
Соловей Н.В.¹, Щерба В.В.²

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь;

² Городская инфекционная клиническая больница, Минск, Беларусь

Solovey N.¹, Sherba V.²

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;

² City Clinical Hospital for Infectious Diseases, Minsk, Belarus

Болезнь Лайма как эндемичное заболевание для Республики Беларусь: вопросы диагностики и рациональной антибиотикотерапии

Lyme disease as an endemic infection of the Republic of Belarus – the issues of diagnosis and rational antibacterial therapy

Резюме

В статье представлены сведения о распространенности клещевого боррелиоза в Республике Беларусь, актуальные с позиций практической медицины аспекты эпидемиологии, клинической и лабораторной диагностики болезни Лайма. Акцентируется внимание практикующих врачей на принципах рациональной антибактериальной терапии клещевого боррелиоза и его химиопрофилактики, рассмотрены подходы к оценке ее эффективности.

Ключевые слова: болезнь Лайма, клещевой боррелиоз, антибактериальная терапия, доксициклин.

Resume

The article presents information on the prevalence of borreliosis in the Republic of Belarus, actual aspects of epidemiology, clinical and laboratory diagnosis of Lyme disease from the standpoints of clinical practice. The attention of the physicians is focused on the principles of rational antibiotic therapy and chemoprophylaxis and the principles for assessing its effectiveness are discussed.

Keywords: Lyme disease, borreliosis, antibacterial therapy, doxycycline.

Клещевой боррелиоз, или болезнь Лайма, – эндемичное для Республики Беларусь трансмиссивное заболевание, вызываемое *Borrelia burgdorferi sensu lato*, которое передается путем присасывания иксодовых клещей (*Ixodes ricinus*) и характеризуется стадийностью течения с преимущественным поражением кожи, центральной и периферической нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца и, гораздо реже, других органов и систем. *B. burgdorferi sensu lato* является генетически неоднородной группой микроорганизмов и делится на несколько геномовидов (*B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. bavariensis*), каждый из которых тропен к определенным органам и системам, однако может вызывать поражения любой локализации.

Согласно данным государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2012 году» заболеваемость клещевым боррелиозом в нашей стране составила 11,5 случая на 100 тыс. населения. Более высокая заболеваемость характерна для наших западных соседей – Литвы (25,0 случаев на 100 тыс. населения) и Латвии (16,0 случаев на 100 тыс. населения), меньшая – для Российской Федерации (7,0 на 100 тыс.) и Польши (4,8 на 100 тыс.). В ряде стран Европы болезнь Лайма является гиперэндемичной инфекцией (заболеваемость в Словении – 155,0 на 100 тыс., в Австрии – 130,0 на 100 тыс., в Швеции – 80,0 на 100 тыс., Болгарии – 55,0 случаев на 100 тыс. населения) [1].

К сожалению, полиморфность клинической картины клещевого боррелиоза, стертость некоторых клинических проявлений заболевания на ранних стадиях, а также недостаточные знания врачей первичного звена медицинской помощи о кардинальных признаках этой инфекции зачастую приводят к поздней диагностике, дефектам в оказании медицинской помощи, высокой частоте резидуальных последствий и, как следствие, серьезным социально-экономическим потерям, связанным с временной нетрудоспособностью и инвалидизацией заболевших лиц.

Цель настоящего исследования – охарактеризовать опорные эпидемиологические и клинико-диагностические признаки клещевого боррелиоза, выявляемые уже при первом обращении заболевшего пациента к специалистам различного профиля (терапевтам, инфекционистам, неврологам, дерматологам и т.д.), а также рассмотреть современные подходы к этиотропной терапии и профилактике инфекции с позиций доказательной медицины.

Эпидемиология

Переносчиками клещевого боррелиоза являются иксодовые клещи: *Ixodes ricinus* – характерны для европейских стран, в т.ч. для нашей республики;

Ixodes persulcatus – распространены в странах Азии;

Ixodes scapularis и *Ixodes ricinus* – встречаются только в Северной Америке.

На территории нашей страны для *I. ricinus* характерны два пика активности: ранняя весна – середина лета и осень; именно в эти периоды наблюдается пик заболеваемости болезнью Лайма в первой стадии.

Иксодовый клещ проходит в развитии ряд стадий (яйцо – личинка – нимфа – взрослая особь), каждая стадия занимает в среднем 1 год. Инфекционной (содержащей возбудитель клещевого боррелиоза) может быть нимфа и взрослая особь, крайне редко – личинка. Личинки и

В последние годы отмечается неуклонный рост заболеваемости клещевым боррелиозом как в Республике Беларусь, так и в близлежащих странах, что выделяет данную инфекцию как крайне актуальную для современного практического здравоохранения.

Иксодовые клещи наиболее распространены в листопадных или смешанных лесах, лесопарковых зонах, на приусадебных участках, хотя в последние годы регистрируются случаи передачи клещевых инфекций при присасывании клещей в пределах городской черты.

нимфы характеризуются малыми размерами по сравнению со взрослой особью. Это объясняет тот факт, что большинство пациентов с развившейся клещевой инфекцией в анамнезе не указывают на присасывание переносчика. Соответственно даже косвенный эпиданамнез (пребывание в регионе и местности, где потенциально возможно инфицирование) должен наводить врача на мысль о возможности наличия у пациента болезни Лайма или клещевого энцефалита.

По мнению центра по контролю за заболеваемостью США, необходимо минимум 36 ч для трансмиссии боррелий человеку от момента присасывания клеща. Связано это с тем, что в норме возбудитель находится в средних отделах кишечника клеща и для его миграции в слюнные железы переносчика и последующей передачи человеку необходимо минимум 24 ч после начала клещом кровососания. В то же время часть исследований показывает, что даже «голодные» клещи могут содержать боррелии в слюнных железах, при этом не исключена трансмиссия возбудителя в течение уже нескольких часов после присасывания переносчика [2].

Клиническая картина

Классически болезнь Лайма проходит в развитии 3 стадии: раннюю локализованную, раннюю диссеминированную и позднюю. Стадии могут протекать последовательно либо накладываться друг на друга (например, возможно наличие мигрирующей эритемы в месте присасывания клеща – проявление первой стадии инфекции и признаков диссеминации с поражением суставов, сердечно-сосудистой системы и т.д.).

Для первой стадии клещевого боррелиоза (ранней локализованной) характерно появление в месте присасывания клеща мигрирующей эритемы, представляющей собой кольцевидное или сплошное пятно бледно-розовой или ярко-красной окраски, постепенно увеличивающееся в диаметре. Локализация мигрирующей эритемы может быть любой, хотя чаще она развивается на бедре, в паховой и подмышечной области. Как правило, на этой стадии пациента не беспокоит лихорадка и конституциональные симптомы, нет регионарной лимфаденопатии и очень редко в месте присасывания наблюдается первичный аффект в виде язвочки или корочки.

При встрече с пациентом с мигрирующей эритемой следует помнить несколько ключевых моментов. Во-первых, мигрирующая эритема является патогномичным симптомом клещевого боррелиоза, и в этом случае нет необходимости подтверждать заболевание лабораторно, абсолютно правомочен клинический диагноз. Более того, первые антитела к *B. burgdorferi sensu lato*, детектируемые в серологических реакциях, появляются только спустя 3–6 нед. от момента попадания возбудителя в организм, что часто приводит к ложноотрицательным результатам лабораторных исследований в эту стадию заболевания, отказу от правильного диагноза и назначения лечения, риску развития диссеминации инфекции. Во-вторых, неоправданной является и наблюдательная тактика при наличии мигрирующей эритемы, так как для нее характерно самопроизвольное исчезновение спустя несколько дней/недель даже без антибактериальной терапии, однако при этом высок риск перехода клещевого боррелиоза в следующую стадию. В-третьих, даже если пациент не указывает на присасывание клещей в ближайшем анамнезе (около 1 мес.), но у него есть мигрирующая эритема, это не повод отказаться от

Если врач видит мигрирующую эритему, он должен выставить клинический диагноз ранней локализованной формы клещевого боррелиоза и обязательно назначить антибактериальную терапию.

диагноза клещевого боррелиоза по ряду причин: присасывание малых по размеру нимф, локализация присасывания, труднодоступная для самостоятельной визуализации, транзиторные присасывания и т.д.

Для второй (ранней диссеминированной) стадии болезни Лайма характерно развитие признаков поражения одновременно нескольких органов и систем (кожи, опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечно-сосудистой систем), иногда – появление субфебрильной лихорадки и конституциональных симптомов. Данная стадия развивается, как правило, спустя месяц и более от момента попадания боррелий в организм человека, чаще – на втором-третьем месяце заболевания. Поражения кожи проявляются в виде множественных мигрирующих эритем любой локализации (от 2–3 до нескольких десятков сплошных или кольцевидных увеличивающихся в диаметре пятен) либо в виде боррелиозной лимфоцитомы (безболезненного синевато-красного узелка или бляшки, расположенной на мочке или завитке ушной раковины либо в области соска). Поражения опорно-двигательного аппарата чаще проявляются артралгиями с преимущественным вовлечением крупных суставов (коленного, тазобедренного, плечевого, локтевого) без объективных признаков артрита. Типичны мигрирующий характер боли и саморазрешение процесса у части пациентов даже без адекватного лечения. Поражение сердечно-сосудистой системы встречается относительно редко (примерно у 5% нелеченых пациентов) и проявляется внезапным развитием экстрасистолий и атриовентрикулярных блокад различной степени выраженности (чаще I–II степени). Иногда встречаются полные атриовентрикулярные блокады, а также развитие миокардитов и даже панкардитов, которые требуют имплантации электрокардиостимуляторов и потенциально угрожают жизни. Так, в 2013 г. центр по контролю за заболеваемостью США описал сразу 3 случая смерти лиц молодого возраста от достоверно подтвержденных ассоциированных с болезнью Лайма поражений сердечно-сосудистой системы [3].

В раннюю диссеминированную стадию для нейроборрелиоза характерно развитие асептического менингита, радикулопатий, одно- или двустороннего радикулоневрита лицевого нерва, а также их сочетаний (синдром Банварта). Особенностью асептического менингита при раннем нейроборрелиозе является стертая флуктуирующая менингеальная симптоматика: периодическая умеренно выраженная головная боль без лихорадки, тошнота, рвота; объективные менингеальные симптомы практически всегда отсутствуют. Для изолированной боррелиозной радикулопатии характерна выраженная жгучая боль в межлопаточной области, часто иррадиирующая в верхние и нижние конечности, область груди или живота, более выраженная у лиц пожилого возраста, усиливающаяся в ночное время и плохо отвечающая на стандартную терапию нестероидными противовоспалительными средствами по сравнению с радикулопатиями другого генеза. В связи с перечисленными клиническими особенностями раннего нейроборрелиоза при возникновении диагностических сомнений пациента следует госпитализировать и предложить выполнить диагностическую люмбальную пункцию. При этом объективные изменения в ликворе (лимфоцитарный плеоцитоз, повышенный уровень белка) характерны для всех пациентов, даже с изолированной радикулопатией или парезом лицевого нерва [4].

Ранний нейроборрелиоз вызывает наибольшие трудности в клинической практике по причине стертости клинической симптоматики и большого спектра дифференцируемых состояний со сходной клинической картиной (за исключением случаев неврита лицевого нерва).

Третья (поздняя) стадия клещевого боррелиоза, как правило, развивается спустя 6 мес. и более от момента инфицирования *B. burgdorferi sensu lato*. Для нее характерно поражение преимущественно одной системы: нервной, опорно-двигательного аппарата или кожи. При вовлечении в процесс суставов развивается Лайм-артрит, для которого специфично поражение крупных суставов, чаще коленных. Приступы Лайм-артрита могут длиться от нескольких недель до нескольких месяцев с периодами полной ремиссии, в ряде случаев процесс даже может самопроизвольно разрешиться в течение нескольких лет. В то же время у части пациентов явления Лайм-артрита сохраняются месяцы/годы даже после адекватной этиотропной терапии, при этом комплекс лабораторно-инструментальных методов диагностики не подтверждает сохранение активной инфекции в организме. Сегодня доказано, что случаи так называемого рефрактерного Лайм-артрита являются аутоиммунно обусловленными и ассоциированы с сохранением персистенции антигенов боррелий, но нежизнеспособных микроорганизмов, в структурах суставов, а также генетической предрасположенностью к развитию этого состояния [5–7].

В позднюю стадию клещевого боррелиоза поражения кожи могут проявляться развитием хронического атрофического акродерматита. Как правило, это состояние развивается спустя годы после инфицирования. На коже дистальных отделов конечностей пациента появляются красно-фиолетовые пятна с последующим развитием атрофии в виде участков истонченной, морщинистой, легко собирающейся в складки кожи (вид «папиросной бумаги»).

Однако наиболее серьезные с клинической точки зрения поражения характерны для позднего нейроборрелиоза. Данное состояние часто протекает в виде рассеянного энцефаломиелита либо подострой Лайм-энцефалопатии, гораздо реже встречаются поражения периферической нервной системы в виде симметричных и асимметричных нейропатий, васкулита сосудов центральной нервной системы (ЦНС), синдромов, имитирующих болезнь моторного нейрона, экстрапирамидных поражений и т.д.

Среди доминирующих клинических проявлений Лайм-ассоциированного рассеянного энцефаломиелита отметим краниальные нейропатии (чаще VII–VIII черепные нервы), спастические паразезы, атаксию, нарушения функции тазовых органов, когнитивную дисфункцию. У четверти пациентов при этом выявляются патологические изменения на МРТ головного мозга, в ряде случаев имитирующие картину рассеянного склероза или другого демиелинизирующего поражения ЦНС [8]. Для дифференциальной диагностики следует обследовать на нейроборрелиоз всех пациентов, в т.ч. с уже выставленным диагнозом рассеянного склероза, если:

- 1) есть эпидемиологические предпосылки для болезни Лайма (пациент проживает в эндемичной местности, указывает на многократные присасывания клещей в анамнезе);
- 2) клиническая и радиологическая картина заболевания не укладывается в классические критерии рассеянного склероза;
- 3) демиелинизирующее заболевание ЦНС рефрактерно к традиционной проводимой в этих случаях терапии;
- 4) несмотря на длительный анамнез заболевания, отсутствует поражение спинного мозга.

У пациентов с поздним нейроборрелиозом всегда имеются положительные серологические реакции, а в спинномозговой жидкости определяются специфические интратекальные антитела к *B. burgdorferi sensu lato*.

Для подострой Лайм-энцефалопатии характерны постепенно прогрессирующие интеллектуально-мнестические расстройства, астенизация, раздражительность или депрессия, нарушения поведения при отсутствии объективных неврологических отклонений и изменений при нейровизуализации. У всех пациентов с данным проявлением позднего нейроборрелиоза результаты серологических исследований положительны, а также выявляется продукция специфических интрацеребральных антител (даже при неизменном характере спинномозговой жидкости).

Таким образом, клиническая картина клещевого боррелиоза характеризуется выраженным полиморфизмом в зависимости от стадии заболевания. Врачам первичного звена очень важно связать имеющиеся проявления с возможной болезнью Лайма и своевременно направить пациента к инфекционисту для определения дальнейшей тактики дообследования и лечения.

Лабораторная диагностика клещевого боррелиоза

Сегодня разработано множество разнообразных методов лабораторной диагностики клещевого боррелиоза (бактериологический, серологические, молекулярно-генетические). В то же время каждый из них обладает различной чувствительностью и специфичностью, имеет особенности применения при той или иной клинической форме (стадии) болезни Лайма, что создает затруднения при использовании врачами, которые не специализируются в инфекционных болезнях. Более того, среди медицинских работников, среди пациентов, а также в сети Интернет продолжают распространяться мифы о взаимосвязи количественных показателей серологических методов (титры, значения коэффициента позитивности антител и т.д.) с инфекцией в организме. Это приводит к необоснованным повторным и длительным курсам антибактериальной терапии, «уходу пациента в болезнь», значимым потерям, связанным с временной нетрудоспособностью.

Бактериологический метод (культивирование микроорганизма) не получил широкого распространения вследствие трудоемкости, дороговизны, необходимости в использовании специальных сред (модифицированной среды Келли), длительности исследования, а также низкой чувствительности в большинстве случаев, за исключением исследования биоптатов кожи, при мигрирующей эритеме (вообще не нужно лабораторное исследование) и синовиальной жидкости при Лайм-артрите. Данный метод в настоящее время используется только в референтных лабораториях и чаще всего – в научных целях.

Пока не оправдали надежд методы молекулярно-генетической диагностики (полимеразная цепная реакция) ввиду крайне низкой чувствительности при исследовании практически всех биологических образцов, за исключением синовиальной жидкости. В соответствии с результатами исследований использование для ПЦР биоптатов кожи и ликвора в случае подтвержденного альтернативными методами клещевого боррелиоза обладало чувствительностью лишь 60% и 25% соответственно, однако при Лайм-артрите – детектировало генетический материал возбудителя в 85% случаев [9–11].

Таким образом, ключевыми методами диагностики болезни Лайма остаются методы серологической диагностики: широко используе-

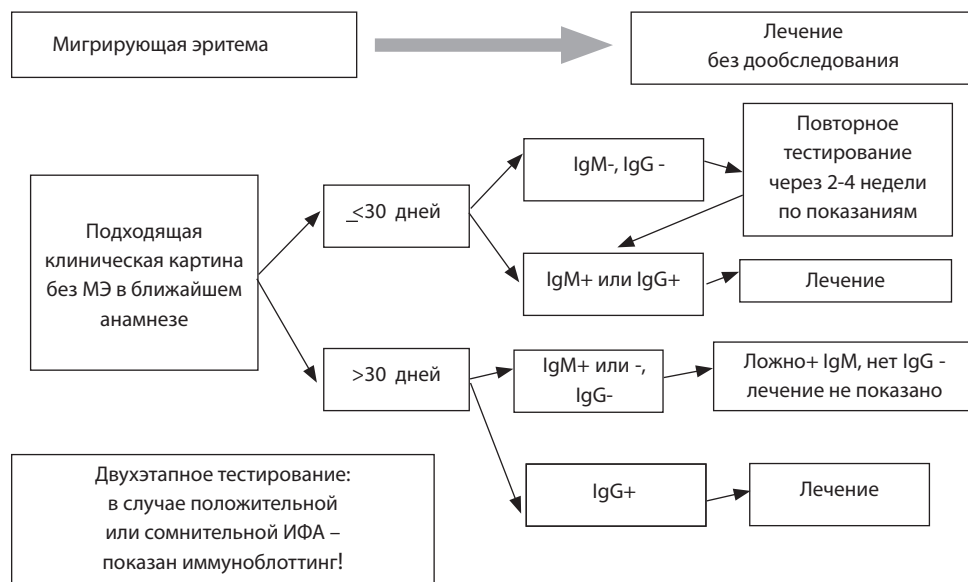
мая в Республике Беларусь реакция непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблотт (ИБ) [12]. Для их адекватного использования важно понимать особенности гуморального иммунного ответа при клещевом боррелиозе. Учитывая, что первые антитела класса IgM появляются лишь через 3 нед. от момента инфицирования, а IgG – с 4–6-й недели, нецелесообразно обследовать пациента с целью подтверждения диагноза клещевого боррелиоза при наличии мигрирующей эритемы: высок риск получить ложноотрицательный результат. Кроме того, раннее назначение антибактериальной терапии также может удлинять сроки появления первых антител. В случае ранней диссеминированной стадии выявляется преобладание продукции антител класса IgG в сыворотке крови, а при поражении ЦНС в ликворе дополнительно определяются специфические интратекальные антитела. При позднем боррелиозе всегда выявляются IgG-антитела в сыворотке крови и интратекальные антитела в случае позднего нейроборрелиоза. Перечисленные закономерности подтвердило исследование А.С. Steere с соавт., в котором 2-этапное серологическое тестирование (ИФА+ИБ) у пациентов с ранней локализованной стадией клещевого боррелиоза в острую фазу обнаружило антитела к *B. burgdorferi* лишь у 17%, в фазу реконвалесценции – у 53%. В то же время антитела обнаруживались у 100% лиц с ранней диссеминированной стадией инфекции, поражением ЦНС и сердечно-сосудистой системы и у 100% лиц с поздней стадией инфекции (нейроборрелиоз, Лайм-артрит) [13].

Следует помнить, что обнаружение только IgM без IgG к *B. burgdorferi* после 1 мес. от момента предполагаемого контакта с возбудителем должно расцениваться как неспецифический ложноположительный результат [14].

Для подтверждения положительных результатов скрининга применяют ИБ, позволяющий выявлять антитела к отдельным специфическим протеинам клеточной стенки боррелий. Только двухступенчатый подход (ИФА+ИБ) обладает оптимальной чувствительностью и специфичностью и представлен в большинстве рекомендаций как «золотой стандарт» и основной метод диагностики болезни Лайма [12, 15]. В то же время важно использовать ИБ, разработанный с учетом структуры геномовидов боррелий, циркулирующих на определенной географической территории. Так, описаны случаи полного несовпадения результатов ИБ, используемого в Европе и США, кроме того, принципы интерпретации полученных результатов исследования также различны в зависимости от фазы инфекции, набора антител к определенным структурам микроорганизма, подходов [16, 17]. Не следует использовать ИБ при отрицательных результатах скрининговых методов (РНИФ, ИФА), поскольку в этом случае велика вероятность получить ложноположительный результат [18].

Специалисты, которые занимаются диагностикой и лечением клещевого боррелиоза, должны помнить об определенной доле серопозитивных по антителам к клещевому боррелиозу лиц в эндемичном регионе, у которых нет клинических признаков заболевания и которые не нуждаются в антибактериальной терапии. Так, по данным ряда авторов, в эндемичных по болезни Лайма странах детекция антител к *B. burgdorferi sensu lato* отмечалась у 5–25% здоровых субъектов [19, 20]. Причинами ложноположительного выявления антител у здоровых лиц может быть низкая специфичность серологических методов вследствие кросс-

Во всем мире предпочтение отдается ИФА как серологическим реакциям скрининга, хотя в ряде стран, в т.ч. в Республике Беларусь и Российской Федерации, до сих пор используется РНИФ, обладающая высокой чувствительностью, но менее валидированная по данным клинических исследований.



Алгоритм лабораторного подтверждения диагноза клещевого боррелиоза и определения показаний к этиотропной терапии

реактивности с другими штаммами боррелий (*Treponema pallidum* – возбудитель сифилиса, *Treponema denticola* – этиологически значимый агент при пародонтозе), поликлональная гаммопатия у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа и т.д.

Сегодня нет единого мнения о необходимости исследования снятых с пациентов клещей на выявление возбудителей инфекций. Эксперты группы по изучению болезни Лайма Европейского общества клинических микробиологов и инфекционистов не рекомендуют использовать прямую детекцию антигена или ДНК *B. burgdorferi sensu lato* непосредственно в клещах по ряду причин:

- 1) в Европе 20–25% клещей инфицировано *B. burgdorferi sensu lato*, однако инфекция развивается только в 1–5% случаев присасываний (1 на 20–100 присасываний клеща); позитивный результат означает инфицированность клеща, но не позволяет прогнозировать вероятность трансмиссии возбудителя;
- 2) нет исследований, оценивающих качество методов прямой детекции возбудителей в клеще, их чувствительность, специфичность и воспроизводимость;
- 3) назначение антибиотикопрофилактики оправдано только в ближайшие 72 ч после присасывания, результат исследования клеща часто получают позднее;
- 4) нередко случаи заболевания клещевым боррелиозом при отрицательном результате обследования клеща; отрицательный результат исследования создает чувство ложной безопасности, и пациент не обращается к врачу даже при появлении характерной клинической картины заболевания.

Таким образом, с целью лабораторного подтверждения диагноза и определения показаний для этиотропной терапии рекомендуется использовать алгоритм, приведенный на рисунке, в диагностически затруднительных случаях – консультироваться по вопросам лабораторной диагностики с сотрудниками референс-лабораторий и клиник, занимающихся данной проблемой.

Этиотропная терапия и химиопрофилактика клещевого боррелиоза

Прежде чем непосредственно приступить к рассмотрению вопросов этиотропной терапии клещевого боррелиоза, очень важно понять критерии адекватности ее проведения. Во-первых, это правильный выбор антибиотика на основании прогнозируемой чувствительности к нему боррелий *in vitro*. Во-вторых, это использование адекватного пути введения лекарственного средства и строго определенных режимов дозирования. Так, применение парентеральных антибиотиков для лечения болезни Лайма подразумевает только внутривенный путь, клиническая и микробиологическая эффективность терапии при внутримышечном введении антибиотиков не изучена в исследованиях и потенциально может приводить к рецидивам заболевания. В-третьих, это соблюдение рекомендуемых сроков длительности антибиотикотерапии, необоснованное сокращение которых может обуславливать клиническую неэффективность лечения, приводя к дальнейшему прогрессированию процесса. В-четвертых, это адекватное качество используемого антибактериального лекарственного средства. Только в случае строгого соблюдения всех четырех перечисленных критериев можно говорить о качестве терапии клещевого боррелиоза и быть уверенными в благоприятном исходе заболевания.

Сегодня приобретенная резистентность *B. burgdorferi sensu lato* к большинству используемых для терапии болезни Лайма антибиотиков отсутствует. Так, проведенное в 2012 г. на европейских штаммах боррелий исследование продемонстрировало 100%-ю чувствительность возбудителя к доксициклину, амоксициллину, цефуроксиму, цефтриаксону и азитромицину [21]. Данные антибиотики могут использоваться в терапии клещевого боррелиоза, однако по неясным причинам их клиническая эффективность на разных стадиях заболевания различна.

Наиболее эффективным антибиотиком для лечения первых стадий клещевого боррелиоза является доксициклин. На фармацевтическом рынке Республики Беларусь имеется несколько генерических вариантов доксициклина, однако наиболее приемлемым с позиций соотношения цены и качества является доксициклин производства Тархоминского фармацевтического завода Польфа А.О. Доксициклин этого производства успел зарекомендовать себя на белорусском рынке и в ряде других стран как качественное и высокоэффективное средство, а с ноября 2013 г. известен в Республике Беларусь под новым торговым названием Тардокс.

Доксициклин (Тардокс) является препаратом выбора у всех пациентов с ранней локализованной стадией клещевого боррелиоза. При наличии противопоказаний к его назначению (возраст до 8 лет, беременность) можно использовать бета-лактамы антибиотики (амоксициллин, цефуроксима аксетил) и лишь при аллергии на них – макролиды (кларитромицин, азитромицин). Однако по имеющимся сведениям данные группы антибиотиков уступают по клинической эффективности доксициклину. Докси-

циклин (Тардокс) при мигрирующей эритеме назначают перорально по 200 мг 2 раза в день в течение первых 3 дней терапии, затем по 100 мг 2 раза в день, общая длительность курса лечения составляет 14–21 день.

Доксициклин (Тардокс) является высокоэффективным антибиотиком и при других инфекциях, передаваемых клещами и часто сочетающихся с развитием мигрирующей эритемы, например при эрлихиозе, анаплазмозе, коксиеллезе, туляремии, различных риккетсиозах, каждая из которых, как показывают результаты проводимых эпидемиологических исследований, встречается и на территории Республики Беларусь [22].

В случае ранней диссеминированной стадии болезни Лайма доксициклин (Тардокс) применяется при изолированных экстрасистолиях и атриовентрикулярной блокаде I степени, а также при изолированном парезе лицевого нерва в дозе 200 мг 2 раза в день первые 3 дня, затем по 100 мг 2 раза в день, общая длительность – 21 день. Для артралгий и раннего Лайм-артрита доксициклин (Тардокс) также является препаратом выбора, однако длительность его применения должна составлять 30–60 дней. В случае сохранения клинической симптоматики поражения опорно-двигательного аппарата следует провести повторный курс пероральной терапии доксициклином либо назначить цефтриаксон 1,0 г 2 раза в день внутривенно в течение 21 дня, хотя даже после этого у ряда пациентов могут сохраняться симптомы, обусловленные развитием описанного антибиотик-рефрактерного артрита.

Для таких проявлений ранней диссеминированной стадии клещевого боррелиоза, как атриовентрикулярная блокада II–III степени, миокардит, изолированный асептический менингит, радикулоневрит либо синдром Банварта, традиционной терапией выбора является цефтриаксон по 1,0 г 2 раза в день внутривенно в течение 21 дня. В то же время мультицентровое двойное слепое рандомизированное исследование, включавшее 102 пациента с ранним и поздним нейроборрелиозом, перорально получавших терапию доксициклином в суточной дозе 200 мг либо внутривенно цефтриаксоном в суточной дозе 2 г, не выявило достоверных различий в частоте клинического выздоровления, нормализации показателей ликвора и побочных эффектов в 2 исследуемых когортах, доказав, что доксициклин не уступает цефтриаксону даже при боррелиозном поражении нервной системы [23].

В связи с лучшим пониманием фармакокинетических и фармакодинамических предикторов эффективности антибактериальной терапии сегодня предпринимаются попытки оптимизации существующих в практических руководствах схем лечения. Так, согласно рекомендациям ряда экспертов в первые 3 дня терапии суточная доза доксициклина (Тардокс) может быть безопасно увеличена в 2 раза на основании фармакокинетического моделирования концентрации данного лекарственного средства при пероральном приеме и необходимости в более быстром достижении адекватных концентраций в локусе инфекции уже в первые дни терапии [24–26]. Кроме того, традиционно рекомендуемое введение всей суточной дозы цефтриаксона (2 г) внутривенно в одно введение также лучше разбивать на 2 введения в связи с тем, что бета-лактамы являются время-зависимыми антибиотиками, и большая кратность введения увеличивает вероятность достичь целевых фармакокинетических-фармакодинамических предикторов клинической эффективности.

Объединенные рекомендации по этиотропной терапии клещевого боррелиоза приведены в таблице.

Важно понимать, что лабораторные предикторы эффективности проводимой антибактериальной терапии клещевого боррелиоза сегодня отсутствуют. Следует четко уяснить: лечить необходимо заболевание, а не результаты лабораторных обследований.

В литературе имеются описания длительного сохранения IgM к *B. burgdorferi* в течение 20 лет и более после успешной терапии клещевого боррелиоза [27]. В исследовании M. Glatz и соавт. положительные результаты выявления IgM и IgG методом ИФА и ИБ отмечались у 8–44% пациентов даже спустя год после успешной антибактериальной терапии клещевого боррелиоза и полного клинического выздоровления [28]. После окончания адекватного курса этиотропной терапии клещевого боррелиоза нет необходимости в повторных серологических обследованиях пациента, поскольку ни наличие антител, ни их количественное определение не коррелирует с эффективностью проведенной антибиотикотерапии, единственным критерием успеха которой является исчезновение объективных клинических признаков заболевания [12]. В случае лечения клещевого боррелиоза на поздней стадии возможно сохранение остаточных проявлений со стороны опорно-двигательного аппарата либо нервной системы, особенно при длительном сроке болезни, однако оно не является проявлением клинической неэффективности терапии и должно рассматриваться как резидуальные последствия перенесенного боррелиоза. Кроме того, у части пациентов с адекватно пролеченной болезнью могут длительно сохраняться соматические и/или нейрокогни-

Этиотропная антибактериальная терапия клещевого боррелиоза

Стадия	Средство выбора, режим дозирования и длительность терапии
Ранняя локализованная: ■ мигрирующая эритема	Терапия первого ряда: доксициклин (Тардокс) 200 мг 2 раза в день первые 3 дня, затем по 100 мг 2 раза в день per os, общий курс 14–21 день (противопоказан детям до 8 лет, беременным женщинам). Альтернативная терапия (при наличии противопоказаний к доксициклину): амоксициллин 500 мг 3 раза в день (50 мг/кг/сут. в 3 приема детям до 8 лет) per os 14–21 день; цефуроксим аксетил 500 мг 2 раза в день (30 мг/кг/сут. в 2 приема детям до 8 лет) per os 14–21 день; азитромицин 500 мг 1 раз в день 7–10 дней
Ранняя диссеминированная: ■ поражения суставов	Терапия первого ряда: доксициклин (Тардокс) 200 мг 2 раза в день первые 3 дня, затем по 100 мг 2 раза в день per os, общий курс 30–60 дней (при неэффективности и согласия пациента можно повторить еще один курс терапии доксициклином). Альтернативная терапия: амоксициллин 500 мг 4 раза в день per os 30–60 дней; цефтриаксон 1 г 2 раза в день внутривенно 21 день
■ поражения сердечно-сосудистой системы	АВ-блокада I степени: доксициклин (Тардокс) 200 мг 2 раза в день 3 дня, затем по 100 мг 2 раза в день per os, общий курс 21 день; амоксициллин 500 мг 3 раза в день (50 мг/кг/сут. в 3 приема детям до 8 лет) per os 14–21 день. АВ-блокада II–III степени, миоперикардит: цефтриаксон 1 г 2 раза в день внутривенно 21 день
■ поражения нервной системы	Клинически изолированный парез лицевого нерва: доксициклин (Тардокс) 200 мг 2 раза в день первые 3 дня, затем по 100 мг 2 раза в день per os, общий курс 21 день. Другие неврологические проявления раннего нейроборрелиоза: цефтриаксон 1 г 2 раза в день внутривенно 21 день; имеются убедительные научные данные о возможности использования доксициклина перорально в течение 21 дня
Поздняя	Лайм-артрит, хронический атрофический акродерматит, поздний нейроборрелиоз: цефтриаксон 1 г 2 раза в день внутривенно в течение 28 дней

тивные симптомы без объективных клинико-лабораторных признаков активной инфекции. В этом случае говорят о «постлаймском синдроме», имеющем четкие критерии диагностики, не связанном с сохраняющейся персистенцией боррелий в организме и не нуждающемся в повторных и длительных курсах антибактериальной терапии [29].

Говоря о профилактике клещевого боррелиоза в эндемичном регионе, следует отметить, что гораздо проще принять однократно доксициклин (Тардокс) в дозировке 200 мг в первые 72 ч от момента присасывания клеща перорально, чем необоснованно тратить время и средства на исследование клещей методами, не валированными в адекватных клинических исследованиях. Более того, необходимо помнить, что эффективность профилактики доказана только для первых 3 сут. от момента предполагаемого попадания в организм боррелий, поэтому промедление недопустимо. Клиническая эффективность химиопрофилактики болезни Лайма доксициклином достигает 87–95%, что уменьшает вероятность развития заболевания, как утверждают данные мета-анализа, в 12 раз [30].

Сегодня нет убедительных данных с высоким уровнем доказательности об эффективности химиопрофилактики амоксициллином у детей, которым данный антибиотик назначается в возрастной суточной дозе в течение 5 дней. Несмотря на то что доксициклин согласно действующим инструкциям по применению противопоказан детям до 8 лет вследствие риска изменения цвета зубной эмали, данный побочный эффект маловероятен при однократном приеме. Согласно результатам имеющихся исследований, даже длительный прием доксициклина детьми не сопровождался развитием дисколорации зубной эмали [31]. Учитывая, что только доксициклин обладает научно доказанной эффективностью в профилактике клещевого боррелиоза, остается открытым вопрос о его однократном использовании с этой целью в возрастной суточной дозировке даже у детей до 8 лет.

Если химиопрофилактика клещевого боррелиоза в ближайшие 72 ч от момента присасывания клеща не проводилась, пациенту необходимо в течение 1 мес. наблюдать за местом укуса и при появлении мигрирующей эритемы либо других клинических признаков заболевания обратиться к специалисту для назначения адекватной антибактериальной терапии.

Таким образом, клещевой боррелиоз является эндемичной для Республики Беларусь инфекцией. Болезнь Лайма характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, частым отсутствием указаний на факт присасывания клеща в анамнезе и может сочетаться с другими переносимыми иксодовыми клещами инфекциями, что создает трудности для своевременной клинической диагностики. Лабораторная диагностика клещевого боррелиоза имеет особенности, которые не специалист в области инфекционных болезней может не знать, что требует мультидисциплинарного подхода при ведении пациентов. Сегодня разработаны режимы антибактериальной терапии клещевого боррелиоза, которые обладают максимальной клинической и микробиологической эффективностью при использовании лекарственных средств хорошего качества согласно рекомендуемым режимам дозирования и введения при соблюдении необходимых сроков антибиотикотерапии и адекватной приверженности пациента лечению.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. EUCALB [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.eucalb.com. – Дата доступа: 04.02.2014.
2. Hynote, E.D. Mervine, P.C. & Stricker, R.B. Clinical evidence for rapid transmission of Lyme disease following a tickbite / E.D. Hynote, P.C. Mervine, R.B. Stricker // *Diagnostic microbiology and infectious disease*. – 2012. – Vol. 72, № 2. – P. 188–192.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Three sudden cardiac deaths associated with Lyme carditis - United States, November 2012-July 2013 / Centers for Disease Control and Prevention (CDC) // *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2013. – Vol. 62, № 49. – P. 993–996.
4. Djukic, M. et al. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis / M. Djukic et al. // *J. of neurology*. – 2012. – Vol. 259, № 4. – P. 630–636.
5. Steere, A.C. & Angelis, S.M. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis / A.C. Steere, S.M. Angelis // *Arthritis and rheumatism*. – 2006. – Vol. 54, № 10. – P. 3079–3086.
6. Bockenstedt, L.K. et al. Spirochete antigens persist near cartilage after murine Lyme borreliosis therapy / L.K. Bockenstedt et al. // *The J. of clinical investigation*. – 2012. – Vol. 122, № 7. – P. 2652–2660.
7. Iyer, R. et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* nucleic acids after antibiotic treatment does not confirm viability / R. Iyer et al. // *J. of clinical microbiology*. – 2013. – Vol. 51, № 3. – P. 857–862.
8. Hildenbrand, P. et al. Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis / P. Hildenbrand et al. // *AJNR. American J. of neuroradiology*. – 2009. – Vol. 30, № 6. – P. 1079–1087.
9. Brettschneider, S. et al. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis / S. Brettschneider et al. // *J. of clinical microbiology*. – 1998. – Vol. 36, № 9. – P. 2658–2665.
10. Nocton, J.J. et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis / J.J. Nocton et al. // *The New England J. of medicine*. – 1994. – Vol. 330, № 4. – P. 229–234.
11. Nocton, J.J. et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis / J.J. Nocton et al. // *The J. of infectious diseases*. – 1996. – Vol. 174, № 3. – P. 623–627.
12. Wormser, G.P. 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 / G.P. Wormser et al. // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2006. – Vol. 43, № 9. – P. 1089–1134.
13. Steere, A.C. et al. Prospective study of serologic tests for lyme disease / A.C. Steere et al. // *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. – 2008. – Vol. 47, № 2. – P. 188–195.
14. Halperin, J.J. Lyme disease: a multisystem infection that affects the nervous system / J.J. Halperin // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. – 2012. – Vol. 18, № 6 infectious disease. – P. 1338–1350.
15. Wright, W.F. et al. Diagnosis and management of Lyme disease / W.F. Wright et al. // *American family physician*. – 2012. – Vol. 85, № 11. – P. 1086–1093.
16. Hunfeld, K.P. & Kraiczky, P. When is the best time to order a Western blot and how should it be interpreted? / K.P. Hunfeld, P. Kraiczky // *Current problems in dermatology*. – 2009. – Vol. 37. – P. 167–177.
17. Makhani, N. et al. A twist on Lyme: the challenge of diagnosing European Lyme neuroborreliosis / N. Makhani et al. // *J. of clinical microbiology*. – 2011. – Vol. 49, № 1. – P. 455–457.
18. Halperin, J.J. Nervous system lyme disease: diagnosis and treatment / J.J. Halperin // *Current treatment options in neurology*. – 2013. – Vol. 15, № 4. – P. 454–464.
19. Bennet, R. Lindgren, V. & Zwegyberg Wirgart, B. *Borrelia* antibodies in children evaluated for Lyme neuroborreliosis / R. Bennet, V. Lindgren, B. Zwegyberg Wirgart // *Infection*. – 2008. – Vol. 36, № 5. – P. 463–466.

20. Stanek, G. et al. Lyme borreliosis / G. Stanek et al. // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379, № 9814. – P. 461–473.
21. Veinović, G. et al. In vitro susceptibility of European human *Borrelia burgdorferi sensu stricto* strains to antimicrobial agents / G. Veinović et al. // *International J. of antimicrobial agents*. – 2013. – Vol. 41, № 3. – P. 288–291.
22. Reye, A.L. et al. Prevalence of tick-borne pathogens in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks from different geographical locations in Belarus / A.L. Reye et al. // *PLoS one*. – 2013. – Vol. 8, № 1. – P. E54476.
23. Ljøstad, U. et al. Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial / U. Ljøstad et al. // *Lancet neurology*. – 2008. – Vol. 7, № 8. – P. 690–695.
24. Dotevall, L. & Hagberg, L. Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis / L. Dotevall, L. Hagberg // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 1989. – Vol. 33, № 7. – P. 1078–1080.
25. Nau, R. Sörgel, F. & Eiffert, H. Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections / R. Nau, F. Sörgel, H. Eiffert // *Clinical microbiology reviews*. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 858–883.
26. Karlsson, M. et al. Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis / M. Karlsson et al. // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 1996. – Vol. 40, № 5. – P. 1104–1107.
27. Seriburi, V. et al. High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in clinical practice / V. Seriburi et al. // *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 18, № 12. – P. 1236–1240.
28. Glatz, M. et al. Immunoblot analysis of the seroreactivity to recombinant *Borrelia burgdorferi sensu lato* antigens, including VlsE, in the long-term course of treated patients with erythema migrans / M. Glatz et al. // *Dermatology (Basel, Switzerland)*. – 2008. – Vol. 216, № 2. – P. 93–103.
29. Последствия перенесенного клещевого боррелиоза: мифы и реальность с позиций доказательной медицины / Соловей Н.В. и др. // *Инфекционные болезни*. Т.11, № 2. – С.55–63.
30. Warshafsky, S. et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis / S. Warshafsky et al. // *The J. of antimicrobial chemotherapy*. – 2010. – Vol. 65, № 6. – P. 1137–1144.
31. Volovitz, B. et al. Absence of tooth staining with doxycycline treatment in young children / B. Volovitz et al. // *Clinical pediatrics*. – 2007. – Vol. 46, № 2. – P. 121–126.

Поступила в редакцию 21.02.2014

Контакты:

e-mail: soloveynv84@gmail.com