

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

J.G. Canchola, C.D. Brandt et al.] // Am. J. Epidemiol. – 1969. – Vol. 89. – P. 422-434.

73. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease / [M.F. Delgado, S. Coviello, A.C. Monsalvo et al.] // Nat. Med. – 2009. – Vol. 15. – P. 34-41.

74. Serum neutralization of feline immunodeficiency virus is markedly dependent on passage history of the virus and host system / [F.D. Baldinotti, P. Matteucci, P. Mazzetti et al.] // J. Virol. – 1994. – Vol. 74. – P. 10834-10837.

75. Feline immunodeficiency virus subunit vaccines that induce virus neutralizing antibodies but no protection against challenge infection / [W. Huisman, K.H. Karlas, K.H. Siebelink et al.] // Vaccine. – 1998. – Vol. 16. – P. 181-187.

### THE PHENOMENON OF ANTIBODY-DEPENDENT ENHANCEMENT OF INFECTION IN VACCINATED AND CONVALESCENTS

O.M. Mironov, M.V. Supotnitsky, O.V. Lebedynska

*SUMMARY. The essence of the antibody-dependent enhancement (ADE) of infection phenomenon is that the infectious process increases in the presence of antibodies, specific to the infectious agents. ADE has two stages of development: external ADE (extrinsic ADE, eADE) – a virus-specific antibody forms an antibody-virus complex, by its Fc-fragment interaction with Fc-receptor-Fc (FCR) and/or with complement's receptors on the surface of*

*phagocytic cells, it increases viral shedding by phagocytic cells, and inner ADE (intrinsic ADE, iADE) – «Virus-specific antibody» complexes which interact with phagocytic cells via Fc-receptors and complement's receptors, triggering signaling mechanisms which block its antiviral protection and thereby promote the intracellular virus replication. The phenomenon of ADE develops under the condition of infectious processes and as a response to vaccination and immunoglobulin administration. In previously vaccinated person it may be related to: 1) inadequate immunization, 2) features of interaction between the infectious agent and human immune system. The data provided in the article shows that the immunity is not always resistance. Not all the immune reactions to vaccination or an infectious process are defensive. Therefore it is necessary to develop methods of research allowing to detect the possibility of ADE to vaccination or administration of specific immunoglobulins during the pre-clinical studies.*

**Key words:** antibody-dependent enhancement, Marburg virus, Ebola virus, flavivirus infection, dengue virus, immunoglobulin, HIV, arboviruses, enterovirus 71, immune complexes, haemorrhagic fever, rabies virus, retroelements, measles virus, vaccines.

Отримано 12.09.2013 р.

© Волоха А.П., 2014  
УДК 616.992.6.-053.2

А.П. Волоха

## ХВОРОБА ЛАЙМА (КЛІЩОВИЙ БОРЕЛІОЗ) У ДІТЕЙ

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

*Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) спричинюється спірохетами виду *Borrelia burgdorferi*, які переносяться кліщами. Специфічною клінічною ознакою кліщового бореліозу є мігруюча еритема. Збудник може поширюватись гематогенним шляхом і уражати різні органи та системи: шкіру, серце, нервову систему, суглоби. Виділяють три клінічні стадії захворювання: ранню локалізовану, ранню дисеміновану і пізню стадію. Лабораторним підтвердженням кліщового бореліозу є серологічна діагностика.*

*Для лікування хвороби Лайма застосовують антибіотики курсом від 2 до 4 тижнів, зазвичай з гарною ефективністю. Профілактика кліщового бореліозу полягає у запобіганні укусів кліщів.*

**Ключові слова:** хвороба Лайма, кліщовий бореліоз, діти.

**Етіологія.** Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) вперше описана як локальний спалах артритів у м. Лайм штату Конектикут (США) в 1975 р. Хвороба

Лайма на сьогодні – найпоширеніша хвороба, що передається кліщами у Сполучених Штатах Америки, Канаді та Європі. Ця бактерійна інфекція викликана представниками виду *Borrelia: B. burgdorferi* у Північній Америці, *B. afzelii* і *B. garinii* – в Європі та Азії.

Збудник захворювання виділений в 1981 р. В. Бургдорфером з кишечника кліща *Ixodes dammini*. Етіологічний зв'язок з хворобою Лайма встановлений вченим А. Steere, який виділив бактерію зі шкіри, крові та спинномозкової рідини хворих [1].

Борелії належать до родини спірохет, рухливі, мають джгутик, спіралеподібну форму, за морфологічними властивостями віддалено пов'язані з грам-негативними збудниками, повільно ростуть на штучних середовищах.

Геном *B. burgdorferi*, *B. afzelii* та *B. garinii* містить невеликі лінійні хромосоми і лінійні та кільцеві плазмідні. Геном *Borrelia* кодує кілька білків з біосинтетичною активністю, і для своєї життєдіяльності бактерія потребує клітини організму господаря. Борелії не виробляють токсини, але викликають інфекцію, мігруючи в тканинах. *B. burgdorferi* має 6 протеїнів зовнішньої мембрани (*outer-surface proteins*): OspA – OspF, а також джгутиковий протеїн, на які в основному розвивається імунна відповідь організму.

**Епідеміологія.** Хвороба Лайма – широко розповсюджена трансмісивна природно-осередкова інфекція, зустрічається переважно в лісистих місцевостях і передається через укуси інфікованих іксодових кліщів. Захворюваність хворобою Лайма стабільно зростає з моменту її відкриття в кінці 1970-х. У даний час це найчастіша хвороба, яка переноситься кліщами у Північній Америці і Європі. В Європі найбільша частота кліщового бореліозу зареєстрована в Скандинавських країнах, Німеччині, Австрії, Словенії [2].

Іксодові кліщі – єдиний вектор *B. burgdorferi*: *Ixodes scapularis* – у Сполучених Штатах Америки, *I. pacificus* – на заході Північної Америки та в Азії, *I. ricinus* – в Європі.

Цикл розвитку кліща – двохрічний (личинка, німфа, дорослий кліщ). Дорослі кліщі відкладають яйця весною, влітку з них з'являється личинка. Личинка паразитує на дрібних гризунах, які є важливим резервуаром інфекції. Наступної весни з личинки утворюється німфа, вона харчується кров'ю дрібних тварин, у тому числі і гризунів. Дорослий кліщ розвивається з німфи восени, зимує на диких тваринах, найчастіше на оленях. Кліщі можуть бути інфіковані бореліями на всіх трьох стадіях розвитку.

В лісовій місцевості та парках кліщі знаходяться на траві, низьких кущах. На тілі людини можуть пересуватися до більш ніжних ділянок шкіри (підколінні та

пахвинні ділянки, під молочними залозами). Дітей кліщі часто кусають в ділянці волосяного покриву голови, за вухами. Укус зазвичай непомітний (маленькі розміри кліщів, анестезуюча речовина в слині). При укусі збудник зі слиною інфікованого кліща потрапляє в шкіру людини.

Характерна сезонність інфекції – літо та рання осінь (личинки кліща небезпечні пізно влітку, німфи – весною та раннім літом). Пік захворюваності ранніх стадій хвороби Лайма припадає на літні місяці. Артрит та інші пізні прояви захворювання можуть виникати в будь-яку пору року.

*B. burgdorferi* широко розповсюджена серед диких і домашніх тварин. У диких тварин хвороба не розвивається, клінічні прояви можуть бути у собак і коней. Основний резервуар *B. burgdorferi* – гризуни (біла миша, бурундуки і полівки). Олені мають важливе значення для виживання кліщів, що передають хворобу Лайма, оскільки вони забезпечують їх харчування. Тим не менше, олені не є резервуаром борелій. Птахи переносять кліщів на інші території і сприяють поширенню інфекції.

Трансмісія *B. burgdorferi* залежить від експозиції кліща – не менше 36-48 годин [3].

**Патогенез.** Для підтримки свого ензоотичного циклу *B. burgdorferi* адаптувалась до існування у двох істотно різних середовищах: організмі кліща і ссавців. У кишечнику кліща на поверхні спірохети експресується зовнішній поверхневий білок OspA, в той час як OspC активується при інокуляції борелій зі слинної залози кліща в шкіру ссавців. Після укусу кліща борелії потрапляють у шкіру, можуть розповсюджуватись у межах шкіри, викликаючи мігруючу еритему та/або проникають у кров і дисемінують по кровоносних та лімфатичних судинах з ураженням різних органів і систем: шкіри, м'язів, суглобів, серця, очей, центральної нервової системи [4].

Єдиний відомий фактор вірулентності *B. burgdorferi* – поверхневий білок, які дозволяють спірохеті взаємодіяти з багатьма молекулами організму, а саме інтегринами, глікозаміногліканами, глікопротеїнами. Так, міграція борелій в шкірі та інших тканинах полегшується шляхом приєднання плазміногену і його активаторів до поверхні спірохет. Деякі види борелій уникають комплемент-опосередкованого лізису, нейтралізуючи фактор H системи комплементу. Дисемінації збудника в крові сприяє взаємодія борелій з рецептором фібриногену на активованих тромбоцитах і рецептором вітронектину на ендотеліальних клітинах. Декорин-зв'язуючі білки A і B спірохет взаємодіють з декоріном та глікозаміногліканом колагенових волокон, що пояснює уражен-

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

ня мікроорганізмом колагену позаклітинного матриксу в серці, нервовій системі або суглобах.

Для контролю та ерадикації *B. burgdorferi* формується відповідь вродженого і адаптивного імунітету із залученням макрофагів та антитіло-опосередкованого фагоцитозу спірохет. Активація системи комплементу в шкірі також приводить до лізису бактерій. Макрофаги продукують прозапальні цитокіни, які спричиняють локальну запальну реакцію в тканинах. Мета адаптивної імунної відповіді – продукція специфічних опсонізуючих антитіл для ефективного фагоцитозу борелій, а також формування специфічних цитотоксичних CD8+Т-лімфоцитів. Гістологічне дослідження уражених тканин вказує на інфільтрацію лімфоцитами, макрофагами і плазматичними клітинами з розвитком ураження судин у вигляді помірного васкуліту. Незважаючи на вроджену і адаптивну імунну відповідь, *B. burgdorferi* іноді виживає в певних локусах, таких як пучки колагену у синовіальній тканині. Борелії можуть персистувати довгий час в шкірі, суглобах, нервовій системі, з ліквору їх виділя-

ли через 10 тижнів і більше після інфікування. Тим не менше, персистенція борелій в організмі імунокомпетентних хворих сумнівна при формуванні ефективної імунної відповіді. Окрім того, борелії не здатні протистояти антибактерійній терапії, оскільки вони існують в міжклітинному просторі уражених тканин організму.

Специфічні антитіла класу IgM виявляються на 3-4-му тижні захворювання, антитіла класу IgG – на 6-8-му тижні. При локальних проявах захворювання, ранньому призначенні антибіотиків специфічні антитіла можуть бути відсутні.

Оскільки *B. burgdorferi* не виробляє токсини, протеази або інші інвазивні молекули, більшість симптомів при захворюванні виникають внаслідок дії імунних механізмів організму господаря. Пізні ускладнення інфекції – результат імунної відповіді на збудника.

**Клініка.** Клінічні прояви хвороби Лайма залежать від стадії захворювання. Виділяють три стадії кліщового бореліозу: рання локалізована, рання дисемінована та пізня стадія (табл. 1).

Таблиця 1

Клінічні прояви кліщового бореліозу

Ураження органів і систем	Рання локалізована стадія	Рання дисемінована стадія	Пізня стадія
Шкіра	Мігруюча еритема	Множинна мігруюча еритема, лімфоцитоза	Атрофічний акродерматит*
Нервова система		Параліч лицьового нерву, менінгіт	Радикулоневрит*
Серце		Кардит	
М'язово-кісткова система		Міалгії, артралгії	Артрит
Очі		Кон'юнктивіт	Увеїт, іридоцикліт

\* – прояви пізньої стадії хвороби Лайма у дорослих.

**Рання локалізована стадія.** Мігруюча еритема – основний прояв ранньої локалізованої стадії хвороби Лайма. Виникає в місці укусу кліща зазвичай на 7-14-й день (від 3 до 30 днів) після укусу у вигляді червоної плями. Найчастіше мігруюча еритема у дітей визначається в ділянці голови та шиї (25 %), кінцівок (25 %), спини (24 %), живота (9 %), у пахвинній ділянці (8 %). У дітей молодшого віку еритема частіше локалізується на шкірі голови та шиї, у дітей старшого віку – на кінцівках. За відсутності лікування еритема швидко поширюється відцентрово протягом декількох днів або тижнів, утворюється велике анулярне кільцеподібне ураження діаметром не менше 5 см, інколи досягає 70 см в діаметрі (середній діаметр – 15 см). Висипка може мати просвітлення в центрі або проявляється як суцільна пляма.

У частини хворих мігруюча еритема супроводжується свербінням або печінням, але рідко буває

болючою. Ураження інколи мають везикулярні або некротичні зміни в центрі, спричинені інтенсивною запальною реакцією. Мігруюча еритема є кільцевою, але ураження відрізняються за формою і рідко бувають ідеально круглими.

У частини хворих рання локалізована стадія асоціюється із загально-інфекційними проявами, такими як лихоманка (24 %), втома (58 %), біль голови (42 %), біль в шиї (26 %), біль у суглобах (33 %) або міалгія (16 %).

Мігруюча еритема – клінічний діагноз. Загалом серологічне тестування дітей з єдиним елементом мігруючої еритеми не рекомендують, оскільки пацієнти часто серонегативні на ранній локалізованій стадії захворювання [5].

Дані про укуси кліща. Більшість випадків хвороби Лайма виникає в результаті укусів кліщів, які залишаються невизначеними. Згідно даних проспектив-

ного дослідження, тільки 36 % із 132 дітей з хворобою Лайма у вигляді мігруючої еритеми згадали про укуси кліща за попередній місяць. Серед них ураження виникли на місці, відмінному від укусу кліща, у 38 % хворих. Отже, інфекція була передана при іншому невизначеному укусі. Таким чином, відсутність даних про укуси кліща не виключає хворобу Лайма, а дані про укуси кліща на іншій частині тіла або в минулому слід розглядати як потенційний доказ кліщового бореліозу [6].

Диференційна діагностика мігруючої еритеми включає ряд дерматологічних захворювань, які зазвичай можна відрізнити за клінічними ознаками. У разі сумніву з приводу чи є висип мігруючою еритемою, доцільно спостерігати за пацієнтом протягом 24-48 годин за умови, що пацієнт не тяжко хворий. Мігруюча еритема буде зберігатися і швидко збільшуватися в розмірах. Якщо ураження зникає через кілька днів без лікування, діагноз мігруючої еритеми як прояву кліщового бореліозу є сумнівним. У складних діагностичних випадках, не визначених після 24-48 годин спостереження, рекомендовано дослідження зразків парних сироваток крові. Мігруючу еритему при кліщовому бореліозі диференціюють з реакціями гіперчутливості на укуси кліща, нумулярною екземою, дерматофітозами, кільцеподібною грануломою та мультиформною еритемою.

**Рання дисемінована стадія** хвороби Лайма зазвичай розвивається через 3-10 тижнів після інюляції збудника. Близько 25 % осіб, інфікованих *B. burgdorferi*, маніфестують симптомами ранньої дисемінованої стадії хвороби. Клінічні прояви цієї стадії захворювання у дітей включають в себе множинну мігруючу еритему, параліч черепних нервів (насамперед, параліч лицьового нерва), менінгіт та кардит. Менінгорадикуліт (синдром Баннворта), який зустрічається у дорослих, у дітей з хворобою Лайма відсутній. Для ранньої дисемінованої стадії характерні системні ознаки: лихоманка (45 %), втома (80 %), біль голови (70 %), а також болі в суглобах (50 %).

Множинна мігруюча еритема є найбільш поширеним проявом ранньої дисемінованої стадії хвороби Лайма, визначається у 25 % хворих. Вторинні ураження мігруючої еритеми з'являються через кілька тижнів після укусу кліща, виникають гематогенним шляхом. Вони складаються з кількох кільцевих еритематозних елементів, схожих на первинне ураження, частіше мають округлу форму. На відміну від мігруючої еритеми в локалізовану стадію інфекції, вторинні елементи не збільшуються в розмірах, швидко зникають.

Параліч черепних нервів, особливо лицьового нерва (VII пара) – один з поширених проявів хвороби

Лайма у дітей, виникає у 3 % хворих. Про можливий етіологічний зв'язок з бореліями свідчить поява симптомів з червня по жовтень, лихоманка, біль голови і відсутність в анамнезі герпетичних уражень. Двобічний параліч лицьового нерва вважають патогномічною ознакою хвороби Лайма. Параліч при хворобі Лайма – прояв двобічного периферичного невриту або серозного менінгіту з ураженням лицьового нерва. Параліч лицьового нерва при хворобі Лайма зазвичай проходить повністю, навіть без антибактеріальної терапії. Антибактеріальна терапія необхідна для запобігання іншим проявам хвороби Лайма, насамперед, пізньої стадії інфекції [7].

Діагноз хвороби Лайма у пацієнтів з паралічем лицьового нерва без мігруючої еритеми складний, встановлюється при серологічному обстеженні. Однак, інколи результати можуть бути позитивними лише через кілька тижнів після виникнення паралічу лицьового нерва. Якщо підозрюють хворобу Лайма і початкова серологія негативна, серологічні дослідження повинні бути повторені через 3-4 тижні [8].

У дітей з паралічем черепних нервів і підозрою на менінгіт (наприклад, сильний або тривалий біль голови, ригідність потиличних м'язів) виникає потреба у проведенні спинномозкової пункції.

**Менінгіт** розвивається приблизно в 1 % дітей з хворобою Лайма, перебігає як серозний, подібний до ентеровірусного. При порівнянні клінічних і лабораторних особливостей бореліозного та вірусного менінгіту виявлено, що діти з менінгітом Лайма були старше за віком (середній вік 10,5 проти 5,5 років), мали довшу тривалість симптомів до встановлення діагнозу (12 днів проти 1 дня) та інші прояви кліщового бореліозу: мігруючу еритему, параліч черепних нервів. Показник нейтрофілів у спинномозковій рідині у дітей з менінгітом Лайма зазвичай < 10 %, що значно нижче, ніж у багатьох дітей з ентеровірусним менінгітом. У дітей з хворобою Лайма описані випадки невриту зорового нерва [9].

**Кардит** – рідкісний прояв ранньої дисемінованої стадії хвороби Лайма у дітей (0,5 %). Кардит при хворобі Лайма характеризується повною або частковою блокадою серця. Ураження серця відбувається від кількох тижнів до кількох місяців після інфікування бореліями (1-28 тижнів). Найпоширеніша клінічна ознака Лайма-кардиту – атріовентрикулярна (AV) блокада внаслідок ураження провідної системи серця, інколи супроводжується зниженням скорочувальної здатності серцевого м'яза. Ступінь AV-блокади може швидко змінюватись, прогресувати з I до II ступеня та повної AV-блокади або навпаки, іноді за лічені хвилини [4, 10].

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Кардит може бути основним проявом кліщового бореліозу або поєднуватись з іншими клінічними станами: мігруючою еритемою або ураженням нервової системи. Перебіг кардиту нерідко безсимптомний, однак частина хворих скаржиться на запаморочення, непритомність, задишку, серцебиття та/або біль у грудях.

Кардит при кліщовому бореліозі зазвичай ліквідується спонтанно на тлі антибактерійної терапії, хоча інколи хворим дітям може знадобитися тимчасовий кардіостимулятор. На тлі антибактерійної терапії ознаки повної AV-блокади ліквідуються впродовж тижня, повністю прояви серцевої блокади зникають за 4-6 тижнів.

Рання дисемінована стадія хвороби Лайма інколи проявляється тільки неспецифічними симптомами (лихоманка, нездужання, міалгія). Дітям з неспецифічними симптомами без інших ознак хвороби не рекомендують серологічне обстеження на кліщовий бореліоз, оскільки позитивна прогностична цінність результатів серологічних тестів низька і більшість позитивних результатів вважають псевдопозитивними.

**Пізня стадія** хвороби Лайма розвивається через кілька тижнів або місяців після первинного інфікування, якщо пацієнт не отримав ефективного лікування на ранній стадії інфекції.

**Артрит** – найпоширеніший прояв пізньої стадії хвороби Лайма. Артрит зазвичай моно- або олігоартикулярний, з ураженням великих суглобів, найчастіше – колінних (в 80-90 % випадків). Спектр презентації Лайм-артриту досить широкий, інколи за гостротою нагадує бактерійний артрит. В більшості випадків Лайм-артрит за перебігом подібний до реактивного артрит. Лайм-артрит відзначається помірно вираженим больовим синдромом, незначним утрудненням при ходьбі, рідко супроводжується лихоманкою.

За відсутності лікування Лайм-артрит триває протягом кількох тижнів. Симптоми артрити ліквідуються навіть без антибактерійної терапії, однак у подальшому нерідко виникають рецидиви захворювання. Проміжки між рецидивами становлять від кількох тижнів до кількох місяців. Частота рецидивів поступово знижується, атаки рідшають і припиняються повністю. Вважають, що цей доброякісний варіант артрити триває не більше 5 років. У переважній більшості хворих спостерігається 1-2 епізоди артрити [11].

Тривале спостереження за 46 дітьми, включеними в первинний опис хвороби Лайма, показало, що рецидиви артрити були характерними в перші роки після початку симптомів захворювання. Ніхто з дітей

не отримав антибактерійної терапії протягом 4-х років після первинного діагнозу, більшість з них взагалі не отримала антибактерійної терапії. Тим не менше, через 10 років жодний з пацієнтів не мав проявів артрити. На сьогодні практично відсутні повідомлення про хронічний Лайм-артрит у дітей. Прогноз при Лайм-артриті для дітей, що отримали антимікробну терапію, вважається сприятливим [12].

**Діагностика.** Висип у вигляді мігруючої еритеми – найчутливіша і найспецифічніша клінічна ознака хвороби Лайма. У разі відсутності висипу діагностика хвороби Лайма в педіатричній практиці включає загальноклінічне і серологічне обстеження, в деяких випадках використовують молекулярну діагностику (ПЛР). За показами проводять спинномозкову пункцію і дослідження ліквору, а також дослідження синовіальної рідини [13].

Загальний аналіз крові у пацієнтів з хворобою Лайма вказує на нормальну або підвищену кількість лейкоцитів, підвищення ШОЕ. У частини хворих описані мікрогематурія і помірна протейнурія. Синовіальна рідина у пацієнтів з артритом містить 25 000-125 000 лейкоцитів/мкл, інколи з перевагою нейтрофілів. При дослідженні ліквору у пацієнтів з менінгітом визначається плеоцитоз (<1000 клітин/мкл) з переважанням лімфоцитів.

Культивування *B. burgdorferi* непрактичне, оскільки збудник росте повільно на живильних середовищах.

**Серологічне обстеження** є стандартом діагностики кліщового бореліозу на більш пізніх стадіях захворювання. Специфічність серологічних результатів при хворобі Лайма становить 90-95 %. Позитивне прогностичне значення тесту залежить від поширеності хвороби в даному регіоні. Відомо, що антитіла зберігаються протягом багатьох років, незважаючи на ліквідацію інфекції.

В США і Європі протягом останніх десятиліть широко застосовують двоетапний метод серологічної діагностики кліщового бореліозу, який відзначається високою специфічністю і чутливістю [3, 5].

На першому етапі специфічні антитіла визначаються скринінговим методом твердофазного імуноферментного аналізу (ІФА). Якщо результат ІФА позитивний або сумнівний, на наступному етапі виконується імуний блот, який виявляє антитіла проти конкретних антигенів. Позитивний результат вимагає визначення не менше 3 специфічних антитіл класу IgM або 5 специфічних антитіл класу IgG. Необхідність двоетапного підходу до діагностики бореліозу із застосуванням імуного блоту для підтвердження діагнозу обумовлена великою кількіс-

тю псевдопозитивних результатів ІФА внаслідок перекресних реакцій з антитілами, що продукуються у хворих на інфекції, викликані іншими спірохетами (сифіліс, лептоспіроз), у хворих з автоімунними захворюваннями (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит) та деякими вірусними інфекціями (вітряна віспа, Епштейна-Барр вірусна інфекція). В Україні на сьогодні не використовують двоетапний метод діагностики кліщового бореліозу.

В ранню локалізовану стадію хвороби Лайма лише у третини хворих визначаються специфічні антитіла до борелій, тому при встановленні діагнозу орієнтуються на наявність висипу. Для пацієнтів без мігруючої еритеми у разі підозри на хворобу Лайма застосовують дослідження парних сироваток крові. При ранньому призначенні антибіотиків у пацієнтів з локалізованою стадією хвороби Лайма антитіла взагалі можуть не продукуватись. В ранню дисеміновану стадію кліщового бореліозу у 90 % хворих отримують позитивний результат на специфічні антитіла до борелій, в пізню стадію хвороби специфічні антитіла виявляють у всіх пацієнтів.

**Показання для серологічного обстеження на специфічні антитіла до борелій** (США, CDC): 1) проживання або подорож в ендемічний регіон + 2) наявність даних за укуси кліща + 3) симптоми захворювання, характерні для ранньої дисемінованої стадії бореліозу (параліч лицьового нерва, менінгіт, кардит з ознаками серцевої блокади) або пізньої стадії захворювання (артрит, нейробореліоз). Серологічне обстеження не показане пацієнтам з мігруючою еритемою, з неспецифічними симптомами (втома, міалгії, артралгії), для скринінгу безсимптомних пацієнтів в ендемічних регіонах [6].

Позитивний результат серологічного тесту на антитіла Лайма не обов'язково означає активну інфекцію. Це може відображати попередньо перенесену безсимптомну інфекцію або виліковану раніше клінічно маніфестну інфекцію. Серологічні тести не можуть бути використані для оцінки активності або діагностики рецидиву інфекції.

#### **Полімеразна ланцюгова реакція**

Дослідження ДНК *B. burgdorferi* в зразках спинномозкової або синовіальної рідини методом ПЛР в референс-лабораторії може бути додатковою інформацією для підтвердження діагнозу у серопозитивних пацієнтів. Тим не менш, позитивний результат ПЛР без серологічних даних вважають псевдопозитивним результатом. В той же час, позитивний результат ПЛР не доводить наявності у пацієнта активної інфекції, оскільки ДНК спірохет може зберігатися довгий час після їх загибелі.

**Діагностика нейробореліозу** ґрунтується на епідеміологічних (укус кліща), клінічних (наявність клінічних розладів, що свідчать про ураження нервової системи, характерні для кліщового бореліозу – менінгіт, параліч черепних нервів, радикулоневрит) та лабораторних даних (позитивний результат серологічного дослідження на антитіла до борелій з виявленням або без виявлення специфічних антитіл в спинномозковій рідині) [5, 14].

**Лікування.** Антимікробна терапія хвороби Лайма високо ефективна. В таблиці 2 представлені рекомендації по лікуванню кліщового бореліозу у дітей [5]. Дітям до 8 років не рекомендується призначення доксицикліну, оскільки він спричиняє потемніння зубної емалі. У деяких пацієнтів можливий розвиток реакції Яріша-Герксгеймера в перші 48 годин після початку лікування внаслідок лізису спірохет і вивільнення продуктів їх розпаду. Лихоманка, озноб, міалгії ліквідуються спонтанно через 1-3 дні. Нестероїдні протизапальні препарати рекомендують в лікуванні реакції Яріша-Герксгеймера, а також симптомів хвороби Лайма.

Більшість клінічних форм хвороби Лайма успішно лікуються антибактерійними препаратами, що призначаються внутрішньо. Винятком є нейробореліоз та кардит з атріовентрикулярною блокадою тяжкого ступеня, які вимагають парентерального введення антибіотиків. Для лікування хворих, яким протипоказане призначення доксицикліну або амоксициліну, перевага надається цефуроксиму.

Для лікування пацієнтів з локалізованою формою кліщового бореліозу зазвичай достатньо проведення курсу антибактерійної терапії протягом 14 днів, натомість, хворим з дисемінованою інфекцією рекомендується лікування не менше 21 дня.

Початковий курс антибактерійної терапії в лікуванні Лайм-артриту проводиться протягом 30 днів (доксициклін або амоксицилін внутрішньо) у пацієнтів без супутнього ураження нервової системи. Якщо відсутня відповідь артрити на перший курс антибактерійної терапії, повторно призначається парентеральний курс цефтриаксону або цефотаксиму на 28 днів. Якщо запалення суглобів персистує впродовж декількох місяців або років після проведеної в повному об'ємі антибактерійної терапії, при негативному результаті ПЛР в синовіальній рідині рекомендується лікування нестероїдними протизапальними препаратами або синовектомія.

Для лікування нейробореліозу застосовують парентеральний курс цефтриаксону, або цефотаксиму, або пеніциліну протягом 14-28 днів.

## ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

На сьогодні немає чітких рекомендацій стосовно лікування безсимптомних форм інфекції, однак часто таким пацієнтам проводиться стандартний курс антибактерійної терапії. Оскільки можлива внутрішньоутробна передача борелій від вагітної до плода, вагітним жінкам також проводять стандартний курс лікування антибіотиками, за винятком доксицикліну.

Реінфекція можлива після перенесеної локалізованої форми хвороби Лайма у вигляді мігруючої еритеми, але надзвичайно рідко трапляється після дисемінованих форм захворювання.

Численні наукові повідомлення свідчать про високу ефективність лікування хвороби Лайма анти-

мікробними препаратами. Якщо лікування захворювання виявилось неефективним, слід подумати про помилкове встановлення діагнозу хвороби Лайма.

Однак, у частини хворих навіть після адекватно пролікованої хвороби можуть спостерігатись залишкові явища у вигляді слабкості, артралгій, міалгій кілька тижнів або місяців. В більшості випадків вони поступово ліквідуються і не потребують повторного призначення антибактерійних препаратів. Повторні курси антибактерійної терапії не впливають на зникнення артралгій і міалгій, нейрокогнітивних порушень, хронічної втоми.

Таблиця 2

### Антибактерійна терапія кліщового бореліозу у дітей

<p><b>Ранні стадії захворювання</b> <b>Мігруюча еритема та рання дисемінована стадія</b> Доксициклін 4 мг/кг/день на 2 прийоми (не більше 100 мг одноразово), курс 14 днів (від 10 до 21 дня, не застосовується у дітей &lt;8 років) або амоксцилін 50 мг/кг/день на 3 прийоми (не більше 500 мг разово), курс 14 днів (від 10 до 21 дня) Альтернативні антибактерійні препарати (якщо пацієнт не може приймати амоксицилін або доксициклін): Цефуроксим аксетил 30-50 мг/кг/день на 2 прийоми (не більше 500 мг одноразово) або еритроміцин 50 мг/кг/день на 4 прийоми (не більше 250 мг одноразово) або кларитроміцин 15 мг/кг/день на 2 прийоми (не більше 500 мг одноразово) або азитроміцин 10 мг/кг/день (не більше 500 мг одноразово) один раз на добу 7-10 днів</p>
<p><b>Параліч лицьового нерва або інших черепних нервів</b> Лікування аналогічне мігруючій еритемі, курс 14-21 день (перевага надається доксицикліну), не рекомендується призначення кортикостероїдів.</p>
<p><b>Менінгіт</b> Цефтриаксон 75-100 мг/кг один раз на добу (не більше 2 г одноразово) 14 днів (від 14 до 28 днів), внутрішньовенно або внутрішньом'язово, або Цефотаксим 150-200 мг/кг/добу на 3 введення внутрішньовенно (не більше 6 г одноразово), 14-28 днів або Пеніцилін 200 000-400 000 МО/кг/добу на 6 введень внутрішньовенно, 14-28 днів</p>
<p><b>Кардит</b> I або II ступінь блокади: лікування аналогічно мігруючій еритемі III ступінь блокади: лікування аналогічно менінгіту</p>
<p><b>Пізня стадія захворювання</b> <b>Нейробореліоз:</b> лікування аналогічно менінгіту <b>Артрит:</b> початковий курс лікування 28 днів, режим лікування як при мігруючій еритемі; якщо набряк утримується більше 2 місяців або виникає рецидив – повторно аналогічний режим на курс 28 днів або парентеральне призначення цефтриаксону, або цефотаксиму, або пеніциліну на 28 днів</p>

**Профілактика.** Загальний ризик зараження хворобою Лайма після укусу кліща становить приблизно 1-3 % навіть у високо ендемічних регіонах. Ризик зараження зростає, якщо кліщ знаходиться в стадії німфи і наповнений при виявленні, що вказує на знач-

ний час вигодовування, яке необхідне для передачі збудника [5, 15].

За можливості рекомендують уникати відвідування місцевостей, заражених кліщами. Якщо це неможливо, слід застосовувати запобіжні заходи: 1) носи-

ти відповідний захисний одяг (наприклад, легкі довгі штани, заправлені в шкарпетки) при вході в заражений кліщами район; 2) перевіряти на наявність кліщів після перебування у таких місцевостях, і 3) видаляти їх у найкоротші терміни. Призначення антимікробної профілактики рекомендують в ендемічних регіонах після тривалої експозиції кліща (>24 годин), або якщо знайдено налітого кров'ю кліща. З цією метою призначають одну дозу доксицикліну у дітей старше 8 років (4 мг/кг, не більше 200 мг).

Репеленти можуть забезпечити тимчасовий захист, але вони можуть викликати токсичність у дітей, якщо потрапляють на шкіру у великих дозах.

Обстеження кліщів, видалених у людей, на зараження *B. burgdorferi* не рекомендується, оскільки чутливість і специфічність цих досліджень невідомі, як і значення позитивного тесту для прогнозу розвитку інфекції у людини.

### Література

1. Steer A.C. Lyme borreliosis / A.C. Steer // Harrison's Infectious Diseases, 17<sup>th</sup> ed. Casper D.L., Fauci A.S. – 2002. – P. 670-676.
2. Lyme borreliosis in Europe. 2011 / [Rizzoli A., Hauffe H.C., Carpi G. et al.] – <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19906>
3. Steer A.C. Borrelia burgdorferi (Lyme Disease, Lyme Borreliosis) / A.C. Steer // Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases. 4<sup>th</sup> ed. – Churchill Livingstone, 2010. – P. 3071-3081.
4. Stechenberg B.W. Borrelia (Lyme disease) / B.W. Stechenberg // Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed., Feigin R.D., Cherry J.D., Demmler-Harrison G.J., Kaplan S.L. (Eds). – Saunders, Philadelphia, 2009. – P. 1802-1809.
5. Long S.S. Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases / S.S. Long, L.K. Pickering, C.G. Prober. – Churchill Livingstone, 2009. – P. 940-944.
6. Shapiro E.D. Lyme disease: clinical manifestations in children / E.D. Shapiro. – 2013. – <http://www.uptodate.com>.
7. Long-term clinical outcome after Lyme neuroborreliosis in childhood / [B.H. Skogman, K. Glimaker, M. Nordwall et al.] // Pediatrics. – 2012. – Vol. 130. – P. 262.
8. Clinical predictors of Lyme disease among children with a peripheral facial palsy at an emergency/ [L.E. Nigrovic, A.D. Thompson, A.M. Fine et al.] // Pediatrics. – 2008. – Vol. 122. – e1080-e1085.

9. Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis / [K.A. Cohn, A.D. Thompson, S.S. Shah et al.] // Pediatrics. – 2012. – Vol. 129, N 1. – P. 47.

10. Feder H.M.Jr. Lyme disease in children / H.M.Jr. Feder // Infect. Dis. Clin. North Am. – 2008. – Vol. 22. – P. 315.

11. Tory H.O. Outcomes of children treated for Lyme arthritis: results of a large pediatric cohort / H.O. Tory, D. Zurakowski, R.P. Sundel // J. Rheumatology. – 2010. – Vol. 37. – P. 1049-1055.

12. A critical appraisal of "chronic Lyme disease" / [H.M.Jr. Feder, B.J. Johnson, S. O'Connell et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 1422.

13. Diagnosis of lyme borreliosis / M.E. Aguero-Rosenfeld, G. Wang, I. Schwartz, G.P. Wormser // Clin. Microbiol. Rev. – 2005. – Vol. 18. – P. 484.

14. EFNS guidelines on the diagnosis and management of Europe an Lyme neuroborreliosis / [A. Mygland, U. Ljostada, V. Fingerled et al.] // Eur. J. Neurology. – 2010. – Vol. 17. – P. 8-16.

15. 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, R.J. Dattwyler, E.D. Shapiro et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43. – P. 1089.

### LYME DISEASE (BORRELIOSIS) IN CHILDREN

A.P. Volokha

*SUMMSRY. Lyme borreliosis is caused by spirochaetes of the Borrelia burgdorferi, which are transmitted by ticks. The most common clinical manifestation is erythema migrans. The infecting pathogen can spread to other tissues and organs and involve a patient's skin, heart, nervous system, joints. The illness has three clinical stages: early localized, early disseminated and late stage. Laboratory evidence of infection is serology. Lyme borreliosis are usually treated with antibiotics for 2-4 weeks with good efficacy. Prevention is mainly accomplished by protecting against tick bites.*

**Key words:** Lyme disease, borreliosis, children.

Отримано 10.12.2013 р.