

Возможности химиопрофилактики иксодового клещевого боррелиоза у детей

Н.В. Скрипченко, А.А. Балинова

ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА России, Санкт-Петербург

Выбор эффективных методов лечения иксодового клещевого боррелиоза связан с распространенностью заболевания и полиорганностью поражений, частота которых зависит от сроков диагностики и лечения, а также от своевременности химиопрофилактики при укусе клещом.

Цель. Обосновать и апробировать тактику экстренной комплексной химиопрофилактики иксодового клещевого боррелиоза у детей.

Материалы и методы. Из 365-и пациентов в возрасте 1-18 лет в исследование включены 105 детей, поступивших в клинику в разные сроки от присасывания инфицированных боррелиями клещей, в интервале от 1 до 20 дней (в среднем на 5-е сутки). Пациенты разделены на 4 группы, в зависимости от тактики химиопрофилактики: получавшие цефиксим, азитромицин, амоксициллина/клавуланата и разработанную авторами схему химиопрофилактики. Разработана тактика экстренной комплексной химиопрофилактики боррелиоза, которая включает последовательное назначение цефалоспорино III-го поколения в дозе 50 мг/кг в сутки (не более 2 г) парентерально в течение трех дней с последующим однократным внутримышечным введением пролонгированного пенициллина в дозе 50 ЕД/кг в сутки (не более 2,4 млн. ЕД) в сочетании с приемом анаферона детского с первого дня терапии в течение 30 дней. Всем пациентам с момента их поступления в клинику проводилось комплексное клинико-этиологическое обследование. Диспансерное наблюдение за пострадавшими детьми осуществлялось в течение года в декретированные сроки: через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки.

Результаты и обсуждение. Обоснована необходимость проведения экстренной химиопрофилактики иксодового клещевого боррелиоза детям, пострадавшим от присасывания иксодовых клещей, инфицированных боррелиями, а также в эндемичных регионах по инфекциям, передаваемым клещами, в случаях, когда невозможно исследование клеща. Проведена сравнительная оценка эффективности применения цефиксима, азитромицина, амоксициллина/клавуланата и разработанного авторами способа экстренной химиопрофилактики боррелиоза.

Заключение. Эффективность и безопасность авторского способа химиопрофилактики иксодового клещевого боррелиоза у детей позволяет рекомендовать его к применению в практическом здравоохранении с целью предупреждения развития заболевания, что будет способствовать снижению заболеваемости данной инфекцией.

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, химиопрофилактика, дети.

The choice of effective methods of treatment of tick borreliosis is related to prevalence of this disease and poly-organic affection. Their rate depends on duration of diagnostic and treatment and on timeliness of chemo-prophylaxis in case of tick sting.

The objective. To substantiate and approve tactics of urgent complex chemo-prophylaxis of tick borreliosis in children.

Materials and methods. The sampling included 365 patients aged from 1 to 18 years. The study comprised 105 children out of all sampling admitted to hospital with different time periods after moment of sticking of ticks infected with borreliosis in interval from 1 to 20 days i.e. on average of 5th day. The patients were allocated on four groups depending on tactics of chemo-prophylaxis i.e. receiving cefixime, azythromycin, amoxicillin/clavulanate and scheme of chemo-prophylaxis developed by the authors. The tactics of urgent complex chemo-prophylaxis of borreliosis is developed. It includes the consecutive prescription of cephalosporin of III generation in dosage of 50 mg/kg per day (no more than 2 g) applied in a parenteral way during three days with subsequent one-time intramuscular administration of prolonged penicillin in dosage of 50 U/kg per day (no more than 2.4 Millions of U) in combination with intake of children anaferon from the first day of therapy during period of 30 days. The complex clinical etiologic examination was applied to all patients form the moment of their admission to hospital. The dispensarization monitoring of injured children was carried out during one year in decreed

periods i.e. in 1, 3, 6 and 12 months after discharge from hospital.

Results and discussion. The necessity is substantiated to apply urgent chemo-prophylaxis of tick borreliosis to children injured by sting of ticks infected with *Borrelia*. The same tactics is applied in endemic territories by ticks transmitted infections in cases when to analyze the tick is impossible. The comparative evaluation is applied concerning effectiveness of application of cefixime, azythromycin, amoxicillin/clavulanate and scheme of urgent chemo-prophylaxis of borreliosis developed by authors.

Conclusion. The effectiveness and safety of original mode of chemo-prophylaxis of tick borreliosis in children makes it possible to recommend this technique to be applied in practical health care with purpose to prevent the development of disease. This kind of approach will promote decreasing of morbidity rate of the given infection.

Keywords: tick borreliosis, chemoprophylaxis, children.

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) относится к группе инфекционных трансмиссивных природноочаговых заболеваний, передаваемых клещами и вызываемых боррелиями группы *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi* s.l.), и характеризуется повсеместным распространением. В России ежегодно в течение последних 10 лет регистрируется от 6,8 до 8,7 тысяч случаев заболевания ИКБ [1]. В последние годы заболеваемость была выше среднего показателя по России более чем в 20 субъектах Федерации [2]. Особую проблему составляет рост заболеваемости среди детского населения [3].

С момента установления роли иксодовых клещей, в частности *I.persulcatus*, в качестве переносчика боррелий особое значение придано изучению зараженности клещей [4]. Установлено, что в природных очагах на территории Российской Федерации спонтанная инфицированность иксодовых клещей боррелиями может составлять от 5–10 до 70–90% [5, 6]. Также установлено, что при смешанных боррелиозно-вирусных инфекциях зараженные клещи вызывают ИКБ в 30 раз чаще, чем клещевой энцефалит (КЭ) [7]. По данным В. Ф. Крумгольца, каждый пятый человек, пострадавший от присасывания инфицированного боррелиями клеща, заболевает острой манифестной формой ИКБ [8]. Причем, клинические симптомы болезни могут развиваться уже в первые 24 часа с момента присасывания клеща [9].

ИКБ характеризуется преимущественно острым, реже — подострым течением с благоприятным исходом заболевания и отличается полиморфизмом клинических проявлений с вовлечением в патологический процесс многих органов и систем, таких как кожа, нервная и сердечно-сосудистая системы, опорно-двигательный аппарат и др. [10, 11]. Самым частым клиническим проявлением острого периода ИКБ является мигрирующая эритема (до 90%), за ней следует нейроборрелиоз (15–48%), артриты (2–33%), безжелтушные гепатиты (15–27%), кардиты (0,3–10%), офтальмоборрелиоз (10–35%) [5].

Однако, в 0,3–1,4% всех случаев заболевание может протекать в латентной форме [12]. В ряде случаев вслед за острым и подострым течением, либо после длительного латентного периода инфекции, наступает хронизация инфекционного процесса. Хронизация заболевания у взрослых может возникнуть в 9,1% после проведенного курса этиотропной антибактериальной терапии [8]. В то же время у детей, больных ИКБ, этот показатель может достигать 33% [13]. Причем, именно хроническая стадия болезни представляет наибольшую опасность для жизни больного и характеризуется низкой эффективностью терапии, рецидивирующим течением и прогрессирующим воспалительным процессом в пораженных органах и тканях с развитием атрофических и дегенеративных изменений в них, что может приводить в дальнейшем к инвалидизации больных и даже к летальному исходу.

В связи с этим, на протяжении всего многолетнего периода изучения ИКБ повышенное внимание уделялось разработке способов профилактики данного заболевания. Однако до настоящего времени эффективной и безопасной специфической иммунопрофилактики ИКБ не существует. При наличии достаточных предпосылок о состоявшемся инфицировании, в качестве специфической химио-профилактики рассматривается применение антибиотиков [6, 8, 14–16]. В Российской Федерации с 2009 года действует Постановление об усилении мер профилактики ИКБ, предусматривающее своевременное назначение антибиотикотерапии лицам, пострадавшим от укусов клещей, при лабораторном исследовании которых обнаружены боррелии [17]. В отечественной и международной практике имеются описания профилактических схем для взрослых и детей в отношении ИКБ с использованием пенициллина в течение 10 дней и амоксициллина курсом 10 дней [8, 18], 10-дневных курсов тетрациклина [8, 19] и однократного приема доксициклина у взрослых [20]. В результате оценки клинической эффективности различных антибактериальных схем

Таблица 1

Характеристика результатов исследования иксодовых клещей на инфекционные агенты (n=86)

Группы	Всего		ИКБ		Микст-инфекция ИКБ и КЭ	
	n	%	n	%	n	%
Клещ, инфицированный боррелиями	49	57	45	52	4	5
Клещ, инфицированный ВКЭ	12	14	10	12	2	2
Клещ, инфицированный боррелиями и ВКЭ	7	8	5	6	2	2
Клещ, неинфицированный боррелиями и ВКЭ	18	21	16	19	2	2
Итого	86	100	80	93	11	13

профилактики ИКБ установлено, что риск развития заболевания ИКБ в группе пациентов, принимавших антибиотики, составил 0,2% и был достоверно ниже по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, риск заболевания у которых был 2,2% [21]. По данным Ю. В. Лобзина, применение различных схем антибиотикотерапии в инкубационном периоде ИКБ в ранние сроки (до 5 суток после присасывания клеща) позволяет практически у всех пациентов оборвать инфекционный процесс, причем эффективность использования разных антибиотиков примерно одинакова и достаточно высока (97–98%) [22]. Однако вопросы антибактериальной профилактики развития ИКБ у детей, пострадавших от присасывания клещей, в отечественной инфектологии освещены недостаточно. Этот факт послужил предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Обосновать и апробировать тактику экстренной комплексной химиопрофилактики иксодового клещевого боррелиоза у детей.

Материалы и методы

С целью обоснования проведения экстренной химиопрофилактики путем оценки риска развития ИКБ после присасывания клещей исследованы 86 клещей, удаленных с пострадавших детей, и проанализированы 199 историй болезней пациентов, поступивших в клинику нейроинфекций и органической патологии нервной системы за период с 2009 по 2012 гг., в возрасте от 1 года до 18 лет, с инфекциями, передаваемыми клещами (ИПК). Среди пациентов 205 переносили боррелиозную моноинфекцию, 40 – КЭ, 15 — микст-инфекцию ИКБ и КЭ.

С целью отработки тактики экстренной комплексной химиопрофилактики ИКБ в исследование были включены 105 детей в возрасте от 1 года до 18 лет, поступивших в клинику ФГБУ НИИДИ ФМБА России (Санкт-Петербург) за указанный ранее период на разных сроках от присасывания инфицированных боррелиями клещей в интервале от 1 до 20 дней

(в среднем — на 5-е сутки).

Были определены четыре способа химиопрофилактики ИКБ у детей, с целью сравнительной оценки эффективности которых все дети были разделены на четыре группы. Первую группу (I) составили 30 пациентов, которым был назначен цефиксим (торговое название препарата — супракс, производитель «Nikma Pharmaceuticals», Иордания, по заказу «Гедон Рихтер-РУС») в дозе 8мг/кг в сутки в один прием внутрь в течение пяти дней. Во вторую группу (II) были включены 15 пациентов, которым был назначен азитромицин (торговое название препарата — сумамед, производитель «Pliva Hrvatska d.o.o.», Республика Хорватия) в дозе 10 мг/кг в сутки в один прием внутрь в течение трех дней. Третья группа (III) состояла из 20 пациентов, которым был назначен амоксициллин/клавуланат (торговое название препарата — аугментин, производитель «SmithKline Beecham Pharmaceuticals», Великобритания) в дозе 20 мг/кг в сутки в три приема внутрь в течение пяти дней. В четвертую группу (IV) вошли 50 детей, получивших курс цефтриаксона (торговое название препарата — цефтриаксон-акос, производитель «Синтез», Россия) в дозе 50 мг/кг в сутки (не более 2 г) внутримышечно в течение трех дней, с последующим однократным введением пролонгированных пенициллинов: бензатин бензилпенициллин (торговое название — ретарпен, производитель «Biochemie», Австрия) и бензатин бензилпенициллин/бензилпенициллин прокаин (торговое название — бициллин «5», производитель «Синтез», Россия) в дозе 50 тыс. ЕД/кг (не более 2.4 млн. ЕД) внутримышечно. Параллельно с первого дня антимикробной профилактики пациентам был назначен внутрь препарат анаферон детский, представляющий собой аффинно очищенные антитела к человеческому гамма-интерферону (производитель — «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия) по одной таблетке три раза в день в течение 30 дней [23, 24].

Всем пациентам с момента их поступления в клинику проводилось комплексное клинико-этиологическое обследование с ежедневным динамическим

Таблица 2

Эффективность применения различных антибактериальных препаратов у детей с целью профилактики ИКБ за период с 2009 по 2012 гг. (n=205)

Группы	Годы								Итого	
	2009		2010		2011		2012			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Количество детей с ИКБ	62	100	23	100	60	100	60	100	205	100
Количество детей, заболевших ИКБ после химиопрофилактики	4	6,4	1	4,3	18	30,0	9	15	32	55,7
В т.ч. после курса цефиксима	-	-	-	-	11	18,3	7	11,6	18	29,9
В т.ч. после курса азитромицина	2	3,2	1	4,3	4	6,7	1	1,7	8	15,9
В т.ч. после курса амоксициллина	1	1,6	-	-	2	3,3	1	1,7	4	6,6
В т.ч. после курса доксициклина	1	1,6	-	-	1	1,7	-	-	2	3,3

осмотром в течение всего периода заболевания и проведения курса химиопрофилактики. Диспансерное наблюдение за пострадавшими детьми осуществлялось в течение года в декретированные сроки: через 1, 3, 6 и 12 месяцев после выписки.

Этиологическая диагностика включала исследование клещей и пациентов на возбудителей КЭ и ИКБ. Исследование клещей осуществлялось в специализированных лабораториях г. Санкт-Петербург и состояло в проведении серологического метода, направленного на выявление антигена вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), и молекулярно-генетического анализа с детекцией ДНК *B.burgdorferi* s.l. Диагностика КЭ и ИКБ у пациентов проводилась в лабораториях ФГБУ НИИДИ ФМБА России по стандартным методикам двумя методами, в зависимости от сроков присасывания клеща. В первые 14 дней использовали молекулярно-генетический метод (полимеразную цепную реакцию — ПЦР) для выявления ДНК *B.burgdorferi* s.l. и РНК ВКЭ. С седьмых суток применяли серологический метод (иммуноферментный анализ — ИФА) для выявления антител классов М, G к боррелиям и ВКЭ.

Результаты и обсуждение

При оценке риска развития заболевания ИКБ у детей после присасывания клещей, проведен анализ данных исследования клещей, удаленных у пострадавших детей, обратившихся за помощью в клинику ФГБУ НИИДИ ФМБА России. Анализ показал, что 57% обратившихся пациентов заболели ИКБ, из них 52% детей заболели ИКБ, а у 5% заболевших раз-

вилась клиника микст-инфекции ИКБ и КЭ после присасывания клеща, инфицированного боррелиями. Таким образом, у каждого второго пациента, после присасывания клеща, зараженного *B.burgdorferi* s.l., развивается ИКБ. Кроме того, у 21% пациентов ИКБ развился после присасывания клещей, при исследовании которых не было выявлено возбудителей ИКБ и КЭ, что, вероятно, может свидетельствовать о несовершенстве проводимой этиологической диагностики (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют о том, что отсутствие возбудителя боррелий в клеще не исключает возможность развития боррелиозной инфекции. В связи с этим, результаты эпидемиологического исследования по идентификации *B.burgdorferi* s.l. в иксодовых клещах не могут рассматриваться в качестве основного показателя для проведения экстренной химиопрофилактики ИКБ, особенно в эндемичных по данному заболеванию регионах.

При проведении ретроспективной оценки эффективности химиопрофилактики у детей с ИКБ, находившихся на стационарном лечении в отделении нейроинфекций и органической патологии нервной системы ФГБУ НИИДИ ФМБА России за период с 2009 по 2012 год, выявлено, что в 55,7% случаев антибактериальная химиопрофилактика в отношении ИКБ оказалось неэффективной (табл. 2).

Установлено, что наименьшей эффективностью в отношении развития ИКБ у детей после присасывания инфицированных клещей обладали антибактериальные препараты цефиксим из группы цефалоспоринов III поколения и азитромицин группы

Таблица 3

Клиническая эффективность различных схем химиопрофилактики ИКБ у детей за период 2009–2012 гг. (n=105)

Группы	Группа I	Группа II	Группа III	Группа IV
Количество детей, получивших химиопрофилактику после присасывания инфицированного клеща (n)	30	15	20	50
Количество детей, заболевших ИКБ после химиопрофилактики (n/%)	12 / 40	5 / 33	3 / 15	-

макролидов, после применения которых заболевание ИКБ развилось соответственно в 29,9% и 15,9% случаев. Это послужило предпосылкой для проведения сравнительной оценки эффективности применения цефиксима, азитромицина, амоксициллина/клавуланата и разработанного комплексного способа экстренной химиопрофилактики ИКБ с использованием парентеральных цефалоспоринов III поколения в сочетании с пролонгированными пенициллинами и анафероном детским.

Предлагаемый способ экстренной комплексной профилактики основан на сочетанном использовании иммунокорректирующего и антибактериальных препаратов. Последовательное назначение указанных групп антибиотиков, характеризующихся высокой активностью в отношении *B. burgdorferi* s.l. и обладающих лекарственным синергизмом, обеспечивает пролонгацию антимикробного эффекта до 30 дней, что соответствует продолжительности инкубационного периода ИКБ. Эффект анаферона детского в комбинации с антибактериальными препаратами направлен на модуляцию Т-клеточного иммунного ответа, что препятствует внутриклеточной персистенции боррелий и способствует их иррадикации из организма человека, предотвращая таким образом развитие боррелиозной инфекции (табл. 3).

На основании результатов проведенного исследования установлено, что у детей при использовании оральных антибактериальных препаратов амоксициллин/клавуланат, азитромицин и цефиксим, заболевание развивалось в 15%, 33% и 40% случаев соответственно, что характеризовало схемы с использованием указанных антибиотиков как низкоэффективные. Это не позволяет их рекомендовать для предупреждения развития заболевания ИКБ детям, подвергшимся нападению инфицированных боррелиями клещей. Разработанный способ комплексной экстренной химиопрофилактики ИКБ, включающий последовательное назначение антибактериальных препаратов из группы цефалоспоринов III поколения (цефтриаксона) в течение трех дней и затем пролонгированных пенициллинов (ретарпена или бициллина «5») однократно в сочетании с приемом иммунокорректирующего препарата анаферона детского с первого дня антибактериальной терапии в течение 30 дней в указанных выше дозировках, обеспечивает длительный терапевтический эффект, учитывает эпидемиологические и патогенетические характеристики боррелиозной инфекции, отличается безопасностью применения у детей и высокой эффективностью, предотвращая развитие заболевания в 100% случаев.

Заключение

Таким образом, приведенные данные обосновывают необходимость проведения экстренной химиопрофилактики иксодового клещевого боррелиоза детям, пострадавшим от присасывания иксодовых клещей, инфицированных боррелиями, а также в регионах, эндемичных по инфекциям, передаваемым клещами, в случаях, когда невозможно исследование клеща. С целью предотвращения развития иксодового клещевого боррелиоза у детей целесообразно применение способа экстренной комплексной химиопрофилактики, включающей последовательное назначение цефалоспоринов III поколения в дозе 50 мг/кг в сутки (не более 2 г) парентерально в течение трех дней с последующим однократным внутримышечным введением пролонгированного пенициллина в дозе 50 ЕД/кг в сутки (не более 2,4 млн. ЕД) в сочетании с приемом анаферона детского с первого дня терапии в течение 30 дней. Эффективность и безопасность описанного способа химиопрофилактики иксодового клещевого боррелиоза у детей, позволяет рекомендовать его к применению в практическом здравоохранении с целью предупреждения развития заболевания, что будет способствовать снижению заболеваемости данной инфекцией.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. *Инфекционная заболеваемость болезнью Лайма в Российской Федерации, по данным официального сайта Федеральной Службы в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.* – Режим доступа URL: <http://rospotrebnadzor.ru/epidemiologicsituation/> (дата обращения: 20.02.2012).
2. *Усков А. Н. Смешанные инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Северо-Западном регионе России (клиника, диагностика, лечение): автореф. дис. ... д-ра мед. наук/ А. Н. Усков.* – СПб., 2003. – 43с.
3. *Скрипченко Н. В., Балинова А. А. Клинико-эпидемиологические особенности иксодовых клещевых боррелиозов у детей// Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием.* – Нижний Новгород, 2012. – С. 506–507.
4. *Коренберг Э. И. Инфекции группы Лайм-боррелиоза – иксодовые клещевые боррелиозы в России // Медицинская паразитология.* – 1996. – № 3. – С. 14–18.
5. *Оберт А. С., Дроздов В. Н., Рудакова С. А. Иксодовые клещевые боррелиозы: нозогеографические и медико-экологические аспекты.* – Новосибирск: Наука, 2001. – 110 с.
6. *Скрипченко Н. В., Иванова Г. П. Клещевые инфекции у детей: руководство для врачей.* – М.: ОАО «Издательство Медицина». – 2008. – 424с.
7. *Алексеев А. Н., Волкова Л. И. Клинические и паразитологические аспекты взаимодействия возбудителей клещевых инфекций: боррелиоза и клещевого энцефалита// Журнал инфекционной патологии.* – 1996. – № 4. – С. 5–14.
8. *Крумгольц В. Ф. Этиотропная терапия и экстренная*

- антибиотикопрофилактика иксодовых клещевых боррелиозов: автореф. дис. ... канд. мед.наук/ В. Ф. Крумгольц. – СПб., 1999. – 27с.
9. Hynote E. D., Mervine P. C., Stricker R. B. Clinical evidence for rapid transmission of Lyme disease following a tickbite// *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. – 2012. – № 72. – P. 188–192.
 10. Деконенко Е. П., Уманский К. Г., Куприянова Л. В. Полиморфизм клинических проявлений при Лайм-боррелиозе// *Клиническая медицина*. – 1991. – Т. 69, № 4. – С. 68–73.
 11. Скрипченко Н. В., Балинова А. А. Клинико-лабораторные особенности иксодового клещевого боррелиоза у детей, вызванного *Borrelia miyamotoi*// *Детские инфекции*. – 2012. – № 3. – С. 26–31.
 12. Stanek G., Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species?// *G. Stanek, // Clin Microbiol Infect.* – 2011. – № 17. – P. 487–493.
 13. Васильева Ю. П. Клинико-иммунологические критерии хронизации иксодового клещевого боррелиоза у детей: автореф. дис. ... канд. мед.наук/ Ю. П. Васильева. – СПб., 2003. – 20с.
 14. Лобзин Ю. В., Усков А. Н., Козлов С. С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). – СПб.: Фолиант, 2000. – 160с.
 15. Иксодовые клещевые боррелиозы (экология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика): методические рекомендации для врачей. – М.: ФГОУ «ВУНМИЦ Россздрава», 2007. – 46с.
 16. Wormser G. Chemoprophylaxis against Lyme disease// *Lancet*. – 2008. – Vol. 8. – P. 146.
 17. Постановление главного санитарного врача Российской Федерации Онищенко Г. Г. № 57 от 28.09.2009 «Об усилении надзора за клещевым боррелиозом (болезнь Лайма) и мерах по его профилактике». – М., 2009. – 3с.
 18. Shapiro E. D., Gerber M. A., Holabird N. B. et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites// *N Engl J Med*. – 1992. – Vol. 327. – P. 1769–1773.
 19. Agre F., Schwartz R. The value of early treatment of tick bites for the prevention Lyme disease// *F. Agre, // Am J Dis Child*. – 1993. – Vol. 147. – P. 945–947.
 20. Nadelman R. B., Nowakowski J., Fish D. et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite// *N Engl J Med*. – 2001. – Vol. 345. – P. 79–84.
 21. Warshafsky S., Lee D. H., Francois L. K. et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis// *J Antimicrobe Chemother*. – 2010. – № 65. – P. 1137–1144.
 22. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: методические рекомендации для врачей/ Под ред. Ю. В. Лобзина. – СПб., 2010. – 64с.
 23. Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
 24. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (РЛС). – Режим доступа URL: <http://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 20.02.2012).
 3. Skripchenko NV, Balinova AA. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti iksodovyh kleshhevyyh borreliozov u detej. *Materialy X Vserossijskogo s#ezda nevrologov s mezhdunarodnym uchastiem. Nizhnyj Novgorod*. 2012;506-507.
 4. Korenberg JEl Infekcii gruppy Lajm-borrelioz – iksodovye kleshhevye borreliozy v Rossii. *Medicinskaja parazitologija*. 1996; 3:14-18.
 5. Obert AS, Drozdov VN, Rudakova SA. Iksodovye kleshhevye borreliozy: nozogeograficheskie i mediko-jekologicheskie aspekty. *Novosibirsk. Nauka*. 2001;110.
 6. Skripchenko NV, Ivanova GP. Kleshhevye infekcii u detej: rukovodstvo dlja vrachej. *M. OAO «Izdatel'stvo Medicina»*. 2008;424.
 7. Alekseev AN, Volkova LI. Klinicheskie i parazitologicheskie aspekty vzaimodejstvija vzbuditelej kleshhevyyh infekcij: borrelioz i kleshhevo go jencefalita. *Zhurnal infekcionnoj patologii*. 1996;4:5-14.
 8. Krungol'c VF. Jetiotropnaja terapija i jekstrennaja antibiotikoprofilaktika iksodovyh kleshhevyyh borreliozov: avtoref. dis. ...kand. med.nauk. *SPb*. 1999;27.
 9. Hynote ED, Mervine PC, Stricker RB. Clinical evidence for rapid transmission of Lyme disease following a tickbite. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;72:188-192.
 10. Dekonenko EP, Umanskij KG, Kuprijanova LV. Polimorfizm klinicheskijh pojavlenij pri Lajm-borrelioze. *Klinicheskaja medicina*. 1991;69(4):68-73.
 11. Skripchenko NV, Balinova AA. Kliniko-laboratornye osobennosti iksodovogo kleshhevo go borrelioz i u detej, vyzvannogo *Borrelia miyamotoi*. *Detskie infekcii*. 2012;3:26-31.
 12. Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species? *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:487-493.
 13. Vasil'eva JuP. Kliniko-immunologicheskie kriterii hronizacii iksodovogo kleshhevo go borrelioz i u detej: avtoref. dis. ...kand. med.nauk. *SPb*. 2003;20.
 14. Lobzin JuV, Uskov AN, Kozlov SS. Lajm-borrelioz (iksodovye kleshhevye borreliozy). *SPb. Foliant*. 2000;160.
 15. Iksodovye kleshhevye borreliozy (jekologija, jepidemiologija, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika): metodicheskie rekomendacii dlja vrachej. *M. FGOU «VUNMC Rosszdrava»*. 2007;46.
 16. Wormser G. Chemoprophylaxis against Lyme disease. *Lancet*. 2008;8:146.
 17. Postanovlenie glavnogo sanitarnogo vracha R o s s i j s k o j Federacii Onishhenko GG ot 2009-09-28 № 57 «Ob usilenii nadzora za kleshhevym borreliozom (bolezn' Lajma) i merah po ego profilaktike». *M*. 2009; 3.
 18. Shapiro ED, Gerber MA, Holabird NB et al. A controlled trial of antimicrobial prophylaxis for Lyme disease after deer-tick bites. *N Engl J Med*. 1992; 327:1769-1773.
 19. Agre F, Schwartz R. The value of early treatment of tick bites for the prevention Lyme disease. *Am J Dis Child*. 1993;147:945-947.
 20. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D et al. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention Lyme disease after an *Ixodes scapularis* tick bite. *N Engl J Med*. 2001; 345:79-84.
 21. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrobe Chemother*. 2010;65:1137-1144.
 22. Iksodovye kleshhevye borreliozy u detej i vroslyh: metodicheskie rekomendacii dlja vrachej. *Pod redakciej Lobzina JuV. SPb*. 2010; 64.
 23. Strachunskij LS, Belousov JuB, Kozlov SN. Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii. *Smolensk. MAKMAH*. 2007;464.
 24. Jenciklopedija lekarstv i tovarov aptechnogo assortimenta (RLS). *Rezhim dostupa URL: http://www.rlsnet.ru/ (data obrashhenija: 2012-02-20)*.

References

1. Infekcionnaja zabolevaemost' bolezn'ju Lajma v Rossijskoj Federacii, po dannym oficial'nogo sajta Federal'noj Sluzhby v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. URL: <http://rospotrebnadzor.ru/epidemiologicsituation/> 20.02.2012).
2. Uskov AN. Smeshannye infekcii, peredajushhiesja iksodovymi kleshhami, v Severo-Zapadnom regione Rossii (klinika, diagnostika, lechenie): avtoref. dis. ...d-ra med.nauk. *SPb*. 2003;43.