

О. Н. Довнар-Запольская, Т. Б. Новикова

ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ПЕДИАТРА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Статья посвящена актуальной проблеме современной детской инфектологии – болезни Лайма. Рассмотрены трудности клинической и специфической диагностики Лайм-боррелиоза у детей, а также ответ на этиотропное лечение. Большинству пациентов диагноз Лайм-боррелиоза выставлялся в I стадии, для которой патогномичным симптомом является кольцевидная эритема. Титр противоборрелиозных антител значительно зависит от стадии заболевания. Наиболее чувствительным методом серодиагностики Лайм-боррелиоза, особенно в I стадии, является метод ИФА. Современная адекватная антибак-

□ Оригинальные научные публикации

териальная терапия Лайм-боррелиоза у детей приводит к полной элиминации возбудителя и клиническому выздоровлению.

Ключевые слова: Лайм-боррелиоз, дети, титр антител.

О. N. Dounar-Zapolskaya, Т. В. Novikova

LYME DISEASE IN CLINICAL PEDIATRIC PRACTICE TODAY

The article is devoted to an actual problem of modern children infectology – Lyme disease. Having reviewed the difficulties and specific clinical diagnosis of Lyme disease in children, as well as response to etiotropic treatment. Most patients are diagnosed borreliosis at grade I of the disease, for which the pathognomonic symptom is annular erythema. Titer of borreliosis antibodies depends on the stage of disease. The most efficient method of diagnostics of borreliosis is ELISA especially grade I. Modern adequate antibiotic therapy of Lyme borreliosis in children leads to a complete elimination of the pathogen and clinical cure.

Key words: Lyme borreliosis, children, titer of borreliosis antibodies.

Лайм-боррелиоз (иксодовый клещевой боррелиоз) – наиболее распространенное природно-очаговое заболевание в Европе, Северной Америке и северной Азии, передающееся при укусе клещей рода *Ixodes*. В России наиболее распространены клещи двух видов: *Ixodes perculcatus* и *Ixodes scapularis*, в Европе и Республике Беларусь – *Ixodes ricinus*, причем по данным эпидемиологической службы инфицированность клещей боррелиями в Центральной Европе составляет около 12%. Болезнь Лайма 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 [7–9].

Возбудителем заболевания являются спирохеты комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Генотипические особенности возбудителя находят четкое отражение в клинике Лайм-боррелиоза, что обуславливает ее полиморфизм. Клиническая картина инфекционного процесса характеризуется поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата и сердца, реже – глаз [2–4, 7]. В настоящее время обнаружено 16 генотипов боррелий данного вида, причем доказана патогенность для человека 5 генотипов: *B. afzelii* (поражает преимущественно кожу и сердце), *B. garinii* (поражает нервную систему), *B. burgdorferi sensu stricto* (поражает опорно-двигательный аппарат), а также редкие генотипы: *B. spielmanii*, *B. bavariensis*. В Европе болезнь Лайма вызывают *Borrelia afzelii* (до 80% случаев заболевания) и *Borrelia garinii* (до 15% случаев заболевания) [2–4, 8, 9].

Диагноз болезни Лаймана ранней стадии выставляется на основании типичного клинического проявления в виде кольцевидной эритемы, появляющейся после укуса клеща. Однако у 20–40% пациентов отсутствует данный симптом, а также сведения о клещевой инокуляции, что значительно затрудняет своевременную верификацию диагноза и способствует позднему назначению этиотропной терапии [6]. В стадии ранней и поздней диссеминации клиническая диагностика также затруднена из-за полиморфизма патологических проявлений основывается на данных серологических методов исследования [2, 5, 8, 9]. В клинической практике в Республике Беларусь и России количественным методом определения антиборрелиозных антител (АТ) являются непрямая реакция иммунофлуоресценции (НРИФ) и иммуноферментный анализ (ИФА). В иссле-

дованиях убедительно доказано, что, обладая теми же диагностическими возможностями, что и НРИФ, ИФА лучше ограничивает повышенный уровень противоборрелиозных АТ от пограничного, что является важным преимуществом при его использовании в клинической практике [2]. В то же время и в серологической диагностике Лайм-боррелиоза также существуют множество нерешенных 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 [2].

В настоящее время «золотым» стандартом диагностики Лайм-боррелиоза во всем мире является серодиагностика, включающая 2 этапа: 1 этап – иммуноферментный анализ (ИФА), 2 этап – иммуноблот с определением АТ к конкретным антигенам боррелий [2, 5]. При проведении иммуноблота диагностическим является обнаружение по меньшей мере 3 специфических белков для IgM или 5 специфических белков для IgG [8, 9]. Диагностика болезни Лайма методом ПЦР не рекомендуется из-за неприемлемо низкой чувствительности, особенно в ликворе [2, 8, 9].

Прогноз для всех стадий Лайм-боррелиоза различен в зависимости от своевременности назначения адекватной антибактериальной терапии (АБТ), но и она не всегда эффективна. В литературе описаны случаи неэффективности АБТ вследствие следующих причин: неадекватная АБТ или несоблюдение длительности этиотропного лечения; несоблюдение комплаенса; боррелии поражают орган с недостаточной гемоперфузией; боррелия к началу АБТ не находится в фазе деления; имеет место реинфекция другим генотипом боррелий; диагноз Лайм-боррелиоза был ошибочным. Вместе с этим назначение АБТ пациентам с хроническими симптомами заболевания не показало эффективности в рандомизированных контролируемых исследованиях [8, 9].

Актуальность. Несмотря на большое количество научных исследований, посвященных Лайм-боррелиозу, остается много вопросов в изучении данной патологии. Трудности ранней диагностики, поздно начатое этиотропное лечение, и отсутствие профилактики приводят в будущем к длительному течению инфекционного процесса и инва-

лидизации не только взрослого, но и детского населения (по данным ряда авторов не менее 10% заболевших среди детского населения) [2–4, 7]. В настоящее время имеет место глобальное распространение этого заболевания и его неуклонный рост. С момента официальной регистрации Лайм-боррелиоза в 1991 году число инфицированных ежегодно увеличивается на 3–4% во всем мире [2–4]. Показатель общей заболеваемости Лайм-боррелиозом в Республике Беларусь на 2014 год составил 1220 случаев за год (1030 случаев в 2013 г.), среди детей – 90 случаев (84 случая в 2013 г., 80 случаев 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.) [1, 4].

Цель исследования. Охарактеризовать клинические особенности течения и специфический иммунный ответ у детей с болезнью Лайма, а также оценить эффективность профилактики и антибактериальной терапии Лайм-боррелиоза у детей.

Задачи исследования:

1. Установить клинические особенности течения Лайм-боррелиоза у детей.

2. Оценить динамику специфических антител у детей с Лайм-боррелиозом в различные стадии заболевания, а также после АБТ.

3. Провести анализ эффективности профилактики и антибактериального лечения детей с Лайм-боррелиозом.

Материалы и методы. В исследование были включены 74 ребенка с Лайм-боррелиозом 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» (УЗ «ГДИКБ») г. Минска с 2012 по 2014 гг. Диагноз болезни Лайма выставлялся на основании данных эпидемиологического анамнеза (укус клеща), клинической картины и данных серологической 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 Lyme IgM (LYM) – VIDAS Lyme IgG (LYG). ПЦР-диагностика и иммуноблот пациентам не проводились. Терапия пациентов с Лайм-боррелиозом проводилась согласно клиническому протоколу диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями в Республике Беларусь. Полученные в ходе исследования эпидемиологические, клинические, лабораторные и инструментальные данные обрабатывались методами статистического анализа (Statsoft Statistika 6.0).

Результаты и обсуждение. Укус клеща был установлен у 47 (63,5%) пациентов, причем наиболее частыми 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% пациентов соответственно).

У 61 (82,4%) ребенка Лайм-боррелиоз 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 ви-

де 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. Общеприобретенный 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 артралгии – у всех детей, головная боль – у 75% детей, слабость и недомогание у 54% пациентов.

Серодиагностика методом НРИФ была проведена 24 пациентам с I стадией Лайм-боррелиоза. 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 клеща 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 в стадии ранней диссеминации (II стадия заболевания). 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 пациента 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. ПЦР и серодиагностика ликвора пациентам с нейроборрелиозом не проводилась. У 3 пациентов во II стадии был выявлен только моно артрит коленного сустава, у 1 пациента с артритом диагностировано поражение сердечнососудистой 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%) Лайм-боррелиоз 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

□ Оригинальные научные публикации

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 УЗ «ГДИКБ» 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 непостоянный 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 Лайм-боррелиоза легкой степени тяжести.

Лечение пациентов с I стадией Лайм-боррелиоза проводилось амоксициллином или доксициклином, а также азитромицином (при наличии аллергии на бета-лактамы антибиотики 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 нулевого значения. В НРИФ (30 пациентов) у 5(17%) детей титр противоборрелиозных АТ остался прежним, у 10 (33%) пациентов отмечалось повышение титра 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 Лайм-боррелиоза получили лечение цефтриаксоном в дозе 70–100 мг/кг/сутки в течение 21 дня. Методом НРИФ (6 детей) через 1,5–2 месяца после проведенной терапии у пациентов были выявлены прежние титры противоборрелиозных АТ (у 32% пациентов), у 68% детей отмечалось снижение титра АТ (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 нулевого значения.

Детям с III стадией Лайм-боррелиоза был назначен цефтриаксон в дозе 100 мг/кг/сутки в течение 28 дней внутривенно. 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 Лайм-боррелиоза проявляется чаще всего (82,4% пациентов) в виде специфической кольцевидной эритемы, что упрощает клиническую диагностику заболевания.

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

3. Для III стадии Лайм-боррелиоза в виде нейроборрелиоза характерны неспецифические клинические проявления в виде: длительной слабости, головных болей, плохо купирующихся анальгетиками, снижения концент-

рации и внимания, длительного непостоянного субфебрилитета в течение 4–6 месяцев, что также должно настораживать педиатров в плане данного заболевания.

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 болезни Лайма на ранних стадиях заболевания и ухудшать прогноз течения болезни. Наиболее чувствительным методом серодиагностики Лайм-боррелиоза, особенно в I стадии, является метод ИФА.

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

6. Профилактика Лайм-боррелиоза неэффективна при несоблюдении длительности приема АБТ и приводит к развитию заболевания.

7. После проведения антибактериальной терапии I стадии Лайм-боррелиоза у 57% пациентов не обнаруживаются противоборрелиозные АТ класса IgM, у 43% пациентов – количество IgM остается прежним или снижается. У пациентов со II и III стадией Лайм-боррелиоза в течение 3 месяцев после лечения сохраняется прежним или снижается титр противоборрелиозных АТ.

Литература

1. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Республике Беларусь в 2013 году» [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.rcheph.by/news/gosudarstvennyy-doklad-o-sanitarno-epidemiologicheskoy-obstanovke-v-respublike-belarus-v-2013-godu.html>. (дата обращения: 15.01.2015).

2. Конева, О. А. Методы определения и клиническое значение антиборрелиозных антител при ревматических проявлениях болезни Лайма: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.39 / О. А. Конева; Государственное учреждение «Институт ревматологии РАМН». – М., 2003. – 219 с.: ил.

3. Лужинская, Е. Н. Проблемы лайм-боррелиоза в практике педиатра / Е. Н. Лужинская, А. В. Макачук, О. Н. Довнар-Запольская // Молодой ученый. – 2013. – № 11. – С. 214–216.

4. Новикова, Т. Б. Трудности клинической и серологической диагностики клещевого боррелиоза у детей на современном этапе / Т. Б. Новикова, О. Н. Довнар-Запольская // Материалы VI Международной молодежной научно-практической конференции. Минск, 25–27 марта 2015 г. – Минск, 2015. – С. 75–78.

5. Клинический протокол диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организациях здравоохранения Республики Беларусь: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 24.08.2012 г. № 961. – Минск, 2012. – 138 с.

6. Симакова, А. И.. Особенности иммунного ответа у больных эритемной формой иксодовых клещевых боррелиозов / А. И. Симакова // Бюллетень ВСНЦСО РАМН. – 2005. – № 4 (42). – С. 22–26.

7. Centers for Disease Control and Prevention. Two-step Laboratory Testing Process. CDC. Available at <http://www.cdc.gov/lyme/diagnostesting/LabTest/TwoStep/index.html>. Accessed January 21, 2015.

8. Feder, H. M. Jr. Lyme disease in children. *Infect Dis Clin North Am.* 2008; 22 (2): 315–26, VII (ISSN: 0891–5520).

9. Stanek, G, Strle F. Lyme disease: European perspective. *Infect Dis Clin North Am.* 2008; 22 (2): 327–39, VII (ISSN: 0891–5520).

Поступила 7.05.2015 г.