

Н.В. ФОМЕНКО

# КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ: БОЛЕЗНЬ НА ВСЮ ЖИЗНЬ?



Клещевой энцефалит — опасное вирусное заболевание, поражающее центральную нервную систему, — вряд ли нуждается в представлении, особенно в связи с недавним всплеском заболеваемости. А вот к проблеме другой, но уже бактериальной, инфекции, также переносимой клещами, внимание врачей и ученых России было привлечено сравнительно недавно

В России боррелиоз (или болезнь Лайма, как ее называют в США) был впервые серологически (т.е. на основе наличия специфических антител) выявлен сотрудниками научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН под руководством Э. И. Коренберга в 1985 г. Но только в 1991 г. *иксодовые клещевые боррелиозы* (ИКБ) были включены в официальный государственный перечень заболеваний, регистрируемых на территории России.

Наиболее распространенным этот недуг признан в США: ежегодно там заболевает более 16 тыс. человек. Рост заболеваемости боррелио-

зом в настоящее время наблюдается и во многих странах Европы.

## Возбудитель — спирохета

Уже из самого названия видно, что переносчиками этой болезни, также как и клещевого энцефалита, являются клещи. В США болезнь Лайма переносят клещи *Ixodes scapularis* (в 1982 г. американский исследователь В. Бургдорфер именно от этих клещей впервые изолировал самих инфекционных агентов — боррелий); в Европе эту функцию выполняют клещи *Ixodes ricinus*, а у нас — печально известные таежные клещи *Ixodes persulcatus*.

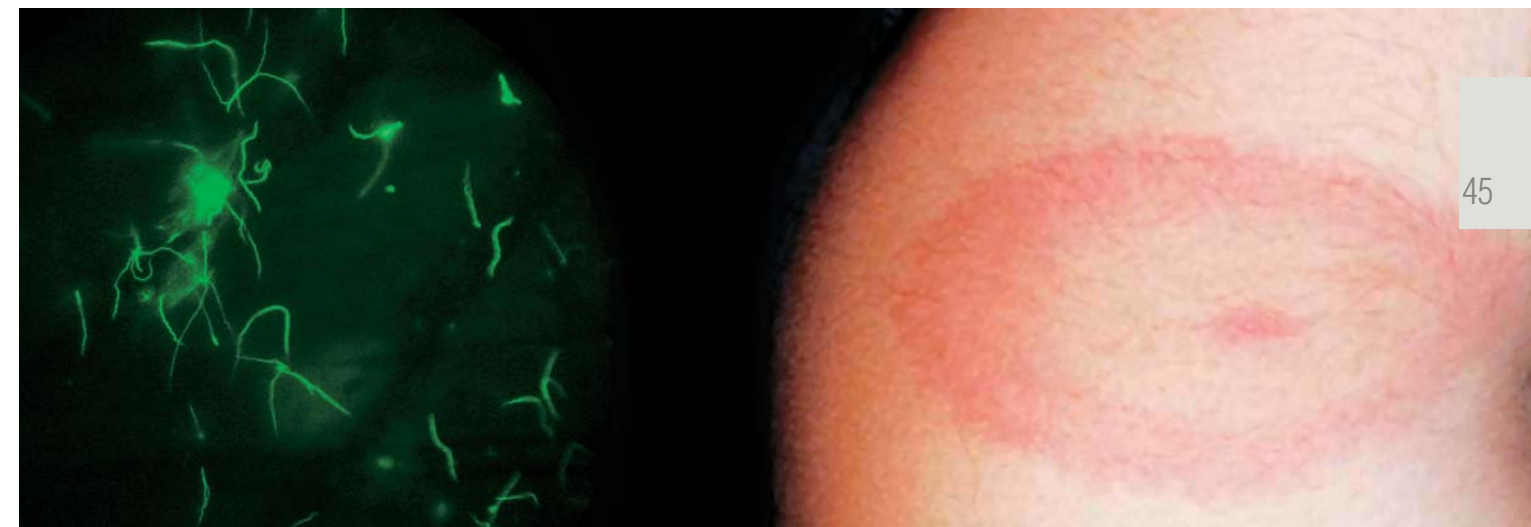
Боррелии *Borrelia burgdorferi* — родственники широко известных трепонем, вызывающих сифилис, — представляют собой извитые спирали длиной 15—25 и толщиной 0,2—0,3 мкм.

Световая микроскопия. Фото автора

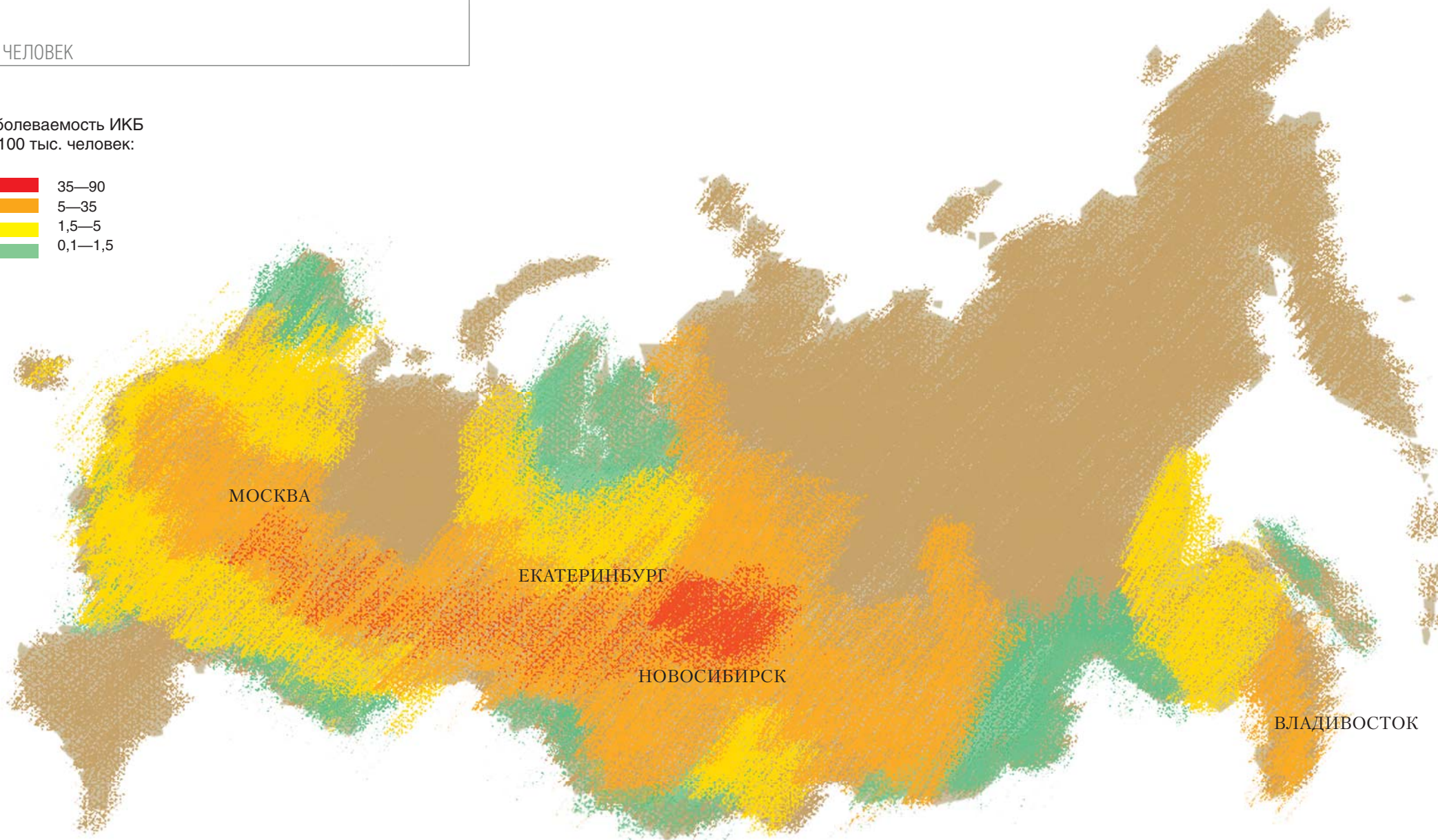
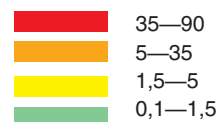


ФОМЕНКО Наталья Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории инфекционных заболеваний человека Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск)

Красное кольцо на коже в месте укуса клеща — так называемая первичная кольцевая мигрирующая эритема — появляется в результате воспалительной реакции на проникших в организм боррелий (*Smith et al., 2002*)



Заболееваемость ИКБ  
на 100 тыс. человек:



Заболееваемость иксодовым клещевым боррелиозом отмечена в 49 субъектах РФ, при этом ее уровень наиболее высок в Уральском, Западносибирском и Дальневосточном округах

Возбудитель боррелиоза — спирохета комплекса под пышным латинским названием *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.) — состоит в близком родстве с *тpенонемой* — возбудителем всем известного сифилиса — и *лентоспирой* — возбудителем лептоспироза, серьезного заболевания, которому подвержены многие виды животных, и человек в том числе. Все перечисленные спирохеты имеют сходный внешний вид и по форме напоминают извитую спираль.

К сегодняшнему дню на основании генетических и фенотипических различий выделено 12 видов боррелий, но опасными для человека до недавнего времени считалось только три вида: *B. burgdorferi sensu stricto* (s.s.), *B. afzelii* и *B. garinii*. Однако в последнее время появились сообщения, что от больных ИКБ был выделен еще один вид — *B. spielmanii*, что говорит о возможной патогенности и этого вида.

**Боррелии способны не только передвигаться под кожей, но и проникать в кровеносные сосуды, перемещаясь с током крови во внутренние органы. Не является для них преградой и гематоэнцефалический барьер, защищающий кровеносные сосуды мозга**

Боррелии распространены по регионам мира неравномерно. В России основное эпидемиологическое значение имеют два вида — *B. afzelii* и *B. garinii*, которые обнаружены в обширной лесной зоне от Прибалтики до Южного Сахалина.

В Институте химической биологии и фундаментальной медицины изучение боррелий было начато в 2000 г. Исследования, проведенные совместно с Институтом систематики и экологии животных СО РАН, направленные на выявление видового разнообразия боррелий, циркулирующих в природных очагах ИКБ Новосибирской области, позволили установить ряд фактов. Помимо широко распространенных *B. afzelii* и *B. garinii* были обнаружены редко встречающиеся генетические варианты этих видов.

Согласно данным световой микроскопии, зараженность таежных клещей боррелиями на территории

Новосибирской области составляет 12—25 %. При микроскопическом исследовании фиксированных и витальных препаратов боррелии были выявлены как у взрослых клещей, собранных с растений, так и у частично или полностью напивавшихся личинок и нимф.

Поскольку эти спирохеты были обнаружены на всех стадиях развития клещей — от личинок до взрослых особей (имаго), все они могут служить источниками заражения. Цикл переноса возбудителя начинается с процесса питания неинфекционного клеща на инфицированном животном. Клещи, зараженные боррелиями, при следующем кормлении способны передавать эти микроорганизмы здоровым животным, а также продолжать воспринимать дополнительную «порцию» спирохет от инфицированных млекопитающих. На ранних этапах развития клеща в данный процесс вовлечены мелкие млекопитающие; взрослые клещи начинают питаться на крупных млекопитающих, и кроме того могут «покушаться» на человека, заражая его.

Проникнув в тело млекопитающего вместе со слюною клеща, спирохеты начинают усиленно размножаться в кожных покровах на месте укуса. Они способны не только передвигаться под кожей, но и проникать в кровеносные сосуды, перемещаясь с током крови во внутренние органы. Не является для них преградой и гематоэнцефалический барьер: размножаясь в спинномозговой жидкости, боррелии становятся причиной тяжелых нейроинфекций.

### Первая стадия — обратимая

Иксодовый клещевой боррелиоз — полисистемное заболевание, при котором возможны поражения кожи, опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечно-сосудистой систем. Характер клинических проявлений заболевания зависит от его стадии. Условно выделяют три стадии боррелиозной инфекции, хотя четко различить их не всегда удается. Заболевание, как правило, развивается последовательно, переходя из одной стадии в другую.

Первая стадия длится от 3 до 30 дней. За этот отрезок времени на коже (в области укуса клеща) вследствие воспалительной реакции может появиться красное кольцо, которое так и называется: *кольцевая мигрирующая эритема*. Начинается она с небольшого пятна в месте присасывания клеща, которое постепенно мигрирует к периферии. В типичных случаях центр пятна светлеет, а периферические участки образуют яркий красный валик в виде кольца неправильной формы диаметром до 15 см.

Исследования кожных проб, взятых из разных участков эритемы, свидетельствуют о том, что в центре эритемного кольца боррелии практически отсутствуют, но, как правило, они всегда обнаруживаются на пери-



Наличие боррелий в клещах можно выявить безо всяких ухищрений — с помощью исследования под обычным световым микроскопом. Для этого на предметном стекле из каждого клеща готовится мазок, затем мазки фиксируются и окрашиваются

Лечение поздней стадии боррелиоза, развивающейся через полгода — год после заражения, требует длительного курса антибактериальной терапии. И борьба с хронической болезнью не всегда бывает успешной

Фото С. Ткачева (ИХБФМ, Новосибирск)

ферии. По сравнению с другими воспалительными изменениями эритема может сохраняться на коже в течение достаточно длительного промежутка времени.

Примерно у четверти больных кожные проявления заболевания сопровождаются такими симптомами, как: озноб, сонливость, мышечная слабость, боли в суставах и увеличение лимфатических узлов. Это сигнализирует о том, что боррелии распространяются по организму. Однако у большинства больных с эритемой ранние стадии болезни не сопровождаются симптомами интоксикации. К тому же, существует и так называемая *безэритемная форма*, которая, как правило, начинается остро и ослож-

нена высокой температурой, болью в суставах и головной болью.

Также нужно отметить, что отсутствие симптомов болезни в первое время после укуса клеща не исключает развития болезни в будущем. При проведении своевременного лечения на первой стадии заболевания возможно полное выздоровление.

Вторая стадия боррелиоза развивается в среднем через 1–3 месяца после инфицирования. К этому времени боррелии с током крови и лимфы попадают в различные органы и ткани, такие как: мышцы, суставы, миокард, спинной и головной мозг, а также селезенка, печень, сетчатка глаза, — и поражают их. Вот почему данную стадию

характеризует столь значительное разнообразие клинических проявлений заболевания: неврологических, сердечных, кожных и т. д.

Признаки поражения нервной системы проявляются в виде менингита, моно- и полиневритов, очень часто — неврита лицевого нерва и др. Многие из этих симптомов могут наблюдаться одновременно. Наиболее частым неврологическим проявлением можно назвать *менингополирадикулоневрит (синдром Баннаварт)*, характеризующийся парезом лицевого нерва. Кроме того, на этой стадии у некоторых больных могут появиться вторичные эритемы.

Наконец, третья стадия боррелиоза развивается через полгода — год

после проникновения инфекции в организм. Чаще всего встречаются поражения суставов (*хронический артрит*), кожи (*атрофический акродерматит*) и хронические поражения нервной системы (*хронический нейроборрелиоз*). Лечение поздней стадии боррелиоза требует длительного курса антибактериальной терапии, однако впоследствии у некоторых больных с артритами признаки хронической инфекции наблюдаются в течение месяцев и даже нескольких лет после курса лечения антибиотиками.

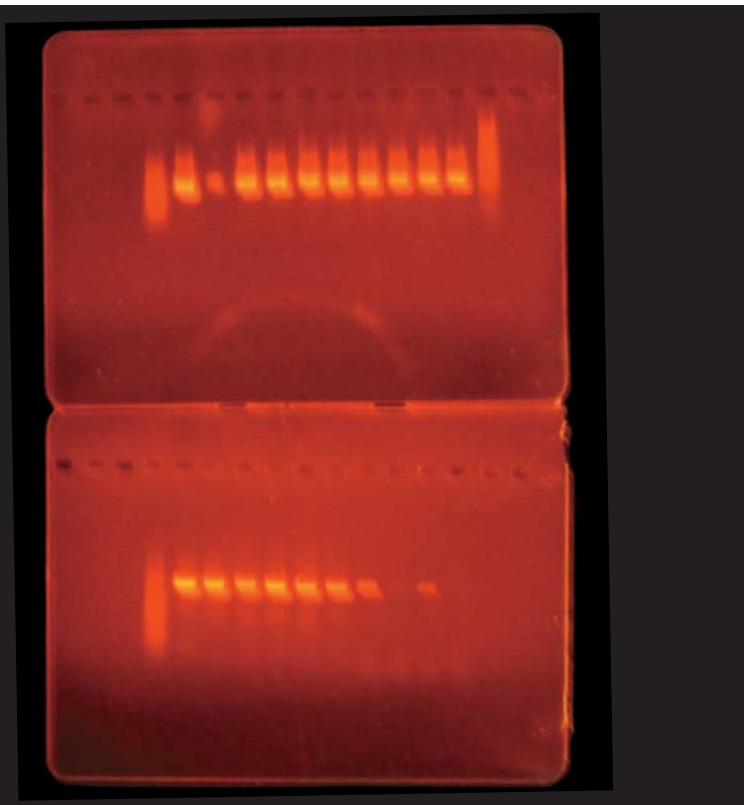
## Иммунный ответ

В развитие боррелиозной инфекции, как правило, вовлечено несколько патогенных механизмов. Некоторые синдромы, такие как менингит и радикулит, вероятно, отражают результат прямой инфекции органа, а вот артрит и полиневрит могут быть связаны с непрямыми эффектами, вызванными вторичным аутоиммунным ответом.

Иммунный ответ организма на боррелиозную инфекцию проявляется по-разному. Для контроля над распространением инфекции организм использует как *врожденный* (неспецифическая резистентность), так и адаптивный *специфический иммунный ответ*, т. е. выработку

специфических антител против инфекционного агента. В течение первых двух недель после начала болезни у большинства пациентов действительно обнаруживаются иммуноглобулины против определенных антигенов боррелий — инфекционных белков, запускающих в организме механизм иммунного ответа.

Еще в 90-х гг. прошлого века в США были проведены первые исследования, направленные на разработку антиборрелиозной вакцины. Но и на сегодняшний день эффективной вакцины, предохраняющей от этого опасного заболевания, не существует. Вероятно, трудности с получением безопасных вакцин имеют отношение



Для обнаружения боррелий в клещах можно использовать полимеразную цепную реакцию (ПЦР), которая позволяет обнаружить фрагменты ДНК, соответствующие определенному участку генома возбудителя. Фрагменты анализируются в агарозном геле путем визуального детектирования при ультрафиолетовом освещении. *Фото автора*

к особенностям иммунного ответа, наблюдаемого при боррелиозной инфекции. Он может инициировать выработку антител против некоторых собственных белков организма, т. е. вызвать опасные аутоиммунные реакции.

Причиной подобного иммунного ответа является молекулярная мимикрия, сходство (например, между липопротеином боррелий OspA и белком адгезии hLFA-1), который вырабатывается нашими Т-клетками в синовиальной оболочке, выстилающей внутренние поверхности суставов. Так, осложнения, возникающие после проведения вакцинации вакциной на основе липопротеина OspA, в большинстве случаев проявлялись в виде артритов и аутоиммунных ревматоидных

артритов. Работа по созданию приемлемой, безвредной и в то же время эффективной вакцины продолжается до сих пор.

### Как диагностировать ИКБ?

Диагностику ИКБ обычно проводят на основании так называемого эпидемиологического анамнеза (установления факта посещения леса, укуса клеща), а также клинических признаков заболевания, главным из которых является наличие мигрирующей эритемы.

Особую сложность для диагностики представляют заболевания, протекающие в безэритемных формах, одновременно с другими ин-

фекциями, переносимыми клещами, например клещевым энцефалитом или анаплазмозом. В клинической практике известны случаи, когда у больного одновременно были выявлены безэритемная форма боррелиоза и клещевого энцефалита, которые привели его к повторной госпитализации по причине осложнений.

Случаи безэритемных форм можно диагностировать только с помощью лабораторных тестов. Выделение боррелий из проб кожи, проб сыворотки крови, спинномозговой или синовиальной жидкостей на специальные среды методом культивирования требует наличия специальных условий, дорогостоящих реактивов, занимает много времени, а главное — малоэффективно.

Микроскопические исследования используются обычно при проведении анализа зараженности боррелиями клещей, но практически не применяются при диагностике ИКБ, поскольку в тканях и жидкостях организма инфицированного человека боррелии не накапливаются в таких количествах, чтобы их можно было обнаружить под микроскопом.

Для выявления боррелий может использоваться *полимеразная цепная реакция* (ПЦР), проведение которой позволяет обнаружить ДНК возбудителя. При проведении таких исследований нами было показано, что число боррелий, содержащихся в одном клеще, варьирует от одной до шести тысяч. Однако в настоящее время метод на основе ПЦР, как и все остальные методы диагностики боррелиоза, использовать в качестве самостоятельного теста для диагностики заболевания не рекомендуется, поскольку в данном случае чувствительность этого метода недостаточна, что может привести к так называемым «ложноотрицательным» результатам.

Тем не менее, при проведении совместных работ с Муниципальной инфекционной больницей № 1 г. Новосибирска было показано, что

**Первые исследования, направленные на разработку антиборрелиозной вакцины, были проведены еще в 90-х гг. прошлого века. Но и на сегодняшний день эффективной вакцины против этого опасного заболевания не существует**

на ранней стадии болезни, до начала лечения, в комплексной диагностике заболевания метод ПЦР вполне применим наряду с иммунологическими методами анализа.

Для своевременного выявления смешанной инфекции определение ДНК необходимо проводить в первые четыре недели после присасывания клещей. Однако отрицательный результат, который при этом может быть получен, не исключает наличия заболевания и через 3–6 недель требует проведения серологических тестов (на специфические антитела).

Выявление антител к белкам боррелий сегодня и является основным способом лабораторной диагностики. В США и в странах Европы для повышения надежности серодиагностики боррелиоза было рекомендовано использовать двухступенчатую схему тестирования сывороток крови, однако в России двухступенчатый подход не применяется из-за отсутствия отечественных тест-систем. Кроме того, иммуноглобулины из сыворотки крови больных ИКБ могут по-разному реагировать с основными белками разных видов боррелий, поэтому критерии тестирования, разработанные для одной страны, могут быть непригодны для другой.

В России сейчас широко применяют серологические методы детекции: *иммуноферментный анализ* (ИФА) и *реакцию непрямой иммунофлюоресценции* (РНИФ),



Главными клиническими показателями боррелиоза являются красные кольца воспалительной реакции — эритемы: сначала — первичная, затем — множественные (см. фото), которые могут располагаться на разных участках тела. *Фото автора*

диагностическая значимость которых сопоставима. Однако применение второго метода может быть ограничено тем, что существует вероятность перекрестных реакций с близкородственными боррелиями микроорганизмами, в частности с *Treponema pallidum*, возбудителем сифилиса. В целом же эффективность выявления у больных антител даже с помощью применения комбинации современных серологических тестов зависит от стадии заболевания.

**Т**ак что же такое боррелиоз — обычная инфекция или болезнь на всю жизнь? В действительности этот недуг не так безобиден, как представляется на первый взгляд. Иногда инфи-

цирование организма боррелиями вызывает тяжелые отдаленные последствия, заболевания, которые только при ближайшем рассмотрении удастся связать с боррелиозом, ранее перенесенным пациентами.

Благоприятный исход этого серьезного бактериального заболевания, переносимого клещами, во многом зависит от проведения своевременной, адекватной диагностики и соответствующей терапии. И лечение ИКБ должно заключаться не в бездумном приеме антибиотиков, как это иногда случается. Это — дело профессионалов, которые способны выявить не только клиническую симптоматику, но также индивидуальные особенности течения болезни и наличие сопутствующих заболеваний.