



Боррелиоз (болезнь Лайма) у детей

Крамарев С.А.

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца
кафедра детских инфекционных болезней

Заболевания человека, передающиеся клещами

- *Боррелиоз (болезнь Лайма)*
- *Клещевой энцефалит*
- *Эрлихиоз*
- *Бабезиоз*
- *Клещевые пятнистые лихорадки*
(марсельская, везикулезный риккетсиоз и др.)
- *Геморрагические лихорадки (Крымская, Омская и др.)*
- *Клещевые лихорадки*

Заболевания человека, передающиеся клещами

- **Боррелиоз (болезнь Лайма)** - вызываемое бактериями из семейства спирохет –боррелиями и характеризуется полисистемными поражениями,склонностью к хроническому течению.
- **Клещевой энцефалит** - арбовирусная инфекция, характеризующаяся преимущественным поражением центральной нервной системы.
- **Эрлихиоз** – заболевание вызываемое бактериями-эрлихиями, передающееся через укусы клещей и характеризующееся гриппоподобной клинической картиной.
- **Бабезиоз** – заболевание, вызываемое простейшими-бабезиями, паразитирующими в эритроцитах и характеризующееся лихорадкой, анемией, поражением внутренних органов (печень, почки и др.)

Заболевания человека, передающиеся клещами

- ***Клещевые пятнистые лихорадки (марсельская, везикулезный риккетсиоз и др.)*** – группа заболеваний, вызываемых риккетсиями и характеризующиеся наличием первичного аффекта на месте присасывания клеща, лихорадкой, интоксикацией, миалгией, артралгией, обильной пятнисто-папулезной сыпью.
- ***Геморрагические лихорадки (Крымская, Омская и др.)*** арбовирусные заболевания, характеризующиеся лихорадкой, геморрагическим синдромом и поражением нервной системы.
- ***Клещевые лихорадки*** - арбовирусные заболевания характеризующиеся двухволновой лихорадкой, интоксикацией, иногда сыпью, признаками менингоэнцефалита, миокардита.

Боррелиоз (болезнь Лайма)

Основные положения

- Инфицирование человека спирохетами рода боррелия отмечается при укусе иксодовых клещей.
- При классическом течение болезни выделяют три стадии: локальной инфекции (erythema migrans), диссеминации боррелий с различными симптомами, и стадия с преимущественным поражением нервной системы, и др. органов (напр. артриты, сердце).
- Характерная сыпь erythema migrans возникает в 70-90% случаев .
- Антибиотиками первой линии - доксациклин, цефуроксима-аксетил и амоксициллин.
- При своевременном, корректном лечении прогноз благоприятный.
- Наиболее надежным превентивным методом является профилактика укусов клеща.

Методология серодиагностических исследований

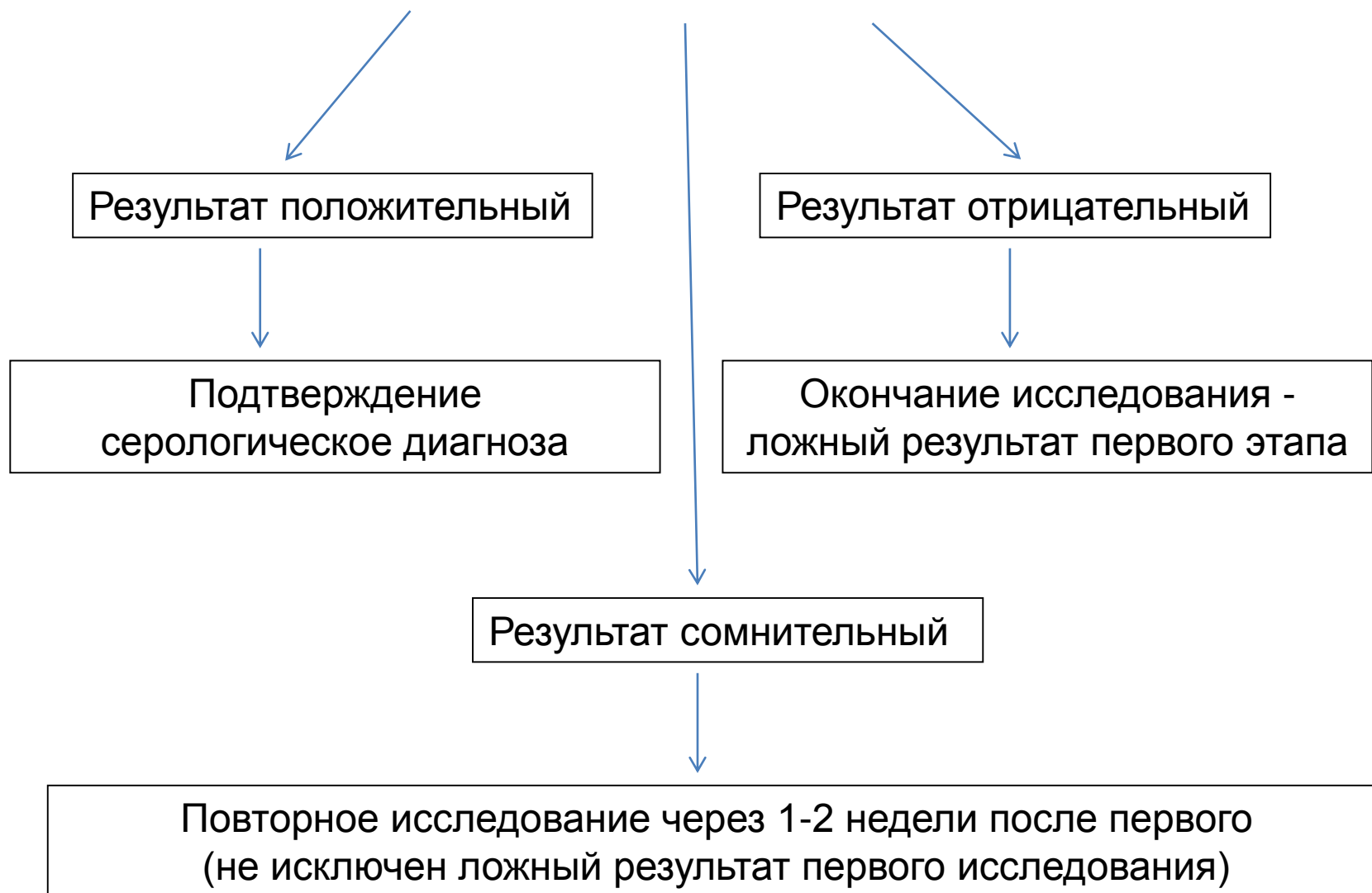
- Для выявления активной инфекции используют двухшаговый принцип серологической диагностики, который значительно увеличивает эффективность исследования.
- На первом этапе серологического обследования рекомендуют использовать чувствительный иммуноферментный тест.
- На втором – последующее подтверждение результатов анализа с помощью метода иммунного блоттинга, который позволяет выявить ложноположительные результаты, полученные на первом этапе исследования.

Первый этап – качественная и количественная оценка наличия специфических антител (НРИФ, ИФА)



Для исключения возможных ложноположительных результатов первого этапа исследования, применяется метод Western-blot, позволяющий обнаружить специфические антитела против определенных антигенов боррелий. Если первый этап оказался отрицательным (ИФА, НРИФ), то нет необходимости производить более детальное исследование с помощью Western-blot, так как результат, вероятно, также будет отрицательным.

Второй этап – определение специфичности IgG или IgM к определенным белкам боррелий (Western-blot)



Диагностика борелиоза на 2-м этапе лабораторного исследования

- Результаты реакции Western-blot считаются положительными, если при определении IgM выявляются 2 из 3 полос антигенов (24 kDa, 39kDa, 41 kDa).
- При выявлении IgG при положительном варианте ответа должны выявляться минимум 5 из 10 полос антигенов: 18 kDa, 21 kDa, 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa, 41 kDa, 45 kDa, 58 kDa, 66 kDa, 93 kDa.

Причины получения ложноотрицательных результатов:

1. Отсутствие или низкие уровни антител при ранней стадии инфекции (серологическое окно) как результат задержки иммунного ответа, обусловленного особенностями возбудителя.
2. Антигенная гетерогенность возбудителя, которая не позволяет осуществить диагностику в используемой тест-системе.
3. Иммуносупрессия, обусловленная как инфекционной (ВИЧ-1 инфекция и др.), так и неинфекционной патологией.
4. Ложноотрицательные результаты при определении IgM из-за высоких значений специфических IgG.
5. Недостаточная чувствительность тест-системы из-за неоптимального подбора используемых в ней рекомбинантных антигенов.

Причины получения ложноположительных результатов:

1. Перекрестные реакции:

- с инфекциями, вызванными спирохетами, особенно с возбудителями сифилиса и лептоспироза, а также возбудителями возвратного тифа *B. hermsii* и *B. duttoni* (как правило, за счет общих антигенных детерминант);
- представителями герпесвирусной группы, в частности с вирусом Эпштейна-Барра, цитомегаловирусом (из-за неспецифических реакций в результате поликлональной стимуляции В-клеток);
- энтеробактериями; иерсиниозами; кампилобактериозами; сальмонеллами; нейссериями; пневмо-, стафилококками; микобактериями; инфекционным мононуклеозом и т. д.

2. Наличие аутоиммунных (системная красная волчанка и т. д.), ревматоидных (ревматоидный артрит и т. д.) и гематологических заболеваний.

Диагностика боррелиоза

- Наличие IgM к антигенам боррелий в сыворотке крови больных Лайм-боррелиозом, как правило, указывает на раннюю стадию инфекции.
- В некоторых случаях IgM могут выявляться в течение 1–2 лет.
- Важно отметить, что оба класса специфических иммуноглобулинов (G и M) могут детектироваться в течение длительного периода времени (более 10 лет). Долго они сохраняются также и после успешно проведенной антибиотикотерапии .
- Серологический анализ не подходит для контроля эффективности лечения из-за отсутствия доказательств элиминации боррелий.
- Показано, что после антибиотикотерапии Лайм-артрита возможно увеличение уровня антител.
- Выявление IgM в отсутствии сероконверсии при анализе парных сывороток, вероятнее всего, свидетельствует о ложноположительном результате анализа.

Диагностика клиническая

Ранняя диссеминированная стадия

- появление множественной эритемы на различных участках кожи;
- генерализованная лимфаденопатия;
- появление симптомов со стороны нервной системы: неврит лицевого нерва, часто двухсторонний, невриты, полирадикулоневриты, миелит, серозный менингит;
- атриовентрикулярная блокада, нарушение внутрижелудочковой проводимости, нарушение ритма, кардит;
- боли в мышцах, суставах.

Диагностика клиническая

Хроническая стадия

- рецидивирующий олигоартрит;
- прогрессирующее поражение нервной системы – энцефалит, энцефаломиелит, полиневропатия;
- атрофический дерматит.

Основные клинические признаки болезни Лайма в зависимости от стадии развития инфекции

Стадия ранней локализованной инфекции
Инкубационный период 30 ± 3 дня после укуса клеща
Мигрирующая эритема (70%-90% пациентов) Единичные повреждения кожи, ассоциирующиеся с повышением температуры, недомоганием, болями и тугоподвижностью в шее, артралгиями и миалгиями
Системные симптомы, перечисленные выше, при отсутствии мигрирующей эритемы возникают в летние месяцы
Боррелиозная лимфоцитома (редко и, как правило у пациентов в Европе)

Основные клинические признаки болезни Лайма в зависимости от стадии развития инфекции

Ранняя стадия диссеминирования инфекции (симптомы возникают несколько недель или месяцев спустя после укуса клеща)
Серьезное недомогание и утомляемость
Множественные мигрирующие эритемы с системными симптомами (как на ранней стадии)
Мигрирующие полиартралгии, миалгии, боли в костях, миозит, остеомиелит
<i>Кардит (<3% нелеченных пациентов)</i>
атриовентрикулярные блокады различной степени, миоперикардит
<i>Неврологические симптомы (<10% нелеченных пациентов)</i>
Нейропатии краниальный нервов (прежде всего, паралич лицевого нерва), лимфоцитарный менингит, радикулонейропатии, энцефаломиелит, мозжечковая атаксия. Поражение черепных нервов, особенно VII (паралич Белла) и V, за исключением I пары.
Регионарная или генерализованная лимфаденопатия, спленомегалия
Конъюнктивит, ирит, хороидит, панофтальмит, отслоение сетчатки
Гепатит, протеинурия, гематурия

Основные клинические признаки болезни Лайма в зависимости от стадии развития инфекции

Поздняя стадия (хронический боррелиоз) (симптомы возникают несколько месяцев или лет спустя после укуса клеща)
Артрит (<10% пациентов), Острый моноартикулярный или мигрирующий воспалительный артрит, как правило, коленного сустава, Хронический артрит, рефрактерный (устойчивый) к терапии антибиотиками (<10% пациентов с артритами)
Периостит или подвывихи
Кератит
Локализованные склеродермоподобные повреждения кожи
Атрофический хронический акродерматит, или симметричная атрофия кожи Фордайса (<i>acrodermatitis chronica atrophicans</i>), как правило у пациентов в Европе
Неврологические симптомы (редко): хронический энцефаломиелит, субтильная энцефалопатия, хроническая аксональная полирадикулопатия, периферические нейропатии

Мигрирующая эритема:

- в анамнезе присасывание клеща, особенно произошедшее в последние 10-14 дней;
- в анамнезе посещение лесной местности или лесопарковой зоны, даже в пределах территории города;
- появление гиперемии кожи обычно через 5-10 (возможно, позже) дней в месте бывшего присасывания клеща с наличием, как правило, первичного аффекта в центральной части эритемы;
- эритема кожи округлой формы с диаметром больше 3-5 см, часто имеет кольцевидный вид с кольцами просветления и гиперемии кожи;
- медленное центробежное увеличение размеров эритемы или длительное сохранение ее размеров (дни и недели);
- субъективные признаки воспаления в месте локализации эритемы выражены незначительно;
- синдром инфекционной интоксикации, как правило, выражен незначительно;
- симптомы, свидетельствующие о поражении различных органов, возникают на фоне сохраняющейся эритемы или после ее исчезновения.
- при выявлении у больных характерной мигрирующей эритемы диагноз клещевого боррелиоза правомочен на основании клинических данных без лабораторного подтверждения.



Поражение нервной системы:

1. признаки поражения нервной системы, как правило, возникают через 7-15 дней от начала заболевания;
2. основной признак при остром и подостром боррелиоза: корешковые боли, усиливающиеся ночью;
3. последовательное развитие проявлений - болевого синдрома, нарушений чувствительности и затем парезов;
4. многоочаговость основных неврологических дефицитов с акцентом на периферическую нервную систему (при остром и подостром течении);
5. часто симптомы поражения ЦНС при остром и подостром течении обусловлены инфекционной интоксикацией (тошнота, нарушения сна, явления менингизма, раздражительность, утомляемость);
6. поражения центральной нервной системы (менингит) обычно сочетается с поражениями периферических нервов;

Поражение опорно-двигательного аппарата:

1. острое начало суставного синдрома (через недели или месяцы от начала инфекции): при артритах раннего периода чаще в течение первых 3-4 месяцев и при развитии суставного синдрома позднего периода - через 4 и более месяцев после присасывания клеща или возникновения мигрирующей эритемы;
2. суставной синдром в виде моно- или полиартрита (коленный сустав поражается в 50% случаев), имеется ассоциация места присасывания клеща и пораженного сустава;
3. продолжительность обострений от нескольких дней до месяцев (обычно несколько недель) с периодами ремиссий от нескольких дней до недель;
6. эпизодические преходящие обострения в течение недель более типичны, чем хроническое прогрессирующее течение;
7. часто наблюдается наличие других внесуставных проявлений боррелиоза.

Кардиологические проявления ЛБ:

1. симптомы поражения сердца, появившиеся впервые после присасывания клеща (боли в области сердца, сердцебиение, перебои в работе сердца, одышка при нагрузке и в покое, изменения на электрокардиограмме);
2. острое начало через несколько недель после инфицирования (присасывание иксодового клеща, наличие мигрирующей эритемы в анамнезе);
3. нарушения проводимости с AV блокадой 1-3 степени, трепетанием предсердий и нарушением внутри желудочковой проводимости, которые клинически заметны;
4. относительно короткая продолжительность сохранения симптомов (от 3 дней до 6 недель).

Определение случая боррелиоза (CDC, 2008)

Подтвержденный случай	1. Возникновение мигрирующей эритемы после укуса клеща или пребывания в зоне риска по контакту с клещами. 2. Мигрирующая эритема в сочетании с лабораторными маркерами боррелиоза без наличия в анамнезе укуса клеща. 3. Одна из клинических форм поздней стадии в сочетании с лабораторными маркерами боррелиоза.
Вероятный случай	Любой клинический случай с лабораторными маркерами боррелиоза
Подозрительный случай	1. Наличие мигрирующей эритемы без указания на возможный контакт с клещом и лабораторных маркеров боррелиоза. 2. Наличие лабораторных маркеров боррелиоза без клиники заболевания

ЛЕЧЕНИЕ

- Общепринятой схемы лечения клещевых боррелиозов до настоящего времени не существует.
- Нелеченная мигрирующая кольцевидная эритема может исчезнуть спонтанно, в среднем через 1 месяц (от 1 дня до 14 месяцев).
- Антибактериальная терапия на I стадии инфекции значительно снижает вероятность развития неврологических, кардиальных и артралгических осложнений, способствует исчезновению эритемы в более короткий срок, а главное, может предотвратить переход во II и III стадии заболевания.
- Боррелии обладают природной устойчивостью к аминогликозидам, триметоприму, сульфаметоксазолу, рифампицину, сульфаниламидам, фосфомицину, рокситромицину.

Лечение. Локализованная стадия

- В локализованной стадии боррелиоза при наличии мигрирующей эритемы и отсутствии неврологической симптоматики в качестве терапии выбора рекомендуются:
 - доксициклин (100 мг 2 раза/сутки для взрослых и 1-2 мг/кг 2 раза/сутки для детей старше 8 лет) 14-21 день;
 - амоксициклин (500 мг 3 раза/сутки для взрослых и 50 мг/кг/сутки в 3 введения для детей) в течение 14-21 день;
 - цефуроксима-аксетил (500 мг 2 раза /сутки для взрослых и 30 мг/кг/сутки в 2 приема для детей) 14-21 день;
 - азитромицин 10 мг/кг 10 дней.

Лечение. Диссеминированная стадия

- В диссеминированной стадии боррелиоза (множественная мигрирующая эритема) применяют такое же лечение как и при локализованной стадии. Курс лечения антибиотиками при этом должен быть в течение 14-21 дней.

При наличии неврологической симптоматики, менингите, поражении сердца рекомендуется цефтриаксон (2 г, в/в, 1 раз/сутки для взрослых и 75-100 мг/кг/сутки для детей) и бензилпенициллин (20 млн. ЕД/сутки, в/в в 6 введений для взрослых и 300 тыс. ЕД/кг/сутки, в/в, в 6 введений для детей).

Курс лечения антибиотиками при этом должен быть не менее 28 дней.

Лечение

- При хроническом течении боррелиозе, артрите и отсутствии неврологической симптоматики рекомендуется назначение доксициклина (100 мг, внутрь, 2 раза/сутки для взрослых и 1-2 мг/кг, 2 раза/сутки для детей старше 8 лет) в течение 28 дней, амоксициллина (500 мг, внутрь, 3 раза/сутки для взрослых и 50 мг/кг/сутки в 3 введения для детей) в течение 28 дней.
- При наличии неврологической симптоматики, поражении сердца рекомендуется цефтриаксон (2 г, в/в, 1 раз/сутки для взрослых и 75-100 мг/кг/сутки для детей) и бензилпенициллин (20 млн. ЕД/сутки, в/в, в 6 введений для взрослых и 300 тыс. ЕД/кг/сутки, в/в, в 6 введений для детей).
- Курс лечения антибиотиками при этом должен быть 28 дней.
- По рекомендации Национальной ассоциации по лечению боррелиоза (США) курс лечения от 28 до 42 дней.

Антибиотикопрофилактика

Показания к назначению и условия проведения экстренной антибиотикопрофилактики:

- данные эпидемиологического анамнеза - факт присасывания к кожным покровам иксодовых клещей, пробывшего в теле не менее 72 асов;
- результаты паразитолого-микробиологических исследований - выявление боррелий в присосавшихся клещах;
- позже 5 дня после присасывания клеща антибиотикопрофилактика не эффективна;
- проведение антибиотикопрофилактики под контролем врача;
- контрольное клинико-лабораторное обследование через 2 недели, 1 и 3 месяца после проведенного курса антибиотикотерапии для своевременного выявления возможного перехода заболевания в хроническое течение. Контрольное исследование через год после укуса клещом.

Антибиотикопрофилактика

Схемы экстренной антибиотикопрофилактики боррелиоза.

- Взрослым и детям цефалоспорины III поколения (цефтриаксон) 50 мг/кг 1 раз в день внутримышечно, курс 3 дня.
- Препаратом выбора из группы оральных цефалоспоринов III поколения является цефиксим. Назначается взрослым и детям старше 12 лет по 0,4 г 1 раз в сутки в течение 5 дней. Детям назначается в капсулах или в суспензии (доза с 6 мес до 12 лет – 8 мг/кг/сут) в 1-2 приема.
- Амоксициллин взрослым по 0,5 г 3 раза в сутки, в течение 5 дней. Детям амоксициллин назначают в дозе по 0,25 г 3 раза в сутки, в возрасте до 2 лет — в дозе по 20 мг/кг веса тела 3 раза в день, в течение 5 дней. Высокой эффективностью обладает препарат амоксициллина с клавулановой кислотой, назначается взрослым по 0,625 г 3 раза в сутки, детям по 0,375 г 3 в сутки на протяжении 10 дней.
- Доксициклин по 0,1 г 2 раза в сутки в течение 10 дней (детям до 8 лет доксициклин не назначается).
- Превентивное лечение является наиболее эффективным в первые 72 часа от момента укуса клеща. Позже 5-го дня данное лечение не проводят.
- **Однако! Эффективность антибиотикопрофилактики боррелиоза окончательно не доказана.**

Благодарю за внимание!

