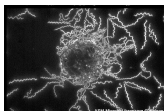


УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней

Лайм-боррелиоз: современное состояние проблемы

асс. Н.В.Соловей

Вебинар
24 июля 2014 года



Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма, Лайм-боррелиоз)

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

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 = лимфоцитомой
- 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



Arthritis & Rheumatism

© 2013 American College of Rheumatology
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 ($P < 0.000091$). 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 Station 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 48th Annual Meeting of the American Rheumatism Association, Chicago, Illinois, June 30, 1976 (1). Supported in part by USPHS grants A1-03003, A1-03004, A1-03004, R01-AR-04443, and R01-AR-04443, by the Connecticut Chapter and National Office of The Arthritis Foundation, and by the Knoll 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. Snidman, 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,

Официальная статистика ЛБ в Республике Беларусь (2012 г.)

- Эндемичное заболевание
- Заболеваемость КБ – 11,5 на 100.000 населения (только официально зарегистрированные случаи)
- Доля детей до 17 лет – 7%
- Наиболее неблагополучные регионы – г. Минск, Минская и Гомельская обл. (> 50% заболеваемости)

Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2012 г.»

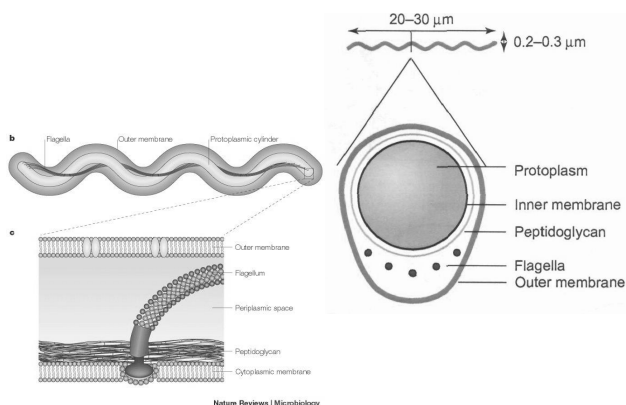
Средняя частота ЛБ за 10 лет в Европейских странах (на 100 тыс. населения)

- Словения – 155,0
- Австрия – 130,0
- Швеция (южная) – 80,0
- Болгария – 55,0
- Литва – 25,0
- Латвия – 16,0
- *Республика Беларусь – 11,5 (в 1996 г. – 0,74, рост заболеваемости в 15 раз!!!)
- Россия – 7,0
- Польша – 4,8
- Норвегия – 2,8
- Великобритания – 0,7
- Ирландия – 0,6

Режим доступа: <http://www.eucalb.com>

*Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2012 г.»

Структура B.burgdorferi sensu lato



B.burgdorferi sensu lato: характеристика МО

- грамотрицательная бактерия
- классический ЛПС наружной мембраны отсутствует, но имеется ряд наружных поверхностных белков (>120, Osp – outer membrane proteins):
 - OspA и OspB – экспрессируются во время колонизации кишечника клеща боррелиями (прикрепление к стенке средней кишки)
 - OspC – нужен для миграции спирохет в слюнные железы клеща, высоковариабелен и высокоиммуногенен, но быстро связывается в слюнных железах клеща с белком salp 15 ⇒ иммуносупрессия
 - OspE и OspF – факторы вирулентности в реакциях связывания комплемента

B. burgdorferi s.l. – 15 геномовидов, из них 5 патогенных

B. garinii

Нейроборрелиоз

B. burgdorferi
sensu stricto

Артриты

B. spielmanii

B. bavariensis

B. afzelii

Хронический атрофический акродерматит

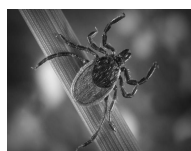
Переносчики – иксодовые клещи



Ixodes ricinus - Европа



Ixodes scapularis – восток Северной Америки



Ixodes pacificus – запад Северной Америки



Ixodes persulcatus - Азия

Эпидемиология ЛБ

- Природный резервуар ЛБ - грызуны, птицы, олени, крупный рогатый скот
- Переносчики - иксодовые клещи
- Путь передачи – трансмиссивный
- 4 стадии развития клеща (каждая стадия – 1 год)
- Распространены в листопадных и смешанных лесах, лесопарковых зонах, на приусадебных участках (высокая трава, кусты), лугах, нередко и в городской черте



Нимфа

Личинка

Взрослая женская особь

Взрослая мужская особь

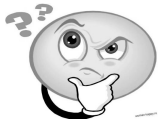
Сезонная активность переносчиков КБ

- *Ixodes persulcatus* – ранняя весна – ранняя осень
- *Ixodes ricinus* – два пика активности: ранняя весна – середина лета и осень
- *Ixodes scapularis* – раннее лето – ранняя осень
- *Ixodes pacificus* – ранняя весна – поздняя осень

Время трансмиссии *B.burgorferi* s.l.

?

Необходимо минимум 36 ч после присасывания клеща для трансмиссии боррелий человеку (мнение CDC и IDSA)



«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:** различные штаммы боррелий; особенности иммунитета хозяина; влияние ко-патогенов

Патогенез КБ

Присасывание клеща и трансмиссия возбудителя в кожу с последующей местной репликацией



Гематогенная диссеминация



Гуморальная и клеточная ИС



Поражение сердца, суставов, кожи, ЦНС



Длительная персистенция возбудителя

Патогенез КБ

Присасывание клеща и трансмиссия возбудителя в кожу с последующей местной репликацией



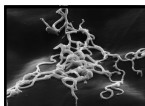
Гематогенная диссеминация



Поражение сердца

Длительная персистенция

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

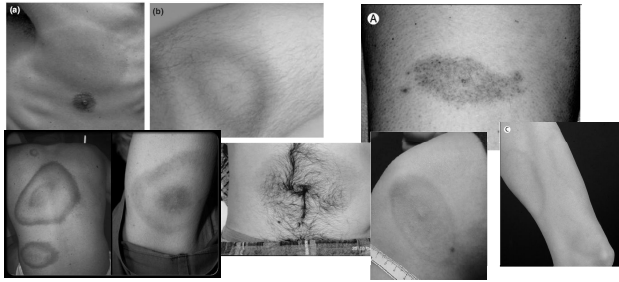


Стадийность течения

- **Стадия 1 (ранняя локализованная)** - *недели после инфицирования* (локальный патогенный эффект спирохет, активация местного иммунитета)
- **Стадия 2 (ранняя диссеминированная)** - *недели-месяцы после инфицирования* (спирохетемия и поражение ряда внутренних органов, активация системного иммунитета)
- **Стадия 3 (поздняя)** - *месяцы-годы после инфицирования* (хроническая инфекция, аутоиммунные реакции)

Ранняя локализованная стадия

I стадия: мигрирующая эритема – патогномоничный симптом!!!

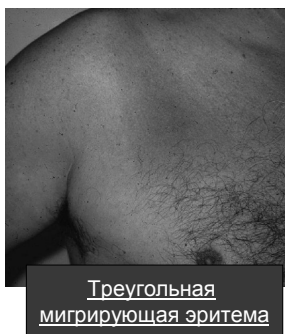


- кольцевидная или сплошная бледно-розовая или ярко-красная эритема с центробежным распространением (!)
- диаметр ≥ 5 см
- границы четкие, окрашены более интенсивно, могут незначительно возвышаться над неизменной кожей

«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, но чаще бедро, паховая и подмышечная области
- серологические исследования в данную стадию почти всегда 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



Видишь эритему – назначь лечение!

Всегда ли есть указание на укус клеща в анамнезе при наличии мигрирующей эритемы?

1/3-2/3 пациентов с МЭ не указывают на укус клеща в анамнезе (опыт ГКИБ)

Причины: малые размеры нимф, малодоступные самостоятельной визуализации места присасывания клеща, кратковременные присасывания и т.д.

Ведущая роль: косвенный эпиданамнез (работа на приусадебных участках, посещение лесопарков, нахождение в зонах, высокоэндемичных по ЛБ и т.д.)

Ограниченная роль: серологическое исследования (часто ложно отрицательный результат), при сомнениях – ПЦР биоптата кожи

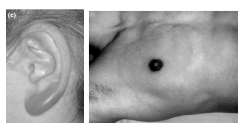
Ранняя диссеминированная стадия

II стадия клещевого боррелиоза – полисистемность поражений!

Лихорадка,
конституциональные
симптомы



Множественные МЭ



Боррелиозная
лимфоцитома



Поражения ССС
(чаще АВ-блокады,
экстрасистолы)

Артралгии, реже артриты

II стадия клещевого боррелиоза – полисистемность поражений!

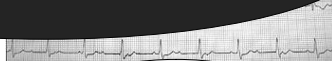
Лихорадка,
конституциональные
симптомы



**Ранний
нейроборрелиоз**



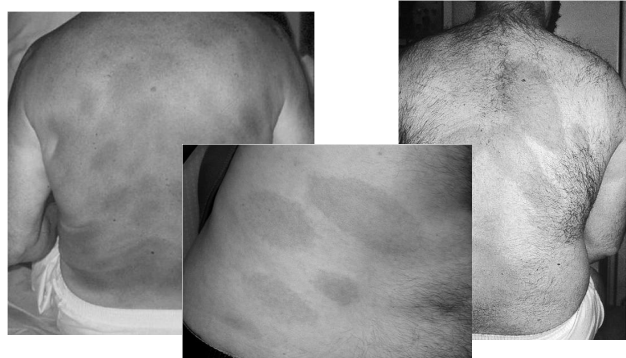
Боррелиозная
лимфоцитома



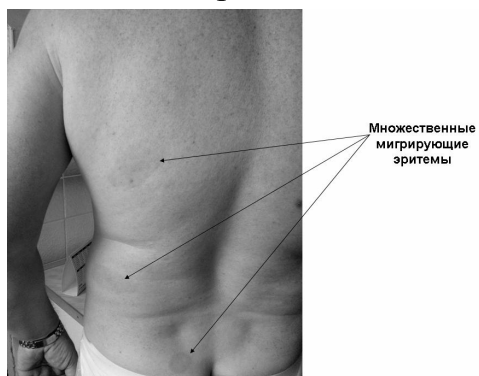
Поражения ССС
(чаще АВ-блокады,
экстрасистолы)

Артралгии, реже артриты

Множественные мигрирующие эритемы



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

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

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Weekly / Vol. 62 / No. 49

December 13, 2013

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-артрит и артралгии

- 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 КБ



- поражением глаз (конъюнктивит, ирит, хориоидит, ретинальные кровоизлияния и отслойка сетчатки, панофтальмит)
- поражения печени (легкий или умеренно активный гепатит)
- поражения ВДП (фарингит, непродуктивный кашель)

- редкие поражения опорно-двигательного аппарата (мигрирующие боли в костях, связках, мышцах, миозит, остеомиелит, панникулит)
- редкие поражения нервной системы (невриты других черепных нервов, помимо лицевого, миелит, мозжечковая атаксия, pseudotumor cerebri)
- поражение почек (микрогематурия, протенинурия)
- орхит

Поздняя диссеминированная стадия

III стадия клещевого боррелиоза – преимущественно поражений одной системы!

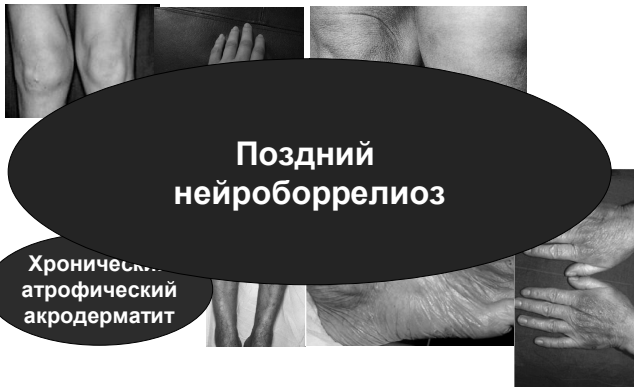


Лайм-артрит,
рецидивирующие артралгии,
синовииты

Хронический
атрофический
акродерматит



III стадия клещевого боррелиоза – преимущественно поражений одной системы!



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

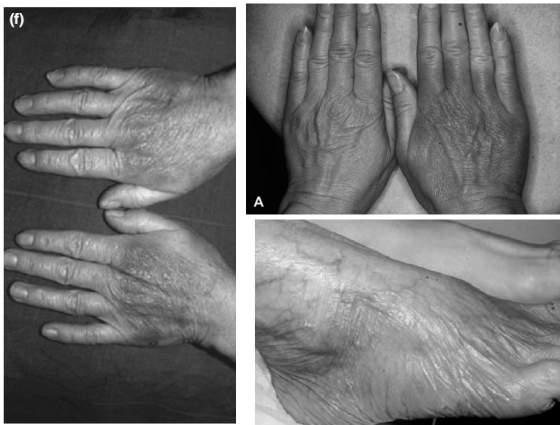
- у части пациентов явления артрита сохраняются в течение нескольких месяцев-лет даже после АДЕКВАТНОЙ этиотропной терапии
- ассоциация с HLA-DRB1
- результаты ПЦР на КБ и бактериологического исследования синовиальной жидкости отрицательны
- в синовиальной жидкости ↑ CXCL9 и γ-ИФН, гистологически – признаки 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, внутрисуставные ГКС, в тяжелых случаях синовэктомия

Хронический атрофический акродерматит



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

Хронический атрофический акродерматит



Нейроборрелиоз

Типичные проявления нейроборрелиоза

Ранний нейроборрелиоз (стадия II)	Изолированный неврит черепных нервов (чаще n.facialis) Асептический менингит Радикулоневрит (-патия) Менингоградикулоневрит (синдром Банварта)
Поздний нейроборрелиоз (стадия III)	Хронический менингит (> 1 мес) Рассеянный энцефаломиелит Лайм-энцефалопатия

Проспективное исследование 187 пациентов с нейроборрелиозом и продукцией специфических интратекальных АТ (Дания, 1985-1990 г.г.)

Стадия	Клинические проявления	№ пациентов	%
Ранний НБ	Менингоградикулоневрит	114	61,0%
	Менингоградикулопатия (без пареза)	46	24,6%
	Менингоградикуломиелит	7	3,7%
	Подострый асептический (лимфоцитарный) менингит	9	4,8%
Поздний НБ	Хронический лимфоцитарный менингит	3	1,6%
	Хронический прогрессирующий энцефаломиелит	8	4,3%

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

Парез лицевого нерва и синдром Банварта (менингоградикулоневрит)



Особенности асептического менингита при раннем нейроборрелиозе

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

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)

Hansen, et al. Handbook of Clinical Neurology, Vol. 115 (3rd series)

Изменения ликвора у взрослых пациентов с острым НБ

- 118 пациентов с острым НБ, 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 (n = 53) age (54.8 ± 15.2)	Facial palsy (n = 47) age (45.9 ± 18.5)	Meningitic course (n = 18) age (34.6 ± 11.2)	P
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 statistical analysis of normally distributed data (lactate concentration). Between the groups, we could not find any significant differences

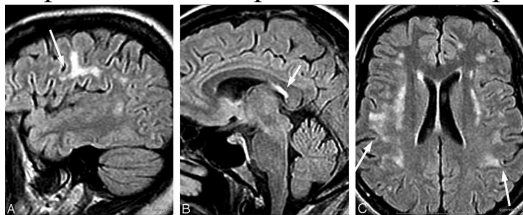
Djukic, et al. J Neurol 2012; 259: 630–636

Поздний нейроборрелиоз: рассеянный энцефаломиелит

- клинические проявления:
 - спастический парапарез
 - атаксия
 - нарушения функции тазовых органов (чаще дисфункция мочевого пузыря)
 - краниальные нейропатии (чаще VII-VIII черепные нервы)
 - когнитивные нарушения
- объективные изменения на МРТ ГМ – у ¼
- не характерно поражение спинного мозга
- объективные изменения в ликворе (невысокий плеocyтоз, умеренное повышение белка)
- всегда положительные серологические реакции
- продукция специфических интратекальных АТ (в РБ данное исследование не выполняется)
- ПЦР ликвора – низкая чувствительность

Ackermann, et al. Ann N Y Acad Sci 1988; 539:16-23

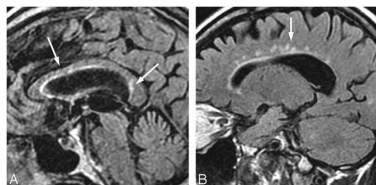
Дифференциальный диагноз Лайм- энцефаломиелита и рассеянного склероза



50-ти летняя женщина с укусом клеща и МЭ в анамнезе, пролеченная доксициклином, обратилась с множественными МЭ, головной болью, лихорадкой и тошнотой. CSF: лимфоцитарный плеocyтоз. ИФА IgM+иммуноблотт – положительные. После курса цефтриаксона в/в – регресс клиники и стабильные изменения на МРТ ГМ в течение 5 лет. Сагиттальный (А и В) и аксиальный (С) FLAIR-изображения - дугообразные и сливные участки поражения белого вещества и мозолистого тела как при рассеянном склерозе, но без вовлечения перивентрикулярного белого вещества.

Hildenbrand, et al. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30:1079-1087

Дифференциальный диагноз Лайм- энцефаломиелита и рассеянного склероза



- 74-летний мужчина с когнитивным дефицитом в течение 2 лет и ухудшением памяти. CSF: лимфоцитарный плеocyтоз, положительные интратекальные IgM, IgG к B.burgdorferi. ИФА крови+иммуноблотт: положительные IgM, IgG. МРТ ГМ: поражения мозолистого тела по типу «точка-тире» и перивентрикулярная локализация патологических изменений обычно описывается как демиелинизирующий процесс.
- После проведения АБТ цефтриаксоном в/в состояние пациента значительно улучшилось.

Hildenbrand, et al. AJNR Am J Neuroradiol 2009; 30:1079-1087

МРТ-картина клещевого боррелиоза и рассеянного склероза не имеют специфических признаков, позволяющих дифференцировать данные состояния ⇒ необходимо исключить клещевой боррелиоз у всех пациентов с подозрением на рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания, особенно в случае:

- 1) наличия эпидемиологических предпосылок (проживание в эндемичной по КБ местности, многократные присасывания клещей в анамнезе)
- 2) если пациент с демиелинизирующим поражением ЦНС не укладывается в общепринятые критерии рассеянного склероза
- 3) рефрактерности к проводимой терапии демиелинизирующего заболевания 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 ликворе либо отсутствуют, либо слегка повышен белок
- продукция специфических интратекальных АТ

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 (?)

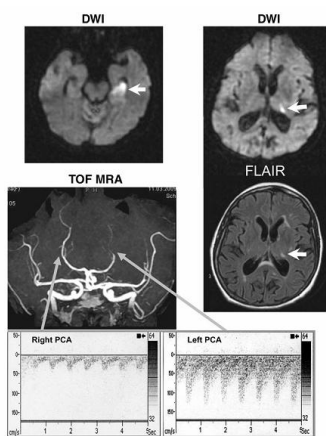
- Редкие или необычные поражения ЦНС:
 - Острый поперечный миелит
 - Васкулит ЦНС и ОНМК
 - Ретробульбарный неврит
 - Pseudotumor cerebri (симптомы ↑ ВЧД без признаков объемного образования головного мозга и гидроцефалии)
 - Синдром вторичной гидроцефалии с нормальным ВЧД-деменции
 - Психиатрические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

Васкулиты и ОНМК боррелиозной этиологии

- мальчик 8 лет с церебральным васкулитом и ишемическим инсультом в области моста и мозжечка вследствие фокального стеноза базилярной артерии
- диагноз подтвержден детекцией патологических изменений ликвора и определением интратекального синтеза антител
- Lebas, et al. J Neuroimaging 2012; 22: 210
- мужчина 23 лет с внезапно развившимся правосторонним гемипарезом, мозжечковой атаксией, дизартрией и билатеральной дисметрией
- на МРТ – ишемические поражения моста ГМ
- ЦСЖ: лимфоцитарный плеоцитоз, высокий белок
- Выявление интратекального синтеза АТ к B.burgdorferi

Van Snick, et al. Acta Neurol Belg 2008; 108: 103

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

Back, et al. J Neurol 2013; 260:1569

Васкулиты и ОНМК боррелиозной этиологии

- продольный анализ всех случаев церебрального васкулита боррелиозной этиологии в Восточной Саксонии (Германия) с 1997 по 2011 г.г.
- всего 11 пациентов (0,3% всех случаев КБ 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

Back, et al. J Neurol 2013; 260:1569

- В эндемичных по КБ 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-базилярной системы кровоснабжения ГМ
 - в случае эпидемических предпосылок, анамнестических и клинических данных, указывающих на возможный КБ

Диагностика клещевого боррелиоза

Возможности диагностики нейроборрелиоза

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

Точность двухэтапного серологического тестирования
(ИФА+ИБ) при различных формах КБ

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%

Steere AC, et al. Clin Infect Dis 2008; 47:188-195

Положительные результаты серологических исследований на КБ при отсутствии характерной клиники не являются основанием для назначения антибактериальной терапии

Причины ложноположительных серологических реакций: другие штаммы боррелий, сифилис, Treponema denticola, поликлональная гаммопатия при заболеваниях с ССВО ...

У более половины пациентов, имевших положительные серологические реакции на КБ, отсутствовала клиника заболевания

Gustafson R, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992;11:894-900

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

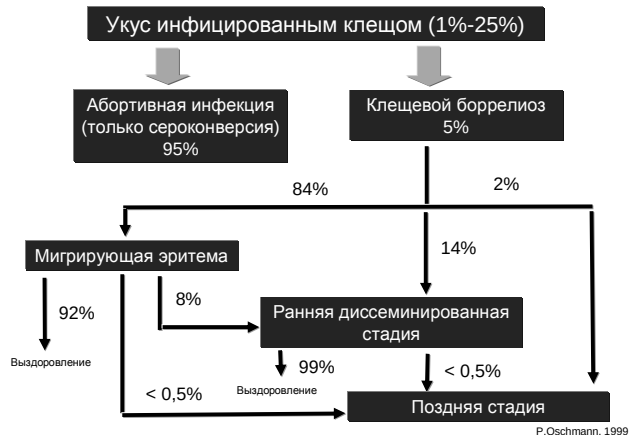
Fahrer, et al. Schweiz Med Wochenschr 1988; 118:65-69

Kaiser, et al. Zentralbl Bakteriол 1997; 286:534-541

Bennet, et al. Infection 2008; 36: 463-6

Stanek, et al. Lancet 2012; 379:461-473

Клещевой боррелиоз в Европе



Borrelia Antibodies in Children Evaluated for Lyme Neuroborreliosis

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

- 267 детей с предполагаемым НБ 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

Bennet et al. Infection 2008; 36:463-466

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

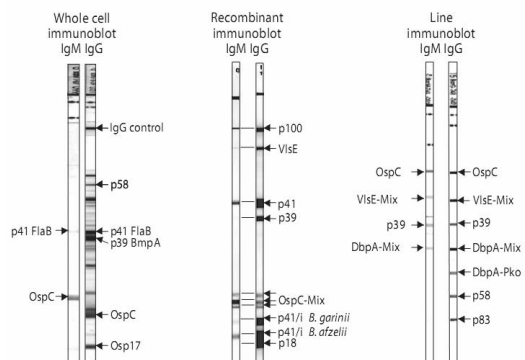
Naila Makhani,¹ Shaun K. Morris,² Andrea V. Page,³ Jason Brophy,⁴ L. Robbin Lindsay,⁵
Brenda L. Banwell,¹ and Susan E. Richardson^{6*}

TABLE 1. Summary of laboratory diagnostic testing results

Appendix 1. Summary of laboratory findings by date of testing									
Date (mo/day/yr)	Sample	Result by:							
		ELISA		Western blot (MarDx)		European Western blot (Trinity Biotech EU)		PCR	
		Cb (Immunetics)	IgM and IgG (Diagnostic Automation)	IgM	IgG	IgM	IgG		
8/28/07	CSF	NP	NP	NP	NP	NP	NP	Negative	NP
8/29/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	NSQ	Negative	Negative	NP
9/4/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	Positive	Negative	Negative	NP
9/26/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	Positive	Negative	Negative	NP
11/28/07	Serum	Reactive	Reactive	Negative	Negative	Positive	Negative	Negative	NP

* NSQ, not sufficient quantity; NP, not performed.

Какой иммуноблот использован?



Hunfeld, et al. Curr Probl Dermatol 2009;37:167

Экспрессия различных АГ возбудителя в зависимости от фазы инфекции, их специфичность и кросс-реактивность

Protein	Phase in which antigen expressed	Specificity	Cross-reactivity
p83/100	late	high	infrequent
p58	early/late	fair	infrequent
p43	early/late	fair	infrequent
p41 (flagellin)	early/late	low	common
p39 (BmpA)	late	fair	infrequent
OspA	late	fair	infrequent
OspC	early/late	high	infrequent
Osp17/p18 (DbpA)	late	fair	infrequent
VlsE	early/late	high	infrequent
p41 (flagellin, internal fragment)	early/late	fair	infrequent

Hunfeld, et al. Curr Probl Dermatol 2009;37:167

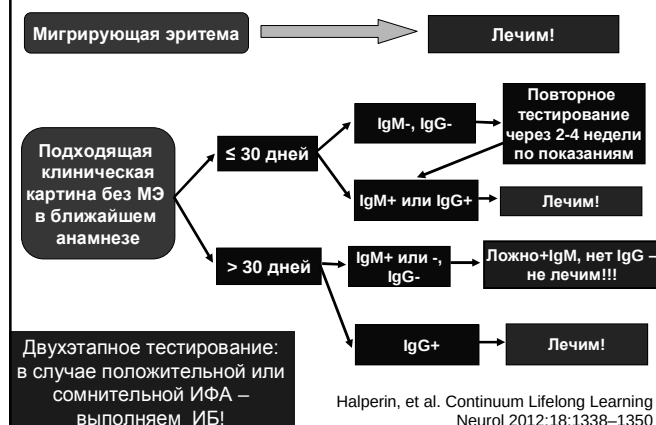
Иммуноблот: проблема интерпретации

Table 2. Current published interpretative criteria for recombinant and whole cell antigen immunoblots in the serodiagnosis of Lyme borreliosis in Europe and the USA

<i>B. afzelii</i> (strain PKo) whole cell antigen immunoblot evaluation criteria for Europe according to Hauser et al. [10]	
IgG positive: ≥ 2 bands p100, p58, p43, p39, p30, OspC, p21, Osp17, p14	IgM positive: ≥ 1 bands p41 (strongly positive), p39, OspC, Osp17
<i>B. burgdorferi</i> s.s. (strain G39/40) whole cell antigen immunoblot evaluation criteria according to the CDC recommendations for the USA only [11, 12]	
IgG positive: ≥ 5 bands p83/100, p66, p58, p45, p41, p39, p30, p28, OspC, or p18	IgM positive: ≥ 2 bands p39, OspC, p41
Recombinant immunoblot, according to Wilske et al. [13] and Schulte-Spechtel et al. [6]	
IgG positive: ≥ 2 bands p100, p58, p39, VlsE, OspC, p41 internal fragment, Osp17/p18	IgM positive: ≥ 2 bands p39, OspC, p41 internal fragment, Osp17/p18; or strong reaction against OspC only

Hunfeld, et al. Curr Probl Dermatol 2009;37:167

Стратегия диагностики КБ



*Необходимо ли исследовать клеща
на содержание возбудителей
клещевых инфекций?*

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

- В Европе 20-25% клещей инфицировано B.burgdorferi s.l., однако инфекция развивается только в 1-5% присасываний (1 из 20-100 присасываний клеща)
- Позитивный результат означает инфицированность клеща, но не позволяет прогнозировать вероятность трансмиссии 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 получают 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

https://www.escmid.org/fileadmin/src/media/PDFs/3Research_Projects/ESGBOR/Tick_tests_discouragement_ESGBOR2013.pdf

European Journal of Neurology 2010; 17: 8-16

doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x

EFNS GUIDELINES/CME ARTICLE

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

Å. Mygland^{a,b,c}, U. Ljøstad^a, V. Fingerle^d, T. Rupprecht^e, E. Schmutzhard^f and I. Steiner^g

^aDepartment of Neurology; ^bDepartment of Rehabilitation, Sorlandet Sykehus, Kristiansund; ^cDepartment of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway; ^dBavarian Health and Food Safety Authority, Oberschleißheim; ^eDepartment of Neurology, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany; ^fDepartment of Neurology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; and ^gNeurological Sciences Unit, Hadassah University Hospital, Mount Scopus, Jerusalem, Israel

**Четко установленный нейроборрелиоз – наличие
всех трех критериев:**

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

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

EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis

Å. Mygland^{a,b,c}, U. Ljøstad^a, V. Fingerle^d, T. Rupprecht^e, E. Schmutzhard^f and I. Steiner^g

^aDepartment of Neurology; ^bDepartment of Rehabilitation, Sorlandet Sykehus, Kristiansand; ^cDepartment of Clinical Medicine, University of Bergen, Bergen, Norway; ^dBavarian Health and Food Safety Authority, Oberschleißheim; ^eDepartment of Neurology, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany; ^fDepartment of Neurology, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; and ^gNeurological Sciences Unit, Hadassah University Hospital, Mount Scopus, Jerusalem, Israel

Возможный нейроборрелиоз – наличие двух критериев из трех:

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

В случае, если отсутствует третий критерий, в течение 6 недель должны быть обнаружены специфические АТ к *B.burgdorferi* в сыворотке крови.

Ixodes spp. способен к трансмиссии ряда других возбудителей:

- *Rickettsia slovaca*
- *Rickettsia helvetica*
- *Ehrlichia chaffeensis*
- *Anaplasma phagocytophilum*
- *Babesia microti* & *divergens*
- *Coxiella burnetii*
- *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 ко-инфекцию?

- более тяжелая клиническая картина, чем у большинства пациентов с КБ
- высокая лихорадка, сохраняющаяся более 48 ч, несмотря на адекватное лечение КБ
- наличие необъяснимой лейкопении, тромбоцитопении или анемии
- пациенты, у которых быстро разрешается на фоне этиотропной терапии МЭ, но длительно сохраняются ОРВИ-подобные симптомы (лихорадка, слабость, миалгии, артралгии и т.д.)

Ziegler, et al. JAAPA 2013; 26: 21

Этиотропная терапия клещевого боррелиоза



Лечим не анализы, а
четко определенные
ассоциированные с КБ
проявления
заболевания нашего
пациента



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

- доксициклин 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)
- амоксициллин 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

Этиотропная терапия КБ

Поражения СС системы

При АВ-блокаде I степени:

- доксициклин 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-Sabljic^{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.

Почему доза доксициклина увеличена в первые 3 дня терапии?

TABLE 1. Concentrations of doxycycline in serum and CSF after 5 to 8 days of oral treatment

Daily dose (mg)	No. of patients	Mean concn (µg/ml) ± SD* of doxycycline in:	
		Serum	CSF
200	12	4.7 ± 1.5	0.6 ± 0.1
400	10	7.5 ± 2.7 ^a	1.1 ± 0.4 ^a

* 2 to 3 h after drug administration.

^a Significantly higher concentrations than with 200 mg daily ($P < 0.01$).

Dotevall, et al. Antimicrob Agents Chemother 1989; 33:1078

Table 1
Minimum inhibitory concentrations (MICs) of six antimicrobial agents for individual *Borrelia burgdorferi* sensu stricto isolates (Skin 1–6, CSF, and Blood 1 and 2) presented as summarised findings.

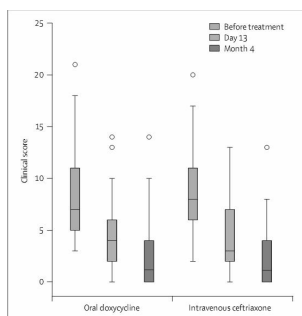
Isolate	MIC ^a (range ^b) (mg/L)	Azithromycin	Ceftriaxone	Cefuroxime	Doxycycline	Amikacin
Skin 1	2	0.22 (0.027–0.22)	0.25 (0.083–0.25)	0.125 (0.063–0.125)	2 (0.5–2)	512 (32–512)
Skin 2	1 (0.125–1)	0.25 (0.11–0.22)	0.083 (0.031–0.063)	0.125 (0.063–0.125)	0.125	512 (32–512)
Skin 3	2 (1–2)	0.22 (0.11–0.22)	0.25 (0.125–0.25)	0.083	2 (1–2)	256
Skin 4	0.25 (0.125–0.25)	0.11	0.125 (0.063–0.125)	0.25 (0.125–0.25)	2	32
Skin 5	1 (0.125–1)	0.22 (0.11–0.22)	0.083 (0.031–0.063)	0.083	1 (0.25–1)	256 (64–256)
Skin 6	1	0.22 (0.11–0.22)	0.083	0.083	2 (1–2)	128 (64–128)
CSF	1 (0.125–1)	0.11 (0.055–0.11)	0.125 (0.031–0.125)	0.125 (0.063–0.125)	1 (0.125–1)	512 (64–512)
Blood 1	2 (1–2)	0.22 (0.11–0.22)	0.083 (0.031–0.063)	0.083	0.5 (0.25–0.5)	256
Blood 2	0.5 (0.25–0.5)	0.22 (0.11–0.22)	0.031	0.083	0.25	256
Range	0.125–2	0.027–0.22	0.031–0.25	0.083–0.25	0.125–2	32–512
MIC ₅₀	0.5	0.11	0.083	0.083	0.5	256
MIC ₉₀	1	0.22	0.25	0.083	2	256
Breakpoint ^c	≤4	≤2	≤8	≤8	≤4	≤16

Veinovich, et al. Int J Antimicrob Agents 2013; 41:288

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

Urrn Ljestrød, Erik Skogvold, Randi Ekeland, Rune Midgard, Tone Skarpsås, Åse Berg, Åse Myglund

Lancet Neurol 2008; 7: 690-95



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

European Journal of Neurology 2014

doi:10.1111/ene.12420

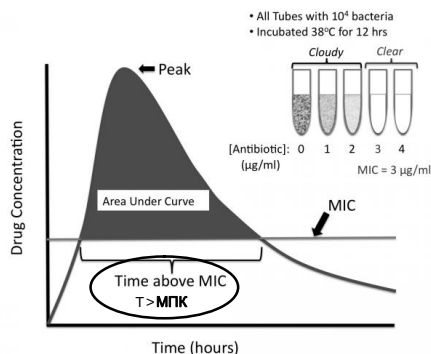
Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension

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

Двухкратное введение цефтриаксона



Контроль эффективности терапии

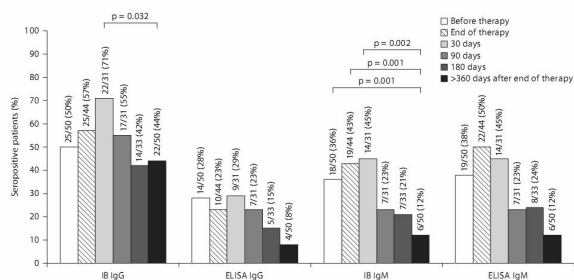
- прежде всего - клиническая оценка состояния пациента после адекватного курса этиотропной терапии
- **серологическое тестирование не является показателем эффективности терапии и не должно проводиться (!!!) после адекватного курса АБТ** – персистенция IgM и IgG может сохраняться годами даже у успешно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

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

Wormser GP, 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

Glatz, et al. Dermatology 2008; 216:93-103

Последствия перенесенного КБ



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 считают причиной данного явления «хроническое течение клещевого боррелиоза» и стремятся использовать повторные и пролонгированные курсы антибиотиков.

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 (не являются проявлением клинической неэффективности терапии)
- Постлаймский синдром – длительно сохраняющиеся соматические жалобы и/или нейрокогнитивные симптомы без объективных клинико-лабораторных признаков активной инфекции (не связан с сохраняющейся персистенцией боррелий в организме пациента, не нуждается в повторных и длительных курсах антибактериальной терапии и диагностируется на основании четких критериев)

Постлаймский синдром Критерии включения:

- ✓ Документированная болезнь Лайма в анамнезе
- ✓ Разрешение или стабилизация объективных проявлений болезни Лайма после окончания лечения в соответствии с традиционно принятыми режимами терапии
- ✓ Появление любого из субъективных симптомов (утомляемость, распространенные костно-мышечные боли, нарушение когнитивных функций) в течение 6 месяцев после постановки диагноза КБ и их сохранение по меньшей мере 6 месяцев от момента окончания АБТ
- ✓ Субъективные симптомы настолько выражены, что приводят к значительному снижению предшествующего уровня профессиональной, социальной, образовательной или персональной активности

Wormser, et al. Clin. Infect. Dis. 2006; 43:1089–134

Постлаймский синдром Критерии исключения:

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

Wormser, et al. Clin. Infect. Dis. 2006; 43:1089–134

Предполагаемые патогенетические механизмы, лежащие в основе ПЛС

- Сниженный уровень серотонина в ЦНС

Kepa, et al. Przegl Epidemiol 2008; 62: 793–800

- Гиперпродукция аутоантител к некоторым белкам головного мозга

Chandra, et al. Brain Behav Immun 2010; 24:1018-24

- Гиперпродукция ИФН α и высокий уровень реактивности антител к специфическим белкам головного мозга и антигенам боррелий

Jacek, et al. J Neuroimmunol 2013; 255:85-91

Особенности иммунного ответа при постлаймском синдроме

- исследование уровня 23 цитокинов и хемокинов до начала этиотропной терапии и через 2, 6 и 12 месяцев после
- 3 группы пациентов:
 - 86 пролеченных пациентов с МЭ
 - 45 пациентов с постлаймским синдромом
 - 41 пациент без признаков КБ
- Прямая корреляция уровня ИЛ-23 (Th17-ассоциированный цитокин) с наличием специфических аутоантител ECGF и развитием постлаймского синдрома

Strle, et al. Clin Infect Dis 2013 [Epub ahead of print]

Предикторы развития постлаймского синдрома

- выраженная головная боль, артрит, артралгии, слабость во время дебюта заболевания

Asch, et al. J Rheumatol 1994; 21:454-61

- тяжесть острой инфекции (большее число симптомов и их большая выраженность), множественные мигрирующие эритемы

Nowakowski, et al. Am J Med 2003; 115:91-6

- длительность заболевания до начала АБТ

Shadick, et al. Ann Intern Med 1994; 121:560-7

Частые субъективные проявления постлаймского синдрома

- артралгии и миалгии
- головные боли
- боли в шее и спине
- утомляемость, слабость
- раздражительность
- когнитивные нарушения (трудности с запоминанием и концентрацией)
- негативизм в отношении прогноза своего состояния и склонность аггравировать тяжесть субъективных проявлений

Cairns, et al. Int J Epidemiol 2005; 34:1340-5

Hassett, et al. Am J Med 2009; 122:843-50

Ljostad, et al. Eur J Neurol 2012; 19:1128-35



Тактика врача при постлаймском синдроме

1. Комплексное обследование пациента (при необходимости совместно с другими профильными специалистами) для исключения иных возможных причин имеющихся субъективных жалоб.
2. В случае наличия объективных свидетельств инфицирования в прошлом *B.burgdorferi* убедиться в адекватности проведенного ранее курса АБТ. Если имелся неадекватный выбор препарата, его режима дозирования, пути введения и длительности терапии, рекомендуется повторить курс АБТ в соответствии с приводимыми рекомендациями.
3. При подтверждении диагноза «Постлаймский синдром» рекомендуется поддерживающее лечение (работа с психотерапевтом, физиотерапевтическое лечение, здоровый образ жизни, при необходимости – медикаментозная терапия, направленная на улучшение когнитивных функций, настроения, сна и т.д.).
4. Учитывая высокодоказательные данные, повторные и продленные курсы АБТ абсолютно не показаны, они не приводят к улучшению состояния пациента и, следовательно, не должны использоваться на практике.

Профилактика клещевого боррелиоза

- избегать укусов клещей при посещении леса и лесопарковых зон, работе на приусадебных участках (закрытая одежда, репелленты, само- и взаимоосмотры)
- в случае укуса 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
- обследование клещей на наличие боррелий имеет сомнительную практическую ценность, замедляет назначение постконтактной профилактики и не коррелирует с вероятностью инфицирования возбудителем

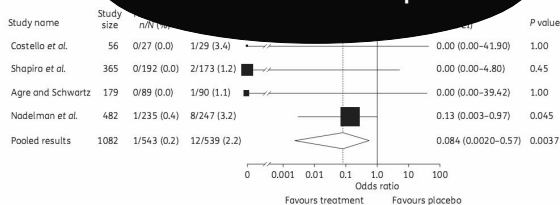
J Antimicrob Chemother 2010; 65: 1137–1144
doi:10.1093/jac/dkq097 Advance publication 9 April 2010

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

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)



ВВ! При удалении клеща нельзя использовать масла, жирные кремы, закупоривающие дыхательные отверстия клеща и провоцирующие дополнительный выброс возбудителей.

Диспансерное наблюдение за пациентами, пострадавшими от присасываний клещей

- Контингент – пациенты, у которых зафиксировано присасывание клеща и не развилось заболевание, а также пациенты с установленным диагнозом ЛБ
- Для пациентов, у которых зафиксировано присасывание клеща:
 - постконтактная химиопрофилактика проводилась – рекомендуется обращение к врачу лишь при появлении клинической симптоматики заболевания; серологическое обследование не рекомендуется
 - постконтактная химиопрофилактика не проводилась – срок наблюдения 6 месяцев, осмотр инфекционистом на момент первичного обращения и через 1 месяц, 3 месяца и 6 месяцев + досрочно при появлении клинической симптоматики заболевания; серологическое обследование лишь при появлении клиники ранней диссеминированной стадии ЛБ (при МЭ – терапия без серологического обследования)
- При сохранении у пациента резидуальных последствий перенесенного ЛБ продолжение наблюдения возможно у специалистов соответствующего профиля (неврологов, ревматологов, психотерапевта и т.д.), что решается в индивидуальном порядке на основании имеющихся клинических показаний

Документ подготовлен сайтом <http://zakon.by.net>

ПРИКАЗ КОМИТЕТА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ МИНГОРИСПОЛКОМА ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ "МИНСКИЙ ГОРОДСКОЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ"

25 ноября 2013 г. N 714/203-С

О СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ, ПЕРЕДАВАЕМЫХ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ

За 1994 - 2012 гг. среди населения города Минска отмечена тенденция к росту заболеваемости болезнью Лайма. Темп роста - 8,1%. В то же время за последние 4 года ситуация стабилизировалась: показатели заболеваемости находились в диапазоне от 13,6 на 100 тысяч населения в 2009 г. до 15,3 на 100 тысяч населения в 2011 г. За 2012 г. показатель заболеваемости составил 14,5 на 100 тысяч населения. В абсолютных цифрах в 2012 г. было зарегистрировано 272 заболевших болезнью Лайма (2011 г. - 284 случая). Заболеваемость клещевым энцефалитом за 1994 - 2012 гг. в г. Минске регистрировалась в виде единичных случаев. Показатели заболеваемости не превышали 1,0 на 100 тысяч населения. В 2012 г. показатель заболеваемости остался на уровне прошлого года и составил 1,0 на 100 тысяч населения в год (2011 г. - 0,5). В абсолютных цифрах в 2012 г. было зарегистрировано 19 случаев клещевого энцефалита, в 2011 г. - 9 случаев.

www.infectology.bsmtu.by – Практикующему врачу – Нормативная документация

Клещи во время присасывания выделяют слюну, в которой содержатся биологически активные вещества. В этот период регистрируются случаи болезни Лайма (до 10% ежегодно), когда заражение произошло на территории г. Минска.

Н.В.Соловей и др. / Инфекционные болезни, 2013, т. 11, №2, с. 55–63

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Последствия перенесенного клещевого боррелиоза: мифы и реальность с позиций доказательной медицины

Н.В.Соловей¹, В.В.Щерба², И.А.Карпов¹, Д.Е.Данилов¹, Л.А.Аниско²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь;

²Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Республика Беларусь

Обзор литературы посвящен тактике ведения пациентов с длительно сохраняющимися субъективными жалобами после адекватной этиотропной терапии клещевого боррелиоза. На основе анализа современных доказательных данных показано различие между терминами «хронический боррелиоз» и «постлаймский синдром», приведены факты, указывающие на отсутствие длительной персистенции возбудителя заболевания в организме хозяина. Сформулированы критерии постановки диагноза «постлаймский синдром», описаны возможные предикторы его возникновения, а также спектр возможных заболеваний и нарушений, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику. Особое внимание уделено тактике ведения пациентов с постлаймским синдромом в клинической практике.

Ключевые слова: *Borrelia burgdorferi*, постлаймский синдром, фибромалгия, хронический клещевой боррелиоз

Outcomes of tick-borne borreliosis: myths and reality from the positions of evidence-based medicine

N.V.Solovey¹, V.V.Shcherba², I.A.Karpov¹, D.E.Danilov¹, L.A.Anisko²

¹Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²City Clinical Infectious Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Соловей Н.В.¹, Шерба В.В.²
¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь;
² Городская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

Solovey N.V., Sherba V.V.²
¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;
² City Clinical Hospital for Infectious Diseases, Minsk, Belarus

Болезнь Лайма как эндемичное заболевание для Республики Беларусь: вопросы диагностики и рациональной антибиотикотерапии

Lyme disease as an endemic infection of the Republic of Belarus – the issues of diagnosis and rational antibacterial therapy

«Рецепт» № 2 (94), 2014

Резюме

В статье представлены сведения о распространенности клещевого боррелиоза в Республике Беларусь, актуальные с позиций практической медицины аспекты эпидемиологии, клинической и лабораторной диагностики болезни Лайма. Акцентируется внимание практикующих врачей на принципах рациональной антибактериальной терапии клещевого боррелиоза и его химиопрофилактики, рассмотрены подходы к оценке ее эффективности.

Ключевые слова: болезнь Лайма, клещевой боррелиоз, антибактериальная терапия, доксициклин.

www.infectology.bsmu.by



Кафедра инфекционных болезней БГМУ

Материалы для подготовки к клиническим разборам в
Городской клинической инфекционной больнице

Клинический случай 1: лейшманиозная розеола с
гиперэозинофилией

Состояние, сопровождающееся гиперэозинофилией, без поражения
органов, системы и системы

Состояние, сопровождающееся гиперэозинофилией с
привлечением периферических моноцитов к очагу

Клинический случай 2: пневмония в практике
инфекционных болезней

Патологическое состояние, сопровождающееся локализованной
инфекцией

Патологическое состояние, сопровождающееся генерализованной
инфекцией

Тактика дифференциальной диагностики пневмококковой
(презентация)

По итогам конференций

Особенности инфекционного заболевания у новорожденных
(«Инфекционная анкариоз», Минск, март 2013 г.)

Информация для практикующих врачей об участии в педиатрических
отделениях, Зависимость

Антибиотики: ассоциированная диарея, вызванная *Clostridium difficile*
(Зельман, 2013)

Антибиотики и антибиотикорезистентность (ЕССНД, 2013)

Республиканский семинар "Рациональная
терапия сепсиса" (01.03.2013)

На данной странице размещены материалы
международным участием "Рациональная
терапия сепсиса". Подробнее о самом мероприятии
предлагаемых протоколов антибиотикотерапии

Предлагаемые протоколы антибиотикотерапии результатам про

- Внебольничный сепсис.
- Внутробольничный сепсис.

- Главная
- Форум
- История кафедры
- Сотрудники
- Основные направления деятельности кафедры
- Учебно-методическая работа
- Научно-исследовательская работа
- Лечебно-консультативная работа
- Воспитательная работа
- Студенческий научный кружок
- Информация для студентов
- Информация для практикующих врачей