**Иксодовый клещевой боррелиоз**

ПЛАН:

1.Понятие об иксодовом клещевом боррелиозе

2 Клинические особенности поздних кожных проявлений при иксодовом клещевом боррелиозе в Северо-Западном регионе России

3 Диагностическая значимость различных лабораторных методов для подтверждения боррелиозной этиологии очаговой склеродермии, анетодермии, атрофодермии, хронического атрофического акродерматита.

4 Эффективность различных антибактериальных препаратов в комплексной терапии при поздних кожных проявлениях иксодового клещевого боррелиоза.

5. Вывод

6. Список литературы

При иксодовом клещевом боррелиозе (ИКБ) поздних кожных поражений определяется широким нозоареалом этой инфекции и неуклонным ростом уровня заболеваемости. Иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) по показателям заболеваемости в России занимает одно из первых мест среди всех природно-очаговых трансмиссивных зоонозов, ежегодно в стране возникает 5-10 тысяч новых случаев ИКБ. Северо-Запад России относится к высоко эндемичным регионам по клещевому боррелиозу, в природных очагах которого зараженность переносчиков колеблется от 30 до 90 %. Ежегодно, только в Ленинградской области регистрируются более 500 новых случаев заражения ИКБ. По показателям заболеваемости эта инфекция занимает одно из первых мест среди всех трансмиссивных природно-очаговых зоонозов.

Этот возбудитель был открыт не так давно, поэтому последующая идентификация множества его геновидов обуславливают недостаточную изученность патогенеза, клинических проявлений, методов диагностики и лечения кожных поражений при ИКБ.

ИКБ- острая инфекционная патология, в последующем, даже на фоне проводимой этиотропной терапии, склонен к хронизации с поражением различных органов и систем, в том числе и кожи. Причиной хронизации инфекционного процесса могут быть позднее обращение за медицинской помощью, возможность длительной персистенции возбудителя в организме человека, возникновение новых антигенных вариантов боррелий, стойкое сохранение вторичного иммунодефицита.

Европа имеются различные формы очаговой склеродермии, атрофодермия Пазини-Пьерини, анетодермия, хронический атрофический акродерматит связывают с боррелиозной инфекцией. Этиологическая связь этих поражений кожи с ИКБ подтверждается обнаружением и культивированием боррелий из очагов поражения, наличием специфических антител в крови больных, а также положительным эффектом антибактериальной терапии.. Исследования последних лет показывают, что причина возникновения этих заболеваний связана с длительной персистенцией в коже.

К настоящему времени в Америке боррелиозная этиология очаговой склеродермии не доказана. Возможно, эти различия можно объяснить гетерогенностью в антигенном отношении штаммов боррелий, выделенных в Европе, в отличие от американских штаммов.

К сожалению, в России клиника поздних кожных поражений ИКБ до сих пор остается не изученной. Важность правильной диагностики этих форм, своевременное назначение антибиотиков в комплексной терапии, предупреждающее рецидивы заболеваний и развитие осложнений, побудило нас исследовать роль боррелиозной инфекции в возникновении этих заболеваний и изучить клинические особенности кожных поражений на поздних стадиях развития этой инфекции.

В 1997 году в кожных поражениях у больных очаговой склеродермией, атрофодермией Пазини-Пьерини, анетодермией в России обнаружены боррелии методом серебрения (по Левадити). А также впервые у больных с поздними кожными поражениями иксодового клещевого боррелиоза выявлено снижение абсолютного количества лимфоцитов, теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов, функции Т-лимфоцитов в РТМЛ с ФГА и КонА, повышение количества теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, IgG, IgA, определена специфическая сенсибилизация лимфоцитов в реакции торможения миграции лейкоцитов с боррелиозным антигеном.

В течении шести лет (1991-1997гг)под наблюдениемн находилось 120 больных с различными кожными проявлениями ИКБ. Все больные были разделены на две группы. Основную группу (72 человека) составили пациенты с дерматозами, которые могут рассматриваться как характерные поздние проявления иксодового клещевого боррелиоза. С очаговой склеродермией наблюдалось 50 человек (диссеминированная бляшечная форма - у 43 больных, в виде одиночного очага – у 3, линейная – у 4 больных), атрофодермией Пазини-Пьерини - 10 человек, анетодермией - 9 человек, хроническим атрофическим акродерматитом - 3 человека. Из них было 42 женщины и 30 мужчин в возрасте от 8 до 79 лет. Длительность заболевания при очаговой склеродермии составляла от 6 месяцев до 6 лет, при атрофодермии Пазини-Пьерини – от 4 месяцев до 8 лет, при анетодермии от 6 месяцев до 6 лет, при ХААД – от 2 до 6 лет. Укус клеща в анамнезе отмечали 40% больных основной группы. В ходе клинического обследования у больных этой группы были выявлены астено-вегетативный синдром ( 31,9%), признаки поражения опорно-двигательного аппарата (артралгии, артрит) (12,5%), нервной системы (энцефалопатия, радикулоневрит) (12,5%), сердца (миокардит,нарушения проводимости) – (5,6%).

В это же время наблюдали 48 человек с мигрирующей эритемой Афцелиуса-Липшютца (больные с ранним типичным клиническим маркером иксодового клещевого боррелиоза). Из них 28 женщин и 20 мужчин в возрасте от 20 до 64 лет. Длительность заболевания составляла от 1 до 6 месяцев. Укус клеща в анамнезе отмечали 50% больных. У 63% больных обнаруживалась региональная лимфаденопатия, у 50% больных отмечался синдром общей инфекционной интоксикации.

Для изучения клинических проявлений ИКБ, результатов лабораторного и инструментального обследования использован метод заполнения формализованных карт на каждого больного, в которых регистрировались все особенности течения заболевания.

С целью определения специфических антител в крови больных использовали непрямую реакцию иммунофлюоресценции (НРИФ) с корпускулярным антигеном. Положительным результатом НРИФ считали обнаружение специфических антител в разведении сыворотки 1:40 и выше.

Для обнаружения специфической сенсибилизации лимфоцитов проводили реакцию торможения миграции лейкоцитов с боррелиозным антигеном.

Иммунологическое исследование заключалось в определении в периферической крови количества Т-лимфоцитов методом спонтанного розеткообразования с эритроцитами барана, в подсчете теофиллинрезистентных и теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (соотношение теофиллинрезистентных и теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов), в проведении реакции торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ) с ФГА и с КонА (“Serva”, ФРГ).

Состояние гуморального иммунитета оценивалось по количеству В-лимфоцитов методом иммунного розеткообразования с эритроцитами мыши, обработанными антителами и комплементом, и по содержанию иммуноглобулинов М, G, A в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии, уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови. С целью выявления боррелий в очагах поражения окрашивали биоптаты кожи методом серебрения (по Левадити) наряду с классическим гистологическим исследованием.

У больных с очаговой склеродермией (морфеа) особенностью дерматологического статуса было преобладание бляшечной формы, распространенный характер поражения, наличие у одних и тех же больных очагов разной стадии развития, различная выраженность дерматосклероза и атрофии.

У больных с атрофодермией Пазини-Пьерини дерматологический статус был представлен сливными очагами гиперпигментации, патологический процесс локализовался преимущественно в области спины и поясницы. В старых очагах участки пигментации сочетались с островковой белесоватой атрофией кожи, реже наблюдалось их западение. Явления дерматосклероза отсутствовали, за исключением больных, у которых отмечали сочетание с бляшечной склеродермией.

При этом поражение кожи у больных с анетодермией носило диссеминированный характер с локализацией на туловище в виде небольших округлых очагов белесоватой атрофии кожи диаметром до 2 см., окруженных по периферии синюшным ободком. Лишь у одного больного, наряду с атрофическими элементами, были обнаружены грыжеподобные очаги. У двух больных обнаружено сочетание с лимфоцитомой кожи. У больных с хроническим атрофическим акродерматитом клинические проявления характиризовались ассиметричной диффузной отечной застойной эритемой с явлениями атрофии кожи на одной из конечностей.

Дерматологический статус у обследованных больных с мигрирующей эритемой был представлен одиночным очагом в виде эритемы от бледно-розового до синюшно-красного цвета или кольцевидным пятном, величина очага варьировала от 5 до 30 см.При исследовании иммунологических показателей у больных основной группы до лечения было обнаружено достоверное снижение следующих показателей: абсолютного количества лимфоцитов (до 2.06± 0.07х10 9 /л), теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов (до 0.65± 0.05х10 9 /л), иммунорегуляторного индекса (до 1.48± 0.13), и увеличение теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов (до 0,47± 0.07х10 9 /л) по сравнению с контрольной группой (здоровые лица) (р<0.5).

После лечения у больных основной группы было обнаружено достоверное увеличение абсолютного количества лимфоцитов (до 2.13± 0.08х10 9 /л), Т-лимфоцитов (до 1.15± 0.03х10 9 /л), отмечена тенденция к повышению теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов и снижению теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов

По результатам РТМЛ с ФГА и КонА до и после лечения у больных основной группы обнаружено снижение функции Т-системы иммунитета по сравнению с группой контроля, при этом после лечения отмечалась достоверное (p<0.05) повышение функции Т-звена иммунитета (Табл. 2).

Показатели РТМЛ с ФГА и КонА (индексы миграции) у обследованных больных (А- при поступлении, В- после лечения).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Больные  Показатели | Основная группа  n- 25 | Сравнительная группа n- 25 | Контрольная группа n- 25 |
| РТМЛ с ФГА %  А  В | 92.8± 1.11\*  90.1± 0.9# | 39.1 ± 1.6  38.7± 1.1 | 38.9± 0.9 |
| РТМЛ с КонА %  А  В | 112.2± 2.5\*  105.7± 1.9# | 50.1± 0.8  49.6± 1.6 | 49.8± 1.3 |

Оценка значимости различий средних значений показателей

\*-у больных основной и сравнительной групп до лечения по сравнению с контролем (p<0.05);

#-у больных основной и сравнительной групп до лечения и после лечения (p<0.05).

Примечание: функциональную активность Т-лимфоцитов оценивали по феномену торможения (100% - миграционный индекс в %).

В исследовании гуморального иммунитета до лечения было выявлено у больных основной группы достоверное увеличение количества В-лимфоцитов (до 0.64± 0.09х10 9 /л), у больных сравнительной группы до 0.62± 0.07х10 9 /л, по сравнению с группой контроля (0.54± 0.03х10 9 /л) (p<0.05).

После лечения у больных основной группы отмечена тенденция к снижению, а у больных сравнительной группы - к повышению количества В-лимфоцитов. До лечения у больных основной группы выявлено достоверное повышение IgG (до 16.8± 1.0г/л) и IgA (до 2.61± 0.15г/л), а у больных сравнительной группы отмечено достоверное увеличение IgM (до 1.60± 0.09г/л) и IgG (до 13.6± 0.9г/л) по сравнению с контролем ( p<0.5).

У большинства больных основной группы после лечения наблюдалось стойкое повышение IgG (в течение 3-х последующих месяцев), количество IgA постепенно снижалось до показателей контрольной группы.

У больных сравнительной группы (ХМЭ) концентрация IgM и IgG к концу лечения оставалась повышенной. Повышенный уровень IgG сохранялся стойко в течение последующих 2-х месяцев

Итак, при исследовании иммунного статуса до лечения у больных основной группы было обнаружено достоверное снижение абсолютного количества лимфоцитов, теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов, функции Т-лимфоцитов в РТМЛ с ФГА и КонА, повышение количества теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, IgG, IgA. Полученные результаты свидетельствуют о дисбалансе иммунной системы у этих больных (снижение хелперной и повышение супрессорной активности Т-лимфоцитов), на этом фоне вероятно ведущее место в иммунном ответе принадлежит гуморальному звену.

После лечения у больных основной группы сохранялось повышенным абсолютное количество лимфоцитов, определено повышение Т-лимфоцитов, при этом отмечена тенденция к повышению количества теофиллинрезистентных Т-лимфоцитов, снижению теофиллинчувствительных Т-лимфоцитов и В- лимфоцитов, что свидетельствует об эффективности проведенной терапии и целесообразности применения иммуномодуляторов. Обследование больных сравнительной группы (ХМЭ) до лечения выявило достоверное повышение абсолютного количества лимфоцитов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов по сравнению с контрольной группой. После лечения была обнаружена тенденция к повышению В-лимфоцитов, достоверное повышение IgM и IgG. Полученные результаты, возможно отражают начало развития изолированного инфекционного процесса у больных с хронической мигрирующей эритемой.

В основной группе до лечения положительные серологические реакции зарегистрированы в целом у 61,1% у больных (у 100% больных атрофодермией Пазини-Пьерини, у 100% -анетодермией, у 100%-ХААД, у 44%- очаговой склеродермией). Следует отметить, что при ХААД определялись высокие титры антиборрелиозных АТ (1:80- 1:640). В сравнительной группе до лечения положительная НРИФ отмечалась у 45,8% больных. После окончания курса лечения у всех сероположительных больных основной группы НРИФ оставалась положительной, а у 5 % больных имело место 2-х кратное нарастание титров. При этом у всех больных клинически сохранялись остаточные признаки заболевания. Через 3 месяца негативация НРИФ наблюдалась у 44,4 % больных основной группы. Через 6 месяцев у 94,4% пациентов этой группы отсутствовали диагностически значимые титры антиборрелиозных антител, однако у 5,6 % пациентов (3 больных с очаговой склеродермией, 1 больной с ХААД) положительная НРИФ оставалась без динамики (серорезистентность). По окончании лечения у 20,8% серонегативных больных мигрирующей эритемой выявлена положительная НРИФ. Через 3 месяца положительные титры антиборрелиозных антител определялись только у 8, 3 % больных МЭ. Через 6 месяцев у 4,2 % ( 2 человека) с мигрирующей эритемой положительная НРИФ не изменилась.

Дальнейшее клинико-серологическое наблюдение сроком до 1 года за группой серорезистентных больных позволило выявить у двух пациентов появление свежих очагов бляшечной склеродермии, у двух - поражения нервной системы (энцефалопатия или радикулоневрит) и у двух больных с мигрирующей эритемой только серорезистентность без клинического рецидива.

. В то же время у больных с мигрирующей эритемой (сравнительная группа) и в контрольной группе сенсибилизация к боррелиозному антигену отсутствовала. При сравнении результатов РТМЛ и НРИФ с боррелиозным антигеном сенсибилизация лимфоцитов выявлена у большинства больных с положительными результатами НРИФ. После проведенного лечения существенных изменений показателей специфической сенсибилизации лимфоцитов в РТМЛ с боррелиозным антигеном у обследованных больных не отмечено (p>0.5)

Таблица 2.

Показатели РТМЛ с боррелиозным антигеном у обследованных больных ( А- при поступлении, В- после лечения).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Больные  Показатели | Основная группа  n= 25 | Сравнительная группа n= 25 | Контрольная группа  n= 25 |
| РТМЛ с боррелиозным А антигеном, % В | 135.4± 3.5\*  131.5± 2.8# | 92.5± 2.9  94.2± 3.1 | 95.4± 3.4 |

Оценка значимости различий средних значений показателей

\*- у больных основной и сравнительной групп до лечения с контрольной группой ( p<0,05)

#- у больных основной и сравнительной групп до лечения и после лечения (#- p<0,05).

Для дополнительного метода диагностики боррелиозной этиологии заболевания у 22 больных использовался метод обнаружения возбудителя ИКБ в очаге поражения с помощью окрашивания серебром (по Левадити) биоптатов кожи. Боррелии обнаруживались у 11 из 19 обследованных больных основной группы, у больных ХМЭ боррелии были найдены только у одного больного, что свидетельствует о трудности нахождения спирохет в коже больных даже в раннюю стадию ИКБ (Табл.6).

У больных основной группы с наличием боррелий в очагах 2 пациента имели положительные результаты РТМЛ с боррелиозным антигеном при отрицательной НРИФ; в анамнезе больные отмечали укус клеща и дерматоз носил диссеминированный характер. В ходе наших исследований боррелии обнаруживались в сосочковом слое дермы или периваскулярно в виде одиночных или парных, черных извитых структур, длиной до 12-27.5 мкм и толщиной 0.2-0.3 мкм, четко отграниченных от окружающих тканей, на светло - коричневом фоне, при этом отдаленные участки дермы окрашивались в желтый цвет. Возможно, что локальное изменение окраски биоптатов кожи в месте нахождения боррелий связано с длительной персистенцией возбудителя.

Эффективность проведенного этиотропного лечения рассмотрена по следующим основным критериям: клиническим (разрешение острых симптомов, появление пигментации и атрофии кожи, отсутствие новых очагов), лабораторным (снижение титра антиборрелиозных антител в НРИФ, снижение содержания иммуноглобулинов по сравнению с исходным результатом). Наиболее эффективным оказался пенициллин, доксициклин, цифран и ретарпен. Серорезистентность и рецидивы заболевания чаще наблюдали при назначении тетрациклина.

В период проведения этиотропной терапии предпочтение имели инъекционные препараты пенициллинового ряда- бензилпенициллин, при непереносимости его назначался доксициклин, реже- тетрациклин, амбулаторным больным рекомендовали ретарпен. При сочетании поражения кожи с нейроборрелиозом назначались препараты фторхинолонового ряда (цифран). Длительность применения антибиотиков зависела от давности заболевания и варьировала от 14 до 22 дней.

Больные основной группы получали общепринятое для конкретной нозологической формы патогеническое лечение- аскорбиновую кислоту по 0.3 х 3 раза в день в течение месяца; сосудистые препараты (никотиновая кислота или компламин по 0.05 х 3 раза в день в течение месяца); витамин Е (100 мг.) по 1 капсуле 2 раза в день в течение месяца; в случаях выраженного дерматосклероза в очагах- фонофорез лидазы или ронидазы 8-10 сеансов. Важным звеном в комплексной терапии являлось назначение иммуномодуляторов. При изолированных кожных поражениях больные основной группы получали чаще тимоген, при сочетанных поражениях (энцефалопатия) - циклоферон, биолан. На фоне комплексной терапии у больных очаговой склеродермией исчезала воспалительная кайма по периферии очагов, уменьшался дерматосклероз, появлялась гиперпигментация кожи. У больных с атрофодермией в области гиперпигментированных сливных пятен развивалась белая атрофия кожи, “западение” очагов. Не отмечали значительных визуальных изменений в очагах при анетодермии и хроническом атрофическом акродерматите.

У больных ХМЭ к концу лечения очаг разрешался полностью и только у единичных пациентов сохранялась пигментация на месте эритемы.

На основе практических данных были сделаны выводы о том, что поздние кожные поражения при иксодовом клещевом боррелиозе в Северо-Западном регионе России характеризуются выраженным клиническим полиморфизмом, проявляясь в виде различных форм морфеа, атрофодермии Пазини-Пьерини, анетодермии, хронического атрофического акродерматита. Дерматологический статус у этих больных отличается диссеминированным характером поражений, наличием у одних и тех же пациентов очагов на разных стадиях развития, с различной степенью выраженности дерматосклероза и атрофии. У 5 больных наблюдали сочетание очаговой склеродермии с атрофодермией, у 2 больных – анетодермии с лимфоцитомой кожи. Боррелиозная природа заболевания (по результатам НРИФ с боррелиозным антигеном) доказана у 60% больных очаговой склеродермией, у 100% - атрофодермией Пазини-Пьерини, у 100% - анетодермией, у 100% - хроническим атрофическим акродерматитом, при этом у части больных обнаруживаются астено-вегетативный синдром (31,9%), поражение опорно-двигательного аппарата (12,5%), нервной системы (12,5%), сердца (5,6%).

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. К вопросу о серологической диагностике болезни Лайма // Тезисы докладов итоговой конференции военно-научного общества слушателей академии. - С-Пб., 1992, С.4. (в соавт.: Беляев С.Б., Кравченко П.Б.).

2. Об обнаружении специфических антител к возбудителю болезни Лайма у больных хроническим атрофическим акродерматитом // Тезисы докладов итоговой конференции военно-научного общества слушателей академии. - С-Пб., 1993, С.5 . (в соавт.: Беляев С.Б., Кравченко П.Б.).

3. О роли боррелий в этиологии очаговой склеродермии // Тезисы докладов итоговой конференции военно-научного общества слушателей академии. - С-Пб., 1994, С.6-7 . (в соавт.: Кравченко П.Б.,Завьялова О.К.).

4. Сравнительная оценка двух методов определения спонтанной инфицированности иксодовых клещей возбудителями болезни Лайма // Тезисы докладов итоговой конференции военно-научного общества слушателей академии.- С-Пб., 1995, С.5 .

5. Склеродермия и боррелиозная инфекция // Тезисы докладов итоговой конференции военно-научного общества слушателей академии. - С-Пб., 1996, С.7. (в соавт.: Корнилов Ю.Н.).

6. Спектр кожных поражений при Лайм-боррелиозе в Северо-Западном регионе России // Тез. докл. международной научной конф. "Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами". - Иркутск, Б.И. - 1996. - С.132 . (в соавт.: Домасева Т.В., Козлов С.С., Белугина Е.Е.).