

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Радионова Ольга Александровна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ У ДЕТЕЙ НА
ТЕРРИТОРИИ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Ирина Валентиновна Куимова

Новосибирск – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Общие сведения об иксодовых клещевых боррелиозах.....	13
1.2 Клинические проявления иксодовых клещевых боррелиозов.....	24
1.3 Клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в детском возрасте.....	29
1.4 Региональные характеристики течения иксодовых клещевых боррелиозов у детей.....	32
1.5 Патогенез и особенности иммунного ответа при иксодовых клещевых боррелиозах.....	37
1.6 Диагностика иксодовых клещевых боррелиозов.....	41
1.7 Лечение иксодовых клещевых боррелиозов.....	45
1.8 Профилактика иксодовых клещевых боррелиозов.....	49
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1 Общая характеристика исследования.....	52
2.2 Клиническое обследование больных.....	54
2.3 Характеристика лабораторных и инструментальных методов исследования.....	56
2.4 Статистическая обработка результатов исследования.....	61
ГЛАВА 3 ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ У ДЕТЕЙ.....	62
3.1 Эпидемиологическая структура клещевых инфекций на территории Новосибирской области.....	62
3.2 Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевых инфекций у детей.....	68
3.3 Особенности клинических проявлений иксодовых клещевых боррелиозов у детей.....	77
3.4 Динамические изменения картины периферической крови при острой	

боррелиозной инфекции у детей.....	88
ГЛАВА 4 ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ У ДЕТЕЙ.....	92
4.1 Иммунологические исследования при острой боррелиозной инфекции у детей.....	92
4.2 Показатели реакции субпопуляционной структуры лимфоцитов при иксодовых клещевых боррелиозах у детей.....	100
4.3 Динамика клинической картины и антительного ответа при клещевом энцефалите и иксодовых клещевых боррелиозах у детей.....	102
ГЛАВА 5 ЛЕЧЕНИЕ И КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ДЕТЬМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ОСТРУЮ БОРРЕЛИОЗНУЮ ИНФЕКЦИЮ....	104
5.1 Антибактериальная терапия в лечении детей с иксодовыми клещевыми боррелиозами.....	104
5.2 Катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими острую боррелиозную инфекцию.....	106
ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	114
6.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов.....	114
6.2 Специфический иммунный ответ.....	117
6.3 Катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими острую боррелиозную инфекцию.....	119
ВЫВОДЫ.....	121
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	122
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	124
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	125
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	141

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Клещевые инфекции на протяжении многих лет занимают лидирующие позиции по заболеваемости среди природно-очаговых инфекций на территории России и за рубежом [11; 27; 29; 58]. Значительный научный и практический интерес среди них представляют иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) – группа инфекционных природно-очаговых заболеваний с трансмиссивным путем передачи, характеризующаяся склонностью к хроническому рецидивирующему течению и полиморфизмом клинической симптоматики, с преимущественным поражением наружного кожного покрова, опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечнососудистой систем [18; 19; 36]. Возбудителем заболевания являются спирохеты, относящиеся к роду *Borrelia*. Основным резервуаром и переносчиком боррелий в природе являются иксодовые клещи – *Ixodes persulcatus*, *Ixodes ricinus*. Кроме боррелий, эти клещи могут быть заражены вирусом клещевого энцефалита и возбудителями других инфекций, ассоциированных с укусом клещей.

Активное изучение клинико-патогенетических аспектов боррелиозной инфекции на территории России и за рубежом привело к систематизации клинических форм ИКБ, выделению различий в клиническом течении и исходах заболевания в различных регионах [2; 5; 36; 48; 60]. На сегодняшний день наиболее полно изучены клинические формы ИКБ, протекающие с кожным синдромом у взрослых пациентов [1; 4; 5; 8; 11; 12]. Наличие мигрирующей эритемы до настоящего времени является решающим фактором в постановке диагноза ИКБ. При этом безэритемные формы часто не распознаются. Недостаточно изучены особенности клинических проявлений ИКБ у детей. Вопросы лабораторной диагностики и интерпретации полученных результатов разработаны недостаточно, что влияет на качество терапевтических мероприятий и может способствовать пролонгации инфекции.

Серодиагностика болезни Лайма существенно осложняется антигенной

гетерогенностью представителей *B. burgdorferi sensu lato*, оказывающей негативное влияние на показатели чувствительности и специфичности используемых диагностических тест-систем [40]. При этом недостаточное использование ИФА-тестов и низкая распространенность иммунного блоттинга в ЛПУ (лечебно-профилактических учреждениях) г. Новосибирска и Новосибирской области (НСО) не позволяют должным образом обследовать пострадавших от укусов клещей и подтверждать диагноз, особенно в случае безэритемных форм ИКБ и при течении микст-инфекций. Таким образом, имеется острая необходимость в оценке особенностей клиники заболевания у детей на эндемичной по ИКБ территории Новосибирской области и совершенствовании методов лабораторной диагностики, чему и посвящена настоящая работа.

На территории России Новосибирская область является одной из крупнейших эндемичных территорий с очагами клещевых инфекций. Показатели заболеваемости ИКБ в Новосибирской области составляли от 7,47 на 100 000 населения в 2007 году до максимума 17,65 на 100 000 населения в 2011 году, что значительно превышает среднюю заболеваемость по Российской Федерации (5,05 : 100 000 населения в 2007 году; 7,02 : 100 000 населения в 2011 году). Медико-социальная значимость ИКБ определяется особенностями клинического течения, которые характеризуются возможностью хронизации инфекционного процесса и инвалидизации лиц молодого трудоспособного возраста при отсутствии своевременной терапии; высокой стоимостью лечения и реабилитации, а также затрат на проведение противоэпидемических мероприятий.

Безусловно, одним из основных моментов в разрешении этих проблем является улучшение качества верификации диагноза и определение протоколов и методов клинико-лабораторной диагностики ИКБ. Имеющиеся сегодня данные нельзя признать полными. Особенности клинических проявлений острого и возможность реализации хронических форм данного заболевания у детей в Западносибирском регионе России, вопросы диагностики, пути профилактики и протоколы лечения, тактика диспансерного наблюдения остаются нерешенными, требуют дальнейшего изучения и определяют высокую значимость боррелиозной

инфекции для практического здравоохранения и медицинской науки.

Степень разработанности темы диссертации

В научной мировой литературе до настоящего времени описаны результаты многих эпидемиологических, экспериментальных и клинико-лабораторных исследований, касающиеся изучения ИКБ (при этом, в Европе и США они были начаты значительно ранее, чем в России). По теме клещевых боррелиозов, по данным ресурса PLoS ONE, опубликовано более 450 работ. По данным ресурса PubMed – за последние 5 лет было опубликовано более 200 статей о ИКБ у детей, из них – почти 50 в течение последних полутора лет (с января 2013 года).

Зарубежные публикации касаются клиники боррелиозов у детей (лайм-артрит у детей – Leroux J., Франция; лимфоцитомы кожи у детей – Amschler K., Германия; нейropsychологический профиль после нейроборрелиоза у детей – Zotter S., Австрия; болезнь Лайма у детей – Esposito S., Италия); диагностики (микробиологические находки при остром параличе лицевого нерва у детей – Kanerva M., Финляндия; улучшение условий культивирования и повышение качества посева боррелий из сыворотки крови – Sapi E., США), представлено катamnестическое обследование детей с периферическим параличом лицевого нерва (Drack F. D., Швейцария, 2013 год).

По статистике электронного ресурса PubMed, в течение последних 4 лет (с 2010 года) были опубликованы сведения о 15 клинических испытаниях, касающихся клещевых боррелиозов у людей. Учеными медицинского университета г. Грац (Австрия) показана информативность определения интратекальных антител (в отличие от сывороточных), в частности хемокинов CXCL13, для диагностики нейроборрелиоза у детей и взрослых пациентов (Wutte N. и соавторы); сотрудниками Детского госпиталя Бостона (США) предложена тактика дифференциальной диагностики ИКБ с энтеровирусными менингитами для снижения количества необоснованных госпитализаций и назначения антибактериальной терапии детям с подозрением на Лайм-боррелиоз (Nigrovic L.E. и соавторы); российскими учеными оценены возможности

индукторов интерферонов в лечении сочетанных форм клещевых инфекций у детей (Гордеев А. В. и соавторы, Владивосток, Россия); выделены диагностические отличия Лайм-артрита от септического артрита у детей (Deanehan J. K., США); проведено многоцентровое когортное исследование для серологического подтверждения клинических прогностических признаков у детей с низким риском развития Лайм-менингита («правило семерки») – Cohn K. A., США. В Вене (Австрия) проводятся исследования безопасности и иммуногенности новых вакцин для защиты от боррелиоза у взрослых пациентов (Wressnigg G. N. и соавторы), в Словении – проспективные клинические исследования относительно характера и эффективности антибактериальной терапии раннего боррелиоза (Cerar D., медицинский центр Университета Любляны).

Ученые Сибирского региона занимаются вопросами диагностики боррелиоза и детекции возбудителя (Фоменко Н. В., Бондаренко Е. И. – Новосибирск), эпидемиологией клещевых инфекций (Помогаева А. П. – Томск). Клинике микст-форм боррелиозов и дифференциальной диагностике посвящены работы Бедаревой Т. Ю., Попонниковой Т. В. (Кемерово), Шарковой В. А., Черниковой А. А. (Приморский край). Д. м. н. профессором Железниковой Г. Ф. (Санкт-Петербург) проведены исследования раннего цитокинового и иммунного ответа при боррелиозе у детей.

Сотрудниками лаборатории переносчиков инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи во главе с профессором Э. И. Коренбергом – одним из основоположников учения о боррелиозной инфекции в России – установлено, что заболевание может переходить последовательно из одной стадии в другую или миновать какую-либо, а также впервые проявляться в любой стадии без наличия предшествующей, что связано со слабым иммунным ответом на инфекционный агент, дозой и патогенностью возбудителя. Продемонстрирована возможность развития ассоциированного течения клещевых инфекций, что обусловлено микст-инфицированностью иксодовых клещей. Разрабатывается стратегия по

профилактике всего комплекса инфекций, которые могут переноситься клещами – основное внимание уделяется средствам индивидуальной защиты, предохраняющим людей от укусов клещей (аэрозольные препараты акарицидного действия), поскольку вакцины с доказанной эффективной иммуногенностью против боррелий в настоящее время пока не зарегистрировано [28; 29; 30; 31; 32].

В Сибирском регионе изучением вопросов особенностей клинического течения [8], нозогеографических и медико-экологических аспектов [48] занимаются ученые в Томской, Новосибирской областях, Красноярском, Алтайском краях – Лепехин А. В., Оберт А. С. Имеются работы, посвященные особенностям течения боррелиозной инфекции у детей [51; 54; 63]. В работах Ананьевой Л. П. (Москва), Воробьевой Н. Н. уделено большое внимание особенностям клинического течения ИКБ.

В ряде исследований имеется характеристика особенностей течения различных клинических форм при ИКБ и сочетанной клещевой инфекции (ИКБ и КЭ). Представлены исследования, касающиеся патогенеза, но работы с уточнением особенностей эпидемиологии, рекомендациями по диагностике различных форм боррелиозной инфекции у детей, с учетом иммуноопосредованных закономерностей развития патологического процесса находятся в стадии изучения и четко не отработаны.

Различные клинические формы ИКБ требуют дифференцированного подхода к диагностике заболевания, разработки алгоритма обследования и ведения больного в остром периоде заболевания с целью улучшения исхода и предупреждения формирования хронизации ИКБ.

Цель исследования

Установить клинико-эпидемиологические и лабораторные особенности течения иксодовых клещевых боррелиозов у детей на эндемичной территории Новосибирской области с обоснованием рациональных подходов к диагностике и диспансеризации.

Задачи исследования

1. Изучить клинико-эпидемиологические особенности острых иксодовых клещевых боррелиозов у детей различных возрастных групп на территории Новосибирской области.
2. Оценить эффективность использования иммуноферментного анализа для постановки диагноза иксодовый клещевой боррелиоз.
3. Определить динамику выработки специфических антител к боррелиям в зависимости от возраста пациентов и сроков заболевания.
4. Оценить особенности реакции субпопуляционной структуры лимфоцитов и лейкоцитарных индексов при иксодовом клещевом боррелиозе у детей.
5. На основании катамнеза определить частоту и характер исходов острых иксодовых клещевых боррелиозов у детей.

Научная новизна

Изучены и обобщены эпидемиологические и клинико-иммунологические особенности ИКБ у детей, проживающих на территории Новосибирской области (отсутствие тяжелых форм и висцеральных поражений на фоне антибактериальной терапии). Оценена динамика наработки специфических антител к боррелиям в различных возрастных группах у детей с ИКБ, показана высокая эффективность метода иммуноферментного анализа (ИФА) при лабораторной диагностике острых клещевых боррелиозов у детей в Западно-Сибирском регионе. Впервые в Новосибирской области проведено катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими острые клещевые боррелиозы, и установлено отсутствие хронизации инфекции среди пациентов, получивших своевременную антибактериальную терапию острых форм ИКБ на протяжении предпринятого катамнеза.

Практическая значимость

Определены клинико-эпидемиологические особенности острых ИКБ у

детей, проживающих на эндемичной территории Западной Сибири в различных возрастных группах. На основании изучения динамики появления специфических антител к боррелиям установлены оптимальные сроки для постановки реакции ИФА с обоснованием показаний к исследованию второй сыворотки в период диспансерного наблюдения за реконвалесцентами. На основании проведенных исследований разработан алгоритм обследования больных с присасыванием клеща, который может быть использован как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Положения, выносимые на защиту

1. Большинство случаев клещевого боррелиоза у детей в Новосибирской области протекает в эритемной форме (83,3 %). Региональные особенности заболевания представлены более частым вовлечением в процесс детей от 4 до 7 лет. Клиника начального периода у детей проявляется местными кожными поражениями, увеличением регионарных лимфатических узлов, умеренно выраженными симптомами общей интоксикации с превалированием лихорадочной реакции.

2. На территории Новосибирской области зарегистрировано до 87,8% положительных результатов в реакции иммуноферментного анализа при верификации диагноза иксодовых клещевых боррелиозов у детей, что позволяет рассматривать данный метод в качестве основного в диагностике.

3. Серологическое обследование с определением антител класса Ig M к боррелиям является наиболее информативным с 3 недели заболевания, для обнаружения антител класса Ig G – с 6 недели.

4. Для территории Новосибирской области за 10-летний период не установлено хронизации иксодовых клещевых боррелиозов у детей, получивших своевременную антибактериальную терапию острых форм заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов определяется обследованием

125 пациентов после документированного укуса клеща и 65 здоровых детей из группы контроля, применением современных методов клинико-лабораторной диагностики и адекватной статистической обработкой полученных данных с применением пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и SPSS.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на: Российской научно-практической конференции, посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета «Актуальные проблемы инфекционной патологии» (Томск, 2009), научно-практической конференции «Проблемы диагностики клещевых инфекций» (Новосибирск, 2010), научно-практической конференции «Актуальные вопросы клещевых инфекций. Клещевой энцефалит, клещевой боррелиоз, эрлихиоз, анаплазмоз, бабезиоз. Лихорадка Западного Нила» (Новосибирск, 2012), медицинском форуме «Здравоохранение Сибири 2013» (Новосибирск 2013), заседании областного общества инфекционистов «Актуальные вопросы природно-очаговых инфекций» (Новосибирск, 2014), конференции областного общества инфекционистов и эпидемиологов «К 80-летию кафедры инфекционных болезней. Актуальные вопросы гриппа, ОРВИ, клещевых инфекций» (Новосибирск, 2015), 7-ом ежегодном всероссийском конгрессе по инфекционным болезням с международным участием (Москва, 2015).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы диагностики и терапии инфекционных заболеваний» ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2015).

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, номер государственной регистрации 01201362201.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практическую работу инфекционных

стационаров города Новосибирска (Городская инфекционная клиническая больница № 1, Детская городская клиническая больница № 3). Материалы диссертационного исследования внедрены в учебную программу для студентов V–VI курса педиатрического и лечебного факультетов, а также в учебный курс повышения квалификации врачей-инфекционистов на кафедре инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста и состоит из введения, 6 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 36 таблиц и 21 рисунка. Указатель литературы представлен 170 источниками, из которых 107 – зарубежных авторов.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, собран, обработан, проанализирован и интерпретирован лично автором.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Общие сведения об иксодовых клещевых боррелиозах

Иксодовые клещевые боррелиозы (синонимы: Лайм-боррелиоз, иксодовый клещевой боррелиоз, боррелиоз Лайма, болезнь Лайма) – группа инфекционных трансмиссивных природноочаговых заболеваний, вызываемых боррелиями группы *B. burgdorferi s.l.* и передающихся иксодовыми клещами. Клинически заболевание протекает с преимущественным поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца и характеризуется склонностью к хроническому, а также латентному течению [21].

По современным меркам, данное заболевание имеет весьма непродолжительную историю изучения. До открытия возбудителя клещевых боррелиозов проявления болезни описывались как отдельные синдромы или самостоятельные заболевания с неясной этиологией: лимфоцитарный менингоградикулит (синдром Баннварта), серозный менингит, хронический артрит, клещевая эритема, лимфоцитоз и т. д. (A. Bannwarth, V. Sedlacek и др.). В 1975 году A. Steere et al. описали локальную вспышку заболевания, протекающего с синдромом артрита, развивающегося после присасывания клеща. Заболевание получило название болезнь Лайма. И только в 1982 г. был открыт возбудитель инфекции: W. Burgdorfer обнаружил подвижные спирохеты в кишечнике иксодовых клещей и обосновал их роль в развитии заболевания человека. В России клещевые боррелиозы получили нозологическую самостоятельность в 1991 году, а с 1992 года – введены в форму статистической отчетности по инфекционным заболеваниям [4; 29].

Этиология. Сегодня известно (Johnson et al. 1984), что спирохеты, вызывающие клещевые боррелиозы, относятся к роду *Borrelia*. Данный род представляет собой гетерогенную популяцию различных видов микроорганизмов и подразделяется на две большие подгруппы: 1) возбудители возвратной клещевой лихорадки: *B. recurrentis*, *B. duttoni*, *B. parkeri*, *B. turicatae*, *B. hermsii*,

B. miyamotoi и др.; 2) возбудители иксодовых клещевых боррелиозов: *B. Burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. usitaniae*, *B. valaisiana*, *B. andersonii*, *B. bissettii*, *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdi*, *B. inica*. Указанные виды боррелий, вследствие высокого фенотипического и генетического сходства, были объединены в единый комплекс *B. burgdorferi sensu lato* [40]. Хотя комплекс *B. burgdorferi sensu lato* сегодня включает до 18 видов *Borrelia*, только три из них являются явно патогенными для человека, а именно *B. afzelii*, *B. burgdorferi*, и *B. garinii* (в том числе *B. garinii* OspA, тип 4, или *B. bavariensis*) [143; 157]. Есть также сообщения об изоляции *B. bissettii* и *B. valaisiana* от пациентов, страдающих болезнью Лайма, хотя патогенность их пока не является достоверно доказанной [64]. Кроме того, пациенты могут быть инфицированы не одной, а двумя (реже тремя) патогенными видами *B. burgdorferi*, что затрудняет диагностику и клинически может проявляться многообразием симптомов, вызванных этими различными агентами [168].

Borrelia burgdorferi sensu lato имеют одну линейную хромосому и до 20 плазмид (микрохромосом) [145]. В составе боррелий определено более 100 белков, которые являются весьма вариабельными не только для разных, но и среди одного геновида. У боррелий выделяют поверхностные (OspA, OspB, OspD, OspE и OspF), жгутиковый и цитоплазматический антигены. Предметом наиболее активного изучения являются липопротеиды наружной мембраны (outer surface lipoproteins – Osp), в частности OspC-локус [146; 162; 167]. Различия в структуре поверхностных мембранных белков OspA легли в основу серотипирования боррелий, а структурные белки OspC и FlaB (именно они индуцируют гуморальный иммунный ответ на начальных стадиях заболевания) являются основой для разработки диагностических тест-систем [50] и вакцин [74]. Поскольку полной расшифровки функции и характера липопротеидов наружной мембраны пока не имеется, исследования продолжаются и в настоящее время [65].

Borrelia afzelii и *Borrelia garinii* являются доминирующими видами в Центральной Европе, *B. garinii* чаще определяются в южных широтах [88]. По

данным Европейского центра по контролю и профилактике заболеваний (ECDC), все патогенные для человека виды боррелий могут привести к появлению мигрирующей эритемы. С *Borrelia afzelii* и *B. garinii*, обуславливающими заболеваемость в Европе, чаще связывают кожные и неврологические проявления соответственно. С *B. burgdorferi sensu stricto* (присутствует в Северной Америке и в некоторых частях Европы) ассоциируют неврологическую и суставную патологию, *B. bavariensis* чаще выделяется при неврологических проявлениях заболевания [98].

Эпидемиология. В природных очагах возбудители ИКБ циркулируют между клещами [137] и дикими животными – прокормителями клещей [77], среди которых насчитывается более 200 видов диких позвоночных [76; 104], из них около 130 – мелкие млекопитающие и 100 видов птиц. При заражении не иммунных животных (в основном мелких грызунов) в их организме происходит размножение возбудителя. Поскольку заражение восприимчивых животных происходит не одновременно, а в течение всего сезонного периода активности клещей, они играют наряду с переносчиками существенную роль резервуара инфекции [78; 127] в природе, что подчеркивает важность позвоночных хозяев в процессе распространения инфекции [101]. *B. afzelii* чаще выделяют от различных грызунов, для *B. garinii* главным хозяином-резервуаром являются птицы. *B. burgdorferi s.s.* является более универсальным видом и может использовать как резервуар оба вида хозяев – и птиц и грызунов [114].

Иксодовые клещи (таежный *I. persulcatus*, лесной *I. ricinus*, пастбищные *I. scapularis* и *I. pacificus*) являются только переносчиками боррелий [109], трансовариальный путь передачи возбудителя регистрируется очень редко. Таким образом, каждая новая генерация клещей должна заново инфицироваться боррелиями. Личиночная стадия, будучи малоактивной в поисках прокормителей, обычно обитает в норах мелких грызунов и в гнездах птиц. После инфицирования боррелии очень быстро диссеминируют в организме личинок, попадая в слюнные железы. С этого момента все последующие стадии клеща способны при кровососании передавать боррелии, которые находятся в кишечнике и слюнных

железах клеща [89]. Инфицирование людей может происходить только при укусе нимфы или имаго (половозрелой формы клеща) [39]. Имеются различия в зараженности клещей боррелиями в зависимости от стадии развития и пола. Так, самки клещей заражены больше, чем самцы, а наиболее высокий показатель зараженности имеют нимфы [100; 121; 128]. Кроме возбудителей ИКБ, клещи могут переносить вирус клещевого энцефалита, риккетсии, бабезии, анаплазмы [116] и эрлихии. Доказана возможность одновременного инфицирования клеща несколькими возбудителями [30].

Сезонность заболевания – весенне-летняя, обусловленная периодом активности клещей, которая связана с региональными природно-географическими, погодными условиями и видами переносчика. Заболевания людей регистрируются со 2–3 декады апреля. Максимум заболеваемости приходится на Европейской территории страны на май, на Урале и Западной Сибири – на май-июнь, на Дальнем Востоке – на май-июль. В очагах преимущественного обитания клещей *I. ricinus* случаи заболеваний могут регистрироваться и осенью – в сентябре и октябре, что связано с наличием дополнительного периода активности этих клещей в конце лета. Так, в Северо-Западном регионе России ежегодно более 80 % больных заражаются в период с апреля по июль по причине нападения как *I. persulcatus*, так и *I. ricinus*. Остальные (около 20 %) в августе–сентябре в связи с активностью *I. ricinus*. Со слюной инфицированных клещей при кровососании боррелии попадают в организм человека (основной механизм заражения при клещевых боррелиозах – трансмиссивный). Пути передачи: инокуляционный, алиментарный, контактный (через микротравмы кожных покровов при снятии и раздавливании клеща) и трансплацентарный. Иммуитет нестерильный, возбудитель способен к длительной персистенции в организме, возможны супер- и реинфекции [19].

Прикрепление и присасывание клеща к телу человека может быть незамеченным, так как в состав слюны насекомого входят анестезирующие, сосудорасширяющие и антикоагулирующие вещества, а также белки, косвенно облегчающие передачу боррелий за счет подавления механизмов иммунной

защиты [89]. Ощущение человеком саднения и зуда на месте присасывания клеща возникает лишь спустя 6–12 часов и позже от момента укуса. Процесс полного насыщения кровью самок иксодовых клещей может продолжаться 6–8 дней, при этом передача возбудителей обычно происходит в первые сутки. Имеются сведения, что в течение первых 24 часов передача возбудителя менее активна [90], поэтому рекомендуется немедленное удаление присосавшегося клеща.

На циркуляцию боррелий в природе оказывают влияние большое количество факторов [71; 141]: изменение количества клещей-переносчиков [148], миграция хозяев [115; 135], влияние социальных [97] и антропонозных факторов [166] на состояние конкретной экосистемы. Имеются сведения о влиянии изменения климата на распространенность клещей и их инфицированность возбудителями различных заболеваний [86; 93; 107; 108; 118; 120; 142; 150; 165]. С начала 1980-х до середины 1990-х годов были описаны широтные изменения в распределении клещей, когда из-за менее суровых зимних температур и увеличения теплых дней в сезоне, произошло увеличение плотности популяции клещей в северной части Швеции, а также появление новых популяций клещей в ранее не занятых географических ареалах [122; 144]. Согласно данным Стокгольмского университета, полученным в ходе проекта "Climate Change and Adaptation Strategies for Human Health" – "Изменение климата и стратегии адаптации для здоровья человека" (сCASHh) [125], будущее изменение климата в Европе облегчит распространение клещевых боррелиозов и внесет свой вклад в удлинение и увеличение интенсивности сезона передачи заболевания в некоторых областях. Прямого влияния климата непосредственно на возбудителя заболевания – *Borrelia burgdorferi* – в данном исследовании не было выявлено, поскольку этот возбудитель не чувствителен к окружающим климатическим условиям, за исключением необычно высоких температур. Согласно прогнозам, будущие изменения климата в Европе будут способствовать распространению клещей в высоких широтах и высотах [110]; а также повышению заболеваемости в эндемичных районах. В некоторых местах, где климатические условия станут более сухими и жаркими для выживания клещей, есть вероятность, что иксодовые

клещевые боррелиозы исчезнут [97; 126].

Считается, что клещевые боррелиозы – самое частое, связанное с клещами заболевание в умеренных температурных зонах северного полушария [1; 48; 125; 129], при этом географическое распространение заболевания имеет тенденцию к росту [117; 163]. Только в Европе ежегодно описывается около 85 000 случаев клещевых боррелиозов. В США ежегодно регистрируется около 15 000–20 000 случаев заболевания, и болезнь встречается в 15 штатах [159] – ИКБ в США рассматриваются как наиболее распространенная трансмиссивная инфекция, передаваемая клещами [123]. При этом количество случаев заболеваний ИКБ в значительной мере недооценено, поскольку сообщения противоречивы и многие случаи могут быть не диагностированы. Согласно Директиве 2003/99/ЕС Европейского Парламента и Совета от 17 ноября 2003 года о мониторинге зоонозов и зоонозных агентов [99], боррелиозы относятся к категории бактериальных зоонозов, подлежащих учету. Регистрация клещевых инфекций в Европе осуществляется с 2011 года. До этого времени методы, используемые для сбора и оценки данных по разным странам, не были стандартизированы [136], таблица 1.

Таблица 1 – Зарегистрированные или предполагаемые случаи заболеваемости ИКБ по Европейским странам [152]

Год	2001		2002		2003		2004		2005	
Страна	Заболеваемость	[случаев]	Заболеваемость	[случаев]	Заболеваемость	[случаев]	Заболеваемость	[случаев]	Заболеваемость	[случаев]
Словения	163	[3 232]	69	[3 359]	177	[3 524]	193	[3 849]	206	[4 123]
Австрия (оценка***)	–	–	–	–	–	–	–	–	135	–
Нидерланды (смета)*	74	[12 000]	–	–	–	–	–	–	103	[17 000]
Чешская Республика	35	[3 547]	6	[3 658]	36	[3 677]	32	[3 243]	6	[3 640]
Литва	33	[1 153]	6	[894]	106	[3 688]	50	[1 740]	4	[1 161]
Территории бывшей Восточной Германии	–	–	8	[3 029]	24	[3 991]	26	[4 497]	–	–
Финляндия	13	[691]	17	[884]	14	[753]	22	[1 135]	4	[1 236]
Латвия	16	[379]	14	[328]	31	[714]	31	[710]	21	[493]
Эстония	25	[342]	23	[319]	42	[562]	36	[480]	21	[281]
Словакия	13	[675]	11	[568]	14	[726]	13	[677]	16	[843]
Бельгия	9,7	[997]	12	[1 269]	11	[1 118]	16	[1 607]	16	[1 644]
Болгария	4,5	[364]	6,5	[514]	7	[550]	12	[949]	13	[979]
Польша	6,4	[2 473]	5,3	[2 034]	9,4	[3 575]	10	[3 822]	12	[4 406]
Норвегия	2,7	[125]	2,4	[111]	3,2	[144]	5,5	[251]	6	[280]

Венгрия	13	[1 258]	12	[1 238]	12	[1 208]	12	[1 208]	–	–
Великобритания:										
Англия и Уэльс*	0,5	[268]	0,6	[340]	0,6	[335]	0,9	[500]	1,1	[595]
Шотландия	0,6	[28]	1,7	[85]	1,6	[81]	1,7	[86]	1,9	[96]
Италия	0,02	[14]	0,05	[29]	0	[0]	0,02	[10]	0,001	[4]
Португалия	0,03	[3]	0,02	[2]	0,01	[1]	0,01	[1]	0,04	[4]
Примечания: Методы, используемые для сбора данных, различны в разных европейских странах. Заболеваемость – число новых случаев на 100 000 населения в год. 1. *оценочное количество мигрирующей эритемы (случае-больных); 2. **данные добровольной отчетности; 3. ***оценки, основанные на обследовании врача.										

В России анализ заболеваемости показал, что ежегодно, в течение последних лет, регистрируется от 7,2 до 9,9 тысяч случаев заболеваний клещевыми боррелиозами (таблица 2).

Таблица 2 – Заболеваемость иксодовыми клещевыми боррелиозами в Российской Федерации за период с 2006 по 2014 гг.

Год	Случаев		Показатель заболеваемости на 100 000 населения
	Всего	В том числе детей до 17 лет	
2006	7 451	850	5,18
2007	7 234	767	5,05
2008	7 706	759	5,41
2009	9 686	958	6,82
2010	7 063	610	4,98
2011	9 957	847	7,02
2012	8 286	675	5,8
2013	5 715	602	4,0
2014	6 375	688	4,45

Клещевые боррелиозы распространены в настоящее время на 68 административно-географических субъектах Российской Федерации. Наиболее высокая заболеваемость отмечена в Волго-Вятском (12,1 – 1996 г.). Уральском (14,22 – 1999 г.) и Западносибирском (9,83 и 9,53 – 1996 и 1999 гг.) регионах [4], рисунок 1. В 90-е годы наблюдалось два пика заболеваемости боррелиозами. Резко, почти в 2 раза по сравнению с предыдущими годами, выросла заболеваемость в 1996 г. (этот подъем объясняется улучшением диагностики). В 1997 г. заболеваемость снизилась, а в 1998–1999 гг. отмечался второй подъем. Предполагается, что этот пик связан уже с процессами, происходящими в самих природных очагах (увеличение численности клещей и особенности циркуляции непосредственно возбудителя в природных очагах) [4].



Рисунок 1 – Распределение субъектов Российской Федерации по уровню заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами (по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014 г.)

Зараженность клещей боррелиями в природных очагах на территории России варьирует от 10 до 80 % [19; 28; 40].

По данным отечественных и зарубежных авторов, зараженность клещей возбудителями клещевых боррелиозов выше, чем зараженность вирусом клещевого энцефалита, возбудителями эрлихиоза и анаплазмоза. В Новосибирской области средние показатели зараженности клещей боррелиями составляют 21,1 %, что выше среднероссийских (19,3 %) и согласуется с данными зарубежных исследователей (зараженность клещей боррелиями в США – 27,5 %). Частота встречаемости микст-зараженности насекомых возбудителями клещевых трансмиссивных инфекций не имеет высокодостоверной статистики и варьирует по данным различных авторов от 2 до 5 % (рисунок 2).

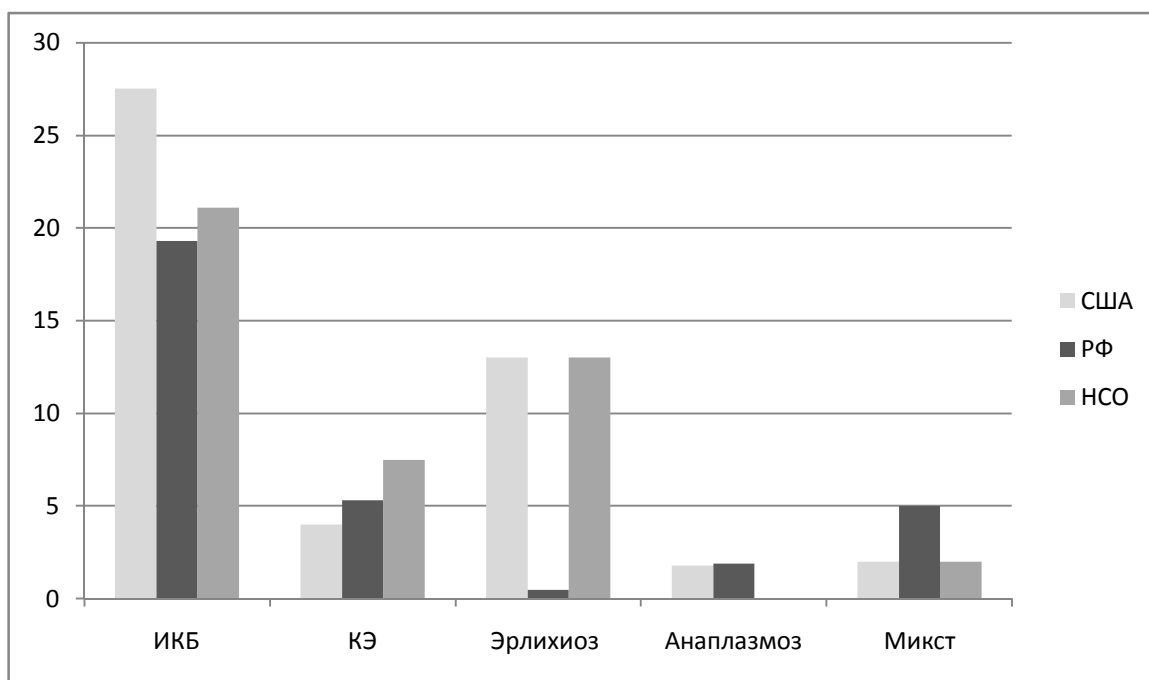


Рисунок 2 – Зараженность клещей возбудителями трансмиссивных инфекций

При этом, анализируя данные о зараженности насекомых, частоте укусов клещей и данные о заболеваемости трансмиссивными клещевыми инфекциями (исключая анаплазмоз, эрлихиоз и бабезиоз, как не часто встречаемые заболевания по данным мировой статистики) (рисунок 3) можно предположить, что не все случаи иксодовых клещевых боррелиозов диагностируются. При сопоставимой инфицированности клещей, частота регистрации иксодовых клещевых боррелиозов в России почти в 9 раз ниже, чем в Германии и в 2,5 раза ниже, чем в США.

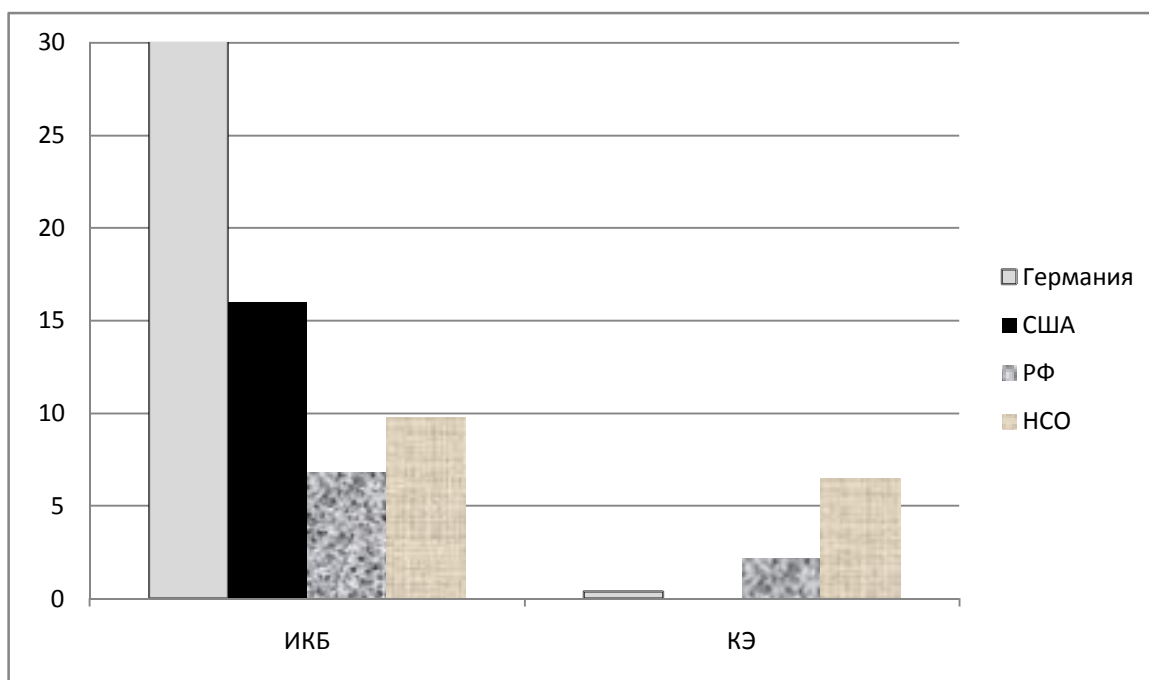


Рисунок 3 – Заболеваемость иксодовыми клещевыми боррелиозами и клещевым энцефалитом в России (в том числе Новосибирской области) и за рубежом (США, Германия)

На основании изложенных выше данных, можно сделать вывод, что диагностика безэритемных форм ИКБ и микст-форм заболевания существенно страдает. Эти формы ИКБ практически не регистрируются у детей на территории Новосибирской области, хотя по данным зарубежных исследователей, частота встречаемости микст-форм заболеваний составляет 5–30 % от всех случаев клещевых трансмиссивных инфекций. По данным отечественных исследователей (Усков А. Н. и соавт.), случаев микст-инфицирования без клинических проявлений также встречается значительно больше, чем с развитием клинической картины заболеваний [56].

1.2 Клинические проявления иксодовых клещевых боррелиозов

При иксодовых клещевых боррелиозах принято выделять три стадии развития инфекционного процесса: стадия локальной инфекции, стадия диссеминации боррелий и стадия хронического персистирования (или стадия

органных поражений); форму: эритемная, безэритемная и преимущественное поражение органа или системы (кожи, суставов, сердца, нервной системы и т. д.) [36; 54]. Общепринятой классификации ИКБ в России, как и в других странах, не существует. Одной из предложенных является клиническая классификация Ю. В. Лобзина и В. С. Антонова (1996) [36], согласно которой, выделяют:

- а) формы болезни: латентная, манифестная;
- б) по течению: острое, подострое, хроническое;
- в) по клиническим признакам:
 - 1) острое и подострое течение: эритемная форма, безэритемная форма;
 - 2) хроническое течение: непрерывное, рецидивирующее;
- г) по тяжести: тяжелая, средней тяжести, легкая.

Клиническая классификация исходовых клещевых боррелиозов В. И. Покровского (2012) выделяет:

- 1) формы болезни: локализованная, генерализованная, хроническая и резидуальная;
- 2) варианты течения: кожный (мигрирующая эритема), суставной, неврологический, кардиальный, офтальмологический, смешанный;
- 3) тяжесть течения: легкая, средней тяжести, тяжелая.

Входными воротами при клещевых боррелиозах является кожа, где происходит размножение возбудителя с последующим лимфогенным распространением его в ближайшие лимфатические узлы и развитием регионарного лимфаденита. В месте присасывания клеща возникает первичный аффект, а в 40–70 % случаев развивается экссудативно-пролиферативное воспаление с образованием мигрирующей эритемы (МЭ) [11; 13; 20; 25; 81]. Наличие мигрирующей эритемы является патогномоничным симптомом клещевых боррелиозов. В последующем происходит диссеминация возбудителя: гематогенно, лимфогенно и периневрально боррелии распространяются на другие участки кожи, во внутренние органы (печень, селезенку, почки, сердце), суставы, оболочки мозга, центральную и периферическую нервную системы.

После укуса инфицированного боррелиями клеща, вероятность сероконверсии находится в диапазоне от 3 до 6 %. Клинически манифестные формы заболевания возникают в 0,3–1,4 % случаев от всех укусов клещей. Согласно статистическим данным, по мнению и отечественных и зарубежных авторов [3; 133], обычно, в клинической картине преобладает эритемная форма заболевания. Возможно, это частично связано с отсутствием должной диагностики форм, протекающих без поражения кожи. В исследовании немецких ученых, проведенном в Вюрцбурге (Бавария) [119], включающем наблюдение за 313 заболевшими в течение 12 месяцев, показано, что инфекция, вызванная *Borrelia burgdorferi*, проявлялась в виде мигрирующей эритемы в 89 % случаев, в виде нейроборрелиоза в 3 %, лимфоцитомы – в 2 % случаев; кардит наблюдался менее чем в 1 % случаев, артрит – в 5 %, хронический атрофический акродерматит – у 1 % больных. В этом исследовании не было описано ни одного случая хронического нейроборрелиоза.

I этап (период ранних локализованных проявлений) ИКБ: типичный, и, безусловно, наиболее распространенный, характеризуется поражением кожи – мигрирующей эритемой, которая возникает в срок от 3 до 30 дней от момента укуса клеща (в среднем через 7–14 дней). Эритема локализуется вокруг места укуса, имеет округлую или овальную форму и тенденцию к распространению. В месте эритемы возможно возникновение кожного зуда, парестезий, повышение местной температуры. Описаны двойные эритемы. В отсутствие антибактериальной терапии МЭ спонтанно угасает в течение нескольких дней или нескольких недель (в среднем – около 4 недель). Пациенты с МЭ, не получившие лечения, имеют риск гематогенного распространения боррелий за пределы локального поражения. В гематогенной диссеминации большое значение имеет разновидность штамма боррелий [169]. У 10–30 % больных, мигрирующая эритема сопровождается неспецифическими симптомами, такими как недомогание, субфебрильная температура, кратковременные мигрирующие боли в мышцах и небольших суставах, утомляемость [147].

II этап (генерализованная инфекция) – развивается в срок от нескольких

недель до шести месяцев после укуса клеща. У взрослых этот этап наиболее часто характеризуется поражением нервной системы в виде менингоградикулоневрита (синдрома Баннварта), который после МЭ считается вторым наиболее типичным признаком острых ИКБ. Клинически он характеризуется серозным менингитом, радикулитом и поражением черепно-мозговых нервов (чаще всего в виде одно- или двустороннего периферического паралича лицевого нерва). Нейроборрелиоз регистрируется у 10–20 % пациентов и протекает в виде менингоградикулита, менингита и менингоэнцефалита [111]. Также описаны энцефалит, миелит, церебральный артериит. У детей обычно встречается периферический парез лицевого нерва, иногда в сочетании с серозным менингитом, как правило, без очаговых неврологических проявлений [95]. Генерализованная стадия заболевания также может протекать с формированием кардита [103], сопровождающегося преходящими атриовентрикулярными блокадами; лимфоцитомы (доброкачественная опухоль красно-фиолетового цвета), которая обычно локализуется на мочке уха у детей, а у взрослых в области ареол, мошонки, носа и предплечий.

Наиболее типичными проявлениями III стадии заболевания (поздние и персистирующие формы), регистрирующимися через шесть и более месяцев (а у некоторых пациентов – несколько лет), после укуса клеща, являются хронический атрофический акродерматит (*acrodermatitis chronica atrophicans of Herxheimer, ACA*), полинейропатии и хронический артрит. Атрофические поражения кожи локализуются чаще на разгибательных поверхностях конечностей, реже на лице и туловище, клинически – проявляются истончением и сухостью кожи, усилением венозного рисунка, пигментацией. Возможно появление боли, зуда, гипер- и парестезий, иногда атрофический акродерматит сопровождается проявлениями полинейропатии. К поздним проявлениям заболевания также относятся хронический прогрессирующий менингоэнцефалит и мультифокальный церебральный васкулит, которые характеризуются необратимым неврологическим дефицитом и прогрессивным течением болезни (такие проявления развиваются не более чем у 5 % пациентов, перенесших нейроборрелиоз).

При отсутствии терапии, через несколько месяцев и даже лет после укуса клеща, могут возникать суставные поражения, которые обычно протекают в виде хронического олигоартрита, с асимметричным поражением одного из суставов (чаще коленных и локтевых). Артриты сопровождаются умеренной болезненностью, протекают в виде эпизодических атак, и на фоне слабых признаков воспаления часто сопровождаются выраженным экссудативным процессом с формированием суставного выпота. У детей Лайм-артрит имеет благоприятный прогноз и редко переходит в хроническую форму, даже при отсутствии адекватной терапии.

Хронические формы иксодовых клещевых боррелиозов являются наиболее сложными с точки зрения диагностики и лечения. Это связано с тем, что заболевание имеет неспецифические симптомы, которые могут быть характерны также для заболеваний другой этиологии (например: артрит, энцефаломиелит, или периферическая невропатия), которые не позволяют уточнить диагноз при отрицательных или сомнительных лабораторных и клинических критериях. В настоящее время термин «хронический ИКБ» обсуждается и воспринимается неоднозначно. При повторном обследовании часть пациентов с этим диагнозом не продемонстрировали убедительных доказательств текущего или перенесенного в анамнезе ИКБ, но имели другие, достоверно подтвержденные заболевания или состояния, дающие подобную клинику [156]. Поэтому, при подозрении на хроническую форму ИКБ, так важно исключить все прочие возможные причины клинических проявлений [133].

В зарубежной литературе предлагается классифицировать хронические формы ИКБ на четыре категории [132]:

- категория 1d – симптомы неизвестного происхождения, без признаков боррелиозной инфекции;
- категория 2d – четко определенные заболевания, связанные с инфекцией *B. Burgdorferi*;
- категория 3d – симптомы неизвестного происхождения, с наличием антител против *B. burgdorferi*, но при отсутствии объективных клинических

данных о перенесенном ИКБ;

- Категория 4d – синдром перенесенного ИКБ (post-болезнь Лайма).

Резюме. По мнению и отечественных, и зарубежных авторов, обычно, в клинической картине ИКБ преобладает эритемная форма заболевания, что, возможно, частично связано с отсутствием должной диагностики форм, протекающих без поражения кожи. Наиболее сложными, с точки зрения диагностики и лечения, являются хронические формы иксодовых клещевых боррелиозов, поскольку они имеют неспецифические симптомы, которые могут быть характерны также для заболеваний другой этиологии.

1.3 Клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов в детском возрасте

В течении боррелиозной инфекции у детей имеются особенности, обусловленные возрастным фактором. Наиболее часто ИКБ заболевают дети в возрасте от 3 до 10 лет – на этот возраст приходится от 75 до 80 % всех случаев [54; 59]. Также часто, как и у взрослых, при остром течении ИКБ (в 70–80 % случаев) у детей развивается мигрирующая эритема, которая у большинства больных имеет кольцевидную форму. Характерной локализацией эритемы у детей является волосистая часть головы, околоушная область, лицо, верхняя часть туловища [17; 21; 24]. Частое расположение эритемы на коже верхней части тела объясняется ростом детей и расположением голодных иксодовых клещей в позе ожидания обычно на расстоянии до 1 метра над поверхностью земли. МЭ может сопровождаться отеком, инфильтрацией мягких тканей, зудом и болезненностью; чаще, чем у взрослых, в месте эритемы описываются геморрагическая петехиальная сыпь и везикулы, расположенные в центральной части эритемы и заполненные прозрачным содержимым.

Общеинфекционный синдром наблюдается у 60–70 % больных ИКБ детей и выражен более значительно, чем у взрослых. Температура тела часто повышается до фебрильных значений, что может сопровождаться рвотой и нарушением

общего самочувствия. У большинства больных детей наблюдается увеличение регионарных к месту укуса клеща лимфатических узлов. У детей от 3 до 6 лет отмечается большая выраженность симптомов интоксикации, более частое развитие рецидивирующих эритем, фебрильной лихорадки, полилимфаденопатии и увеличения печени по сравнению со школьниками в возрасте от 7 до 14 лет.

Поражение нервной системы является преобладающим среди других органических поражений в острый период заболевания. У 10 % больных с острым течением ИКБ наблюдается вовлечение в патологический процесс мозговых оболочек с развитием серозного менингита, что клинически проявляется светобоязнью, тошнотой, рвотой, головными болями. При исследовании ликвора выявляется лимфоцитарный плеоцитоз и повышение ликворного давления (в половине случаев у больных с менингеальными симптомами выявляется лишь изолированное увеличение ликворного давления). Санация ликвора происходит обычно на 3 неделе от начала менингита [23; 55]. Иногда через 2–3 недели от появления эритемы могут появляться боли в различных отделах позвоночника, конечностях, чувство онемения и парестезии, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс периферической нервной системы. Поражение спинальных нервов при ИКБ у детей проявляется в основном корешковыми чувствительными расстройствами в шейном, грудном, поясничном отделах позвоночника, реже – двигательными расстройствами в одной или нескольких конечностях в сочетании с чувствительными нарушениями. В большинстве случаев развитие нейропатий совпадает с местом присасывания клеща и расположением мигрирующей эритемы. Частота развития синдрома Баннварта у детей составляет не более 15–20 %, длительность сохранения его симптомов не превышает 3 месяцев [112].

Кардиологические нарушения могут наблюдаться у 5–10 % детей. При этом определяются признаки поражения сердца с симптомами кардиопатии, что проявляется сердцебиениями с болезненными ощущениями, чувством сдавления в груди, головокружением, одышкой. ЭКГ-признаки нарушений проводимости

сердца подобны таковым у взрослых.

Поражения опорно-двигательного аппарата встречаются у 8–10 % больных детей. Клинически эти симптомы проявляются у детей при остром и подостром течении боррелиоза развитием миалгий (65 %), артралгий (25 %), артритов (8,5 %) [6]. Поражения суставов могут развиваться в сроки от 3 месяцев до 2 лет и характеризуются прогрессирующими артралгиями, переходящими в моно- или олигоартрит. Наиболее часто у детей наблюдается поражение коленных, голеностопных и лучезапястных суставов, нередко развивается артрит височно-нижнечелюстного сустава. Характерна монотонная выраженность суставного синдрома в течение суток. У детей до 5 лет продолжительность артрита обычно не превышает 4 недель, у подростков же может длиться до 4–5 месяцев.

Развитие хронического течения после перенесенных острых ИКБ у детей наблюдается в 15–20 % случаев. Наиболее часто хронизация заболевания наблюдается у детей старше 7 лет, особенно в подростковой группе, по сравнению с детьми младшего возраста (43 % против 15 %), что, по-видимому, связано с неустойчивыми механизмами адаптационных функций, вегетативной и эндокринной перестройкой [10]. После перенесения безэритемных форм переход в хроническое течение наблюдается в 2 раза чаще, чем после эритемной формы. Возможно, это связано с трудностями диагностики, и, как следствие, недостаточно своевременной и эффективной антибактериальной терапией. В 80 % случаев хронические формы боррелиоза проявляются сочетанным поражением различных органов.

При своевременной диагностике ИКБ у детей, рано начатая этиотропная терапия является эффективным средством профилактики развития органических поражений и перехода заболевания в хроническое течение [9; 18].

Резюме. Наиболее часто ИКБ заболевают дети в возрасте от 3 до 10 лет. Мигрирующая эритема развивается у детей в 70–80 % случаев, и у большинства больных имеет кольцевидную форму. Характерной локализацией эритемы у детей является волосистая часть головы, околоушная область, лицо, верхняя часть

туловища. Общеинфекционный синдром наблюдается у 60–70 % больных ИКБ детей и обычно более выражен, чем у взрослых. У большинства больных детей наблюдается увеличение регионарных к месту укуса лимфатических узлов. У 10 % больных детей с острым течением ИКБ наблюдается вовлечение в патологический процесс мозговых оболочек с развитием серозного менингита. Развитие хронического течения после перенесенных острых ИКБ у детей наблюдается в 15–20 % случаев. Своевременная диагностика и рано начатая этиотропная терапия являются эффективными средствами профилактики развития органических поражений и перехода заболевания в хроническое течение.

1.4 Региональные характеристики течения иксодовых клещевых боррелиозов у детей

Частота отдельных клинических проявлений ИКБ сильно варьирует в зависимости от возраста пациента, вида возбудителя, региона проживания.

Региональными характеристиками ИКБ у детей в Томской области (Обидина О. В., 2004) явилось преобладание безэритемных форм (55,3 %) над эритемными (44,7 %), по возрастной структуре – среди заболевших детей от 1 до 14 лет более половины – 55,3 % – составили дошкольники. В этом же исследовании описана большая частота формирования регионарного лимфаденита, миалгий и артралгий при безэритемной форме ИКБ. Антителообразование у больных эритемной формой, по сравнению с безэритемной, отличалось медленным нарастанием титра в острый период с быстрым исчезновением в период реконвалесценции. В катамнезе (3 года наблюдения) в течение первого года у 25 % реконвалесцентов фиксировались нарушения в виде церебрастенического синдрома, миалгий, артралгий, кардиалгии. В плане терапии больным безэритемной формой иксодового клещевого боррелиоза предлагалась терапия антибиотиками цефалоспоринового ряда третьего поколения, больным эритемной формой – пенициллинового ряда. Фебрильная лихорадка на первое введение антибиотика в сочетании с

лейкоцитозом и сдвигом формулы влево, увеличенной СОЭ – расценивалась как показатель высокого риска развития диссеминированной стадии ИКБ.

В Приморском крае (Черникова А. А., 2010) также зафиксировано превалирование безэритемных форм при регистрации ИКБ у детей (52,5 %). К региональным особенностям течения заболевания были отнесены умеренные симптомы интоксикации, развитие регионарной лимфаденопатии и появление признаков лайм-кардита (в 20,8 % случаев), развитие гепатомегалии с нарушением функциональных печеночных проб.

В Кузбассе получены данные, свидетельствующие о редком возникновении (20 %) кольцевидной мигрирующей эритемы у детей (Бедарева Т. Ю., 2010). Менее длительная продолжительность общеинфекционных проявлений при ИКБ описана у детей младшего возраста. У 43,7 % детей зарегистрирована ранняя (3–6-й день болезни) продукция специфических Ig М-антител, которая рассматривалась в качестве одной из причин преимущественно острого течения заболевания и редкого развития хронических форм иксодового клещевого боррелиоза у детей.

В Нижнем Новгороде (Дорогина Ю. В., 2012) – из клинических форм, при ИКБ преобладала мигрирующая эритема, ее доля составляла до 60 %.

В Санкт-Петербурге [54] – показано, что иксодовый клещевой боррелиоз, вызванный *Borrelia burgdorferi sensu lato*, характеризовался преобладанием до 78,9 % эритемной формы заболевания с острым течением в 98,6 % случаев и умеренно выраженными общеинфекционными симптомами и региональным лимфаденитом. Среди органных нарушений при ИКБ доминировал нейроборрелиоз с частотой 42 % при безэритемной форме и 2,8 % – при эритемной форме заболевания. Причем в структуре нейроборрелиоза до 60 % составили серозные менингиты, которые в 25 % сочетались с поражением периферической нервной системы в виде синдрома Баннварта. С частотой 2,2 % у детей встречался боррелиоз, вызванный *Borrelia miyamotoi*, который характеризовался отсутствием эритемы на фоне преобладания общеинфекционных и общемозговых симптомов.

В Пермском крае (Самаров М. Н., 2009) – ИКБ в структуре природно-очаговых инфекций, передающихся иксодовыми клещами, у детей занимает 40,6 %. Преобладает безэритемная форма (56,9 %) с преимущественным поражением нервной системы и нарушениями со стороны сердца, печени и более выраженными проявлениями интоксикационного синдрома, чем при наличии МЭ. Безэритемные формы ИКБ протекали в легкой форме у 13,8 % детей, средней тяжести – у 77,6 %, у 8,6 % зарегистрирована тяжелая форма. При наличии эритемы, инфекция протекала в легкой форме у 27,3 % детей, средней тяжести – у 72,7 %, тяжелых форм зарегистрировано не было.

По данным исследования, проведенном в институте ревматологии РАМН (Федоров Е. С., 2002), в которое были включены дети с подтвержденным ИКБ, подвергшиеся присасыванию клеща в Москве и Московской области, Северо-Западном регионе, Центральной, Южной и Юго-Западной России, самым частым проявлением ИКБ у детей явилась мигрирующая эритема (95,7 %). В качестве характерного проявления раннего периода (локальная стадия и диссеминация) ИКБ описан гриппоподобный синдром, отмечающийся почти у 2/3 больных. Сочетание триады симптомов: первичной мигрирующей эритемы, гриппоподобного синдрома и регионарной лимфаденопатии (32,9 %) создает типичную клиническую картину локальной стадии ИКБ у детей, дающую возможность клинически диагностировать это состояние. У 38,6 % заболевших отмечалось поражение опорно-двигательного аппарата, которое может встретиться на любой стадии заболевания, с нарастанием симптоматики в период диссеминации. Поражение опорно-двигательного аппарата в данном исследовании расценено как вероятный маркер позднего периода заболевания. Таких проявлений, как радикулоневриты, хронический атрофический акродерматит и полинейропатии в позднем периоде отмечено не было.

В обзоре группы итальянских ученых (Esposito S., Bosis S., Sabatini C. и др.), опубликованном в *International Journal of Infectious Diseases* в марте 2013 года указано, что европейские пациенты с МЭ чаще серонегативны, в то время, как большинство американских пациентов – серопозитивны. По данным

Aguero-Rosenfeld M. E. (США, 2005), частота серопозитивности при использовании различных методов для выявления антител к *Borrelia burgdorferi* в болезни Лайма, по данным ИФА составила от 33–49 % у пациентов с острыми проявлениями ИКБ до 76–86 % у реконвалесцентов. Частота серопозитивных пациентов с нейроборрелиозом, по данным ИФА, составила 79 %, при лайм-артрите – 100 %. При подтверждении этих результатов двухуровневым тестированием (с использованием иммунного блоттинга) показатели серопозитивности острой фазы, нейроборрелиоза и лайм-артрита были условно сопоставимы, а у реконвалесцентов составили 29–78 %. Обнаружение *Borrelia burgdorferi* было зафиксировано у 7,6 % детей с первичной МЭ и у 15,8 % детей с множественными поражениями кожи. В целом, клинические характеристики заболевания у детей схожи с таковыми у взрослых, за исключением менингополирадикулоневрита и акродерматита, которые, как правило, не регистрируются у детей. Также описано, что у детей имеются более короткие проявления острого периода и лучшие результаты терапии.

В течение последних 20 лет в Скандинавии и США отмечено значительное увеличение заболеваемости параличом лицевого нерва, ассоциированным с боррелиозной инфекцией в эндемичных районах, что послужило причиной специальных исследований. Tveitnes D. (Скандинавия), Nigrovic L. E., Salinas R. A. и соавт. (США) показывают, что паралич лицевого нерва встречается у 5 % детей с ИКБ, этот показатель увеличивается до 34–65 % в гиперэндемических регионах (Christen H. J., Германия, 1993). Лимфоцитарный менингит проявляется примерно у 2 % детей с Лайм-боррелиозом и часто сопровождается параличом лицевого нерва (Esposito S., Tveitnes D., 2008). Частота асептического менингита за счет боррелиоза в эндемичных областях увеличивается до 13 % (Garro A. C., США, 2009).

Суставные поражения являются более распространенными у детей, чем у взрослых, и часто описаны как единственный симптом ИКБ. Клиническая картина часто напоминает септический артрит и ювенильный ревматоидный артрит, с лабораторными признаками воспаления и высоким уровнем лейкоцитов в

синовиальной жидкости (Thompson A., США, 2009). По данным Tory H. O. (США, 2010), после проведения адекватной антибактериальной терапии у 75 % пациентов не отмечалось рецидивов артрита и приступов, устойчивых к терапии, а также эпизодов рецидивирующей инфекции.

Резюме. Исследования, проведенные на территории России, дают различную частоту встречаемости форм ИКБ (превалирование безэритемной формы в Томской области, Приморском и Пермском крае, на Кузбассе; более частая регистрация эритемных форм в Санкт-Петербурге и Нижнем Новгороде). Большинство исследователей склоняются к отсутствию выраженных проявлений интоксикации и благоприятному течению ИКБ у детей на фоне своевременно проведенной антибактериальной терапии, отсутствии тяжелого течения заболевания, высокой частоты хронизации и серьезных остаточных проявлений после перенесенных острых форм боррелиозной инфекции. Среди органных поражений у детей наиболее часто регистрировались нейроборрелиоз и суставные поражения. Проявлений радикулоневрита, хронического атрофического акродерматита и полинейропатий у детей зафиксировано не было.

Согласно исследованиям европейских и американских ученых, имеются различия в частоте серопозитивности при ИКБ (чаще регистрируется в США). Основные клинические проявления ИКБ у детей сходны с таковыми у взрослых. Проявлений менингополирадикулоневрита и акродерматита у детей также зафиксировано не было. Характерными для детского возраста считаются более короткие проявления острого периода и лучшие результаты терапии с отсутствием высокой частоты хронизации. Среди локальных проявлений наиболее часто регистрируются паралич лицевого нерва и суставные поражения. В плане диагностики, сопоставление результатов, полученных методом ИФА и иммунного блоттинга, показали высокую эффективность и сопоставимость результатов при использовании ИФА-тестов последних поколений, что ставит под сомнение необходимость подтверждения результатов обследования методом иммунного блоттинга всем обследуемым пациентам. Адекватная и своевременная антибактериальная терапия также рассматривается как фактор, позволяющий

избежать хронизации заболевания и обеспечивающий благоприятный прогноз по исходу ИКБ.

1.5 Патогенез и особенности иммунного ответа при ИКБ

Считается, что множественные проявления болезни ассоциируются с присутствием живых спирохет в тканях, при этом количество возбудителя не взаимосвязано с проявлениями и тяжестью болезни. Живые спирохеты связываются с поверхностью и активируют различные клетки человека, при этом высвобождаются множественные медиаторы воспаления. На ранних стадиях клетки первой линии защиты (фибробласты, макрофаги, эндотелиальные клетки и др.) продуцируют определенный набор цитокинов, который может быть определяющим в последующем течении инфекции и ее исходе, в восприимчивости или резистентности к болезни. В этот период происходит активизация иммунной системы с гуморальным и клеточным гипериммунным ответом. Вырабатываются антитела класса Ig M, с максимальным уровнем к 3–4-й неделе болезни; со второго месяца болезни появляются антитела класса Ig G, повышается количество циркулирующих иммунных комплексов, активирующих основные факторы воспаления в пораженных тканях и органах. У некоторых больных синтез Ig M может задерживаться или отсутствовать вообще [3; 19; 56]. Сероконверсия наблюдается у 20–50 %, а по некоторым данным, у 80 % больных ранним боррелиозом взрослых пациентов [40]. Оба класса антител могут определяться в течение длительного времени (до 10 лет), в том числе и после успешно проведенной антибактериальной терапии [22; 56; 77].

Многочисленными исследованиями как у нас в России, так и за рубежом (Ананьева Л. П., Коренберг Э. И., Лепехин А. В., Скрипченко Н. В., Ekdahl K. N., Steere A. C.) было установлено, что клеточный иммунный ответ формируется по мере прогрессирования заболевания; наибольшая активность мононуклеарных клеток наблюдается в "тканях-мишенях", в частности в МЭ, что подтверждается наличием макрофагальных и Т-клеточных инфильтратов в зоне местного

поражения кожи. Опосредованные эффекторные ответы для иррадикации боррелий – фагоцитоз и цитотоксическое действие Т-лимфоцитов в зоне первичного поражения кожи в данном случае определяются превалированием Th-1 подобного ответа. Включение в процесс Т-клеток, обладающих в свою очередь способностью стимулировать синтез большого спектра биологически активных веществ, приводит к запуску каскада различных феноменов. На этом этапе, имеющем значительно более сложный сценарий, инфекция либо элиминируется, либо происходит дифференциация на различные клинико-патогенетические варианты, в реализации которых участвуют множество иммунокомпетентных клеток, иммуногенетические факторы, специфический иммунный ответ и аутоиммунные реакции [2; 10; 38].

В ответ на боррелиозную инфекцию продуцируется большое количество интерлейкина IL-10, что, в свою очередь, определяет задержку адаптивных реакций (фагоцитоз, экскреция воспалительных цитокинов\хемокинов) и возможность распространения боррелий в тканях [84]. Наиболее интересным с точки зрения стимуляции CD-4 Т-клеток, эффекторных CD-8 клеток и натуральных киллеров (NK) является хемокиновый рецептор CXCR3, который активируется с помощью интерферона (IFN) и интерферено-индуцируемых лигандов CXCL9, CXCL10 и CXCL11. Хемокин CXCR3 участвует в регуляции продукции эффекторных Т-клеток и их последующей миграции в очаги воспаления, локальным проявлением которого при боррелиозах является МЭ.

В работах отечественных ученых показано, что при остром течении ИКБ с типичным поражением кожи в виде МЭ, при первичном Th-1 иммунном ответе определяется повышенный уровень INF- γ (цитокиновый маркер Th-1) [10; 58]. Также цитокину Th-1 – INF- γ – отводится большая роль в формировании артритов при ИКБ [40].

Поскольку хемокины и цитокины являются ключевыми сигнальными молекулами иммунорегуляторных клеток воспаления, были проведены исследования об изменении их уровня при боррелиозной инфекции и попытки использовать их как маркеры при различных кожных процессах. Так,

американскими учеными при ранней инфекции показано увеличение связанных с Т-клетками хемокинов CXCL9, CXCL10 и CCL19, что соответствует увеличению уровня белков острой фазы (С-реактивный белок) и согласуется с ролью CXCL9/CXCL10 в привлечении иммунных клеток к месту инфекции. Уровень CXCR3+ CD4 Т-клеток в крови в начале острых форм боррелиозов уменьшается, и это снижение взаимосвязано с уровнем хемокинов. По данным этого исследования, уровни CXCL9/CXCL10 не позволяли прогнозировать размер и степень кожных проявлений, однако, были связаны с повышением уровня печеночных ферментов. Данное исследование показывает, что уровни хемокинов в сыворотке крови и уровень экспрессии соответствующих хемокиновых рецепторов Т-клеток могут явиться информативными биомаркерами боррелиоза [151]. Австрийскими учеными же напротив, было показано, что мигрирующая эритема и хронический атрофический акродерматит все-таки ассоциированы с высоким уровнем Т-клеток (хемокины CXCL9 и CXCL10), в то время как инфекция с развитием лимфоцитомы имеет высокие уровни В-клеток (CXCL13) [83].

Сравнение уровня цитокинов в крови и в коже больных с МЭ показало, что в очаге воспаления преобладали Т-клетки (моноциты\макрофаги) и практически отсутствовали В-клетки. У пациентов с множественной МЭ определялся более высокий уровень INF- α и интерлейкина IL-2, чем у пациентов с единичной МЭ. Доминирующими цитокинами в очаге кожного поражения определялись интерлейкин IL-6 и INF- γ [87]. Проведены попытки установить силу иммунного ответа в зависимости от типа возбудителя, при этом показано, что более высокие уровни хемокинов и цитокинов определялись у пациентов, инфицированных *B. afzelii* [113]. Имеются сообщения об использовании хемокинов и цитокинов в качестве прогностических маркеров, при этом показано, что они определяются на более высоком уровне (особенно CXCL9 и INF- γ) при антибиотико-устойчивых формах заболевания, в частности – лайм-артритах [153]. Поскольку указанные хемокины, в частности CXCL10, определяются в повышенном уровне в сыворотке и тканях больных аутоиммунными заболеваниями (ревматоидным артритом,

системной склеродермией, системной красной волчанкой, синдромом Шегрена), есть предположения, что данный белок имеет значение в хронизации процесса и формировании отдаленных органных поражений при прогрессирующем течении боррелиоза. Это подтверждается исследованиями, установившими, что в патогенезе заболевания, особенно на поздних стадиях, большое значение имеют аутоиммунные механизмы (Steere A. С.).

У детей, по данным отечественных ученых (Бедарева Т. Ю., 2010), в период разгара клинических проявлений общеинфекционного синдрома, невропатии лицевого нерва и менингеальной формы ИКБ наблюдается повышение концентрации IL-6 и IL-10 (выраженность и продолжительность общеинфекционного синдрома взаимосвязана с уровнем IL-6 у детей в остром периоде), показана взаимосвязь выраженности общемозговых симптомов и уровня IL-1 α в сыворотке крови у детей с ИКБ.

Черниковой А. А. (2010) показано, что у пациентов с ИКБ в дебюте заболевания отмечается рост провоспалительных монокинов (INF- γ , IL-1 α , IL-10), в динамике – их нормализация с формированием смешанного Th1/Th2 типа иммунного ответа.

По данным Васильевой Ю. П. [10], иммунный ответ у детей, больных ИКБ, различается в зависимости от формы и тяжести заболевания. При легком течении эритемной формы ранний системный цитокиновый ответ характеризуется выраженной стимуляцией синтеза TNF- α , IL-8, INF- γ и IL-4, тогда как при среднетяжелом – относительно низким уровнем TNF- α при выраженном антителообразовании против боррелий, а при безэритемной форме имеет место активация только синтеза INF- γ .

При изучении содержания цитокинов (TNF, INF, IL-4 и IL-8) в остром периоде эритемной и безэритемной формы ИКБ у детей установлено развитие раннего (на 2–4 сутки) системного цитокинового ответа, который проявлялся в значительной активации клеток-продуцентов главного медиатора клеточного иммунного ответа – INF (ЕК, Th1, CD8) и IL-4. При этом соотношение цитокинов Th1\Th2-типов показывало некоторое превалирование INF над IL-4, то есть имела место «клеточная» (Th1) направленность иммунного ответа. У больных с

безэритемной формой ИКБ выявлено достоверное угнетение продукции провоспалительных TNF и IL-8, что подчеркивает роль местных макрофагов кожи в их продукции и ведущую роль этих цитокинов в организации локального воспалительного ответа в виде МЭ [54].

1.6 Диагностика иксодовых клещевых боррелиозов

Специфическая лабораторная диагностика ИКБ представлена диагностическими тестами, направленными на прямую детекцию возбудителя и серологическими тестами по выявлению антител к возбудителю в разных биологических средах организма человека. Обнаружение возбудителя возможно с помощью прямой микроскопии, но этот метод не получил широкого практического применения, так как результаты световой микроскопии субъективны и противоречивы. В исследуемых образцах может содержаться небольшое количество боррелий, кроме того, они могут терять четкость морфологии при окраске и фиксации мазка – все это затрудняет диагностику. Культуральный метод хотя и считается "золотым стандартом", но также не выполняет требований практического здравоохранения в виду его длительности (от 3–4 до 10 недель), дороговизны и недостаточной эффективности [40].

Молекулярные методы диагностики с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) чаще используются на тех стадиях инфекционного процесса, когда серологический метод диагностики недостаточно информативен – прежде всего, при раннем боррелиозе и нейроборрелиозе [91], однако исследования ликвора дают положительные результаты только в 10–30 % случаев при исследовании методом ПЦР [168]. Доказана высокая информативность молекулярных методов на основе ПЦР для исследования синовиальной жидкости (чувствительность от 50–70 % до 90 %) [66; 168] и для быстрого подтверждения инфицированности клещей и определения геновидов боррелий при изоляции возбудителя из образцов ткани или биологических жидкостей [164]. Однако, поскольку молекулярные методы еще не стандартизованы [130], ПЦР не всегда

может использоваться как единственный метод подтверждения диагноза [66].

Существенное ограничение в использовании молекулярных методов диагностики представляет также вариабельность участков генома боррелий, циркулирующих в Европе и России [3; 40]. Более доступны в практическом применении серологические методы диагностики. К наиболее распространенным методам определения антиборрелиозных антител относят иммуноферментные анализы (ИФА и ELISA), метод непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), реакцию связывания комплемента (РСК), реакцию прямой гемагглютинации (РПГА), а также вестерн-иммуоблоттинг (иммунный блоттинг). Определение антител к *B. burgdorferi sensu lato* в сыворотке крови, цереброспинальной и внутрисуставной жидкостях в настоящее время является основным методом диагностики клещевых боррелиозов, особенно у больных с диссеминированной или хронической стадиями инфекции. Совершенствование серологических тестов проводится за счет использования нескольких рекомбинантных или пептидных антигенов для определения специфических иммуноглобулинов – М или G-антител к *Borrelia burgdorferi sensu lato*, в первую очередь рекомбинантных белков (например, VlsE) и сочетания гомологичных белков из разных штаммов (например, DbpA). [156; 168]. Эти тесты относятся к тестам второго поколения и являются наиболее точными и эффективными для серологической диагностики ИКБ в настоящее время. Очень характерными для раннего иммунного ответа являются реакции с OspC (Ig M). Сильная реакция со следующими группами (p100, VlsE, p58, p39 и P18), в основном, возникает в сыворотках на поздних стадиях инфекции (Ig G), при этом, антитела к OspA обнаруживаются редко. Белок VlsE – это очень ранний маркер Ig G-ответа, он также часто сопровождает иммунный ответ в конце инфекции (Tilea B., Chiriac C., Tilea I., Urcan R., Tripon G., Gliga M., 2014).

Наличие микст-инфекции у больного не влияет на возможность выявления соответствующих возбудителей методами ИФА и ПЦР в раннем периоде заболевания [41].

Оценивая серологические результаты у больных с ИКБ, следует помнить,

что в ранних стадиях тесты могут быть отрицательными. Однако даже положительный результат не является гарантированным подтверждением боррелиозной инфекции, поскольку в некоторых эндемичных по ИКБ регионах базово определяется высокий коэффициент серопозитивности. Кроме того, своевременная антибиотикотерапия может изменить или нейтрализовать антительный ответ. Поэтому при наличии мигрирующей эритемы, которая как в Европе, так и в США является наиболее важным диагностическим критерием (O'Connell S., 2010), серология не всегда рассматривается как тест, значительно улучшающий качество клинической диагностики [129].

Использование дополнительных лабораторных тестов: обнаружение хемокинов CXCL13, изолированное обнаружение антигена, обнаружение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и тест трансформации лимфоцитов (LTT) не имеют достаточной доказательной базы, чтобы рекомендовать их в качестве стандартного инструмента диагностики или для контрольного обследования после лечения [94]. ПЦР мочи для диагностических целей также не рекомендуется [168].

С целью повышения диагностической точности американским Центром контроля болезней было предложено проверять положительные или пограничные результаты скрининговых тестов с помощью иммунного блоттинга (исследуемые образцы с положительными или сомнительными результатами в ИФА дополнительно тестируют методом иммунного блоттинга) [3; 40; 80; 105]. Основным скрининг-тестом в этой схеме является ИФА, а иммунный блоттинг используется на втором этапе как более специфичный и информативный тест. Иммунный блоттинг позволяет определить спектр специфических антител, синтезируемых у обследованного больного к различным антигенам боррелий, используя стандартизированные критерии серопозитивности метода [80]. Согласно этим рекомендациям, серологическое тестирование при ИКБ считается положительным, если в одной сыворотке как скрининговый метод, так и иммунный блоттинг дали положительные результаты.

Однако, в настоящее время, благодаря совершенствованию диагностических

тест-систем с повышением их специфичности, определение антител в сыворотке дает положительные результаты в 20–50 % случаев при локализованных формах, в 70–90 % – при распространенных поражениях (в дебюте заболевания) и почти в 100 % случаев – в конце болезни, что определяет изменение в подходах к трехшаговой и двухшаговой постановке диагноза с обязательным использованием иммунного блоттинга с возможным переходом на одношаговую диагностику.

В нашей стране не имеется стандартизированных критериев диагностики, однако, учитывая сложный иммунопатогенез при боррелиозах, не следует основываться для постановки диагноза лишь на одном диагностическом тесте. Использование клинической диагностики при наличии МЭ, расширенное обследование с использованием серологических тестов не ниже второго поколения дает преимущество, особенно в диагностике безэритемных форм и поздних стадий заболевания, а также позволяет избежать диагностических ошибок, связанных с ложноположительными реакциями. В дальнейшем, методы лабораторной и клинической диагностики необходимо совершенствовать и стандартизировать.

Резюме. Антитела класса Ig M к возбудителям ИКБ достигают максимального уровня к 3–4-й неделе болезни; антитела класса Ig G появляются ко второму месяцу заболевания. У некоторых больных синтез Ig M может задерживаться или отсутствовать вообще. Оба класса антител могут определяться в течение длительного времени (до 10 лет), в том числе и после успешно проведенной антибактериальной терапии. Молекулярные методы диагностики с использованием ПЦР чаще применяются при раннем боррелиозе, нейроборрелиозе и лайм-артритах. С целью повышения диагностической точности рекомендуется проверять сомнительные или положительные результаты скрининговых тестов с помощью иммунного блоттинга или использовать серологические тесты второго поколения, что позволяет уменьшить затраты на диагностику, при этом не снизив ее эффективность.

1.7 Лечение иксодовых клещевых боррелиозов

ИКБ имеют хороший прогноз, даже в период до начала использования антибиотиков: так, во время ошибочной оценки нейроборрелиоза, как вирусной инфекции, наблюдались случаи спонтанного излечения. Лечение антибиотиками сокращает длительность заболевания, предотвращает осложнения и возможность хронизации инфекции. Отдаленные наблюдения показывают очень хорошие результаты антибактериальной терапии [134]. При адекватном использовании антибактериальной терапии (АБТ) рецидивы встречаются очень редко. Развитие антибиотикорезистентности боррелий в настоящее время не описано даже при повторных заражениях после новых укусов инфицированных клещей. Клинические проявления заболевания могут сохраняться до нескольких недель, а положительные серологические тесты – до нескольких лет, даже после элиминации возбудителя на фоне антибактериальной терапии. Поэтому эффективность антибактериальной терапии оценивается не по данным лабораторных исследований, которые могут сильно варьировать, а антитела, в том числе образующиеся в центральной нервной системе – сохраняться в течение длительного времени; а по характеру клинических проявлений.

Выбор антибиотика, режим дозирования и длительность лечения зависят от стадии заболевания, характера клинических проявлений и возраста пациента. *In vitro*, боррелии высокочувствительны к цефотаксиму, цефтриаксону и макролидам (минимальная концентрация, подавляющая рост 90 % штаммов [MIC₉₀] 0,06–0,12 мг/л) и несколько менее чувствительны к амоксициллину, другим аминопенициллинам и тетрациклину ([MIC₉₀] 0,5 мг/л). MIC₉₀ пенициллина является относительно высокой (4мг/л).

Европейский Союз согласованных действий при Лайм-Боррелиозе (EUCALB), объединив рекомендации экспертов из Чехии, Дании, Финляндии, Франции, Германии, Нидерландов, Норвегии, Польши, Словении, Швеции и Швейцарии предлагает рекомендации по лечению мигрирующей эритемы, нейроборрелиоза и Лайм-артрита (2014). Препараты для лечения ИКБ на

различных этапах у детей и взрослых в Европе представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Выбор препарата, режим дозирования и длительность курса АБТ при различных формах ИКБ (по рекомендации EUCALB, 2014)

Препарат	Способ введения	Дозировка		Длительность курса
		Взрослым	Детям	
Мигрирующая эритема и лимфоцитоз ¹				
Доксициклин ²	Per os	2 × 100 мг	возраст-ограниченное использование**	14 дней (10–21 день)
Амоксициллин	Per os	3 × 500–1 000 мг	25–50 мг/кг	14 дней (10–21 день)
Цефуроксим аксетил	Per os	2 × 500 мг	30–40 мг/кг	14 дней (10–21 день)
Феноксиметилпенициллин	Per os	3 × 1,0–1,5 млн. ЕД	0,1–0,15 млн. ЕД/кг	14 дней (10–21 день)
Азитромицин ³	Per os	2 × 500 мг	20 мг/кг	Первый день
		1 × 500 мг	10 мг/кг	Следующие 4 дня
Нейроборрелиоз ⁴				
Цефтриаксон ⁵	В/венно	2 г	50–100 мг/кг	14 дней (10–30 дней)
Бензилпенициллин	В/венно	20 млн. ЕД	0,25–0,5 млн. Ед/кг	14 дней (10–30 дней)
Доксициклин ²	Per os	2 × 100 мг или 200 мг	возраст-ограниченное использование ²	21 день (14–30 дней)
Артрит (интермиттирующий или хронический) и кардиоборрелиоз ⁵				
Доксициклин ²	Per os	2 × 100 мг	возраст-ограниченное использование ²	21 день (14–30 дней)
Амоксициллин	Per os	3 × 500–1 000 мг	25–50 мг/кг	21 день (14–30 дней)

Продолжение таблицы 3

Препарат	Способ введения	Дозировка		Длительность курса
Цефтриаксон ⁵	В/венно	2 г	50–100 мг/кг	21 день (14–30 дней)
Хронический атрофический акродерматит				
Цефтриаксон ⁵	В/венно	2 г	50–100 мг/кг	21 день (14–30 дней)
Доксициклин ²	Per os	2 × 100 мг	возраст- ограниченное использование ²	21 день (14–30 дней)
Амоксициллин	Per os	3 × 500–1 000 мг	25–50 мг/кг	21 день (14–30 дней)
Примечания: ¹ Лечение множественной мигрирующей эритемы (вторичные, рецидивирующие эритемы) – как нейроборрелиоз. ² Доксициклин не должен использоваться у детей младше 8 лет (12 лет в некоторых странах) или у беременных и кормящих женщин. ³ Азитромицин рассматривается преимущественно в качестве альтернативного лечения для детей и беременных или кормящих грудью женщин, страдающих аллергией на пенициллин. ⁴ Использование доксициклина, как правило, ограничивается ранним нейроборрелиозом. При позднем нейроборрелиозе рекомендуется парентеральное лечение в течение 2–4 недель. ⁵ Другие цефалоспорины третьего поколения, такие как цефотаксим, также эффективны.				

Для лечения острых форм иксодовых клещевых боррелиозов достаточно коротких курсов антибактериальной терапии [72; 170]. Группой исследователей из штата Висконсин (США) было проведено ретроспективное когортное исследование у пациентов с ИКБ с оценкой отдаленных исходов лечения. Оказалось, что долговременные благоприятные исходы лечения (эффективность без возникновения рецидива) достоверно не отличались в группах пациентов, получивших как 10-дневные, так и более длительные курсы АБТ [69].

В настоящее время стандартом лечения ранних локальных проявлений ИКБ у взрослых больных является доксициклин по 100 мг два раза в сутки или

амоксциллин по 500 мг внутрь три раза в сутки в течение двух недель (уровень доказательности А) [160]. Используя доксициклин, следует предупреждать пациентов о возможности фототоксических побочных эффектов. У детей до 8 лет используется только амоксициллин. При аллергии к бета-лактамам антибиотикам можно использовать цефуроксим аксетил или макролиды, однако, эффективность этих препаратов может быть менее надежной. В рандомизированных исследованиях с участием пациентов с генерализованными формами ИКБ (нейроборрелиоз) были эффективными следующие режимы лечения: пенициллин 6 млн. ЕД в 4 введения в сутки (уровень доказательности А), цефотаксим 2 г в 3 введения в сутки (уровень доказательности А), цефтриаксон 2 г однократно в течение 14 дней (уровень доказательности А), и доксициклин 100 мг внутрь 2–3 раза в сутки в течение 2 недель (уровень доказательности В) [134].

Недавнее исследование Лайм-артрита, опубликованное в *New England Journal of Medicine* показывает, что 4-недельный курс перорального доксициклина является столь же эффективным в лечении поздних проявлений ИКБ у взрослых и более дешевым, чем аналогичный курс внутривенного цефтриаксона. Поэтому, доксициклин может применяться и при лечении генерализованных форм, при отсутствии серьезных неврологических или сердечных проявлений. Если эти проявления присутствуют, лечение рекомендуется проводить парентеральным введением цефтриаксона [67].

Резюме. Лечение антибиотиками сокращает длительность заболевания, предотвращает осложнения и возможность хронизации инфекции. Стандартом лечения ранних локальных проявлений ИКБ является доксициклин (у взрослых больных и детей старше 8 лет) или амоксициллин (используется у детей до 8 лет). Эффективность антибактериальной терапии оценивается по характеру клинических проявлений.

1.8 Профилактика иксодовых клещевых боррелиозов

Попытки создания вакцин против клещевого боррелиоза были предприняты в США, но оказались неэффективными в связи с большим разнообразием геновидов возбудителя. В настоящее время работы по созданию вакцин продолжаются [73], ведутся работы по созданию поливалентной вакцины в Европе (O'Connel S., 2014).

Наиболее эффективными профилактическими мерами являются мероприятия по защите от укусов инфицированных клещей [92] при посещении мест их вероятного обитания: специальная одежда, использование защитных репеллентов, акарицидные обработки лесопарковых зон, само- и взаимоосмотры [85]. Укусов клещей также можно избежать путем тщательного осмотра и удаления клещей с домашних животных [106]. При обнаружении клеща необходимо как можно скорее удалить его с помощью пинцета, избегая раздавливания насекомого. Удалять клеща необходимо полностью, поскольку оставшиеся в коже части насекомого могут привести к аллергическим реакциям и вторичной бактериальной инфекции. Использование вазелина при удалении клеща для нарушения функции дыхания у насекомого не является эффективным, поскольку клещи имеют низкую частоту дыхания (3–15 вдохов в час) и время, требующееся для гибели насекомого, может быть достаточным для передачи возбудителя человеку [140].

Возможность и необходимость превентивной антибиотикопрофилактики после укуса инфицированного клеща в настоящее время широко обсуждается отечественными и зарубежными авторами. В Европе постконтактная антибиотикопрофилактика к применению не рекомендуется. В США антибиотикопрофилактика после укуса инфицированного клеща проводится, если:

- клещ находился на коже более 72 часов,
- продолжительность питания клеща неизвестна,
- клещ отпал сам после насыщения.

Превентивная антибиотикотерапия не показана, если:

- укус клеща случился вне эндемичных территорий,
- клещ находился на коже менее 24 часов,
- с момента укуса прошло более 72 часов.

Если клещ находился на коже от 24 до 72 часов, вопрос решается в индивидуальном порядке, например, если сделан анализ клеща и он заражен боррелиями. Для антибиотикопрофилактики используется доксициклин 200 мг – однократный прием. Для детей старше 8 лет доза составляет 4 мг/кг массы тела до максимальной 200 мг. Беременным и кормящим женщинам, детям до 8 лет назначают амоксициллин. Время до начала приема антибиотика должно составлять не более 72 часов после удаления клеща. Опубликовано сообщение (International Lyme and Associated Diseases Society, ILADS) об использовании более длительной антибактериальной профилактики – доксициклин в дозе от 100 до 200 мг дважды в день в течение 20 дней, однако эта рекомендация имеет очень низкое качество доказательств (Cameron D. J., Johnson L. B., Maloney E. L., 2014).

В России предлагаются следующие варианты антибактериальной профилактики:

- доксициклин в дозе 100 мг 2 раза в день курсом от 3 до 5 дней, альтернативными препаратами с целью терапии и профилактики ИКБ могут быть ампициллин, сумамед [11, 32];

- тетрациклин по 500 мг 4 раза в сутки 5 дней, бициллин-3 1,2–2,4 млн. ЕД внутримышечно однократно, ретарпен (экстенциллин) в дозе 2,4 млн. ЕД внутримышечно однократно, доксициклин по 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, амоксиклав по 0,375 г 4 раза в сутки в течение 5 дней. Лечение проводят не позже 5-го дня от момента укуса. Риск возникновения заболевания уменьшается до 80 % (Ю. В. Лобзин, С. С. Козлов, А. Н. Усков).

Исследование, проведенное в г. Иркутске (Козлова И. В., Злобин В. И.) показало, что эффективность экстренной специфической профилактики ИКБ за 10-летний период составила 99,34 % [16].

Резюме. В настоящее время ведутся работы по созданию поливалентной

вакцины. Наиболее эффективными профилактическими мерами являются неспецифические мероприятия по защите от укусов инфицированных клещей по стандартным подходам. Единого мнения относительно возможности и необходимости превентивной антибиотикопрофилактики после укуса инфицированного клеща в настоящее время не существует.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

В настоящей работе было обследовано 190 детей в возрасте от 1 до 16 лет за период с 1999 по 2011 гг. Исследование одобрено Комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. В соответствии с задачами исследования, были выделены группы больных в зависимости от этиологии заболевания (таблица 4).

Таблица 4 – Структура обследованных детей по этиологии и клиническим формам

Группы	Этиология	Количество детей		Дополнительные критерии	
		абс.	%		
Группа 1	Укус клеща	125	100	Распределение по полу	
				мужской	женский
				52 %	48 %
Группа 2	ИКБ	99	79,2	Клиническая форма	
				Эритемная	Безэритемная
				90,7 %	9,3 %
Группа 3	ИКБ + КЭ	9	7,2	Клиническая форма	
				Эритемная	Безэритемная
				0 %	100 %
Группа 4	КЭ	17	13,6	Клиническая форма	
				Лихорадочная – 100 %	

В группу контроля (группа 5) были включены 65 здоровых детей обоего пола (в возрасте от 3 до 16 лет), которые были обследованы во время диспансеризации.

Распределение детей по возрастным группам проведено согласно возрастной периодизации, принятой в 1965 г. на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (Москва) (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение детей по возрасту и полу

Пол /Возраст (лет)	1–3	4–7	8–12	13–16	Всего	Доля (%)
Женский	10	28	15	7	60	48
Мужской	5	22	29	9	65	52
Всего	15	50	44	16	125	—
Доля (%)	12	40	35,2	12,8	—	100 %

Критериями включения пациентов в исследование были:

- 1) возраст детей до 16 лет;
- 2) наличие укуса клеща в анамнезе;
- 3) подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения пациентов из исследования были:

- 1) возраст старше 16 лет;
- 2) наличие клинических симптомов острых вторичных заболеваний;
- 3) наличие аутоиммунных заболеваний;
- 4) наличие хронических заболеваний в фазе обострения;
- 5) отсутствие подписи под информированным согласием.

Клинико-лабораторные исследования выполнены у 125 пациентов с клещевыми трансмиссивными инфекциями, которые сформировали основные исследуемые группы.

При постановке диагнозов ИКБ и КЭ учитывалась совокупность эпидемиологических, клинических, лабораторных критериев, данных серологического и молекулярного обследования. Оценка степени тяжести иксодовых клещевых боррелиозов у детей проводилась согласно классификации, в зависимости от длительности лихорадочного периода, степени нарушения общего состояния и выраженности основных симптомов заболевания. Этиологическая расшифровка диагноза проводилась на основании общепринятых современных методов исследования крови методом ПЦР на наличие возбудителя и антительного ответа методом ИФА (таблица 6).

Таблица 6 – Протокол обследования пациентов с ИКБ

Клинико-лабораторные методы диагностики	
<i>Клинические методы</i>	<i>Лабораторные методы</i>
Сбор анамнеза	Исследование гемограммы
Объективный осмотр	Цитологическое исследование СМЖ
Катамнестическое обследование	<i>Специальные методы</i>
<i>Инструментальные методы</i>	Люмбальная пункция
ЭКГ	Осмотр глазного дна
Методы молекулярной диагностики	
ПЦР крови	ПЦР ликвора
Иммунологическая диагностика	
<i>Специфический иммунный ответ</i>	<i>Иммунный статус</i>
Определение антител классов Ig M и Ig G к боррелиям в сыворотке крови методом ИФА	Клеточное звено (CD- типирование): CD3, CD4, CD8, CD16, CD 20.
	Гуморальное звено: Ig M, Ig G

Всем больным ИКБ, госпитализированным в стационар, проводилась общепринятая терапия с использованием антибиотиков пенициллинового ряда, группы тетрациклинов или цефалоспоринов.

У пациентов с ИКБ, наряду с анализом эпидемиологического анамнеза, клинических проявлений и лабораторных показателей, проводилось изучение сопутствующих соматических заболеваний, перенесенных инфекционных болезней, а у 40,4 % больных – катамнестическое обследование через 6 и 18 месяцев после перенесенных острых форм иксодовых клещевых боррелиозов.

2.2 Клиническое обследование больных

Диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза (сведений о присасывании клеща, информации о пребывании в эндемичном районе). Обращалось внимание на сведения о проведении плановой вакцинопрофилактики и экстренной иммунопрофилактики клещевого энцефалита, а также превентивной антибактериальной терапии с

целью предотвращения ИКБ.

В группе пациентов, больных ИКБ (группа 2, $n = 99$), диагноз эритемной формы острого ИКБ устанавливали при поступлении в стационар на основании клинико-эпидемиологических данных согласно рекомендациям ВОЗ (1995), окончательный диагноз – в соответствии с МКБ X пересмотра на основании клинико-эпидемиологических, общеклинических и специфических методов обследования (серологического – ИФА – обследовано 63,2 % пациентов, молекулярно-генетического – ПЦР – обследовано 33,3 % больных). Диагноз безэритемной формы острого ИКБ и микст-инфекции ИКБ с КЭ подтверждали серологически ретроспективно (методом ИФА – обследовано 100 % пациентов).

Диагноз формировали согласно классификации ИКБ, предложенной Ю. В. Лобзиным в 1996 году [21].

Общеклинические исследования проводили в динамике заболевания. Отдаленные результаты исследования учитывали у 40,4 % реконвалесцентов.

Клинические исследования наблюдаемых больных проводили по возможным органным поражениям при боррелиозной инфекции.

Учитывали длительность и интенсивность лихорадки и синдрома общей интоксикации, длительность регистрации и характер мигрирующей эритемы.

Со стороны поражения сердечнососудистой системы учитывали наличие в клинике заболевания нарушений сердечной проводимости по данным электрокардиограммы.

Патологические изменения со стороны нервной системы оценивали по наличию поражений центральной нервной системы (менингит, менингоэнцефалит), поражений периферической нервной системы (невриты периферических нервов).

Поражение суставов при наличии клиники регистрировали по наличию артралгий, учитывали длительность, интенсивность и локализацию артралгий.

2.3 Характеристика лабораторных и инструментальных методов исследования

Общеклинические исследования – общий анализ крови (на гематологическом анализаторе Cobasmicros-8) и мочи осуществлялись при поступлении и повторно в динамике болезни, биохимические исследования крови (по показаниям) – осуществлялись на биохимическом анализаторе Cobas Emira (LaRoch; Швейцария).

Изучение основных параметров иммунного статуса больных проводили в иммунологической лаборатории ГБУЗ НСО «Государственный Новосибирский областной диагностический центр». Определяли следующие показатели: общее число лейкоцитов, лимфоцитов, CD3 (зрелые Т-лимфоциты), CD4 (Т хелперы/индукторы), CD8 (Т лимфоциты цитотоксические), CD56, CD16 (натуральные киллеры), CD20 (В-лимфоциты), соотношение CD4/CD8. Для определения субпопуляций лимфоцитов использовали расширенные панели моноклональных антител отечественного производства («Сорбент», Москва).

Лейкоцитарные индексы рассчитывали по формулам: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле Кальф-Калифа (здесь и в последующих формулах названия форменных элементов представлены сокращенно: л. – лейкоциты, э. – эозинофилы, б. – базофилы, мц. – миелоциты, ммц. – метамиелоциты, н. – нейтрофилы, п. – палочкоядерные, с. – сегментоядерные, пл.кл. – плазматические клетки, мон. – моноциты, лимф. – лимфоциты, ю. – юные; СОЭ – скорость оседания эритроцитов).

$$\text{ЛИИ Кальф-Калифа} = \frac{(4 \text{ мц.} + 3 \text{ ю.} + 2 \text{ п.} + \text{с.}) \times (\text{пл.кл.} + 1)^*}{(\text{лимф.} + \text{мон.}) \times (\text{э.} + 1)}$$

Нормативная величина ЛИИ в зависимости от возраста составляет от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$ и даже до 1–3 усл. ед.

Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации Б. А. Рейса
(ЛИИр):

$$\text{ЛИИр} = \frac{\text{с.} + \text{п.} + \text{ю.} + \text{мц.}}{\text{мон.} + \text{лимф.} + \text{э.}}$$

Лейкоцитарный индекс (ЛИ) – отношение лимфоцитов к нейтрофилам (миелоциты, метамиелоциты – юные, палочкоядерные, сегментоядерные), отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звена иммунной системы. Норма = $0,41 \pm 0,03$.

$$\text{ЛИ} = \frac{\text{лимф.}}{\text{н.}}$$

Индекс соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) ориентировочно отражает соотношение процессов гиперчувствительности немедленного и замедленного типов. Норма = $8,73 \pm 1,26$.

$$\text{ИСЛЭ} = \frac{\text{лимф.}}{\text{э.}}$$

Для объективной оценки распространенности и уровня патологического процесса больным применяли ряд дополнительных методов исследования – офтальмологическое, электрокардиографию (ЭКГ).

Выявление ДНК боррелий комплекса *B. burgdorferi s.l.* проведено методом ПЦР с детекцией продуктов реакции в режиме реального времени с использованием набора «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi s.l.*» (ЗАО "Вектор-Бест", Новосибирск). Кровь объёмом 6–9 мл собирали в пробирки «Vacuette»-К3Е с 0,5 М ЭДТА (Greiner Bio-One, Австрия). Плазму крови отделяли от клеток центрифугированием при 500 g, 15 мин. Для выделения ДНК

использовали ДНК-содержащий материал, полученный центрифугированием плазмы при 10 000 g, 10 мин, выделение нуклеиновых кислот проводили из осадка. Детекция ДНК боррелий комплекса *B. burgdorferi s.l.* в крови больных проведена методом двухраундовой ПЦР с использованием двух пар специфичных праймеров, соответствующих концам генов 5S и 23S рРНК.

Методом ИФА были обследованы 79 больных в остром периоде и 39 реконвалесцентов ИКБ. Было исследовано 107 сывороток (забранных на 1–3 неделе и через 6 месяцев после заболевания) для обнаружения антител к боррелиям класса Ig M и 100 сывороток (забранных на 4–6 неделе заболевания и через 6 месяцев после заболевания) для обнаружения антител к боррелиям класса Ig G. Для проведения ИФА-диагностики использовали иммуноферментную тест-систему «Боррелиоз-ИФА-комби», производства ООО «Омникс» (Санкт-Петербург), предназначенную для дифференциального выявления антител классов M и G к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов (болезнь Лайма), состоящую из многокомпонентного набора реагентов для постановки непрямого иммуноферментного анализа (ИФА) на твердофазном носителе. В наборе использовалась композиция рекомбинантных белков боррелий, сорбированных на поверхности стрипов. Тест-система позволяет качественно и полуколичественно интерпретировать результаты, предназначена для эпидемиологических и клинических исследований, мониторинга терапии заболевания. Исследования проводились на базе отделения генодиагностики диагностической лаборатории «Центра новых медицинских технологий».

Состав набора:

- «БРС»: буфер для разведения сывороток, прозрачная жидкость красного цвета (1 фл × 20 мл);
- «БИС»: буфер для инкубации сывороток, прозрачная жидкость синего цвета (1 фл × 20 мл);
- «РК Ig M»: раствор конъюгата, моноклональные мышинные антитела к Ig M человека, конъюгированные с пероксидазой хрена, прозрачная жидкость желтого цвета (1 фл × 12 мл);

- «РК Ig G»: раствор конъюгата, моноклональные мышинные антитела к Ig G человека, конъюгированные с пероксидазой хрена, прозрачная жидкость желтого цвета (1 фл × 12 мл);
- «ЦФБ»: цитрат-фосфатный буфер, прозрачная, бесцветная жидкость (1 фл × 14 мл);
- «ТМБ»: 3,3', 5,5'-тетраметилбензидин, прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость (1 фл × 14 мл);
- «Стоп-реагент»: 2N раствор соляной кислоты, прозрачная бесцветная жидкость (1 фл × 20 мл);
- «K+ Ig M»: положительный контрольный образец, сыворотка крови человека в разведении 1:100, содержащая антитела класса М к антигенам боррелий, инактивированная, прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость, красного цвета (1 фл × 1,2 мл);
- «K+ Ig G»: положительный контрольный образец, сыворотка крови человека в разведении 1 : 100, содержащая антитела класса G к антигенам боррелий, инактивированная, прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость, красного цвета (1 фл × 1,2 мл);
- «K-»: отрицательный контрольный образец, сыворотка крови человека в разведении 1 : 100, не содержащая антител к антигенам боррелий, инактивированная, прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость, зеленого цвета (4 фл × 1,2 мл);
- «ФСБ-Т»: 20-кратный концентрат фосфатно-солевого буфера с твином, прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость (2 фл × 20 мл);
- «иммуносорбент Ig M»: полистироловый или полихлорвиниловый 96-луночный разборный планшет, в лунках которого сорбирована смесь рекомбинантных антигенов, для детекции Ig M;
- «иммуносорбент Ig G»: полистироловый или полихлорвиниловый 96-луночный разборный планшет, в лунках которого сорбирована смесь рекомбинантных антигенов, для детекции Ig G.

Методика постановки ИФА выполнялась согласно рекомендациям

фирмы-производителя. Учет результатов проводился спектрофотометрически при длине волны 450 нм. Результаты учитывали только в том случае, если значение оптической плотности (ОП) в лунках с контролем конъюгата (ОПкк) не превышало 0,15; в лунках с «К–» среднее значение ОП (ОП К-ср) не более 0,2; в лунках с «К+» значение ОП не менее 0,8. Значения ОП контрольного отрицательного образца не должны отличаться от ОП К-ср более чем на 20 %.

ОПкрит рассчитывают по формуле:

$$\text{ОПкрит} = \text{ОП К-ср} + 0,2$$

Коэффициент серопозитивности (КС) сыворотки рассчитывают по формуле:

$$\text{КС} = \text{ОП исследуемой сыворотки} / \text{ОПкрит}$$

Интерпретация результатов.

- КС < 0,9 – отрицательный результат. Указывает, что тестируемый образец либо не содержит антител соответствующего класса к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов, либо содержит не детектируемый уровень антител.
- КС 0,9 – 1,1 – сомнительный результат, «серая зона». Необходимо повторить анализ. Если повторное исследование выявило сомнительный результат, рекомендуется провести дополнительное исследование нового образца сыворотки через 4–6 недель.
- КС > 1,1 – положительный результат.

Данные серологического анализа были соотнесены с результатами других диагностических обследований, а также с клинической картиной заболевания и окончательный диагноз был выставлен на основании комплексных клинико-лабораторных исследований.

2.4 Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка данных проводилась программами SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Office Excel в операционной среде Windows XP. Определяли доли, средние величины исследуемых морфометрических показателей и ошибку средней. Достоверность различий определяли с помощью критерия Стьюдента и непараметрических критериев Манна-Уитни и χ^2 -квадрат. Зависимость между признаками определяли методом ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ или $p < 0,01$.

ГЛАВА 3 ОБЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ У ДЕТЕЙ

3.1 Эпидемиологическая структура клещевых инфекций на территории Новосибирской области

Новосибирская область относится к регионам с высокой заболеваемостью клещевыми боррелиозами, по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области», ежегодное число укусов клещами жителей города Новосибирска и области растет, что позволяет предполагать дальнейшее увеличение количества случаев заболеваемости клещевыми трансмиссивными инфекциями (таблица 7).

Таблица 7 – Число укусов клещей и заболеваемость клещевыми боррелиозами на территории Новосибирской области

Год	Показатель заболеваемости на 100 000 населения		Число укусов клещей		Продолжительность эпидсезона, дней
		В том числе детей до 14 лет		В том числе детей до 14 лет	
2006	9,25	7,79	19 339	4 065	187
2007	7,47	2,86	19 640	3 950	205
2008	11,23	2,96	19 983	4 488	222
2009	9,77	2,1	18 523	4 940	205
2010	7,77	6,71	16 032	3 930	212
2011	17,65	3,4	21 478	5 014	219
2012	12,13	3,51	16 921	4 201	230
2013	11,81	4,57	22 876	5 451	199
2014	8,71	2,31	18 123	4 104	207

Из представленных в таблице 7 данных видно, что в 2014 году от укусов клещей пострадало 18 123 жителя Новосибирской области. С 2011 года отмечается увеличение уровня заболеваемости иксодовыми клещевыми

боррелиозами жителей Новосибирской области в 2,27 раза по сравнению с данными 2010 года, показатель заболеваемости составил 17,65 на 100 000 населения (2010 г. – 7,77 на 100 000 населения). Многолетние наблюдения за показателями заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами в Новосибирской области фиксируют отчетливый тренд в повышении ее уровня (рисунок 4). При этом заболеваемость по Новосибирской области (8,71 : 100 000 населения в 2014 году) значительно превышает уровень заболеваемости клещевыми боррелиозами в Российской Федерации (4,45 : 100 000 населения в 2014 году).



Рисунок 4 – Показатель заболеваемости ИКБ за период с 1995–2014 гг.

В 2012–2014 годы заболеваемость, в том числе у детей до 14 лет, сохраняется на стабильно высоком уровне. Сравнение показателей заболеваемости ИКБ у детей до 14 лет по Новосибирской области и Российской Федерации представлено на рисунке 5.



Рисунок 4 – Сравнение заболеваемости клещевыми боррелиозами у детей до 14 лет в Российской Федерации и на территории Новосибирской области (2006–2014 гг.)

По данным карт эпидрасследования ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области», в Новосибирской области преобладает регистрация эритемных форм ИКБ (таблица 8).

Таблица 8 – Удельный вес больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ на примере г. Новосибирска и районов области (по данным карт эпидрасследования)

Год	Форма			
	Эритемная		Безэритемная	
	Всего	%	Всего	%
2006	213	86,9	32	13,1
2007	164	82,8	34	17,2
2008	255	86,1	41	13,9
2009	230	89,4	27	10,5
2010	185	90,2	20	9,7
2011	423	90,7	43	4,3

Продолжение таблицы 8

Год	Форма			
	Эритемная		Безэритемная	
	Всего	%	Всего	%
2012	291	89,3	35	10,7
2013	286	89,4	34	10,6
2014	212	89	26	11

На территории Новосибирской области циркуляция боррелий связана с клещами семейства *Ixodidae*, которые представлены в основном четырьмя видами *Ixodes persulcatus*, *Ixodes pavlovskyi*, *Dermacentor reticulatus* и *Dermacentor marginatus*. В 2012–2014 году специалистами ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Новосибирской области» осуществлялся энтомологический мониторинг за переносчиками клещевых инфекций на 31 территории Новосибирской области. Численность иксодовых клещей в период активности эпидемического сезона варьировала от 3 до 146 экземпляров флаго/час. Средняя численность составила 12,4–13,8 экземпляров на флаго/час. Чаще всего идентифицировались клещи видов: *Dermacentor reticulatus* и *Ixodes persulcatus* (58 % и 33 % соответственно), таблица 9.

Таблица 9 – Видовой состав клещей на территории Новосибирской области в 2012–2013 гг. (%)

Вид клеща	<i>Dermacentor reticulatus</i>	<i>Dermacentor marginatus</i>	<i>Ixodes persulcatus</i>	<i>Ixodes pavlovskyi</i>
2012	36,7	8,5	31,9	22,9
2013	42,6	31,6	15,1	10,7
2014	58,0	3,0	33,0	6,0

В Новосибирской области, по данным микроскопии, инфицированность взрослых клещей боррелиями варьировала в различные годы от 12 до 20%, по данным ПЦР – от 16 до 48% [17].

Анализируя данные о зараженности клещей на территории Новосибирской области (рисунок 6) и частоту регистрации заболеваний иксодовыми клещевыми боррелиозами, можно сделать вывод о том, что далеко не каждый укус инфицированного клеща приводит к развитию заболевания у человека.

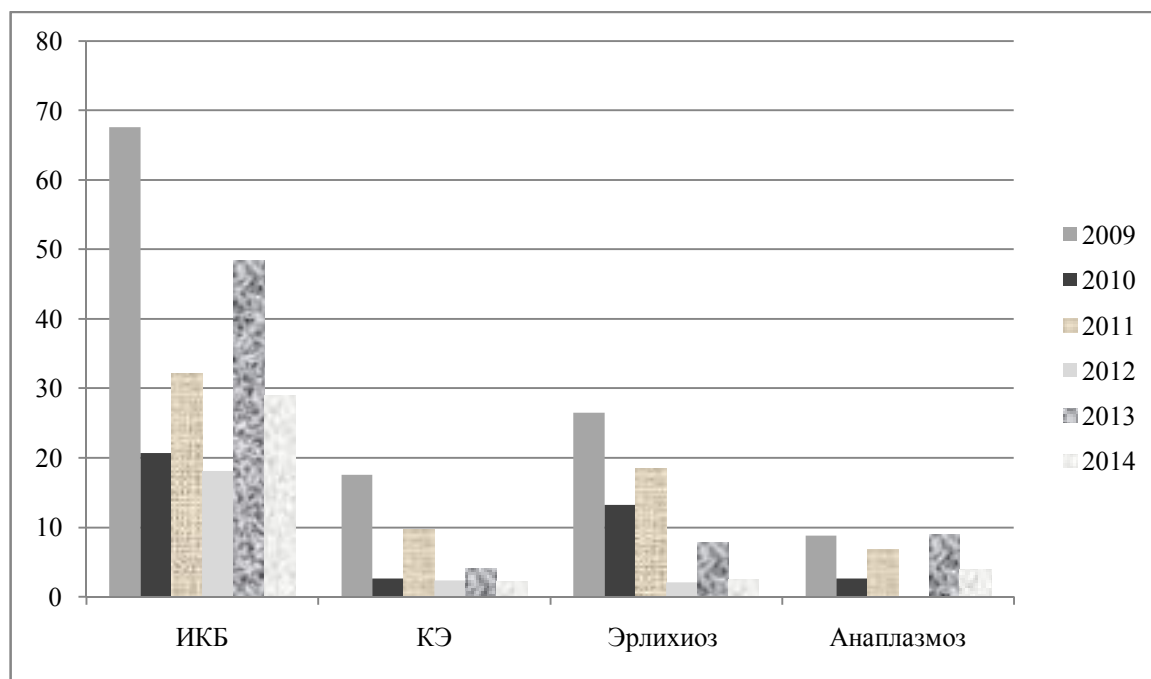


Рисунок 6 – Зараженность клещей на территории Новосибирской области (исследование методом ПЦР) за 2009–2014 гг. (%)

Сравнение цифр зарегистрированной статистики заболеваемости ИКБ и теоретических цифр вероятной заболеваемости при гипотетической 100 % реализации инфекции в результате укуса инфицированного боррелиями клеща позволяет подтвердить это предположение (таблица 10).

Таблица 10 – Динамика количества укусов клещей, инфицированности их боррелиями и регистрации клинических форм ИКБ в Новосибирской области с 2009 по 2014 гг.

Год	Количество зарегистрированных укусов клещей	Зараженность клещей боррелиями (%)	Количество зарегистрированных случаев ИКБ		Теоретически возможное количество вероятных случаев ИКБ (при 100 % реализации заболевания после укуса инфицированного клеща)*
			(абс.)	% от всех укусов (с учетом зараженности и клещей боррелиями)	
2009	18 523	67,6	258	2,06	12 521,5
2010	16 032	20,7	205	6,18	3 318,6
2011	21 478	32,3	466	6,72	6 937,4
2012	16 921	18,1	326	10,64	3 062,7
2013	22 876	48,5	320	2,88	4 117,68
2014	18 123	29,1	238	4,51	2 174,76
Примечание: *Теоретические расчетные данные.					

Анализируя данные, представленные в таблице 10, можно сделать вывод о том, что в действительности заболевания ИКБ реализуются в десятки раз реже (в 9–48 раз), чем теоретически возможно (при 100 % реализации заболевания после укуса инфицированного боррелиями клеща). Согласно этим статистическим данным, заболевание реализовалось в 2–10,6 % случаев после укуса инфицированного боррелиями клеща. По данным литературы [28; 29; 30; 31; 32], развитие клинических форм боррелиозной инфекции регистрируется в 3–6 % случаев после укуса инфицированного боррелиями клеща.

Поскольку укус инфицированного боррелиями клеща не всегда приводит к развитию инфекционного процесса и на сегодняшний день отсутствуют клинико-лабораторные тесты, позволяющие прогнозировать дебют заболевания, необходимо использование дифференцированного подхода в назначении

превентивной антибактериальной терапии. После укуса клеща, инфицированного боррелиями, следует учитывать возраст ребенка, время нахождения клеща на коже и место укуса клеща при назначении превентивной антибактериальной терапии.

Резюме. Многолетние наблюдения за показателями заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами в Новосибирской области фиксируют отчетливый тренд в повышении уровня заболеваемости населения, в том числе детей до 14 лет. Наиболее часто регистрируются эритемные формы заболевания.

Прогноз заболеваемости жителей Новосибирской области клещевыми инфекциями остается неблагоприятным, о чем свидетельствует рост активности природных очагов клещевых боррелиозов, расширение ареала распространения клещевых инфекций, сохранение высокой численности и индивидуальной зараженности клещей.

3.2 Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевых инфекций у детей

За период с 1999 по 2011 гг. под наблюдением находились 125 детей в возрасте от 1 до 16 лет с трансмиссивными клещевыми инфекциями (группа 1). Дети в возрасте от 4 до 7 лет (40 %, 50 из 125 человек) – болели клещевыми инфекциями достоверно чаще, чем в возрасте от 1 до 3 лет – 12 % (15 из 125 человек) ($p = 0,048$). Доля детей в возрасте от 8 до 12 лет составила 35,4 % (44 из 125 человек), в возрасте от 13 до 16 лет – 12,8 % (16 из 125 человек) ($p > 0,05$).

Больные практически равномерно были распределены по полу, среди возрастных категорий преобладали дети в возрасте от 4 до 7 лет (40 %) и от 8 до 12 лет (35,2 %) (см. таблицу 5; рисунки 7 и 8).

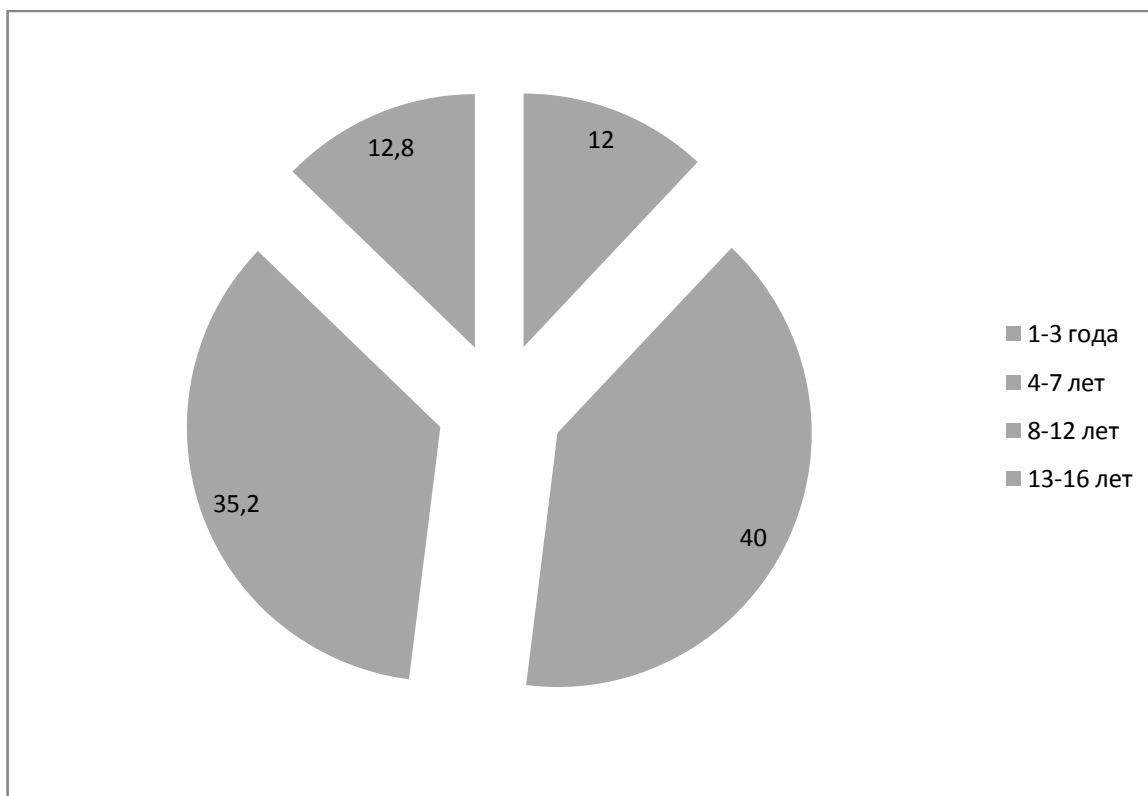


Рисунок 7 – Распределение больных по возрастным группам, %

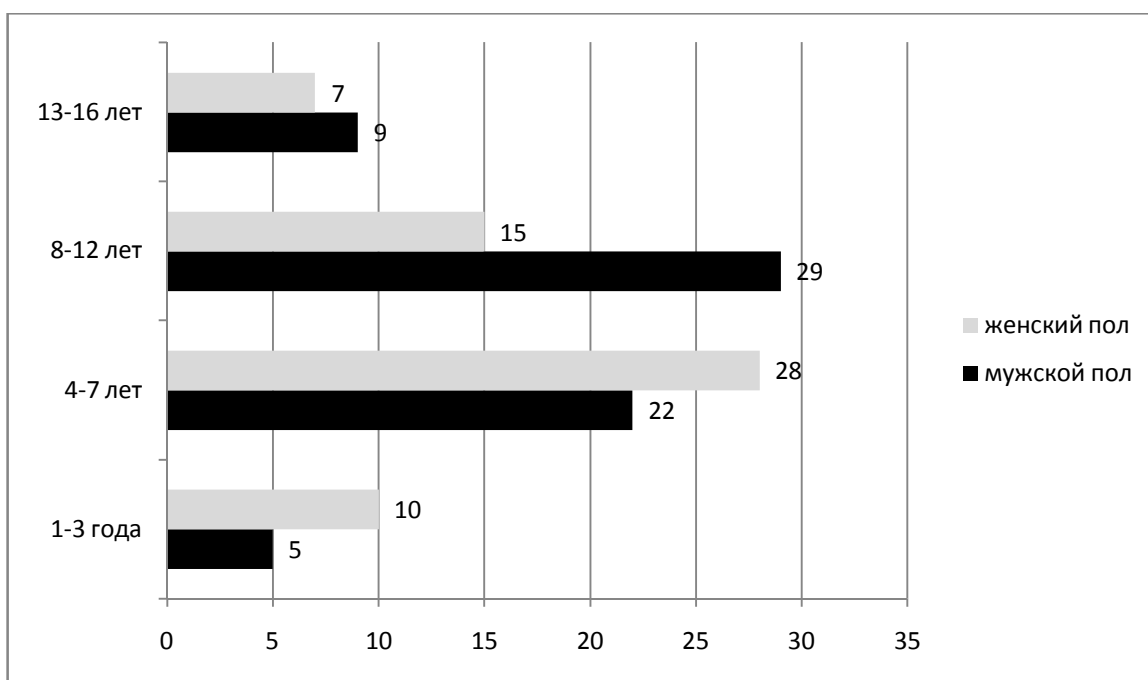


Рисунок 8 – Распределение больных по полу в возрастных группах

Больные клещевыми инфекциями в течение года госпитализировались в стационар неравномерно: большее число поступивших – 86.6 % – были госпитализированы с мая по июль включительно (таблица 11).

Таблица 11 – Распределение больных по месяцам поступления (госпитализации)

Период наблюдения (год)	Месяц госпитализации						Кол-во наблю- даемых детей (чел.)	Доля (%)	
	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь			
1999	—	3	6	5	—	2	16	14,3 %	
2000	—	4	3	3	—	2	12	10,6 %	
2001	1	4	3	2	1	2	13	11,6 %	
2002	1	1	1	2	—	—	5	4,5 %	
2003	—	2	3	2	—	1	8	7,1 %	
2004	—	—	1	2	1	—	4	3,6 %	
2005	—	—	3	—	—	—	3	2,7 %	
2006	—	1	11	3	2	2	19	17,0 %	
2007	—	1		1	—	—	2	1,8 %	
2008	—	3	1	—	—	—	4	3,5 %	
2009	—	6	6	7	—	—	19	17,0 %	
2011	—	3	4	—	—	—	7	6,3 %	
Суммарное количество наблюдаемых детей в месяц за весь период наблюдения	чел.	2	28	42	27	4	9	112*	—
	%	1,8 %	25,0 %	37,5 %	24,1 %	3,6 %	8,0 %	—	100,0 %
Примечание —* 13 детей не были госпитализированы в стационар.									

Таким образом, просматривается характерная весенне-летняя сезонность заболевания с пиком в июне, связанная с периодом активности клещей, что отражено на рисунке 9.

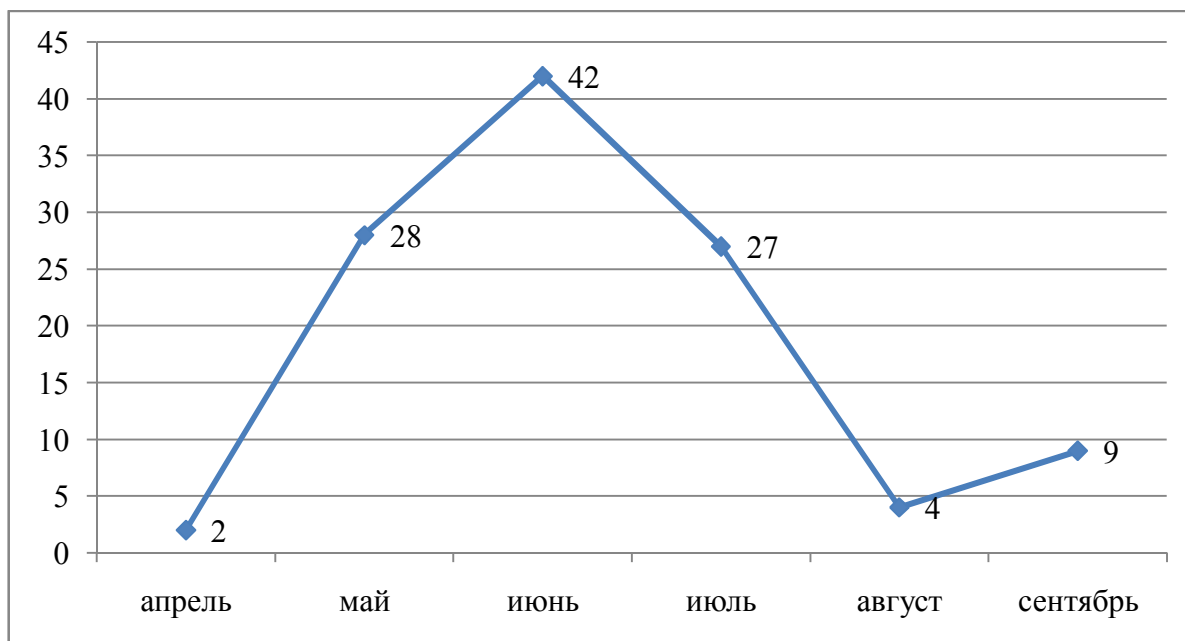


Рисунок 9 – Распределение больных по месяцам поступления

При оценке сезонности заболевания было выяснено, что наиболее часто нападению клещей дети подвергались в мае (49 человек – 39,2 %) и июне (47 человек – 37,6 %) (таблица 12, рисунок 10).

Таблица 12 – Распределение больных по времени укусов клещей

Год наблюдения	Месяц укуса							Количество укушенных клещами детей в периоде (год)	
	март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь	чел.	%
1999	—	1	3	7	3	1	1	16	12,8
2000	—	—	5	6	1	1	1	14	11,2
2001	—	1	5	4	5	—	—	15	12
2002	1	—	1	1	2	—	—	5	4
2003	—	—	5	4	—	1	—	10	8
2004	—	—	1	1	2	—	—	4	3,2
2005	—	—	—	4	—	—	—	4	3,2

Продолжение таблицы 12

Год наблюдения		Месяц укуса							Количество укушенных клещами детей в периоде (год)	
		март	апрель	май	июнь	июль	август	сентябрь	чел.	%
2006		—	—	6	11	4	2	—	23	18,4
2007		—	—	1	—	1	—	—	2	1,6
2008		—	—	4	—	—	1	—	5	4
2009		—	—	9	6	—	—	—	15	12
2010		—	—	3	1	—	—	—	4	3,2
2011		—	—	6	2	—	—	—	8	6,4
Количество укушенных клещами детей в периоде (месяц)	чел.	1	2	49	47	18	6	2	125	—
	%	0,8	1,6	39,2	37,6	14,4	4,8	1,6	—	100

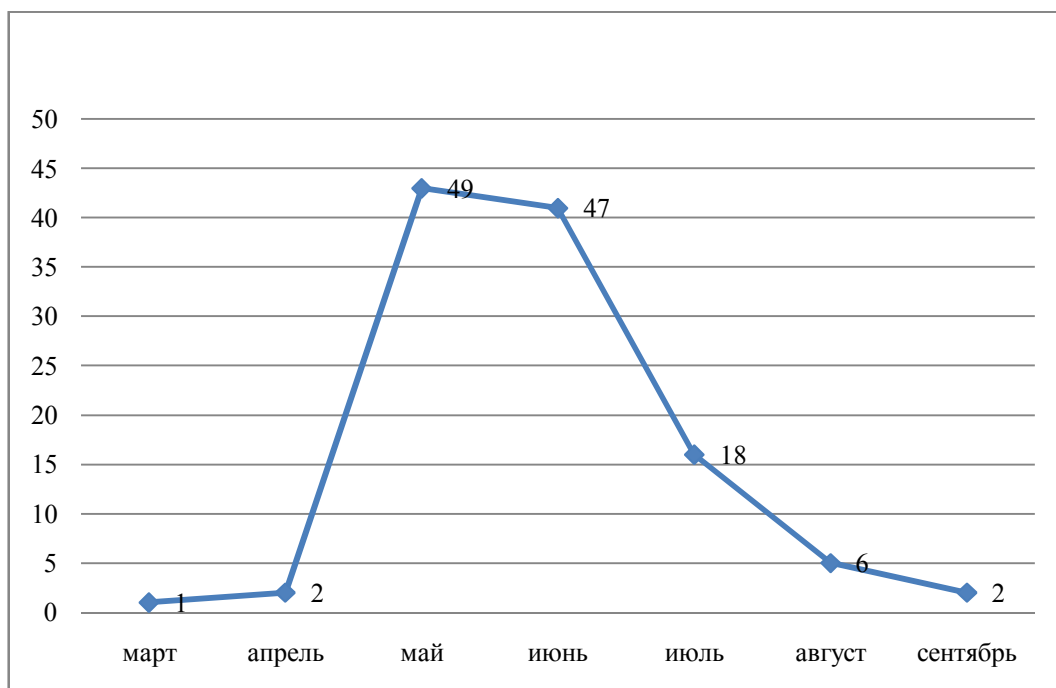


Рисунок 10 – Частота укусов клещей по месяцам

Поскольку наше исследование проводилось на базе городского стационара и поликлиник, в нем участвовала значительная доля городских жителей (109 человек – 87,2 %).

Для выявления закономерности нападения клещей в зависимости от расположения зеленых массивов, был проведен анализ места укусов клещей по районам города и области. Из 125 детей, пострадавших от укуса клеща, сведения о районе нападения клеща удалось уточнить у 119 человек. Среди районов города Новосибирска по укусам детей клещами на протяжении многих лет лидируют Советский и Первомайский районы (рисунок 11).



Рисунок 11 – Распределение укусов детей клещами по районам г. Новосибирска

По районам области лидирует самый населенный – Новосибирский район, куда входят пригородные зоны, деревни, поселки и дачные общества, расположенные по железнодорожным веткам пригородных электропоездов. Среди детей, пострадавших от укусов клещей вне территории Новосибирска и области, наибольшее число случаев было зарегистрировано на Алтае, районы которого являются местами традиционного отдыха жителей Новосибирска и области (рисунок 12).



Рисунок 12 – Распределение укусов детей клещами по районам Новосибирской области

Из 125 случаев подтвержденного факта укуса клеща, в 28 случаях (22,4 %) было проведено обследование клещей на вирусоформность и наличие боррелий. 14 исследуемых образцов (50 % из 28 проб) содержали РНК вируса клещевого энцефалита, 8 образцов – ДНК боррелий (28,6 % из 28 проб). В двух случаях (7,1 %) отмечалось микст-инфицирование насекомого.

Локализация укусов клещей у детей представлена в таблице 13.

Таблица 13 – Локализация укусов клещей в зависимости от возраста детей (частота, %)

Локализация укуса	Голова	Конечности	Туловище
Возрастная группа			
До 3 лет	10,4	0,8	0,8
4–7 лет	32	—	8
8–12 лет	18,4	5,6	11,2
13–16 лет	4,8	1,6	3,2
Итого	65,6 %	8 %	23,2 %

При оценке локализации укуса (таблица 13) было установлено, что наиболее часто укусы клещей локализовались у детей в области головы (65,6 %), также описаны укусы в область туловища, конечности. Эти данные соответствуют литературным сведениям [17; 18; 21]. У детей в возрастной группе от 1 до 3 лет, укусы клещей достоверно чаще 86,7 % (13 из 15 больных) локализовались в области головы, чем в старших возрастных группах – 52,3 % (23 из 44) в группе детей в возрасте от 8 до 12 лет (при $p = 0,218$) и 50,0 % (6 из 12 человек) в группе от 13 до 16 лет (при $p = 0,046$), таблица 14.

Таблица 14 – Локализация укусов клещей в зависимости от возраста детей

Локализация укуса	Голова		Конечности		Туловище	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 3 лет (n = 15)	13	86,7	1	6,7	1	6,7
4–7 лет (n = 50)	40	80,0	0	0,0	10	20,0
8–12 лет (n = 44)	23*	52,3	7*	15,9	14	31,8
13–16 лет (n = 12)	6*	50,0	2	16,7	4	33,3
Примечание – *различия частот достоверны по критерию χ^2 при $p < 0,05$, при сравнении с группой 1–3 лет.						

У 4 детей точных сведений о локализации укуса клеща выяснить не удалось.

При сборе анамнеза было выяснено, что 6 детей (4,8 %), пострадавших от укуса клещей, ранее были вакцинированы против клещевого энцефалита, из них двое детей получили неполный курс вакцинации (1–2 введения вакцины). Учитывая действующие приказы по профилактике клещевого энцефалита (приказ Главного управления здравоохранения мэрии г. Новосибирска от 27.03.2012 № 219 «О мерах по профилактике заболеваний клещевыми инфекциями населения города Новосибирска в 2012 году»), в 92 случаях (73,6 %) после укусов клещей детям вводился противоклещевой иммуноглобулин (в 1–3 сутки от момента укуса) в возрастных дозировках (рисунок 13).

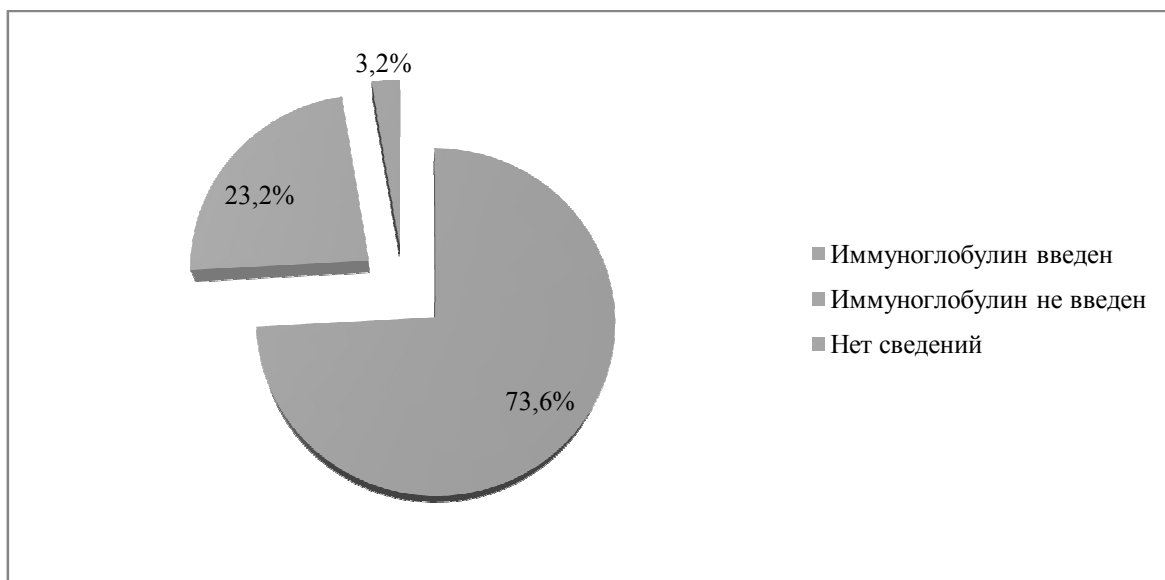


Рисунок 13 – Введение противоклещевого иммуноглобулина

В большинстве случаев введение иммуноглобулина проводилось в течение первых 24–48 часов после укуса клеща. В 55 случаях (59,7 %) иммуноглобулин вводился непосредственно в день укуса, в 3 случаях иммуноглобулин был введен позже 3 суток от момента укуса клеща (таблица 15).

Таблица 15 – Распределение больных по периоду времени, прошедшего с момента укуса клеща до момента пассивной иммунизации

Количество дней, прошедших с момента укуса клеща до момента иммунизации	Количество наблюдений	%
В тот же день	55	59.7 %
1	22	23.9 %
2	9	9.8 %
3	3	3.3 %
Позже 3 суток	3	3.3 %
Итого	92	100 %

Резюме. За 13 лет (1999–2011 гг.) под наблюдением находились 125 детей в возрасте от 1 до 16 лет с трансмиссивными клещевыми инфекциями. Дети в возрасте от 4 до 7 лет болели клещевыми инфекциями достоверно чаще, чем дети в возрасте от 1 до 3 лет. По полу больные были распределены равномерно.

Большее число госпитализированных поступали в стационар в период с мая по июль включительно, что соответствует весенне-летней сезонности клещевых инфекций и напрямую связано с периодом активности клещей. Наиболее часто укусы клещей у наблюдаемых детей локализовались в области головы (65,6 %). У детей в возрастной группе от 1 до 3 лет, укусы клещей достоверно чаще локализовались в области головы (86,7 %), чем в более старших возрастных группах. Более 73 % детей после укуса клещей получили пассивную иммунизацию в виде введения противоклещевого иммуноглобулина, чаще в первые 24–48 часов от момента укуса клеща.

3.3 Особенности клинических проявлений иксодовых клещевых боррелиозов у детей

Иксодовый клещевой боррелиоз диагностирован у 108 больных (86,4 %), в том числе как моноинфекция – у 99 из 125 человек (79,2 %) – группа 2, микст-инфекция ИКБ и клещевого энцефалита (КЭ) у 9 из 125 человек (7,2 %) – 3 группа (см. таблицу 4).

Дети, заболевшие клещевыми боррелиозами (группа 2, $n = 99$), в среднем впервые обращались за медицинской помощью на $(11 \pm 0,8)$ день от момента укуса клеща, госпитализировались на $(12 \pm 0,8)$ день от момента укуса клеща и на $(3 \pm 0,5)$ день от начала заболевания.

Среди диагнозов направления наиболее частыми являлись:

Таблица 16 – Диагнозы направления в стационар больных с ИКБ

Диагноз направления	Количество наблюдений	%
Клещевой боррелиоз	32	32,3
Клещевой энцефалит	29	29,3
ОРВИ, укус клеща	12	12,1
Укус клеща	10	10,1
Нет диагноза, без направления	6	6,1
ОРВИ	5	5,1

Продолжение таблицы 16

Диагноз направления	Количество наблюдений	%
Инфицированная рана затылочной области	1	1
Лептоспироз	1	1
Местная реакция на укус клеща	1	1
Состояние после укуса клеща	1	1
Укус клеща, регионарный лимфаденит	1	1
Итого	99	100 %

Из данных таблицы 16 следует, что у больных 2 группы (ИКБ) диагноз при направлении в стационар совпадал с окончательным диагнозом только у 32,3 % больных, что свидетельствует о частых диагностических ошибках при этом заболевании. Наиболее частыми ошибочными диагнозами направления были: клещевой энцефалит – 29,3 % больных; ОРВИ, укус клеща – суммарно в 27,3 % случаях.

Отягощенный анамнез был выявлен у 21 % больных 2 группы, из них: 25,3 % – состояли на диспансерном учете у оториноларинголога (с диагнозом тонзиллит, аденоидит); 25,3 % часто болели респираторными инфекциями (более 6–8 раз в год). 15,2 % наблюдались у нефролога по поводу заболеваний почек; 15,2 % человек – имели патологию эндокринной системы. Часть детей ранее переболела ветряной оспой (38,4 %), коклюшем (3 %), скарлатиной (2 %), краснухой (8,1 %) (таблица 17).

Таблица 17 – Сопутствующая и фоновая патология у детей с ИКБ

Заболевания	Количество наблюдений, абс.	
	абс.	%
Патология ЛОР-органов	25	25,3 %
Заболевания почек	15	15,2 %
Эндокринная патология	15	15,2 %
Частые ОРВИ	25	25,3 %

Продолжение таблицы 17

Заболевания	Количество наблюдений, абс.	
	абс.	%
Перенесенные инфекционные заболевания		
Ветряная оспа	38	38,4 %
Коклюш	3	3 %
Скарлатина	2	2 %
Краснуха	8	8,1 %

Известно, что патогномичным симптомом раннего периода ИКБ является мигрирующая эритема, появление которой напрямую связано с фактом присасывания клеща. Наличие МЭ явилось признаком условного разделения больных на 2 клинические формы: эритемную и безэритемную. В нашем наблюдении наличие МЭ отмечено у 90 из 108 больных ИКБ (83,3 %), у 18 из 108 пациентов (16,7 %) ИКБ протекал в виде безэритемной формы (в том числе во всех 9 случаях микст-инфекции КЭ + ИКБ). В структуре клинических форм острого течения боррелиоза как моноинфекции преобладали эритемные формы заболевания (90,7 %) – 90 из 99 детей группы 2. В 43,4 % случаев (43 из 99 больных) изолированный ИКБ протекал в легкой форме, в 56,6 % (56 из 99 больных) в средне тяжелой. У 100 % больных с безэритемной формой и 87,8 % обследованных методом ИФА больных с эритемной формой диагноз ИКБ был подтвержден серологически. Исход заболевания у всех больных был благоприятным.

Инкубационный период варьировал от 5 до 22 дней, в среднем составлял $(8,7 \pm 5,2)$ дня. Наибольшая продолжительность инкубационного периода $(10,2 \pm 0,74)$ дней) была зафиксирована у детей в возрастной группе от 8 до 12 лет ($p > 0,05$). В остальных возрастных группах инкубационный период ИКБ варьировал от $(8,0 \pm 0,6)$ дней – в группе детей от 13 до 16 лет, до $(8,6 \pm 1,56)$ дней – в группе детей от 4 до 7 лет ($p > 0,05$) (таблица 18).

Таблица 18 – Клинические проявления раннего периода ИКБ (группа 2, n = 99)

Возрастная группа, лет	1–3 года	4–7 лет	8–12 лет	13–16 лет
Средняя продолжительность инкубационного периода (дней)	8,3 ± 3,29	8,6 ± 1,56	10,2 ± 0,74	8,0 ± 0,6
Средняя продолжительность лихорадки (дней)	2,54 ± 1,76	2,3 ± 0,2	4,1 ± 0,4	8,8 ± 12,0
Средняя величина эритемы (см)	6,69 ± 2,78	6,3 ± 1,24	7,1 ± 0,69	4,0 ± 0,96
Средний уровень повышения температуры тела, °С	38,2 ± 0,72	38,4 ± 0,66	38,3 ± 0,76	38,5 ± 0,84
Примечание – различия по критерию Манна-Уитни не достоверны $p > 0,05$.				

Наибольшие показатели средней продолжительности инкубационного периода и средней величины клещевой эритемы (таблица 18) фиксировались у детей в подростковом возрасте (группа 8–12 лет), что соответствует опубликованным литературным данным [10; 52; 60]. Максимальный абсолютный размер клещевой эритемы, зафиксированной у детей в данном исследовании, составил 20 см и был отмечен в этой же возрастной группе детей (8–12 лет).

Продолжительность лихорадки более 7 дней достоверно чаще регистрировалась в группе детей в возрасте 13–16 лет (45,4 % против 2,8 % в группе детей 8–12 лет при $p < 0,05$) (таблица 19).

Таблица 19 – Взаимосвязь продолжительности лихорадки (в днях) с возрастом больных ИКБ (группа 2, n = 99)

Возрастная группа		Лихорадка 1–3 дня	Лихорадка 4–7 дней	Лихорадка свыше 7 дней	Всего
1–3 года	абс. число	8	7 ^Δ	0	15
	%	53,3 %	46,7 %	0,00 %	
4–7 лет	абс. число	27	10	0	37
	%	73,0 %	27,0 %	0,00 %	
8–12 лет	абс. число	28	7	1	36
	%	77,8 %	19,4 %	2,8 %	

Продолжение таблицы 19

Возрастная группа		Лихорадка 1–3 дня	Лихорадка 4–7 дней	Лихорадка свыше 7 дней	Всего
13–16 лет	абс. число	4 ^{#Δ}	2	5 ^{#Δ°}	11
	%	36,4 %	18,2 %	45,4 %	—
Всего	—	—	—	—	99
Примечания: – различия частот достоверны по критерию χ^2 при $p < 0,05$: # – при сравнении с группой 4–7 лет, Δ – при сравнении с группой 8–12 лет, ° – при сравнении с группой 1–3 года.					

Максимальная температура у больных моноинфекцией ИКБ составила 39,6 °С, минимальная 37,1 °С, средняя высота температуры – (38,3 ± 0,71) °С. Достоверных различий высоты температуры в зависимости от возраста не выявлено. Отмечалась прямая достоверная зависимость длительности температуры от максимальной высоты ($r = 0,28$ $t = 2,46$ $p = 0,016$).

Клиника иксодовых клещевых боррелиозов у детей на начальном этапе проявлялась местными кожными поражениями, увеличением регионарных лимфатических узлов, симптомами общей интоксикации с превалированием лихорадочной реакции. Эритема в месте укуса клеща как первый признак заболевания была зафиксирована в 46,5 % случаев. В 34,3 % случаев в дебюте заболевания фиксировали повышение температуры тела. У 18,2 % больных отмечалось увеличение регионарных к месту укуса клеща лимфатических узлов. В 1 случае из 99 с диагнозом клещевого боррелиоза данные о дебютных признаках заболевания отсутствуют (рисунок 14).

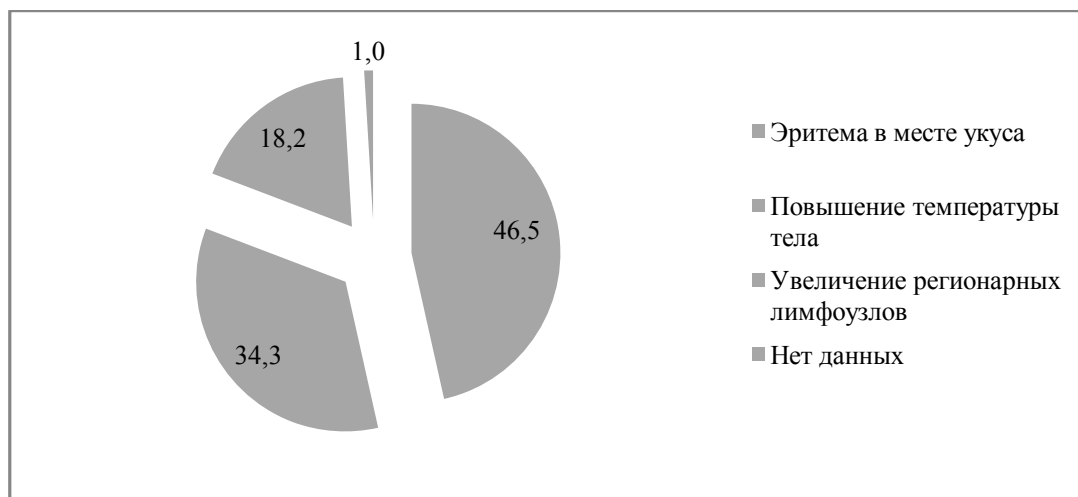


Рисунок 14 – Дебютные симптомы заболевания при ИКБ у детей

Размеры МЭ в среднем составляли ($6,6 \pm 4$) см (максимально – до 20 см). Наименьшие размеры эритемы выявлены у детей в возрасте от 13 до 16 лет ($4,0 \pm 0,96$) см, наибольшие ($7,1 \pm 0,69$) см в группе детей от 8 до 12 лет ($p > 0,05$). Размеры эритемы достоверно коррелировали с длительностью инкубационного периода ($r = 0,27$ $t = 2,53$ $p = 0,01$). Основными клиническими характеристиками клещевой эритемы у детей 2 группы являлись:

- локализация на волосистой части головы, околоушной области, на лице и верхней части туловища;
- появление в месте укуса клеща в срок до 45 дней от момента присасывания клеща к коже, в среднем эритема появлялась на (11 ± 7) день;
- длительность сохранения на коже максимально до 36 дней, в среднем (8 ± 5) дней;
- с момента начала антибактериальной терапии эритема угасала в среднем через (7 ± 4) дня;
- в 11,1 % случаев (10 из 90 больных с эритемной формой моноинфекции ИКБ) эритема угасала с последующим шелушением;
- в 2,1 % случаев отмечалась эритема в виде двойного кольца, у троих детей (3,03 %) отмечалось повышение местной температуры в области МЭ.

При оценке сроков возникновения и продолжительности существования клещевой эритемы у детей не удалось выявить достоверных различий средних

показателей в зависимости от степени тяжести заболевания (таблица 20).

Таблица 20 – Сроки возникновения и длительность сохранения эритемы (в днях) в зависимости от степени тяжести ($M \pm m$) у больных ИКБ (группа 2, $n = 99$)

Дни болезни	Степень тяжести		Сравнение средних показателей в зависимости от степени тяжести заболевания
	Легкая $n = 43$	Средняя $n = 56$	
Сроки возникновения эритемы, дней	12 ± 7	10 ± 7	$p > 0,05^*$
Продолжительность существования эритемы, дней	7 ± 4	8 ± 5	$p > 0,05^*$
Примечание – * достоверность различия показателя по критерию Стьюдента при сравнении группы легкой и средней тяжести $p > 0,05$. Статистически значимые отличия отсутствуют.			

В нашем наблюдении доля детей до 3 лет, заболевших после укуса клеща трансмиссивными клещевыми инфекциями, составила 12 %, мы провели исследование в этой группе, чтобы оценить длительность течения инкубационного и лихорадочного периода, тяжесть заболевания, размер эритемы. Сравнение средних показателей группы детей от 1 до 3 лет с группами более старших детей не выявило статистически значимых отличий в сроках инкубационного периода, длительности лихорадки и величине эритемы (см. таблицу 18; таблица 21).

Таблица 21 – Сравнение средних показателей по продолжительности инкубационного периода, длительности лихорадки и величине эритемы среди детей до 3 лет и старше 3 лет (группа 2, n = 99)

Средние показатели	До 3 лет (1–3 года) n = 15	Старше 3 лет (4–16 лет) n = 84	Сравнение средних показателей (группа до 3 лет и старше 3 лет)
Средняя продолжительность инкубационного периода (дней)	8,3 ± 3,29	9,29 ± 7,21	p > 0,05*
Средняя продолжительность лихорадки (дней)	2,54 ± 1,76	3,1 ± 2,28	
Средняя величина эритемы (см)	6,69 ± 2,78	6,64 ± 4,06	
Примечание – * достоверность различия показателя по критерию Стьюдента при сравнении с группой детей старше 3 лет p > 0,05. Статистически значимые отличия отсутствуют.			

При оценке выраженности интоксикационного синдрома в зависимости от тяжести течения заболевания, было установлено, что средний уровень повышения температуры тела у детей, больных ИКБ, составлял (37,9 ± 0,69) °С при легкой степени и (38,5 ± 0,64) °С при средней степени тяжести ИКБ (различие показателей при сравнении с группой легкой степени тяжести составило p < 0,05). Максимально температура тела у детей поднималась до фебрильных цифр (39,5 ± 0,2–39,6 ± 0,1) °С) при ИКБ легкой и средней тяжести соответственно. Средняя длительность лихорадки составляла (2,8 ± 0,05) дня при заболеваниях легкой и (3,8 ± 0,07) дней при заболеваниях средней степени тяжести. Максимально повышение температуры регистрировалось в течение (10 ± 0,6) дней при заболеваниях легкой и в течение (12 ± 0,9) дней при заболеваниях средней степени тяжести (таблица 22).

Таблица 22 – Характеристика интоксикационного синдрома в зависимости от степени тяжести при ИКБ у детей (группа 2, n = 99)

Признак		Степень тяжести	
		Легкая (n = 43)	Средняя (n = 56)
Начало лихорадочной реакции в первый день болезни		8	26
Максимальная выраженность лихорадочной реакции (°C)		39,5 ± 0,2	39,6 ± 0,1
Максимальная длительность лихорадки (дни)		10 ± 0,6	12 ± 0,9
Среднее повышение температуры тела (°C)		37,9 ± 0,69	38,5 ± 0,64*
Средняя длительность лихорадки (дни)		2,8 ± 0,05	3,8 ± 0,07**
Рвота	Отсутствовала	42 (42,4 %)	47 (47,5 %)
	Однократно	2 (2,02 %)	6 (6,06 %)
	Повторно	—	2 (2,02 %)
Общее количество больных		99 (100 %)	
Примечания:			
1. * различия достоверны по критерию критерия Стьюдента в сравнении с группой легкой степени тяжести при $p = 0,001$.			
2. ** достоверность различия показателя по критерию Стьюдента при сравнении с группой легкой степени тяжести $p > 0,05$ ($p = 0,487$). Статистически значимые отличия отсутствуют.			

Количество проведенных в стационаре койко-дней, у детей, госпитализированных с диагнозом ИКБ, составило от 1 до 21 дня (в среднем (12 ± 3) дня).

При сравнении показателей, в 4 группе (детей, перенесших изолированный клещевой энцефалит, $n = 17$), первые признаки заболевания отмечены в среднем на (15 ± 7) день от момента укуса клеща. У 100 % детей 4 группы заболевание КЭ протекало в лихорадочной форме. Количество проведенных в стационаре койко-дней при диагнозе клещевой энцефалит составило от 2 до 36 дней. В среднем количество дней, проведенных в стационаре, составило (12 ± 9) дней (таблица 23).

Таблица 23 – Сравнительные показатели начала и длительности заболевания (в днях) в группах детей с диагнозами ИКБ (группа 2, n = 99) и КЭ (группа 3, n = 17)

Диагноз	n (человек)	Сроки начала клинических проявлений от момента укуса клеща (дней)	Количество дней в стационаре		
			Среднее	Минимальное	Максимальное
ИКБ	99	$8,7 \pm 5,2$	12 ± 3	1	21
Клещевой энцефалит	17	15 ± 7	12 ± 9	2	36

В нашем исследовании, течение микст-инфекции (ИКБ + КЭ) было выявлено у 9 детей (7,2 %, группа 3). Клинически заподозрить у этой группы течение ИКБ не представлялось возможным, поскольку патогномоничный признак заболевания – мигрирующая эритема в месте присасывания клеща – у этих детей отсутствовала. Поскольку в литературе имеются сообщения о более короткой инкубации (Падалян Л. О. и соавт., 1993), о коротком остром периоде и различиях в степени выраженности интоксикационного синдрома [33] при микст-инфекциях ИКБ и КЭ, в отличие от монозаболеваний ИКБ, нами была предпринята попытка выявить данные отличия среди обследуемых детей для оценки их диагностического значения.

При сравнении клинических особенностей течения микст-заболеваний (ИКБ + КЭ) и моноинфекции ИКБ у детей не удалось выявить достоверно значимых отличий в длительности инкубационного, лихорадочного периода и выраженности интоксикационного синдрома (таблица 24).

Таблица 24 – Характеристика интоксикационного синдрома у детей с ИКБ и микст-инфекцией (ИКБ + КЭ)

Признак	Группа 2 ИКБ (n = 99)	Группа 3 ИКБ + КЭ (n = 9)	Значение коэффициента Манна-Уитни, Uэмп.	Уровень значимости
Средняя длительность инкубационного периода	8,7 ± 5,2	11 ± 2	147*	p > 0,05
Начало лихорадочной реакции в первый день болезни	16 ± 0,8	15,6 ± 0,2	245*	p > 0,05
Максимальная выраженность лихорадочной реакции (°C)	39,5 ± 0,2	39,2 ± 0,4	238*	p > 0,05
Максимальная длительность лихорадки (дни)	11 ± 0,4	11,2 ± 0,7	138*	p > 0,05
Среднее повышение температуры тела (°C)	38,3 ± 0,7	37,9 ± 0,4	317*	p > 0,05
Средняя длительность лихорадки (дни)	3,3 ± 0,5	3,6 ± 0,1	129*	p > 0,05
Примечание – *различия по критерию Манна-Уитни не достоверны p > 0,05.				

Таким образом, отсутствие значимых отличий в длительности инкубации, выраженности и продолжительности лихорадочного и интоксикационного синдрома в отсутствии МЭ, позволяет верифицировать диагноз микст-инфекции ИКБ + КЭ только при наличии серологического обследования, что сопоставимо с результатами других исследователей (Миноранская Н. С, 2014). Случаев поражения ЦНС при микст-инфекции зарегистрировано не было.

Резюме. Наиболее часто ИКБ у детей регистрировались при наличии эритемы в месте укуса клеща. При направлении детей с ИКБ на госпитализацию в стационар велика доля диагностических ошибок (совпадение диагноза только у трети больных). Дебютными симптомами заболевания при ИКБ у детей обычно являются эритема в месте укуса клеща, повышение температуры тела и увеличение регионарных к месту укуса лимфатических узлов. По нашим данным, у детей от 1 до 3 лет не было выявлено более длительного лихорадочного периода

и значимых различий в величине эритемы и длительности инкубации по сравнению с детьми старших возрастных групп. Наибольшая продолжительность лихорадочного периода и максимальные размеры клещевой эритемы фиксировались у детей в возрасте от 8 до 12 лет.

Заболевания ИКБ у детей наиболее часто протекали в средней степени тяжести, сопровождались умеренно выраженным интоксикационным синдромом и имели благоприятный исход. Клинические проявления ИКБ регистрировались в среднем через $(8,7 \pm 5,2)$ дня от момента укуса клеща.

3.4 Динамические изменения картины периферической крови при острой боррелиозной инфекции у детей

В общем анализе крови детей, больных ИКБ, на 1–3 день болезни среднее число лейкоцитов составило $(7,8 \pm 2,8) \times 10^9/\text{л}$ при этом лейкоцитоз имел место у 27 из 99 больных (27,3 %), лейкопения – у 4 больных (4,04 %). Выявлена достоверная обратная связь возраста больных и высоты лейкоцитоза и абсолютного числа палочкоядерных нейтрофилов ($r = -0,23$ $t = -2,3$ $p = 0,024$ и $r = -0,25$ $t = -2,17$ $p = 0,034$ соответственно), а также с абсолютным числом лимфоцитов и моноцитов ($r = -0,25$ $t = -2,5$ $p = 0,015$ и $r = -0,27$ $t = -2,7$ $p = 0,008$ соответственно).

У больных ИКБ детей на 1–3 дни болезни достоверно (по сравнению с группой контроля соответствующего возраста) повышалось абсолютное число палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов, что косвенно отражает активацию микро-макрофагального звена иммунитета в ответ на внедрение боррелий (таблица 25).

Таблица 25 – Показатели общего анализа крови у здоровых детей и детей, больных ИКБ

Показатели	Группа 5 (группа контроля, здоровые дети, n = 65)		Группа 2 (ИКБ, n = 99)			
	До 6 лет (n = 28)	7–16 лет (n = 37)	До 6 лет (n = 47)	p	7–16 лет (n = 52)	p
Палочкоядерные нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$0,11 \pm 0,003$	$0,09 \pm 0,006$	$0,27 \pm 0,24$	$p < 0,05$	$0,18 \pm 0,12$	$p < 0,05$
Сегментоядерные нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$4,11 \pm 0,05$	$3,32 \pm 0,12$	$4,66 \pm 2,37$	$p > 0,05$	$4,40 \pm 2,12$	$p < 0,01$
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	$3,96 \pm 0,07$	$2,23 \pm 0,1$	$3,16 \pm 1,72$	$p < 0,05$	$2,26 \pm 0,78$	$p > 0,05$
Моноциты, $10^9/\text{л}$	$0,29 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,26$	$p < 0,05$	$0,34 \pm 0,28$	$p < 0,05$
СОЭ, мм\ч	$6,6 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,2$	$12,64 \pm 8,2$	$p < 0,01$	$12,86 \pm 9,09$	$p < 0,01$
Примечание – * различия достоверны по критерию Стьюдента в сравнении с группой контроля соответствующего возраста.						

Интегральные показатели лейкоцитограммы периферической крови позволяют оценить работу эффекторных механизмов иммунной системы, неспецифической иммунологической резистентности организма у больных ИКБ разного возраста. Средние показатели лейкоцитарного индекса интоксикации по формуле Кальф-Калифа Я. Я. (ЛИИ) и Рейса Б. А. (ЛИИр) составили $4,2 \pm 3,6$ и $1,67 \pm 1,1$; что свидетельствует о раннем развитии у больных ИКБ острого эндотоксикоза. Средняя величина лейкоцитарного индекса (ЛИ) в 1,7 раза превышала нормальные значения и составила $0,71 \pm 0,6$ (против $0,41 \pm 0,03$), что отражает преобладание клеточного звена иммунной системы. Исследование индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) у пациентов с острыми ИКБ выявило двукратное превышение нормы в дебюте заболевания ($20,8 \pm 15,2$, против $8,73 \pm 1,26$), что отражает преобладание процессов гиперчувствительности немедленного типа над реакцией замедленного типа на 1–3 день болезни.

Достоверной зависимости между высотой ЛИИ и ЛИИр, ЛИ и ИСЛЭ и возрастом, длительностью инкубационного периода, максимальной температурой,

длительностью лихорадки и величиной эритемы в сантиметрах не выявлено ($p > 0,05$) (таблица 26).

Таблица 26 – Оценка зависимости между высотой лейкоцитарных индексов и клиническими признаками заболевания у больных ИКБ

Соотношение	Ранговые корреляции Спирмена	t(N-2)	p-уров.
Длительность инкубационного периода & ЛИИ	-0,108264	-1,03316	0,304299
Длительность инкубационного периода & ЛИИр	0,009758	0,09258	0,926446
Длительность инкубационного периода & ЛИ	-0,002812	-0,02668	0,978774
Длительность инкубационного периода & ИСЛЭ	0,108095	0,79158	0,432133
Длительность лихорадки & ЛИИ	0,115192	0,95626	0,342328
Длительность лихорадки & ЛИИр	-0,037793	-0,31187	0,756093
Длительность лихорадки & ЛИ	0,024866	0,20511	0,838096
Длительность лихорадки & ИСЛЭ	-0,018206	-0,11800	0,906627
Эритема & ЛИИ	-0,161271	-1,45242	0,150345
Эритема & ЛИИр	0,007857	0,06984	0,944497
Эритема & ЛИ	0,035279	0,31376	0,754530
Эритема & ИСЛЭ	0,045965	0,30867	0,758997
Максимальная температура & ЛИИ	0,088696	0,73968	0,462003
Максимальная температура & ЛИИр	-0,111731	-0,93396	0,353583
Максимальная температура & ЛИ	0,105380	0,88025	0,381777
Максимальная температура & ИСЛЭ	0,044424	0,28819	0,774622
Примечание – отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05$.			

Изменения в общем анализе мочи не носили специфического характера, у 8,4 % детей интоксикационный синдром сопровождался ацетонурией, у 2,1 % детей отмечалась преходящая гематурия, у 9,5 % детей – умеренно повышенный уровень лейкоцитов (эти изменения носили транзиторный характер). У остальных детей (подавляющее большинство наблюдений – 80 %) патологических изменений в общем анализе мочи не отмечалось.

При осмотре глазного дна (обследовано 16,2 % пациентов), у 12,5 % детей патологии выявлено не было, у 6,3 % детей отмечалась сосудистая реакция с расширением и полнокровием вен глазного дна. У 6 больных ИКБ (6,3 %) с менингизмом была проведена люмбальная пункция, при этом воспалительных изменений в ликворе обнаружено не было.

Резюме. В общем анализе крови детей, больных ИКБ, на 1–3 день болезни лейкоцитоз имел место у 27,3 %, лейкопения – у 4,04 % больных. Выявлена достоверная обратная связь возраста больных и высоты лейкоцитоза с абсолютным числом палочкоядерных нейтрофилов, а также с абсолютным числом лимфоцитов и моноцитов. У больных ИКБ детей на 1–3 дни болезни отмечались косвенные признаки активации микро-макрофагального звена иммунитета в ответ на внедрение боррелий. Средние показатели лейкоцитарного индекса интоксикации ЛИИ и ЛИИр составили $4,2 \pm 3,6$ и $1,67 \pm 1,1$; что свидетельствует о раннем развитии у больных ИКБ острого эндотоксикоза.

ГЛАВА 4 ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ У ДЕТЕЙ

4.1 Иммунологические исследования при острой боррелиозной инфекции у детей

Диагностика иксодовых клещевых боррелиозов у детей на первом этапе выполнялась на основании эпидемиологического анамнеза и наличия патогномоничного симптома заболевания – мигрирующей эритемы (появляющейся в среднем на (11 ± 7) день от момента укуса клеща), в дальнейшем клинический диагноз подтверждался серологическими методами исследования.

Выявление ДНК боррелий проводили методом двухраундовой ПЦР в режиме реального времени. Для определения антител классов Ig M и Ig G к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов были использованы иммуноферментные тест-системы OMNIX «Боррелиоз-ИФА-комби», предназначенные для дифференциального выявления антител классов Ig M и Ig G к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов. Таким образом, специфическая лабораторная диагностика ИКБ проводилась тестами, направленными на прямую диагностику возбудителя и серологическими тестами по выявлению антител к возбудителю.

Молекулярным методом полимеразной цепной реакции (двухраундовой ПЦР в режиме реального времени) – исследовались ликвор и кровь. Исследования ликвора у всех обследованных больных (6 человек – 100 %) дали отрицательный результат, при отсутствии серозного менингита. ПЦР крови в 6,1 % случаев (6 человек) оказалась положительной, в 21,2 % случаев (21 человек) – отрицательной.

Клиническая диагностика ИКБ только с учетом локальных изменений на коже приводит к недостаточной диагностике безэритемных форм. Так, при исследовании сывороток крови у детей с подтвержденным диагнозом клещевого энцефалита, в пределах даже одного эпидсезона активности клещей, были

выявлены случаи появления антител к боррелиям при документированном отсутствии эритемы в месте укуса клеща. У 9 детей, больных клещевым энцефалитом, в динамике было обнаружено появление антител класса Ig M к боррелиозному антигену при исследовании второй сыворотки, забранной на третьей неделе заболевания, что позволило выявить микст-инфекцию ИКБ и КЭ.

Таким образом, данные исследования раскрывают возможность улучшения качества диагностики ИКБ (особенно безэритемных форм) при серологическом обследовании всех пациентов с появлением клиники после присасывания клеща в анамнезе, в том числе при отсутствии документированной эритемы в месте укуса клеща (таблица 27).

Таблица 27 – Информативность реакции ИФА (антитела классов Ig M и Ig G к боррелиям) при ИКБ (группа 2, n = 99)

Показатель	Число обследованных пациентов (абс.)	Положительный результат		Отрицательный результат		Сомнительный результат	
		абс. число	от числа обследованных, %	абс. число	от числа обследованных, %	абс. число	от числа обследованных, %
Антитела класса Ig M	70	62	88,6 %	7	10 %	1	1,4 %
Антитела класса Ig G	67	25	37,3 %	38	56,7 %	4	6 %

По результатам таблицы 27, можно сделать вывод о высокой информативности реакции ИФА для подтверждения диагноза острых ИКБ – 88,6 % положительных результатов для обнаружения ранних антител класса Ig M; 37,3 % для антител класса Ig G.

Сохранение антител после перенесенной инфекции регистрируется длительное время, даже на фоне успешно проведенной антибактериальной

терапии. В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни *пациентки С., 6 лет* (у ребенка отмечалось длительное персистирование Ig классов М и G, что было подтверждено повторным обследованием в динамике).

Девочка была укушена клещом в теменную область головы справа 28.07.2004. Через 48 часов, 30.07.2004 ребенку был введен противоклещевой иммуноглобулин в возрастной дозе. Через 5 дней, 03.08.2004 появилось увеличение регионарных к месту укуса лимфатических узлов, еще через 14 дней – 18.08.2004 – гиперемия в месте укуса клеща. Родители обратились к врачу, и 20.08.2004 девочка поступила в стационар с диагнозом: *Клещевой боррелиоз, эритематозная форма, легкой степени тяжести*. При обследовании методом ИФА, 06.08.2004 (через 3 суток после появления лимфаденита, за 12 дней до появления эритемы) – антитела классов Ig М и Ig G к боррелиозному антигену обнаружены не были, 20.08.2004 – на фоне отсутствия Ig G-антител появились слабоположительные Ig М-антитела, при следующем исследовании крови 30.08.2004 – Ig G – сохранялись отрицательными, были выявлены положительные антитела класса Ig М к боррелиозному антигену. Ребенок получил курс АБТ пероральным феноксиметилпенициллином в течение 14 дней и был выписан 03.09.2004 с клиническим выздоровлением. Эритема угасла на 5 сутки антибактериальной терапии.

Через две недели, 17.09.2004 у девочки появилась субфебрильная лихорадка, еще через трое суток – 21.09.2004 – гиперемия правой щеки, правой ушной раковины, боли в подколенной области справа. Девочка была повторно госпитализирована в стационар с диагнозом: *Клещевой боррелиоз, средней степени тяжести, рецидивирующее течение*. При повторном исследовании методом ИФА 23.09.2004 Ig М антитела к боррелиозному антигену обнаружены сомнительные, а при исследовании от 12.10.2004 – определялись положительными оба класса антител – Ig М и Ig G. Ребенок был пролечен цефтриаксоном (роцефином) внутримышечно в течение 14 дней и выписан 07.10.2004 с клиническим выздоровлением. Воспалительные изменения в периферической крови у этого ребенка выражались в повышенном уровне

палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и умеренным увеличением скорости оседания эритроцитов и определялись только во время второй волны заболевания на фоне повышения температуры, в дебюте повторной госпитализации. Катамнестическое наблюдение за ребенком на протяжении 6 лет после перенесенного острого ИКБ не выявило появления неврологических жалоб и суставной патологии. Воспалительных изменений при исследовании периферической крови не определялось. Повторные серологические исследования на боррелиоз не проводились.

Таким образом, у данного ребенка зафиксировано начало появления антител класса Ig M к боррелиозному антигену спустя 23 дня от момента укуса клеща, через 17 дней после реакции лимфатических узлов и спустя 48 часов после появления клещевой эритемы. Присутствие антител класса Ig M сохранялось спустя 1,5 месяца (6 недель) после перенесенной острой формы заболевания, после двух курсов антибактериальной терапии, к моменту, когда наработка антител класса Ig G только началась.

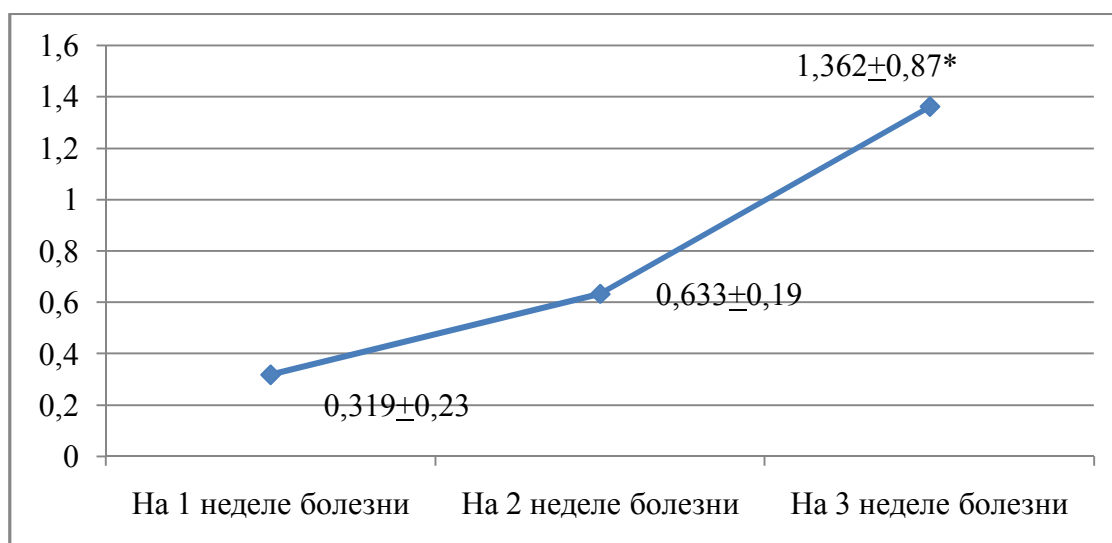
Для определения наиболее оптимальных сроков для обнаружения антител класса Ig M был проведен анализ результатов исследований сыворотки крови 79 пациентов с ИКБ, проведенных на 1, 2 и 3 неделе заболевания. Информативность метода у больных эритемными формами ИКБ составила 87,8 %. В 80 % случаев появление антител класса Ig M было зафиксировано при исследовании первой или второй сыворотки, забранной не ранее трех недель от начала заболевания (таблица 30), что согласуется с литературными данными и отстает по времени от появления антител класса Ig M к вирусу клещевого энцефалита [56; 63].

Антитела класса Ig M к боррелиям достоверно чаще обнаруживались на 3 неделе от начала заболевания (90,9 %), чем на 1 и 2 (16,7 % и 53,3 % соответственно) ($p < 0,05$) – таблица 28. Положительные значения оптической плотности (ОП) при определении антител уровня Ig M были максимальными также на 3 неделе заболевания $1,362 \pm 0,87$, что достоверно отличалось от результатов, полученных на 1 неделе заболевания ($p < 0,05$) (рисунок 15).

Таблица 28 – Распределение уровня антител класса Ig M в зависимости от сроков заболевания у больных ИКБ

Срок забора сыворотки	Количество положительных результатов		Количество отрицательных результатов	
	абс.	%	абс.	%
1 неделя заболевания (n = 12)	2	16,7 %	10	83,3 %
2 неделя заболевания (n = 15)	8 *	53,3 %	7	46,7 %
3 неделя заболевания (n = 44)	40 * ^Δ	90,9 %	4 * ^Δ	9,1 %

Примечание – различия частот достоверны по критерию χ^2 при $p < 0,05$:
 * при сравнении с группой обследованных на 1 неделе заболевания,
 Δ при сравнении с группой обследованных на 2 неделе заболевания.



Примечание – * различия достоверны по критерию Стьюдента в сравнении с группой обследованных на 2 неделе болезни при $p = 0,024$.

Рисунок 15 – Изменение высоты средней оптической плотности сыворотки при положительных результатах (антитела класса Ig M) в зависимости от сроков заболевания у больных ИКБ

Антитела класса Ig G к боррелиям достоверно чаще обнаруживались на 6 неделе от начала заболевания (43,5 %), чем на 4 неделе (10 %) ($p < 0,05$) (таблица 29).

Положительные значения ОП сыворотки при определении уровня антител Ig G также были наибольшими на 6 неделе заболевания – $2,611 \pm 0,24$.

Таблица 29 – Распределение уровня антител класса IgG в зависимости от сроков заболевания у больных ИКБ

Срок забора сыворотки	Количество положительных результатов		Количество отрицательных результатов	
	абс.	%	абс.	%
4 неделя заболевания (n = 20)	2	10 %	18	90 %
5 неделя заболевания (n = 18)	6	33,3 %	12	66,7 %
6 неделя заболевания (n = 23)	10 *	43,5 %	13	56,5 %
Примечание – * различия частот достоверны по критерию χ^2 при $p < 0,05$: при сравнении с группой обследованных на 4 неделе заболевания.				

Активность наработки антител различных классов к боррелиям в зависимости от возраста обследованных детей представлена в таблице 30.

Таблица 30 – Характеристика антительного ответа в зависимости от возраста, исследование методом ИФА

Возраст, лет	Кол-во детей в возрастных группах, чел. (%)	Из них обследовано методом ИФА, чел. (%)	Антитела к боррелиям Ig M		Антитела к боррелиям Ig G	
			ОП сыворотки (положительно)	ОП сыворотки (отрицательно)	ОП сыворотки (положительно)	ОП сыворотки (отрицательно)
1–3	15 (12 %)	12 (9,6 %)	$1,106 \pm 0,24$	$0,073 \pm 0,04$	—	$0,029 \pm 0,004$
4–7	50 (40 %)	36(28,8 %)	$1,252 \pm 0,924^*$	$0,06 \pm 0,048$	$2,314 \pm 0,327$	$0,0318 \pm 0,02$
8–12	44 (35,2 %)	25 (20 %)	$1,051 \pm 0,79^*$	$0,047 \pm 0,019$	$2,425 \pm 0,53^{**}$	$0,041 \pm 0,027$

Продолжение таблицы 30

Возраст, лет	Кол-во детей в возрастных группах, чел. (%)	Из них обследовано методом ИФА, чел. (%)	Антитела к боррелиям Ig M		Антитела к боррелиям Ig G	
			ОП сыворотки (положительно)	ОП сыворотки (отрицательно)	ОП сыворотки (положительно)	ОП сыворотки (отрицательно)
13–16	16 (12,8 %)	6 (4,8 %)	$2,079 \pm 0,203^{***}$	$0,043 \pm 0,014$	$1,825 \pm 0^{**}$	$0,034 \pm 0,018$
Всего	125 (100 %)	79 (63,2 %)	—	—	—	—
Примечания: 1. *достоверность различия показателя в сравнении с группой детей до 3 лет по критерию Стьюдента $p > 0,05$. Статистически значимые отличия отсутствуют. 2. **достоверность различия показателя в сравнении с группой детей от 4 до 8 лет по критерию Стьюдента $p > 0,05$. Статистически значимые отличия отсутствуют. 3. *** различия достоверны по критерию критерия Стьюдента в сравнении с группой детей от 1 до 3 лет $p < 0,05$.						

Как видно из представленных в таблице 32 данных, наиболее высокие результаты при исследовании ОП сыворотки были зафиксированы при исследовании антител класса Ig M у детей в возрастной группе от 13 до 16 лет, что составило $2,079 \pm 0,203$ и имело различия относительно показателей у детей от 1 до 3 лет ($p < 0,05$).

Поздние сроки вероятного обнаружения антител к боррелиям требуют полного, иногда – повторного серологического обследования при наличии сведений об укусе клеща в анамнезе у пациента при наличии клинических проявлений.

В качестве клинического примера приводим выписку из истории болезни пациента Б., 14 лет. Мальчик был укушен клещом в область туловища, на следующий день ребенку был введен противоклещевой иммуноглобулин в возрастной дозировке. Клещ на наличие вируса клещевого энцефалита и боррелий исследован не был. От клещевого энцефалита ребенок не привит, хотя являлся

сельским жителем эндемичной по данному заболеванию Новосибирской области. На 16 день от момента укуса клеща у ребенка появился подъем температуры до фебрильных цифр, на 17 день от момента укуса ребенок госпитализирован в стационар с диагнозом: *Клещевой энцефалит, лихорадочная форма*. При осмотре отмечалась гиперемия лица, лихорадка. Менингеальных знаков и локальных изменений в области укуса клеща (эритемы) не было. Фебрильная лихорадка сохранялась у мальчика в течение трех суток, других жалоб не было. При обследовании методом ИФА обнаружены положительные антитела классов Ig M и Ig G к вирусу клещевого энцефалита в первой сыворотке, при повторном заборе через 21 день Ig M – отрицательны, Ig G – сохранялись положительными, на основании чего был подтвержден диагноз. При исследовании в те же сроки на клещевые боррелиозы методом ИФА во второй сыворотке были выявлены положительные антитела класса Ig M к боррелиям. Ig M-антитела к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов в первой сыворотке и Ig G в обоих исследованных образцах были отрицательными.

Данный клинический пример иллюстрирует более поздний старт наработки антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов по сравнению с антителами к вирусу клещевого энцефалита и подтверждает необходимость полного, при необходимости – повторного обследования на все виды клещевых трансмиссивных инфекций после укуса клеща при наличии клиники, даже при отсутствии полного клинического симптомокомплекса ИКБ с развитием МЭ.

Резюме. Для подтверждения диагноза ИКБ используется реакция ИФА. Уровень антител класса Ig M, по результатам нашего исследования, был максимальным на 3 неделе заболевания ($1,362 \pm 0,87$), что отличается от результатов, полученных на 1 неделе заболевания ($p < 0,05$). Антитела класса Ig G определялись в максимальном титре на 6 неделе заболевания ($2,611 \pm 0,24$), что отличается от результатов, полученных ранее, на 4 неделе заболевания ($p < 0,05$). Наиболее высокие результаты при исследовании ОП сыворотки были зафиксированы при исследовании антител класса Ig M у детей в возрастной группе от 13 до 16 лет, что составило $2,079 \pm 0,203$ и имело различия

относительно показателей у детей от 1 до 3 лет ($p < 0,05$).

4.2 Показатели реакции субпопуляционной структуры лимфоцитов при иксодовых клещевых боррелиозах у детей

Показатели реакции субпопуляционной структуры лимфоцитов определяли методом CD-типирования. В начальной фазе заболевания, в период дебюта клинической активности процесса, транзиторные реактивные изменения иммунной системы у детей с эритемными формами характеризовались снижением относительного содержания CD3- ($38,25 \pm 1,08$) и CD4-лимфоцитов ($26,9 \pm 0,94$), различие показателей в сравнении с группой здоровых детей $p < 0,05$. Также отмечалось умеренное снижение относительного числа CD20-лимфоцитов ($10,93 \pm 0,68$), что имеет различие в сравнении с группой здоровых детей, $p < 0,05$. Общий уровень лимфоцитов изменялся незначительно (таблица 31).

Таблица 31 – Содержание субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови у детей с ИКБ (группа 2) в динамике заболевания по результатам иммунологического исследования (CD-типирования)

Показатели	При поступлении в стационар (в дебюте заболевания) (n = 45)	При выписке из стационара (в динамике, через 10–14 дней) (n = 38)	Здоровые дети (n = 65)
Лимфоциты, абс.	2322 ± 201	2297 ± 283	3095 ± 285
Т-лимфоциты (CD3), %	$38,25 \pm 1,08^*$	$58,1 \pm 5,4$	$65,7 \pm 1,7$
Т-хелперы (CD4), %	$26,9 \pm 0,94^*$	$30,3 \pm 2,6$	$39,8 \pm 2,1$
Т-лимфоциты цитотоксические (CD 8), %	$22,57 \pm 0,54$	$12,6 \pm 2,7^*$	$23,8 \pm 1,3$
В-лимфоциты (CD 20), %	$10,93 \pm 0,68^*$	$30,67 \pm 0,71^*$	$14,5 \pm 2,8$

Продолжение таблицы 31

Показатели	При поступлении в стационар (в дебюте заболевания) (n = 45)	При выписке из стационара (в динамике, через 10–14 дней) (n = 38)	Здоровые дети (n = 65)
NK-натуральные киллеры (CD 56, CD 16), %	$11,77 \pm 1,02$	$30,36 \pm 0,93^*$	$15,2 \pm 1,3$
Примечание – * различия достоверны по критерию Стьюдента в сравнении с группой контроля при $p < 0,05$.			

Через 10–14 дней, на фоне успешно проводимой антибактериальной терапии и положительной динамике клинически, была зафиксирована нормализация уровня CD3- и CD4-, снижение относительного содержания CD8-лимфоцитов, повышение уровня CD20- ($30,67 \pm 0,71$), CD56-, CD16-лимфоцитов ($30,36 \pm 0,93$) (рисунок 16).

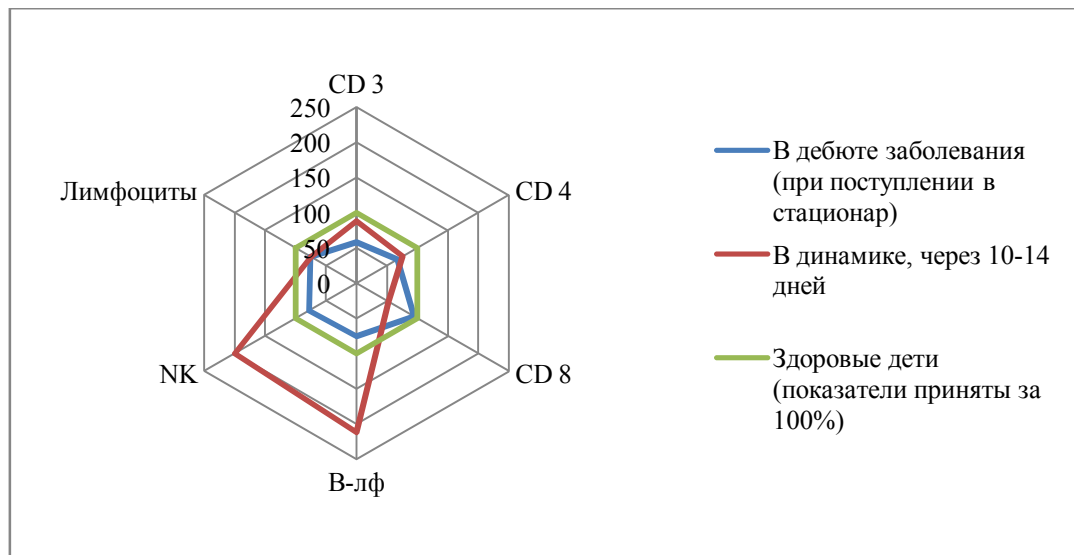


Рисунок 16 – Иммунологический профиль у детей с иксодовыми клещевыми боррелиозами

Резюме. Проведенные исследования позволяют сделать вывод о том, что при развитии эритемных форм клещевых боррелиозов у детей, транзиторные

реактивные изменения иммунной системы на ранних этапах заболевания характеризуются снижением относительного содержания CD3- ($38,25 \pm 1,08$) и CD4-лимфоцитов ($26,9 \pm 0,94$), умеренным снижением относительного числа CD20-лимфоцитов ($10,93 \pm 0,68$): $p < 0,05$ (в сравнении с группой здоровых детей). В динамике, на фоне успешно проводимой антибактериальной терапии, отмечалось повышение уровня CD20- ($30,67 \pm 0,71$), CD56-, CD16-лимфоцитов ($30,36 \pm 0,93$).

4.3 Динамика клинической картины и антительного ответа при клещевом энцефалите и иксодовых клещевых боррелиозах у детей

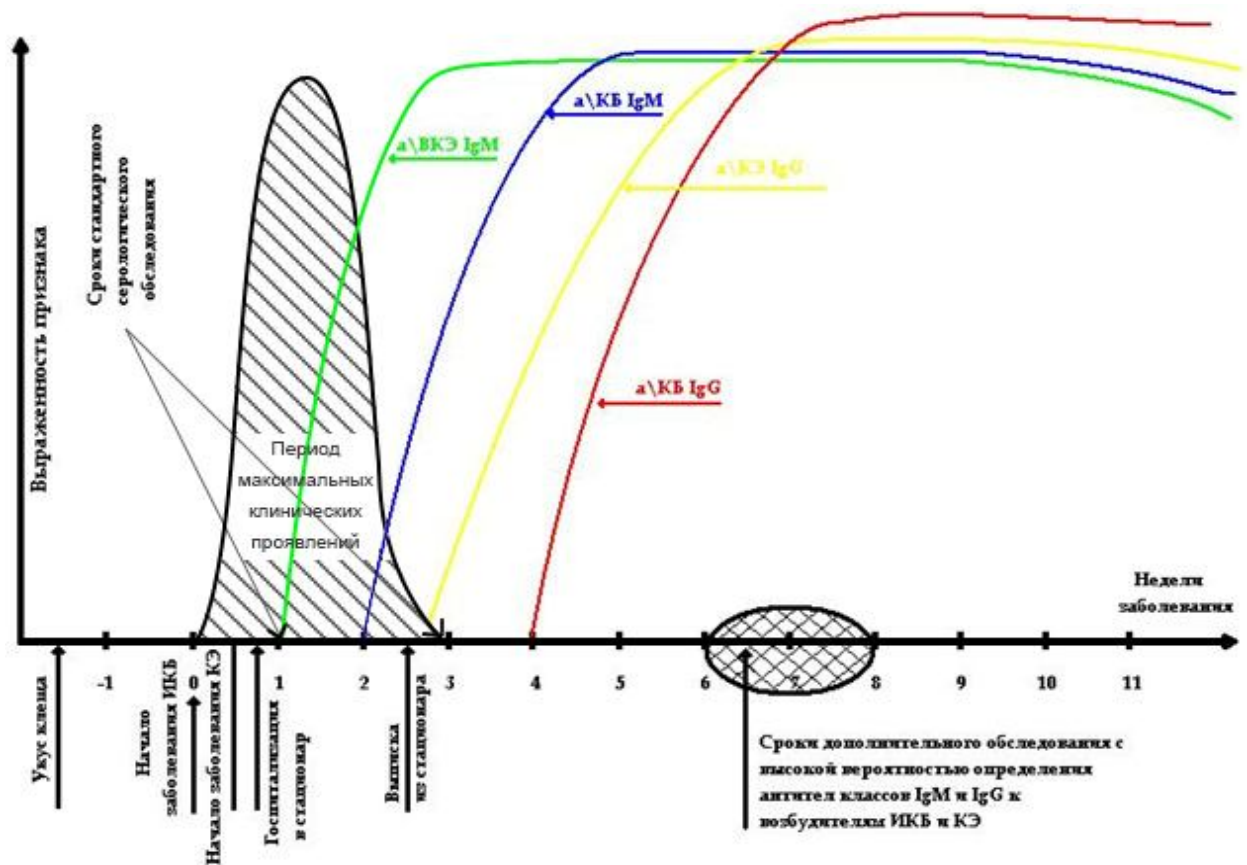


Рисунок 17 – Сроки клинических проявлений и выработки антительного ответа в зависимости от длительности заболевания после укуса клеща

При анализе сроков начала заболевания, максимального проявления клинической симптоматики и сроков наработки антител к возбудителям

клещевых трансмиссивных инфекций было выявлено, что серологические проявления запаздывают относительно клинической картины. Стандартные сроки забора сывороток для серологического обследования приходятся на 0–7 и 14–21 дни от начала заболевания, что совпадает с периодом яркой клиники, но опережает вероятную наработку антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов. Максимальная вероятность обнаружения антител классов Ig M и Ig G к боррелиям лежит за пределами нахождения больных в условиях стационара, а значит должна выполняться в период диспансеризации. Наиболее оптимальными для дополнительного обследования являются сроки после 6 недели от начала заболевания.

Резюме. В данном исследовании специфическая лабораторная диагностика ИКБ проводилась тестами, направленными на прямую диагностику и серологическими тестами по выявлению антител к возбудителю. Анализировались сроки наиболее эффективного обследования и сопоставлялись титры антител при обследовании детей различных возрастных групп. Выявлено, что наработка антител к боррелиям отстает по времени от периода максимально ярких клинических проявлений заболевания. Стандартное серологическое обследование больного на этапе госпитализации проводится в достаточно ранние сроки, поэтому может не выявить антительного ответа на присутствие боррелий. С целью верификации диагноза желательно использовать дополнительное серологическое обследование в сроки после 6 недели от начала заболевания.

ГЛАВА 5 ЛЕЧЕНИЕ И КАТАМНЕСТИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ЗА ДЕТЬМИ, ПЕРЕНЕСШИМИ ОСТРУЮ БОРРЕЛИОЗНУЮ ИНФЕКЦИЮ

5.1 Антибактериальная терапия в лечении детей с иксодовыми клещевыми боррелиозами

Всем детям, больным ИКБ, проводилась антибактериальная терапия, в среднем в течение (10 ± 2) дней. Использовались препараты пенициллинового ряда, в том числе аминопенициллины (85 детей – 85,3 % случаев), доксициклин (10 детей – 10,5 %), цефалоспорины (2 ребенка – 2,1 %) и комбинированная терапия – в 2,1 % случаев (у 2 детей); повторные курсы терапии требовались в 3,2 % случаях заболеваний ИКБ – у 3 детей. Исход заболевания у всех больных был благоприятным (рисунок 18).

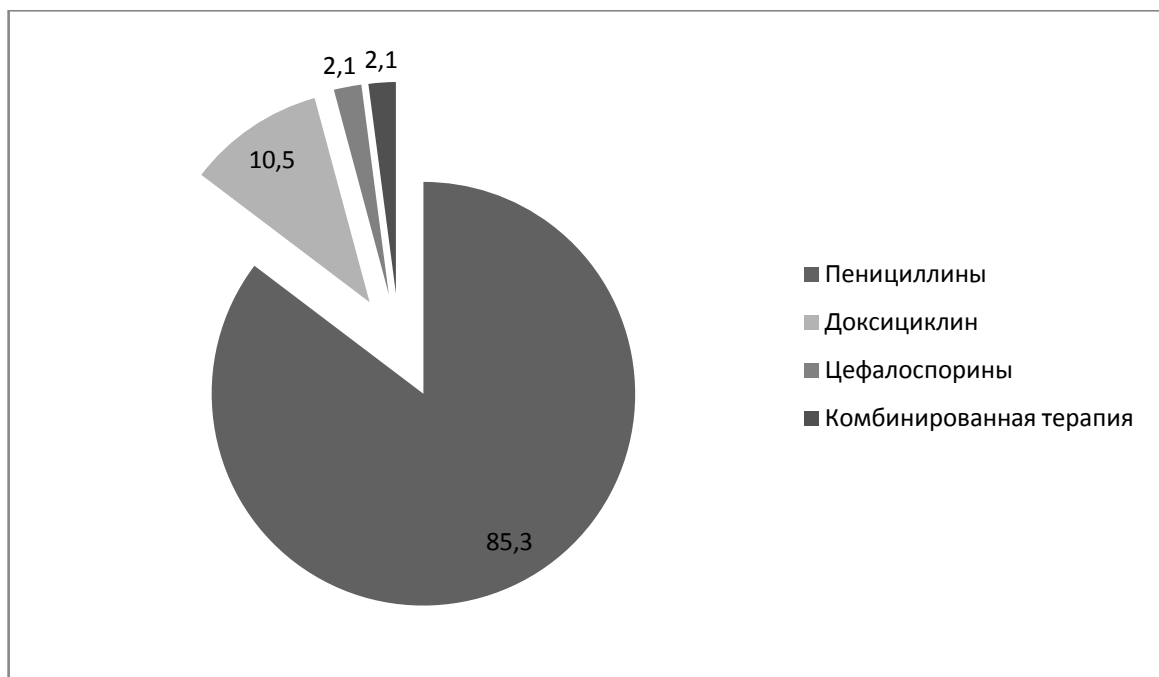


Рисунок 18 – Антибактериальная терапия у детей, перенесших ИКБ
(группа 2, n = 99)

Выбор антибактериальной терапии влиял на длительность лихорадочного периода. Длительность лихорадки у детей, получивших препараты

пенициллинового ряда была достоверно меньше, чем у получивших доксициклин ($2,5 \pm 0,2$ против $3,9 \pm 0,4$ $p < 0,05$) (таблица 32).

Таблица 32 – Сравнение длительности лихорадочного периода в зависимости от использованного для монотерапии антибактериального препарата при ИКБ ($n = 97$)

Препарат	Количество наблюдений		Длительность лихорадки, дней ($M \pm m$)
	абс.	%	
Пенициллины	85	85,3	$2,5 \pm 0,2^*$
Доксициклин	10	10,5	$3,9 \pm 0,4$
Цефалоспорины	2	2,1	$4,0 \pm 0,3$
Примечание – * различия достоверны по критерию критерия Стьюдента в сравнении с группой доксициклина при $p < 0,05$.			

Таким образом, все дети получили антибактериальную терапию во время ранних локальных проявлений ИКБ с использованием рекомендуемых в отечественных и зарубежных литературных источниках препаратов (пенициллины, цефалоспорины, доксициклин у детей старше 8 лет). Эффективность антибактериальной терапии оценивалась по характеру клинических проявлений, и при сопоставимых сроках госпитализации приводила к более быстрому купированию лихорадки при использовании препаратов группы пенициллина ($p < 0,05$). В наших наблюдениях, превентивной антибактериальной терапии после укуса инфицированного боррелиями клеща не получал ни один ребенок.

5.2 Катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими острую боррелиозную инфекцию

Проведено катамнестическое обследование и анализ амбулаторных карт у 40,4 % детей, ранее перенесших ИКБ (40 из 99 пациентов 2 группы). Все дети ранее находились на стационарном лечении с диагнозом ИКБ, получили антибактериальную терапию по поводу острых клинических форм боррелиозной инфекции и были выписаны с выздоровлением. На основании амбулаторных поликлинических карт проводился анализ состояния здоровья детей на протяжении в среднем – $(6,4 \pm 2,8)$ лет (от 2 до 11 лет). Клинико-лабораторное обследование реконвалесцентов проводилось в сроки через 6 и 18 месяцев после перенесенных острых ИКБ по следующему протоколу (таблица 33).

Таблица 33 – Протокол обследования реконвалесцентов ИКБ во время катамнестического наблюдения

Клинико-лабораторные методы диагностики		
Клинические методы		Лабораторные методы
Сбор анамнеза	Через 6 и 18 месяцев после перенесенных острых ИКБ	Исследование гемограммы
Объективный осмотр		Биохимическое исследование крови (маркеры воспаления)*
Инструментальные методы		Биохимическое исследование крови (кардиоселективные ферменты)**
Ультразвуковое исследование суставов*		Специальные методы
ЭКГ		Осмотр глазного дна***
ЭХО-кардиоскопия**		—
* при наличии артралгий		
** при наличии изменений на ЭКГ		
*** по показаниям		

Продолжение таблицы 33

Клинико-лабораторные методы диагностики	
<i>Клинические методы</i>	<i>Лабораторные методы</i>
Иммунологическая диагностика	
<i>Специфический иммунный ответ</i>	
Определение антител классов Ig M и Ig G к боррелиям в сыворотке крови методом ИФА и иммунного блоттинга	Через 6 месяцев после перенесенных острых ИКБ

Диспансерное наблюдение за детьми, перенесшими ИКБ, позволило оценить эффективность проведенного лечения, выявить случаи перехода заболевания в хронические формы, определить круг лиц, нуждающихся в дальнейшем врачебном наблюдении и проведении повторного курса терапии.

С целью уточнения возможности хронического течения боррелиозной инфекции у детей, перенесших острые формы клещевых боррелиозов, в ходе катамнестического наблюдения оценивались:

- частота и характер перенесенных заболеваний после постановки диагноза ИКБ;
- наличие суставных атак;
- наличие патологических изменений на ЭКГ;
- наличие патологических изменений в общеклинических исследованиях;
- воспалительная активность по данным биохимических показателей анализа крови;
- результаты специфических серологических тестов диагностики клещевых боррелиозов.

У 57 % детей, прошедших катамнестическое обследование (n = 40), после перенесенных острых форм ИКБ не отмечалось учащения заболеваемости респираторными и интеркуррентными инфекциями.

У 12,5 % детей в течение первых 6 месяцев после перенесенных острых форм ИКБ отмечались жалобы на боли в суставах (коленных, реже локтевых)

умеренной выраженности. Для расшифровки артропатии было проведено дополнительное обследование суставов методом УЗИ и биохимическое исследование крови. Через 18 месяцев обследование реконвалесцентов не выявило жалоб артралгического характера у детей (таблица 34).

Таблица 34 – Частота суставных поражений и показатели воспалительной активности (по данным биохимического исследования крови) у реконвалесцентов ИКБ (n = 40)

Исследование	Параметр	Частота изменений/средний показатель
Анамнез: жалобы артралгического характера	Отмечались	12,5 % (n = 5)
	Не отмечались	87,5 % (n = 35) – через 6 месяцев; 100 % (n = 40) – через 18 месяцев.
УЗИ суставов (n = 5)	Контуров суставных поверхностей	Не изменены. 100 % (n = 5)*
	Жидкость в полости сустава	Не лоцируется. 100 % (n = 5) ¹
Биохимическое исследование крови (n = 5)	—	(X ± Sx)
	Фибриноген (г/л)	2,754 ± 0,53 ¹
	С-реактивный белок (мг/л)	1,335 ± 0,52 ¹
¹ не выходит за пределы референсных значений.		

Таким образом, при катamnестическом обследовании не удалось выявить четких данных за формирование специфических суставных поражений боррелиозного характера у детей, перенесших острые ИКБ и получивших антибактериальную терапию.

При исследовании сердечнососудистой системы на ЭКГ у 15 % реконвалесцентов отмечались незначительные преходящие изменения в виде

нарушения внутрижелудочковой проводимости и синдрома ранней реполяризации желудочков, при этом никаких жалоб кардиального характера дети не предъявляли. Повышения кардиоселективных ферментов сыворотки крови (лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, аспартатаминотрансфераза) и нарушения функций миокарда при исследовании методом ЭХО-кардиоскопии у этой группы больных выявить также не удалось. Таким образом, при проведении катamnестического исследования не было выявлено проявлений кардита после перенесенного ИКБ у детей (таблица 35).

Таблица 35 – Частота изменений со стороны миокарда и показатели активности кардиоселективных ферментов сыворотки крови у реконвалесцентов ИКБ (n = 40)

Исследование	Параметр	Частота изменений/средний показатель
Анамнез: жалобы кардиалгического характера	Не отмечались	100 % (n = 40)
Электрокардиограмма (n = 40)	Нарушение ВЖП	15 % (n = 6)
	Синдром ранней реполяризации желудочков	
	Вариант нормы	85 % (n = 34)
ЭХО-кардиоскопия (n = 6)	Размеры камер сердца	Не увеличены, соответствуют возрастным нормам. 100 % (n = 6) ¹
	Сократимость миокарда левого желудочка	Не нарушена. 100 % (n = 6) ¹
Биохимическое исследование крови (n = 6)	—	(X ± Sx)
	ЛДГ (Ед/л)	150 ± 41,6 ¹
	КФК (Ед/л)	101,33 ± 6 ¹
	АСТ (Ед/л)	18,83 ± 5,1 ¹
¹ не выходит за пределы референсных значений.		

Таблица 36 – Реакция ИФА (антитела классов Ig M и Ig G к боррелиям) при подтверждении острых ИКБ и при катamnестическом обследовании реконвалесцентов через 6 месяцев

Сроки обследования	Показатель	Число исследований (абс.)	Положительный результат		Отрицательный результат		Сомнительный результат	
			абс. число	от числа обследованных, %	абс. число	от числа обследованных, %	абс. число	от числа обследованных, %
Острые ИКБ (подтверждение диагноза)	Антитела класса Ig M	70	62	88,6 %	7	10 %	1	1,4 %
	Антитела класса Ig G	67	25	37,3 %	38	56,7 %	4	6 %
Катamnестическое исследование (через 6 месяцев после выписки)	Антитела класса Ig M	36	0	0	33	91,7 %	3	8,3 %
	Антитела класса Ig G	39	10	25,6 %	28	71,8 %	1	2,6 %

При оценке отдаленных результатов реакции ИФА, при обследовании через 6 месяцев не были выявлены антитела класса Ig M в крови у реконвалесцентов. Антитела класса Ig G к боррелиозному антигену сохранялись у 25,6 % обследованных детей, что также косвенно свидетельствует о полной элиминации боррелий у большинства детей, перенесших ИКБ (рисунок 19).

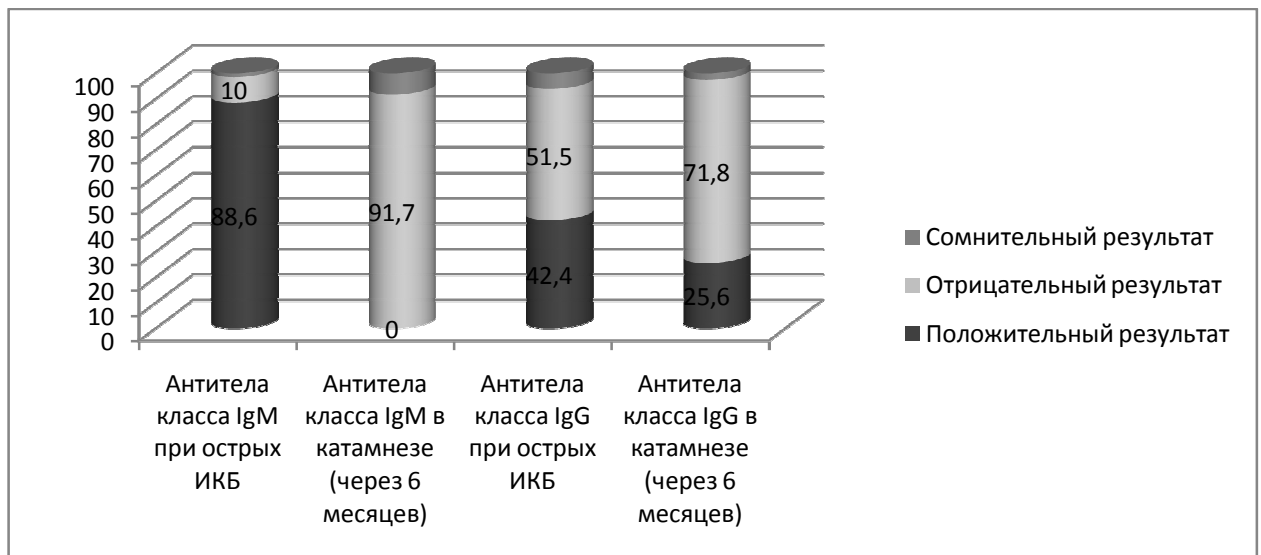


Рисунок 19 – Динамика показателей антител классов Ig M и Ig G к боррелиям в реакции ИФА (в %) в дебюте заболевания и через 6 месяцев

При получении сомнительных результатов методом ИФА, с целью подтверждения полученных результатов, было проведено дополнительное обследование больных с использованием метода иммунного блоттинга (через 6 месяцев после выписки, 10 % пациентов).

К преимуществам метода иммунного блоттинга можно отнести высокую разрешающую способность между отрицательными и положительными результатами и более точное выявление срока заражения. У всех 10 % детей результаты иммунного блоттинга были отрицательными, что подтвердило отсутствие Ig класса M и G в крови реконвалесцентов и позволило прекратить дальнейшие исследования.

В методических рекомендациях для врачей «Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых», под редакцией Лобзина Ю. В. (2010) и руководстве «Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма)» (2005) под редакцией Манзенюка И. Н. предложено использовать схему двухшаговой диагностики, когда для верификации диагноза проводится дополнительное обследование больных методом иммунного блоттинга при положительных результатах реакции ИФА на первом этапе обследования (для исключения возможных ложноположительных результатов первого этапа).

Использование двухшаговой тактики серологической диагностики иксодовых клещевых боррелиозов (на первом этапе – ИФА, на втором – иммунного блоттинга) позволяет повысить специфичность анализа, в том числе при подтверждении безэритемных форм клещевых боррелиозов и микст-форм клещевых инфекций. С учетом высокой информативности реакции ИФА, можно предложить рассмотреть возможность использования иммунного блоттинга в качестве подтверждающего теста при сомнительных реакциях ИФА, полученных на первом этапе обследования (рисунок 20).

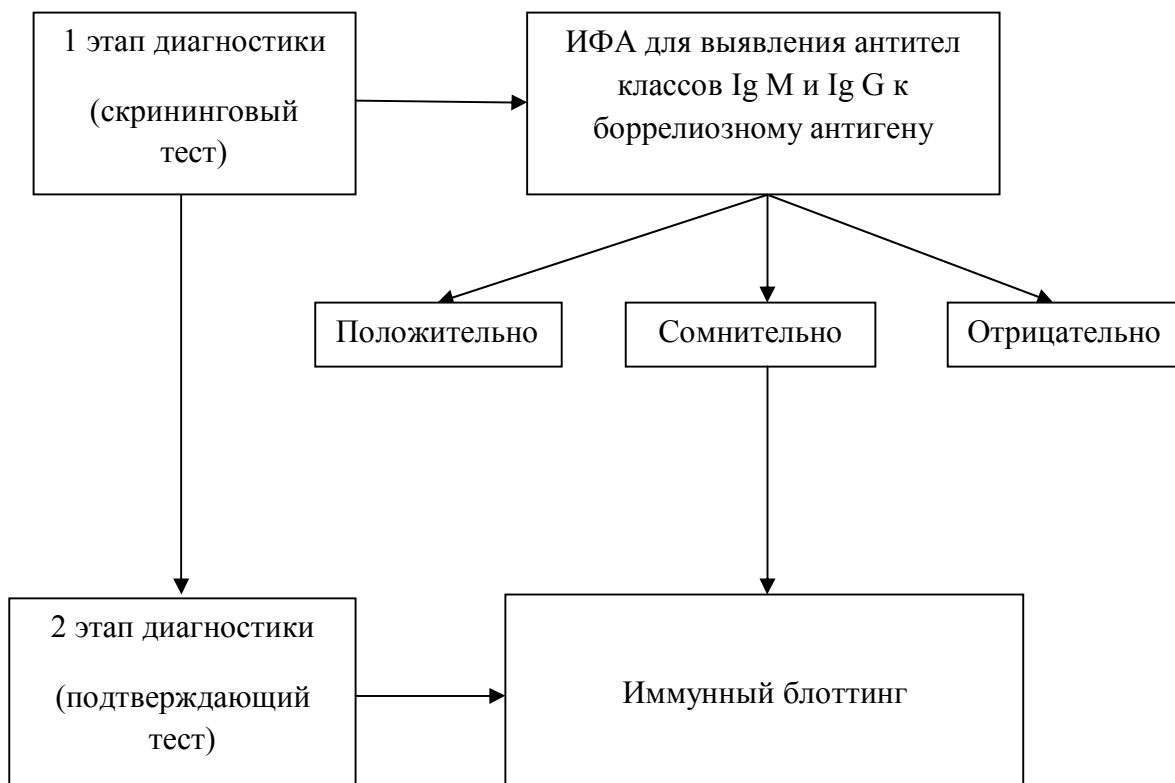


Рисунок 20 – Схема двухшаговой серологической диагностики иксодовых клещевых боррелиозов

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что в период диспансеризации детей, перенесших острых ИКБ, серологическое обследование (определение антител к боррелиозному антигену) следует проводить только при наличии клинических показаний, для исключения хронизации процесса. Также в протокол диспансерного наблюдения входят общеклиническое и биохимическое

обследование, запись ЭКГ, по показаниям – проводят расширенное обследование, которое включает УЗИ суставов, ЭХО-кардиоскопию.

Резюме. Таким образом, проведенное катamnестическое обследование и анализ амбулаторных карт детей, перенесших ИКБ в анамнезе, позволяет сделать предположение о низкой частоте хронизации боррелиозной инфекции у детей в Новосибирской области.

ГЛАВА 6 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

6.1 Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов

В настоящее время, несмотря на большое количество работ, посвященных этиопатогенезу и описанию клинического течения различных форм боррелиозной инфекции, остается актуальным вопрос о региональных и возрастных особенностях течения заболевания, поэтому *в первую задачу* исследования входило изучение клинико-эпидемиологических особенностей острых ИКБ у детей различных возрастных групп на территории НСО.

Новосибирская область относится к регионам с высокой заболеваемостью клещевыми боррелиозами (17,65 : 100 000 населения – 2011 год; 11,81 : 100 000 населения – 2013 год, 8,71 : 100 000 населения – 2014 год), показатели превышают средний уровень заболеваемости по РФ (5,8 – 4 : 100 000 населения в 2012–2013 гг., 4,45 : 100 000 населения – 2014 год). Многолетние наблюдения за показателями заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами в Новосибирской области фиксируют отчетливый тренд в повышении ее уровня, в том числе у детей до 14 лет (см. рисунки 4 и 5).

При обследовании детей с трансмиссивными клещевыми инфекциями ($n = 125$) больные практически равномерно были распределены по полу, среди возрастных категорий преобладали дети в возрасте от 4 до 7 лет (40 %) и от 8 до 12 лет (35,2 %). Дети в возрасте от 4 до 7 лет (40 %, 50 из 125 человек) – болели клещевыми инфекциями достоверно чаще, чем в возрасте от 1 до 3 лет – 12 % (15 из 125 человек) ($p = 0,048$). Доля детей в возрасте от 8 до 12 лет составила 35,4 % (44 из 125 человек), в возрасте от 13 до 16 лет – 12,8 % (16 из 125 человек) ($p > 0,05$).

При оценке сезонности установлено, что наиболее часто нападению клещей дети подвергались в мае (49 человек – 39,2 %) и июне (47 человек – 37,6 %), и 86,6 % были госпитализированы в стационар с мая по июль (включительно).

При оценке локализации укуса зафиксировано, что наиболее часто укусы

клещей локализовались у детей в области головы (65,6 %), также описаны укусы в область туловища, конечности, что совпадает с данными других исследователей [18; 20; 21]. У детей в возрастной группе от 1 до 3 лет, укусы клещей достоверно чаще 86,7 % (13 из 15 больных) локализовались в области головы, чем в старших возрастных группах – 52,3 % (23 из 44) в группе детей в возрасте от 8 до 12 лет (при $p = 0,218$) и 50,0 % (6 из 12 человек) в группе от 13 до 16 лет (при $p = 0,046$).

Иксодовый клещевой боррелиоз диагностирован у 108 больных (86,4 %), в том числе как моноинфекция – у 99 из 125 человек (79,2 %) – группа 2, микст-инфекция ИКБ и клещевого энцефалита (КЭ) у 9 из 125 человек (7,2 %) – 3 группа. Моноинфекция КЭ выявлена у 17 из 125 человек (13,6 %) – группа 4.

Заболевание протекало в эритемной форме у 90 из 108 больных ИКБ (83,3 %), у 18 из 108 пациентов (16,7 %) ИКБ протекал в виде безэритемной формы, в том числе во всех 9 случаях микст-инфекции КЭ + ИКБ. В структуре клинических форм острого течения боррелиоза как моноинфекции эритемные формы заболевания преобладают (90,7 %) – 90 из 99 детей группы 2.

Инкубационный период варьировал от 5 до 22 дней, в среднем составлял $(8,7 \pm 5,2)$ дня. Наибольшая продолжительность инкубационного периода $(10,2 \pm 0,74)$ дней была зафиксирована у детей в возрастной группе от 8 до 12 лет ($p > 0,05$). В остальных возрастных группах инкубационный период ИКБ варьировал от $(8,0 \pm 0,6)$ дней – в группе детей от 13 до 16 лет, до $(8,6 \pm 1,56)$ дней – в группе детей от 4 до 7 лет ($p > 0,05$) (см. таблицу 18).

При оценке выраженности интоксикационного синдрома в зависимости от тяжести течения заболевания, средний уровень повышения температуры тела у детей, больных ИКБ, составлял $(37,9 \pm 0,69)$ °C при заболевании, протекавшем в легкой степени; $(38,5 \pm 0,64)$ °C при средней степени тяжести (различия показателей при сравнении с группой легкой степени тяжести составила $p < 0,05$). Средняя длительность лихорадки составляла $(2,8 \pm 0,05)$ дня при заболеваниях легкой степени, $(3,8 \pm 0,07)$ дней при заболеваниях средней степени тяжести. Максимально повышение температуры тела регистрировалось у детей в течение $(10 \pm 0,6)$ дней при заболеваниях легкой и в течение $(12 \pm 0,9)$ дней при

заболеваниях средней степени тяжести (см. таблицу 20). Продолжительность лихорадки более 7 дней достоверно чаще регистрировалась в группе детей в возрасте 13–16 лет (45,4 % против 2,8 % в группе детей 8–12 лет при $p < 0,05$) (см. таблицу 19).

Максимальная температура у больных моноинфекцией ИКБ составила $39,6^{\circ}\text{C}$, минимальная $37,1^{\circ}\text{C}$, средняя высота температуры – $(38,3 \pm 0,71)^{\circ}\text{C}$. Достоверных различий высоты температуры в зависимости от возраста не выявлено. Отмечалась прямая достоверная зависимость длительности температуры от максимальной высоты ($r = 0,28$ $t = 2,46$ $p = 0,016$).

При обследовании детей от 1 до 3 лет, установлено, что средняя продолжительность лихорадочного периода в этой возрастной группе составила $(2,54 \pm 1,76)$ дня. Максимально лихорадочная реакция регистрировалась у этой группы детей в течение 5 дней. Инкубационный период ИКБ у детей от 1 до 3 лет в среднем составлял $(8,3 \pm 3,29)$ дня (максимальный зафиксированный период инкубации в этой группе составил 17 дней). Статистически достоверных различий в продолжительности инкубационного и лихорадочного периода, при сравнении группы детей от 1 до 3 лет с группой более старших детей в нашем исследовании выявить не удалось (см. таблицу 21).

Увеличение регионарных к месту укуса клеща лимфатических узлов отмечалось у 89 больных ИКБ (89,9 %).

Эритема в месте укуса клеща как первый признак заболевания была зафиксирована в 46,5 % случаев. Размеры МЭ в среднем составляли $(6,6 \pm 4)$ см (максимально – до 20 см). Наименьшие размеры эритемы выявлены у детей в возрасте от 13 до 16 лет $(4,0 \pm 0,96)$ см, наибольшие $(7,1 \pm 0,69)$ см в группе детей от 8 до 12 лет ($p > 0,05$). Размеры эритемы достоверно коррелировали с длительностью инкубационного периода ($r = 0,27$ $t = 2,53$ $p = 0,01$). Основными клиническими характеристиками клещевой эритемы у детей 2 группы являлись:

- локализация на волосистой части головы, околоушной области, на лице и верхней части туловища;
- появление в месте укуса клеща в срок до 45 дней от момента

присасывания клеща к коже, в среднем эритема появлялась на (11 ± 7) день;

- длительность сохранения на коже максимально до 36 дней, в среднем (8 ± 5) дней;
- с момента начала антибактериальной терапии эритема угасала в среднем через (7 ± 4) дня;
- в 11,1 % случаев эритема угасала с последующим шелушением;
- в 2,1 % случаев отмечалась эритема в виде двойного кольца, у троих детей отмечалось повышение местной температуры в области МЭ.

Преобладающей явилась среднетяжелая форма ИКБ (56,6 %). Исход заболевания у всех больных был благоприятным.

При сравнении клинических особенностей течения микст-заболеваний (ИКБ + КЭ) и ИКБ у детей не удалось выявить достоверно значимых отличий в длительности инкубационного, лихорадочного периода и выраженности интоксикационного синдрома (см. таблицу 24).

Таким образом, у детей на территории Новосибирской области чаще регистрируются эритемные формы заболевания, которые обычно протекают с увеличением регионарных к месту укуса лимфатических узлов, и сопровождаются умеренно выраженными симптомами интоксикации и нарушением самочувствия.

6.2 Специфический иммунный ответ

Для решения *второй задачи* – оценка эффективности использования ИФА в диагностике ИКБ было обследовано 63,2 % больных. Информативность метода у больных эритемными формами ИКБ составила 87,8 %. Таким образом, реакция ИФА показала свою высокую достоверность для подтверждения диагноза острых ИКБ.

Третьей задачей исследования явилось изучение динамики выработки специфических антител к боррелиям в зависимости от сроков заболевания и возраста пациентов, поскольку ранее подобного анализа на территории Новосибирской области не проводилось.

Антитела класса Ig M к боррелиям достоверно чаще обнаруживались на 3 неделе от начала заболевания (90,9 %), чем на 1 и 2 (16,7 % и 53,3 % соответственно) ($p < 0,05$). Положительные значения оптической плотности (ОП) при определении антител уровня Ig M были максимальными также на 3 неделе заболевания $1,362 \pm 0,87$, что достоверно отличалось от результатов, полученных на 1 неделе заболевания ($p < 0,05$). Антитела класса Ig G к боррелиям достоверно чаще обнаруживались на 6 неделе от начала заболевания (43,5 %), чем на 4 неделе (10 %) ($p < 0,05$). Положительные значения ОП сыворотки при определении уровня антител Ig G также были наибольшими на 6 неделе заболевания – $2,611 \pm 0,24$.

Четвертая задача исследования – оценка особенностей состояния показателей Т-клеточного звена иммунной системы и лейкоцитарных индексов для оценки уровня эндогенной интоксикации при ИКБ у детей. В начальной фазе заболевания, в период дебюта клинической активности процесса, транзиторные реактивные изменения иммунной системы у детей с эритемными формами характеризовались снижением относительного содержания CD3- ($38,25 \pm 1,08$) и CD4-лимфоцитов ($26,9 \pm 0,94$), различие показателей в сравнении с группой здоровых детей $p < 0,05$. Также отмечалось умеренное снижение относительного числа CD20-лимфоцитов ($10,93 \pm 0,68$), различие показателей в сравнении с группой здоровых детей, $p < 0,05$. Общий уровень лимфоцитов изменялся незначительно (см. таблицу 33). Через 10–14 дней, на фоне успешно проводимой антибактериальной терапии и положительной динамике клинически, была зафиксирована нормализация уровня CD3- и CD4-, снижение относительного содержания CD8- лимфоцитов, повышение уровня CD20- ($30,67 \pm 0,71$), CD56-, CD16-лимфоцитов ($30,36 \pm 0,93$) (см. рисунок 16).

Средние показатели лейкоцитарного индекса интоксикации по формуле Кальф-Калифа Я. Я. (ЛИИ) и Рейса Б. А. (ЛИИр) $4,2 \pm 3,6$ и $1,67 \pm 1,1$ свидетельствуют о раннем развитии у больных ИКБ острого эндотоксикоза. Средняя величина лейкоцитарного индекса (ЛИ) в 1,7 раза превышала нормальные значения и составила $0,71 \pm 0,6$ (против $0,41 \pm 0,03$), что отражает

преобладание взаимоотношения клеточного и гуморального звена иммунной системы. Исследование индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов (ИСЛЭ) у пациентов с острыми ИКБ выявило двукратное превышение нормы в дебюте заболевания ($20,8 \pm 15,2$, против $8,73 \pm 1,26$), что отражает преобладание процессов гиперчувствительности немедленного типа над реакцией замедленного типа на 1–3 день болезни.

Достоверной зависимости между высотой ЛИИ и ЛИИр, ЛИ и ИСЛЭ и возрастом, длительностью инкубационного периода, максимальной температурой, длительностью лихорадки и величиной эритемы в сантиметрах не выявлено

6.3 Катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими острую боррелиозную инфекцию

Пятой задачей исследования явилось изучение частоты встречаемости и характера последствий острых ИКБ у детей, для чего было проведено катамнестическое обследование и анализ амбулаторных карт, что удалось провести у 40 из 99 пациентов (40,1 %), ранее перенесших ИКБ.

У 12,5 % детей после перенесенного ИКБ в течение первых шести месяцев после перенесенных острых форм ИКБ отмечались жалобы на боли в суставах (коленных, реже локтевых) умеренной выраженности. Для расшифровки артропатии было проведено дополнительное обследование суставов методом УЗИ и биохимическое исследование крови. Через 18 месяцев обследование реконвалесцентов не выявило жалоб артралгического характера у детей (см. таблицу 36). Таким образом, при катамнестическом обследовании, не выявлено данных за формирование специфических суставных поражений боррелиозного характера у детей, перенесших острые ИКБ и получивших антибактериальную терапию.

При исследовании сердечнососудистой системы на ЭКГ у 15 % реконвалесцентов отмечались незначительные преходящие изменения в виде нарушения внутрижелудочковой проводимости и синдрома ранней

реполяризации желудочков, при этом никаких жалоб кардиального характера дети не предъявляли. Повышения кардиоселективных ферментов сыворотки крови (лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, аспартатаминотрансфераза) и нарушения функций миокарда при исследовании методом ЭХО-кардиоскопии у этой группы больных не выявлено. Таким образом, при проведении катamnестического исследования не выявлено проявлений кардита после перенесенного ИКБ у детей (см. таблицу 37).

При обследовании реконвалесцентов методом ИФА через 6 месяцев после перенесенных ИКБ не выявлено длительной персистенции антител классов Ig M к боррелиозному антигену и течения активного инфекционного процесса, что свидетельствует о благоприятном исходе заболевания (см. таблицу 38). Антитела класса Ig G к боррелиозному антигену через 6 месяцев после острых форм ИКБ сохранялись у 25,6 % обследованных детей, что также косвенно свидетельствует о полной элиминации боррелий у большинства детей, перенесших ИКБ (см. рисунок 19).

ВЫВОДЫ

1. В структуре иксодовых клещевых боррелиозов у детей на территории Новосибирской области преобладала острая эритемная форма (83,3 %), средней степени тяжести с благоприятным циклическим течением и с полным выздоровлением на фоне антибактериальной терапии. Наибольшая средняя продолжительность лихорадочного периода ($10,2 \pm 0,74$) дней) и максимальные размеры клещевой эритемы ($7,1 \pm 0,69$) см) выявлены у детей в возрасте от 8 до 12 лет.

2. Антитела класса Ig M к боррелиям достоверно чаще обнаруживались на 3 неделе, а антитела класса Ig G к боррелиям – на 6 неделе от начала заболевания. Более выраженный гуморальный иммунный ответ выявлен в возрастной группе от 14 до 16 лет, а менее выраженный – у детей от 1 до 3 лет.

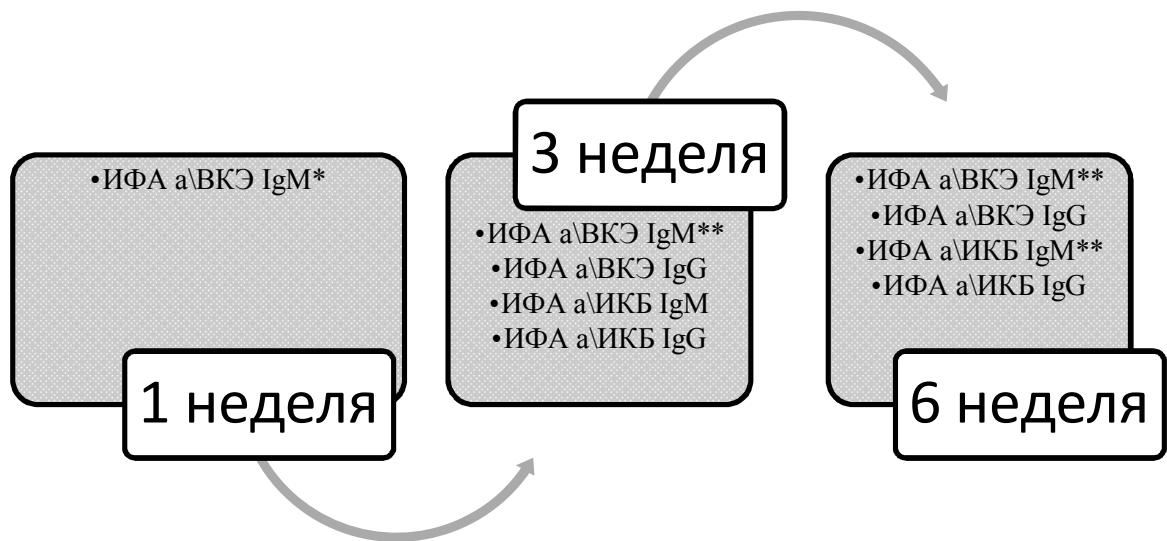
3. Реакция иммуноферментного анализа оказалась высокоинформативна для подтверждения диагноза острых иксодовых клещевых боррелиозов – 87,8 % у больных эритемными формами. С целью верификации диагноза дополнительное серологическое обследование целесообразно проводить в сроки после 6 недели от начала заболевания.

4. В начале заболевания (1–3 дни болезни) у детей с эритемной формой иксодовых клещевых боррелиозов отмечались транзиторные реактивные изменения иммунной системы со снижением относительного содержания CD3- ($38,25 \pm 1,08$) и CD4- ($26,9 \pm 0,94$), CD20-лимфоцитов ($10,93 \pm 0,68$).

5. У детей, перенесших острые иксодовые клещевые боррелиозы, в процессе катамнестического наблюдения не выявлено формирования хронической формы заболевания и специфического боррелиозного поражения сердца, суставов и центральной нервной системы. При обследовании методом ИФА через 6 месяцев после перенесенных острых форм не установлено персистенции антител классов Ig M; антитела класса Ig G к боррелиозному антигену сохранялись у 25,6 % обследованных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуются обследовать больных с укусом клеща в анамнезе на 3 неделе заболевания (для более вероятного обнаружения антител класса Ig M) и 6 неделе заболевания (для более вероятного обнаружения антител класса Ig G). Объем и сроки серологического обследования представлены в алгоритме на рисунке 21.



* При наличии повышения температуры и подозрения на клещевой энцефалит.

** При необходимости повторного исследования или динамической оценки.

Рисунок 21 – Алгоритм серологического обследования после присасывания клеща

2. У пациентов с присасыванием клеща в анамнезе, при наличии клинических проявлений, независимо от изменений на коже, на первом этапе следует проводить серологическое обследование на ИКБ с использованием реакции ИФА. При получении сомнительных результатов в реакции ИФА, следует провести дополнительное исследование методом иммунного блоттинга на втором этапе, что позволяет повысить диагностическую ценность исследования и верифицировать диагноз (см. рисунок 20).

3. Для исключения развития хронических форм у детей, перенесших ИКБ, при наличии соответствующих жалоб, рекомендуется проводить диспансерное

наблюдение, включающее объективное обследование, исследование гемограммы и биохимической активности воспалительных маркеров и кардиоселективных ферментов сыворотки крови, инструментального обследования (ЭХО-кардиоскопия, ультразвуковое исследование суставов), продолжительностью не менее 18 месяцев, с исследованием специфических антител IgM и IgG через 6 и 18 месяцев после острой инфекции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АБТ	– Антибактериальная терапия
ДНК	– Дезоксирибонуклеиновая кислота
ИКБ	– Иксодовые клещевые боррелиозы
ИФА	– Иммуноферментный анализ
КЭ	– Клещевой энцефалит
ЛПУ	– Лечебно-профилактическое учреждение
МЭ	– Мигрирующая эритема
НСО	– Новосибирская область
ПЦР	– Полимеразная цепная реакция
РНИФ	– Реакция непрямой иммунофлюоресценции
РФ	– Российская Федерация
СОЭ	– Скорость оседания эритроцитов
США	– Соединенные Штаты Америки
ЭКГ	– Электрокардиография
IFN	– интерферон
Ig A, E, M, G	– иммуноглобулины A, E, M, G
IL	– интерлейкин
MIC	– Minimum inhibitory concentration
NK	– натуральные киллеры
Osp A, B, C, D, E, F	– Outer surface protein A, B, C, D, E, F

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананьева, Л. П. Иксодовые клещевые боррелиозы (Лаймская болезнь). Экология, клиническая картина и этиология / Л. П. Ананьева // Терапевтический архив. – 2000. – № 5. – С. 72–78.
2. Ананьева, Л. П. Клиническая характеристика суставного синдрома при иксодовых клещевых боррелиозах / Л. П. Ананьева, В. А. Насонова // Клещевые боррелиозы : материалы науч.-практ. конф. – Ижевск, 2002. – С. 49–52.
3. Ананьева, Л. П. Лайм-боррелиоз, или иксодовые клещевые боррелиозы. Ч. 1: этиология, клиника, диагностика / Л. П. Ананьева // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – том 4 (№ 2). – С. 42–45.
4. Арумова, Е. А. Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) в России / Е. А. Арумова, Т. В. Воронцова // Дезинфекционное дело. – 2000. – № 2. – С. 5–7.
5. Бабкин, А. В. Клинико-иммунологическая характеристика поздних кожных проявлений иксодовых клещевых боррелиозов в Северо-Западном регионе России. : автореф. дис. ... канд. мед. наук. : 14.00.11 / Бабкин Андрей Валериевич ; Военно-мед. акад. – СПб., 1998. – 24 с.
6. Беляева, Л. М. Болезни суставов у детей и подростков учебно-методическое пособие / Л. М. Беляева. – Минск : БелМАПО, 2006. – 70с.
7. Болезнь Лайма : методические рекомендации для студентов и врачей / под ред. Н. Д. Ющука [и др.]. – М., 1993. – 16 с.
8. Боррелиоз системный клещевой (Болезнь Лайма) : методическое руководство для студентов и врачей / А. В. Лепехин [и др.]. – Томск : СГМУ, 1998. – 32 с.
9. Варианты иммунного ответа при иксодовом клещевом боррелиозе у детей / Г. Ф. Железникова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2003. – № 4. – С. 18–26.
10. Васильева, Ю. П. Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13, 14.00.10 / Васильева Юлия Петровна ; НИИ детск. инф. – СПб., 2003. – 19 с.

11. Воробьева, Н. Н. Иксодовые клещевые боррелиозы / Н. Н. Воробьева // Рос. мед. журн. – 2000. – № 6. – С. 33–39.
12. Воробьева, Н. Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Н. Н. Воробьева. – Пермь, 1998. – 136 с.
13. Воробьева, Н. Н. Клинические варианты иксодовых клещевых боррелиозов в остром периоде заболевания / Н. Н. Воробьева, О. Н. Сумливая // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 2003. – № 4. – С. 3–7.
14. Горелова, Н. Б. Основные итоги изучения природной очаговости иксодовых клещевых боррелиозов в России / Н. Б. Горелова, Э. И. Коренберг, Ю. В. Ковалевский // Клещевые боррелиозы : материалы науч.-практ. конф. – Ижевск, 2002. – С. 105–108.
15. Деконенко, Е. П. Полиморфизм клинических проявлений при Лайм-боррелиозе / Е. П. Деконенко, Г. К. Уманский, Л. В. Куприянова // Клинич. медицина – 1991. – Т. 69 (№ 4). – С. 68–73.
16. Дифференциальная экспресс – диагностика и экстренная специфическая профилактика трансмиссивных клещевых инфекций в городе Иркутске / И. В. Козлова [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Прилож. 1. – С. 154–160.
17. Егорова, Т. В. Опыт изучения боррелиоза Лайма у детей / Т. В. Егорова, В. И. Дроздов // Природноочаговые инфекции в России: современная эпидемиология, диагностика, тактика защиты населения. – Омск, 1998. – С. 84–85.
18. Иванова, Г. П. Разработка клинико-лабораторной диагностики и лечения иксодового клещевого боррелиоза у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.10 / Иванова Галина Петровна ; НИИ дет. инф. – СПб., 1998. – 22 с.
19. Иксодовые клещевые боррелиозы (этиология, эпидемиология, патогенез, клинические проявления, диагностика, лечение, профилактика) : учебно-методич. пособие для врачей, ординаторов, интернов и студентов / Л. В. Лукашова [и др.] – Томск : ТГУ, 2004. – 76 с.
20. Иксодовые клещевые боррелиозы / Л. В. Лукашова [и др.] //

Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 1. – С. 59–66.

21. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых : методические рекомендации для врачей/ под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб, 2010. –50 с.

22. Иммунологический гуморальный ответ у больных Лаймской болезнью / И. А. Скрипникова [и др.] //Терапевтический архив. – 1995. – № 11. – С. 53–57.

23. Иммунопатогенетические аспекты развития поражений нервной системы при клещевых инфекциях у детей / Т. В. Попонникова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т. 6 – № 4. – С. 54–58.

24. Инфекционные болезни у детей : руководство для врачей /под ред. В. В. Ивановой. – М. : МИА, 2009. – С. 233–241.

25. Клиника острого периода клещевого боррелиоза Лайма / В. Д. Мебель [и др.] // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1998. – № 3. – С. 30–33.

26. Клиническая характеристика и факторы риска поражения печени при Лайм-боррелиозе / Е. Н. Бессонова [и др.] // Клиническая медицина . – 2000. – № 4. – С. 36–40.

27. Козлов, С. С. Лайм-боррелиоз в Северо-Западном регионе России : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.10, 03.00.19 / Козлов Сергей Сергеевич ; Воен.-мед. акад. – СПб., 1999. – 32 с.

28. Коренберг, Э. И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами / Э. И. Коренберг // Вестник. РАМН. – 2001. – № 11. – С. 41–45.

29. Коренберг, Э. И. Иксодовые клещевые боррелиозы: основные итоги изучения и профилактики в России / Э. И. Коренберг // Клещевые боррелиозы : материалы науч.-практ. конф. – Ижевск, 2002. – С. 165–172.

30. Коренберг, Э. И. Инфекции группы Лайм боррелиоза – иксодовые клещевые боррелиозы в России / Э. И. Коренберг // Мед. паразитология и паразитарные болезни. – 1996. – № 3. – С. 14–18.

31. Коренберг, Э. И. Инфекции группы Лайм-боррелиоза – иксодовые клещевые боррелиозы в России / Э. И. Коренберг // Мед. паразитология и

паразитар. болезни. – 1996. – № 3. – С. 14–18.

32. Коренберг, Э. И. Комплексный подход к изучению и профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами / Э. И. Коренберг // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003. – № 2. – С. 32–36.

33. Лепехин, А. В. Методические указания по лечению иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита у взрослых / А. В. Лепехин, Л. В. Лукашова, Н. Г. Жукова. – Томск : СГМУ, 2000. – 121 с.

34. Лобзин, Ю. В. Диспансерное наблюдение за перенесшими болезнь Лайма / Ю. В. Лобзин, В. Ф. Крумгольц, В. С. Антонов // Воен.-мед. журн. – 2000. – Т. 321. – № 7. – С. 50–52.

35. Лобзин, Ю. В. Иксодовые клещевые боррелиозы в Северо-Западном регионе России / Ю. В. Лобзин, А. Н. Усков // Медицинский академический журнал. – 2002. – Т. 2. – № 3 – С. 104–114.

36. Лобзин, Ю. В. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы) / Ю. В. Лобзин, А. Н. Усков, С. С. Козлов. – СПб. : Фолиант, 2000. – 160 с.

37. Мазинг, Ю. А. Нейтрофильные гранулоциты и система защиты организма / Ю. А. Мазинг // Архив патологии. – 1991. – № 9. – С. 70–73.

38. Макаренко, Л. А. Состояние иммунной системы при болезни Лайма / Л. А. Макаренко, М. И. Кудрина, И. Н. Побединская // Рос. журн. кожных и венерич. болезней. – 2002. – № 3. – С. 9–11.

39. Малов, В. А. Иксодовые клещевые боррелиозы (Лайм-боррелиоз) / В. А. Малов, А. Н. Горобченко // Лечащий врач. – 2004. – № 6. – С. 48–51.

40. Манзенюк, И. Н. Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма) / И. Н. Манзенюк, О. Ю. Манзенюк. – Кольцово, 2005. – 85 с.

41. Марьина, Н. М. Возможности ранней лабораторной диагностики клещевых нейроинфекций: клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза / Н. М. Марьина, С. А. Шетекаури, И. А. Ольховский // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – Прилож. 1. – С. 55–57.

42. Маянский, А. Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А. Н. Маянский, Д. Н. Маянский – Новосибирск, 1989. – 344 с.

43. Маянский, Д. Н. Лекции по клинической патологии / Д. Н. Маянский, И. Г. Урсов. – Новосибирск, 1997. – 249 с.
44. Механизмы регуляции воспаления и иммунитета в патогенезе болезни Лайма / Е. С. Федотов [и др.] // Клиническая медицина. – 1999. – № 6. – С. 14–20.
45. Неврологические аспекты клещевого боррелиоза / Ю. В. Лобзин [и др.] // Неврол. журн. – 1996. – № 3. – С. 49–52.
46. Новые данные о выявлении эрлихий и анаплазм в иксодовых клещах в России и Казахстане / С. Н. Шпынов [и др.] // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 2004. – № 2. – С. 10–13.
47. Носик, Н. Н. Цитокины при вирусных инфекциях / Н. Н. Носик // Вопр. вирусол. – 2000. – № 1. – С. 4–10.
48. Оберт, А. С. Иксодовые клещевые боррелиозы: нозогеографические и медико-экологические аспекты / А. С. Оберт, В. Н. Дроздов, С. А. Рудакова. – Новосибирск : Наука, 2001. – 110 с.
49. Онищенко, Г. Г. Распространение вирусных природно-очаговых инфекций в Российской Федерации и меры по их профилактике./ Г. Г. Онищенко // Эпидемиология и инфекц. болезни – 2000. – № 4 – С. 4–8.
50. Получение рекомбинантных белков OspC и фрагмента FlaB (f –FlaB) Западно-Сибирских изолятов *Borrelia garii* NT29 и исследование их иммунохимических свойств / В. С. Караваев [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2008. – № 1. – С. 18.
51. Попонникова, Т. В. Современные особенности клещевых микст-инфекций у детей/ Т. В. Попонникова, О. С. Пиневич // Сибирский консилиум. – 2006. – С. 69–72.
52. Руководство по инфекционным болезням / под ред. проф. Ю. В. Лобзина. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб. : «Издательство Фолиант», 2003. – 1040 с.
53. Симакова, А. И. Оценка уровня TNF-а у больных с разными формами иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае / А. И. Симакова, Н. В. Мандракова, Е. В. Маркелова // Медицинская иммунология. – 2003. – Т. 5 –

№ 3–4. – С. 322.

54. Скрипченко, Н. В. Клещевые инфекции у детей : руководство для врачей / Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова. – М. : Медицина, 2008. – 424 с.

55. Скрипченко, Н. В. Клинико-лучевые аспекты лейкоэнцефалитов у детей / Н. В. Скрипченко, Г. П. Иванова, Т. Н. Трофимова // Нейроиммунология. – 2008. – Т 6. – № 1–2. – С. 27–35.

56. Современные представления о диагностике клещевых инфекций / А. Н. Усков [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 7. – С. 148–152.

57. Стандарты диагностики и лечения больных клещевым энцефалитом и иксодовыми клещевыми боррелиозами / Н. Н. Воробьева [и др.] // Рос. мед. журн. – 2000. – № 4 – С. 22–24.

58. Усков, А. Н. Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Северо-Западном регионе России (клиника, диагностика, лечение) : автореф. дис. ... докт. мед. наук. : 14.00.10 / Усков Александр Николаевич ; Воен.-мед. акад. им. С. М. Кирова. – СПб., 2003 – 44 с.

59. Учайкин, В. Ф. Руководство по инфекционным болезням у детей / В. Ф. Учайкин. – М. : «ГЭОТАР МЕДИЦИНА», 2002. – 800 с.

60. Характеристика возбудителей иксодовых клещевых боррелиозов и клещевого энцефалита Западной Сибири. / А. К. Добротворский [и др.] // Клещевые боррелиозы : материалы науч.-практ. конф. – Ижевск, 2002. – С. 128–131.

61. Характеристика кардиальных проявлений раннего периода клиники Лайм-боррелиоза / А. Л. Бондаренко [и др.] // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 2003. – № 3. – С. 47–50.

62. Черешнев, В. А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3 – № 3. – С. 361–368.

63. Энцефалиты, вызванные вирусом клещевого энцефалита и боррелиями, у детей / Н. В. Скрипченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – № 3. – С. 36–41.

64. A new *Borrelia* species defined by multilocus sequence analysis of

housekeeping gene / G. Margos [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* – 2009. – № 75 (16). – P. 5410–6.

65. Aberer, E. Lyme borreliosis – an update / E. Aberer // *J Dtsch Dermatol Ges.* – 2007. – № 5(5). – P. 406–414.

66. Agüero-Rosenfeld, M. E. Diagnosis of Lyme borreliosis / M. E. Agüero-Rosenfeld, G. Wang, I. Schwartz // *Clin Microbiol Rev.* – 2005. – № 18 (3). – P. 484–509.

67. American Lyme Disease Foundation (ALDF). How to remove a tick. Lyme (CT) : ALDF. [Accessed 29 Jun 2011]. Available from: <http://www.aldf.com/lyme.shtml>(25.05.2013).

68. An immune evasion mechanism for spirochetal persistence in Lyme Borreliosis / F. T. Liang [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2002. – № 195. – P. 415–422.

69. Antibiotic treatment duration and long –term outcomes of patients with early lyme disease from a Lyme disease –hyperendemic area / T. J. Kowalski [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2010. – № 50 (4). – P. 512–20.

70. Asbrink, E. Comments on the course and classification of Lyme borreliosis / E. Asbrink, A. Hovmark // *Scand. J. Infect. Dis.* – 1991. – V. 77. – P. 41–43.

71. Assortative pairing in *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae), the European vector of Lyme borreliosis / F. Kempf [et al.] // *J Med Entomol.* – 2009. – № 46 (3). – P. 471–4.

72. Baker, P. J. Chronic Lyme disease: in defense of the scientific enterprise / P. J. Baker // *FASEB J.* – 2010. – № 24 (11). – P. 4175–7.

73. Barrett, A. D. T. Vaccines for biodefense and emerging and neglected Diseases / A. D. T. Barrett, L. R. Stanberry. – 1st ed. – London : Academic Press, 2009.

74. *Borrelia burgdorferi* genotype predicts the capacity for hematogenous dissemination during early Lyme disease / G. P. Wormser [et al.] // *J Infect Dis.* – 2008. – № 198 (9). – P. 1358–64.

75. Brisson, D. A modest model explains the distribution and abundance of *Borrelia burgdorferi* strains / D. Brisson, D. E. Dykhuizen // *Am J Trop Med Hyg.* – 2006. – № 74 (4). – P. 615–22.

76. Brisson, D. Conspicuous impacts of inconspicuous hosts on the Lyme disease epidemic / D. Brisson, D. E. Dykhuizen, R. S. Ostfeld // *Proc Biol Sci.* – 2008. –

№ 275 (1631). – P. 227–35.

77. Brown, S. L. Role of serology in the diagnosis of Lyme disease / S. L. Brown, S. L. Hansen, J. J. Langone // JAMA: the journal of the American Medical Association. – 1999. – Vol. 282. – № 1. – P. 62–66.

78. Brunner, J. L. Estimating reservoir competence of *Borrelia burgdorferi* hosts: prevalence and infectivity, sensitivity, and specificity / J. L. Brunner, K. LoGiudice, R. S. Ostfeld // J Med Entomol. – 2008. – № 45 (1). – P. 139–147.

79. Burgdorfer, W. Lyme disease – a tick borne spirochetosis? / W. Burgdorfer // Science. – 1982. – V. 216. – № 4. – P. 1317–1319.

80. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme disease. MMWR Morb. – Mortal Wkly Rep. – 1995. – № 44. – P. 590–1.

81. Cerar, D. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease / D. Cerar, T. Cerar, E. Ruzić-Sabljić // Am J Med. – 2010. – № 123 (1). – P. 79–86.

82. Chancellor, M. B. Urinary dysfunction in Lyme disease / M. B. Chancellor, D. E. McGinnis, P. J. Shenot // J. Urol. – 1993. – V. 149. – № 1. – P. 26–30.

83. Chemokine signatures in the skin disorders of Lyme borreliosis in Europe: predominance of CXCL9 and CXCL10 in erythema migrans and acrodermatitis and CXCL13 in lymphocytoma / R. R. Mullegger [et al.] // Infect Immun. – 2007. – № 75 (9). – P. 4621–28.

84. Chung, Y. *Borrelia burgdorferi* elicited-IL-10 suppresses the production of inflammatory mediators, phagocytosis, and expression of co-stimulatory receptors by murine macrophages and/or dendritic cells / Y. Chung, N. Zhang, R. M. Wooten // PLoS One. – 2014. – № 9 (1). – P. 1–13.

85. Clark, R. P. Prevention of Lyme disease and other tick –borne infections./ R. P. Clark, L. T. Hu // Infect Dis Clin North Am. – 2008. – № 22 (3). – P. 381–96.

86. Climate and vector-borne diseases / K. L. Gage [et al.] // Am J Prev Med. – 2008. – № 35 (5). – P. 436–50.

87. Coevolution of markers of innate and adaptive immunity in skin and

peripheral blood of patients with erythema migrans / J. C. Salazar [et al.] // J Immunol. – 2003. – № 171. – P. 2660–2670.

88. Correlation of *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalence in questing *Ixodes ricinus* ticks with specific abiotic traits in the western Palearctic / A. Estrada-Peña [et al.] // Appl Env Microbiol. – 2011. – № 77 (11). – P. 3838–45.

89. de Silva, A. M. Molecular characterization of the tick – *Borrelia* interface / A. M. de Silva, K. R. Tyson, U. Pal // Front Biosci. – 2009. – № 14. – P. 3051–63.

90. Determining the tick scutal index allows assessment of tick feeding duration and estimation of infection risk with *Borrelia burgdorferi* sensu lato in a person bitten by an *Ixodes ricinus* nymph / T. Meiners [et al.] // Int J Med Microbiol. – 2006. – № 296, Suppl 40. – P. 103–7.

91. Discriminating Lyme neuroborreliosis from other neuro-inflammatory diseases using levels of CXCL13 in cerebrospinal fluid / N. D. van Burgell [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2011. – № 49 (5). – P. 2027–30.

92. Effectiveness of personal protective measures to prevent Lyme disease / M. Vázquez [et al.] // Emerg Infect Dis. – 2008. – № 14 (2). – P. 210–6.

93. Effects of climate change on ticks and tick-borne diseases in Europe / J. S. Gray [et al.] // Interdiscip Perspect Infect Dis. – 2009. – P. 44–49.

94. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis / A. Mygland [et al.] // Eur J Neurol. – 2010. – № 17 (1). – P. 8–16.

95. Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis / H. J. Christen [et al.] // Acta Paediatr Suppl – 1993 – № 386. – P. 1–75.

96. Estrada-Peña, A. Changes in habitat suitability for the tick *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in Europe (1900–1999) / A. Estrada-Peña. – EcoHealth. – 2006. – № 3 (3). – P. 154–62.

97. Estrada-Peña, A. Diluting the dilution effect: a spatial Lyme model provides evidence for the importance of habitat fragmentation with regard to the risk of infection / A. Estrada-Peña // Geospat Health. – 2009. – № 3 (2). – P. 143–55.

98. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Factsheet

for health professionals (Lyme disease). Updated 16 June 2010. Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/tick_borne_diseases/lyme_disease/basic_facts/Pages/factsheet_health_professionals.aspx(20.02.2011)

99. European Parliament and European Council. Directive 2003/99/EC of the European Parliament and of the Council of 17 November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents, amending Council Decision 90/424/EEC and repealing Council Directive 92/117/EEC. – Official Journal of the European Union. Luxembourg : Publications Office of the European Union, 2003. – P. 325–31.

100. Faulde, M. K. Tick infestation risk and *Borrelia burgdorferi* s.l. infection-induced increase in host-finding efficacy of female *Ixodes ricinus* under natural conditions / M. K. Faulde, R. G. Robbins // *Expl Appl Acarol.* – 2008. – № 44 (2). – P. 137–45.

101. Fine-scale phylogeographic structure of *Borrelia lusitaniae* revealed by multilocus sequence typing / L. R. Vitorino [et al.] // *PLoS One.* – 2008. – № 3 (12). – P. 4002.

102. Fingerle, V. Expression of outer surface proteins A and C of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes ricinus* ticks removed from humans / V. Fingerle // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 1998. – № 17. – P. 90–94.

103. Fish, A. E. Lyme carditis / A. E. Fish, Y. B. Pride, D. S. Pinto // *Infect Dis Clin North Am.* – 2008. – № 22 (2). – P. 275–88.

104. Fitness variation of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto strains in mice / K. Hanincová [et al.] // *Appl Environ Microbiol.* – 2008. – № 74 (1). – P. 153–7.

105. Fix, A. D. Tick bites and Lyme disease in an endemic setting: problematic use of serologic testing and prophylactic antibiotic therapy / A. D. Fix, G. T. Strickland, J. Grant // *JAMA.* – 1998. – V. 279. – P. 206–210.

106. Fritz, C. L. Emerging tick-borne diseases / C. L. Fritz // *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* – 2009. – № 39 (2). – P. 265–78.

107. Fundamental processes in the evolutionary ecology of Lyme borreliosis / K. Kurtenbach [et al.] // *Nat Rev Microbiol.* – 2006. – 4 (9). – P. 660–9.

108. Gilbert, L. Altitudinal patterns of tick and host abundance: a potential role

for climate change in regulating tick-borne diseases / L. Gilbert // *Oecologia*. – 2010. – № 162 (1). – P. 217–25.

109. Goodman, J. L. Tick-borne diseases of humans / J. L. Goodman, D. T. Dennis, D. E. Sonenshine. – Washington : DCASM Press, 2005.

110. Gray, J. S. Ixodes ricinus seasonal activity: implications of global warming indicated by revisiting tick and weather data / J. S. Gray // *Int J Med Microbiol*. – 2008. – № 298 (1). – P. 19–24.

111. Halperin, J. J. Nervous system Lyme disease / J. J. Halperin // *Infect Dis Clin N Am*. – 2008. – № 22 (2). P. – 261–74.

112. Heninger, U. Facial palsy with elevated protein in otherwise normal CSF in a child with Lyme disease / U. Heninger, M. Ries, D. Harms // *Infection*. – 1991. – Vol. 19. – № 4. – P. 245–246.

113. Higher mRNA levels of chemokines and cytokines associated with macrophage activation in erythema migrans skin lesions in patients from the United States than in patients from Austria with Lyme borreliosis / K. L. Jones [et al.] // *Clin Infect. – 2008. – Dis 46. – P. 85–92.*

114. Host association of *Borrelia burgdorferi* sensu lato –the key role of host complement / K. Kurtenbach [et al.] // *Trends Microbiol*. – 2002. – № 10 (2). – P. 74–9.

115. Host migration impacts on the phylogeography of Lyme Borreliosis spirochaete species in Europe / S. A. Vollmer [et al.] // *Environ Microbiol*. – 2011. – № 13 (1). – P. 184–92.

116. Hosts as ecological traps for the vector of Lyme disease / F. Keesing [et al.] // *Proc Biol Sci*. – 2009. – № 276 (1675). – P. 3911 –9.

117. Hubálek, Z. Epidemiology of Lyme borreliosis. Curr / Z. Hubálek // *Probl Dermatol*. – 2009. – № 37. – P. 31–50.

118. Impacts of biodiversity on the emergence and transmission of infectious diseases / F. Keesing [et al.] // *Nature*. –2010. – № 468 (7324). – P. 647–52.

119. Incidence of Lyme borreliosis in the Wurzburg region of Germany / H. I. Huppertz [et al.] // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 1999. – № 18. – P. 697–703.

120. Integration of a tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu

lato into mountain ecosystems, following a shift in the altitudinal limit of distribution of their vector, *Ixodes ricinus* (Krkonoše Mountains, Czech Republic) / V. Danielová [et al.] // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2010. – № 10 (3). – P. 223–30.

121. Isolation, cultivation and identification of *Borrelia burgdorferi* genospecies from *Ixodes ricinus* ticks from the city of Brno, Czech Republic / K. Pejchalová [et al.] // Ann Agric Environ Med. – 2007. – № 14 (1). – P. 75–9.

122. Jaenson, T. G. Geographical distribution, host associations, and vector roles of ticks (Acari: Ixodidae, Argasidae) in Sweden / T. G. Jaenson // Journal of Medical Entomology. – 1994. – V. 31. – P. 240–256.

123. Knowledge, attitudes, and behaviors regarding Lyme disease prevention among Connecticut residents, 1999–2004 / L. H. Gould [et al.] // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2008. – № 8 (6). – P. 769–76.

124. LaRocca, T. The important and diverse roles of antibodies in the host response to *Borrelia* infections/ T. LaRocca, J. Benach // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2008. – Vol. 319. – P. 63–103.

125. Lindgren, E. Impact of climatic change on the northern latitude limit and population density of disease-transmitting European tick *Ixodes ricinus*/ E. Lindgren, L. Tälleklint, T. Polfeldt // Env Health Perspect. – 2000. – V. 108. – P. 119–123.

126. Lindgren, E. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. / E. Lindgren, T. G. Jaenson – Copenhagen : World Health Organization Regional Office for Europe, 2006.

127. Localized deer absence leads to tick amplification / S. E. Perkins [et al.] // Ecology. – 2006. – № 87 (8). – P. 1981–6.

128. Lyme borreliosis incidence in two French departments: correlation with infection of *Ixodes ricinus* ticks by *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Vector Borne Zoonotic Dis. / J. Beytout [et al.] – 2007. – № 7 (4). – P. 507–17.

129. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe / G. Stanek [et al.] // Clin Microbiol Infect. – 2011. – № 17 (1). – P. 69–79.

130. Lyme borreliosis: research gaps and research approaches. Results from an interdisciplinary expert meeting at the Robert Koch Institute / G. Poggensee [et al.] //

Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. – 2008. – № 51 (11). P. 1329–39.

131. Lyme disease associated with unilateral interstitial keratitis / M. J. Miyashiro [et al.] // *Cornea*. – 1999. – V. 18. – № 1. – P. 115–116.

132. Marques, A. Chronic Lyme disease: a review / A. Marques // *Infect Dis Clin North Am*. – 2008. – № 22 (2). – P. 341–60.

133. Nau, R. Lyme disease – current state of knowledge / R. Nau, H. J. Christen, H. Eiffert // *Dtsch Arztebl Int*. – 2009. – № 106 (5). – P. 72–81.

134. Neuroborreliosis (Guidelines of german neurologicsociety Leitlinie der Deutschen Gesellschaft for Neurologie). In Diener HC et al. (eds.): Guidelines of diagnostics and therapy in neurology Leitlinien for Diagnostik und Therapie in der Neurologie / R. Kaiser [et al.] – Stuttgart, 2005.

135. Ogden, N. H. Biodiversity and Lyme disease: dilution or amplification / N. H. Ogden, J. I. Tsao // *Epidemics*. – 2009. – № 1 (3). – P. 196–206.

136. Ogrinc, K. Clinical assessment of patients with suspected Lyme borreliosis. / K. Ogrinc, E. Ružić-Sabljić, F. Strle // *Int J Med Microbiol*. – 2008. – № 298 (Suppl. 1). – P. 356–60.

137. Ostfeld, R. S. Biodiversity loss and the rise of zoonotic pathogens / R. S. Ostfeld // *Clin Microbiol Infect*. – 2009. – № 15. – Suppl 1. – P. 40–3.

138. Paparone, P. W. Neuropsychiatric manifestations of Lyme disease / P. W. Paparone // *J. Am. Osteopath. Assoc*. – 1998. – V. 98. – № 7. – P. 373–378.

139. Phagocytic cell responses to in vivo and in vitro exposure to the Lyme disease spirochete / J. L. Benach [et al.] // *Yale J. Biol. Med*. – 1984. – № 5. – P. 599–605.

140. Pitches, D. W. Removal of ticks: a review of the literature / D. W. Pitches // *Euro Surveill*. – 2006. – № 11 (33). – P. 302–7.

141. Randolph, S. E. Tick-borne disease systems emerge from the shadows: the beauty lies in molecular detail, the message in epidemiology / S. E. Randolph // *Parasitology*. – 2009. – № 136 (12). – P. 1403–13.

142. Randolph, S. E. Dynamics of tick –borne disease systems: minor role of recent climate change / S. E. Randolph // *Rev Sci Tech*. – 2008. – № 27 (2). – P. 367–81.

143. Rauter, C. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genospecies in *Ixodes ricinus* ticks in Europe: a metaanalysis / C. Rauter, T. Hartung // *Appl Environ Microbiol.* – 2005. – № 71 (11). – P. 7203–16.
144. Risk indicators for the tick *Ixodes ricinus* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Sweden / T. G. Jaenson [et al.] // *Med Vet Entomol.* – 2000. – № 23 (3). – P. 226–37.
145. Rosa, P. A. Microbiology of *Borrelia burgdorferi* / P. A. Rosa // *Sem. Neurol.* – 1997. – V. 17. – P. 5–10.
146. Samuels, D. S. Who is the BosR around here anyway / D. S. Samuels, J. D. Radolf // *Mol Microbiol.* – 2009. – № 74 (6). – P. 1295–9.
147. Satz, N. Klinik der Lyme-Borreliose / Satz N. – Verlag Hans Huber, Bern, 2002.
148. Schwarz, A. Analysis of the distribution of the tick *Ixodes ricinus* L. (Acari: Ixodidae) in a nature reserve of western Germany using Geographic Information Systems / A. Schwarz, W. A. Maier, T. Kistemann // *Int J Hyg Environ Health.* – 2009. – № 212 (1). – P. 87–96.
149. Selected aspects of immunopathogenesis in Lyme disease / J. M. Zajkowska [et al.] // *Pol. Merkuriusz. Lek.* – 2000. – V. 9. – № 50. – P. 579–583.
150. Semenza, J. C. Climate change and infectious diseases in Europe / J. C. Semenza, B. Menne // *Lancet Infect Dis.* – 2009. – № 9 (6). – P. 65–75.
151. Serum inflammatory mediators as markers of human lyme disease activity / M. J. Soloski [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – № 9 (4). – P. 932–43.
152. Shapiro, E. D. Lyme Disease / E. D. Shapiro, M. A. Gerber // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – V. 31. – P. 533–542.
153. Shin, J. J. High levels of inflammatory chemokines and cytokines in joint fluid and synovial tissue throughout the course of antibiotic-refractory lyme arthritis / J. J. Shin, L. J. Glickstein, A. C. Steere // *Arthritis Rheum.* – 2008. – № 56. – P. 1325–1335.
154. Sigal, L. H. Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis / L. H. Sigal // *Annu. Rev. Immuno.* – 1997. – № 15. – P. 63–69.
155. Smith, R. Editorial team. Lyme borreliosis: Europe –wide coordinated

surveillance and action needed / R. Smith, J. Takikinen // Euro Surveill. Available from: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=2977>(21.07.2014).

156. Stanek, G. Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management / G. Stanek, F. Strle // Curr Opin Infect Dis. – 2009. – № 22 (5). – P. 450–454.

157. Stanek, G. The expanding Lyme Borrelia complex-clinical significance of genomic species / G. Stanek, M. Reiter // Clin Microbiol Infect. – 2011. – № 17 (4). – P. 487–93.

158. Steere, A. C. Association of chronic Lyme arthritis with HLA DPv4 and HLA DR2 alleles / A. C. Steere, E. Dwyer, R. Winchester // New England Journal of Medicine – 1990. – № 323. – P. 219–223.

159. Steere, A. C. Lyme disease / A. C. Steere // The New England Journal of Medicine. – 2001. – V. 345. – P. 115–125.

160. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis and babesiosis: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America / G. P. Wormser [et al.] // IDSA Giudelines. – 2006. – № 43. – P. 1089–134.

161. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America / G. P. Wormser [et al.] // Clin Infect Dis. – 2006. – № 43 (9). – P. 1089–134.

162. The propensity of different Borrelia burgdorferi sensu stricto genotypes to cause disseminated infections in humans / D. E. Dykhuizen [et al.] // Am J Trop Med Hyg. – 2008. – № 78 (5). – P. 806–10.

163. Tsao, J. I. Reviewing molecular adaptations of Lyme borreliosis spirochetes in the context of reproductive fitness in natural transmission cycles / J. I. Tsao // Vet Res. – 2009. – № 40 (2). – P. 36.

164. Validation of cultivation and PCR methods for diagnosis of Lyme neuroborreliosis / T. Cerar [et al.] // J Clin Microbiol. – 2008. – № 46 (10). – P. 3375–9.

165. Vertical distribution of the tick Ixodes ricinus and tick –borne pathogens in

the northern Moravian mountains correlated with climate warming (Jeseníky Mts., Czech Republic) / M. Daniel [et al.] // *Cent Eur J Public Health*. – 2009. – № 17 (3). – P. 139–45.

166. Vorou, R. M. Emerging zoonoses and vector-borne infections affecting humans in Europe / R. M. Vorou, V. G. Papavassiliou, S. Tsiodras // *Epidemiol Infect.* – 2007. – 135 (8). – P. 1231–47.

167. Wide distribution of a high –virulence *Borrelia burgdorferi* clone in Europe and / W. Qiu [et al.] // *North America. Emerging Infect Dis.* – 2008. – № 14 (7). – P. 1097–104.

168. Wilske, B Microbiological and serological diagnosis of Lyme borreliosis / B. Wilske, V. Fingerle, U. Schulte-Spechtel // *FEMS Immunol Med Microbiol.* – 2007. – № 49 (1). – P. 13–21.

169. Wormser, G. P. Hematogenous dissemination in early Lyme disease / G. P. Wormser // *Wien KlinWochenschr.* – 2006. – № 118 (21–22). – P. 634–7.

170. Wormser, G. P. Treatment of infection caused by *Borrelia burgdorferi* sensu lato / G. P. Wormser, S. O’Connell // *Expert Rev Anti Infect Ther.* – 2011. – № 9 (2). – P. 245–60.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

- 1 Рисунок 1 – Распределение субъектов Российской Федерации по уровню заболеваемости иксодовыми клещевыми боррелиозами (по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014 г.)..... С. 22
- 2 Рисунок 2 – Зараженность клещей возбудителями трансмиссивных инфекций..... С. 23
- 3 Рисунок 3 – Заболеваемость иксодовыми клещевыми боррелиозами и клещевым энцефалитом в России (в том числе Новосибирской области) и за рубежом (США, Германия)..... С. 24
- 4 Рисунок 4 – Показатель заболеваемости ИКБ за период с 1995–2014 гг..... С. 63
- 5 Рисунок 4 – Сравнение заболеваемости клещевыми боррелиозами у детей до 14 лет в Российской Федерации и на территории Новосибирской области (2006–2014 гг.)..... С. 64
- 6 Рисунок 6 – Зараженность клещей на территории Новосибирской области (исследование методом ПЦР) за 2009–2014 гг. (%)..... С. 66
- 7 Рисунок 7 – Распределение больных по возрастным группам, %..... С. 69
- 8 Рисунок 8 – Распределение больных по полу в возрастных группах... С. 69
- 9 Рисунок 9 – Распределение больных по месяцам поступления..... С. 71
- 10 Рисунок 10 – Частота укусов клещей по месяцам..... С. 72
- 11 Рисунок 11 – Распределение укусов детей клещами по районам г. Новосибирска..... С. 73
- 12 Рисунок 12 – Распределение укусов детей клещами по районам Новосибирской области..... С. 74
- 13 Рисунок 13 – Введение противоклещевого иммуноглобулина..... С. 76
- 14 Рисунок 14 – Дебютные симптомы заболевания при ИКБ у детей..... С. 82
- 15 Рисунок 15 – Изменение высоты средней оптической плотности сыворотки при положительных результатах (антитела класса Ig M) в

	зависимости от сроков заболевания у больных ИКБ.....	С. 96
16	Рисунок 16 – Иммунологический профиль у детей с иксодовыми клещевыми боррелиозами.....	С. 101
17	Рисунок 17 – Сроки клинических проявлений и выработки антительного ответа в зависимости от длительности заболевания после укуса клеща.....	С. 102
18	Рисунок 18 – Антибактериальная терапия у детей, перенесших ИКБ (группа 2, n = 99).....	С. 104
19	Рисунок 19 – Динамика показателей антител классов Ig M и Ig G к боррелиям в реакции ИФА (в %) в дебюте заболевания и через 6 месяцев.....	С. 111
20	Рисунок 20 – Схема двухшаговой серологической диагностики иксодовых клещевых боррелиозов.....	С. 112
21	Рисунок 21 – Алгоритм серологического обследования после присасывания клеща.....	С. 122
22	Таблица 1 – Зарегистрированные или предполагаемые случаи заболеваемости ИКБ по Европейским странам.....	С. 18
23	Таблица 2 – Заболеваемость иксодовыми клещевыми боррелиозами в Российской Федерации за период с 2006 по 2014 гг.....	С. 21
24	Таблица 3 – Выбор препарата, режим дозирования и длительность курса АБТ при различных формах ИКБ (по рекомендации EUCALB, 2014).....	С. 46
25	Таблица 4 – Структура обследованных детей по этиологии и клиническим формам.....	С. 52
26	Таблица 5 – Распределение детей по возрасту и полу.....	С. 53
27	Таблица 6 – Протокол обследования пациентов с ИКБ.....	С. 54
28	Таблица 7 – Число укусов клещей и заболеваемость клещевыми боррелиозами на территории Новосибирской области.....	С. 62
29	Таблица 8 – Удельный вес больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ на примере г. Новосибирска и районов области (по	

	данным карт эпидрасследования).....	С. 64
30	Таблица 9 – Видовой состав клещей на территории Новосибирской области в 2012–2013 гг. (%).....	С. 65
31	Таблица 10 – Динамика количества укусов клещей, инфицированности их боррелиями и регистрации клинических форм ИКБ в Новосибирской области с 2009 по 2014 гг.....	С. 67
32	Таблица 11 – Распределение больных по месяцам поступления (госпитализации).....	С. 70
33	Таблица 12 – Распределение больных по времени укусов клещей.....	С. 71
34	Таблица 13 – Локализация укусов клещей в зависимости от возраста детей (частота, %).....	С. 74
35	Таблица 14 – Локализация укусов клещей в зависимости от возраста детей.....	С. 75
36	Таблица 15 – Распределение больных по периоду времени, прошедшего с момента укуса клеща до момента пассивной иммунизации.....	С. 76
37	Таблица 16 – Диагнозы направления в стационар больных с ИКБ.....	С. 77
38	Таблица 17 – Сопутствующая и фоновая патология у детей с ИКБ....	С. 78
39	Таблица 18 – Клинические проявления раннего периода ИКБ (группа 2, n = 99).....	С. 80
40	Таблица 19 – Взаимосвязь продолжительности лихорадки (в днях) с возрастом больных ИКБ (группа 2, n = 99).....	С. 80
41	Таблица 20 – Сроки возникновения и длительность сохранения эритемы (в днях) в зависимости от степени тяжести ($M \pm m$) у больных ИКБ (группа 2, n = 99).....	С. 83
42	Таблица 21 – Сравнение средних показателей по продолжительности инкубационного периода, длительности лихорадки и величине эритемы среди детей до 3 лет и старше 3 лет (группа 2, n = 99).....	С. 84
43	Таблица 22 – Характеристика интоксикационного синдрома в	

	зависимости от степени тяжести при ИКБ у детей (группа 2, n = 99)..	С. 85
44	Таблица 23 – Сравнительные показатели начала и длительности заболевания (в днях) в группах детей с диагнозами ИКБ (группа 2, n = 99) и КЭ (группа 3, n = 17).....	С. 86
45	Таблица 24 – Характеристика интоксикационного синдрома у детей с ИКБ и микст-инфекцией (ИКБ + КЭ).....	С. 87
46	Таблица 25 – Показатели общего анализа крови у здоровых детей и детей, больных ИКБ.....	С. 89
47	Таблица 26 – Оценка зависимости между высотой лейкоцитарных индексов и клиническими признаками заболевания у больных ИКБ	С. 90
48	Таблица 27 – Информативность реакции ИФА (антитела классов Ig М и Ig G к боррелиям) при ИКБ (группа 2, n = 99).....	С. 93
49	Таблица 28 – Распределение уровня антител класса Ig М в зависимости от сроков заболевания у больных ИКБ.....	С. 96
50	Таблица 29 – Распределение уровня антител класса IgG в зависимости от сроков заболевания у больных ИКБ.....	С. 97
51	Таблица 30 – Характеристика антительного ответа в зависимости от возраста, исследование методом ИФА.....	С. 97
52	Таблица 31 – Содержание субпопуляций иммунокомпетентных клеток в периферической крови у детей с ИКБ (группа 2) в динамике заболевания по результатам иммунологического исследования (CD-типирования).....	С. 100
53	Таблица 32 – Сравнение длительности лихорадочного периода в зависимости от использованного для монотерапии антибактериального препарата при ИКБ (n = 97).....	С. 105
54	Таблица 33 – Протокол обследования реконвалесцентов ИКБ во время катамнестического наблюдения.....	С. 106
55	Таблица 34 – Частота суставных поражений и показатели воспалительной активности (по данным биохимического исследования крови) у реконвалесцентов ИКБ (n = 40).....	С. 108

- 56 Таблица 35 – Частота изменений со стороны миокарда и показатели активности кардиоселективных ферментов сыворотки крови у реконвалесцентов ИКБ (n = 40)..... С. 109
- 57 Таблица 36 – Реакция ИФА (антитела классов Ig М и Ig G к боррелиям) при подтверждении острых ИКБ и при катamnестическом обследовании реконвалесцентов через 6 месяцев.. С. 110