

Актуальні питання хвороби Лайма. Огляд сучасних міжнародних рекомендацій

For citation: Aktual'naâ Infektologiâ. 2019;7(5):284-289. doi: 10.22141/2312-413x.7.5.2019.183709

Резюме. Хвороба Лайма є найпоширенішою трансмісивною інфекційною хворобою, вектором для якої виступають кліщі. Діагностичний підхід залежить від форми захворювання, але як і раніше серед стратегій перевага надається клінічній діагностиці. Методом вибору серед лабораторних тестів є визначення сироваткових антитіл. Збудник хвороби чутливий до антибіотиків одразу декількох класів, при цьому їх вибір та доза базуються на синдромі хвороби. Після хвороби у пацієнтів можуть залишатися неспецифічні симптоми, за наявності яких не рекомендується додаткова антибіотикотерапія. Автори нижченаведених рекомендацій виступають проти перевірки кліщів на наявність *Borrelia burgdorferi* після укусу. Профілактична антибіотикотерапія рекомендується дітям і дорослим протягом перших 72 годин лише у випадку з високим ризиком розвитку інфекції. Дотримання простих правил індивідуального захисту, застосування репелентів і своєчасний огляд дозволяють уникнути розвитку інфекції.

Ключові слова: хвороба Лайма; нейробореліоз; кліщі

Вступ

Станом на вересень 2019 року закінчилось публічне обговорення рекомендацій Спільки інфекційних хвороб Америки (IDSA), Американської академії неврології (AAN) та Американського коледжу ревматології (ACR) щодо хвороби Лайма [1]. Організації взяли до уваги рекомендації та зауваження завдяки зворотному зв'язку не лише від лікарів і професіоналів у сфері охорони здоров'я, але й від пацієнтів (наприклад, таких, які постраждали від хвороби Лайма) та пацієнтських організацій, адвокатів і дослідників.

Серед багатьох рекомендацій висвітлено одні з основних моментів настанови. Ми також включимо в даний огляд чинні рекомендації з інших країн.

Діагностика

Серед можливих діагностичних стратегій у випадку з мігруючою еритемою перевага надається клінічній діагностиці над лабораторним тестуванням. У випадку коли спостерігається більше ніж одне ураження (та прояви у вигляді атипової ери-

теми), перевага надається виявленню антитіл перед методом полімеразної ланцюгової реакції чи культуральним методом.

Враховуючи особливості виконання та практичність, тест з виявленням антитіл є першою лінією в лабораторній діагностиці хвороби Лайма. Серологічний тест з виявленням антитіл є високочутливим у пацієнтів без шкірних проявів інфекції (що зазвичай розвиваються впродовж тижнів — місяців), а також має високу специфічність, якщо виконувати та інтерпретувати результати відповідно до чинних рекомендацій [2, 3]. При цьому рекомендується застосовувати інструкцію відповідно до протоколу з подвійним збільшенням титру антитіл [4, 5], а саме:

— застосовувати стандартизований аналіз вестерн-блот (ВБ) для підтвердження позитивності всіх зразків або рівний за чутливістю до імуноферментного аналізу (ELISA) чи імунофлюоресцентного тесту (IFA). Для «ранньої» хвороби Лайма (тобто перші 4 тижні) проводять вестерн-блот як для IgM, так і IgG;

— додаткове тестування не потрібне, якщо зразки показали негативний результат чутливими ELISA або IFA. Тим не менше у пацієнтів з підозрою на «ранню» хворобу Лайма з негативним результатом при використанні ELISA проводять повторне серологічне дослідження під час фази реконвалесценції (парні зразки сироватки) через > 2 тижні.

Згідно з рекомендаціями, що застосовують у ВБ [6], якщо в пацієнта досі підозрюється хвороба Лайма при негативних результатах ELISA:

— у тих, хто пройшов тестування протягом 4 тижнів від появи симптомів, повторюються ELISA через 4–6 тижнів після першого тесту даним методом;

— в осіб, в яких симптоми спостерігалися протягом 12 тижнів і більше, проводять аналіз на імуноблот.

Методика має певні обмеження: результат може бути хибнонегативним у перші дні-тижні початку захворювання (для вироблення антитіл необхідний час, зокрема, це спостерігається у пацієнтів із мігруючою еритемою). Окрім цього у серопозитивних пацієнтів складно визначити: чи інфікування відбулося в минулому, чи поки що це активна інфекція або ж поєднання обох (оскільки як IgM, так і IgG до *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) можуть циркулювати в організмі впродовж років, навіть після ерадикації інфекції). У такому випадку до клінічної діагностики рекомендується застосувати 2 серологічних дослідження з перервою в 4 тижні.

Нейробореліоз. У разі підозри на нейробореліоз з ураженням периферичної чи центральної нерво-

вої системи методом вибору є виявлення сироваткових антитіл на протигагу полімеразній ланцюговій реакції чи культуральним методам з ліквору чи сироватки [7, 8]. Якщо був здійснений забір ліквору у пацієнта, рекомендовано визначити індекс антитіл ліквору до сироваткових (у нечисленних дослідженнях при менінгіті чутливість становить 85 % [9, 10]). Щодо симптомів та клінічних форм, за яких рекомендовано провести тестування, це менінгіт, болючий радикулоневрит, гостре ураження черепних нервів разом з епідеміологічною можливістю укусів кліщами, що можуть містити *B. burgdorferi*.

Окрім цього, нагадаємо, що включали діагностичні критерії Лайм-бореліозу від Європейської федерації неврологічних товариств (European Federation of Neurological Societies) у 2010 році [11].

1. Критерії для діагнозу ураження центральної нервової системи (ЦНС) при хворобі Лайма (за виключенням «пізньої» (*late*) хвороби Лайма з поліневропатією):

— наявність неврологічних симптомів, що дозволяють припускати хворобу Лайма та виключити інші причини;

— плеоцитоз ліквору;

— наявність специфічних антитіл до *B. burgdorferi* в лікворі.

2. Визначення ураження ЦНС при хворобі Лайма вимагає наявності всіх 3 критеріїв. Можливе ураження ЦНС включає 2 критерії з 3; якщо третього критерію бракує, при повторенні тесту після 6 тижнів можливі позитивні результати.

Таблиця 1

Ліки	Доза у дорослих	Доза у дітей
Оральний режим		
Препарат вибору		
Амоксицилін	500 мг 3 рази на добу	50 мг/кг, поділені на три дози, на добу (максимум 500 мг на дозу)
Доксициклін	100 мг 2 рази на день (або 200 мг 1 раз)	4,4 мг/кг, поділені на дві дози, на добу (максимум 200 мг на добу)
Цефуроксиму аксетил	500 мг 2 рази на добу	30 мг/кг, поділені на дві дози, на добу
Феноксиметилпеніцилін	500 мг 4 рази на добу або 1 г 3 рази на добу	50–100 мг/кг/добу, поділені на три дози (максимум 1 г на добу)
Альтернатива		
Азитроміцин	500 мг 1 раз на добу	10 мг/кг 1 раз на добу (максимум 500 мг на дозу)
Внутрішньовенно		
Препарат вибору		
Цефтріаксон	2000 мг 1 раз на добу	50–75 мг/кг 1 раз на добу (максимум 2000 мг на дозу)
Альтернатива		
Цефотаксим	2000 мг 3 рази на добу	10 мг/кг 1 раз на добу (максимум 500 мг на дозу)
Пеніцилін G	18–24 мільйони одиниць, поділені на дози, кожні 4 години	200 000–400 000 одиниць/кг, поділені на дози, кожні 4 години (максимум 18–24 мільйони одиниць на день)

Примітка: доксициклін відносно протипоказаний дітям до 8 років, вагітним жінкам та під час лактації.

3. Діагностичні критерії ураження ЦНС при «пізній» хворобі Лайма з полінейропатією:

- периферична нейропатія;
- клінічний діагноз хронічного атрофічного акродерматиту;
- наявність специфічних антитіл до *B. burgdorferi* в сироватці крові.

Артрит. У разі артриту при хворобі Лайма рекомендовано визначати сироваткові антитіла, а не проводити полімеразну ланцюгову реакцію чи культуральні методи з використанням сироватки, синовіальної рідини/тканини. За наявності серопозитивності для прийняття рішення почати терапію рекомендовано застосовувати полімеразну ланцюгову реакцію синовіальної рідини або тканини, а не проводити культуральні методи дослідження.

Кардит. Лайм-кардит: електрокардіографія (ЕКГ) відповідно до даних рекомендацій має виконуватись лише для пацієнтів з такими симптомами, як:

- задишка та непереносимість фізичних навантажень;

- набряки, посилене серцебиття (тріпотіння);
- головокружіння;
- біль у грудях;
- синкопе.

Госпіталізація рекомендована пацієнтам зі значною пролонгацією PR на ЕКГ, інших аритмій, клінічних проявів міоперикардиту, симптомів дисфункції лівого шлуночка.

Лікування

Збудник хвороби чутливий до антибіотиків одразу декількох класів, включаючи доксициклін, пеніцилін, амоксицилін, цефуроксим, цефтріаксон та азитроміцин.

Вибір антибіотику залежить від значної кількості факторів, а саме:

- вік;
- наявність позашкірних проявів хвороби (такі як неврологічні прояви);
- алергія до лікарських засобів;
- переносимість засобів;

Таблиця 2

Прояви хвороби	Шлях введення	Засіб	Тривалість, дні
Мігруюча еритема	Оральний	Доксициклін Бета-лактами Азитроміцин	10 14 7
Менінгіт або радикулопатія	Оральний Парентеральний	Доксициклін Цефтріаксон	14–21 14–21
Параліч черепного нерва*	Оральний	Доксициклін	14–21
Кардит	Оральний Парентеральний	Доксициклін Бета-лактами Цефтріаксон	14 14 14
Артрит (початкова терапія)	Оральний	Доксициклін Бета-лактами	28 28
Артрит рекурентний	Оральний Парентеральний	Доксициклін Бета-лактами Цефтріаксон	28 14–28 14
Атрофічний хронічний акродерматит	Оральний	Доксициклін Бета-лактами	21–28 21–28
Лімфоцитоз	Оральний	Доксициклін Бета-лактами	14 14

Примітка: * — у разі ураження лицевого нерва, асоційованого з хворобою Лайма, відсутні рекомендації щодо застосування кортикостероїдів на додаток до антибіотиків.

Таблиця 3

Симптом	Вік дитини	Перша лінія лікування	Перша альтернатива лікування	Друга альтернатива лікування
Мігруюча еритема	9–12 років	Доксициклін для дітей з масою тіла до 45 кг у 2 прийоми в перший день, далі 2,5 мг/кг на добу у 1–2 прийоми 21 день. При тяжких інфекціях доксициклін 5 мг/кг на добу 21 день	Амоксицилін <i>per os</i> дітям до 33 кг 30 мг/кг на добу у 3 прийоми 21 день	Азитроміцин <i>per os</i> дітям до 50 кг 10 мг/кг 1 раз на добу 17 днів
	До 9 років	Амоксицилін <i>per os</i> дітям до 33 кг 30 мг/кг на добу у 3 прийоми 21 день	Азитроміцин <i>per os</i> дітям до 50 кг 10 мг/кг 1 раз на добу 17 днів	

- частота введення;
- експозиція сонця (при використанні доксицикліну через підвищений ризик чутливості до світла);

- можливість коінфекції (*Anaplasma phagocytophilum* чи *Ehrlichia muris*) тощо.

Сумарно рекомендації з лікування наведені в табл. 1.

Ідентичне дозування застосовується в Канаді [12].

Лікування залежно від синдромів наведене в табл. 2.

Деякі відмінності в лікуванні вказані в протоколах NICE [6] (табл. 3).

У пацієнтів, які мають неспецифічні симптоми після хвороби Лайма, такі як втома, біль, когнітивні порушення, не рекомендується додаткова терапія антибіотиками.

Запобігання укусам кліщів і профілактика хвороби Лайма

І. Заходи індивідуального захисту (одяг яскравого кольору, з довгими рукавами і штанинами, бажано заправляти кінець штанів в носки; перевіряти ділянки шкіри після прогулянки на природі тощо).

ІІ. Репеленти (для запобігання укусам кліщів) згідно з даними настановами рекомендують застосовувати N,N-діетил-мета-толуамід, діетиламід м-толуїдинової кислоти (ДЕТА), пікариндин, етилбутилацетиламінопропіонат, масло евкаліпта лимонного або перметрин).

ІІІ. Видалення прикріпленого кліща:

- механічне видалення кліща (за допомогою пінцета або інших інструментів);

- застосування продуктів петролатуму або специфічних шкідливих речовин для від'єднання кліща.

Діагностичні тести одразу після укусу

І. Експертна група виступає проти тестування на наявність *B.burgdorferi* в кліщах після укусу.

ІІ. Експертна група виступає проти тестування асимптоматичних пацієнтів після укусу кліща.

Профілактичний прийом антибіотиків після укусу

Профілактична терапія антибіотиками рекомендується для дітей та дорослих протягом 72 [13] годин лише у випадку укусу з високим ризиком розвитку інфекції, а саме:

- виявленій укусу іксодовим кліщем;

Таблиця 4

Критерії включення	Критерії виключення
<p>Пацієнт (дорослий чи дитина) із задокументованим підтвердженим епізодом відповідно до критеріїв CDC. Якщо діагноз встановлювався лише клінічно (наприклад, мігруючої еритеми), він має бути встановлений досвідченим лікарем.</p> <p>Об'єктивно спостерігаються симптоми після завершення загальноприйнятого курсу лікування хвороби Лайма.</p> <p>Поява будь-якого з наступних суб'єктивних симптомів протягом 6 місяців після встановлення діагнозу хвороби Лайма та збереження постійних або рецидивуючих симптомів протягом принаймні 6-місячного періоду після завершення антибіотикотерапії:</p> <ul style="list-style-type: none"> — втома; — поширений м'язово-скелетний біль; — скарги на порушення когнітивних функцій. <p>Сильна вираженість суб'єктивних симптомів, за наявності яких значно погіршується професійна, освітня та соціальна діяльність</p>	<p>Активна, нелікована, підтвержена коінфекція, така як бабезіоз.</p> <p>Наявність об'єктивних відхилень при фізикальному обстеженні або визначенні нейropsихічного стану, які можуть пояснити скарги пацієнта. Наприклад, пацієнт з резистентним до антибіотиків Лайм-артритом буде виключений. Пацієнт з пізнім нейробореліозом, пов'язаним з енцефалопатією, у якого є рецидивуюча або рефрактерна об'єктивна когнітивна дисфункція, буде виключений.</p> <p>Встановлений діагноз фіброміалгії або синдрому хронічної втоми до початку та появи хвороби Лайма.</p> <p>Наявність в анамнезі недіагностованих або незрозумілих соматичних скарг, таких як м'язово-скелетні болі або втома, до початку хвороби Лайма.</p> <p>Діагноз основного захворювання або стану, який може пояснити симптоми пацієнта (наприклад, ожиріння, апное сну та нарколепсія; побічні ефекти ліків; аутоімунні захворювання; неконтрольовані серцево-легеневі або ендокринні розлади; зловживання протягом 2 років, за винятком неускладненого раку шкіри; відомі поточні захворювання печінки; біполярні афективні розлади; шизофренія будь-якого підтипу; марення будь-якого підтипу; деменції будь-якого підтипу; нервова анорексія або нервова булімія; активне зловживання наркотиками або алкоголізм в даний час або протягом 2 років).</p> <p>Лабораторні або відхилення при проведенні візуалізаційних методів, які можуть дозволити припускати недіагностовані процеси. Наприклад, підвищена швидкість осідання еритроцитів (150 мм/год); порушення функції щитоподібної залози; гематологічна аномалія; аномальні рівні альбуміну в сироватці крові, загального білка, глобуліну, кальцію, фосфору, глюкози, азоту сечовини, електролітів або креатиніну; значні порушення в аналізі сечі; підвищений рівень ферментів печінки; або результат тесту, що говорить про наявність колагенових судинних захворювань</p>

- це сталося на високоендемичній території;
- кліщ був прикріплений ≥ 36 годин.

Як профілактика рекомендується одноразовий прийом доксицикліну в дозі 200 мг для дорослих та 4,4 мг/кг (з максимальною дозою 200 мг) для дітей. При цьому протипоказане застосування дітям віком < 8 років, вагітним, при лактації. У Великій Британії доксициклін не рекомендується до застосування дітям до 12 років. У США Американська академія педіатрії дозволяє застосовувати доксициклін при хворобі Лайма коротким курсом (< 21 дня) у дітей до 8 років [14].

Коментарі

Хронічна хвороба Лайма. Серед нових розділів автори обіцяють появу інформації щодо оцінки пацієнтів з «хронічною» хворобою Лайма.

Нагадаємо, що поки термін «хронічна хвороба Лайма», що може зустрічатися в практичній і науковій літературі, немає загальноприйнятого визначення ні для клінічного використання, ні для наукових досліджень і не був широко прийнятий медичною чи науковою спільнотою.

У 2004 році Міжнародна спілка з хвороби Лайма та асоційованих хвороб (International Lyme and Associated Diseases Society — ILADS) запропонувала даний термін уперше [15]. Він включав наявність постійних симптомів, таких як втома, когнітивна дисфункція, головний біль, порушення сну, та інші неврологічні симптоми, наприклад демієлінізуючі хвороби, периферична нейропатія та інколи мотонейронні захворювання, нейропсихіатричні прояви, серцеві прояви (затримка провідності та кардіоміопатія) та проблеми з опорно-руховим апаратом.

Згодом спеціалісти IDSA запропонували критерії та виключення для даного стану (табл. 4) [16].

Незважаючи на неоднозначність терміна, у різних наукометричних базах і журналах можна знайти щонайменше близько 68 наукових робіт [17], які описують хронічну інфекцію. Зараз розроблені ефективні схеми лікування (якщо терапію розпочали впродовж перших тижнів від початку хвороби), та немає досліджень, які показували б очищення (або кліренс) організму від бактерій. Тобто поки що ефективність оцінюють лише за клінічною картиною.

Коментарі авторів. Спеціалісти, які розробляють настанови, зазначають [18], що в них була мета охопити всі аспекти, що стосуються хвороби, спираючись при цьому на існуючі докази та дослідження. Дані оновлення з'явилися відповідно до попередньої настанови, якій вже більше десяти років. Тим не менше група експертів є відкритою та буде рада отримати коментарі, зауваження та пропозиції до суперечливих моментів.

Конфлікт інтересів. Авторі заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

References

1. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/Lyme-Disease-Guideline-Public-Comments/>.
2. Steere A.C. et al. Prospective study of serologic tests for lyme disease. *Clin. Infect. Dis.* 2008 Jul 15. 47(2). 188-95.
3. Molins C.R. et al. Collection and characterization of samples for establishment of a serum repository for lyme disease diagnostic test development and evaluation. *J. Clin. Microbiol.* 2014 Oct. 52(10). 3755-62.
4. Nau R., Christen H.J., Eiffert H. Lyme disease: current state of knowledge. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009 Jan. 106(5). 72-81.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *Morb. Mortal Wkly Rep.* 1995 Aug. 11. 44(31). 590-1.
6. National Institute for Health and Care Excellence (UK). NICE guideline 95: Lymedisease. October 2018.
7. Waddell L.A. et al. The Accuracy of Diagnostic Tests for Lyme Disease in Humans, A Systematic Review and Meta-Analysis of North American Research. *PLoS One.* 2016. 11(12). E0168613.
8. Cook M.J. et al. Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: a meta-analysis of test accuracy. *Int. J. Gen. Med.* 2016 Nov 18. 9. 427-440.
9. Halperin J.J. et al. Central nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis. *Neurology.* 1991 Oct. 41(10). 1571-82.
10. Cerar T. et al. Humoral immune responses in patients with Lyme neuroborreliosis. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010 Apr. 17(4). 645-50.
11. Mygland A., Ljøstad U., Fingerle V. et al; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lymeneuroborreliosis. *Eur. J. Neurol.* 2010 Jan. 17(1). 8-16; e1-4.
12. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/diseases/lyme-disease/health-professionals-lyme-disease.html>.
13. Warshafsky S. et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2010 Jun. 65(6). 1137-44.
14. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A. American Academy of Pediatrics. Lyme disease. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2018. 515-23.
15. Cameron D., Gaito A., Harris N. et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev. Anti-Infect. Ther.* 2004. 2(Suppl. 1). S4.
16. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D. et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2006. 43(9). 1121.
17. <https://drive.google.com/file/d/1dpR1T0nXcCIL5rgjuwr6PQ7jGCITf6Wt/view?fbclid=IwAR0dsm5hdPDiR3xXhXWN4pmh-qjUW9DXTApV9v9Y7hp7UKarAsYDJDp3-cI>.
18. Kelly Young. New Draft Lyme Disease Guidelines Issued. June 27, 2019. <https://www.jwatch.org/fw115560/2019/06/27/new-draft-lyme-disease-guidelines-issued>.

Отримано/Received 24.10.2019

Рецензовано/Revised 29.10.2019

Прийнято до друку/Accepted 30.10.2019 ■

Крамарев С.А., Гречуха Е.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Актуальные вопросы болезни Лайма. Обзор современных международных рекомендаций

Резюме. Болезнь Лайма является самой распространенной трансмиссивной инфекционной болезнью, вектором для которой выступают клещи. Диагностический подход зависит от формы заболевания, но по-прежнему среди стратегий предпочтение отдается клинической диагностике. Методом выбора среди лабораторных тестов является определение сывороточных антител. Возбудитель болезни чувствителен сразу к нескольким классам антибиотиков, при этом их выбор и доза базируются на синдроме болезни. После болезни у пациентов могут оставаться неспецифические симптомы, при определении которых

не рекомендуется дополнительная антибиотикотерапия. Авторы нижеприведенных рекомендаций выступают против проверки клещей на наличие *Borrelia burgdorferi* после укуса. Профилактическая антибиотикотерапия рекомендуется детям и взрослым в течение первых 72 часов только в случае с высоким риском развития инфекции. Соблюдение простых правил индивидуальной защиты, применение репеллентов и своевременный осмотр позволят избежать развития инфекции.

Ключевые слова: болезнь Лайма; нейроборрелиоз; клещи

S.O. Kramarov, Ye.O. Hrechukha

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Topical issues of Lyme disease. An overview of current international guidelines

Abstract. Lyme disease is the most common vector-borne disease transmitted by ticks. The diagnostic approach depends on the form of disease, but clinical diagnosis continues to be preferred among others. The method of choice among laboratory tests is to determine serum antibodies. The causative agent of disease is sensitive to several classes of antibiotics; their choice and dose is based on the syndrome of disease. After the illness, patients may have non-specific symptoms in which ad-

ditional antibiotic therapy is not recommended. Authors of the following guidelines do not recommend testing ticks for *Borrelia burgdorferi* after a bite. Prophylactic antibiotic therapy is recommended for children and adults for the first 72 hours only in case of a high risk of infection. Adherence to simple personal protection rules, the use of repellents and timely inspection will prevent the development of infection.

Keywords: Lyme disease; neuroborreliosis; ticks