

Карпов И.А., Соловей Н.В., Анисько Л.А., Щерба В.В., Данилов Д.Е.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Karpov I., Solovey N., Anisko L., Sherba V., Danilov D.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Лайм-боррелиоз: вопросы диагностики и рациональной этиотропной терапии

Lyme borreliosis: questions of diagnosis and rational antibacterial treatment

Резюме

В статье представлены современные данные об эпидемиологии Лайм-боррелиоза в Республике Беларусь, ключевые дифференциально-диагностические особенности клинических проявлений инфекции на различных стадиях заболевания и современные подходы к лабораторному подтверждению диагноза. Акцентировано внимание практикующих врачей на принципах рациональной антибактериальной терапии болезни Лайма и постконтактной химио-профилактики, рассмотрены принципы оценки их эффективности.

Ключевые слова: болезнь Лайма, антибактериальная терапия, доксициклин.

Abstract

The article presents current data on the epidemiology of Lyme borreliosis in the Republic of Belarus, the key differential diagnostic features of clinical manifestations of infection at different stages of the disease and current approaches to laboratory confirmation. The attention of physicians on the principles of rational antibiotic therapy for Lyme disease and post-exposure prophylaxis is emphasized and the principles of evaluation of their effectiveness are reviewed.

Keywords: Lyme disease, antibiotic therapy, doxycycline.

Лайм-боррелиоз (ЛБ, болезнь Лайма) является самым распространенным трансмиссивным заболеванием в Республике Беларусь [1]. Данная инфекция передается трансмиссивным путем при присасывании иксодовых клещей, характеризуется стадийным течением и сопровождается преимущественным поражением кожи, суставов, сердца и нервной системы.

Согласно данным государственного доклада «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2013 г.», заболеваемость ЛБ составила 10,89 случая на 100 тыс. населения (для сравнения: распространенность заболеваемости другой клещевой инфекцией – клещевым энцефалитом – отмечалась лишь на уровне 1,13 случая

на 100 тыс. населения). При этом за последние два десятилетия с момента начала официальной регистрации ЛБ в нашей стране заболеваемость данной инфекцией выросла более чем в 15 раз. Большая распространенность болезни Лайма отмечается у наших западных соседей (в Латвии – 22,4, в Литве – 86,8, в Польше – 22,8 на 100 тыс. населения) [2]. Число случаев заболевания, зарегистрированных на Украине в 2012 г., составило 3,6, а в Российской Федерации в 2011 г. – 7,0 на 100 тыс. населения [2, 3].

Возбудитель ЛБ – *Borrelia burgdorferi sensu lato* (далее – *B. burgdorferi s.l.*) – является грамотрицательной бактерией из группы спирохет. Комплекс *B. burgdorferi s.l.* на самом деле представлен генетически неоднородной группой микроорганизмов (геномовидами), среди которых наиболее распространенными и клинически значимыми являются *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto* и *B. afzelii* (циркуляция всех трех геномовидов зафиксирована на территории Республики Беларусь). Считается, что каждый геномовид боррелий тропен к определенным органам и системам на поздней стадии заболевания (например, *B. burgdorferi sensu stricto* преимущественно вызывает поздний Лайм-артрит, *B. garinii* – нейроборрелиоз, *B. afzelii* – хронический атрофический акродерматит), однако данная ассоциация не является абсолютной.

Опыт диагностики и лечения пациентов с ЛБ в Городской клинической инфекционной больнице Минска за последние 15 лет показывает, что для данного заболевания характерно частое отсутствие указаний на присасывание клещей у заболевших пациентов, полиморфность и иногда стертость клинической картины на ранних стадиях инфекции, а также недостаточно глубокие знания врачей первичного звена медицинской помощи о кардинальных диагностических признаках болезни. Все это зачастую приводит к поздней диагностике ЛБ на догоспитальном этапе, дефектам в оказании медицинской помощи пациентам и, как следствие, к серьезным социально-экономическим потерям, связанным с временной нетрудоспособностью и иногда инвалидизацией заболевших лиц.

Целью данной публикации является акцентирование внимания практикующих врачей на опорных эпидемиологических и клинико-лабораторных признаках ЛБ, а также современных подходах к рациональной антибактериальной терапии и постконтактной профилактике с позиций доказательной медицины, что позволит существенно улучшить ведение пациентов с болезнью Лайма.

Эпидемиологические особенности ЛБ. Единственно возможными переносчиками болезни Лайма являются иксодовые клещи, для Республики Беларусь – *Ixodes ricinus* (лесной клещ). Иксодовый клещ в своем развитии проходит ряд стадий (яйцо-личинка – нимфа – взрослая особь), каждая стадия занимает в среднем 1 год. Инфекционными (т.е. содержащими возбудитель ЛБ) для человека являются нимфы и взрослые особи. Нимфы характеризуются малыми размерами даже по сравнению с взрослой особью клеща, что может объяснять частое отрицание пациентами с развившейся клещевой инфекцией присасываний клещей в ближайшем анамнезе. По данным Городской инфекционной клинической больницы Минска, в 2012–2014 гг. 59% пациентов с лабораторно подтвержденными клещевыми инфекциями не указывали на присасывание клещей в границах потенциального инкубационного периода. Поэтому для врача, подозревающего наличие у пациента ЛБ,

Наиболее часто пациенты контактируют с инфицированными клещами при посещении листопадных и смешанных лесов, лесопарковых зон, работе на приусадебных участках с высокой травой и кустами, прогулках в парках в пределах городской черты.

важны в большей степени косвенные предпосылки: работа на приусадебных участках, посещение леса и лесопарков, пребывание на природе в регионах с высокой распространенностью ЛБ, профессиональная деятельность на открытом воздухе и другие факторы, потенциально способствующие инфицированию.

Для *Ixodes ricinus* в Республике Беларусь характерны два пика активности – ранняя весна и середина лета и осень, и в эти периоды наблюдается пик заболеваемости ранними стадиями ЛБ. В то же время в 2014 г., по данным систем массовой информации, первые присасывания клещей на нашей территории были отмечены в феврале, а в 2015 г. – даже в январе, поэтому клиницисты могут встречаться с проявлениями ранних стадий ЛБ даже зимой.

Согласно данным Минского городского центра гигиены и эпидемиологии, на сегодняшний день случаи присасывания инфицированных боррелиями клещей были отмечены во всех районах нашей столицы.

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 *B. burgdorferi* s.l. персистирует в средних отделах кишечника клеща, а пусковым фактором для ее миграции в слюнные железы переносчика и последующей трансмиссии пациенту служит поступление крови пациента в верхние отделы желудочно-кишечного тракта *Ixodes spp.* Работы в США продемонстрировали, что данный процесс занимает минимум 24 ч [4]. В то же время исследования в Европе показывают более быструю передачу возбудителя (особенно *B. afzelii*) в течение уже нескольких часов от момента присасывания переносчика [5].

Клиническая картина болезни Лайма. Для клинического течения ЛБ характерно последовательное развитие трех стадий: ранней локализованной, ранней диссеминированной и поздней. Данные стадии чаще протекают последовательно, реже отдельные проявления последующей стадии накладываются на сохраняющиеся проявления предыдущей (например, возможно сохранение мигрирующей эритемы в месте инокуляции возбудителя и появление на этом фоне признаков диссеминированной инфекции с артралгиями, переходящими атриовентрикулярными блокадами, менингоорадикулоневритом и т.д.). Инкубационный период болезни Лайма составляет от 3 до 30 дней.

Первая (ранняя локализованная) стадия ЛБ проявляется мигрирующей эритемой, образующейся в месте присасывания клеща, – кольцевидным или сплошным пятном бледно-розовой или ярко-красной окраски, постепенно увеличивающимся в диаметре. Данное пятно чаще всего не беспокоит пациента какими-либо субъективными ощущениями, не выступает над уровнем кожи и зачастую обнаруживается совершенно случайно пострадавшим либо его родственниками. Примеры мигрирующих эритем представлены на рис. 1. Локализация мигрирующей эритемы может быть любой, хотя чаще она развивается на бедре, спине, плечах, в паховой, подмышечной и подколенной областях [6]. Как правило, на этой стадии инфекции лихорадка и конституциональные симптомы отсутствуют, нет регионарной лимфаденопатии, первичный аффект в месте присасывания клеща в виде язвочки или корочки в отличие от ряда риккетсиозов наблюдается редко.

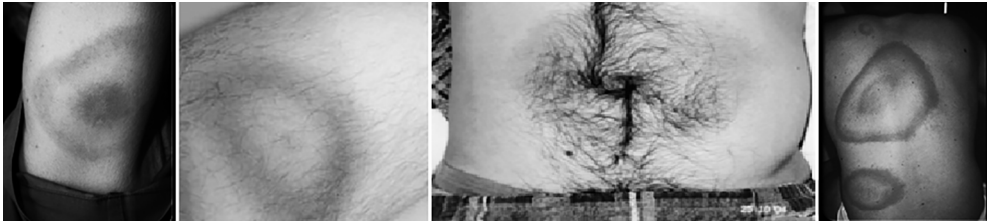


Рис. 1. Примеры одиночных (три первые фотографии слева) и множественных (фотография справа) мигрирующих эритем

При выявлении пациента с мигрирующей эритемой врачу следует обратить внимание на несколько ключевых моментов. Во-первых, данное проявление является патогномичным симптомом болезни Лайма, т.е. не требует лабораторного подтверждения, абсолютно правомочен клинический диагноз. Кроме того, первые антитела к *B. burgdorferi* s.l., которые можно обнаружить с использованием современных диагностических систем, появляются в среднем через 3–6 недель от момента инфицирования, и излишняя ориентация на их выявление при подозрении на раннюю локализованную стадию инфекции приводит к получению ложноотрицательных результатов, ошибкам в диагнозе, неназначению адекватной терапии и увеличению вследствие этого риска развития у пациента диссеминированной инфекции. Во-вторых, длительная наблюдательная тактика за мигрирующей эритемой не оправданна. Если врач сомневается, является ли пятно мигрирующей эритемой, особенно если пациент отрицает возможность присасывания клещей, он может обвести контур эритемы и выполнить повторный осмотр через 2–3 дня. Увеличение пятна в диаметре однозначно подтверждает диагноз ранней локализованной стадии ЛБ. В то же время для мигрирующей эритемы характерно самопроизвольное исчезновение спустя несколько недель даже без проведения этиотропной терапии, но при этом высок риск перехода болезни Лайма в следующие стадии. Поэтому длительное наблюдение за мигрирующей эритемой не оправданно, при сохраняющихся сомнениях оптимально назначить антибактериальную терапию и оценить ее эффективность в динамике (диагностика *ex juvantibus*). В-третьих, как уже было сказано выше, более половины пациентов с мигрирующей эритемой будут отрицать присасывания клещей, что не позволяет отказаться от клинического диагноза. Если врач видит мигрирующую эритему, он должен выставить диагноз ранней локализованной стадии ЛБ клинически и обязательно назначить антибактериальную терапию.

Вторая (ранняя диссеминированная) стадия ЛБ характеризуется поражением одновременно нескольких органов и систем (кожи, опорно-двигательного аппарата, нервной и сердечно-сосудистой систем), иногда – появлением субфебрильной лихорадки и конституциональных симптомов. Данная стадия развивается, как правило, в сроки от 1 до 6 мес. с момента попадания возбудителя в организм, чаще на 2–3-м месяце заболевания. Поражения кожи проявляются в виде множественных мигрирующих эритем с любой локализацией (от 2–3 до нескольких десятков сплошных или кольцевидных увеличивающихся в диаметре пятен) либо в виде боррелиозной лимфоцитомы (безболезненного си-

невато-красного узелка или бляшки, расположенной на мочке или завитке ушной раковины, в области ареолы молочной железы). Поражения опорно-двигательного аппарата характеризуются развитием артралгий с преимущественным вовлечением крупных суставов (классически – коленных, реже – тазобедренных, плечевых, локтевых) без объективных признаков артрита. Диагностически значимым является мигрирующий характер болей в суставах и саморазрешение процесса у части пациентов даже без адекватного лечения. Поражение сердечно-сосудистой системы встречается относительно редко (около 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, требующих имплантации электрокардиостимуляторов и являющихся потенциально жизнеугрожающими. Так, в 2013 г. в США были описаны сразу 3 случая неблагоприятного исхода у лиц молодого возраста достоверно подтвержденного Лайм-кардита [7]. Ранний нейроборрелиоз характеризуется развитием асептического менингита, радикулопатий, одно- или двустороннего неврита лицевого нерва, а также их сочетаний (менингордикулоневрита, или синдрома Банварта). Следует отметить, что ранний нейроборрелиоз вызывает наибольшие трудности в клинической практике по причине стертости клинической симптоматики и большого спектра дифференцируемых состояний со сходной клиникой (за исключением случаев неврита лицевого нерва). *B. burgdorferi* s.l. является одной из основных инфекционных причин одно- или двустороннего неврита лицевого нерва (помимо вирусов простого герпеса и опоясывающего лишая). Особенности асептического менингита в раннюю диссеминированную стадию ЛБ является стертая флуктуирующая менингеальная симптоматика – периодические умеренно выраженные головные боли без лихорадки, тошноты, рвоты и практически всегда отсутствующие объективные менингеальные знаки. В 2012 г. ретроспективное когортное исследование в группе детей с боррелиозной этиологией менингита предложило правило трех семерок (длительность головной боли до момента обращения за медицинской помощью менее 7 дней, процент лимфоцитов в ликворе менее 70, отсутствие пареза (паралича) седьмого либо любого другого черепного нерва), которое позволяло исключить менингит, вызванный *B. burgdorferi* s.l., у 96% пациентов [8]. Для изолированной боррелиозной радикулопатии характерны сильные жгучие боли в межлопаточной области спины, часто иррадиирующие в верхние и нижние конечности, область груди или живота, более выраженные у лиц пожилого возраста, усиливающиеся в ночное время и плохо отвечающие на стандартную терапию нестероидными противовоспалительными средствами. В связи с вышеперечисленными клиническими особенностями раннего нейроборрелиоза при возникновении диагностических сомнений пациента следует госпитализировать и пред- ложить выполнить диагностическую люмбальную пункцию. При этом объективные изменения в ликворе (лимфоцитарный плеоцитоз, повышенный белок) характерны для всех пациентов даже с изолированной радикулопатией или парезом лицевого нерва [9].

Третья (поздняя) стадия ЛБ развивается не ранее 6 мес. от момента инфицирования *B. burgdorferi* s.l. Для нее характерно поражение пре-

имущественно одной системы: опорно-двигательного аппарата, нервной системы или кожи, редко наблюдаются поражения сразу нескольких систем. При вовлечении в процесс опорно-двигательного аппарата 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 между ними, а в ряде случаев процесс в течение нескольких лет может даже самопроизвольно разрешиться. В то же время у части пациентов явления Лайм-артрита сохраняются месяцы – годы даже после адекватной этиотропной терапии (антибиотик-рефрактерный Лайм-артрит), при этом комплекс лабораторно-инструментальных методов диагностики не подтверждает сохранение активной инфекции в организме. Основным поражением кожи в позднюю стадию ЛБ является хронический атрофический акродерматит. Данное состояние развивается годы спустя после инфицирования пациента, при этом на коже дистальных отделов конечностей характерно появление красно-фиолетовых пятен с последующим развитием атрофии в виде участков истонченной, морщинистой, легко собирающейся в складки кожи (вид «папиросной бумаги»).

Однако наиболее серьезные с клинических позиций поражения характерны для позднего нейроборрелиоза. Данное состояние чаще протекает в виде рассеянного энцефаломиелита либо подострой Лайм-энцефалопатии, гораздо реже встречаются поражения периферической нервной системы в виде симметричных и асимметричных нейропатий, васкулита сосудов ЦНС, синдромов, имитирующих болезнь моторного нейрона, экстрапирамидных поражений и т.д. Среди доминирующих клинических проявлений рассеянного энцефаломиелита боррелиозной этиологии характерны краниальные нейропатии (чаще VII–VIII черепных нервов), спастические парезы, атаксия, нарушения функции тазовых органов, когнитивная дисфункция. У части пациентов при этом выявляются патологические изменения на МРТ головного мозга, в ряде случаев имитирующие картину рассеянного склероза или другого демиелинизирующего поражения ЦНС [13]. С целью дифференциальной диагностики следует обследовать на нейроборрелиоз всех пациентов, в том числе 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 традиционно 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 цереброспинальной жидкости определяются специфические интратекальные антитела к *B. burgdorferi* s.l.

Для подострой Лайм-энцефалопатии характерны постепенно прогрессирующие интеллектуально-мнестические расстройства, астения, раздражительность или депрессия, нарушения поведения при отсутствии объективных неврологических отклонений и изменений на МРТ головного мозга. Точный механизм развития данного состояния окончательно не ясен. Высказывается ряд гипотез (дисбаланс провоспа-

Сегодня доказано, что случаи так называемого антибиотик-рефрактерного Лайм-артрита обусловлены активизацией аутоиммунитета и ассоциированы с сохранением персистенции антигенов боррелий, но не жизнеспособных микроорганизмов в структурах суставов, а также генетической предрасположенностью к развитию данного состояния [10–12].

лительных и противовоспалительных цитокинов, гормональный дисбаланс, нарушение продукции нейромедиаторов и т.д.), а большинство авторов считает данное состояние проявлением субклинически протекающей болезни Лайма иной локализации за пределами центральной нервной системы [14]. У всех пациентов с подострой Лайм-энцефалопатией положительны результаты серологических исследований и имеется клинический ответ на проводимую адекватную антибактериальную терапию.

Таким образом, клиническая картина ЛБ существенно различается в зависимости от стадии инфекции, поэтому врачам различных специальностей, к которым обращаются пациенты с теми или иными проявлениями заболевания, важно предположить наличие болезни Лайма и для уточнения диагноза направить пациента на дообследование и лечение к инфекционисту.

Лабораторная диагностика Лайм-боррелиоза. На сегодняшний день в клинических микробиологических лабораториях имеются разнообразные методы лабораторной диагностики ЛБ (бактериологический, ряд серологических, молекулярно-генетические). В то же время каждый из диагностических методов обладает определенной чувствительностью и специфичностью, особенностями применения при той или иной стадии болезни Лайма, что затрудняет их правильное использование врачами, не специализирующимися на инфекционных болезнях. К сожалению, как среди медицинских работников, так и среди пациентов, особенно в сети Интернет, продолжают распространяться мифы о «хроническом Лайм-боррелиозе», взаимосвязи между количественными показателями используемых серологических методов (титров, значений коэффициента позитивности антител и т.д.) и сохраняющейся инфекцией в организме, что приводит к необоснованным повторным и длительным курсам антибактериальной терапии, «уходу пациента в болезнь», значимым социально-экономическим потерям [15, 16].

Бактериологический метод (культивирование *B. burgdorferi* s.l.) не получил широкого распространения в рутинной клинической практике из-за своей трудоемкости, дороговизны, длительности исследования, необходимости в использовании специальных сред, а также низкой чувствительности в большинстве случаев, за исключением исследования биоптатов кожи при мигрирующей эритеме (где с практических позиций вообще не нужно лабораторное исследование) и синовиальной жидкости при Лайм-артрите (где гораздо быстрее выполнить ПЦР). Данный метод используется только в референтных лабораториях и чаще всего в научных целях.

Методы молекулярно-биологической диагностики (ПЦР) также обладают низкой чувствительностью при исследовании большинства клинических образцов, за исключением синовиальной жидкости при Лайм-артрите. В первую очередь, это связано с небольшим количеством боррелий в объеме исследуемого биологического материала, что находится за пределами порога детекции метода. Согласно данным исследований, использование для ПЦР биоптатов кожи и ликвора в случае подтвержденного альтернативными методами ЛБ обладало чувствительностью лишь в 60% и 25% соответственно, однако при Лайм-артрите детектировало генетический материал возбудителя в 85% случаев [17–19].

Наиболее распространенными в клинической практике для выявления ЛБ являются методы серодиагностики (реакция непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг (ИБ)) [20]. Для их адекватного использования и интерпретации результатов важно представлять особенности гуморального иммунного ответа при ЛБ. Учитывая, что первые антитела класса IgM появляются лишь через 3 недели от момента инфицирования, а IgG – с 4–6-й недели, целесообразно обследовать пациента с целью подтверждения диагноза ЛБ при наличии мигрирующей эритемы – высок риск получить ложноотрицательный результат. Кроме того, раннее назначение антибактериальной терапии гипотетически также может удлинять сроки появления первых антител. В случае ранней диссеминированной стадии болезни Лайма (за исключением множественных мигрирующих эритем) практически всегда имеет место продукция антител класса IgG в сыворотке крови, а при поражениях ЦНС – специфических интратекальных антител в цереброспинальной жидкости. При позднем боррелиозе всегда выявляются IgG-антитела в сыворотке крови и интратекальные антитела в случае позднего нейроборрелиоза. Вышеперечисленные закономерности подтвердило исследование Steege et al., в котором двухэтапное серологическое тестирование (ИФА + ИБ) у пациентов с ранней локализованной стадией клещевого боррелиоза в острую фазу детектировало антитела к *B. burgdorferi* лишь у 17%, в фазу реконвалесценции – у 53%, при множественных мигрирующих эритемах – у 43% пациентов, в то же время антитела обнаруживались у 100% лиц с ранней диссеминированной стадией инфекции с поражением ЦНС и сердечно-сосудистой системы и у 100% лиц – с поздней стадией инфекции (нейроборрелиозом, Лайм-артритом) [21].

В качестве серологических реакций скрининга предпочтение во всем мире отдается ИФА, хотя в ряде стран, в том числе в Республике Беларусь и Российской Федерации, до сих пор используется реакция непрямой иммунофлуоресценции, обладающая высокой чувствительностью, но менее валидированная по данным клинических исследований. Следует помнить, что обнаружение только IgM без IgG к *B. burgdorferi* s.l. после 30 дней от момента предполагаемого контакта с возбудителем должно расцениваться как неспецифический ложноположительный результат [22]. В эти сроки при наличии активной инфекции должны выявляться IgG.

Для подтверждения положительных результатов скрининга применяется иммуноблоттинг, позволяющий выявлять антитела к отдельным специфическим протеинам клеточной стенки боррелий. Только применение двухступенчатого подхода (ИФА + иммуноблоттинг) обладает оптимальной на сегодня чувствительностью и специфичностью и рекомендовано как «золотой стандарт» и основной метод диагностики ЛБ в большинстве существующих рекомендаций [20, 23]. В то же время важно использовать иммуноблоттинг, разработанный с учетом структуры геномовидов боррелий, циркулирующих на определенной географической территории. Так, описаны случаи полного несовпадения результатов иммуноблоттинга, используемого в Европе и США, кроме того, принципы интерпретации получаемых результатов данного метода также различны в зависимости от фазы инфекции, набора антител к определенным структурам микроорганизма, подходов к интерпретации результатов исследования [24, 25]. Не следует использовать иммуноблоттинг при отрицательных результа-

тах скрининговых методов (РНИФ, ИФА), так как в этом случае также велика вероятность получить ложноположительный результат [26].

Врачам следует всегда помнить об определенном проценте серопозитивных по ЛБ лиц в эндемичном регионе, у которых нет клинических проявлений заболевания и которые, соответственно, не нуждаются в назначении этиотропной терапии. По данным ряда авторов, в эндемичных по болезни Лайма регионах антитела к *B. burgdorferi* s.l. обнаруживались у 5–25% здоровых субъектов [27, 28]. Причинами ложноположительно выявляемых антител у здоровых лиц может быть низкая специфичность серологических методов вследствие кросс-реактивности с другими штаммами боррелий (*Treponema pallidum* – возбудитель сифилиса, *Treponema denticola* – этиологически значимый агент при пародонтозе), поликлональная гаммопатия, имеющаяся у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа, abortивная сероконверсия без развития активной инфекции после контакта с возбудителем и т.д.

На сегодняшний день эксперты Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным болезням не рекомендуют использовать прямую детекцию антигена или ДНК *B. burgdorferi* s.l. непосредственно в клещах по ряду причин. Во-первых, в Европе 20–25% клещей инфицировано *B. burgdorferi* s.l., однако инфекция развивается только в 1–5% присасываний (1 случай на 20–100 присасываний клеща). Позитивный результат означает инфицированность клеща, но не позволяет прогнозировать вероятность трансмиссии возбудителя. Во-вторых, нет убедительных исследований, оценивающих качество методов прямой детекции возбудителей в клеще, их чувствительность, специфичность и воспроизводимость. В-третьих, назначение постконтактной профилактики антибиотиком возможно только в ближайшие 72 ч от момента присасывания клеща, при этом результат исследования клеща на боррелии пациенты зачастую получают в сроки, когда проведение профилактики уже неэффективно. В-четвертых, и это также подтверждает собственный опыт авторов, нередки случаи заболевания ЛБ при отрицательном результате обследования клеща на боррелии. Отрицательный результат исследования создает чувство ложной безопасности, и пациент не получает постконтактную профилактику, не наблюдает за местом присасывания клеща и не обращается к врачу даже при появлении клинических проявлений болезни Лайма.

Таким образом, на сегодняшний день с целью верификации диагноза и определения показаний для этиотропной терапии ЛБ рекомендуется использовать алгоритм, приведенный на рис. 2, а в диагностически затруднительных случаях консультироваться по вопросам лабораторной диагностики с сотрудниками референс-лабораторий и клиник, занимающихся данной проблемой.

Рациональная антибактериальная терапия и профилактика болезни Лайма

При антибактериальной терапии любого инфекционного заболевания важно понимать критерии адекватности ее проведения, включающие:

- 1) правильный выбор антибиотика на основании прогнозируемой чувствительности к нему возбудителя при исследовании *in vitro*. Например, на сегодняшний день приобретенная резистентность *B. burgdorferi* s.l. к большинству используемых для терапии ЛБ антибиотиков отсутствует.

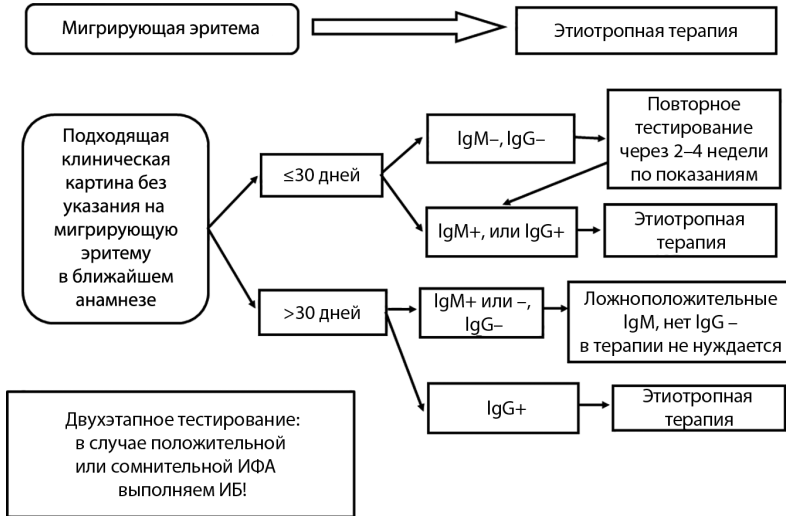


Рис. 2. Алгоритм лабораторного подтверждения ЛБ и определения показаний к этиотропной терапии [20]

Так, проведенное в 2012 г. на европейских штаммах боррелий исследование продемонстрировало 100%-ю чувствительность возбудителя к доксициклину, амоксициллину, цефуроксиму, цефтриаксону и азитромицину [29]. Данные антибиотики могут использоваться в терапии ЛБ, однако выбор в пользу того или иного лекарственного средства может отличаться на разных стадиях заболевания;

- 2) использование адекватного пути введения лекарственного средства и строго определенных режимов дозирования, эффективность которых подтверждена в многочисленных исследованиях и рекомендована соответствующими практическими руководствами. Так, применение парентеральных антибиотиков для лечения ЛБ подразумевает только внутривенный путь введения, клиническая и микробиологическая эффективность терапии при внутримышечном введении не изучена в исследованиях и потенциально может приводить к отсутствию клинического эффекта и рецидивам заболевания;
- 3) соблюдение рекомендуемых сроков длительности антибиотикотерапии, необоснованное сокращение которых может обуславливать клиническую неэффективность лечения, приводя к дальнейшему прогрессированию процесса. В то же время удлинение сроков антибактериальной терапии даже после сохранения каких-либо резидуальных последствий болезни Лайма (которые не связаны с сохраняющейся персистенцией возбудителя в организме) не сопровождается увеличением клинической эффективности терапии и в ряде случаев представляет угрозу для здоровья и жизни пациента из-за риска развития тяжелых побочных эффектов длительной антибиотикотерапии [16];
- 4) адекватное качество используемого антибактериального лекарственного средства.

Наиболее эффективным антибиотиком для лечения ранних стадий ЛБ является доксициклин. Данное лекарственное средство предпочтительно для терапии мигрирующей эритемы у всех пациентов, за исключением имеющих противопоказаний для его использования (дети до 8 лет, беременные женщины).

Только в случае соблюдения всех четырех вышеперечисленных критериев можно говорить об адекватно проведенной этиотропной терапии ЛБ и быть уверенными в благоприятном исходе заболевания.

При наличии противопоказаний для назначения доксициклина возможно использование бета-лактамов (амоксцициллина, цефуроксима аксетила) и лишь при аллергии на них – макролидов (кларитромицин, азитромицин), которые являются в данном случае средством 3-й линии и уступают по клинической эффективности доксициклину и бета-лактамам. Доксициклин при мигрирующей эритеме назначается 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 [30].

В Республике Беларусь существует доксициклин в форме доксициклина гидрохлорида (капсулы) и доксициклина моногидрата (диспергируемые таблетки). Доксициклин гидрохлорид часто является причиной лекарственного эзофагита, что обусловлено затрудненным пассажем лекарственного средства при его приеме в положении лежа, без запивания достаточным количеством воды, а также задержкой капсул при глотании в местах анатомического сужения либо вследствие прилипания желатиновой оболочки капсулы к слизистой пищевода [31, 32]. Клинически данное осложнение проявляется загрудинной болью, болью при глотании и дисфагией и связано в первую очередь с эрозивно-язвенным повреждением слизистой пищевода на фоне локального повышения кислотности внутренней среды из-за задержки продвижения доксициклина по желудочно-кишечному тракту [33, 34]. Так, согласно результатам недавно опубликованной серии случаев, доксициклин, в частности его капсульные формы, были причиной 52% лекарственных эзофагитов, при этом 85,5% пациентов принимали лекарственное средство лежа и/или не запивали его достаточным количеством воды [35]. Вышеперечисленных недостатков лишен доксициклин в форме моногидрата, в химической структуре которого хлористоводородную кислоту заменила молекула воды. Нейтральная реакция моногидрата уменьшает раздражающее действие препарата на слизистую пищевода, значительно снижая риск развития эрозивно-язвенного эзофагита.

Следует отметить, что доксициклин является высокоэффективным антибиотиком и средством выбора и при ряде других клещевых инфекций (гранулоцитарном анаплазмозе человека, различных риккетсиозах, клещевом боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi*, туляремии), каждая из которых встречается на территории Республики Беларусь по результатам проводимых эпидемиологических исследований [36]. В последние годы все чаще регистрируются случаи клещевых микст-инфекций, в терапии которых важно использовать антибиотик с максимальным охватом всех возможных возбудителей [37]. Поэтому при подозрении на наличие у пациента бактериальной инфекции, вызванной одновременно несколькими возбудителями клещевых инфекций, именно доксициклин является средством выбора.

В случае ранней диссеминированной стадии ЛБ доксициклин применяется при изолированных экстрасистолиях и АВ-блокаде I степени, а также при изолированном парезе лицевого нерва в дозе 200 мг 2 раза в день в первые 3 дня, затем по 100 мг 2 раза в день, общая длительность –

21 день. При развитии у пациента артралгий на II стадии болезни Лайма доксициклин также является средством выбора, однако длительность его применения должна составлять 30–60 дней (в среднем 45 дней) [20, 30]. В случае сохранения клинической симптоматики поражения опорно-двигательного аппарата, несмотря на прием доксициклина, рекомендуется либо провести еще один курс пероральной терапии доксициклином, либо назначить цефтриаксон по 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 выше антибиотик-рефрактерного артрита и не связанные с сохранением жизнеспособных боррелий в организме пациента.

Для таких проявлений ранней диссеминированной стадии, как атрио-вентрикулярная блокада II–III степени, миоперикардит, изолированный асептический менингит, радикулоневрит либо синдром Банварта, а также проявлений поздней стадии ЛБ 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 пациентов с ранним и поздним нейроборрелиозом, получавших терапию перорально 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 терапии в двух исследуемых когортах, доказав тем самым, что доксициклин не уступает цефтриаксону даже у пациентов с боррелиозным поражением нервной системы [38]. В 2014 г. опубликовано крупное исследование с участием 141 пациента с верифицированным нейроборрелиозом, которое продемонстрировало эффективность использования перорального доксициклина независимо от тяжести поражения центральной или периферической нервной системы и стадии процесса [39].

На сегодня в связи с лучшим пониманием фармакокинетических и фармакодинамических предикторов эффективности антибактериальной терапии принимаются попытки оптимизации существующих в практических руководствах схем лечения. Так, согласно рекомендациям ряда экспертов, в первые 3 дня терапии суточная доза доксициклина может быть безопасно увеличена в 2 раза выше рекомендуемой стандартно на основании ряда фармакокинетических моделирований концентрации данного лекарственного средства при пероральном приеме и в связи с необходимостью в более быстром достижении адекватных концентраций в локусе инфекции уже в первые дни терапии [40–42]. Кроме того, традиционно рекомендуемое введение всей суточной дозы цефтриаксона (2 грамма) внутривенно в одно введение также лучше разбивать на два введения в связи с тем, что бета-лактамы являются время-зависимыми антибиотиками, и большая кратность введения увеличивает вероятность достигнуть целевые фармакокинетические-фармакодинамические предикторы клинической эффективности.

Объединенные рекомендации по этиотропной терапии ЛБ приведены в таблице.

Оценка эффективности проведенной этиотропной терапии ЛБ осуществляется исключительно клинически. Не следует лечить результаты лабораторных обследований пациента (например, титры антител)

Рекомендации по этиотропной терапии Лайм-боррелиоза в зависимости от стадии заболевания и имеющихся клинических проявлений [20, 30]

Стадия	Средство выбора, режим дозирования и длительность терапии
Ранняя локализованная: мигрирующая эритема	Терапия 1-го ряда: доксициклин 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): амоксциллин 500 мг 3 раза в день (50 мг/кг/сут в 3 приема у детей до 8 лет) per os 14–21 день; цефуроксим аксетил 500 мг 2 раза в день (30 мг/кг/сут в 2 приема у детей до 8 лет) per os 14–21 день; азитромицин 500 мг 1 раз в день 7–10 дней
Ранняя диссеминированная: поражения суставов	Терапия 1-го ряда: доксициклин 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 согласии пациента возможно повторить еще один курс пероральной терапии доксициклином) Альтернативная терапия: амоксциллин 500 мг 3 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 200 мг 2 раза в день 3 дня, затем по 100 мг 2 раза в день per os, общий курс 21 день; амоксциллин 500 мг 3 раза в день (50 мг/кг/сут в 3 приема у детей 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 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

после проведенного курса адекватной антибиотикотерапии, равно как и не следует инициировать терапию при наличии положительных результатов серодиагностики, но отсутствии каких-либо проявлений, потенциально связанных с болезнью Лайма. На сегодняшний день в клиническую практику не внедрены адекватные лабораторные маркеры, позволяющие контролировать эффективность проведенной этиотропной терапии. Так, в литературе имеются описания длительного сохранения IgM к *B. burgdorferi* в течение 20 лет и более после успешной терапии клещевого боррелиоза [43]. В исследовании Glatz et al. положительные результаты выявления IgM и IgG методом ИФА и иммуноблоттинга отмечались у 8–44% пациентов даже спустя год после успешной антибактериальной терапии ЛБ и полного клинического выздоровления пациентов [44]. Поэтому нет необходимости в повторных серологи-

ческих обследовании пациентов после окончания адекватного курса этиотропной терапии болезни Лайма, так как ни наличие антител, ни их количественное определение не коррелирует с эффективностью проведенной антибиотикотерапии, единственным критерием успеха которой является исчезновение объективных клинических признаков заболевания [20].

Следует помнить, что у части пациентов возможно сохранение остаточных проявлений поражений опорно-двигательного аппарата либо нервной системы в случае лечения ЛБ на поздней стадии, особенно при длительном сроке болезни, однако оно не является проявлением клинической неэффективности терапии и должно рассматриваться как резидуальные последствия перенесенного заболевания. Кроме того, у части пациентов с адекватно пролеченной болезнью Лайма могут иметь место длительно сохраняющиеся соматические и/или нейрокогнитивные симптомы без объективных клинико-лабораторных признаков активной инфекции. В этом случае говорят о «постлаймском синдроме», имеющем на сегодня четкие критерии диагностики, не связанном с сохраняющейся персистенцией боррелий в организме и не нуждающемся в повторных и длительных курсах антибактериальной терапии [16].

В эндемичных по ЛБ регионах, к которым относится и Республика Беларусь, рекомендовано использовать постконтактную химиопрофилактику после каждого эпизода присасывания клещей. В настоящее время единственным эффективным средством антибиотикопрофилактики болезни Лайма является доксициклин, принимаемый однократно внутрь в дозировке 200 мг в первые 72 ч от момента присасывания клеща. Клиническая эффективность химиопрофилактики ЛБ доксициклином достигает 87–95%, уменьшая вероятность развития заболевания по данным метаанализа в 11 раз [45]. В то же время профилактический эффект доксициклина изучен только в сроки до первых трех суток с момента предполагаемого попадания в организм человека боррелий, поэтому промедление с его использованием недопустимо.

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

Лайм-боррелиоз является наиболее распространенной трансмиссивной инфекцией в Республике Беларусь. Данное заболевание характеризуется полиморфизмом клинических проявлений, частым отсутствием анамнестических указаний на контакт с переносчиком, вариабельной результативностью различных методов лабораторных исследований на разных стадиях инфекции и может одновременно сочетаться с наличием других клещевых инфекций, что создает трудности для своевременной клинической диагностики пациентов и зачастую требует обращения за помощью к специалистам, обладающим опытом ведения таких пациентов. Режимы антибактериальной терапии ЛБ, используемые сегодня в клинической практике, обладают высокой клинической и микробиологической эффективностью при условии использования лекарственных средств адекватного качества, согласно

рекомендуемым режимам дозирования и введения, при соблюдении необходимых сроков антибиотикотерапии и адекватном комплаенсе пациента. Доксициклин является лекарственным средством выбора для терапии пациентов с ранними стадиями болезни Лайма и постконтактной профилактики и, как указывают результаты последних исследований, не уступает по эффективности бета-лактамам в терапии поздних проявлений инфекции.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Gosudarstvennyy doklad «O sanitarno-epidemiologicheskoyobstanovke v Respublike Belarus v 2013 g.» (*statisticheskii sbornik*) [About the sanitary-epidemiological situation in the Republic of Belarus: 2013 (Data Book)], Belarus. (in Russian).
2. Mead P.S. (2015) Epidemiology of Lyme Disease. *Infectious Disease Clinics of North America*, vol. 29, no 2, pp. 187–210.
3. Kuimova I., Radionova O., Krasnova E. (2014) Klinicheskie osobennosti I ksodovyih kleschevyih borreliozov u detey [Clinical features of Ixodes tick-borne borreliosis in children]. *Lechashij Vrach*, no 3, pp. 65–69.
4. Des Vignes F., Piesman J., Heffernan R., Schulze T.L., Stafford K.C., Fish D. (2001) Effect of tick removal on transmission of *Borrelia burgdorferi* and *Ehrlichia phagocytophila* by *Ixodes scapularis* nymphs. *The Journal of Infectious Diseases*, vol. 183, no 5, pp. 773–778.
5. Hynote E.D., Mervine P.C., Stricker R.B. (2012) Clinical evidence for rapid transmission of Lyme disease following a tickbite. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, vol. 72, no 2, pp. 188–192.
6. Nadelman R.B. (2015) Erythema Migrans. *Infectious Disease Clinics of North America*, vol. 29, no 2, pp. 211–239.
7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)(2013) Three sudden cardiac deaths associated with Lyme carditis – United States, November 2012–July 2013. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, vol. 62, no 49, pp. 993–996.
8. Cohn K.A., Thompson A.D., Shah S.S., Hines E.M., Lyons T.W., Welsh E.J., Nigrovic L.E. (2012) Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis. *Pediatrics*, vol. 129, no 1, pp. 46–53.
9. Djukic M., Schmidt-Samoa C., Lange P., Spreer A., Neubieser K., Eiffert H., Nau R. (2012) Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis. *Journal of neurology*, vol. 259, no 4, pp. 630–636.
10. Bockenstedt L.K., Gonzalez D.G., Haberman A.M. Belperron A.A. (2012) Spirochete antigens persist near cartilage after murine Lyme borreliosis therapy. *The Journal of clinical investigation*, vol. 122, no 7, pp. 2652–2660.
11. Iyer R., Mukherjee P., Wang K., Simons J., Wormser G.P., Schwartz I. (2013) Detection of *Borrelia burgdorferi* nucleic acids after antibiotic treatment does not confirm viability. *Journal of clinical microbiology*, vol. 51, no 3, pp. 857–862.
12. Steere A.C., Angelis S.M. (2006) Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis and rheumatism*, vol. 54, no 10, pp. 3079–3086.
13. Hildenbrand P., Craven D.E., Jones R., Nemeskal P. (2009) Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis. *AJNR. American journal of neuroradiology*, vol. 30, no 6, pp. 1079–1087.
14. Halperin J.J. (2011) Neurologic manifestations of lyme disease. *Current Infectious Disease Reports*, vol. 13, no 4, pp. 360–366.
15. Halperin J.J. (2015) Chronic Lyme disease: misconceptions and challenges for patient management. *Infection and Drug Resistance*, vol. 8, pp. 119–128.

16. Solovey N., Sherba V., Karpov I., Danilov D., Anisko L. (2013) Posledstviya perenesennogo kle-schevogo borrelioza: mify i realnost s pozitsiy dokazatelnoy meditsiny [Outcomes of tick-borne borreliosis: myths and reality from the positions of evidence-based medicine]. *Infektsionnyie bo-lezni*, vol. 11, no 2, pp. 55–63.
17. Brettschneider S., Bruckbauer H., Klugbauer N., Hofmann H. (1998) Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis. *Journal of clinical microbiology*, vol. 36, no 9, pp. 2658–2665.
18. Nocton J.J., Dressler F., Rutledge B.J., Rys P.N., Persing D.H., Steere A.C. (1994) Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *The New England journal of medicine*, vol. 330, no 4, pp. 229–234.
19. Nocton J.J., Bloom B.J., Rutledge B.J., Persing D.H., Logigian E.L., Schmid C.H., Steere A.C. (1996) Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *The Journal of infectious diseases*, vol. 174, no 3, pp. 623–627.
20. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D., Halperin J.J., Steere A.C., Klempner M.S., Krause P.J. (2006) The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 43, no 9, pp. 1089–1134.
21. Steere A.C., McHugh G., Damle N., Sikand V.K. (2008) Prospective study of serologic tests for Lyme disease. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 47, no 2, pp. 188–195.
22. Halperin J.J. (2012) Lyme disease: a multisystem infection that affects the nervous system. *Continuum*, vol. 18, no 6, pp. 1338–1350.
23. Wright W.F., Riedel D.J., Talwani R., Gilliam B.L. (2012) Diagnosis and management of Lyme disease. *American family physician*, vol. 85, no 11, pp. 1086–1093.
24. Hunfeld K.P., Kraiczky P. (2009) When is the best time to order a Western blot and how should it be interpreted? *Current problems in dermatology*, vol. 37, pp. 167–177.
25. Makhani N., Morris S., Page A., Brophy J., Lindsay L., Banwell B., Richardson S. (2011) A twist on Lyme: the challenge of diagnosing European Lyme neuroborreliosis. *Journal of clinical microbiology*, vol. 49, no 1, pp. 455–457.
26. Halperin J.J. (2013) Nervous system Lyme disease: diagnosis and treatment. *Current treatment options in neurology*, vol. 15, no 4, pp. 454–464.
27. Bennet R., Lindgren V., Zweygberg Wirgart B. (2008) *Borrelia* antibodies in children evaluated for Lyme neuroborreliosis. *Infection*, vol. 36, no 5, pp. 463–466.
28. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. (2012) Lyme borreliosis. *Lancet*, vol. 379, no 9814, pp. 461–473.
29. Veinović G., Cerar T., Strle F., Lotrič-Furlan S., Maraspin V., Cimperman J., Ružić-Sabljić E. (2013) In vitro susceptibility of European human *Borrelia burgdorferi* sensu stricto strains to antimicrobial agents. *International journal of antimicrobial agents*, vol. 41, no 3, pp. 288–291.
30. Cunha B.A. (2013) *Antibiotic Essentials*: Jones & Bartlett Learning, Burlington, MA.
31. Kadayifci A., Gulsen M.T., Koruk M., Savas M.C. (2004) Doxycycline-induced pill esophagitis. *Diseases of the Esophagus: Official Journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / I.S.D.E.*, vol. 17, no 2, pp. 168–171.
32. Kikendall J.W. (1999) Pill esophagitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol. 28, no 4, pp. 298–305.
33. Kim S.H., Jeong J.B., Kim J.W., Koh S.-J., Kim B.G., Lee K.L., Chang M. (2014) Clinical and endoscopic characteristics of drug-induced esophagitis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, vol. 20, no 31, pp. 10994–10999.
34. Nourallah H., Al-Salem A., Al Jam'a A. (1998) Doxycycline-induced esophageal ulceration. *Annals of Saudi Medicine*, vol. 18, no 2, pp. 193–194.

35. Dağ M.S., Öztürk Z.A., Akın I., Tutar E., Çıkman Ö., Gülşen M.T. (2014) Drug-induced esophageal ulcers: case series and the review of the literature. *The Turkish Journal of Gastroenterology: The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, vol. 25, no 2, pp. 180–184.
36. Reye A., Stegny V., Mishaeva N., Velhin S., Hübschen J., Ignatyev G., Muller C.P. (2013) Prevalence of tick-borne pathogens in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks from different geographical locations in Belarus. *PloS one*, vol. 8, no 1, p. e54476.
37. Anisko L., Solovey N., Rogacheva T., Karpov I., Sherba V., Yurovskij N. (2015) Ko-infektsii Anaplasma phagocytophylum s drugimi vzbuditelyami kleschevyyh infektsiy: opisaniye treh pervyyih laboratorno verifitsirovannyih sluchaev v Respublike Belarus [Co-infection of Anaplasma phagocytophylum with other tick-borne associated agents: description of three first laboratory-confirmed cases in Belarus]. *Lechebnoe delo*, no 1, pp. 70–73.
38. Ljøstad U., Skogvoll E., Eikeland R., Midgard R., Skarpaas T., Berg A., Mygland A. (2008) Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *Lancet neurology*, vol. 7, no 8, pp. 690–695.
39. Bremell D., Dotevall L. (2014) Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension. *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies*, vol. 21, no 9, pp. 1162–1167.
40. Dotevall L., Hagberg L. (1989) Penetration of doxycycline into cerebrospinal fluid in patients treated for suspected Lyme neuroborreliosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 33, no 7, pp. 1078–1080.
41. Karlsson M., Hammers S., Nilsson-Ehle I., Malmberg A.S., Wretling B. (1996) Concentrations of doxycycline and penicillin G in sera and cerebrospinal fluid of patients treated for neuroborreliosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, vol. 40, no 5, pp. 1104–1107.
42. Nau R., Sörgel F., Eiffert H. (2010) Penetration of drugs through the blood-cerebrospinal fluid/blood-brain barrier for treatment of central nervous system infections. *Clinical microbiology reviews*, vol. 23, no 4, pp. 858–883.
43. Seriburi V., Ndukwe N., Chang Z., Cox M.E., Wormser G.P. (2012) High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in clinical practice. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, vol. 18, no 12, pp. 1236–1240.
44. Glatz M., Fingerle V., Wilske B., Ambros-Rudolph C., Kerl H., Müllegger R.R. (2008) 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. *Dermatology (Basel, Switzerland)*, vol. 216, no 2, pp. 93–103.
45. Warshafsky S., Lee D.H., Francois L.K., Nowakowski J., Nadelman R.B., Wormser G.P. (2010) Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, vol. 65, no 6, pp. 1137–1144.

Поступила в редакцию 02.09.2015
Контакты: soloveynv84@gmail.com

Received 02.09.2015
Contacts: soloveynv84@gmail.com

Статья была опубликована в журнале «Рецепт», № 4 (102), 2015