

Наблюдение за пациентами после присасывания клеща в контексте иксодового клещевого боррелиоза

Р. Ф. Сайфуллин¹, Н. Н. Зверева¹, А. А. Еровиченков², А. К. Шакарян^{1,2,3},
М. А. Сайфуллин¹, А. А. Самков³, Е. В. Кардонова^{1,4}, О. В. Шамшева¹

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

² Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Москва, Российская Федерация

³ Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москва, Российская Федерация

⁴ Департамент здравоохранения города Москвы, Российская Федерация

Своевременная диагностика иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) является залогом его успешного лечения. Амбулаторное наблюдение за пациентами после присасывания клеща на основе алгоритма способно оптимизировать раннюю диагностику ИКБ, повысить выявляемость заболевания и сократить сроки начала лечения. Цель работы — создание алгоритма наблюдения и обследования пациентов после присасывания клеща для применения в амбулаторных условиях врачами первичного звена здравоохранения. Материалы и методы. Проведено ретроспективное, нерандомизированное, одноцентровое когортное исследование, основанное на анализе данных 660 амбулаторных карт пациентов, проконсультированных врачом-инфекционистом на базе ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ» в связи с присасыванием клеща и/или подозрением на ИКБ. Пациенты были разделены по возрасту и наличию или отсутствию диагноза ИКБ. Подтверждение диагноза осуществлялось по клинико-анамнестическим и/или лабораторным критериям с использованием методов иммуноферментного анализа и иммунного блота.

Результаты. Оптимальные сроки определения антител к боррелиям методом иммуноферментного анализа составили 7 и более недель от присасывания и 4 и более недель от появления симптомов. Проведена оценка специфичности иммунологической диагностики у пациентов с исключенным ИКБ. Доля сомнительных и ложноположительных результатов у таких пациентов оказалась высока — 28,1%. Ложноположительные результаты чаще встречались у взрослых (37,6%) по сравнению с детьми (9,8%), за счет более частых ложноположительных результатов выявления IgM (34,1% и 4,9% соответственно). Разработан алгоритм наблюдения за пациентами после присасывания клеща в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: Иксодовый клещевой боррелиоз, болезнь Лайма, клещ, *Borrelia burgdorferi*

Algorithm for monitoring patients after tick bite in the context of Lyme-borreliosis

R. F. Sayfullin¹, N. N. Zvereva¹, A. A. Erovichenkov², A. K. Shakaryan^{1,2,3}, M. A. Sayfullin¹,
A. A. Samkov³, E. V. Kardonova^{1,4}, O. V. Shamsheva¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

³Infectious Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

⁴Moscow Healthcare Department, Russian Federation

Timely diagnosis of Lyme-borreliosis (LB) is the key to its successful treatment. Outpatient monitoring of patients after tick bite based on the algorithm is able to optimize the early diagnosis of LB, shorten the start of treatment and improve the disease surveillance. Purpose. Creation of an algorithm for monitoring patients after tick bite for use in outpatient settings by primary care physicians. Material and methods. A retrospective, non-randomized, single-center cohort study was conducted based on the analysis of data from 660 outpatient records of patients consulted by an infectious disease specialist in the Infectious clinical hospital No.1 in Moscow. Patients were divided by age and the presence or absence of a diagnosis of LB. Confirmation of the diagnosis was carried out according to clinical and/or laboratory criteria using methods of enzyme-linked immunoassay and immune blot. Results. The analysis of the results of enzyme immunoassay of antibodies to borrelia in patients with LB was carried out. The optimal sampling time was 7 or more weeks from the moment of tick bite and 4 or more weeks from the moment of onset of symptoms. The specificity of immunological diagnostics in patients with excluded LB was evaluated. The proportion of doubtful and false positive results in such patients was high — 28.1%. False positive results were more common in adults (37.6%) compared with children (9.8%), which is associated with more frequent false positive results of IgM determination (34.1% in adults, 4.9% in children). Based on the data of our study, an algorithm for monitoring patients after tick bite has been developed, focused on use in outpatient settings by primary care physicians.

Keywords: Lyme borreliosis, Lyme disease, borrelia burgdorferi, tick

Для цитирования: Сайфуллин Р.Ф., Зверева Н.Н., Еровиченков А.А., Шакарян А.К., Сайфуллин М.А., Самков А.А., Кардонова Е.В., Шамшева О.В. Наблюдение за пациентами после присасывания клеща в контексте иксодового клещевого боррелиоза. Детские инфекции. 2023; 22(3):14-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-14-21

For citation: Sayfullin R.F., Zvereva N.N., Erovichenkov A.A., Shakaryan A.K., Sayfullin M.A., Samkov A.A., Kardonova E.V., Shamsheva O.V. Algorithm for monitoring patients after tick bite in the context of Lyme-borreliosis. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2023; 22(3):14-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-3-14-21

Информация об авторах:

Сайфуллин Руслан Фаридович (R. Sayfullin), ассистент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; rpsaifullin@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0191-3728>

Зверева Надежда Николаевна (N. Zvereva), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России; zvereva_nadezhda@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2699-0439>

Еровиченков Александр Анатольевич (A. Erovichenkov), д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделом «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); alexerov1@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5087-6946>

Шакарян Армен Каренович (A. Shakaryan), ассистент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, науч-

ный сотрудник клинического отдела «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), врач-педиатр ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ»; atmen2@mail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3417-3631>

Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович (M. Sayfullin), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; dr_sayfullin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1058-3193>

Самков Алексей Александрович (A. Samkov), заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ»; a.a.samkov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0365-3096>

Кардонова Елена Викторовна (E. Kardonova), к.м.н., заведующая организационно-методическим отделом по инфекционным болезням Департамента здравоохранения города Москвы, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; pjczrjn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8248-0498>

Шамшева Ольга Васильевна (O. Shamsheva), д.м.н., профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; ch-infection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

На территории Российской Федерации за период 2012–2021 г. ежегодно регистрируется до 500 тысяч обращений от населения по поводу присасываний клещей. Первое место по заболеваемости среди всех клещевых инфекций, распространенных на территории РФ, занимает иксодовый клещевой боррелиоз (4,7 случаев на 100 тыс. населения в год) [1].

В исследованиях, проведенных в США и Европе, указывается на недостаточную регистрацию ИКБ [2, 3, 4, 5], что не исключает также низкую выявляемость случаев ИКБ и в РФ.

По данным литературы, вероятность развития боррелиоза после присасывания клеща составляет примерно 1–6% [6–10]. Таким образом, учитывая, что среднее количество обращений населения в медицинские учреждения РФ по поводу присасывания клеща составляет 514 тыс. в год при вероятности развития ИКБ в 6% случаев, прогнозируемое количество больных ИКБ может составлять 30,8 тыс. в год, а заболеваемость может достигать 21,1 случай на 100 тыс. населения в год.

Проблема диагностики ИКБ в амбулаторных условиях напрямую связана с разнообразием клинических проявлений ИКБ, что может привести к задержке направления пациента к врачу-инфекционисту и, соответственно, позднему началу лечения [11]. Разработанные режимы антибиотикопрофилактики ИКБ сохраняют свою актуальность, однако отсутствует алгоритм ведения пациентов после присасывания клещей [12, 13].

Кроме того, существует достаточно широкий спектр других инфекций, передающихся клещами, которые требуют проведения дифференциальной диагностики с ИКБ (вирусный клещевой энцефалит, клещевые возвратные лихорадки, боррелиоз, вызванный *B.miyamotoi*, моноцитарный эрлихиоз, гранулоцитарный анаплазмоз, риккетсиозы, лихорадка Ку, бабезиоз, туляремия, Крымская геморрагическая лихорадка, бартонеллез) [1, 11].

Цель нашего исследования — провести анализ клинико-anamnestических и лабораторных особенностей течения ИКБ у детей и взрослых на амбулаторном этапе, у пациентов, обратившихся по поводу присасывания клеща без дальнейшего развития ИКБ, и разработать алгоритм ведения этих пациентов в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования — ретроспективное, нерандомизированное, одноцентровое когортное исследование. Проведен анализ данных амбулаторных карт

пациентов, получивших консультацию врача-инфекциониста в консультативно-поликлиническом отделении ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 ДЗМ» (КПО). Данное исследование является частью диссертационного исследования на соискание степени кандидата медицинских наук, и одобрено локальным этическим ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (протокол №194 от 16.03.2020).

Материал исследования — данные 660 амбулаторных карт пациентов, проконсультированных в КПО за период с января 2018 по сентябрь 2019 г., отобранных из архива «ИКБ №1» сплошным методом на основании критериев включения. Общими критериями включения в исследование были: наличие факта присасывания клеща в анамнезе и/или подозрение на течение иксодового клещевого боррелиоза, сформулированное на основании жалоб или симптомов, выявленных при первичном осмотре врачом по месту жительства. Детей было 307, взрослых — 353 человека.

Из отобранных амбулаторных карт, согласно частным критериям включения (наличие клинического и/или иммунологического подтверждения ИКБ по результатам осмотра в ГБУЗ «ИКБ №1 ДЗМ») сформировано 4 исследуемые группы: Группа 1 — дети от 0 до 17 лет включительно, с подтвержденным диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз». Группа 2 — дети от 0 до 17 лет включительно, с исключенным диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз». Группа 3 — взрослые от 18 лет, с подтвержденным диагнозом «иксодовый клещевой боррелиоз». Группа 4 — взрослые от 18 лет, по результатам обследования которых диагноз «иксодовый клещевой боррелиоз» был исключен.

Диагноз «иксодовый клещевой боррелиоз» считался подтвержденным при наличии клинико-anamnestических критериев (одновременное наличие характерной мигрирующей эритемы и эпидемиологического анамнеза), И/ИЛИ при положительных результатах иммунологического обследования [14]. Иммунологическое подтверждение диагноза ИКБ проводилось путем определения антител к антигенам *Borrelia burgdorferi* классов М и G методами иммуноферментного анализа (ИФА) и иммунного блота (ИБ) в различных государственных и коммерческих лабораториях с использованием зарегистрированных на территории РФ тест-систем различных производителей (метод ИФА — ООО «Омникс», Россия; ЗАО «Вектор-бест», Россия; EuroimmunAG, Германия; Diasorin, Италия; метод ИБ — EuroimmunAG, Германия; Mikrogen Diagnostik, Германия, VireTech, Германия). Иммунологическое исследование проводилось по прин-

Таблица 1. Возрастная и гендерная характеристики исследуемых групп (n = 660)
Table 1. Age and gender characteristics of the studied groups

Характеристика Characteristics	Дети с ИКБ, Children with LB, n = 52	Дети без ИКБ, Children without LB, n = 255	Взрослые с ИКБ, Adults with LB, n = 161	Взрослые без ИКБ, Adults without LB, n = 192
Минимальный возраст, лет/ Minimum age, years	1	0	22	18
Максимальный возраст, лет/ Maximum age, years	14	17	81	84
Средний возраст, лет, Me/ Average age, years	6,0 [3;8]	6,0 [3;9]	59,0 [49;65]	49,0 [34;60]
	6,0 [3;9]		55,0 [38;63,5]	
Доля женского пола, % (n)/ Percentage of female, % (n)	55,8 (29)	51,0 (130)	70,8 (114)	65,1 (125)
	51,8 (159)		67,7 (239)	

Таблица 2. Распределение пациентов с ИКБ по стадиям болезни (n = 213)
Table 2. Distribution of LB patients by disease stages

Стадия ИКБ Stage of LB	Дети с ИКБ, % (ДИ, n) Children with LB, % (CI, n) n = 52	Взрослые с ИКБ, % (ДИ, n) Adults with LB, % (CI, n) n = 161	Значимость различий (χ^2), p Statistical significance (χ^2), p
Ранняя локализованная (1я)/ Early localized	84 (74–93, 44)	76,4 (69,7–82,6, 123)	p > 0,05
Ранняя диссеминированная (2я)/ Early disseminated	11 (4–22, 6)	9,3 (5,1–13,9, 15)	p > 0,05
Поздняя стадия (3я)/ Late stage,	—	6,2 (2,6–10,2, 10)	—
Бессимптомное течение/* Asymptomatic seroconversion	5 (0–10, 2)	8,1 (4,2–12,6, 13)	p > 0,05

* — бессимптомным расценивалось течение ИКБ без клинических проявлений, но с положительным результатом иммунологической диагностики

ципу двухступенчатой диагностики: в качестве скринингового теста выполнялось ИФА-исследование, при получении положительного результата выполнялось подтверждающее исследование методом ИБ. В случаях отсутствия результатов иммунного блота, иммунологическое подтверждение диагноза проводилось на основании результатов повторного иммуноферментного анализа, выполненного методом «парных сывороток».

Диагноз ИКБ у пациентов с присасыванием клеща считался исключенным (n = 346) при отсутствии клинико-anamnestических и иммунологических критериев заболевания за время динамического наблюдения. Медиана сроков наблюдения от даты присасывания клеща до последнего осмотра в КПО «ИКБ №1» составила 30 [12; 60] дней, 28 [13; 54] у детей и 33 [10; 95,5] у взрослых.

Анализ данных. Для анализа нами были отобраны данные из первичной документации (форма №025\у «медицинская карта пациента, получающего медицинскую помощь в амбулаторных условиях») — анамнез, результаты физического осмотра и результаты иммунологического обследования пациентов. Случаи ИКБ были распределены согласно классификации Asbrink и Novmark (1991), с дополнениями [11, 15, 16].

Статистическую обработку проводили с помощью программ MS Excel и IBM SPSS Statistics 23.0. При расчёте средних показателей оценку распределения проводили при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Качественные признаки представлены в виде абсолютных чисел с указанием долей (%) и расчётом 95% доверительного интервала (ДИ). Рассчитывали 95% доверительные интервалы для долей на основе bootstrap. Для сравнения количественных данных в несвязанных выборках применялся U-критерий Манна-Уитни. Для анализа качественных данных в несвязанных выборках применялся критерий χ^2 (ожидаемое явление принимает значение меньше 10 хотя бы в одной ячейке), использовался точный критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при p ≤ 0,05.

Результаты и их обсуждение

Возрастная и гендерная характеристика пациентов, распределённых по исследуемым группам, представлена в таблице 1, из которой видно, что средний возраст детей составил 6 лет, взрослых — 55 лет; распределение по полу у детей было равномерным. Среди взрослых пациентов женщин было значимо больше —

67,7% (критерий χ^2 , $p < 0,001$). Анализ полученных данных показал, что среди всех детей, направленных на консультацию инфекциониста ($n = 307$), большая часть (84%) находилась в возрастном интервале от 1 до 11 лет. Возрастное распределение у взрослых пациентов ($n = 353$) было бимодальным и имело два пика — с 26 до 40 лет и с 56 до 65 лет.

Иксодовый клещевой боррелиоз был подтвержден клинико-anamnestически И/ИЛИ иммунологически у 213 из 660 пациентов (32,3% ДИ 28,9–35,9), в т.ч. у 52 из 307 детей (16,9%, ДИ 12,7 – 21,3). У взрослых ИКБ диагностировался значимо чаще (критерий χ^2 , $p < 0,001$) — у 161 из 353 (45,6%, ДИ 40,5–50,7).

Медиана инкубационного периода от обнаружения присосавшегося клеща до первого клинического проявления ранней локализованной стадии ИКБ — мигрирующей эритемы (МЭ) составила 13 [8,25; 17] дней ($n = 68$). В большинстве наблюдений ($n = 58$, 85%, ДИ 76,5–92,6) инкубационный период был от 3 до 28 дней, однако в ряде случаев ($n = 10$, 15%, ДИ 7,4–23,5) превышал 4 недели. В одном наблюдении у взрослого пациента инкубационный период от присасывания до возникновения МЭ в месте присасывания составил 85 дней. Тем не менее, в 66 из 68 наблюдений (97%, ДИ 93–100) инкубационный период укладывался в 2х месячный период. Значимых различий между медианами инкубационного периода у детей и взрослых не обнаружено (U-критерий Манна-Уитни, $p = 0,760$).

Распределение случаев ИКБ по стадиям по классификации Asbrink и Hovmark (1991) приведено в таблице 2.

Среди больных с ИКБ, как у детей ($n = 52$), так и у взрослых ($n = 161$) в условиях амбулаторно-поликлинического приема наиболее часто выявлялась ранняя локализованная стадия — в 44 (84%) и 123 (76,4%) случаях соответственно. Редко наблюдалась ранняя диссеминированная стадия (11% и 9,3%), еще реже — поздняя стадия (0% и 8,1%). У пациентов с ранней локализованной стадией ИКБ ($n = 167$) наиболее часто встречалась мигрирующая эритема (94,6%, ДИ 90,9–97,9, $n = 158$), в т.ч. у детей в 95% (ДИ 88–100, $n = 42$) и у взрослых в 94,3% (ДИ 89,9–98,1, $n = 116$).

У пациентов с ранней диссеминированной стадией период от появления МЭ до начала симптомов диссеминации составил от 10 до 66 дней, и лишь в одном из наблюдений — 183 дня ($n = 8$). Примечательно, что среди всех пациентов с ранней диссеминированной стадией ($n = 21$), проявления ранней локализованной стадии наблюдались только в 71% случаев ($n = 15$, ДИ 52–90).

Из 213 пациентов с ИКБ иммунологическая диагностика проводилась 200 пациентам, в том числе в динамике, всего было выполнено 497 исследований.

Проведен анализ результатов 144 ИФА-исследований, выполненных у пациентов с ранней локализованной стадией ИКБ (с точно известной датой начала заболевания и не получавших антибактериальную терапию на момент проведения исследования) на различных сроках от появления клинических симптомов ИКБ (рис. 1).

Из 77 исследований, проведенных в первые 3 недели от появления симптомов ранней локализованной стадии ИКБ, в 48 были обнаружены IgM и/или IgG (62%, ДИ 50,9–72,6), в 27 (35%, ДИ 25,0–46,2) результаты были отрицательными и в 2-х случаях (3%, ДИ 0–6,8) — сомнительными. Вероятность обнаружения антител значительно повышалась после 3-х недель от начала клинических проявлений. Так, лишь в 19 из 25 исследований, проведенных на 4–6 неделе, были обнаружены IgM и/или IgG (76%, ДИ 56–92). В свою очередь, из 42 исследований, выполненных, начиная с 7 недели от начала болезни, 39 (93%, ДИ 84–100) были положительными.

По аналогии, мы провели анализ результатов 129 ИФА-исследований у пациентов с ИКБ на различных сроках от присасывания клеща (исследования были проведены до получения терапии). Из 49 исследований, проведенных в первые 6 недель от присасывания клеща, 40 (47%, ДИ 37–58) были отрицательными, и в 41 исследовании (48%, ДИ 38–58) были обнаружены IgM и/или IgG. В то же время, из 44 исследований, проведенных начиная с 7й недели от присасывания, в 39 (89%, ДИ 79–97) были обнаружены IgM и/или IgG.

Дополнительно проведен анализ наличия клинико-anamnestических критериев для постановки диагноза ИКБ у пациентов с ранней локализованной стадией ИКБ ($n = 167$). Так, клинико-anamnestические критерии присутствовали в 89,8% (ДИ 84,9–94,0, $n = 150$) случаях. Статистически значимых различий по наличию критериев между детьми и взрослыми не обнаружено (точный критерий Фишера, $p > 0,05$).

Другой задачей исследования было установить окончательные диагнозы у пациентов, у которых был исключен ИКБ ($n = 447$). Из 447 пациентов (группы 2 и 4), у 351 пациента (78,5%, ДИ 74,6–82,2) диагности-

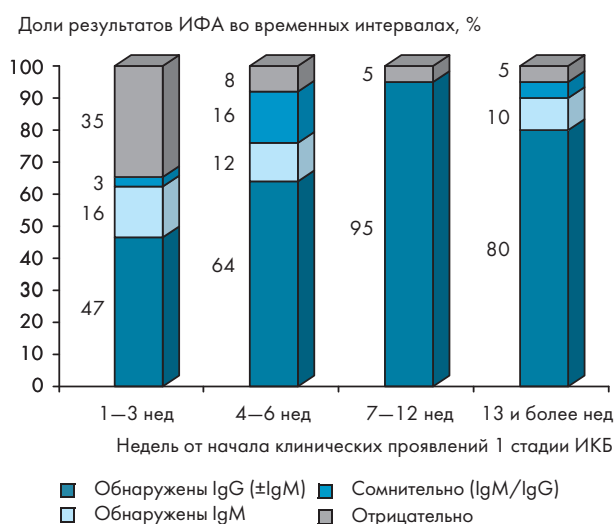


Рисунок 1. Результаты ИФА-исследований у пациентов с ранней локализованной стадией ИКБ в зависимости от недели от начала заболевания ($n = 144$)

Figure 1. Results of ELISA-immunoassay in patients with early localized stage of LB in dependence of weeks from disease onset

Таблица 3. Окончательные диагнозы у пациентов с исключенным ИКБ ($n = 447$)
Table 3. Distribution of patients without LB by definitive diagnosis

Окончательный диагноз (группа диагнозов)/ Definitive diagnosis (group of diagnoses)	Дети без ИКБ, % (ДИ, n) Children without LB, % (CI, n) $n = 255$	Взрослые без ИКБ, % (ДИ, n) Adults without LB, % (CI, n) $n = 192$	Значимость различий (χ^2), Statistical significance (χ^2), p
Присасывание клеща/ Tick bite	91,8 (88,2–95,0, 234)	60,9 (53,1–67,8, 117)	< 0,001
Другое инфекционное заболевание/ Another infectious disease	1,2 (0–2,7, 3)	2,1 (0,5–4,3, 4)	> 0,05
Укус другого насекомого/ Bite of another insect	2,0 (0,4–3,9, 5)	3,6 (1,2–6,7, 7)	> 0,05
Неинфекционное заболевание/ Non-infectious disease	3,5 (1,5–6,0, 9)	21,9 (16,1–28,1, 42)	< 0,001
Отсутствие заболеваний и/или состояний/ Absence of diseases and/or conditions	1,6 (0,4–3, 3)	11,5 (7,3–16,1, 22)	< 0,001

Таблица 4. Результаты ИФА-исследований у пациентов с присасыванием клеща и исключенным ИКБ в зависимости от возраста
Table 4. Results of ELISA assays in patients after tick bite without LB in dependence of age

Результат ИФА-исследования/ Result of ELISA assay	Дети с присасыванием клеща, % (ДИ, n) Children with tick bite, % (CI, n) $n = 204$	Взрослые с присасыванием клеща, % (ДИ, n) Adults with tick bite, % (CI, n) $n = 170$	Значимость различий (χ^2), Statistical significance (χ^2), p
Отрицательно/ Negative	84,3 (79,5–89,0, 172)	57,1 (50,0–64,6, 97)	< 0,001
Сомнительно/ Equivocal	5,9 (3,0–9,0, 12)	5,3 (2,3–8,9, 9)	> 0,05
Обнаружены IgM/ Positive IgM	4,9 (2,1–7,9, 10)	34,1 (26,6–41,4, 58)	< 0,001
Обнаружены IgG (\pm IgM)/ Positive IgG (\pm IgM)	4,9 (2,0–8,1, 10)	3,5 (1,2–6,4, 6)	> 0,05

ровано присасывание клеща без развития какого-либо заболевания, у 7 пациентов (1,6%, ДИ 0,5–2,8) — течение другого инфекционного заболевания, в т.ч. клещевой энцефалит ($n = 5$), клещевой риккетсиоз ($n = 1$), опоясывающий герпес ($n = 1$). Укус другого членистоногого был диагностирован в 12 случаях (2,7%, ДИ 1,3–4,3), течение неинфекционного заболевания диагностировано у 51 пациента (11,4%, ДИ 8,5–14,4). У 26 пациентов с подозрением на течение ИКБ по результатам осмотра не выявлено каких-либо заболеваний (5,8%, ДИ 3,8–8,1). Окончательные диагнозы у детей и взрослых с исключенным ИКБ представлены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы, в структуре окончательных диагнозов присасывание клеща без развития какого-либо заболевания значимо чаще (критерий χ^2 , $p < 0,001$) встречалось у детей (91,8%) по сравнению со взрослыми (60,9%). Это можно объяснить статистически значимо большей (критерий χ^2 , $p < 0,001$) частотой соматических заболеваний у взрослых (21,9% по сравнению с 3,5% у детей), течение которых требовало

проведения дифференциальной диагностики с ИКБ. Частоты встречаемости других инфекционных заболеваний и укусов других насекомых между детьми и взрослыми статистически значимо не различались (критерий χ^2 , $p > 0,05$). Статистически значимо большую (критерий χ^2 , $p < 0,001$) долю взрослых без каких-либо заболеваний (11,5%) по сравнению с детьми (1,6%) можно объяснить более частым направлением взрослых пациентов на обследование из-за наличия в анамнезе характерных эпидемиологических данных («лесной фактор»).

ИФА-исследование на определение антител к боррелиям было проведено 374 из 447 пациентам с исключенным ИКБ, в т.ч. 204 детям и 170 у взрослым. Суммарно, отрицательный результат был получен в 269 случаях (71,9%, ДИ 67,3–76,6), сомнительный — в 21 (5,6%, ДИ 3,5–8,0), IgM обнаруживались в 68 случаях (18,2%, ДИ 14,4–22,1), IgG (\pm IgM) — в 16 случаях (4,3%, ДИ 2,4–6,4). Все сомнительные или положительные результаты, полученные у этих пациентов, в

дальнейшем подтверждены как ложноположительные при помощи методов иммунного блота или парных сывороток. Дополнительно, мы проанализировали результаты ИФА-исследований у детей и взрослых по-отдельности (табл. 4).

Как видно из таблицы, у детей по сравнению со взрослыми статистически значимо реже (критерий χ^2 , $p < 0,001$) встречаются ложноположительные результаты определения IgM, в 4,9% по сравнению с 34,1%. Количество сомнительных или ложноположительных по IgG результатов ИФА статистически значимо между детьми и взрослыми не различалось (критерий χ^2 , $p > 0,05$).

Учитывая полученные нами данные о инкубационном периоде ИКБ (до 2-х месяцев в 97% наблюдений) и сроки инкубационных периодов других инфекций, передающихся клещами, следует рекомендовать пациенту 2х-месячный период наблюдения с контрольным осмотром по их истечении, а в случае возникновения каких-либо симптомов повторный осмотр проводится досрочно [16]. Полученные нами данные позволяют стратифицировать частоту клинических проявлений, возникающих после присасывания клеща в 2-х месячный период наблюдения. Наиболее часто у пациентов с ИКБ встречаются проявления ранней локализованной стадии (78,4%), в большинстве случаев в виде мигрирующей эритемы (94,6%). Таким пациентам диагноз может быть установлен клинически без дальнейшего лабораторного подтверждения, на основании факта присасывания клеща или посещения ареалов обитания клещей в анамнезе и наличия характерной мигрирующей эритемы, соответствующей критериям [14]. В случае неполного соответствия выявленного у пациента очага гиперемии критериям МЭ возможно проведение консультации врача-инфекциониста.

При возникновении других клинических проявлений дифференциально-диагностический ряд может становится достаточно широким [16]. При этом, учитывая риски развития ИКБ по данным мировой литературы (1–6%) и суммарную частоту соматических заболеваний у детей и взрослых, выявленных в нашем исследовании (11,4%), не всегда наличие каких-либо клинических проявлений может указывать на течение ИКБ [6–8]. В таком случае в начале целесообразно определить у пациента показания к госпитализации, и, если необходимости в круглосуточном наблюдении за состоянием нет, возможно направление пациента на консультацию врача-инфекциониста или других профильных специалистов (в зависимости от пораженной системы органов) для проведения дифференциальной диагностики и дальнейшего лечения.

По истечении 2-х месячного периода наблюдения у пациента может не быть симптомов течения ИКБ, однако учитывая продемонстрированные в нашем исследовании возможности бессимптомного течения ИКБ (7% всех пациентов с ИКБ) и дебюта ИКБ с проявлений диссеминированных стадий (у 6 из 21 пациента с ранней диссеминированной стадией), и сроки наибольшей чув-

ствительности ИФА-исследования после присасывания клеща, согласующиеся с данными литературы, целесообразно проводить иммунологическое обследование двухступенчатым методом у пациентов, которым не была проведена антибиотикопрофилактика ИКБ для выявления бессимптомного течения ИКБ [7, 8, 16–18]. Пациентов с бессимптомным течением ИКБ целесообразно направлять на консультацию инфекциониста для решения вопроса о назначении лечения и дальнейшего наблюдения.

Полученные нами данные о частоте ложноположительных результатов при использовании метода ИФА в качестве скринингового теста у пациентов с исключенным ИКБ (22,5%) подчеркивают необходимость проведения иммунологического обследования двухступенчатым методом, с выполнением ИФА-исследования в качестве скринингового теста и иммунного блота в качестве подтверждающего исследования [19].

При первичном осмотре после присасывания клеща врачу необходимо оценить наличие показаний для проведения постэкспозиционной профилактики иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита (для которых разработаны соответствующие режимы профилактики) [12, 13, 20]. В случае наличия показаний следует провести профилактику этих инфекций. Во время первичного приема необходимо объяснить пациенту возможные риски возникновения инфекций, передающихся клещами и их клинические проявления.

В то же время, проведение скринингового обследования у пациентов без симптомов ИКБ, получивших антибиотикопрофилактику, нецелесообразно. Учитывая данные о высокой эффективности антибиотикопрофилактики по данным литературы (от 87 до 99%), при отсутствии симптомов ИКБ обнаружение антител не изменит тактику ведения пациента, т.к. превентивное лечение уже было проведено в виде экстренной антибиотикопрофилактики [21, 22]. Следовательно, проведение иммунологического обследования у данной категории пациентов должно проводиться только при наличии подозрения на течение ИКБ, сформулированного на основании симптомов.

Мы продемонстрировали возможность дебюта ИКБ после 2-х месяцев от присасывания клеща, которая согласуется с данными литературы [16, 23, 24]. При отсутствии клинических проявлений ИКБ по результатам контрольного осмотра, в дальнейшем пациентам следует рекомендовать самонаблюдение сроком до 6 месяцев с контрольным осмотром по истечении этого периода.

С учетом результатов нашего исследования, нами разработан алгоритм наблюдения за пациентами после присасывания клеща (рис. 2).

Наше исследование имеет ряд ограничений. Основными ограничениями, повлиявшими на формирование выборки, были ретроспективный дизайн исследования, отсутствие рассчитанного объема выборки и несимметричные количества наблюдений в группах больных ИКБ (группы 1 и 3) с недостаточным объемом выборки де-

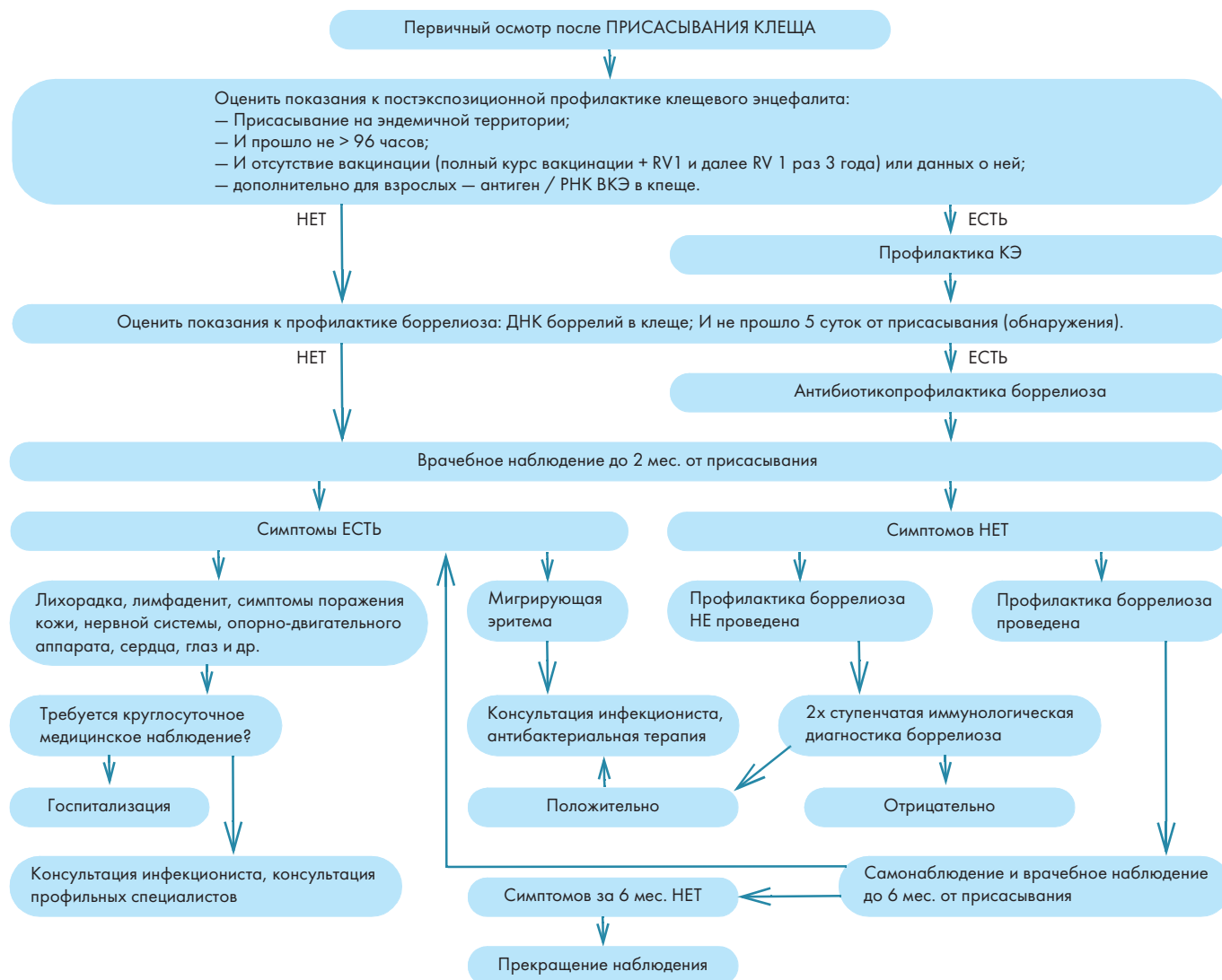


Рисунок 2. Алгоритм наблюдения за пациентами после присасывания клеща
Figure 2. Algorithm for monitoring patients after a tick bite

тей, больных ИКБ (группа 1). Следовательно, ряд различий, оказавшихся незначимыми при проверке статистическими критериями, не может служить доказательством отсутствия различий.

Из-за возможной разницы в чувствительности и специфичности методов лабораторного подтверждения диагноза, значительным ограничением при формировании выборки служило отсутствие единого метода определения антител к боррелиям.

Выводы

- Инкубационный период (от обнаружения присосавшегося клеща до появления мигрирующей эритемы) у пациентов с ИКБ составил в среднем 13 дней, но в 15% случаев может превышать 4 недели.

- В амбулаторно-поликлинических условиях пациенты с ранней локализованной стадией ИКБ встречались наиболее часто (78,4%). При этом, в подавляющем большинстве случаев основным клиническим проявлением

этой стадии, как у детей, так и у взрослых, была мигрирующая эритема (94,6%).

- На 4–6 неделе после присасывания клеща антитела класса IgM и/или IgG методом ИФА обнаруживались лишь в 76% случаев; начиная с 7 недели от начала заболевания, — в 93% случаев.

- У детей с исключенным ИКБ по сравнению со взрослыми статистически значимо реже встречались ложноположительные результаты определения IgM методом ИФА ($p < 0,001$).

Литература/References:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021 гг.: Государственные доклады. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2013–2022.
 [The state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2012, 2013, 2014, 2015,

- 2016, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2013–2022. (In Russ)]
2. Nelson CA, Saha S, Kugeler KJ, et al. Incidence of Clinician-Diagnosed Lyme Disease, United States, 2005–2010. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(9):1625–1631. doi:10.3201/eid2109.150417
 3. Kugeler KJ, Schwartz AM, Delorey MJ, Mead PS, Hinckley AF. Estimating the Frequency of Lyme Disease Diagnoses, United States, 2010–2018. *Emerg Infect Dis.* 2021;27(2):616–619. doi:10.3201/eid2702.202731
 4. Enkelmann J, Böhmer M, Fingerle V, et al. Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013–2017 [published correction appears in *Sci Rep.* 2021 Jun 21;11(1):13347]. *Sci Rep.* 2018; 8(1):14976. doi:10.1038/s41598-018-33136-0
 5. Kullberg BJ, Vrijmoeth HD, van de Schoor F, Hovius JW. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ.* 2020;369:m1041. doi:10.1136/bmj.m1041
 6. Steere A.C. Lyme borreliosis / A.C. Steere, F. Strle, G.P. Wormser, L.T. Hu et al. *Nature Reviews. Disease Primers.* 2016. 2:16090.
 7. Briciu VT, Flonta M, Țăulescu DF, et al. Clinical and serological one-year follow-up of patients after the bite of *Ixodes ricinus* ticks infected with *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Infect Dis (Lond).* 2017; 49(4):277–285. doi:10.1080/23744235.2016.1258488
 8. Markowicz M, Schötta AM, Höss D, et al. Infections with Tickborne Pathogens after Tick Bite, Austria, 2015–2018. *Emerg Infect Dis.* 2021; 27(4):1048–1056. doi:10.3201/eid2704.203366
 9. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008–2009). *Ticks Tick Borne Dis.* 2016; 7(1):71–79. doi:10.1016/j.ttbdis.2015.08.009
 10. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, Nowakowski J, Nadelman RB, Wormser GP. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65(6):1137–1144. doi:10.1093/jac/dkq097
 11. Figoni J, Chirouze C, Hansmann Y, et al. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis. *Med Mal Infect.* 2019; 49(5):318–334. doi:10.1016/j.medmal.2019.04.381
 12. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» от 28 января 2021 г. [SP 3.3686-21 «Sanitary and Epidemiological Requirements for the Prevention of Infectious Diseases» January 28, 2021. (In Russ)]
 13. Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Усков А.Н., Иванова Г.П. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: Методические рекомендации для врачей., Санкт-Петербург, ФГУ «НИИДИ ФМБА», 2010 г. [Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Uskov A.N., Ivanova G.P. Ixodid tick-borne borreliosis in children and adults: Guidelines for doctors., St. Petersburg, Federal State Institution «NIIDI FMBA», 2010. (In Russ.)]
 14. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, et al. Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17(1):69–79. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x
 15. Asbrink E, Hovmark A. Classification, geographic variations, and epidemiology of Lyme borreliosis. *Clin Dermatol.* 1993; 11(3):353–357. doi:10.1016/0738-081x(93)90089-u
 16. Bennett J.E. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 9-th edition. [Ed. by J.E. Bennett, R. Dolin, M.J. Blaser]. Philadelphia, 2020:2911-2922e.2.
 17. Wilhelmsson P, Fryland L, Lindblom P, et al. A prospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008–2009). *Ticks Tick Borne Dis.* 2016; 7(1):71–79. doi:10.1016/j.ttbdis.2015.08.009
 18. Zákutná Ľ, Dorko E, Mattová E, Rimárová K. Sero-epidemiological study of Lyme disease among high-risk population groups in eastern Slovakia. *Ann Agric Environ Med.* 2015; 22(4):632–636. doi:10.5604/12321966.1185765
 19. C. Eldin, A. Raffetin, K. Bouiller, Y. Hansmann, F. Roblot, D. Raoult, P. Parola, Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 2019. 49(2): 121–132. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2018.11.011>.
 20. Инструкция по медицинскому применению препарата Иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=737b28fb-d8ea-4253-b741-b47ba588c7be (дата обращения: 14.06.2023). [Instruction for the medical use of the drug Human immunoglobulin against tick-borne encephalitis. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routing-Guid=737b28fb-d8ea-4253-b741-b47ba588c7be (date of request: 14.06.2023)]
 21. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med.* 2001; 345(2):79–84. doi:10.1056/NEJM200107123450201
 22. Шаркова В.А., Черникова А.А., Савина О.Г., Сильванович К.И. Особенности иксодового клещевого боррелиоза у детей Приморья. Национальные приоритеты России. 2016; 4(22):64–68. [Sharkova V.A., Chernikova A.A., Savina O.G., Sil'vanovich K.I. Features of tick-borne borreliosis in children in Primorye. *Natsional'niye prioritety Rossii.* 2016; 4(22):64–68. (In Russ.)]
 23. Бондаренко, А. Л., Утенкова Е.О. Природно-очаговые инфекции. Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2009:65–109. [Bondarenko A.L., Utenkova E.O., Natural-focal diseases. Kirov state medical academy, 2009:65–109. (in Russ.)]
 24. Skogman B.H., J. Sjöwall, P.E. Lindgren. The NeBoP score — a clinical prediction test for evaluation of children with Lyme Neuroborreliosis in Europe. *BMC Pediatrics.* 2015. 15(214).

Статья поступила 21.06.2023

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported