МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

ПО ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ, КЛИНИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА

Москва — 1991 г.

gost.e-ecolog.ru

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ СССР

" УТВЕРЖДАЮ "

Зам. начальника управления специализированной медицинской помощи Минздрава СССР

Г.Г.ВОЛОКИН

" 17 " 06. 1991г.

10-11/64

" УТВЕРЖДАЮ "

Начальник Главного эпидемиологического управления Минздрава СССР

М.И.[illegible]ЕВИЧ

" 18 " 06. 1991 г.

15-6/12

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ

ПО ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ, КЛИНИКЕ И ПРОФИЛАКТИКЕ БОЛЕЗНИ ЛАЙМА

М О С К В А - 1 9 9 1

Методические указания подготовлены под руководством и общей редакцией проф. Э.И. Коренберга и академика АМН СССР, проф.В.А. Насоновой сотрудниками НИИ эпидемиологии и микробиологии им.Н.Ф.Гамалеи АМН СССР (Э.И. Коренберг - разделы I,3.I-3.4,8; В.Н. Крячечников - разделы 2,4.I-4.3,4.4.3,4.5; Ю.В. Ковалевский - разделы 4.4.I и 4.4.2; М.Л. Лебин - раздел 3.5), Института ревматологии АМН СССР (Л.П. Ананьева, И.А. Скрипникова, В.Г. Барскова - разделы 5 - 7), Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР (Е.П. Деконенко - раздел 5.3.2).

СОДЕРЖАНИЕ

I. ВВЕДЕНИЕ 3
I.I. Краткая историческая справка 3
I.2. Распространение болезни Лайма в СССР и вероятное значение в инфекционной патологии 4
2. ЭТИОЛОГИЯ 6
2.I. Краткие сведения о возбудителе 6
2.2. Биологические потребности возбудителя и его культивирование 7
3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ 9
3.I. Переносчики и основные резервуары инфекции 9
3.2. Пути инфицирования человека I0
3.3. Другие черты эпидемиологии II
3.4. Эпидемиологическое обследование случая заболевания (или подозрения) болезнью Лайма I2
3.5. Методы выявления очагов I3
4. ИНДИКАЦИЯ БОРРЕЛИЙ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ЛАЙМА I5
4.I. Материалы для бактериологического и серологического исследования, их сбор, транспортировка и хранение I5
4.2. Изоляция возбудителя I9
4.2.I. Среда для изоляции возбудителя I9
4.2.2. Получение изолятов от переносчиков, носителей и больных людей 20
4.3. Идентификация возбудителя 23
4.4. Метод микроскопии 25
4.4.I. Приготовление и просмотр витальных препаратов из клещей в темном поле 26

4.4.2. Приготовление и просмотр окрашенных фиксированных препаратов из клещей 27
4.4.3. Импрегнация серебром гистологических препаратов .. 29
4.5. Серологическая диагностика 30
4.5.I. Непрямая реакция иммунофлуоресценции (НРИФ) 3I
4.5.2. Иммуноферментные реакции 35
5. КЛИНИКА 36
5.I. Общие положения 36
5.2. Патогенез 36
5.3. Стадии клинического течения 38
5.3.I. Особенности кожных проявлений 39
5.3.2. Особенности неврологических проявлений 43
5.3.3. Особенности кардиальных и ревматических проявлений 48
5.4. Диагноз и дифференциальный диагноз 52
6. ЛЕЧЕНИЕ 56
7. ДИСПАНСЕРНЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ 59
8. ПРОФИЛАКТИКА 6I

I. ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Лайма (БЛ) - хроническое или рецидивирующее трансмиссивное природноочаговое заболевание, поражающее разные органы и системы. Многие характерные клинические проявления инфекционного процесса известны дерматологам, невропатологам, ревматологам, врачам других специальностей и были давно описаны как самостоятельные заболевания или синдромы неясной этиологии: хроническая мигрирующая эритема, эритема Афцелиуса, клещевая кольцевидная эритема, акродерматит, хронический атрофирующий акродерматит, лимфаденоз кожи, лимфоцитома, серозный менингит, радикулоневрит, лимфоцитарный менингорадикулоневрит Банвартца или синдром Банквартца, хронический артрит, Лайм-артрит и др. Лишь сравнительно недавно установлено их этиологическое единство и показано, что заболевание представляет собой боррелиоз. В соответствии с "Международной статистической классификацией болезней и связанных медицинских проблем" (МКБ-10), а также с "Международной номенклатурой болезней" (Женева, 1985) заболеванию дано унифицированное единое наименование Lyme disease, что переводится как болезнь Лайма. В этой связи название "системный клещевой боррелиоз", появившееся в отечественной литературе, не может быть рекомендовано для дальнейшего употребления, хотя оно достаточно точно отражает этиологию и патогенетические особенности заболевания.

I.I. Краткая историческая справка

Открытию возбудителя предшествовали обширные многолетние (с 1975 г.) клинико-эпидемиологические исследования, проведённые в городке Лайм (название которого в дальнейшем получило отражение в наименовании нозологической формы) и других населенных пунктах штата Коннектикут (США). Возбудитель, оказавшийся спирохетой,

впервые изолировал в 1981г. американский исследователь Вилли Бургдорфер от клещей Ixodes dammini . В 1984г. его соотечественник Расселл Джонсон показал, что эти спирохеты представляют собой неизвестный ранее вид рода Borrelia и в честь их первооткрывателя дал им название Borrelia burgdorferi . Т.о. БЛ по существу представляет собой новую проблему современной инфекционной патологии.

В нашей стране типичные кожные проявления БЛ были описаны еще в конце прошлого – начале нашего столетия. В 50-60-е годы среди невропатологов возникла дискуссия по поводу так называемой эритематозной формы клещевого энцефалита. Некоторые исследователи (К.Г.Уманский, А.Н.Шаповал, Р.И.Кузнецова и др.) дифференцировали эти заболевания от клещевого энцефалита и задолго до открытия B.burgdorferi четко высказывались в пользу их этиологической самостоятельности. В отдельных областях многие годы при госпитализации таким больным ставили диагноз "клещевая кольцевидная эритема".

Целенаправленные исследования этиологии, эпидемиологии, природной очаговости и клиники БЛ проводятся в нашей стране с 1984г. В следующем году она была впервые верифицирована серологически в СССР.

I.2. Распространение болезни Лайма в СССР и вероятное значение в инфекционной патологии

БЛ имеет чрезвычайно обширный нозоареал, связанный, главным образом, с лесными ландшафтами умеренного климатического пояса. Природные очаги БЛ имеются в Северной Америке, Евразии, на севере Африки и, видимо, в Австралии.

В СССР к настоящему времени заболевания этим боррелиозом и (или) его природные очаги серологическими и микробиологическими

методами выявлены в Эстонии, Латвии, Литве, Молдове, Украине , Киргизии и РСФСР, а в пределах последней - в 26 крупных административных территориях от Калининградской области на западе до Сахалинской на востоке. Т.о. большая по протяженности часть мирового нозоареала БЛ находится в пределах нашей страны, где её география сходна с распространением клещевого энцефалита (КЭ). Это объясняется идентичностью основных переносчиков возбудителей БЛ и КЭ.

БЛ способна поражать центральную нервную и сердечно-сосудистую системы, а также опорно-двигательный аппарат. Она представляет большую опасность для здоровья людей и может приводить к длительной нетрудоспособности, а при тяжелых поздних проявлениях - к инвалидности. По уровню заболеваемости и тяжести клинического течения она сейчас представляет собой одну из наиболее актуальных проблем для США и многих европейских стран. По мере совершенствования диагностики и улучшения информированности врачей выявленное число случаев во всех странах быстро увеличивается. Так, в США оно возросло примерно с 1100 случаев в 1986г. до 7500 в 1989 г., причем, по мнению американских специалистов, это в 5-10 раз меньше реальной заболеваемости. По данным, полученным в нашей стране и ряде европейских стран, заболеваемость БЛ обычно в 2-3 раза выше, чем аналогичные показатели по КЭ. По экспертной оценке в СССР ежегодно может быть по меньшей мере от 5 до 10 тыс. свежих случаев болезни Лайма, что, очевидно, приводит к накоплению среди населения значительного числа больных с хроническим течением заболевания. Т.о. по уровню ежегодной заболеваемости БЛ, очевидно, занимает одно из первых мест среди природноочаговых инфекций и имеет важнейшее значение в современной инфекционной патологии.

2. ЭТИОЛОГИЯ

2.I. Краткие сведения о возбудителе

Возбудитель БЛ - грамотрицательная спирохета (порядок Spirochaetales , семейство Spirochaetaceae), относящаяся к роду Borrelia и виду Borrelia burgdorferi . Известно более 20 родственных видов боррелий, вызывающих заболевания человека и животных и передающихся, как правило, иксодоидными клещами. Однако B.burgdorferi - единственный из них, вызывающий заболевания людей в лесах умеренного климатического пояса.

Микробная клетка B.burgdorferi представляет собой извитую, лево- или правовращающуюся спираль; она способна к активным возвратно-поступательным или вращательным движениям. От других видов боррелий ее отличает значительная (от 20 до 30 мкм) длина при минимальной (от 0,2 до 0,3 мкм) толщине и сравнительно небольшое (7-II) число жгутиков. В отличие от спирохет других родов боррелии сравнительно легко окрашиваются анилиновыми красителями (см. раздел 4.4.2). Как и у других спирохет микробная клетка состоит из протоплазматического цилиндра, окруженного сначала клеточной мембраной, затем - жгутиками и, наконец, наружной (внешней) оболочкой, слабо связанной с подлежащими структурами. Основные белковые антигены возбудителя, обусловливающие антителогенез, связаны со жгутиковой фракцией, тогда как видовую и внутривидовую идентификацию штаммов обычно определяют белковые антигены внешней оболочки. Соотношение: гуанин-цитозин у этого вида составляет от 28 до 30,5%; от 3I до 59% ДНК гомологично другим боррелиям. Все известные до настоящего времени изоляты содержат от 4 до 9 различных типов плазмид. Предполагается, что плазмидные гены могут кодировать синтез белков, участвующих в патогенезе, поскольку потеря патогенности штаммами в процессе культивирования коррелирует с утратой некоторых плазмид.

2.2. Биологические потребности возбудителя и его культивирование

B. burgdorferi - микроаэрофил и отличается чрезвычайной требовательностью к условиям культивирования. Его метаболические потребности (как и у других видов боррелий) изучены слабо. Многолетние эмпирические попытки получения культур in vitro привели к созданию удовлетворительной среды, так называемой BSK-II , пригодной для изоляции и культивирования боррелий, в том числе и возбудителя БЛ. Приготовление этой среды сопряжено со значительными трудностями т.к. требует высокого качества и чистоты всех составляющих её ингредиентов, в том числе и воды. Среда готовится следующим образом (рабочая пропись для I литра среды BSK-II).

Подготовка посуды: после окончания мойки нейтральными детергентами герметически завинчивающуюся культуральную посуду из нейтрального стекла тщательно сполоснуть водой из стеклянного бидистиллятора (БДВ), высушить и затем автоклавировать.

а) К 800 мл БДВ добавить 100 мл х10 концентрата тканевой среды CMRL 1066 (вместо среды CMRL 1066 можно использовать среду 199 на растворе Хенкса в адекватном количестве).

б) 11,4 г желатина развести при кипячении в 200 мл БДВ и автоклавировать (15 мин при 15 psi).

в) В 100 мл БДВ, нагретой до 60-70 °С, последовательно растворить 5 г неопептона и 2,54 г дрожжевого экстракта (Yeastolate); остудить до комнатной температуры.

г) Смешать растворы (см. п.п. "а" и "в") и затем:

- развести в растворе (см. п. "г") последовательно добавляя медленно, малыми порциями: бычий сывороточный альбумин (фракция 5) - 50 г; HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N' -2-этансульфоновая кислота) - 5 г; глюкозу - 5 г; натрия цитрат - 0,7 г; натрия пируват - 0,8 г; N-ацетил-D -

глюкозамин - 0,4 г; натрия бикарбонат - 2,2 г; L-глютамин - 0,1 г;

- довести pH среды при комнатной температуре до 7,6 1-нормальным NaOH ;
- добавить в среду непрогретую кроличью (или фетальную бычью) сыворотку до конечной концентрации - 6%;
- профильтровать среду через грубый префильтр (пористость - 0,8 - 1,2 мкм);
- стерилизовать среду фильтрацией под давлением через нитроцеллюлозный фильтр пористостью 0.2 мкм;
- подогретый до 45-50°С стерильный раствор желатина (см. п. "б") добавить к полученной среде и тщательно перемешать.

Хранить среду при 4°С не более 1 месяца. Герметически завинчивающиеся культуральные емкости (пробирки, флаконы) следует заполнять средой на 9/10 объема; при этом использование анаэростатов или иных специальных приспособлений при культивировании необязательно.

При температуре культивирования 33°С такая среда может обеспечивать рост культур от инокулюмов из 1-2 спирохет и накопление боррелий до 1-4 х 10^8 на миллилитр; время генерации 11-12 часов. Нормальный розоватый цвет среды при интенсивном росте боррелий меняется до желтого в течение нескольких дней (иногда, в зависимости от штамма и посевной дозы - до месяца и более). Резкое изменение цвета среды на желтый и ее помутнение обычно свидетельствует о бактериальной контаминации, а ее покраснение указывает на плесневую контаминацию. Свежие изоляты в течение первых пассажей часто образуют аггрегаты в виде рыхлых белых комков на дне пробирки; длительно пассируемые

культуры обычно распределяются в среде более равномерно, хотя рост всегда идет снизу. Для пересевов адаптированных к среде культур достаточно перенести I-2 капли инокулюма на свежую среду. Сохранение музейных культур может быть обеспечено I пересевом в 4-5 недель.

В связи с высокой стоимостью и сложной технологией приготовления среды целесообразно сохранять изоляты в низкотемпературном морозильнике (-70^{o} - -90^{o}C). В этих целях культуру, подлежащую длительному хранению, смешивают со стерильным нейтральным глицерином (до конечной концентрации глицерина - I2-I5%), затем выдерживают при температуре $4-6^{o}$C в течение I,5 - 2 часов, после чего помещают непосредственно в низкотемпературную камеру. При таком режиме культуры без повторных размораживаний могут храниться в течение нескольких лет. Оттаивание проводят при комнатной температуре, после чего сразу производят посев на свежую среду. Поскольку повторные замораживания культур исключаются, для длительного хранения их целесообразно изначально разливать в мелкие пробирки (емкостью 0,5 - 2 $см^{3}$).

3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

3.I. Переносчики и основные резервуары инфекции

Основные переносчики боррелий, обеспечивающие их циркуляцию в природных очагах и имеющие решающее эпидемиологическое значение - пастбищные клещи рода Ixodes . В СССР основными переносчиками являются два вида иксодовых клещей: таежный клеща (I.persulcatus), ареал которого простирается от Прибалтики до Тихого океана, и лесной клещ (I.ricinus), распространенный в Европе. В пределах значительной части Европейской территории СССР встречаются оба эти переносчика. При этом, как и при КЭ, имеются

природные очаги БЛ, связанные с одним из указанных переносчиков или одновременно с клещами обоих видов.

Естественная зараженность взрослых голодных клещей обычно высока и может доходить до 30-60%. Максимальные показатели зараженности I.ricinus боррелиями, полученные в разных частях ареала этого клеща, как правило, ниже известных аналогичных показателей для I.persulcatus . У подавляющего большинства инфицированных клещей возбудитель [illegible] содержится в кишечнике. Лишь у нескольких процентов таких особей он проникает в полость тела, слюнные железы и гонады. Очевидно только такие клещи способны принимать дальнейшее участие в поддержании эпизоотического и эпидемического процессов.

Установлена принципиальная возможность трансовариальной и трансфазовой передачи боррелий. Однако, вертикальная передача возбудителя сама по себе, видимо, не обеспечивает высокую зараженность клещей. По имеющимся данным в природных очагах происходит весьма значительное инфицирование нимф при кровососании. Прокормителями этой фазы (а также личинок и взрослых клещей) могут быть многие виды лесных позвоночных животных (от мелких млекопитающих и птиц до копытных). Поэтому круг естественных носителей боррелий, в той или иной мере поддерживающих эпизоотический процесс, в природных очагах, очевидно, достаточно широк. Возбудителем БЛ могут заражаться собаки, лошади, скот, но их дальнейшая роль в эпизоотологии и эпидемиологии инфекции пока неясна.

3.2. Пути инфицирования человека

Механизм передачи возбудителя БЛ как природноочагового трансмиссивного зооноза в полной мере проявляется по ходу эпизоотической цепи при его циркуляции независимо от человека. Люди за-

ражаются трансмиссивным путем. Возбудитель инокулируется при укусе клеща с его слюной. У I.ricinus на людей нападают нимфы и взрослые клещи; у I.persulcatus - главным образом, имаго. Немногие данные о возможности передачи боррелий кровососущими двукрылыми, а также нетрансмиссивным путем, нуждаются в подтверждении. От больного к здоровому инфекция не передается.

Восприимчивость населения по всей видимости очень высокая, а, возможно, и абсолютная. Иммунитет при БЛ нестерилен. Скрининговые исследования показывают, что интенсивность контакта населения с возбудителем может быть высока, особенно в районах с высокой численностью и зараженностью клещей. Число лиц с антителами особенно велико среди лиц, профессионально связанных с лесом.

3.3. Другие черты эпидемиологии

Паразитарные системы природных очагов БЛ и КЭ включают одни и те же виды основных переносчиков, а также носителей боррелий и вируса, как правило, совместно существуют на одних и тех же участках и в экологическом отношении имеют много общих черт. При БЛ и КЭ идентичны причины, формы и интенсивность контакта населения с природными очагами. Это обусловливает большое сходство в эпидемиологии указанных этиологически принципиально различных инфекций.

Для заболеваний БЛ характерна весенне-летняя сезонность, обусловленная периодом активности клещей. В очагах с основным переносчиком I.persulcatus большинство заражений происходит весной и в первую половину лета, во время наибольшей сезонной численности взрослых клещей. Клещ I.ricinus обычно имеет два сезонных пика активности: весной и в конце лета - начале осени. Соответственно, на значительной территории Европейской части СССР эти периоды наиболее опасны.

БЛ болеют как сельские, так и городские жители, причем доля горожан в структуре заболеваемости высока, а в некоторых областях может оказаться даже выше. Заражения сельских жителей, как правило, происходят в давно и хорошо обжитой местности, сравнительно недалеко от населенного пункта при посещении леса по хозяйственно-бытовым нуждам или во время отдыха. Горожане, включая детей дошкольного и младшего школьного возраста, заражаются в пригородных лесах, а в ряде городов - в лесопарках внутри городской черты, на индивидуальных садово-огородных участках, а также на растоянии десятков и сотен километров от городов. Возрастной и социально-профессиональный состав заболевших близок к таковому в том же регионе при КЭ.

Общность переносчиков, сопряженность паразитарных систем и сходство эпидемиологии БЛ и КЭ обусловливают возможность одновременного заражения двумя возбудителями от одного присосавшегося клеща и развитие микстинфекции.

3.4. Эпидемиологическое обследование случая заболевания (или подозрения) болезнью Лайма

Санитарно-эпидемиологическая станция после получения экстренного извещения на случай заболевания БЛ или подозрения на таковой (уч. ф. № 058/у) проводит его эпидемиологическое обследование. в соответствии с "Методическими указаниями по эпидемиологии и профилактике клещевого энцефалита" (Приложение № 3 к приказу Министерства здравоохранения СССР № I4I от 9 февраля I990г.). При этом в "Карту эпидемиологического обследования очага инфекционного заболевания" (уч. ф. № 357/у) дополнительно заносятся следующие сведения:

- наличие или отсутствие эритемы после укуса клеща;
- дата ее появления;

- максимальный диаметр;
- принимал ли больной антибиотики в связи с данным заболеванием, если да, то какие (включая способ применения, дозировку и продолжительность курса);
- основные симптомы в момент обращения к врачу (для хронических и рецидивирующих случаев).

3.5. Методы выявления очагов болезни Лайма

Выявление очагов БЛ проводится с целью получения информации о распространении инфекции, прогнозирования заболеваемости и планирования профилактических мероприятий. Оно может осуществляться: путем анализа данных о местах заражения людей; путем серологического обследования населения, домашних и сельскохозяйственных животных; путем специально[Ь] организованного обследования территории на наличие иксодовых клещей, зараженных боррелиями.

Сведения о месте заражения для каждого случая заболевания должны содержаться в эпидкарте (см. раздел 3.4.). Анализ эпидкарт позволяет выявить участки, где существуют природные очаги. Путем регулярного нанесения мест заражения на карту или план местности можно достаточно точно определить степень опасности той или иной территории. Такая работа, проделываемая в течение ряда лет, позволяет выявить участки устойчивого эпидемического проявления очагов (или их частей).

Серологическое обследование населения и животных (см. раздел 4.5.) наиболее целесообразно проводить после окончания сезона активности клещей. Обследование населения должно охватывать все возрастные и профессиональные группы пропорционально их численности в конкретном населенном пункте (или их группе). Обследование домашних и сельскохозяйственных животных организует-

ся и проводится совместно с ветеринарными работниками. Особенно демонстративным может быть обследование собак, т.к. они часто имеют высокий уровень антител к возбудителю БЛ. Наличие иммунной прослойки среди местного населения и животных указывает на их регулярный контакт с возбудителем БЛ и возможность существования природных очагов инфекции в посещаемых ими лесных массивах.

Обследование территории на наличие клещей, зараженных возбудителем БЛ, включает: выбор участков для обследования; предварительное планирование работы; сбор клещей и их исследование.

Каждый участок для обследования должен представлять собой конкретный лесной массив (или его часть) площадью до I5-25 кв. км. Такие участки намечают, исходя из того, что в совокупности они должны отражать все наиболее характерные ландшафтные особенности данного района и включать все преобладающие типы лесов. Участки отмечают на карте и нумеруют.

Ежегодно работу, исходя из реальных возможностей, проводят на одном или нескольких участках. Постепенно обследования могут дать представление о ситуации на значительной территории.

На каждом участке необходимо собрать с растительности для исследования на зараженность, как правило, не менее I00-I50 голодных клещей. Их собирают в нескольких различных биотопах. Собранных клещей живыми доставляют в лабораторию для микробиологического исследования (см. разделы 4.2.I.; 4.4.I. и 4.4.2.). В лабораторном журнале для каждого исследуемого клеща указывают: дату сбора, место отлова (номер участка, ближайший населенный пункт, биотоп); вид клеща; фазу развития и пол; дату и результат исследования; фамилию исследователя.

Боррелии, обнаруженные в клещах, должны быть идентифицированы (см. раздел 4). Наличие в природе клещей, зараженных возбудителем

БЛ, свидетельствует о существовании природного очага этой инфекции в обследованном лесном массиве.

Итоги работы могут быть суммированы на обобщенной картосхеме. На ней отмечают обнаруженные природные очаги, места заражения людей, результаты серологических обследований, а также участки, на которых в результате проведенного обследования зараженные клещи не обнаружены. Такая картосхема позволяет судить о распространении и эпидемическом проявлении природных очагов БЛ.

4. ИНДИКАЦИЯ БОРРЕЛИЙ И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА БОЛЕЗНИ ЛАЙМА

4.I. Материалы для бактериологического и серологического исследования, их сбор, транспортировка и хранение

Для бактериологического и серологического исследования обычно используют материалы от людей, животных-носителей и клещей-переносчиков. В связи с трудностью выделения возбудителя от человека и диких теплокровных изоляция штаммов редко используется для диагностики болезни у людей и животных или как способ выявления активных природных очагов БЛ. С целью обнаружения и изоляции возбудителя чаще всего собирают клещей рода Ixodes .

Сбор голодных взрослых клещей и нимф с растительности осуществляют на стандартный флаг по общепринятой методике. Их удобно сохранять и транспортировать, заворачивая в слегка увлажненный медицинский бинт, который затем помещают в полиэтиленовый мешочек. В таких бинтах клещи остаются живыми при 4–8°С (т.е. в обычном холодильнике) до 2 и более месяцев. Для транспортировки клещей на значительное расстояние используют сумки или контейнеры, содержащие лед или иные хладагенты, позволяющие сохранять низкую положительную температуру.

Для микробиологической диагностики БЛ (получения изолятов) ис-

пользуют биопсийные материалы из кожных поражений, ликвор от больных с генерализованной нейроинфекцией, значительно реже - кровь и синовиальную жидкость, другие материалы от больных. У диких позвоночных-носителей для посева берут ткани из органов (кусочки ушной раковины, сердца, мочевого пузыря, почки, селезенки, печени, иногда - кровь, мочу). От клещей - обычно, среднюю кишку. Кровь и другие биологические жидкости содержат боррелий редко и лишь в виде единичных клеток; методы обогащения пока не разработаны. Поэтому для диагностики методами микроскопии и посева их обычно не используют, хотя высевы из ликвора больных иногда удаются. При взятии биопсий для высева на среду или патогистологического исследования следует учитывать, что скопления боррелий в тканях обычно локализуются у микроворсинок щеточной каемки клеток, образующих эпителиальные выстилки полостей соответствующих органов.

Материалы для изоляции боррелий хранению и транспортировке не подлежат. Поэтому высевы возбудителя из любых источников следует проводить только при наличии на месте условий, обеспечивающих стерильность работы, и среды для изоляции (см. раздел 4.2.).

Кусочки тканей из биопсийных и секционных материалов для патогистологической диагностики следует фиксировать в 2-3 сменах 4% (по содержанию формальдегида) нейтрального формалина. Фиксация в последней смене (через I-2 суток) может осуществляться неограниченно долго, и материал для микроскопического обнаружения возбудителя (см. раздел 4.4.3.) можно сохранять при комнатной температуре и транспортировать в формалине без ограничений. Длительная (свыше 2 недель) фиксация в нейтральном формалине обычно повышает качество препаратов, предназначенных для импрегнации серебром. Возможна также транспортировка и длительное хранение (до окраски) фиксированных на пламени мазков из средней кишки клещей (см. раз-

дел 4.4.2.). Сухие мазки из средней кишки клещей без фиксации, предназначенные для идентификации боррелий в клещах иммунофлуоресцентным методом (см. раздел 4.5.I) можно сохранять (избегая увлажнения) при 4-6°С в холодильнике не более месяца и транспортировать в термосе или сумке с охлаждением.

Для серологического исследования используют сыворотку или плазму крови, реже - синовиальную жидкость или ликвор, полученные общепринятыми способами. Биологические жидкости, окрашенные в результате лизиса эритроцитов, помутневшие или содержащие взвеси, для исследования непригодны. Поэтому они должны быть тщательно очищены от примеси эритроцитов и других взвесей центрифугированием (500-I000 *g*, 5-I0 мин.). Свободные от включений стерильные пробы запаивают в стерильные ампулы или помещают в герметичные стерильные флаконы с резиновыми пробками. В таком виде их можно хранить при 4°С (до года) и транспортировать. Хранение в замороженном состоянии не рекомендуется, т.к. в результате неоднократного замораживания и оттаивания возможно снижение титров антител. Хорошему сохранению способствуют добавление консерванта (I капля I% раствора азида натрия на I мл биологической жидкости), не влияющего на результаты серологической реакции.

Для массовых обследований населения (и, в частности, детей раннего возраста) пригодны пробы крови, взятые из пальца на фильтровальную бумагу. Для этого можно нарезать листы примерно 3хI0см На каждом листке с помощью специального шаблона или циркуля с карандашным грифелем предварительно намечают по 2 окружности диаметром около 2 см на растоянии 2-3 см друг от друга. Для разных партий фильтровальной[а] бумаги заранее определяют диаметр окружности таким образом, чтобы на ограниченную ею площадь поместилось 0,I $см^3$ крови. Каплю крови из пальца, полученную с соблюдением обычных

требований асептики и антисептики, помещают в центр окружности так, чтобы при расплывании по бумаге капля заняла все пространство в пределах окружности. На один листок берут не менее 2 капель на случай необходимости перестановки реакции. На листке простым мягким карандашом проставляют номер, соответствующий истории болезни или опросному листу пациента. Листки просушивают на воздухе в защищенном от пыли и солнечных лучей помещении, затем их помещают в полиэтиленовые пакеты (не более I0 в пакет), которые закрывают или запаивают. В таком виде при необходимости пробы могут храниться при 4-6°С не более 4-5 месяцев. При транспортировке возможно кратковременное (не более недели) содержание проб при комнатной температуре. Для исследования такие пробы вырезают ножницами, измельчают и вымачивают в 0,95 мл физиологического раствора (примерно 8-I0 часов) при температуре 4-6°С, затем промешивают пипетированием и отсасывают. Полученную жидкость в серологических реакциях используют как сыворотку, разведенную I:20.

Все материалы, поступающие в лабораторию для микробиологического и серологического обследования, маркируют. В сопроводительных документах должна содержаться [illegible] характеристика материала и сведения о его источнике, данные о времени и месте сбора образцов.

Работа по сбору, хранению, транспортировке и исследованию материалов от больных ЕЛ и из природных очагов ведется при строгом соблюдении режима, учитывающего безопасность персонала (см. "Положение о порядке учета, хранения, обращения, отпуска и пересылке культур бактерий, вирусов, риккетсий, грибков, простейших, микоплазм, бактерийных токсинов, ядов биологического происхождения" МЗ СССР, I980г.).

4.2. Изоляция возбудителя

К настоящему времени выявлено несколько видов лабораторных животных, которые могут служить удовлетворительными моделями для экспериментального воспроизведения отдельных аспектов иммуногенеза или клинических симптомов БЛ. В первую очередь это золотистый (сирийский) хомячок, белые мыши некоторых линий, монгольская песчанка, кролик и собака. Тем не менее, для получения первичных изолятов возбудителя лабораторных животных в настоящее время не применяют. Единственный метод изоляции возбудителя БЛ - посев материала на микробиологическую среду BSK-II (см. раздел 2.2.) или ее модификации.

4.2.I. Среда для изоляции возбудителя. В качестве универсальной среды для изоляции боррелий из различных источников можно использовать полную среду BSK-II (см. раздел 2.2.). Для первичной изоляции культур от млекопитающих и человека иногда рекомендуют исключить из состава среды кроличью (фетальную бычью) сыворотку, ввести 0,I - 0,2% агарозу вместо желатина, внести [illegible] изменения в количество того или иного ингредиента и т.п. Однако, на свойства среды более существенное влияние оказывают различия в качестве составляющих ее ингредиентов. Поэтому следует строго соблюдать соответствующие сроки и условия их хранения, рекомендуемые изготовителем.

Для первичной изоляции следует пользоваться свежеприготовленными партиями среды, качество которой заранее проверено по показателям роста лабораторных штаммов. Существенное значение для успеха первичной изоляции имеют антибиотики и другие добавки, лимитирующие рост сопутствующей микробной флоры (контаминатов), попадающих в среду вместе с посевным материалом. Наиболее часто применяют следующие (из расчета на I литр среды): рифампицин (50 мг), фосфомицин (I00 мг), налидиксовая кислота (I00 мг), канамицин (50 мг),

5-флуороурацил (100 мг) и циклогексимид (2 мг). Из перечисленных добавок следует выбрать сочетание веществ, действующих как на грам-положительные, так и на грам-отрицательные микроорганизмы. В первую очередь рекомендуют рифампицин, который обладает широким спектром действия на наиболее распространенные грам-положительные контаминаты и безвреден для боррелий и других спирохет даже в довольно высоких концентрациях. Его дополняют налидиксовой кислотой (невиграмон), активной против грам-отрицательной флоры или (и) фосфомицином. В простейшем случае можно ограничится канамицином, действующим как на грам-положительную так и на грам-отрицательную микрофлору. Добавки вводят в среду перед стерилизующей фильтрацией или (в виде растворов, стерилизованных фильтрацией, или специальных микродисков) - в готовую среду. Почти каждая из добавок способна подавлять рост изолируемых боррелий, которые могут оказаться особо чувствительными к ней. Поэтому их использование следует ограничить случаями, когда риск контаминации особенно высок. При этом желательно использовать для параллельного посева и обычную среду BSK-II .

Освободить загрязненные первичные изоляты боррелий от контаминантов с помощью пересева обычно не удается. Элективные среды не разработаны. Слабо контаминированные первичные изоляты иногда удается очистить, пропуская такую культуру через нитроцеллюлозный фильтр с пористостью 0,45 мкм. При этом отдельные боррелии (толщина их клеток 0,2-0,3 мкм) могут проникать через фильтр, а наиболее обычные контаминанты на нем оседают. Полученный фильтрат следует пересеять на свежую среду.

4.2.2. Получение изолятов от переносчиков, носителей и больных людей. Основным источником получения изолятов из природных очагов служат клещи рода Ixodes . Это объясняется тем, что изоляты от те-

плокровных (включая людей) удается получить значительно реже.

Для посева обычно используют взрослых голодных клещей по следующей схеме: партию живых (подвижных) клещей (обычно не более 10 одномоментно) помещают в чистую пробирку (объемом 10-15 мл), добавляют 3-5 мл 70% этанола и промывают, закрыв пробкой, энергичными многократным встряхиванием (в течение 30-40 секунд). Затем эту процедуру повторяют. Слив этанол, клещей перекладывают пинцетом последовательно в две стерильные чашки Петри с дисками из фильтровальной бумаги. Основная часть спирта остается на диске первой чашки, а во второй чашке с сухой бумагой клещей оставляют до вскрытия. Вскрытие производят в металлических ванночках диаметром 3-6 см и высотой около 1 см, предварительно заполненых на 2/3 объема застывшей смесью пчелиного воска и парафина (1:1) или чистым воском. Поверхность смеси в точке фиксации клеща расплавляют нагретым концом шпателя и помещают на нее клеща дорзальной стороной вверх. Затем, не прикасаясь к телу клеща, подплавляют шпателем поверхность смеси так, чтобы конечности и вентральная сторона тела были прочно фиксированы, а дорзальная сторона оставалась свободной. Ванночка с фиксированными живыми клещами трижды ополаскивается 95% этанолом, затем несколько раз - стерильным физиологическим раствором. Клеща вскрывают под каплей физиологического раствора или среды 199, делая круговой надрез по всему внешнему краю (внешней части краевого валика) идиосомы, и отсекая спинной щиток под основанием гипостома. Затем тонким пинцетом удаляют всю дорзальную часть покровов, обнажая комплекс внутренних органов. Его извлекают тонким шпателем вместе с кишечником и, без предварительного измельчения, переносят непосредственно в пробирку со средой (обычно используют герметически завинчивающиеся культуральные пробирки объемом от 6 до 10 мл, на 9/10 заполненные средой). В

одну пробирку можно помещать посевной материал от I–IO клещей. Герметически закрытые пробирки помещают в термостат при 33°С. Рост боррелий контролируют просмотром капель культуры в темнопольном микроскопе (см. раздел 4.4.I). Некоторые изоляты (подобно культурам, адаптированным к среде) могут давать интенсивный рост, сопровождаемый пожелтением среды, уже на 3-й – 5-й дни. Но обычно боррелий в посевах обнаруживают к концу первой– началу второй недели. В отдельных изолятах боррелии появляются лишь на 8-й – IO-й неделе, что может не вызвать заметных изменений цвета среды. Поэтому контроль посевов целесообразно проводить по меньшей мере еженедельно в течение 2 месяцев. При первом же обнаружении боррелий немедленно производятся пересев на полную среду BSK-II (см. раздел. 2.2.).

Посевы материала от позвоночных обычно проводят после предварительного измельчения асептически взятых органов и тканей в ступках или гомогенизаторах. С целью изоляции орган мелкого млекопитающего (например, почку мышевидного грызуна) или кусочек органа крупного животного суспендируют в 2–6 мл среды CMRL (I99 или RPMI) и отстаивают в течение 3–5 мин. для осаждения тканевой взвеси. Из надосадочной жидкости готовят на той же среде разведение I:IO. В каждую пробирку со средой BSK-II вносят по I–2 капли надосадочной жидкости (разведенной и неразведенной), используя по 2 пробирки на каждое разведение. Дальнейшие наблюдения и пересевы проводят как описано выше для клещевых изолятов.

Биопсийный материал из кожных поражений у людей берут обычно из края поражения, предпочтительно из тех участков, в которых наблюдается более бурная динамика процесса. Поверхность кожи перед биопсией тщательно обрабатывают изопропанолом или перекисью водорода, после чего следуют 3–4 обработки 70% и, наконец, 95%

этанолом. Удаляют кусочек кожи диаметром около 4 мм (удобен круглый перфоратор для кожных биопсий) и немедленно целиком помещают в пробирку с культуральной средой. Обычно пользуются культуральными пробирками объемом 10 $см^3$ с 9 мл среды.

Асептически взятые пунктаты ликвора или синовиальной жидкости в объеме 0,2-0,5 мл немедленно вводят в аналогичные пробирки. Биопсийные материалы из внутренних органов исследуют аналогично материалам от животных-носителей. Наблюдение за культурами и пересевы осуществляют как указано выше.

4.3. Идентификация возбудителя

Возбудитель может быть идентифицирован после изоляции на культуральных средах (см. раздел 4.2.), а также непосредственно в мазках или замороженных срезах из биоматериалов, полученных от человека, носителей и переносчиков. Все основные методы идентификации боррелий основаны на иммунологических реакциях. В медицинской практике обычно применяют наиболее простые методы идентификации, специфичные для всего рода Borrelia . Это родоспецифические методы идентификации, основанные на иммунофлуоресцентной или иммуноферментной технике, как правило, удовлетворяют требованиям практики, поскольку другие патогенные для человека виды боррелий в пределах Евразийской части ноозареала БЛ вообще не известны.

Для видоспецифической идентификации и изучения внутривидового антигенного разнообразия B.burgdorferi применяют значительно более сложные процедуры, связанные с техникой моноклональных антител, различными типами блоттинга, анализом плазмидного состава, рестрикционным анализом ДНК и др. Видо- и внутривидоспецифические методы идентификации требуют не только получения чистых культур возбудителя, (накопления в значительных количествах микробной биомассы с последующим разрушением клеток, фракционированием полученных ли-

затов, изучением свойств отдельных фракций и их молекулярных компонентов.

В практических целях наиболее приемлемы и просты различные модификации иммунофлуоресцентного и иммуноферментного методов обнаружения антигенов, позволяющие идентифицировать отдельные микробные клетки как в культуре, так и непосредственно в биоматериалах (замороженных мазках и срезах из органов и тканей людей, животных и переносчиков).

Простейшая реакция идентификации возбудителя, наиболее пригодная для практических целей, - модификация непрямой реакции иммунофлуоресценции (НРИФ) для обнаружения антигена (т.е. клеток боррелий). На предметное стекло с нефиксированным сухим мазком, например, из кишечника исследуемого клеща (приготовление - см. раздел 4.4.), наносится диагностическая сыворотка. Ею может служить сыворотка крови человека с заведомо известным высоким специфическим титром антител к B.burgdorferi (не ниже I:I60), которую применяют в разведении, предшествующем ее титру (в данном случае - I:80). Эта процедура представляет собой первый этап обычной НРИФ. Все последующие этапы полностью соответствуют описанию постановки и учета результатов этой реакции в разделе 4.5.I. Обнаружение ярко светящихся зеленой флуоресценцией клеток характерной для боррелий извитой формы свидетельствует о наличии возбудителя в биоматериале.

Для идентификации боррелий в культуре их необходимо предварительно отмыть от культуральной среды, т.к. среда BSK-II , чрезвычайно богатая белковыми компонентами, попадая в препарат, неспецифически связывает меченую флуоресцином сыворотку и возникающее в результате яркое фоновое свечение может препятствовать обнаружению боррелий. Для отмывания культуральную среду с боррелиями центрифугируют при I0-I2 тыс. g в течение 30 мин. в центрифуге с

охлаждением при 10-12°С. После первого центрифугирования среду следует отсосать, а образовавшийся на дне пробирки плотный белесый осадок, состоящий из боррелий, расуспензировать пастеровской пипеткой в забуференном физиологическом растворе, равном первоначальному объему среды (раствор идентичен применяемому при постановке НРИФ; раздел 4.5.1.). Процедуру отмывания повторяют 1-2 раза, после чего разводят осадок так, чтобы при приготовлении витального препарата (см. раздел 4.4.1.) в одном поле зрения микроскопа наблюдалось 30-40 боррелий. Каплю этого разведения высушивают на предметном стекле без фиксации. Затем ставят НРИФ с диагностической сывороткой, как указано выше.

В качестве диагностической можно использовать не только сыворотку больного с известным специфическим титром, но и любые другие биологические жидкости, содержащие антитела к B.burgdorferi или отдельным ее фракциям, вплоть до моноклональных антител, с соответствующими антивидовыми мечеными сыворотками.

4.4. Метод микроскопии

Этим методом боррелий сравнительно легко выявить лишь у некоторых экспериментальных хозяев возбудителя (бспленэктомированные белые мыши, монгольские песчанки). У других лабораторных животных, больных людей, а также позвоночных, контактировавших с возбудителем в природных очагах, накопление боррелий в органах и тканях невелико. Поэтому при их исследовании микроскопия мазков, отпечатков, толстых и "раздавленных" капель и других подобных препаратов, как правило, мало результативна. Лишь в некоторых случаях ее эффективность может быть повышена путем предварительного центрифугирования материала (например, при исследовании крови и мочи некоторых видов животных). Лучшие результаты дает обычно просмотр гистологических препаратов, но он весьма трудоемок. В целом, возможности метода

микроскопии при клинических исследованиях и изучении хозяев возбудителя в природных очагах ограничены. Его применение значительно более целесообразно при оценке зараженности клещей-переносчиков. Объектом микроскопии служит кишечник живых голодных особей, в котором боррелии обнаруживаются особенно часто. С равным успехом используют витальные и фиксированные препараты. Простота их приготовления позволяет сравнительно быстро исследовать индивидуально массовые сборы клещей. В этих целях может быть применен и метод иммунофлюоресценции (см. раздел 4.3.).

4.4.I. Приготовление и просмотр витальных препаратов из клещей в темном поле. Необходимое оборудование: микроскоп с темнопольным конденсором ОИ-I3 и препаратоводителем типа СТ-I2, осветитель ОИ-I9 или другой системы, чистые обезжиренные предметные стекла толщиной не более I,2 мм, покровные стекла I8хI8 мм, заточенные препарировальные иглы. Оптимальна сухая система с общим увеличением х600 (объектив – х40; бинокулярная насадка АУ-I2 – хI,5; окуляры – хI0).

Для приготовления препарата из взрослого клеща на предметное стекло наносят каплю физиологического раствора объемом 20 мкл, в которую помещают исследуемую особь. Придерживая клеща одной препарировальной иглой, второй – надо сделать 5–6 надрезов идиосомы и слегка надавить на нее так, чтобы в физиологический раствор вытекло небольшое количество бурого по цвету материала. Этот материал, состоящий преимущественно из обрывков эпителия дивертикул средней кишки и элементов ее содержимого, круговым перемещением остатков исследуемого клеща равномерно распределяют по площади 0,7–0,8 кв.см Затем каплю перекрывают покровным стеклом. Такой препарат начинает подсыхать через I0–I5 мин., поэтому его просмотр следует начинать немедленно после приготовления. При необходимости некоторое время он может быть сохранен во влажной камере.

Для просмотра препарата освещение устанавливают так, чтобы при закрытой диафрагме осветителя на наложенном на зеркало микроскопа листе бумаги можно было четко видеть изображение нити спирали лампы, что достигается передвижением патрона с ней в кожухе осветителя. После установки света открывают диафрагму осветителя, на верхнюю линзу конденсора наносят капли дистиллированной воды и помещают препарат на предметный столик микроскопа. Далее, используя объектив с небольшим увеличением (х8 - х9), поднимая и опуская конденсор следует добиться появления в поле зрения светлого пятна, которое с помощью зеркала и регулировочных винтов конденсора выводят на середину поля. Установив объектив х40, переходят к просмотру. Поля зрения просматривают параллельными рядами так, чтобы вся площадь препарата могла быть обследована равномерно. Для этого делают соответствующие интервалы между полями зрения в одном ряду, а также между соседними рядами. В препаратах из сильно инфицированных клещей боррелий обычно удается обнаружить в самом начале просмотра. Но, т.к. среди зараженных переносчиков, как правило, преобладают слабо инфицированные особи, то выявление спирохет часто требует большего объема работы. Норма просмотра, при которой препарат может считаться отрицательным, составляет не менее 200-250 полей зрения.

Аналогичным образом можно вести и исследование нимф. При этом объем капли физиологического раствора, в которой иссекают клеща, должен быть значительно меньше (не более 5 мкл).

4.4.2. Приготовление и просмотр окрашенных фиксированных препаратов из клещей. Необходимое оборудование: микроскоп со светлопольным конденсором и препаратоводителем, осветитель ОИ-19 или другой системы, предметные стекла толщиной не более 1,4 - 1,5 мм, острые ножницы, глазной пинцет. Оптимальное увеличение - х600 - х750 в системе с масляной иммерсией (объективы: х90 - х100).

Для приготовления препарата из взрослого клеща, удерживая его пинцетом, отрезают задний край тела исследуемой особи. Срез промакивают фильтровальной бумагой. Держа клеща вертикально, проводят срезом по поверхности предметного стекла, делая мазки по 2,5 - 3,0 см. Мазки высушивают на воздухе и фиксируют. Наиболее простой способ - фиксация в пламени спиртовки или газовой горелки. Для этого предметное стекло (мазками вверх) трижды проводят над пламенем так, чтобы его прямое воздействие не превышало I-2 сек. После этого препарат можно длительное время хранить в сухом месте при комнатной температуре. Окраску проводят общепринятым способом по Романовскому-Гимза (40-60 мин в 5% водном растворе Гимза с последующим ополаскиванием и высушиванием). Затем препарат необходимо докрасить кристаллическим фиолетовым в течение I0-30 мин, после этого слегка ополоснуть под тонкой струйкой воды, быстро удалить оставшиеся капли спринцовкой (фильтровальную бумагу использовать для этого не рекомендуется) и высушить. Состав краски: 80 мл 2% раствора оксалата аммония (калия или натрия); 20 мл метилового или этилового спирта; 2 г кристаллического фиолетового. Краситель растворяют в спирте и смешивают с раствором оксалата. Полученную краску можно хранить при комнатной температуре не менее года и использовать многократно. Т.к. выцветание препарата начинается достаточно быстро, его просмотр должен быть проведен не позже, чем через 2-3 недели после приготовления. До этого препараты нужно хранить в темноте. В случае выцветания препарата возможна его повторная докраска кристаллическим фиолетовым указанным выше способом.

При просмотре препарата поиск боррелий ведут на тонких (не более одного слоя клеток) участках мазка с таким расчетом, чтобы в каждом из двух мазков просмотреть не менее I00-I50 полей зрения. Выполнение этого объёма работы с высокой степенью вероятности га-

рантирует обнаружение боррелий в препарате из инфицированного клеща.

Для приготовления препарата из нимфы её раздавливают любым тонким инструментом с зашлифованным концом и остатками клеща проводят по предметному стеклу. Обычно таким путем удается сделать лишь один мазок, который обрабатывают и исследуют как описано выше.

4.4.3. Импрегнация серебром гистологических препаратов в практических целях применяется редко (см. раздел 4.I). Методы серебрения возбудителя в мазках, отпечатках и кашлях для B. burgdorferi , как правило, не применяют, используя более простые и быстрые способы их выявления (см. разделы 4.4.I и 4.4.2), хотя, в принципе, возможно серебрение общепринятым методом по Fontana в одной из его многочисленных модификаций (например, широко распространённым в отечественной микробиологической практике серебрением по Морозову). При серебрении B. burgdorferi в срезах отличные результаты дают прописи Bosma-Steiner , Dieterle ,Warthin-Starry и некоторые другие. Старые прописи метода Levaditi и его модификаций менее элективны, т.к. при этом слишком активно импрегнируются фоновые элементы тканей, что затрудняет обнаружение боррелий. Приводим усовершенствованную модификацию метода Warthin , которую отличает сравнительная простота и возможность работы с материалом, содержащим костные элементы (что существенно при изучении патогенеза суставных поражений):

- Кусочки тканей (можно и с костью) фиксируют 4 % нейтральным формалином (2 недели и более). Предварительно можно перфузировать сосуды таким формалином, приготовленным на физиологическом растворе.
- Если есть кость, ткани декальцифицируют в 20 % муравьиной кислоте с 5 % цитрата натрия.

- Кусочки обезвоживают в возрастающем ряду этанола, пропитывают целлоидином, просветляют в хлороформе и толуоле и заключают в парафин.
- Готовят серийные срезы 5–7 мкм.
- Доводят срезы до воды, как обычно.
- Помещают срезы на 10 мин. в 0,01 М ацетатный буфер с pH 3,65; затем – на 45 мин. в 1% $AgNO_3$ в том же ацетатном буфере при 60°С.
- Проявитель готовят смешиванием 30 мл 5% желатина в ацетатном буфере того же состава с 3 мл 2% $AgNO_3$ в ацетатном буфере, причем оба раствора содержатся при 60°С. К этой смеси добавляют 1 мл свеже-приготовленного 3% гидрохинона в ацетатном буфере.
- Этот проявитель немедленно наливают на срезы до начала тонирования.
- Срезы промывают в водопроводной воде около 60°С и в дистиллированной воде той же температуры.
- Срезы фиксируют 10 мин. в растворе 30% тиосульфата натрия ($Na_3S_2O_3 \cdot 5\ H_2O$) в воде.
- Срезы промывают в водопроводной воде 30 мин., обезвоживают и заключают в бальзам.
- Соседние срезы окрашивают гематоксилин-эозином для наблюдения основных тканей.

В результате боррелии хорошо окрашиваются в бархатно-черный цвет и легко различимы в срезе по характерной извитой форме.

4.5. Серологическая диагностика

Специфический иммунный ответ, преимущественно за счет IgM антител, наблюдается на ранних стадиях болезни и достигает пика в первые 3–6 недель. Этот первичный ответ может как снижаться в течение

нескольких месяцев, так и держаться годами. Затем на этом фоне появляются IgG антитела, достоверно обнаруживаемые обычно лишь через 4-6 недель с начала заболевания и часто персистирующие несколько месяцев или даже лет. Несмотря на многообразие антигенов возбудителя, участвующих в иммуногенезе, основным иммуногенным компонентом на всех стадиях болезни является эндофлагеллярный (жгутиковый) антиген. Поскольку иммунный ответ выявляет значительный антигенный полиморфизм возбудителя и антигенную перекрестную реактивность с другими спирохетами, пути совершенствования специфичности серодиагностических реакций направлены на использование в диагностике отдельных антигенных фракций (например, жгутикового антигена), разработку способов сорбции сывороток антигенами родственных организмов (например, авирулентных трепонем), одновременной исследование сывороточных антител к различным антигенным компонентам возбудителя (иммуноблотинг, техника моноклональных антител) и др.

Несмотря на многообразие серологических реакций, применяемых в исследованиях иммуногенеза при БЛ, наибольшее распространение получили два теста: непрямая реакция иммунофлуоресценции (НРИФ) с корпускулярным антигеном и реакция энзим-меченых антител (РЭМА, ELISA) с растворимым антигеном. Оба эти теста в наиболее распространенных модификациях обладают сходной диагностической ценностью, но НРИФ требует значительно меньших затрат дефицитного антигена, тогда как РЭМА легко поддается автоматизации при наличии соответствующего оборудования.

4.5.I. Непрямая реакция иммунофлуоресценции (НРИФ) проводится в два этапа. На первом этапе происходит связывание специфических антител тестируемой сыворотки с соответствующим антигеном; на втором - эти специфические, связанные с антигеном антитела идент-

фицируются связыванием с антивидовыми мечеными флуорохромом (обычно флуоресцинизотиоцианатом - ФИТЦ) антителами, полученными против глобулинов сыворотки продуцента специфических антител (например, человека) или определенных классов этих глобулинов (IgM , IgG и др.). Для постановки реакции необходим корпускулярный антиген B.burgdorferi, который готовят из культуры штамма-продуцента антигена, а также стандартные меченые сыворотки против глобулинов человека (или определенного вида животного при эпизоотологических обследованиях) и бычий альбумин, меченый родамином, обеспечивающий контрастирование фона для удобства считывания результатов реакции*).

Антиген готовится следующим образом:

- Выращивают боррелий на среде BSK-II (см. раздел 2.2.) в течение 10-14 дней.
- Собирают микробные клетки центрифугированием при 10-12 тыс. g в центрифуге с охлаждением при 10-12°С в течение 30 мин.
- Отсосав надосадок, ресуспендируют боррелий в физиологическом растворе с 0,01 М фосфатным буфером (ФБФ) по Мак-Илвейну, pH 7,2; вновь центрифугируют в том же режиме. Эту процедуру отмывания повторяют 3 раза.
- ресуспендируют последний осадок в небольшом количестве ФБФ (в 10 раз меньшем, чем начальный объем микробной культуры).

Для хранения антигена добавляют азид натрия (до 0,01%), а также пенициллин и стрептомицин (примерно по 100 ед. на 1 мл антигена). В этом состоянии антиген сохраняется при 4-6°С до года.

---

*) - Люминесцирующие сыворотки против глобулинов человека (поливалентные, анти-М и анти-G) и бычий альбумин, меченый родамином, производит НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи АМН СССР. Корпускулярный антиген для НРИФ производится мелкими партиями по заказу потребителя лабораторией переносчиков инфекций того же института. Адрес: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18.

Подготовка антигена к работе:

- Развести антиген в ФБФ до концентрации примерно 30-100 микробных клеток на поле зрения рабочего увеличения микроскопа.
- Нанести небольшую каплю суспензии антигена (объемом около 0,02мл) в каждую из лунок хорошо отмытого и обезжиренного предметного стекла, специально предназначенного для постановки РИФ*), и высушить при комнатной температуре на строго горизонтальной поверхности.

Антиген на стеклах можно сохранять, избегая увлажнения, при 4-6°С до 6 месяцев.

Постановка НРИФ:

- Приготовить рабочее разведение ФИТЦ-меченой сыворотки на растворе альбумина, меченого родамином (в точном соответствии с инструкциями, прилагаемыми к каждой упаковке, т.к. разные партии могут существенно различаться по титрам).
- Приготовить 2-кратные разведения тестируемой сыворотки на ФБФ, начиная с 1:5, а также рабочие разведения положительной и отрицательной контрольных сывороток (см. ниже).
- Нанести каплю (около 0,05 мл) каждого разведения на соответствующую лунку с антигеном. Инкубировать во влажной камере при 37°С 30 мин.
- Отмыть стекла в ФБФ в течение 10 мин. (используя при этом магнитную мешалку или шуттель-аппарат). Высушить под струей воздуха (не пользоваться фильтровальной бумагой для обсушивания рабочей поверхности стекла с антигеном).

---

*) - Если специальные стекла отсутствуют, можно использовать обычные предметные стекла, предварительно нанеся на них сетку, разделяющую стекло на 10-12 отдельных "отсеков", с помощью нитролака.

- Нанести каплю рабочего разведения меченой сыворотки на каждую лунку. Инкубировать, отмыть и высушить, как указано выше.

Для титрования сывороток в НРИФ обязательными контролями специфичности являются: а) антиген, обработанный на I этапе нормальной (т.е. заведомо проверенной на отсутствие специфических антител) сывороткой (отрицательный контроль); б) антиген, обработанный на I этапе заведомо содержащей специфические антитела в известных титрах человеческой сывороткой (положительный контроль). При этом положительная контрольная сыворотка применяется в рабочем разведении, предшествующем ее титру.

Препараты исследуют в люминесцентном микроскопе типа "ЛЮМАМ" или иных конструкций, допускающих наблюдение в отраженном свете, с водно-иммерсионным объективом х60, тубусом х1,6 и окуляром х4 или масляным иммерсионным объективом х90, тубусом х1,1 и окуляром х4*). Первичные светофильтры (для "ЛЮМАМ") - ФС-I-4; СЗС-2I-2; ФС-I-6; окулярный зеленый. При просмотре препаратов оценку результатов проводят на основании яркости и тона свечения микробных клеток антигена. Отчетливо выраженная зеленая флуоресценция большинства изолированно расположенных микробных клеток рассматривается как положительный результат. Слабая зеленовато-красная флуоресценция или почти полное отсутствие флуоресценции слабо различимых в препарате боррелий оценивается как отрицательный результат. Наибольшее разведение тестируемой сыворотки, для которого наблюдается положительный результат, рассматривается как ее титр.

Оценка результатов титрования сывороток больных в поздних фазах заболеваний обычно затруднений не вызывает, т.к. в этих случаях ха-

*) - При пользовании масляными иммерсионными объективами следует избегать широко распространенной ошибочной рекомендации использовать диметилфталат как заменитель нелюминесцирующего масла. Диметилфталат растворяет клей передних линз отечественных иммерсионных объективов, что приводит к их необратимой поломке.

рактерны высокие положительные титры. Для ранних проявлений в связи с низкими концентрациями антител и запаздыванием IgG-ответа, т.е. на протяжении первых 2-3 недель болезни обычно имеют место низкие титры специфических антител в сыворотках. В этих случаях правильной серологической диагностике способствует постановка реакций с парными сыворотками: первой, взятой в момент поступления заболевшего, второй - спустя 3-5 недель с начала болезни и не менее 2 недель после взятия первой. Значимое (обычно 4-кратное) нарастание титра способствует постановке правильного клинического диагноза. Аналогичный подход к оценке результатов следует применять и при иных серологических тестах, учитывая не только абсолютные значения титров, но и всю совокупность анамнестических, клинических и эпидемиологических данных, включая оценку иммунного статуса больного.

4.5.2. Иммуноферментные реакции. Реакция энзим-меченых антител основана на том же принципе, что и НРИФ (специфический антиген-антитело-меченый конъюгат анти-антител) с тем, однако, отличием, что анти-антитела метят определенным ферментом (чаще всего, щелочной фосфатазой или пероксидазой хрена). Связавшуюся в положительной пробе на 2 этапе реакции ферментную метку обнаруживают по появлению цветной реакции с соответствующим ферменту субстратом (проявителем), который добавляется к пробе. При этом результаты реакции считывают визуально или, в соответствии с изменением оптической плотности пробы, определяют их специальным прибором (ридером).

Постановка некоторых модификаций реакции этого типа возможна и с корпускулярными антигенами, а их учет - с помощью обычного микроскопа (по результатам специфического окрашивания боррелий). Но в наиболее распространенных модификациях (ELISA) используют стандартные пластиковые микропланшеты (плашки) с прозрачными плоскодонными лунками, на дне которых заранее сорбирован растворимый (реже - корпускулярный) антиген. Для приготовления такого антигена готовят

сначала концентрат корпускулярного антигена (примерно аналогичный применяемому в НРИФ, но в значительно больших количествах), разрушают микробные клетки сонификацией при определенном режиме и, после центрифугирования, разводят до определенной концентрации по белку (обычно 5-10 мкг/мл). Антиген вносят в лунки микропланшетов и высушивают, после чего в лунки последовательно (с промежуточными отмываниями) вносят тестируемую сыворотку в рабочих разведениях, коньюгированные с ферментом антивидовые антитела и, наконец, проявитель. Реакция может использоваться в лабораториях, располагающих возможностью накопления значительных количеств антигенной биомассы и соответствующим оборудованием. В СССР сонифицированный антиген в настоящее время не производится.

5. КЛИНИКА

5.1. Общие положения

БЛ - мультисистемное заболевание со сложным патогенезом. Оно отличается выраженным полиморфизмом и требует дифференциальной диагностики с рядом заболеваний самого различного профиля.

При БЛ могут поражаться многие органы и системы организма: кожа, нервная система, опорнодвигательный аппарат, сердечно-сосудистая система, глаза, печень, селезенка и др.

Несмотря на обширный спектр клинических проявлений, а также возможность изолированного поражения одного из многих органов в большинстве случаев симптоматика типична. Это позволяет обосновывать клинический диагноз у большинства больных.

5.2. Патогенез

Клинические синдромы, развивающиеся на разных стадиях БЛ, вызываются совокупностью иммунопатологических воспалительных реакций и инициируются присутствующим в тканях возбудителем и его антигенами.

Боррелии способны персистировать в тканях очень длительное время и, активизируясь, вызывать рецидивы заболевания. В поздних стадиях болезни они могут инициировать хронические воспалительные процессы и стимулировать аутоиммунные реакции, составляющие важное звено патогенеза хронического артрита и нейроборрелиоза.

На ранней стадии заболевания (после проникновения боррелий в кожу) начинается выработка специфических антител, а также пролиферация специфических Т-клеток, обусловливающих клеточный иммунный ответ. В этот период оба вида иммунного ответа выражены слабо. В последующем, как и при других инфекциях, происходит нарастание титров специфических антител и пролиферация Т-клеток (см. раздел 4.5.). В дальнейшем специфический IgM - ответ часто сопровождается поликлональной активацией В-клеток, что может приводить к повышению общего сывороточного IgM и появлению криопреципитинов, иногда - ревматоидных факторов, антинуклеарных антител, антител к кардиолипину и циркулирующих иммунных комплексов. При проникновении антигенов боррелий в ЦНС начинается выработка антител классов IgM и IgG интратекально, что имеет важное значение для диагностики нейроборрелиоза. Клеточный иммунный ответ в наибольшей степени выражен на поздних стадиях болезни, особенно при Лайм-артрите.

При успешном лечении боррелиоза и выздоровлении уровень антител, как правило, снижается до нормального. Однако в ряде случаев высокие титры антител могут выявляться в течение нескольких лет в отсутствие каких-либо клинических проявлений. Полагают, что это связано с персистенцией возбудителя.

Патогенез на поздней стадии опосредуется отложением комплексов антиген-антитело в сосудах и тканях, инфильтрацией пораженных тканей нейтрофилами, а также медиаторами клеточного иммунитета, в част-

ности, интерлейкином. Так, интерлейкин-I, продуцируемый макрофагами в присутствии боррелий и их антигенов, стимулирует синтез фермента коллагеназы и простагландина Е 2. У генетически предрасположенных людей боррелии могут быть пусковым фактором аутоиммунных реакций, которые поддерживают воспаление уже в отсутствие возбудителя в организме.

Гистопатогенез характеризуется наличием периваскулярных инфильтратов, состоящих из лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов, а также диффузной инфильтрацией этими элементами поврежденных тканей. При этом боррелий можно обнаружить как периваскулярно, так и в тканях, а в ряде случаев - внутриклеточно.

5.3. Стадии клинического течения

Как и другие спирохетозы (например, сифилис) БЛ протекает стадийно, с различными клиническими проявлениями на каждой стадии. При формулировании диагноза рекомендуется включить стадию болезни и дать развернутое описание ведущего клинического синдрома или синдромов.

В раннем периоде заболевания (ранняя локализованная инфекция) через некоторое время после укуса клеща (в среднем I-3 недели) у 60-80 % пациентов развивается клещевая мигрирующая эритема (КМЭ), являющаяся клиническим маркером боррелиоза. Достаточно часто заболевание протекает без КМЭ в дебюте и в этих случаях редко распознается. Как правило, почти одновременно или некоторое время спустя после появления эритемы у 80 % пациентов возникает лихорадочная реакция (38-39 ^{o}С), увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов. Появляются симптомы общей интоксикации: головная боль, чувство усталости, иногда тошнота и рвота, боли в различных мышцах (в том числе и шеи), радикулоалгия и артралгия. В целом интенсивность симптомов интоксикации и болевых ощущений умеренна и продол-

жаются они обычно не более 3-7 дней. Первая стадия заболевания развивается у 40-50% инфицированных.

Спектр клинических проявлений 2 стадии (ранняя диссеминированная инфекция) необычайно широк. Наряду с хорошо известными проявлениями (синдром Бакнвартца, лимфоцитома, преходящая атрио-вентрикулярная блокада, интермиттирующий артрит), могут встречаться и редкие (спленит, панофтальмит или орхит). Это объясняется гематогенным заносом возбудителя в различные органы и развивающимися там воспалениями.

Третья стадия (поздняя или хроническая инфекция) связана с персистенцией возбудителя и характеризуется преимущественным поражением одной системы органов.

Спектр известных клинических проявлений БЛ приведен в таблице I. Наличие всех стадий у одного больного не обязательно: в одних случаях может отсутствовать первая стадия, в других - более поздние (вторая или третья) стадии. Деление на стадии достаточно условно и хорошо применимо лишь к болезни в целом. В конкретных случаях иногда достаточно трудно определить стадию заболевания, особенно, если она проявляется одним синдромом, который может быть неспецифичен. Иногда стадийности не отмечается совсем и болезнь дебютирует хроническим воспалением, характерным для её поздних проявлений.

5.3.I. Особенности кожных проявлений. КМЭ обычно начинается с небольшого эритемного пятна на месте присасывания клеща и иногда сопровождается региональной лимфоаденопатией. Оно быстро увеличивается, часто приобретает цианотический оттенок, а периферические участки образуют яркий красный валик неправильной формы с фестончатыми краями. Зачастую КМЭ имеет вид гомогенного

Таблица I

ПРОЯВЛЕНИЯ БЛ НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ

Системы, органы	Ранняя инфекция		Поздняя инфекция
	локализованная (I-я стадия)	диссеминированная (2-я стадия)	Хроническая (3-я стадия)
Кожа	Мигрирующая эритема	Вторичные эритемы, ладонная сыпь (капилляриты), диффузная эритема, уртикарии, лимфоцитома	Хронический атрофический дерматит, очаговые склеродермоподобные поражения
Опорно-двигательный аппарат	–	Мигрирующие артралгии, тендиниты, бурситы, миалгии, оссалгии. Короткие атаки обратимого артрита. Миозит, остеомиелит*) Панникулит*)	Интермиттирующий олигоартрит. Хронический артрит. Периферические энтезопатии. Периостит или подвывихи на фоне акродерматита. Миозит.
Нервная система	–	Менингит, черепно-мозговые невриты, неврит лицевого нерва, двигательные или чувствительные радикулоневриты, множественные мононевриты, ярко выраженный энцефалит, миелит*) хорея*), церебральная атаксия*), эпилепсия*)	Хронический энцефаломиелит, спастический парез, атаксия, стертые расстройства памяти, хроническая аксональная радикулопатия, деменция*)
Лимфатическая система	Региональная лимфоаденопатия	Региональная и генерализованная лимфоаденопатия, спленомегалия	–
Сердце	–	Атриовентрикулярные блокады, миоперикардит, панкардит	–
Глаза	–	Конъюнктивит, ирит*), хориоидит*), геморрагии в сетчатке*), панофтальмит*)	Кератит
Печень	–	"Мягкий" или рецидивирующий гепатит	–
Респираторная система	–	Фарингит (неэксудативный, непродуктивный кашель)	–

Таблица I (продолжение)

Урогенитальный тракт	-	Микрогематурия или протеинурия. Орхит*)	-
Общие симптомы	Минимальные	Выраженная утомляемость и слабость	Утомляемость

*) - Проявления, описанные в нескольких достоверных случаях

пятна неправильной формы с большей или меньшей инфильтрацией кожи. В отличие от местной реакции на укус клеща, диаметр КМЭ обычно больше 5-10 см. КМЭ может появиться на любом участке кожи, но чаще - в местах, куда предпочитают присасываться клещи (в подмышечных областях, на животе, шее). Если КМЭ расположена на задней поверхности тела и не вызывает неприятных ощущений, она может оставаться незамеченной до развития других признаков заболевания. КМЭ может самостоятельно исчезнуть, но обычно сохраняется длительно (в среднем 4-10 недель). Как правило, эритема проходит бесследно.

Во 2-й стадии болезни в результате гематогенного распространения возбудителя могут появляться вторичные эритемы. Их локадизация не связана с местом укуса клеща. Как правило, они меньшего диаметра и могут проявляться в виде ладонной сыпи (капиллиритов), диффузной эритемы, узловатой эритемы, а также в виде лимфоцитомы.

Одно из немногих типичных проявлений БЛ - доброкачественная лимфоцитома кожи (ДЛК). Она имеет разнообразный спектр проявлений: от единичного инфильтрата или узелка до диссеминированных бляшек. Наиболее типичным является поражение мочки уха или соска ареолы молочной железы, которые выглядят отечными, ярко малиновыми и слегка болезненны при пальпации. Кожа на месте поражения может быть фиолетовой и плотной на ощупь. ДЛК может сочетаться с другими проявлениями БЛ, но наиболее типично изолированное появление этого синдрома. Длительность её течения - от нескольких дней до месяцев и даже лет при отсутствии лечения.

Типичным проявлением поздней стадии БЛ является хронический атрофический акродерматит (ХАД). Он встречается чаще у пожилых женщин, однако может развиваться и у молодых людей обоего пола. Болезнь развивается постепенно с появления цианотично-красных пятен на раз-

гибательных поверхностях конечностей (колени, локти, тыл кисти и подошвы), редко на лице и туловище. Процесс, как правило, симметричный, но может быть и односторонним. Появление пятен может сопровождаться развитием воспалительных инфильтратов, отечностью кожи. Пятна имеют тенденцию к периферическому росту и слиянию. Воспаление развивается в течение нескольких месяцев или лет. Кожа на месте пятен постепенно атрофируется и приобретает вид папиросной бумаги. Через кожу просвечивают вены и сухожилия; обычно она гиперпигментирована.

Примерно у 1/3 пациентов наблюдается одновременное поражение костей и суставов: боли в костных выступах (локтевом отростке, лодыжке, межфаланговых суставах пальцев) в местах поражения кожи и подвывихи суставов ниже кожного поражения. У 30-45% больных развиваются симптомы периферической (генерализованной или локальной) полинейропатии, чаще - нарушения чувствительности.

Период после перенесенной I-й стадии БЛ до развития ХАД составляет от 1 до 8 лет и более, которая у большинства протекает латентно.

В настоящее время предполагают, что ряд кожных заболеваний неизвестной этиологии этиологически связаны с боррелиозной инфекцией: морфеа, лихеноидный склероз, клещевая гранулема, анулярная гранулема, системный эозинофильный фасциит, альгодистрофия, склеродермоподобная реакция, очаговый склероз, атрофодерма, односторонний акроцианоз.

5.3.2. Особенности неврологических проявлений. Неврологические нарушения при БЛ отличаются на разных ее стадиях по степени выраженности, тяжести и клиническому синдрому. Наиболее часто они наблюдаются во второй и третьей стадиях болезни, а в первой - как правило, отсутствуют или проявляются в виде умеренных мигрирующих болей в шей-

ном, грудном, поясничном отделах позвоночника и по ходу нервных стволов.

Для 2-й стадии болезни характерны многообразные поражения нервной системы. В Европе и СССР неврологические расстройства выявляются чаще, чем в США. Самыми типичными нарушениями в этом периоде являются: триада в виде поражений периферической нервной системы, синдрома менингита и невритов черепных нервов (с преобладанием лицевого). Неврологические расстройства обычно выявляются на 4-й неделе болезни (с интервалом от I до IO недель). Каждый из симптомокомплексов поражений нервной системы может наблюдаться отдельно или в различных сочетаниях.

Поражения периферической нервной системы имеют место более, чем у 30-75 % больных с неврологическими расстройствами. Они проявляются в виде сенсорных, двигательных и сочетанных нарушений. Процесс может захватывать все отделы периферической нервной системы: от дистального (моно- и полиневриты) до вовлечения сплетений (плекситы) и корешков (радикулиты). БЛ - одна из редких нозологических форм без избирательного поражения определённых образований периферической нервной системы. Нередко наблюдаются корешковые чувствительные расстройства в шейном, грудном и поясничном отделах позвоночника, боли по ходу одного или нескольких нервов. Больные жалуются на сильные боли в месте поражения, онемение, покалывание, чувство ползания мурашек, жжение и другие неприятные ощущения. Неврологическое обследование обычно позволяет определить различную степень чувствительных нарушений, снижение двигательных функций в определённых мышечных группах и понижение или выпадение сухожильных рефлексов.

У больных с парезами мышц впоследствии развиваются мышечные атрофии. При поражении одноименных конечностей наблюдается асимметрия двигательных нарушений - парезы мышц имеют различную степень выра-

женности. Как правило, сроки развития парезов конечностей не совпадают по времени, их отделяет промежуток в несколько недель или даже месяцев. Частыми поражениями периферической нервной системы являются грудные радикулиты. Они проявляются выраженным болевым синдромом или чувством сжатия и сдавления с распространением ощущений на несколько дерматомов. Чувствительные расстройства могут проявляться как в виде гипо-, так и гиперстезии.

Один из типичных синдромов поражения периферической нервной системы получил название менингорадикулита Банвартца. Этот симптомокомплекс характеризуется болевым синдромом, нередко связанным с местом присасывания клеща. Болевой синдром возникает, в основном, вследствие поражения корешков спинальных нервов с преимущественной локализацией в шейно-грудном отделе позвоночника. Неврологическое обследование выявляет признаки раздражения и выпадения чувствительных и двигательных корешков. В ликворе часто определяется умеренный или выраженный плеоцитоз лимфоцитарного характера (от десятков до сотен) с увеличенным содержанием белка. Менингеальные симптомы могут быть выражены слабо или вовсе не проявляются. На фоне проводимого лечения неврологические симптомы идут на убыль в течение 1-2 месяцев. У части больных при хорошем восстановлении утраченных функций может быть задержка санации спинномозговой жидкости. Число больных с менингорадикулитом Банвартца может составлять более 20 % от общего числа пациентов с клещевой эритемой.

Более чем у 50 % больных с неврологическими отклонениями могут наблюдаться поражения черепномозговых нервов. Наиболее часто отмечается поражение II пары черепных лицевых нервов. Примерно в 2/3 случаев эти нарушения наблюдаются с одной стороны, у остальных - с обеих. Двусторонний парез лицевых мышц при наличии соответствующего эпидемиологического анамнеза как и клещевая эритема патогномоничен для БЛ. Появлению парезов лицевых мышц часто предшествует (или

наблюдается одновременно) онемение и покалывание в той же половине лица, но чувствительные расстройства выявляются редко. У большинства больных в области уха или нижней челюсти на поражённой стороне появляются боли. Поражение ствола лицевого нерва происходит дистальнее отхождения от него барабанной струны. Как правило, степень пареза лицевой мускулатуры не достигает полного паралича, и восстановление начинается через 2-3 недели от стабилизации нарушений. Остаточные явления в виде мышечной слабости (пареза) лицевых мышц наблюдаются нечасто, и формирование контрактуры обычно не происходит.

Большинство больных с менингитами предъявляют жалобы на головную боль различной интенсивности. В начальном периоде заболевания головная боль может быть сильной, иногда мучительной, затем постепенно снижается и, наконец, стихает. Остаются явления тяжести, снижение работоспособности, дискомфорт. Кроме головной боли наблюдается тошнота, рвота, светобоязнь, болезненность при движении глазных яблок. Нередко определяется ригидность затылочных мышц. Другие менингеальные знаки выявляются реже. В спинномозговой жидкости постоянно наблюдается лимфоцитарный плеоцитоз (в среднем 100 клеток на 1 мкл), нередко с повышенными цифрами белка. Давление ликвора и уровень сахара нормальны, но могут быть повышены. При электрофоретическом исследовании спинномозговой жидкости часто отмечается повышение характерных полос олигоклональных иммуноглобулинов G и M .

В детском возрасте наблюдается преобладание синдрома серозного менингита над другими неврологическими расстройствами. У взрослых наиболее распространенным типом неврологических нарушений является поражение периферической нервной системы.

У трети больных наблюдаются умеренные энцефалитические явления

в виде нарушений сна, концентрации внимания, расстройств памяти, эмоциональных отклонений, повышенной возбудимости и др. Явления энцефалита имеют тенденцию к восстановлению на фоне проводимого лечения и заметно не коррелируют с интенсивностью головной боли и менингеальными знаками. У большинства больных на ЭЭГ отмечаются нарушения биоэлектрической активности в виде преобладания процессов возбуждения, снижения порога судорожной готовности и др. При исследовании методами компьютерной томографии и магнитного резонанса у части больных определяются очаговые изменения с тенденцией к восстановлению по мере клинического выздоровления.

Из других неврологических отклонений во второй стадии БЛ отмечались поперечный миелит, энцефаломиелит, острая демиелинизирующая полиневропатия, хорея, церебральный псевдотумор и др.

Неврологические и психоневрологические проявления БЛ, характерные для её третьей стадии, наблюдаются спустя месяцы или даже годы от начала заболевания. Они могут сопровождаться явлениями Лайм-артрита или другими поражениями и включать большое число нарушений, которые теперь рассматривают как связанные с БЛ (нейроборрелиоз).

В Европе выделяют три основные формы нейроборрелиоза: прогрессирующий хронический энцефаломиелит, хронический полиневрит и латентную (субклиническую) инфекцию.

Хронический энцефаломиелит может сопровождаться преимущественным поражением спинного мозга, и тогда обнаруживается его значительное сходство с рассеянным склерозом. При большом акценте поражения вещества головного мозга клиническая картина напоминает энцефалопатию, нередко – с психическими отклонениями. У больных энцефалопатией отмечаются нарушения памяти, поведения (повышенная возбудимость или депрессия), расстройства сна, речи и др. В спинномозговой жидкости больных наблюдается повышение содержания белка,

продукция специфических антител к возбудителю заболевания (интратекальный синтез иммуноглобулинов G, A и M, в части случаев – повышение клеточного состава и др.). Специальными методами исследования этих больных могут быть выявлены множественные (обратимые) очаги поражения белого вещества головного мозга, что подтверждает мультифокальный воспалительный процесс.

У большинства больных с полинейропатией наблюдаются расстройства чувствительности, дистальные парестезии, корешковые боли и др. Электрофизиологические методы свидетельствуют об аксональной полинейропатии с нарушениями проводимости в двигательных и чувствительных нервах. В третьей стадии БЛ значительно чаще наблюдаются явления нейропатии с демиелизацией. Могут быть больные с картиной полирадикулоневрита.

5.3.3. Особенности кардиальных и ревматических проявлений. Кардиальные проявления при БЛ возникают у 8–10% больных через 1–3 месяца после КМЭ (мало вероятно, что поражение сердца, возникшее более чем через 6 месяцев после КМЭ, связано с боррелиозом). Наиболее частыми симптомами являются нарушения проводимости – транзиторные атрио-вентрикулярные блокады I и II степени. Приходящие нарушения проводимости сердца зафиксировать сложно, однако проведение ЭКГ желательно у всех пациентов с КМЭ, поскольку полной атрио-вентрикулярной блокаде обычно предшествуют менее выраженные нарушения ритма. Полная поперечная блокада сердца является хотя и редким, но достаточно типичным проявлением БЛ и почти всегда требует для коррекции применения исскуственных водителей ритма.

Помимо нарушения атрио-вентрикулярной проводимости выделяют и другие формы поражения сердца – нарушения внутрижелудочковой проводимости (в 9–20%), нарушения ритма (18–23%), миоперикардит (5–23%)

с развитием недостаточности кровообращения в I5% случаев, эндокардит и дилатационная миокардиопатия. Иногда латентное течение миокардита или скудность клинических проявлений, а также приходящий характер нарушений ритма, не всегда позволяют его своевременно диагностировать и лечить. Это может привести к выраженной дилатации полости сердца, сопровождающейся правожелудочковой недостаточностью. В целом, при своевременной диагностике и лечении, прогноз миокардита хороший и в 92% случаев отмечается полное купирование симптомов.

Ревматические проявления БП достаточно разнообразны и включают в себя поражение суставов (артралгии, артриты), периартрикулярных тканей (энтезопатии, лигаментиты, бурситы, дактилит,ахиллодения), миозиты и фибромиалгию. Различают несколько вариантов поражения суставов: артралгия, рецидивирующий артрит, хронический артрит.

Мигрирующие артралгии отмечаются в 20–50% случаев, сопровождаются миалгиями, тендовагинитами. При этом объективные признаки воспаления могут не выявляться и при большой интенсивности артралгий, которые изредка даже обездвиживают больного. Как правило, боли в суставах носят интермиттирующий характер, длится в течение нескольких дней и сочетаются со слабостью, утомляемостью, головной болью, плохим самочувствием.

После периода артралгий может развиться доброкачественный рецидивирующий (интермиттирующий) артрит. Одновременно с ним наблюдается лихорадка, может рецидивировать КМЭ, выявляется полиадения, абдоминальные боли, головные боли и другие неспецифические симптомы интоксикации. Этот вариант поражения суставов развивается в сроки от нескольких дней до нескольких месяцев после возникновения КМЭ. Наиболее часто встречаются асимметричный моноолигоартрит с вовлечением коленных суставов. Менее типично развитие кист Бейкера, поражение мелких суставов. Эпизоды артрита длительностью от 7–I4 дней

до нескольких недель могут повторяться несколько раз, причем промежутки между рецидивами составляют от нескольких недель до нескольких месяцев. С течением времени частота рецидивов снижается, атаки становятся всё более редкими и затем прекращаются. Полагают, что это доброкачественный вариант артрита, протекающий по типу реактивного. Он самопроизвольно заканчивается и дольше 5 лет не продолжается. У большого числа больных могут быть всего 1-2 эпизода артрита. Лабораторные показатели при этом варианте отражают умеренную или низкую воспалительную активность.

Суставной синдром при БЛ после интермиттирующего олигоартрита или мигрирующего полиартрита у ряда больных (около 10 % случаев), особенно носителей DR 2 и DR 4 антигенов, приобретает характер хронического. Это является признаком персистенции возбудителя, сопровождается образованием паннуса и эрозией хряща. Иногда Лайм-артрит (ЛА) морфологически неотличим от ревматоидного артрита. При хроническом ЛА поражается не только синовиальная оболочка, но и другие структуры сустава, периартикулярные ткани (бурситы, лигаментиты, энтезопатии). В более поздних стадиях в суставах выявляются типичные для хронического воспаления изменения: остеопороз, истончение и утрата хряща, кортикальные и краевые узуры, реже - дегенеративные изменения. Рентгенологически могут выявляться субартикулярный склероз и кисты, остеопороз, оссификация периартикулярных тканей, эрозия хряща, остеофиты, кальцификация мениска. Морфологически синовиальная оболочка при ЛА характеризуется неспецифической гипертрофией ворсин, гиперплазией синовиальных клеток, лимфоплазмоклеточной пролиферацией и инфильтрацией, образованием фолликулов. В синовиальной строме обнаруживаются массивные депозитивы фибрина. Особенностью синовиита являются микрососудистые поражения по типу облитерирующего эндартериита или образование

'луковичной шелухи", как при сифилисе.

Полагают, что для хронического ЛА характерна серонегативность по ревматоидному IgM фактору, выявляемому в латекс-тесте. Однако, некоторыми авторами показано, что при использовании иммуноферментного метода IgM фактор выявляется уже на I-й стадии заболевания и повышается во 2-й, коррелируя с уровнем сывороточного IgM .

Количество циркулирующих иммунных комплексов, а также криоглобулинов, определение которых иногда применяется для выявления иммунных комплексов, у БЛ больных обычно повышен, в их составе превалируют IgM над уровнем IgG . По мере хронизации артрита иммунные комплексы имеют тенденцию к локализации в поврежденных суставах, при этом их концентрация в синовиальной жидкости повышается с увеличением продолжительности воспаления.

Миозит является достаточно редким проявлением БЛ. Выделяется несколько типов боррелиозного мисзита: интерстициальный миозит с миалгиями, отечность мышц (чаще в ранней стадии болезни) и очаговый узелковый миозит (в более поздних стациях). Клинически миозит проявляется мышечной слабостью и миалгиями. Типичной локализации боррелиозный миазит не имеет. Уровень КФК в крови обычно не повышается, электромиография, как правило, без изменений.

У детей по сравнению со взрослыми ЛА развивается гораздо чаще. Зачастую он может быть первым проявлением БЛ, но, вследствие трудностей в выяснении анамнеза. а также схожести клиники с ювенильным ревматоидным артритом, острым ревматизмом и с реактивным артритом, трактуется как проявление одного из этих заболеваний. Несмотря на сложности диагностики и лечения, лишь в 3% случаев ЛА у детей переходит в хроническую форму, сходную с таковой у взрослых.

5.4. Диагноз и дифференциальный диагноз

Для диагностики БЛ чрезвычайно важны эпидемиолого-анамнестические данные: возникновение заболевания в летний период в эндемичном районе, наличие присасывания клеща или частое посещение леса, другие обстоятельства, которые могли способствовать контакту с клещами. Развитие типичной мигрирующей эритемы после укуса клеща является клиническим маркёром болезни, служит основанием для постановки диагноза БЛ и назначения специфического лечения антибиотиками. Диагностировать безэритемные случаи БЛ, а также заболевание в стадии диссеминации сложно из-за чрезвычайного полиморфизма клинических проявлений. Поэтому, наряду с клинико-эпидемиологическими данными, необходимо привлечение лабораторных методов диагностики и, в первую очередь, серологических исследований (см. раздел 4.5).

Обоснованием для диагноза могут быть некоторые другие типичные для БЛ симптомы: доброкачественная лимфоцитома уха, хронический атрофический акродерматит. Если имеется указания на присасывание клеща, особое внимание обращают на развивающиеся после укуса один или несколько синдромов: поражение суставов по типу артралгий (особенно моноартрит) рецидивирующего или хронического характера, серозный менингит(изолированно или в сочетании с другими неврологическими проявлениями), паралич черепных нервов(особенно лицевого), синдром Банвартца, транзиторная атриовентрикулярная блокада 2-й или 3-й степени или миоперикардит. Для подтверждения диагноза БЛ при этом необходимо повышение титров специфических антител. При появлении неспецифических симптомов диагноз может быть установлен только на основании комплексного обследования с применением серологических или иных методов (см. раздел 4.).

Различные варианты КМЭ могут напоминать аллергический дерматит, эритематозы, реакцию на укусы других членистоногих, мультиформную эритему. КМЭ необходимо также дифференцировать с различными видами

кольцевидных эритем, например, с центробежной аннулярной эритемой. Для этого в сложных случаях применяют исследование биопрепаратов (см. разделы 4.2. и 4.4.3.).

Не все случаи доброкачественной лимфоцитомы кожи (ДЛК) могут быть отнесены к БЛ. Её дифференциальный диагноз, как и других кожных проявлений, сложен и иногда требует применения комплекса серологических методов. ДЛК необходимо дифференцировать со злокачественной лимфомой, кожными поражениями при СКВ, саркомой.

Проявления хронического атрофического акродерматита (ХАД) часто неправильно оценивают, особенно у пациентов пожилого возраста. ХАД может встречаться в сочетании с варикозным расширением вен и в этом случае трактуется как трофические нарушения в коже. ХАД может расцениваться как экзема, нарушение микроциркуляции, локальная склеродерма, лихен склерозис и атрофия, как поражение кожи при различных соединительнотканных заболеваниях. Воспалительные инфильтраты в начальной стадии ХАД можно принять за узловатую эритему. Для подтверждения диагноза ХАД эффективны серологические тесты, которые бывают положительны до 90-100 % случаев и гистологические исследования кожи.

Диагноз БЛ в случае неврологических нарушений зачастую непрост и зависит от стадии заболевания и степени выраженности поражений нервной системы. Во второй фазе БЛ ни одно из характерных неврологических нарушений не является патогномоничным для этого заболевания. Клиническая картина при БЛ сходна с аналогичными поражениями другой природы. Применение инструментальных методов (электромиография, Электроэнцефалография, компьютерная томография мозга и др.) определяют только степень нарушений, не будучи специфическими. Поэтому в постановке диагноза решающую роль играет совокупность при-

меняемых методов: эпидемиологических, серологических, клинических, инструментальных и др.

Дифференциальный диагноз неврологических проявлений БЛ также зависит от фазы болезни. В условиях нашей страны он проводится прежде всего с лихорадочной, менингеальной и очаговой (паралитической) формами КЭ. При этом нарастание титров антител к вирусу КЭ не исключает возможности сочетанной инфекции (микст-инфекции).

Наличие у больного признаков менингита с умеренными менингеальными знаками и лимфоцитарным плеоцитозом заставляет проводить дифференциальный диагноз с асептическими менингитами другой, прежде всего - вирусной, природы (энтеровирусы, паротит, лимфоцитарный хориоменингит, вирус герпеса и др.). В случае затяжного течения, принимающего черты хронического заболевания, диагноз следует проводить с такими болезнями как туберкулезный и грибковый менингиты, саркоидоз и др.; однако, дифференцирование по клиническим признакам довольно затруднительно и не всегда достоверно. Все спирохетозные инфекции (лептоспироз, сифилис, среднеазиатский клещевой боррелиоз)могут вызывать серозные менингиты. Следует иметь в виду, что менингит при БЛ протекает с умеренными менингеальными знаками, нормальным ликворным давлением и нормальным содержанием в нем сахара; плеоцитоз в ликворе не определяется ранее 2-3 недель от начала заболевания.

Сочетание менингита с парезами лицевой мускулатуры (особенно двусторонними) дают основание подозревать БЛ. Парезы конечностей, радикулярный синдром и др. заставляют дифференцировать БЛ от классического полирадикулоневрита (типа Гийен-Барре). Однако, для БЛ не характерен симметричный и восходящий тип поражений конечностей. Наблюдающийся при БЛ рецидивирующе-ремиттирующий тип течения требует проводить дифференциальный диагноз с рассеянным склерозом.

Лайм-артрит (ЛА) необходимо дифференцировать с болезнью Бехтерева, реактивными артритами, подагрой и псориатической артропатией,

ревматоидным артритом и палиндромным ревматизмом, а также с инфекционным артритом, гидроартрозом, болезнью Уиппла). При хроническом ЛА суставной синдром, приобретающий характер хронического артрита, сопровождается образованием эрозий хряща и морфологически схож с ревматоидным артритом. Однако, при ревматоидном артрите чаще поражаются мелкие суставы кистей и стоп, а для ЛА характерен моноолигоартрит крупных суставов, чаще коленных. Короткие атаки олигоартикулярного артрита, его рецидивирующий характер могут напоминать острый приступ подагры. Но при подагре обычно поражается I плюснефаланговый сустав, что сопровождается сильным отеком, покраснением и мучительной болью. Крайне редка подагра крупных суставов. Наличие характерных подагрических узлов (тофусов), определение уровня мочевой кислоты в крови, указание на заболевания почек также помогают в постановке правильного диагноза.

БП может протекать сходно с болезнью Бехтерева, реактивным артритом и псориатической артропатией (ахиллодиния, дактилит). Короткие атаки в дебюте, обратимость артрита, а также обычно выявляемые повышенные титры антител свидетельствуют о ЛА, при котором не отмечается связи с кишечными и мочеполовыми инфекциями, не так часты сопутствующие серонегативным спондилоартритам поражения глаз и сакроилеит.

Таким образом, клинический диагноз БП с достоверностью может быть установлен при наличии КМЭ. Наличие других, более редких, но типичных синдромов (лимфоцитома уха или соска, синдром Банвартца, хронический акродерматит) также позволяют обосновать диагноз, который, как правило, подтверждают выявлением специфических антител к боррелиям. В остальных случаях для подтверждения диагноза необходимы серологические или другие дополнительные методы исследования. Изменение уровня антител в динамике следует соотносить с клинической картиной. Снижение титров антител всегда прогностически благоприятно. При невозможности серологического обследования в

определённых случаях проводят лечение антибиотиками ex juvantibus : положительный эффект их применения косвенно свидетельствует об инфекционной патологии синдрома.

6. ЛЕЧЕНИЕ

Возбудитель БЛ чувствителен ко многим антибиотикам, поэтому ими проводят лечение всех форм болезни. Большинство её проявлений излечимы, особенно на ранних стадиях. Нелеченная КМЭ обычно исчезает спонтанно, однако, антибактериальное лечение способствует исчезновению эритемы в более короткие сроки и, главное, может предупредить развитие последующих стадий заболевания.

Поскольку боррелии способны достаточно быстро распространяться по разным органам, выбор антибиотика для лечения проводят с учётом его способностей хорошо проникать в соответствующие ткани и достигать в них эффективных концентраций. Лечение должно продолжаться в течение достаточно длительного времени, чтобы добиться элиминации возбудителя из организма и предупредить рецидивы инфекции, а также её поздние проявления. Универсального антибиотика для лечения БЛ и стандартных схем терапии не существует.

В настоящее время применяются три группы антибиотиков, достаточно высоко эффективных для лечения различных форм БЛ: тетрациклины, включая доксициклин (Doxycycline), пенициллины и цефалоспорины. Применяемая сегодня тактика лечения основывается на обобщённом опыте, отражённом в мировой литературе, и не может быть признана абсолютной. Рекомендованные ниже варианты терапевтических режимов в целом дают хорошие результаты (табл. 2). Продолжительность курса лечения так же важна, как и выбор антибиотика. Если лечение прекращено до купирования всех симптомов болезни, может возникнуть рецидив, особенно у ослабленных пациентов. Все пациенты отвечают на лечение по-разному, поэтому терапия должна быть индивидуализированной. Как

правило, рано начатое лечение (в первые недели болезни) требует более коротких курсов. На поздних стадиях для успешного результата в среднем требуется четыре месяца непрерывной терапии антибиотиками.

При лечении БЛ антибиотиками следует иметь в виду следующие практические моменты:

А) У многих пациентов после начала антибиотикотерапии развивается симптомокомплекс, близкий к реакции Яриша-Герксгеймера (Jarish - Herxheimer). Он заключается в усилении симптомов болезни или появлении лихорадки, головной боли, миалгий, артралгий, диареи, одышки. Такая [illegible] реакция является естественным последствием терапии и косвенным доказательством правильного диагноза, поскольку является следствием гибели боррелий. Обычно реакция развивается на I-3 день парантерального или на 3-5 день перорального лечения и продолжается не более 7-I0 дней.

Б) При лечении антибиотиками внутривенно более чем три недели, возможна вспышка симптомов болезни, наиболее часто отмечающаяся на четвертой неделе лечения. Она, видимо, объясняется способностью боррелий экспрессировать новые или измененные поверхностные антигены. При развитии такой реакции следует прекратить лечение на I-3 дня, а в тяжелых случаях - до полного исчезновения побочных симптомов, после чего возобновить курс меньшими дозами. Как правило, к шестой неделе от начала лечения отмечается значительное улучшение.

В) При лечении цефалоспоринами третьей генерации следует учитывать особенности фармакокинетики отдельных препаратов.

Г) Как и при антибиотикотерапии в других случаях, возможно развитие кандидоза, дисбактериоза и псевдомембранного колита. Поэтому параллельно необходимо назначать поливитамины (особенно группы В) и

Таблица 2

ПРИМЕРНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ БЛ АНТИБИОТИКАМИ

Схемы лечения	Показания
СХЕМА I (пероральное введение) для взрослых: тетрациклин (Tetracyclinum), 250 мг 4 раза в день (Iг/сут) IO–30 дней или доксициклин (Doxycyclinum hydrochloridum), IOO мг 2 раза в день (200 мг/сут) IO–30 дней или амоксициклин (Amoxycyclinum), 500 мг 4 раза в день (2 г/сут) IO–30 дней	Первая стадия болезни; вторая стадия (паралич лицевого нерва или другие изолированные мононевриты; А–В блокада I-ой степени – PQ 0,3 сек). Акродерматит.
для детей младше 8 лет: доксициклин или феноксиметилпенициллин (Phenoxymethilpenicillinum), 250 мг 3 раза в день (750 мг в сут) или 20 мг/кг веса тела в день в несколько приемов IO–30 дней. В случае аллергии к пенициллину – эритромицин (Erythromycinum) 250 мг 3 раза в день (750 мг/сут) или 30 мг/кг в день в несколько приемов IO–30 дней.	
СХЕМА 2 (парентеральное введение) цефтриаксон (Ceftriaxone) 2 г внутривенно I раз в день I4 дней или пенициллин (натриевая соль), 20 млн в сутки внутривенно (за 6 приемов по 3–4 млн) I4 дней. В случае аллергии к цефтриаксону и пенициллину – доксициклин, IOO мг per os 2 раза в день (200 мг/сут) 30 дней; хлорамфеникол (Chloramphenicolum) 250 мг внутривенно 4 раза в день (I г/сут) I4 дней	Вторая стадия болезни (неврологические нарушения, А–В блокада 2–3-й степени, интермиттирующий артрит). Хронический артрит.

рекомендовать употребление кисломолочных продуктов типа ацидофилина за I-3 часа до приёма антибиотика.

Несмотря на эффективные общетерапевтические схемы лечения, при различных симптомокомплексах БЛ имеются особенности в терапии. Так, на ранних стадиях ХАД предпочтительно введение феноксиметилпенициллина 2-3 г в день в течение 3-х недель перорально или пенициллина 3 г 4 раза в день в течение 2-х недель парентерально.

При затяжных и частых рецидивах, хроническом течении моноартрита коленного сустава успешно применяется синовэктомия, являющаяся радикальным средством. Если рецидивирующий артрит трансформируется в хронический, эффективность антибиотиков резко снижается, но хорошим терапевтическим действием обладают внутрисуставные инъекции стероидов.

При тяжёлом течении второй стадии БЛ медленно купирующейся антибиотиками, показано применение преднизолона в дозе 40-60 мг в день (курс лечения 4-6 недель).

В некоторых случаях применяют более агрессивные и продолжительные курсы лечения с учётом стадии болезни и тяжести органных поражений.

При подборе терапии ведущее значение отдаётся клинической эффективности антибиотика. Достаточная дозировка и длительность курса лечения определяется только динамикой клинической картины.

7. ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В связи с тем, что после перенесенной острой БЛ может последовать хронизация заболевания, обусловленная персистенцией боррелий в органах и тканях, рекомендуется наблюдение и, по возможности, плановое обследование больных, перенесших КМЭ. После установления диагноза и обследования больного проводится лечение антибиотиками по унифицированной схеме (см. раздел 6). Второе обследование - че-

рез 2-3 недели, третье - через 3 месяца после эритемы. Если титры антител к B. burgdorferi повышены, то аналогичное обследование проводится через 6 месяцев. При отсутствии падения титров антител более, чем на одно двойное разведение, проводится курс антибиотикотерапии (см. табл. 2).

Желательно составление картотеки на лиц, перенесших острую форму заболевания. В дальнейшем, при обращении больного с кожными, неврологическими или ревматическими проявлениями, он направляется к соответствующим специалистам с указанием на перенесённую боррелиозную инфекцию. В этом случае врач-специалист также проводит обследование и, при наличии показаний, направляет сыворотку крови для обследования. При нарастании титров антител проводится курс антибиотикотерапии (табл. 2). При положительной динамике (снижение титров антител, регресс клинической картины) больной динамически обследуется и наблюдается 1 раз в год; в случае отсутствия таковой - он остаётся под более регулярным наблюдением. При необходимости курс антибиотикотерапии проводится вновь в сочетании с симптоматической терапией.

Беременным, подвергшимся нападению клеща и перенесшим КМЭ, также проводится курс антибиотикотерапии, а в дальнейшем в течение всей беременности их необходимо активно вызывать и обследовать. При этом следует иметь в виду, что боррелии обладают способностью проникать через плацентарный барьер, оказывая тератогенный эффект. Во время родов желательно получить сыворотку крови матери и новорождённого (кровь из пуповины) для серологического исследования. Рекомендуется сообщать районному педиатру, что беременность протекала на фоне БЛ, и передавать результат серологического обследования ребёнка.

Даже после адекватно пролеченной острой формы боррелиоза и ку-

пирования всех имеющихся симптомов в дальнейшем (иногда через несколько лет) могут развиться отдалённые проявления. Поэтому необходимо ориентировать пациента в отношении возможности дальнейших осложнений и необходимости своевременного обращения к соответствующим врачам.

8. ПРОФИЛАКТИКА

Мероприятия по предупреждению заражений БЛ в настоящее время сводятся только к неспецифической профилактике, поскольку вакцина не разработана и препараты для специфической серопрофилактики отсутствуют.

Меры неспецифической профилактики БЛ включают организацию и проведение борьбы с клещами-переносчиками в природных очагах, индивидуальную защиту от клещей с помощью специальных костюмов, а также санитарно-просветительную работу. Поскольку основные переносчики БЛ те же, что и при КЭ, главные черты эпидемиологии этих инфекций чрезвычайно близки, а их природные очаги приурочены к одним и тем же территориям (см. раздел 3), мероприятия по неспецифической профилактике БЛ следует организовывать и проводить совместно с таковыми по КЭ в соответствии с "Методическими указаниями по эпидемиологии и профилактике клещевого энцефалита" (Приложение 3 к приказу Министерства здравоохранения СССР № 141 от 9 апреля 1990 г.).

В санитарно-просветительной работе необходимо дополнительно обращать особое внимание на важность незамедлительного обращения к врачу при появлении мигрирующей эритемы (увеличивающегося от места укуса клеща покраснения) независимо от самочувствия пациента, причём даже в тех случаях, когда прикрепившийся клещ был быстро удалён с поверхности тела. Своевременная антибиотикотерапия по назначению врача в подобной ситуации может предотвратить развитие заболевания.

Подп. в печ. 17.06.91г Зак. 597 Тир. 350
Типография Министерства здравоохранения СССР

gost.e-ecolog.ru