

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ОТВЕТ НА АНТИБАКТЕРИАЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА У ДЕТЕЙ

Довнар-Запольская О.Н.¹, Новикова Т.Б.¹, Ключко Н.В.², Труханович С.М.²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»

²УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница»

г. Минск, Республика Беларусь

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ, Лайм-боррелиоз) — наиболее распространенное природно-очаговое заболевание в Европе и США. Клинически инфекция протекает с преимущественным поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца и характеризуется склонностью к рецидивирующему течению. Возбудителем заболевания являются спирохеты комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Переносчиком служат клещи рода *Ixodes*: в России наиболее распространены клещи *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*, в Европе и Республике Беларусь — *Ixodes ricinus*. ИКБ передается человеку в основном нимфами клеща, так как они содержат боррелий больше, чем взрослый клещ и их труднее обнаружить на теле человека из-за их маленьких размеров.

Генотипические особенности возбудителя находят четкое отражение в клинике ИКБ, что обуславливает ее полиморфизм. В настоящее время обнаружено 16 генотипов боррелий данного вида, причем доказана патогенность для человека 5 геновидов: *B. afzelii* (вызывает преимущественно мигрирующую эритему и поражение сердца), *B. garinii* (поражение нервной системы), *B. burgdorferi sensu stricto* (преимущественное поражение

опорно-двигательного аппарата), а также редкие геновиды: *B. spielmanii*, *B. bavariensis*. В Европе болезнь Лайма вызывается главным образом *Borrelia afzelii* (до 80% случаев) и *Borrelia garinii* (до 15% случаев).

Диагноз ИКБ выставляется на основании типичных клинических проявлений заболевания и подтверждается данными лабораторных тестов.

Серологическая диагностика является стандартом диагностики на более поздних стадиях болезни. К наиболее употребимым количественным методам определения антиборрелиозных антител (АТ) относятся непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА). В исследованиях убедительно доказано, что, обладая теми же диагностическими возможностями, что и НРИФ, ИФА лучше отграничивает повышенный уровень противоборрелиозных АТ от пограничного, что является важным преимуществом при его использовании в клинической практике. В то же время и в серологической диагностике Лайм-боррелиоза также существуют множество нерешённых задач. На первом месте стоит проблема отсутствия стандартизованного антигена (АГ), как в нашей стране, так и за рубежом. Кроме того, нет стандартных методик для проведения различных серологических тестов, что приводит к низкой воспроизводимости результатов, как между лабораториями, так, и, в ряде случаев, внутри одной лаборатории.

В настоящее время серодиагностика ИКБ должна включать в себя 2 этапа: 1 этап — иммуноферментный анализ (ИФА), 2 этап — иммуноблот с определением АТ к конкретным антигенам. В иммуноблотдиагностическом является обнаружение по меньшей мере 3 специфических белков для IgM или 5 специфических белков для IgG. Диагностика ИКБ методом ПЦР не рекомендуется из-за неприемлемо низкой чувствительности, особенно в ликворе.

Прогноз для всех этапов болезни Лайма, различен в зависимости от адекватной антибактериальной терапии (АБТ). В литературе описаны случаи неэффективности АБТ вследствие следующих причин: неадекватная АБТ или несоблюдение длительности терапии; несоблюдение комплаенса; боррелии поражают орган с недостаточной гемоперфузией; боррелия к началу АБТ не находится в фазе деления; имеет место реинфекция другим генотипом боррелий; у пациента нет Лайм-боррелиоза. Вместе с этим назначение АБТ пациентам с хроническими симптомами заболевания не показало эффективности в рандомизированных контролируемых исследованиях.

Актуальность. Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных ИКБ, остается много вопросов в изучении данной патологии. Трудности ранней верификации диагноза, поздно начатое лечение, и отсутствие профилактики приводят в будущем к длительному течению инфекционного процесса и инвалидизации не только

взрослого, но и детского населения (по данным ряда авторов не менее 10% заболевших среди детского населения). С момента официальной регистрации заболевания в 1991 года число инфицированных ежегодно увеличивается на 3–4% во всем мире. Показатель общей заболеваемости ИКБ в Республике Беларусь на 2014 год составил 1 220 случаев за год (1030 случаев в 2013 г.), среди детей — 90 случаев (84 в 2013 г., 80 — в 2012 г.), или 4,71 случая на 100 тысяч детского населения (4,47 — 2012 г., 4,65 — 2013 г.) и 12,9 на 100 000 случаев населения Беларуси (11,15 — 2012 г., 11,91 — 2013 г.).

Цель: определить особенности течения и специфический иммунный ответ у детей с ИКБ, оценить эффективность АБТ иксодового клещевого боррелиоза у детей.

Задачи:

1. Установить особенности течения иксодового клещевого боррелиоза у детей.
2. Оценить динамику специфических антител у детей с ИКБ в различные стадии заболевания, а также после АБТ.
3. Провести анализ эффективности антибактериального лечения детей с ИКБ.

Материалы и методы. В исследование были включены 74 пациента с ИКБ, в возрасте от 1 до 18 лет (1–5 лет — 24 (32,4%) пациента, 6–10 лет — 29 (39,2%) пациентов, 11–17 лет — 21 (28,4%) пациент), из них 34 (46%) мальчика и 40 (54%) девочек, получивших лечение в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска с 2012 по 2014 гг. Диагноз ИКБ выставлялся на основании данных эпидемиологического анамнеза (укус клеща), клинической картины и данных специфической лабораторной диагностики: НРИФ с антигеном из боррелий и выявления антител (АТ) в классах IgM и IgG к боррелиям методом ИФА в сыворотке крови. В нашей лаборатории при проведении ИФА использовался набор реагентов для выявления IgG и IgM к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов — VIDAS LymeIgM (LYM) — VIDAS LymeIgG (LYG). ПЦР-диагностика пациентам не проводилась. Диагностика и лечение пациентов с ИКБ проводилось согласно клиническому протоколу диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями в Республике Беларусь. У пациентов оценивались эпидемиологические, клинические, лабораторные и инструментальные данные, которые обрабатывались методами статистического анализа (StatsoftStatistika 6.0).

Результаты и их обсуждение. Укус клеща был установлен у 47 пациентов (63,5%), причем основными местами его локализации оказались околоушная область и мочка уха — 8 (17%) детей, передняя латеральная поверхность бедра и голени — 13 (28%) пациентов, боковая поверхность

туловища, а также подмышечная и плечевая область — по 7 (15%) детей соответственно. От укусов клещей дети пострадали с мая по сентябрь, с наибольшей частотой в июне и июле (31,9 % и 34% соответственно).

У 61 (82,4%) ребенка ИКБ был диагностирован в I стадию заболевания, среди них с эритемной формой выявлены 52 (85,2%) пациента, с безэритемной — 9 (14,8%) пациентов. Основной клинический симптом в виде кольцевидной эритемы зафиксирован через 10 дней после укуса клеща у 15 (31,9%) пациентов, через 14–28 дней — у 20 (42,6%) пациентов, через 29 и более дней — у 12 (25,5%) детей. Общеинфекционный синдром в виде слабости, недомогания отмечался у 15 (24,6%) пациентов, головной боли у 20 (32,8%) пациентов, сонливости у 10 (16,4%) пациентов. Для пациентов с эритемной формой в дебюте заболевания были наиболее характерны: субфебрильная лихорадка — 82% детей, респираторный синдром — 60% детей и регионарный лимфаденит — 60% пациентов. В то же время для пациентов с безэритемной формой более характерными оказались суставные боли — у всех детей, головная боль — у 75% детей, слабость и недомогание у 54% пациентов.

Серодиагностика методом НРИФ была проведена 24 пациентам с I стадией ИКБ. У половины детей был получен отрицательный результат — после укуса клеща у них прошло менее 21 дня. Сомнительный результат — титр противоборрелиозных АТ — 1:32, зафиксирован у 9 (28%) пациентов (с момента укуса у них прошло 20–28 дней). Положительный результат — титр АТ 1:64, был получен у 3 (22%) пациентов (более 28 дней после укуса клеща). 44 пациентам был проведен ИФА, причем у 18 (41%) пациентов были выявлены противоборрелиозные АТ класса IgM (через 28 и более дней после укуса клеща), у 26 (59%) детей IgM был отрицательным (менее 21 дня после укуса клеща).

У 10 (13,5%) пациентов в возрасте 5–10 лет заболевание было диагностировано во II стадии. У 5 (50%) детей в анамнезе установлен укус клеща за 6–12 месяцев до клинических проявлений. У всех пациентов в этой стадии наблюдались: субфебрильная лихорадка, явления интоксикации, лимфаденопатия в течение 14–30 дней до постановки основного диагноза. У 6 (60%) пациентов был выставлен диагноз нейроборрелиоза в виде энцефалита, серозного менингита и менингоэнцефалита (по 2 пациентов соответственно). Ведущими клиническими симптомами у этих пациентов были: цереброастенический синдром — у всех детей, судорожный синдром — у 4 детей, очаговая симптоматика в виде светобоязни, растянутости речи — у 3 пациентов, поражение лицевого нерва в виде паралича Бэлла — у 1 ребенка. Менингеальный синдром был выявлен у 4 детей. В ликворе у этих пациентов цитоз составил 56–312 клеток•10⁹/л, лимфоциты в лейкоцитограмме составляли 89–92%, белок — 0,5–1,5 г/л, глюкоза и хлориды были в пределах нормы. Серодиагностика ликвора пациентам с нейроборрелиозом не

проводилась. У 3 пациентов во II стадии был выявлен только артрит коленных суставов, у 1 пациента с артритом диагностировано поражение сердечно-сосудистой системы в виде миокардиодистрофии с нарушением ритма в виде АВ-блокады I–II степени. Мигрирующая эритема была выявлена только у 1 ребенка с нейроборрелиозом. Серодиагностика проводилась всем пациентам. НРИФ была выполнена 6 пациентам, титр противоборрелиозных АТ у всех был выше диагностического и составил 1:128–1:256. У 4 пациентов при проведении ИФА были выявлены АТ класса IgG в диагностическом титре.

У 3 пациентов (4,1%) КБ был выставлен в стадии поздней диссеминации (III стадия) также на основании клиники и серодиагностики: у 1 пациента были обнаружены АТ класса IgG к боррелиям в диагностическом количестве, у 2 пациентов титры антиборрелиозных АТ в НРИФ были 1:256. Клинически у всех пациентов был диагностирован нейроборрелиоз в виде серозного менингита, у 1 пациента — синдрома Баннварта. Ни у одного пациента в анамнезе не был установлен укус клеща. 2 пациента с диагнозом: вегетативная дисфункция с цефалгическим синдромом были направлены в наш стационар кардиоревматологами, 1 пациент был направлен неврологом с диагнозом: цереброастенический синдром для дообследования. У всех этих пациентов отмечались жалобы на длительную слабость, головные боли, плохо купирующиеся анальгетиками, снижение концентрации и внимания, длительный субфебрилитет в течение 4–6 месяцев.

Только 6 (8%) пациентам после укуса клеща была назначена профилактическая АБТ амоксициллином: 2 ребенка получили препарат в течение 3 дней, 4 пациента — в течение 5 дней. У всех детей развилась в последствие I стадия ИКБ легкой степени тяжести.

Лечение пациентов с I стадией проводилось амоксициллином или доксициклином, а также азитромицином (при наличии аллергии на бета-лактамы АБ, в течение 10 дней) в течение 14 дней. После проведения АБТ в ИФА (47 детей) у 57% пациентов не обнаруживались противоборрелиозные АТ класса IgM, прежние значения IgM были выявлены у 21 % детей, у 22% детей отмечалось снижение количества IgM до отрицательного. В НРИФ у 30 пациентов у 5 (17%) детей титр противоборрелиозных АТ остался прежним, у 10 (33%) пациентов отмечалось повышение титра с отрицательных значений до 1:64, у 10 (30%) детей — снижение титра с 1:32 до отрицательных значений, у 6 (20%) детей — титр был отрицательным.

Пациенты со II стадией ИКБ лечились цефтриаксоном в дозе 70–100 мг/кг/сутки в течение 21 дня. Методом НРИФ (6 детей) через 1,5–2 месяца после проведенной терапии были выявлены прежние титры противоборрелиозных АТ у 34% пациентов, у 68% детей — снижение титра (с 1:256 до 1:128 и с 1:128 до 1:64). Методом ИФА (4 пациента) у 7 детей количество АТ

класса IgG осталось прежним, у 25% пациентов — снизилось до отрицательного значения.

Дети с III стадией ИКБ получили лечение цефтриаксоном в дозе 100 мг/кг/сутки в течение 28 дней. При определении у них титра противоборрелиозных АТ через 2-3 месяца в НРИФ (2 пациента) у половины детей титр противоборрелиозных АТ остался прежним, либо снизился с 1:128 до 1:256. ИФА проводился 1 пациенту — количество АТ класса IgG было прежним.

Выводы.

1. I стадия КБ проявляется чаще всего (85,2% пациентов) в виде специфической кольцевидной эритемы, что упрощает клиническую диагностику ИКБ.

2. У трети пациентов в I стадии и у всех пациентов во II и III стадии ИКБ в клинике превалирует общеинфекционный синдром, субфебрильная лихорадка, лимфаденопатия, что не является специфическим признаком этой патологии и требует обязательного обследования пациентов с этими симптомами на ИКБ.

3. Для III стадии ИКБ в виде нейроборрелиоза характерны неспецифические клинические проявления в виде: длительной слабости, головных болей, плохо купирующихся анальгетиками, снижения концентрации и внимания, длительного субфебрилитета в течение 4–6 месяцев, что также должно настораживать педиатров.

4. Диагностическая ценность титра противоборрелиозных АТ значительно зависит от стадии заболевания: диагностические титры АТ в I стадии заболевания обнаруживаются лишь у половины пациентов через 28 и более дней от укуса клеща, что может затруднять диагностику ИКБ на ранних стадиях заболевания и ухудшать прогноз течения болезни. Наиболее чувствительным методом серодиагностики ИКБ, особенно в I стадии, является метод ИФА.

5. Назначение адекватной АБТ у детей с ИКБ в различные стадии заболевания приводит к клиническому выздоровлению.

6. После проведения АБТ I стадии ИКБ у 57% пациентов не обнаруживаются противоборрелиозные АТ класса IgM, у 53% пациентов — количество IgM остается прежним или снижается. У пациентов со II и III стадией ИКБ в течение 3 месяцев после лечения сохраняется прежним или снижается титр противоборрелиозных АТ.