

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель

министра здравоохранения

_____ В.В.Колбанов

26 июня 2006 г.

Регистрационный № 043-0506

**ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗА, ОСНОВАННАЯ НА
ПРИМЕНЕНИИ СОВРЕМЕННЫХ СХЕМ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ**

Инструкция по применению

Учреждения-разработчики: Белорусский государственный медицинский университет, Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии, Минская городская инфекционная клиническая больница

Авторы: С.О. Вельгин, Е.Н. Яговдик-Тележная, И.А. Карпов, В.В. Щерба, И.Г. Германенко, И.К. Садовская

Лайм-боррелиоз (синонимы: иксодовые клещевые боррелиозы, болезнь Лайма) – инфекционное трансмиссивное природно-очаговое заболевание, вызываемое боррелиями комплекса *B.burgdorferi* (*Borrelia burgdorferi* s.s., *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*) и передающееся иксодовыми клещами.

Инфицирование человека боррелиями происходит преимущественно в результате присасывания клеща. Возможна передача боррелий через фекалии клеща при попадании их на кожу и последующего втирания. Вероятен и алиментарный путь передачи ЛБ, реализующийся при употреблении в пищу сырого молока (преимущественно козьего) или молочных продуктов без термической обработки. Доказанным является возможность инфицирования плода трансплацентарно при боррелиозной инфекции беременных женщин.

ДИАГНОСТИКА ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗА

1. Эпидемиологический анамнез

- 1.1. Присасывание клеща за 3-30 дней до первых проявлений заболевания.
- 1.2. Сезонность заболевания (май-ноябрь).
- 1.3. Посещение леса в очагах ЛБ.
- 1.4. Работа на пригородном дачном участке, поездки за город в теплое время года.

2. Клиническая диагностика

I стадия ЛБ.

- 2.1. Мигрирующая эритема со следующими особенностями:
 - 2.1.1. Медленный центробежный рост.
 - 2.1.2. Кольцевидный тип с просветлением в центре.
 - 2.1.3. В центре элемента – отчетливый след от укуса (первичный аффект).
 - 2.1.4. Минимальные субъективные ощущения в области МЭ (жжение, зуд).
- 2.2. Общеинфекционный синдром:
 - 2.2.1. Общая слабость и повышенная утомляемость.

2.2.2. Умеренная лихорадка.

2.2.3. Головная боль.

2.2.4. Миалгии и артралгии.

2.3. Регионарная лимфаденопатия.

II стадия ЛБ.

2.4. Вторичные эритемы.

2.5. Доброкачественная лимфоцитоза кожи.

2.6. Миокардит:

2.6.1. Острая атриовентрикулярная блокада.

2.6.2. Другие нарушения ритма и проводимости.

2.7. Рецидивирующий моно- или олигоартрит.

2.8. Серозный менингит (менингоэнцефалит).

2.9. Синдром Баннварта (менингорадикулоневрит).

2.10. Парезы лицевых, глазодвигательных нервов, радикулопатии (без изменений в ЦСЖ).

III стадия ЛБ.

2.1.1 Хронический атрофический акродерматит (ХАА).

2.12. Хронический моно- или олигоартрит.

2.13. Энцефалопатия.

2.14. Прогрессирующий энцефаломиелит.

2.15. Рецидивирующий синдром Баннварта (менингорадикулоневрит).

2.16. Множественные мононевриты, полинейропатия.

Важно установить наличие хронологической связи начальных проявлений болезни с присасыванием клеща и/или развитием МЭ, выявить типичные клинические проявления и максимально объективизировать данные, определяемые врачом, с помощью лабораторно-инструментальных исследований (ЭКГ, ультразвуковые исследования сердца, печени и суставов, гистоморфология, электромиография, биохимические анализы и др.). Существенное значение имеет анализ развития специфичных для болезни клинических симптомов в динамике под влиянием лечения.

3. Лабораторная диагностика

Методы, прямого выявления возбудителя:

1. Культивирование на питательных средах.
2. Обнаружение боррелий с помощью световой (в том числе маркирование специфическими моноклональными антителами) или электронной микроскопии.
3. Полимеразная цепная реакция.

Косвенно факт инфицирования устанавливается по формированию специфического иммунного ответа:

1. Гуморального (антиборрелиозные антитела).
2. Клеточного (тест специфической стимуляции лимфоцитов).

В практике наиболее доступны серологические методы: иммуноферментный анализ (ИФА), реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), а также иммуноблоттинг (ИБ). ИБ – высокоинформативный метод обнаружения антител, обладающий более высокой специфичностью по сравнению с другими. С целью повышения диагностической точности Американский центр контроля над заболеваемостью (CDC) предложил проверять положительные или пограничные результаты скрининговых тестов с помощью ИБ, используя стандартизированные критерии интерпретации теста. В США, где распространен один генотип возбудителя, для воспроизводимости и точности оценки результатов рекомендован стандартный набор антигенов. В Европе нет общепринятых критериев оценки ИБ в силу антигенной гетерогенности циркулирующих изолятов боррелий.

Учитывая важность раннего установления диагноза и малую информативность РНИФ в первый месяц болезни, считается правильным начинать этиотропную терапию МЭ, не дожидаясь лабораторной верификации инфекции. Повышение титров антител к *B.burgdorferi* имеет важное, но вспомогательное значение. Таким образом, диагностика иксодовых боррелиозов осуществляется по совокупности эпидемиологических, клинических и лабораторно-

инструментальных методов исследования. Исключительно важно наблюдение за больными в динамике.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ

Чем раньше начато лечение, тем больше вероятность того, что инфекция локализована в первичном кожном очаге, и еще не произошла гематогенная диссеминация боррелий. Антибактериальная терапия уменьшает продолжительность МЭ и других симптомов заболевания, предотвращает прогрессирование заболевания и развитие поздних стадий, неблагоприятных в отношении выздоровления и восстановления трудоспособности пациентов. У пациентов, получавших антибиотики по поводу МЭ, частота развития артритов достоверно ниже по сравнению с нелечеными, что позволяет считать раннюю антимикробную терапию способом первичной профилактики ревматических проявлений болезни.

Лучшими считаются сроки начала лечения не позднее 4 недель. Показано, что у пациентов, начавших лечение в первые 10 дней, болезнь протекала легче, выздоровление наступало у большинства больных. Назначение антибактериальной терапии позже 5 дней от начала болезни оказалось фактором риска ее неэффективности.

Применяемые в настоящее время средства для лечения ЛБ включают:

1. Антибиотики пенициллинового ряда: бензилпенициллин, пролонгированный бензатинпенициллин, амоксициллин, ампициллин.
2. Цефалоспориновые антибиотики II и III поколения: цефуроксим, цефуроксим аксетил, цефтриаксон, цефотаксим.
3. Макролиды: азитромицин, рокситромицин, кларитромицин.
4. Тетрациклины: доксициклин, тетрациклин.

В основном, для этиотропной терапии ЛБ используются антибиотики трех фармакологических групп: тетрациклины, пенициллины и цефалоспорины. Результаты применения макролидов при ЛБ носят противоречивый характер, и до настоящего времени единой точки зрения об эффективности этой группы

антибиотиков нет. Следует отметить, что за рубежом от применения тетрациклина и эритромицина отказались из-за их низкой эффективности. Наиболее часто в клинической практике назначают следующие препараты (табл. 1).

Таблица 1

Схемы этиотропного лечения Лайм-боррелиоза

Клиническая манифестация с преимущественными симптомами и синдромами ЛБ	Антибиотик	Разовая доза и кратность применения в сутки	Способ применения антибиотика	Длительность курса в днях
Мигрирующая эритема, доброкачественная лимфоцитоза кожи (при отсутствии неврологической симптоматики и атриовентрикулярной блокады III степени)	Доксициклин (юнидокс и др.)	100 мг x 2 (дети 2-4 мг/кг/сут)	per os	14-21
	Амоксициллин (хиконцил, флемоксин-соллютаб и др.)	1000 мг x 3 (дети: 30-50 мг/кг/сут)	per os	14-21
	Цефуроксим аксетил	500 мг x 2 (дети: 20-50 мг/кг/сут)	per os	14-21
	Рокситромицин	500 мг x 3 (дети: 5 мг/кг/сут)	per os	14
	Азитромицин (сумамед и др.)	500 мг x 2 (дети: 10 мг/кг/сут)	per os	7-10
Острое и подострое течение ЛБ с поражением нервной системы, суставов, сердечно-сосудистой системы и других органов	Цефотаксим (клафоран и др.)	2,0 г x 3 (дети: 50-100 мг/кг)	в/венно	14-28
	Цефтриаксон (роцефин и др.)	2,0 г x 1 (дети: 50-100 мг/кг)	в/венно	14-28
	Пенициллин	3-4 млн. Ед x 6 (дети 200-400тыс ЕД/кг/сут в 6 введений)	в/мышечно	14-28
	Доксициклин*	100-200 мг x 2	в/венно, per os	14-28

Хроническое течение ЛБ с признаками поражения нервной системы, суставов, кожи	Цефотаксим	2,0 x 3 (в случаях антибиотикорезистентных форм: пульс-терапия: 4,0 x 3-2 дня)	в/венно	21 день (6-8 циклов пульс-терапии)
	Пенициллин	3-4 млн. Ед x 6	в/венно	14
	Цефтриаксон	2,0 x 1	в/венно	21

* - при отсутствии поражения ЦНС

Терапия беременных женщин не отличается от терапии других пациентов, за исключением противопоказаний к антибиотикам тетрациклинового ряда.

При персистирующем или рецидивирующем артрите рекомендуется 4-х недельный курс пероральной терапии или 2-4 недельный парентеральный курс цефтриаксона. При неэффективности 2 курсов пероральной терапии и парентерального курса терапии рекомендуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов или внутривенное введение глюкокортикоидов.

В ходе проведения этиотропной терапии часто наблюдается реакция Яриша-Герксгеймера, проявлениями которой являются: озноб, повышение температуры тела, головные и мышечные боли, усиление местных кожных реакций в области очагов эритемы. Появление данной реакции не может быть показанием для отмены антибактериальной терапии, а лишь требует усиления дезинтоксикационной терапии.

Таблица 2

Клинические и лабораторные критерии оценки эффективности антибиотикотерапии ЛБ

Показатель	Значимые критерии оценки эффективности антибиотикотерапии ЛБ
Симптом болезни	Длительность сохранения и/или появление новых симптомов болезни на фоне лечения
Исход заболевания (за период диспансерного наблюдения в течение 2 лет)	Полное клиническое выздоровление Переход в хроническую или латентную формы Наличие и длительность остаточных проявлений Наличие и выраженность резидуальных явлений
Динамика изменения титров специфических антител	Характер изменения титров специфических антител (уменьшение, увеличение, отсутствие изменений);

	Сроки наступления сероконверсии
Лабораторные признаки санации от возбудителей Лайм-боррелиоза	Отсутствие лабораторных признаков персистенции возбудителей после проведенного лечения
Переносимость проводимого лечения	Частота проявления нежелательных эффектов, связанных с антибиотикотерапией

Комплексная оценка эффективности схем антибиотикотерапии ЛБ должна включать критерии клинической, лабораторной и суммарной оценки.

Оценка клинической эффективности

1. Выздоровление - исчезновение всех исходных симптомов и признаков инфекционного заболевания.
2. Улучшение - улучшение состояния, но без полного исчезновения всех признаков и симптомов инфекции, отмеченных перед началом или в процессе лечения.
3. Отсутствие эффекта - отсутствие динамики уменьшения выраженности симптомов или ухудшение состояния.

Для оценки клинической эффективности целесообразно также учитывать показатели, позволяющие провести сравнительный анализ: сроки уменьшения и исчезновения клинических симптомов, динамику изменений показателей нарушения функции при лабораторном и инструментальном исследовании, необходимость повторного курса лечения, наличие и степень выраженности резидуальных проявлений заболевания.

Оценка лабораторной эффективности

1. Элиминация - снижение титров специфических антител в ИФА (НРИФ) в течение периода наблюдения (1-2 года) при отрицательных результатах ПЦР.
2. Персистирование - длительное сохранение высоких титров противоборрелиозных антител в крови и положительные результаты ПЦР.
3. Невозможность оценить снижение титров специфических антител в ИФА (НРИФ) после лечения при отсутствии исследований методом ПЦР или

при отрицательном результате ПЦР на фоне длительного сохранения высоких титров противоборрелиозных антител.

Суммарная оценка эффективности

1. Хорошая - элиминация возбудителя при клиническом выздоровлении или улучшении в конце лечения, а также в процессе диспансерного наблюдения (в течение 2-х лет).

2. Удовлетворительная - персистирование возбудителя при клиническом выздоровлении или улучшении (переход инфекции в латентную форму или стадию неустойчивой ремиссии при хроническом течении).

3. Плохая - персистирование боррелий при отсутствии или незначительном клиническом эффекте, а также переход острых форм в хроническое течение заболевания.

Анализ данных литературы и собственный опыт позволяют сформулировать основные принципы антибактериальной терапии ЛБ на современном этапе:

1. Обязательное лечение антибиотиками во всех случаях впервые установленного диагноза ЛБ (независимо от давности заболевания и стадии болезни).

2. Выбор этиотропной терапии в зависимости от клинической формы, тяжести и характера течения болезни.

3. Своевременная (возможно более ранняя) терапия. При наличии маркера ранней стадии – типичной МЭ – лабораторного подтверждения диагноза не требуется.

4. Адекватная терапия на ранней стадии – лечение до полного купирования симптомов с использованием рекомендованных доз препарата, способа его введения и продолжительности курса.

В периоде реконвалесценции при высоком риске хронизации заболевания (позднее начало терапии, поражение органов, малодоступных для иммунологического надзора – суставов, глаз, ЦНС) рекомендуется использование пролон-

гированных пенициллинов (экстенциллин, ретарпен, бициллин-5) по одной инъекции в месяц - № 3–6 (Н.В. Скрипченко и соавт., 2003).

Наблюдение за больными, получившими антибактериальное лечение по поводу МЭ, показало, что примерно половина пациентов жалуется на головные боли, снижение памяти, нарушение концентрации внимания, разнообразные мышечно-скелетные боли, симптоматику синдрома хронической усталости, вегетативной дисфункции и др. Эти симптомы сохраняются длительное время. Они были объединены под названием "постлаймский" синдром. По данным в течение 3 лет после лечения МЭ выраженность подобных симптомов у больных спонтанно уменьшалась, при этом не было параллелизма с уровнем антиборрелиозных антител, и отсутствовал эффект от повторных курсов антибактериальной терапии. Таким образом, антибактериальная терапия больным с постлаймским синдромом не показана.

ПРОФИЛАКТИКА

Основные способы доступной профилактики направлены на снижение риска присасывания клеща при посещении лесов, загородных лесных массивов и садовых участков. Они включают пользование репеллентами, ношение одежды, максимально закрывающей поверхность тела, частые осмотры тела и одежды для своевременного удаления клещей. Вопрос о назначении после присасывания клеща короткого курса антибиотиков пока окончательно не решен. Поскольку антибиотики широкого спектра действия оказывают хороший эффект на ранней стадии заболевания, целесообразна превентивная антибиотикотерапия по паразитарно-микробиологическим показаниям, т.е. антимикробные средства назначают в случае обнаружения боррелий в присосавшемся клеще. Пероральное кратковременное применение доксициклина (по 0,1 г 2 раза в день в течение 3–5 дней после присасывания инфицированного клеща) оказалось эффективным способом предупреждения ЛБ, передающихся клещом *I. persulcatus*. Показано, что назначение бензатин-пенициллина в дозе 2,4 млн. ЕД внутримышечно однократно в течение первых 5 суток после присасывания

клеща позволяет предупредить развитие острых форм ЛБ. В случае обнаружения боррелий в переносчике и не позднее 3 сут после присасывания клеща можно использовать доксициклин по 0,1 г 1 раз в сутки в течение 5 дней, если же пациент обращается позже 3-го дня и не позднее 5-го дня, то курс продлевается до 10 дней. В качестве профилактики применяется также азитромицин 1 г в 1-й день и по 0,5 г в последующие 4 дня. Эффективность разных антибиотиков была примерно одинакова и составила 97–98 % при назначении в первые 5 дней.

Важными условиями успешного проведения экстренной антибиотико-профилактики являются:

- факт присасывания иксодового клеща;
- доказательство его инфицированности (выявление боррелий в содержимом кишечника клеща методом темнопольной, люминесцентной микроскопии или в ПЦР);
- сроки обращения пациента (не позже 5-го дня после присасывания клеща);
- хорошая индивидуальная переносимость рекомендуемых антибиотиков;
- проведение превентивного лечения под контролем врача.

Целесообразно контрольное обследование через 1–3 месяца после проведенного курса антибиотикотерапии для своевременного выявления возможного перехода заболевания в хроническое течение.

Такие вопросы терапии ЛБ, как индивидуализированный выбор наиболее предпочтительного антибиотика, адекватная схема лечения, его длительность, критерии излеченности, являются важным направлением в научных исследованиях.