

ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ: СУЧАСНА ПРОБЛЕМА ІНФЕКТОЛОГІЇ (клінічна лекція)

Резюме. У статті подано сучасні погляди на особливості етіології, епідеміології, патогенезу, клініки, діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу. Висвітлені невирішені проблеми моніторингу, діагностики та антибактеріальної терапії хвороби.

Ключові слова: Лайм-бореліоз, епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування.

МКХ-10: А69.2 Лаймська хвороба (Lyme disease).

Лайм-бореліоз (ЛБ) (лаймська хвороба, іксодовий кліщовий бореліоз) — інфекційне трансмісивне природно-вогнищеве захворювання, що спричинюється спірохетами комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl), переносниками яких є іксодові кліщі. Захворювання характеризується переважним ураженням шкіри, опорно-рухового апарату, серця та нервової системи, має схильність до затяжного та хронічного перебігу [1, 2].

Короткі історичні відомості

1909 р.: шведський ботанік Adam Afzelius описав випадок хронічної мігруючої еритеми (ME), що виникла в місці укусу кліща [3].

1976 р.: професор ревматології Гарвардського університету в місті Лайм штату Коннектикут (США) виявив надзвичайну захворюваність на ювенільний ревматоїдний артрит, що виникав після присмокування кліща і часто поєднувався з мігруючою кільцеподібною еритемою [4].

1982 р.: американський ентомолог та мікробіолог Willy (Wilhelm) Burgdorfer при дослідженні вмісту кишок іксодового кліща відкрив збудника ЛБ — спірохету, що за 2 роки отримала офіційну назву — *Borrelia burgdorferi* [5].

Актуальність Лайм-бореліозу

ЛБ — найпоширеніша трансмісивна кліщова інфекція країн північної півкулі. У США на ЛБ припадає > 90 % від усіх зареєстрованих хвороб, що передаються членистоногими, що становить ≈ 300 тис. випадків на рік, у Європі — ≈ 65,500 тис. випадків [6, 7].

Епідеміологічні показники захворюваності сусідніх з Україною територій також вказують на актуальність даної проблеми. Починаючи з 1996 р. і до 2012 р. захворюваність у Республіці Білорусь зросла більше ніж у 15 разів — з 0,74 до 11,58 на 100 тис. населення. За

20 років офіційної реєстрації в країні зафіксовано 8696 випадків ЛБ [8].

У Росії щорічно реєструється від 7,2 до 9,7 тис. хворих на кліщовий бореліоз. У 2011 р. захворюваність в абсолютних показниках становила 9957 [9].

У Польщі у 2013 р. кількість інцидентів ЛБ порівняно з 2012 р. зросла на 45 % і становила 12 773. Загалом захворюваність у країні була в десять разів вищою порівняно з 2012 р. і становила 33,3 на 100 тис. населення [10].

Реєстрація хвороби Лайма в Україні почалася з 2000-го року із декількох випадків. Вогнища захворювання зареєстровані в Автономній Республіці Крим, Донецькій, Київській, Львівській, Черкаській, Сумській, Вінницькій, Закарпатській, Івано-Франківській, Луганській, Полтавській, Чернігівській, Дніпропетровській областях.

У 2012–2014 рр. в Україні зареєстровано 5264 випадки ЛБ (без даних по Автономній Республіці Крим, по м. Севастополь, по Луганській обл.). Показник захворюваності в Україні в 2000–2010 рр. зріс у 29 разів. У 2014 р. повідомляють про 441 випадок у м. Київ (у 228 випадках зараження відбулося в самому місті), у 2015 р. виявлено 782 хворих на ЛБ.

За даними санітарно-епідеміологічної служби України, в 2015 р. на кліщовий бореліоз захворіли 3413 осіб. За чотири місяці 2016 р. було відмічено 140 випадків ЛБ, зростання захворюваності порівняно з тим самим періодом 2015 р. ≈ на 24 % [11, 12].

Адреса для листування з автором:

Попович О.О.

E-mail: redact@i.ua

© Попович О.О., 2016

© «Актуальна інфектологія», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

Згідно з результатами досліджень Львівського НДІЕГ *Borrelia burgdorferi* є причиною етіологічно не діагностованих 16,7 % неврологічних та 20,7 % псевдоревматологічних патологій. Високий відсоток пізніх уражень різних систем і органів через несвоєчасні діагностику та лікування призводить до хронізації (3,5–10,6 % випадків), довготривалої непрацездатності, інвалідизації, а інколи і до летальних випадків [12].

Прояви хронічного ЛБ можуть імітувати клініку таких патологій, як розсіяний склероз, хвороба Альцгеймера, системна склеродермія, Лайм-індукований артрит, синдром хронічної втоми, фіброміалгія та ін. [13–15].

Згідно з наказом МОЗ № 133 від 19.07.95 р. ЛБ віднесені до групи особливо небезпечних інфекційних хвороб.

Етіологія ЛБ

Збудник ЛБ належить до родини Spirochaetaceae, роду *Borrelia*, виду *Borrelia burgdorferi* (Bb). Bb — грам-негативний мікроаерофіл, розмножується при $t^{\circ} +30$ — $+35$ °С. Захворювання людини і тварин викликають > 30 споріднених видів борелій. Bb проникають через бактеріальні фільтри, мають форму штопороподібної звивистої спіралі, порівняно невелику (7–11) кількість джгутиків, відрізняються від інших спірохет значною довжиною (до 50 мкм) при мінімальній (від 0,2 до 0,3 мкм) товщині.

За структурою ДНК геному розрізняють 16 генотипів борелій, що об'єднують у комплекс Bbsl. В Україні циркулює 5 генотипів борелій комплексу Bbsl: *B.burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *B.afzelii*, *B.garinii*, *B.valasiana*, A14S.

У 2003 р. в Росії вперше виявлено ДНК *B.miyamotoi*, пов'язаної частіше із безрительними формами ЛБ. «Новий» бореліоз характеризується гострим початком, підвищенням температури тіла до 39 °С, двохвильовою гарячкою та тяжким інтоксикаційним синдромом.

Bb мають у своєму складі поверхневі, джгутикові і цитоплазматичні групи антигенів. Зовнішня оболонка мікробної клітини містить ≈ 30 поверхневих імуногенетичних білків: Osp (outer surface (lipo)proteins) A, OspB, OspC, OspD, OspE, OspF, OspG і т.д. Білки зовнішньої оболонки — основні імуногени. Найбільш варіабельні поверхневі антигени — *B.afzelii* і *B.garinii*. Найменш варіабельні поверхневі антигени у Bbss.

Відповідно до існуючих даних різні генотипи борелій асоціюються з переважанням відповідних клінічних форм ЛБ: артрити — з Bbss, неврологічна маніфестація — з *B.garinii*, шкірні прояви — з *B.afzelii*.

Bb культивуються 7–20 годин на модифікованому середовищі BSK II (амінокислоти, вітаміни, альбумін бичачої та кролячої плазми), не мають генів, що кодують дихальний ланцюг фосфорилування, потребують для синтезу аденозинтрифосфату цитоплазматичних субстратів інших клітин, що свідчить про значний феномен паразитування.

Культивовані бактерії декілька років зберігають життєздатність при 70–90 °С, але швидко гинуть під

дією УФО, при кип'ятінні, чутливі до дезінфектантів, не виживають поза організмом [1, 11, 16, 17].

Епідеміологія ЛБ

ЛБ — зооноз, джерело інфекції — ссавці, птахи, кліщі. В Україні спонтанна інфікованість бореліями встановлена в руді, звичайної та підземної полівок, домашньої, жовтогорлої і польової мишей, звичайної та малої бурозубок. Несуттєве значення як джерело інфекції мають сільськогосподарські і свійські тварини, оскільки в периферійній крові цих тварин збудники ЛБ практично відсутні.

Шляхи передачі ЛБ: трансмісивний, контактний (контамінація випорожненнями або частинками тіла кліща), аліментарний (сире козине, рідше коров'яче молоко), трансплацентарний.

Фактори трансмісії — різноманітні іксодові кліщі: *I.persulcatus*, *I.ricinus* (Євразія), *I.scapularis* (*I.dammini*), *I.pacificus* (Північна Америка), *I.variabilis*, *D.albopictus* (США), *I.ovatus* (Японія), *H.punctata* і *R.sanguineus* (Болгарія), *D.reticulatus*, *I.hexagonus* (східна Німеччина), *I.frontalis*, *I.trianguliceps* (Іспанія), *H.concinna* і *H.japonica* (Хабаровський край Росії).

Один вид кліщів може передавати до 5 видів борелій. Одна особина кліща може містити 2 види збудника ЛБ. Сезонність для кліщового бореліозу — весна, літо, осінь.

Ixodes ricinus має несеgmentоване тіло овальної форми, хоботок, що складається із основи, пари хеліцер (клешнів-вус), непарної зазубленої пластинки — гіпостоми та чотиричлених пальп, за допомогою яких вони вибирають місця присмокування. Довжина голодних кліщів становить 6–8 мм, сита самка може сягати 2–3 см. Кишка у самок має велику кількість виростів, що закінчуються сліпо і є резервуарами для випитої крові. Слинні залози розташовані в передній частині тіла. На кінцях лапок знаходиться пара кігтиків і присосків. Густа мережа розгалужених трахей відкривається назовні по краях тіла позаду четвертої пари ніг двома дихальцями (стигмами).

Життєвий цикл *Ixodes ricinus* починається зі спарування, після якого самець гине, а самка шукає жертву для паразитування і насичення кров'ю. Упродовж 1–2 тижнів самка може відкласти декілька тисяч яєць, після чого також помирає. З яєць вилуплюються личинки, що здатні паразитувати на дрібних тваринах (миші, птахи тощо), послідовно перетворюючись у німфи та дорослі форми кліща (імаго), які нападають на людину та тварин. Слина і кишковий субстрат інфікованого кліща містять борелій.

Личинки, німфи, дорослі особини під час занурення хоботка в шкіру виділяють слину, що має знеболюючу, спазмолітичну та антикоагулянтну дію. Смоктання крові починається за декілька годин після нападу. Найчастіші місця для фіксації кліща — волосяна частина потилиці, шия, пахові, пупкова та підлопаткова ділянки. У 70 % випадків за 6–12 годин у місці укусу з'являються свербіж і відчуття дискомфорту. Насичення кров'ю *I.ricinus* триває залежно від стадії розвитку

кліща: для личинок — 3–5, німф — 4–7, імаго — 7–11 днів. Після відпадіння кліща формується первинний афект у вигляді запального, інколи болючого інфільтрату розміром 3–5 мм із кірочкою в центрі, що зберігається впродовж 2–3 тижнів.

Географічна поширеність ЛБ — лісові масиви Азії, Північно-Західної, Центральної, Східної Європи, США, Австралія.

Після одужання формується короткотривалий імунітет із можливим розвитком реінфекцій за 5–7 років. У разі хронізації ЛБ розвивається нестерильний імунітет із персистенцією збудника та антитіл до нього.

Кліщі *Ixodes* spp. здатні до трансмісії багатьох мікроорганізмів: *Rickettsia slovaca*, *Rickettsia helvetica*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti divergens*, *Coxiella burnetti*, *Francisella tularensis*, вірусу кліщового енцефаліту, вірусу геморагічної лихоманки Крим-Конго та ін. Мікст-інфекція спричиняє атиповий перебіг захворювання, утруднює діагностику і, відповідно, лікування захворювання [1, 18, 19].

Патогенез ЛБ

У патогенезі ЛБ виділяють три основні стадії розвитку хвороби: локальну, дисеміновану та стадію органних уражень.

Локальна інфекція характеризується розмноженням борелій у місці проникнення і розвитком запально-алергійних змін шкіри (папула, еритема). Центробіжне поширення бактерій призводить до формування кільцеподібної еритеми, проникнення борелій у регіонарні лімфовузли — до розвитку лімфаденопатії. Патологічні процеси відбуваються внаслідок і на тлі активації нейтрофілів, макрофагів, стимуляції продукції цитокінів *Оsp* антигенами борелій. Вказані механізми і активація специфічного захисту призводять до елімінації збудника або, у разі неспроможності імунітету, до гематогенного, лімфогенного, периневрального поширення в шкіру, лімфовузли, серце, печінку, м'язи, суглоби, бронхи, нирки та центральну нервову систему (ЦНС).

Дисемінація збудника без попередньої еритемної фази спостерігається в $\approx 20\text{--}45\%$ випадків захворювання.

Стадія органних уражень обумовлена складністю імунопатологічних процесів, що розвиваються внаслідок унікальних механізмів пристосування борелій до існування в організмі людини. Вб здатні проникати в макрофаги, ендотеліальні клітини, базофіли, еозинофіли, В-клітини тощо. Дисбаланс імюнокоригуючих клітин у гострому періоді ЛБ із переважанням Т-супресорів та внутрішньоклітинне паразитування сприяють рецидивуючому перебігу хвороби з персистенцією борелій в організмі людини [20].

Унаслідок впливу Вb відбувається зростання рівнів ІЛ-1 та ФНП- α з розвитком локальної і системної імунної відповіді, стимулювання синтезу колагенази, інтерферонів та активності Т-клітин синовії з активацією фібробластів, синовіоцитів, В-лімфоцитів та зростання ІЛ-6 з розвитком нейробореліозу та аутоімунних реакцій.

Загибель борелій супроводжується вивільненням ендотоксинів. Вb має протеїн, подібний до токсину *Clostridium botulinum* і *Clostridium tetani*, що належить до «цинкових» ендотоксинів, що розщеплюють хімічний зв'язок між двома амінокислотами в конкретних білках нервових клітин і блокують вивільнення ацетилхоліну [21].

Здатність борелій утворювати так звані «цистні» форми та «біоплівки» сприяє хронізації ЛБ. Такі форми резистентні до антибіотиків, що звичайно застосовуються для лікування хвороби, крім того, самі антибіотики можуть провокувати утворення «цистних» форм. Вказані вище механізми та висока мінливість поверхневих антигенів Вb сприяють ухиленню від імунного нагляду та ефективної дії протимікробних засобів [22].

Розвиток реактивно-алергійних процесів у метастатичних вогнищах і повторна багаторазова дисемінація борелій в умовах імунного дисбалансу призводять до маніфестації аутоімунних процесів і формування стійких необоротних (дегенеративних і атрофічних) змін у уражених органах.

Таблиця 1. Класифікація ЛБ

Періоди хвороби	Стадії	Форми	Перебіг
I. Рання інфекція	Локалізована	— Латентна — Маніфестна — Еритемна — Безеритемна (загальноінфекційна, залозиста)	Гострий (до 3 місяців)
	Дисемінована	Ураження: — нервової системи — серця — суглобів — шкіри — асоційовані ураження	Підгострий (до 6 місяців)
II. Пізня інфекція	Персистуюча аутоімунна	Системні органи ураження з переважанням патології: — суглобів — шкіри — нервової системи — серця	— Хронічний (через 6 місяців) — Безперервний — Рецидивуючий

Основні патологічні зміни уражених органів та тканин

Шкіра: набряк епідермісу, відкладання фібрину в сосочковому шарі дерми, клітинні інфільтрати інтерстицію (лімфоцити, гістіоцити, лейкоцити, тучні клітини), десквамація ендотелію, периваскуліти, пізніше — стрічкоподібні інфільтрати і нерівномірно виражений фіброз.

ЦНС: периваскулярні інфільтрати в корі головного мозку, збільшення клітин мікроглії, лімфоплазматична інфільтрація м'яких мозкових оболонок, інфільтрація лімфоцитами та плазмоцитами ядер нервових клітин, потовщення периневральних кровоносних судин, у тканині виявляються спірохети.

Серце: інтерстиціальне ураження міокарда, ендокарда, некроз міоцитів.

Синовіальна оболонка: гіперплазія її клітин, проліферація судин, інфільтрація мононуклеарами, деградація колагену та сполучної тканини суглобів [1, 23].

Клініка ЛБ

Інкубаційний період ЛБ становить 1–53 дні (у середньому — 7–14).

Локалізована стадія ранньої інфекції

Початок захворювання, як правило, поступовий із розвитком симптомів, тяжкість і різноманітність яких залежить від швидкості і глибини імунопатологічних процесів в організмі. Хворі скаржаться на швидку втомлюваність, загальне нездужання, помірний головний біль, запаморочення, нудоту, порушення сну, підвищену дратівливість. Температура тіла може бути в



Рисунок 1. Мігруюча еритема на внутрішній поверхні стегна, 10-й день після укусу кліща (кафедра інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова, вересень 2014 р.).

нормі або підвищуватись до 37,5–38 °С, інколи з остудою. Гіпертермія звичайно триває 2–7 днів. ЛБ може також маніфестувати осалгіями, артралгіями, міалгіями, катаральними, полілімфаденопатіями та вегетативними проявами у вигляді склериту, кон'юнктивіту, гіпергідрозу, гіперемії шкіри обличчя та шиї.

Патогномонічним симптомом у 60–90 % випадків є МЕ у ділянці укусу кліща (рис. 1). Розвиток МЕ починається з невеликої плями або папули розміром 0,5–1 см, що впродовж декількох днів збільшується з приблизною швидкістю 0,5 см/добу і сягає 15–20 см у діаметрі або більше. Краї еритеми чіткі, яскраві, інколи дещо підняті над рівнем здорової шкіри, локальна температура нормальна або незначно підвищена. Свербіж і відчуття дискомфорту в зоні МЕ помірні або відсутні. У частини хворих у центрі плями еритема блідніє, перетворюючись на кільцеподібну з ціанотичним відтінком.

МЕ може перебігати за різними варіантами: з утворенням у межах еритеми інших кільцеподібних еритем, із рівномірним забарвленням ураженої шкіри в червоний колір, із розвитком на тлі еритеми везикул, папул чи навіть зон некрозу. Інколи, крім еритеми, на місці укусу виникають вторинні (дочірні) еритеми без первинного афекту, менші за розмірами. Без лікування еритема зникає приблизно через 30 днів з ознаками лущення і пігментації, інколи можливі подальше поширення еритеми і зникнення її впродовж наступних 2 років.

Інші симптоми ранньої інфекції, такі як ознаки менингізму або менингіту, безжовтяничної форми гепатиту, локального больового синдрому в місці укусу кліща з розвитком невритів шкірних гілок нервів, кардіалгія, серцебиття, артеріальна гіпертензія, зустрічаються рідко. Клініка локалізованої стадії звичайно триває від 3 до 30 днів.

Дисемінована стадія ранньої інфекції

Дисемінована стадія ранньої інфекції (ДСРІ) розвивається через 1–3 місяці після початку хвороби і характеризується переважним ураженням нервової, серцево-судинної систем, шкіри та суглобів.

Патологія нервової системи з розвитком енцефаломієлітів виявляється в 50–95 %, периферійної радикулопатії — в 45–90 %, менингітів — в 20 %, в'язого парезу кінцівок — в 35 % випадків. Ураження периферійної нервової системи супроводжується парестезіями, зниженням м'язової сили та шкірної чутливості, відчуттям оніміння, часто невритом лицьового нерва, корінцевими розладами чутливості в шийному, грудному, поперековому відділах хребта, плечовими плекситатами, болями в ділянці вуха та нижньої щелепи, порушенням конвергенції, зору, слуху і, як правило, при своєчасно призначеному лікуванні швидко набуває оборотного розвитку.

Асептичний менингіт при ранньому нейробореліозі може перебігати атипово з флюктуючою менингеальною симптоматикою (періодичні помірні головні болі без лихоманки, нудоти та блювання), нечіткими або зовсім відсутніми менингеальними знаками.

У Європі серед неврологічних уражень часто зустрічається синдром Банварта, що характеризується корінцевими болями (шийно-грудні радикуліти), крапіальною або периферичною невропатією (особливо лицьового та відвідного нерва) та менінгітом із лімфоцитарним плеоцитозом (рис. 2).

Зміни з боку серцево-судинної системи характеризуються симптомами міокардиту з атріовентрикулярною блокадою різного ступеня, перикардиту, рідко — панкардиту. Хворі скаржаться на загальне нездужання, головокружіння, серцебиття, болі в ділянці серця, задишку, підвищення температури тіла. На ЕКГ визначаються брадикардія, АВ-блокади різного ступеня, блокади ніжок пучка Гіса, внутрішньопередсердні блокади, дисфункція синусового вузла.

До уражень шкіри ДСРІ відносять безсимптомні елементи висипки на ділянках шкіри, віддалених від місця присмоктування кліща, менших за розмірами, ніж первинні, за типом капіляритів, дифузної еритеми, уртикарної екзантеми, в кількості від 20 до 100 елементів. Частота вторинних еритем у Європі становить 4–8 %, у США — 25–50 %.

Одним із патогномонічних шкірних проявів ЛБ є також доброякісна лімфоцитоза (лімфаденоз шкіри Бейфершодта) — синюшно-червоного або яскраво-малинового кольору інфільтрат дерми і гіподерми (1–5 см), незначно болюча, рідко з регіонарним лімфаденітом. Лімфоцитоза часто локалізується на мочках вух, ар-

олах молочних залоз, мошонці, носі, збільшується повільно впродовж тижнів — місяців і переважно зустрічається в дітей та жінок. Кількість лімфоцитом — одна або декілька, рідко у вигляді дисемінованих бляшок.

Ураження суглобів при ЛБ може перебігати за артралгічним або артритичним типом із переважним залученням великих і середніх суглобів. Для артралгічного типу перебігу ЛБ характерні мігруючі болі в суглобах без об'єктивних ознак ураження суглобів, для артритичного типу — болючість і обмеження обсягу рухів у суглобах, часто з ураженням навколосуглобових структур (тендиніт, тендовагініт, міозит, фасциїт, периферійна ентезопатія), гіперемією шкіри, з переважним ураженням колінних, плечових, ліктьових суглобів, рідше — кистей, стоп, скронево-щелепних суглобів. Часто уражаються суглоби з боку укусу кліща, колінні (50 %), плечові (30 %). Артритична форма перебігу супроводжується мігруючими болями в суглобах, з випотом у порожнину суглоба та рецидивами не менше ніж 1 раз на 3 місяці. У синовіальній рідині уражених суглобів визначають збільшену кількість лейкоцитів із переважанням поліморфноядерних, незначне підвищення білка.

ДСРІ може проявлятися патологічними змінами функцій внутрішніх органів, у т.ч. Лайм-гепатитом. До неспецифічних рідких проявів ЛБ належать: кон'юнктивіт, ірит, хоріоретиніт, панофтальміт, ангіна, бронхіт, спленіт, орхіт, мікрогематурія, протеїнурія.

Пізня стадія ЛБ

Пізня стадія ЛБ (ПСЛБ) характеризується хронічним безперервним або рецидивуючим перебігом із переважанням патології суглобів, шкіри, нервової системи.

Варіанти ураження суглобів

Артралгії з короткотривалими болями в суглобах інтермітуючого характеру (декілька днів), без ознак запалення, можуть супроводжуватися міалгіями в ділянці ший, симптомами тендовагінітів, загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю, головним болем.

Доброякісний рецидивуючий артрит (декілька тижнів — місяців) із гострим початком, ознаками інтоксикації, часто із залученням колінних суглобів, рідше — пальців рук, ніг або щелепно-скроневих суглобів, за типом асиметричних моноолігоартритів. Здебільшого спостерігають 1–2 рецидиви впродовж декількох тижнів або місяців, у подальшому — рідше. Доброякісний артрит звичайно триває не довше 5 років.

Хронічний прогресуючий артрит (Лайм-артрит), при якому уражаються всі структури суглоба. Уражений суглоб збільшений в обсязі, гарячий, але шкіра над ним, як правило, не змінена. Тривалість загострень без лікування — до 6–7 місяців. Приблизно в 10 % випадків формуються контрактури, рідко — анкілози. Під час ремісії артралгії та швидка втомлюваність зберігаються.

Патологічні зміни шкіри в ПСЛБ характеризуються ознаками хронічного атрофічного акродерматиту, вогнищевої склеродермії або анетодермії.

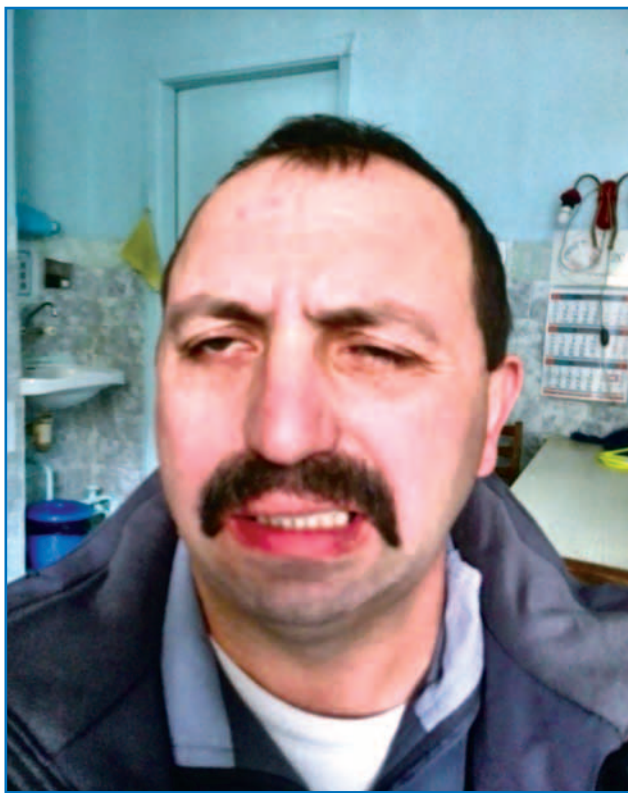


Рисунок 2. Правобічний парез лицьового нерва в пацієнта з лімфоцитарним менінгоградикуло-невритом Банварта (кафедра інфекційних хвороб ВНМУ ім. М.І. Пирогова, жовтень 2015 р.)

Хронічний атрофічний акродерматит (ХАА) проявляється в будь-якому віці, через 1–8 років після початку хвороби, із поступовим розвитком ціанотично-червоних плям на розгинальних поверхнях виступаючих частин тіла (коліна, лікті, тил кистей, підощви). Зміни шкіри часто носять односторонній характер. Патологічні зміни при ХАА характеризуються чередуванням трьох послідовних фаз: набрякової, фіброзуючої та атрофічної. Поява запальних інфільтратів, набряклість шкіри та регіонарна лімфаденопатія відповідають набряковій фазі акродерматиту. Розвиток фіброзуючої фази супроводжується потовщенням шкіри та утворенням безболісних фіброзних вузликів у ділянці бугристості великоомілкової кістки або ліктьового суглоба. Атрофічна фаза з депігментацією або гіперпігментацією шкіри, що нагадує зім'ятий цигарковий папір, розвивається через декілька років.

У хворих на ХАА може формуватися синдром Жакку — подібна артропатія з патологічними змінами суглобів у вигляді вивихів, підвивихів дрібних суглобів стоп і кистей, періостальними розростаннями під ураженою шкірою.

Ураження нервової системи в ПСЛБ перебігає за типом енцефалопатії, енцефаліту, енцефаломієліту, цереброваскулярного нейробореліозу, менінгорадикулоневритів.

Підгостра або хронічна енцефалопатія характеризується головним болем, швидкою втомлюваністю, інтелектуально-мнестичними порушеннями, психічними розладами з депресивним синдромом, немотивованою дратівливістю, емоційною лабільністю, нав'язливими станами. У 60 % випадків діагностують ознаки астеновегетативного синдрому з вагоінсулярними, симпатикоадреналовими кризами. У лікворі таких хворих визначають підвищений вміст білка, антитіла до борелій, на МРТ — вогнищеві зміни.

При хронічному енцефаліті, енцефаломієліті відмічають вогнищеву краніальну симптоматику, офтальмоплегію, ангіопатію очного дна, геміанопсію, страбізм, дизартрію, дисфагію, геміпарези, екстрапірамідні порушення, епілептиформні напади, афазію, геміпарез. На спіральній комп'ютерній томографії визначають вогнища зниженої щільності в перивентрикулярній білій речовині, мультиінфарктні зміни, розширення шлуночків, атрофію і кальцифікацію мозку, на МРТ — запальні зміни в речовині головного та спинного мозку. Ангіографічне дослідження у хворих на ПСЛБ виявляє стенози і дилатацію дрібних артерій головного мозку.

Цереброваскулярний нейробореліоз характеризується помірними ознаками менінгеального синдрому, постійними або минушими парезами черепних нервів, прогресуючими психоорганічними змінами особистості, порушенням пам'яті. При цереброваскулярному нейробореліозі спостерігаються минулі зміни кровообігу, ішемічні порушення, мозкові інсульти.

При хронічній радикулонейропатії визначаються болі в шийному, грудному, люмбосакральному відділах, корінцеві болі, парестезії кінцівок, порушення чутливос-

ті за типом «рукавичок», «шкарпеток», помірна м'язова слабкість.

Під час вагітності бореліоз може бути причиною токсикозу вагітної з ризиком внутрішньоутробного інфікування і розвитку вродженого бореліозу (патологія серцево-судинної системи, мозку, легень, нирок, печінки).

Діагностика ЛБ

За рекомендаціями ВООЗ, первинний афект розміром 2–5 см на тлі негативних у динаміці результатів специфічної діагностики ЛБ розцінюється як алергічна реакція на укуси кліща.

Типова міркуюча еритема > 5 см у діаметрі — підстава для встановлення діагнозу ЛБ, навіть без лабораторного підтвердження (рекомендації ВООЗ 1995 р.).

Зміни загального аналізу крові залежать від тяжкості перебігу ЛБ і коливаються від несуттєвих до виражених із лейкоцитозом, збільшенням паличкоядерних нейтрофілів та швидкості осідання еритроцитів. У біохімічному аналізі крові можуть визначатись маркери запалення, автоімунних процесів.

Основні методи специфічної лабораторної діагностики ЛБ: мікроскопічний (темнопольна мікроскопія), бактеріологічний, імунологічний (серологічний), молекулярно-біологічний (полімеразна ланцюгова реакція).

У рутинній практиці частіше використовують імунологічні (серологічні) тести: непрямої реакції імунофлуоресценції (НРІФ), реакції непрямої гемаглютинації, реакції зв'язування комплементу, імуноферментного аналізу (ІФА), Western-blot (визначення специфічних антитіл роздільно до окремих антигенів борелій).

Антитіла до Вb можуть визначатися вже на 10-й день після укусу кліща і зберігатися впродовж 3 місяців — 2 років після одужання, але частіше антитіла в діагностичних титрах з'являються пізніше. Постійна ізольована детекція специфічних IgM — свідчення хибнопозитивного результату.

Згідно з рекомендаціями CDC позитивні результати двох методик (ІФА та імуноблоту) можна оцінювати як підтвердуючі діагноз ЛБ. Позитивний Western-blot на тлі негативного ІФА не вважається діагностично значимим [6].

Недоліки серологічних тестів: перехресні реакції з *V.gessurentis* (поворотний епідемічний вошиний тиф), *V.soqidianum* (середньоазійський ендемічний кліщовий поворотний тиф), *T.pallidum* (але реакція Вассермана негативна), лептоспірами, збудниками фрамбезії, пінти, періодонтальних хвороб (*S.buccalis*) у хворих з автоімунними захворюваннями; хибнонегативні результати у хворих із глибокими імунодефіцитними станами.

У 60–90 % хворих на ЛБ з ураженням ЦНС визначаються антитіла в лікворі. Для диференціювання гліального походження антитіл з їх проникненням через субарахноїдальний простір використовують ліквор-сироватковий індекс (ЛСІ):

ЛСІ = специфічні IgG (ліквор) • загальні IgG (сироватка)/загальні IgG (ліквор) • специфічні IgG (сироватка).

— При НРИФ: ЛСІ > 4 — інтратекальний синтез Ig, ЛСІ < 2 — трансмісія Ig із крові.

— При ІФА: ЛСІ > 2 — інтратекальний синтез Ig, ЛСІ < 1,5 — трансмісія Ig із крові.

У сумнівних випадках використовують імуноблот. Визначення більш широкого спектра антитіл до антигенів борелій у лікворі порівняно з кров'ю свідчить про їх інтратекальний синтез.

Полімеразно-ланцюгова реакція дозволяє визначити ДНК збудника навіть у інкубаційному періоді, але низька чутливість методу (позитивний \approx у 30 % пацієнтів із ЛБ) суттєво знижує його цінність.

Залежно від клінічної ситуації призначають додаткові інструментальні методи досліджень (електрокардіографія, ультразвукова діагностика, електроенцефалографія, СКТ, МРТ), консультації профільних спеціалістів [1, 11, 24].

На жаль, усі вказані вище специфічні методи досліджень не запобігають отриманню як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів. Сучасні методи діагностики ЛБ недосконалі, тому в сумнівних випадках обстеження пацієнта повинно бути комплексним, тривалим, не обмеженим лише одноразовим ІФА або імуноблотом.

Диференціальна діагностика ЛБ

Безеритемну форму ЛБ диференціюють з іншими гарячковими станами. Шкірні прояви ЛБ — з алергійним дерматитом, вузловою багатоформною еритемою, порушеннями кровообігу, хворобами сполучної тканини (системна склеродермія). Генералізовану лімфаденопатію — з іншими інфекційними, онкологічними, гематологічними, ревматичними хворобами. Добраякісну лімфоцитому — з СЧВ, системним васкулітом, злоякісною лімфомою, саркомою. Нейробореліоз — з ідіопатичною, діабетичною периферійною полінейропатією, цервікальною чи люмбальною радикулопатіями різної етіології, пухлинами центральної нервової системи, розсіяним склерозом, аміотрофічним склерозом, ураженням ЦНС при антифосфоліпідному синдромі, судинними розладами, атиповою мігренню, головним болем при гіпертензіях, синуситах, психічних розладах тощо.

МРТ-ознаки ЛБ і розсіяного склерозу не мають специфічних відмінностей. Пацієнти з підозрою на розсіяний склероз та інші демієлінізуючі захворювання, наявними епідеміологічними передумовами, рефрактерністю до терапії і невідповідністю загальноприйнятим критеріям демієлінізуючого захворювання ЦНС мають бути обстежені на маркери ЛБ [1, 24, 25].

Лікування ЛБ

Лікувальна тактика різних форм ЛБ і тепер залишається актуальною, частково вирішеною проблемою. Здебільшого оцінка ефективності лікування обмежується контролем зникнення еритеми без подальшого спостереження за хворим. Зникнення клінічних ознак ЛБ — це основний критерій успіху лікування, оскільки антитіла до Vb можуть зберігатися роками. Але, на наш погляд, можливість тривалої безсимптомної персистенції Vb обумовлює необхідність тривалого контролю за серологічним профілем специфічних антитіл після завершення терапії.

Дотепер у світі відсутні єдині рекомендації щодо тривалості антибіотикотерапії ЛБ.

У наведеному розділі подано сучасні схеми антибактеріальної терапії ЛБ, що використовуються у світі та Україні, зокрема.

Мігруюча еритема

Препарат вибору — **доксидиклін** 100 мг \times 2 рази/добу (протипоказаний дітям до 8 років, вагітним жінкам), або **амоксицилін** 500 мг \times 3 рази/добу, або **цефуроксиму аксетил** 500 мг \times 2 рази/добу, 14–21 день. При алергії на вищевказані препарати — **макроліди** (еритроміцин, азитроміцин, кларитроміцин): азитроміцин в 1-й день 1,0 г/добу, потім 500 мг \times 2 рази/добу, кларитроміцин 500 мг \times 2 рази/добу. Курс лікування — 14 днів.

Лайм-артрит

Препарат вибору — **доксидиклін** 100 мг \times 2 рази/добу, або **амоксицилін** 500 мг \times 3 рази/добу, 14–30 днів. При неефективності терапії *per os* другий курс антибіотикотерапії парентерально: **цефтріаксон** 1 г \times 2 рази/добу в/в, 14–28 днів.

Ураження серцево-судинної системи

При АВ-блокаді I ступеня: **доксидиклін** 100 мг \times 2 рази/добу або **амоксицилін** 500 мг \times 3 рази/добу *per os*, 21 день.

При АВ-блокаді II–III ступеня, міоперикардиті: **цефтріаксон** 1 г \times 2 рази/добу в/в, 21 день.

Ранній нейробореліоз

Парез лицьового нерва: **доксидиклін** 100 мг \times 2 рази/добу. Інші прояви: **цефтріаксон** 1,0 г \times 2 рази/добу, в/в, 14–28 днів.

Пізній нейробореліоз

Препарат вибору — **цефтріаксон** 1,0 г \times 2 рази/добу в/в, 28 днів.

Перспективи удосконалення лікування ЛБ передбачають застосування препаратів, що могли б впливати на ключові ланки життєвого циклу боре-

Таблиця 2. Схеми лікування хворих на ЛБ, рекомендовані Американським товариством з інфекційних хвороб (IDSA) та Міжнародним товариством хвороби Лайма та асоційованих станів (ILADS)

Форма захворювання	IDSA	ILADS
Укус кліща без симптомів ЛБ	Доксидиклін 200 мг одноразово	Доксидиклін 100 мг 2 р/добу, 20 днів
Мігруюча еритема	Доксидиклін, амоксицилін або цефуроксим, 14–21 день	Доксидиклін, амоксицилін або цефуроксим, 28–42 дні, або азитроміцин, як мінімум 21 день
Персистуючі симптоми хвороби Лайма	Антибіотики не призначають	Конкретні рекомендації не визначені

лії для запобігання хронізації інфекції. За окремими повідомленнями, міноциклін, тинідазол і плаквеніл здатні знищувати спірохетозні та цистні форми Bb, гліциризинова кислота (субстанція кореня солодки) — зв'язувати активний сайт токсину Bb, інгібуючи активність останнього. Але на сьогодні вказані препарати не рекомендовані для використання при ЛБ [1, 24–28].

Згідно з поданими в табл. 2 даними, тривалість лікування однакових форм ЛБ суттєво відрізняється, хоча визначення терміну антибактеріальної терапії є принциповим питанням, пов'язаним не тільки з ефективністю, але і з ризиком виникнення побічних дій препаратів, у тому числі таких, як дисбіоз кишечника, сепсис, псевдомембранозний коліт. Така значна різниця в термінах лікування обумовлена суттєвими розбіжностями в поглядах на патогенез і наслідки ЛБ експертами IDSA і ILADS.

Ведення пацієнта з постлаймським синдромом (резидуальний період ЛБ) передбачає комплексне обстеження та симптоматичне лікування профільними фахівцями. Повторна антибактеріальна терапія застосовується лише у разі неадекватно проведеного попереднього курсу.

Диспансерне спостереження

Спостереження за перехворілим на ЛБ упродовж 2 років. Клініко-лабораторні обстеження через 1, 3, 6, 12, 24 і 48 тижнів після завершення антибактеріальної терапії. Після проведення екстреної профілактики серологічний контроль через 3 місяці.

Профілактика ЛБ

Неспецифічні профілактичні заходи щодо захворювання на ЛБ передбачають уникнення укусів кліщів за допомогою застосування закритого одягу, репелентів, взаємооглядів. Специфічна профілактика ЛБ в Україні не розроблена.

У разі укусу кліща рекомендовано:

— прийом доксицикліну упродовж 5 днів, якщо < 3 діб від моменту присмокування кліща, упродовж 10 днів — 3–5 діб від моменту присмокування кліща. Можна застосовувати азитроміцин, амоксицилін, біцилін-3, екстенцилін;

— спостереження за місцем укусу протягом 1 місяця.

Обстеження кліщів на наявність борелій має велике значення в епідеміологічних дослідженнях, але меншу практичну цінність, оскільки не завжди корелює з ймовірністю інфікування збудником.

Для видалення кліща можна використовувати бавовняну нитку або пінцет, фіксуючи його якомога ближче до хоботка, обережно обертаючи навколо своєї осі в зручний бік. Бажано не натискати на черевце, не закупорювати дихальні отвори кліща маслами або жирними кремами для запобігання регургітації вмісту дигестивного тракту разом зі збудником ЛБ [1, 24, 25, 29].

ВИСНОВКИ

- ЛБ в Україні є актуальною проблемою.
- ЛБ має визначені клінічні прояви і повинен бути підтверджений специфічними лабораторними методами.
- Тривалість лікування ЛБ залежить від стадії та форми захворювання.
- Ефективність терапії ЛБ оцінюють у динаміці.
- Спостереження за хворим на ЛБ обов'язкове.

Список літератури

1. Малий В.П. Системний клещевой боррелиоз (болезнь Лайма): Уч. пос. / В.П. Малий, И.С. Краценко. — Х.: Фолио, 2006. — 127 с.
2. Lyme borreliosis / G. Stanek, G.P. Wormser, J. Gray et al. // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379. — P. 461-473.
3. Afzelius A. *Verhandlungen der dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm, December, 1909* // *Arch. Dermatol. Syphil.* (Berlin). — 1910. — 101. — 405-406.
4. Steere A.C., Malawista S.E., Snyderman D.R., Shope R.E., Andiman W.A., Ross M.R. et al. *Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities* // *Arthritis Rheum.* — 1977. — 20(1). — 7-17.
5. Burgdorfer W. *Discovery of the Lyme disease spirochete and its relation to tick vectors* // *Yale J. Biol. Med.* — 1984. — 57. — 518-520.
6. Centers for Disease Control and Prevention. *Lyme Disease Data*. CDC. Available at http://www.cdc.gov/lyme/stats/index.html?s_cid=cs_281. September 24, 2015; Accessed: March 14, 2016.
7. Hubálek Z. *Epidemiology of Lyme borreliosis* // *Curr. Probl. Dermatol.* — 2009. — 37. — 31-50.
8. Цвирко Л.С. *Эпидемиологические аспекты болезни Лайма в Припятском Полесье* / Н.П. Мишаева, Т.А. Сенковец, В.А. Девятникова // *Вестник Полесского гос. ун-та. Сер. природоведч. наук.* — 2013. — № 1. — С. 54-59.
9. *Клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов у детей* / И.В. Куимова, О.А. Радионова, Е.И. Краснова // *Лечащий врач.* — 2014. — № 3. — С. 65-68.
10. Paradowska-Stankiewicz I., Chrzęścijańska I. *Lime disease in Poland in 2013* // *Przegl Epidemiol.* — 2015. — 69. — 763-764.
11. *Методичні рекомендації з епідеміології, діагностики та профілактики іксодового кліщового боррелиозу (хвороби Лайма) в Україні: Наказ МОЗ України від 16.05.2005 р. № 218.* — Ресурс:ua
12. *Інформаційний бюлетень про стан інфекційної захворюваності в Україні за квітень 2016 р.* — Ресурс: <http://www.dsesu.gov.ua>
13. Fritzsche M. *Chronic lyme borreliosis at the root of multiple sclerosis — is a cure with antibiotics attainable?* // *Med. Hypotheses.* — 2005. — 64. — 438-48.
14. Miklossy J., Khalili K., Gern L. et al. *Borrelia burgdorferi persists in the brain in chronic lyme neuroborreliosis and may be associated with Alzheimer disease* // *J. Alzheimers Dis.* — 2004. — 6. — 639-49.
15. Wackernagel A., Bergmann A.R., Aberer E. *Acute exacerbation of systemic scleroderma in Borrelia burgdorferi infection* // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* — 2005. — 19. — 93-6.

16. Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз или иксодовые клещевые боррелиозы. Этиология, клиника, диагностика // Инфекции и антимикробная терапия / Институт ревматологии РАМН. — М., 2012. — Ресурс: www.medicusamicus.com
17. Багаутдинова Л.И. Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого *Borrelia miyamotoi* / [Д.С. Сарксян, М.В. Дударев, О.В. Малинин, Г.К. Кустарников, В.И. Шахов, И.Е. Малинин] // Практическая медицина. — 2013. — № 5(74). — С. 125-130.
18. Балашов Ю.С. Иксодовые клещи — паразиты и переносчики инфекций. — СПб.: Наука, 1998. — 287 с.
19. Методичні рекомендації з епідеміології, діагностики та профілактики іксодового кліщового борреліозу (хвороби Лайма) в Україні / Мухарська Л.М., Ємець М.А., Білецька Г.В., Лозинський І.М., Семеншин О.Б. — Київ, 2005. — 26 с.
20. Федоров Е.С., Барскова В.Г., Ананьева Л.П. и др. Механизмы регуляции воспаления и иммунитета в патогенезе болезни Лайма // Клиническая медицина. — 1999. — № 6. — С. 14-18.
21. Шостакович-Корецька Л.Р., Будаева І.В., Чергінець А.В. Лайм-борреліоз: питання діагностики і терапії // Актуальна інфектологія. — 2014. — № 2(3). — С. 25-32.
22. Cartwright M.J., Martin S.E., Donta S.T. A novel neurotoxin (Bb Tox 1) of *Borrelia burgdorferi* // General Meeting of the American Society for Microbiology. — 1999. — 54. — http://www.lyme.org/conferences/99_abstract.html
23. Brorson O., Brorson S.H. Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal mobile spirochetes // Infection. — 1997. — 25. — 240-246.
24. Хабудаев В.А. Клинико-патогенетические аспекты Лайм-боррелиоза: Автореф. дис... канд. мед. наук. — М., 2001. — 23 с.
25. Иксодовые клещевые боррелиозы (клиника, диагностика, лечение) / В.Н. Козько, А.В. Бондаренко, М.И. Краснов, С.Н. Граматюк; МЗ Украины, Харьк. гос. мед. ун-т. — 2-е изд., доп. и переизд. — Х., 2005. — 98 с.
26. Hildenbrand et al. Lyme Neuroborreliosis: Manifestations of a Rapidly Emerging Zoonosis // Am. J. Neuroradiol. — 2009. — 30. — 1079-1087.
27. Fritzsche M. Chronic lyme borreliosis at the root of multiple sclerosis — is a cure with antibiotics attainable? // Med. Hypotheses. — 2005. — 64. — 438-48.
28. Hayden J., Pires J., Roy S. et al. Discovery and design of novel inhibitors of botulinus neurotoxin A: targeted «hinge» peptide libraries // J. Appl. Toxicol. — 2003. — 23. — 1-7.
29. Oystein B., Sverre-Henning B. An in vitro study of the susceptibility of mobile and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to tinidazole // Int. Microbiol. — 2004. — Vol. 7, № 2.
30. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: методические рекомендации для врачей / Ю.В. Лобзин [и др.]. — СПб., 2010. — 64 с.

Получено 25.08.16 ■

Попович А.А.
Винницкий национальный медицинский университет
им. Н.И. Пирогова, г. Винница, Украина

ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗ: СОВРЕМЕННАЯ ПРОБЛЕМА ИНФЕКТОЛОГИИ (клиническая лекция)

Резюме. В статье представлены современные взгляды на особенности этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клиники, диагностики, лечения и профилактики Лайм-боррелиоза. Освещены нерешенные проблемы мониторинга, диагностики и антибактериальной терапии болезни.

Ключевые слова: Лайм-боррелиоз, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение.

Popovych O.O.
Vinnytsia M.I. Pyrogov National Medical University,
Department of Infectious Diseases with Course
of Epidemiology, Vinnytsia, Ukraine

LYME BORRELIOSIS: CURRENT PROBLEM OF INFECTIOLOGY (Clinical Lecture)

Summary. The article presents current views on the peculiarities of etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention of Lyme borreliosis. Unresolved issues of monitoring, diagnosis and antibiotic therapy of the disease are elucidated.

Key words: Lyme borreliosis, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment.