that doxycycline is not likely to cause visible teeth staining or enamel hypoplasia in children younger than 8 years. **These reassuring data support the revised recommendation by the American Academy of Pediatrics, reflected throughout the 2018 Red Book, that doxycycline can be administered for short durations (i.e., 21 days or less) without regard to the patient's age.** When used, patients should be careful to avoid excess sun exposure due to the photosensitivity associated with doxycycline.

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. *V.burgdorferi* s.l. – 22,6%

2/3 серозных

3. Вирус простого герпеса 2 типа

менингитов

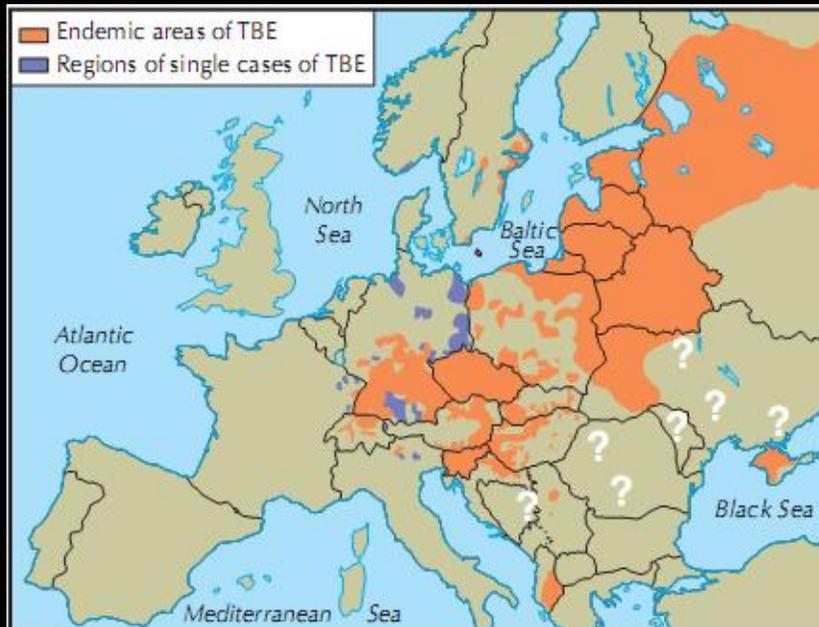
4. Энтеровирусы – 6,5%

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)

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

Какие субтипы вируса есть в РБ?

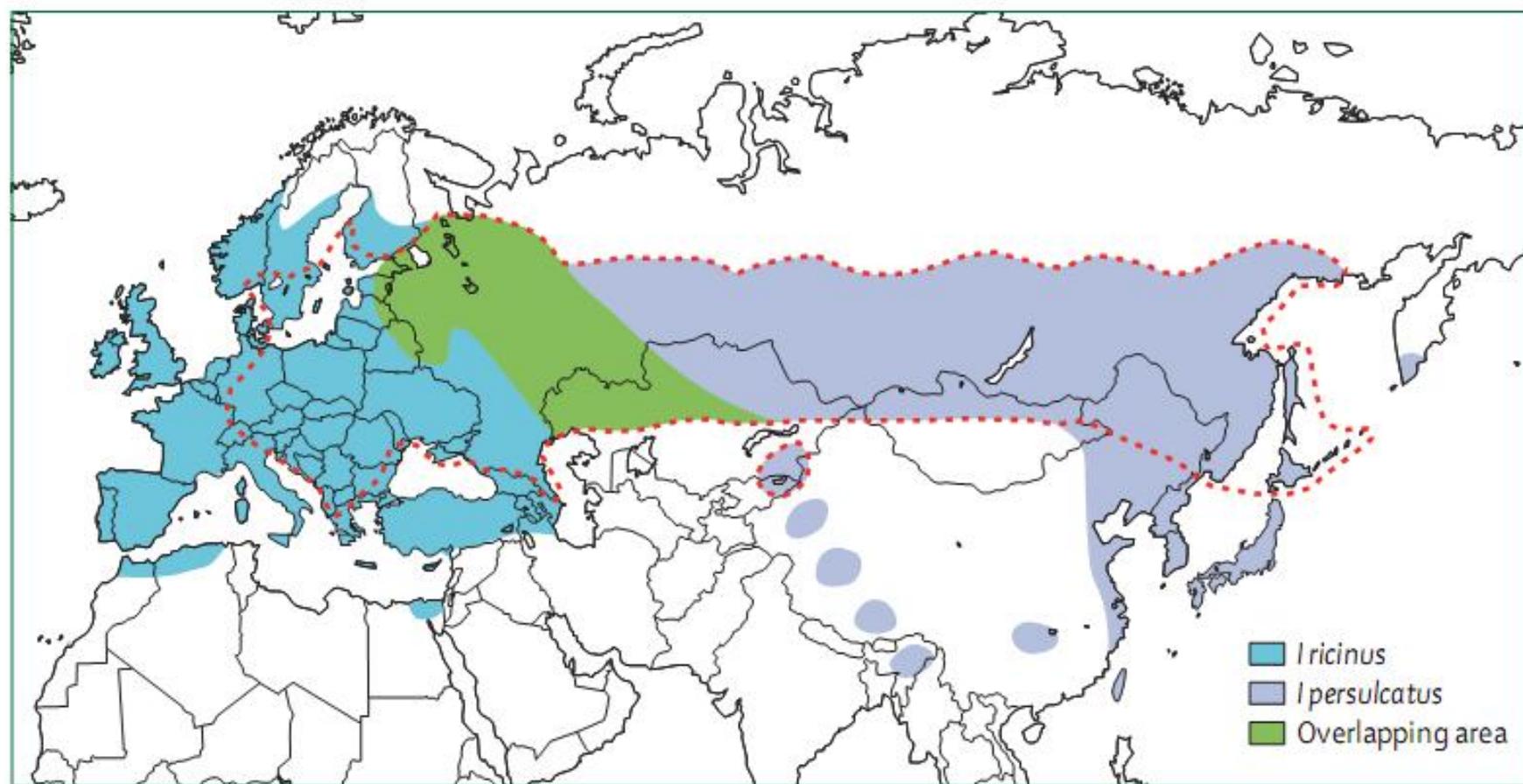
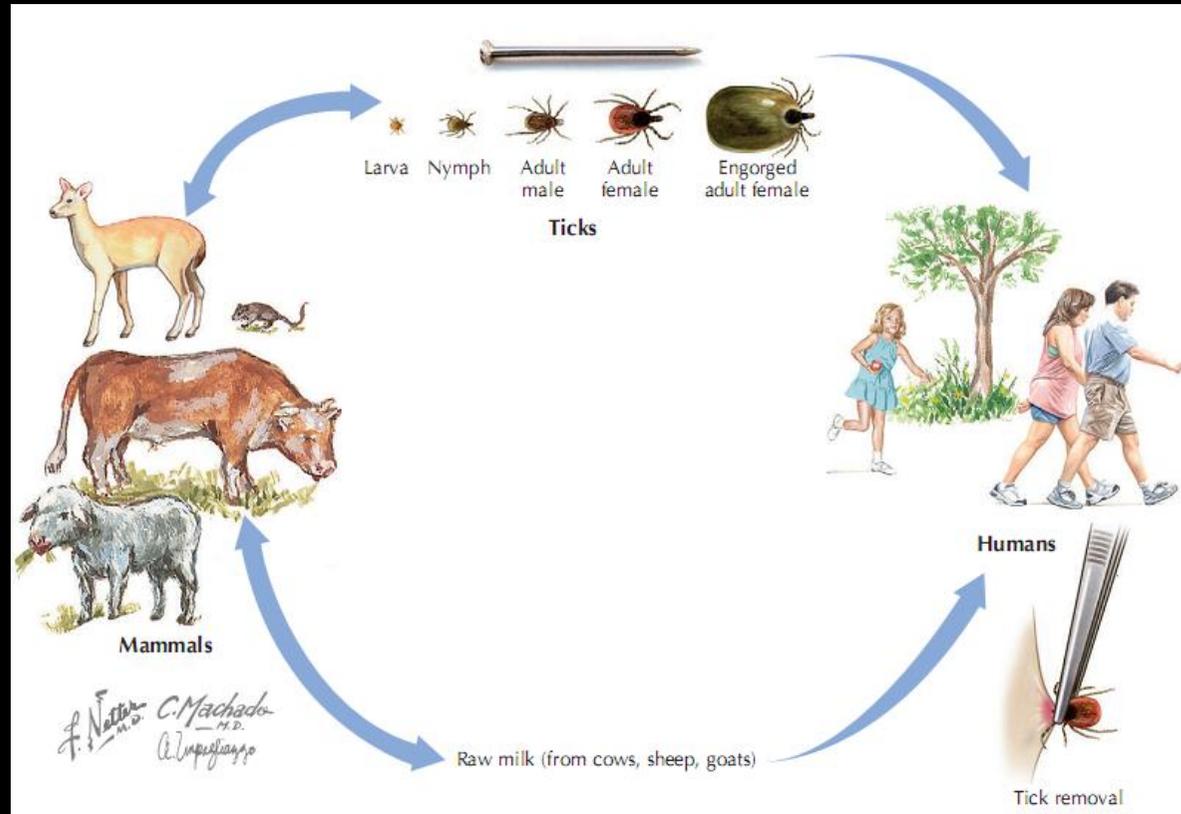


Figure 2: The geographical distribution of *Ixodes* spp, with the western distribution for *I. ricinus* and the eastern distribution for *I. persulcatus*

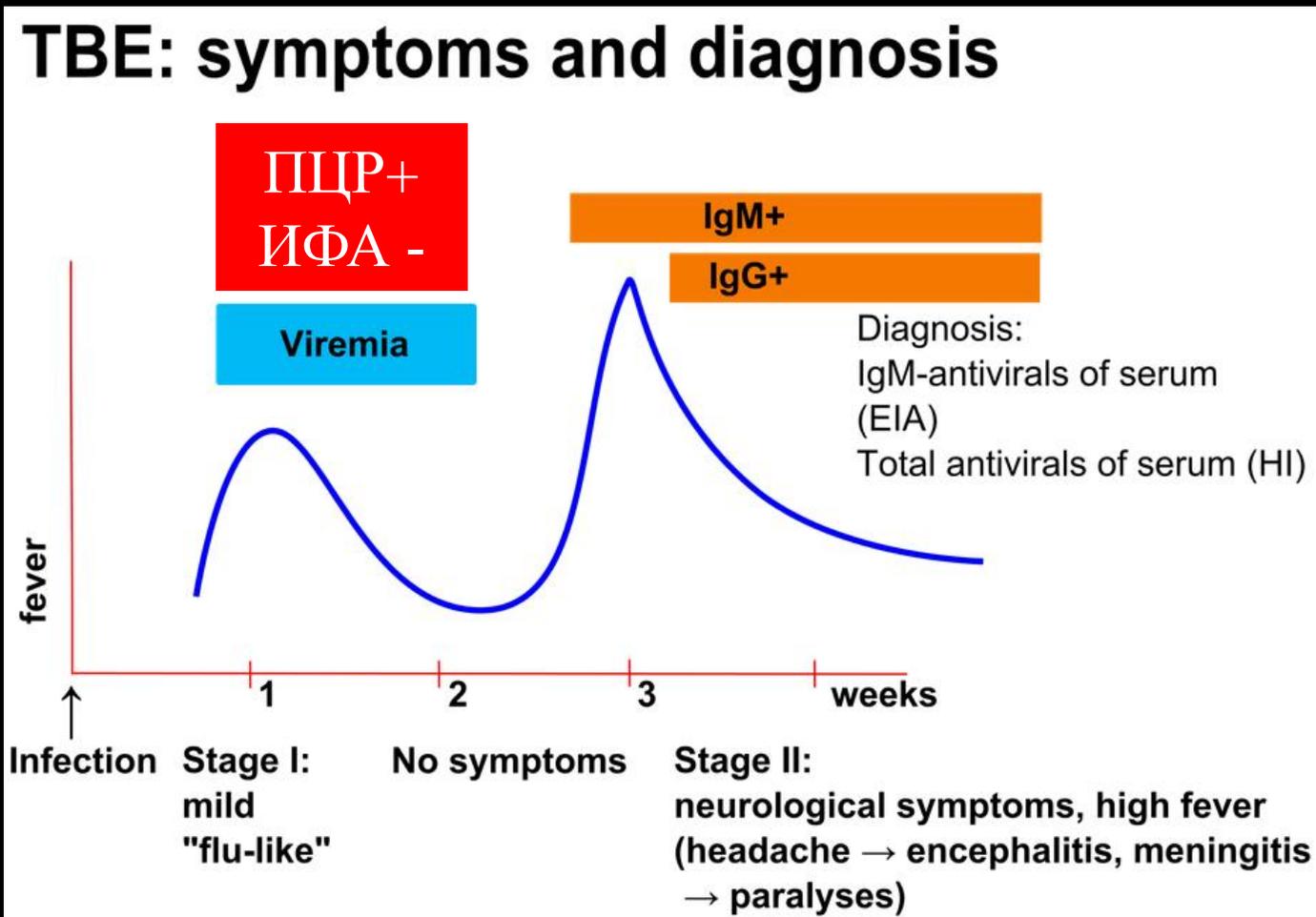
КЭ: потенциальные пути заражения



- 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)



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)

Гранулоцитарный анаплазмоз человека

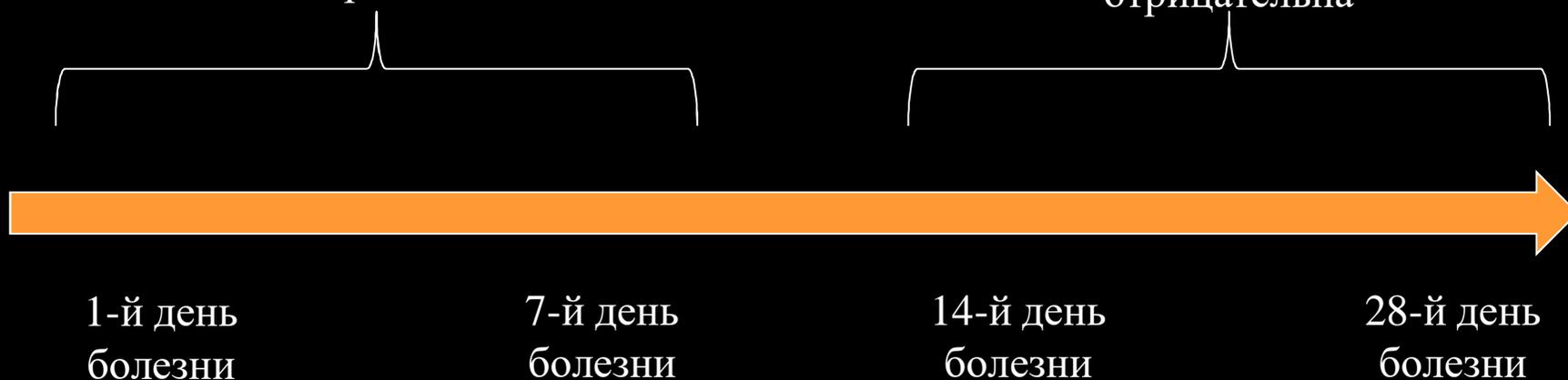
- возбудитель – *Anaplasma phagocytophilum*
- переносчики – клещи *Ixodes spp.*, *Dermacentor spp.*, *Amblyomma spp.*
- инкубационный период – 7-14 дней
- острое начало, лихорадка, озноб, слабость, миалгии, головная боль (75%)
- тошнота, рвота, кашель, артралгии (25-50%)
- иногда сыпь (пятнистая, пятнисто-папулезная, 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**

Не все методы одинаково применимы в различные сроки заболевания!

Пример диагностики гранулоцитарного анаплазмоза человека:
правильный выбор метода исследования

Чувствительность ПЦР крови
максимальна (67-90%), ИФА
чаще отрицательна

Чувствительность ИФА
максимальна, ПЦР чаще
отрицательна



TIBOLA – tick-borne associated lymphadenopathy

SENLAT – Scalp Eschar and Neck

Lymphadenopathy after Tick bite

DEBONEL - DERmacentor-BORne Necrosis-
Erythema-Lymphadenopathy

- Rickettsia slovaca,
R.raoultii, B.henselae (?)
- Переносчик – Dermacentor
marginatus, Dermacentor
reticulatus



Dermacentor spp.

TIBOLA/SENLAT/DEBONEL



**Женщина 67 лет, струп
(eschar) с центральным
некрозом, отечными
краями и
эритематозным
венчиком в месте
присасывания клеща**

**Часто длительная
лихорадка и явления
умеренной
интоксикации**

TIBOLA/SENLAT/DEBONEL



**Первичный аффект и
шейная лимфаденопатия
(R.slovaca)**

**Терапия – доксициклин 7-10
дней в стандартной дозе**



V. 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 *V. burdorferi* s.l. IgM+)
- диагностика – ПЦР, в ближайшей перспективе - серология
- лечение – доксициклин 14 дней

Первый верифицированный клинический случай *B. miyamatoï* 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 – 674×10^6 /л, нейтрофилы – 22%, лимфоциты – 78%, белок – 0,25 г/л, глюкоза 3,2 ммоль/л
- ОАК – лейкоциты $11,9 \times 10^9$ /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 – 56×10^6 /л, лимфоциты – 52×10^6 /л, нейтрофилы - 4×10^6 /л, белок - 0,15 г/л
- Ретроспективная ПЦР сыворотки крови в августе 2014 г.: обнаружена ДНК *B. miyamatoï*

Острое лихорадочное заболевание после присасывания клеща

Лихорадка $> 38,0$ *С 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 ± сыпь

Да ↓

**Гранулоцитарный
анаплазмоз
человека, другие
риккетсиозы**

Нет ↓

**Клещевой
боррелиоз,
вызванный
*B.miyamotoi***

Доксициклин – средство выбора

Алгоритм выполнения процедуры люмбальной пункции в УЗ «ГКИБ» г. Минска

А. Показания для проведения люмбальной пункции:

1. Клинически обоснованное подозрение на инфекцию ЦНС:
 - остро возникшая головная боль \neq лихорадка \neq менингеальный симптомокомплекс (положительные менингеальные симптомы, гиперестезия, тошнота, рвота)
 - лихорадка и/или интоксикационный синдром + остро развивающаяся очаговая неврологическая симптоматика, судороги или острое нарушение уровня сознания, поведения, когнитивных функций
2. С дифференциально-диагностической целью при невозможности исключить инфекционное поражение ЦНС в случае стертой клинической картины заболевания.
3. С диагностической целью при хронических поражениях ЦНС неясной этиологии (демиелинизирующие поражения ЦНС, очаговые поражения головного и спинного мозга по данным нейровизуализации и т.д.).

В. Оценить противопоказания для немедленной люмбальной пункции:

- АБСОЛЮТНЫЕ** (ЛП противопоказана до купирования нижеописанных проявлений):
1. Клинические признаки выраженного синдрома отека-набухания головного мозга (ОНГМ) с угрозой дислокации: сонор или кома; разномелькие, расширенные или слабо реагирующие на свет зрачки; симптом плавящихся глазных яблок; отек диска зрительного нерва; рефрактерные судороги; синдром Кушинга (брадикардия + артериальная гипертензия); патологические типы дыхания).
 2. Клинические признаки шока.
 3. Выраженная гипокоагуляция.
 4. Инфекционный процесс в области места проведения ЛП.
- ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ:**
5. Впервые возникшая выраженная очаговая неврологическая симптоматика в сочетании с клиническими признаками угрозы дислокации головного мозга (см. пункт 1).
 6. Наличие у пациента тяжелого иммунодефицита (ВИЧ-инфекция в стадии СПИД, длительный прием глюкокортикостероидов, цитостатиков, трансплантация внутренних органов и т.д.) в сочетании с клиническими признаками угрозы дислокации головного мозга (см. пункт 1).

- С. При наличии п.1, 5, 6** – неотложная терапия синдрома ОНГМ, при стабилизации состояния – КТ головного мозга. При отсутствии рентгенологических противопоказаний к ЛП на КТ – выполнение ЛП.
Допускается выполнение ЛП без КТ исследования при явной стабилизации состояния пациента и отсутствии неврологической симптоматики синдрома ОНГМ (в случае сохраняющихся сомнений о возможности выполнения ЛП – консультация невролога).
При наличии п.2-4 – ЛП проводится только после стабилизации состояния пациента и купирования осложнений.

- Д. Взять ОАК с лейкоцитарной формулой и определить люмбальную пункцию.**
Подготовить набор для проведения люмбальной пункции.
Получить информированное согласие пациента и заполнить формулу пациента.

Е. Выполнение

- 1-ая пробирка (стеклянная) – 2,0 мл - цитоз, УЗ, внутренний 36).
 - 2-ая пробирка (стеклянная СТЕРИЛЬНАЯ) – 0,5 мл - бактериоскопия – в бактериологическую лабораторию.
 - 3-ая пробирка (аппендорф) – 1,5 мл – полимеразная цепная реакция (ПЦР) – см. примечание 4).
 - 4-ая пробирка (2,0-2,5 мл в специальную желтую пробирку) – бактериологическое исследование.
При получении во время ЛП равномелько крови в пробирку для отдельного подсчета в лабораторию ГКИБ вместе с 1-ой пробиркой).
- Цель (для исключения субарахноидальной УЗ с ВИЧ-инфекцией и другими иммунодефицитами):**
- 5-ая пробирка (аппендорф) – 1,0 мл - белок крови.
 - 6-ая пробирка (стеклянная СТЕРИЛЬНАЯ) – 0,5 мл - в лабораторию ГКИБ.

- Примечания:**
1. Во всех случаях первичной ЛП материал в пробирках 1-4 отправляется в лабораторию ГКИБ.
 2. Бактериологическое исследование (4-ая пробирка) проводится при:
 - 1) подозрении на наличие у пациента менингита, энцефалита, абсцесса, эмпиемы, гидрцефалии, 38,5С, выраженная интоксикация, наличие очаговой симптоматики, вторичное поражение ЦНС
 - 2) тяжелого состояния пациента, подозрение на наличие абсцесса, эмпиемы, гидрцефалии
 - 3) измененных визуальных характеристик ликвора
 3. Пробирки с ЦСЖ доставляются в соответствии с требованиями к транспортировке при соблюдении требуемых условий транспортировки.
 4. Направление на ПЦР исследование заполняется в соответствии с требованиями к направлению на ПЦР исследования.
 5. В случае получения **равномерно кровянистого** ликвора – материал отправляется в лабораторию ГКИБ и организовать его перевод в неврологическое отделение.

Ф. Обязательный перечень исследований

1. Клинический анализ крови (с лейкоцитарной формулой и СОЭ).
2. Биохимический анализ крови (СРБ, глюкоза, билирубин, креатинин, электролиты).
3. ИФА ВИЧ.
4. Уровень прокальцитонина в сыворотке крови.
5. Р-графия органов грудной клетки и придатков.
6. При наличии изменений в ликворе, характерных для бактериального менингита:
 - гемокультура № 1 (оптимально до назначения антибиотиков)
 - ПЦР плазмы крови на ДНК/мРНК: S.pneumoniae, H.influenzae

Стандартизация алгоритма обследования пациентов с поражениями ЦНС

Дополнительно в обязательном порядке в период с марта по ноябрь, в остальные месяцы – при наличии эпидемиологических предпосылок:

- ИФА на IgM, IgG к вирусу клещевого энцефалита, V.burgdorferi s.l., анаплазме, РНИФ на IgM, IgG к V.burgdorferi s.l.;
- ПЦР ЦСЖ на РНК вируса клещевого энцефалита, ДНК V.burgdorferi s.l., анаплазмы, эрлихии;
- ПЦР плазмы крови и ЦСЖ на V.miyamotoi (если от начала заболевания прошло не более 14 дней).



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 мегаколону, перфорации толстой кишки и развитию перитонита
- ведущая причина летального исхода при инфекционных диареях

Спасибо за внимание!

- 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

Views	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