



З.І. ЗАВОДНОВА

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Нейробореліоз: сучасний підхід до діагностики та лікування

Лекцію присвячено інфекційному захворюванню людини — нейробореліозу, або хворобі Лайма. Актуальність теми зумовлена значною поширеністю захворювання як в Європі, так і в Україні. Нейробореліоз — поліорганне інфекційне захворювання, збудником якого переважно є *Borrelia burgdorferi*, яка потрапляє до організму людини внаслідок укусу кліща. Борелії персистують у клітинах тривалий час, спричиняючи первинний афект у вигляді мігрувальної еритеми, а згодом на пізніх стадіях — ураження центральної нервової системи (ЦНС). У патологічний процес можуть також залучатися шкіра, опорно-руховий апарат, серцево-судинна система і печінка. Захворюваність на нейробореліоз має сезонний характер: перші пацієнти після укусу кліща з'являються у березні, останні — іноді навіть у жовтні.

Збудник нейробореліозу поширюється лімфогенним, гематогенним і периневральним шляхами та уражає ЦНС. Це спричиняє каскадну систему реакцій з апоптозом дефектних нейронів. Продукти розпаду нейротканини, які імунна система не розпізнає, стають нейроспецифічними антигенами, що запускають аутоімунні механізми патогенезу нейробореліозу. Різноманітність клінічних виявів захворювання ускладнює своєчасну діагностику і, як наслідок, лікування. На першій стадії захворювання розвивається бореліозний менінгіт із помірною ригідністю м'язів потилиці без змін у спинномозковій рідині. Через кілька тижнів після початку захворювання (друга стадія) з'являються симптоми енцефаломієліту, що робить його схожим на розсіяний склероз, тим більше що еритема (якщо вона була) до цього часу зникає. Для пізнього хронічного нейробореліозу характерне прогресування енцефаломієліту та поліневропатії. На цій стадії можуть також спостерігатися порушення у вигляді розладів мови, пам'яті, сну тощо. Стадіювання захворювання є умовним. Тому лікар має за наявності у пацієнта клінічної картини поліневропатії, енцефаломієліту, ураження черепних нервів, особливо двобічного ураження VII пари, провести обстеження для заперечення нейробореліозу. Стадії хвороби можуть накладатися одна на одну або перебігати одночасно, усі симптоми зазвичай не виявляються.

Наведено схеми лікування нейробореліозу на різних стадіях, а також рекомендації щодо профілактичних заходів. Індивідуальна профілактика полягає у щільному закритті відкритих ділянок шкіри під час перебування в лісі, парку, використанні репелентів, ретельному огляді всіх шкірних покривів і одягу після прогулянки. У разі виявлення кліща необхідно звернутися до медичного закладу для його правильного видалення та дослідження.

Ключові слова: нейробореліоз, хвороба Лайма, діагностика, стадії захворювання, лікування, профілактика.

Серед інфекційних захворювань, які переносять кліщі, найпоширенішою є хвороба Лайма (ХЛ), або кліщовий системний бореліоз. Назва захворювання походить від назви міста в США Old Lyme, де в середині 1970-х було описано кілька випадків виникнення артритів після укусу кліща. Лікарі звернули увагу на первинні шкірні вияви у вигляді характерної кільцеподібної еритеми, після якої

могли з'явитися ознаки ураження нервової системи та кардіальні розлади [9].

Збудниками ХЛ є декілька видів патогенних для людини борелій — *Borrelia burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*. Переносять борелії іксодові кліщі. Життєвий цикл кліщів триває в середньому три роки.

Збудника захворювання відкрив американський мікробіолог W. Burgdorfer. Це була спірохета роду *Borrelia* — грамнегативний анаеробний мікроорганізм. Пізніше описано інші види патогенних для людини борелій. Природні носії борелій у довкіллі —

дикі тварини (гризуни, птиці, олені, зайці), а також деякі свійські тварини (кози, вівці, корови) [2, 3, 8].

Людина заражається у природних вогнищах ХЛ, розташованих переважно в лісних ландшафтах помірного кліматичного поясу. ХЛ трапляється в Європі, Азії, Америці. В Україні перші відомості про це захворювання з'явилися у 1990-х, офіційна статистика захворюваності ведеться з 2004 р.

Інфекція передається трансмісивним шляхом при укусі кліща або у разі потрапляння фекалій кліща на шкіру з наступним їх втиранням. Можливе також зараження аліментарним шляхом при вживанні сирого козячого молока від зараженої тварини.

Перші пацієнти з укусами кліщів з'являються навесні, пік захворюваності припадає на травень — червень.

В останні десятиліття у зв'язку з поширенням садівництва, городництва і туризму спостерігається зростання захворюваності на бореліоз. Укуси кліщів можливі також і в межах міста — у парках, скверах, на кладовищах. Після укусу кліща ризик захворіти на бореліоз значно вище, ніж ризик захворіти на кліщовий енцефаліт.

Інтерес до цього захворювання зумовлений різноманітністю клінічних виявів, які на різних стадіях захворювання спричинені сукупністю імунопатологічних реакцій, наявністю в тканинах збудника та його антигенів. У місці укусу кліща виникає первинний афект — папула, або кліщова еритема [4]. Потім борелії гематогенно заносяться в різні органи та тканини, спричиняючи периваскулярні інфільтрати з лімфоцитів, макрофагів, плазмочитів. Вони здатні довго персистувати в тканинах, провокуючи розвиток імунопатологічних процесів. Вже на ранніх стадіях хвороби продукуються специфічні антитіла, титр яких наростає в динаміці захворювання. Імунна відповідь найбільше виражена в пізні терміни хвороби та при ураженні суглобів. Пацієнти з виявами нейробореліозу та хронічних артритів здебільшого належать до осіб з генотипом HLA-DR2 та HLA-DR4. Захворювання виявляється кардіальними синдромами та неврологічною тріадою: асептичний менінгіт (однобічний, інколи — двобічний), периферичний параліч лицьового нерва, різноманітні ураження периферичної нервової системи [3, 5].

Ураження ЦНС у пацієнтів із ХЛ зумовлює важливе наукове та практичне значення вивчення механізмів розвитку і клініки цього захворювання.

Перебіг хвороби має три стадії:

- локальна інфекція;
- гематогенна дисемінація;
- органні ураження (шкіри, м'язів, нервової системи, серцево-судинної системи, суглобів).

Така класифікація дещо умовна, бо еритему, яка мігрує, спостерігають не в усіх хворих після укусу інфікованого кліща, або пацієнт не помічає еритеми. Інколи можна спостерігати форми без клінічних виявів ураження ЦНС, тобто немає гострої фази хвороби [5].

Клінічні вияви

У клінічному перебігу ХЛ виділяють три стадії. Інкубаційний період триває від 2 до 30 днів, у середньому — 14 днів.

Перша стадія триває до 2 тиж і характеризується ознаками інфекційного захворювання. Наявні загальноінфекційний та загальномоозковий синдроми: запаморочення, сонливість, головний біль, нудота, підвищення температури тіла до 40 °С. З'являються раптова загальна слабкість, швидка стомлюваність, біль у м'язах і суглобах. Еритема у місці укусу кліща — основна клінічна ознака ХЛ. Спочатку це округла червона пляма, яка протягом декількох тижнів збільшується в діаметрі до 15—20 см, а центральна її частина регресує, світлішає, що надає їй характерної кільцеподібної форми. Інколи з'являються «дочірні» еритеми на інших ділянках шкіри. Ці еритеми меншого розміру, без слідів укусу кліща. Захворювання може перебігати без появи еритеми, але із загальноінфекційним синдромом. У таких випадках підтвердження діагнозу ґрунтується на лабораторній діагностиці (в сироватці крові та спинномозковій рідині (СМР) часто виявляють підвищення вмісту специфічних антитіл класу IgG та IgM до *Borrelia burgdorferi*) та появі помірної ригідності потиличних м'язів без змін у складі СМР. На цій стадії іноді може виникнути лімфоцитарна лімфома шкіри.

Друга стадія захворювання характеризується появою неврологічної симптоматики через 2—4 тиж від початку захворювання, інколи — через декілька місяців. Серозний менінгіт — основний клінічний вияв другої стадії захворювання. Спостерігають також появу симптомів ураження серцево-судинної системи у вигляді міокардиту, перикардиту, порушень ритму серцевої діяльності. Ураження шкіри на цій стадії не виражені. Серозний менінгіт супроводжується лихоманкою, головним болем, нудотою, блюванням, світлобоязню та дуже помірною ригідністю потиличних м'язів. У СМР — помірний лімфоцитарний плеоцитоз, рівень глюкози у нормі, білок — 0,66—0,99 г/л. Дослідження СМР проводять в один день з аналізом сироватки крові. У разі ХЛ концентрація антитіл у СМР у 4 рази більша, ніж у сироватці крові. Типовим розладом з боку нервової системи на 2-й стадії захворювання є синдром Баннварта: серозний менінгіт, ураження корінців спінальних нервів у шийно-грудному відділі спинного мозку із сильним корінцевим болем та залучення у процес черепних нервів (найчастіше лицьового нерва, інколи — з обох боків, рідше — окоорухового, відвідного, слухового, трійчастого, зорового). Є повідомлення в зарубіжній літературі про синдром Гійєна — Барре, котрий виникає як вияв нейробореліозу.

Менінгорадикуліт може виявлятися інтенсивним болем у місці укусу кліща або спині, який через кілька днів, інколи — тижнів, прогресує появою асиметричних парезів верхніх або нижніх кінцівок

зі зниженими рефlekсами та розладами чутливості. Можливе також ураження сплетінь із розвитком плечової або попереково-крижової плексопатії.

Інколи на цій стадії розвивається гострий або підгострий поперековий мієліт, який виявляється пара- або тетрапарезом, порушеннями функції тазових органів. Під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявляється мультифокальне ураження білої речовини спинного мозку. Вияви з боку нервової системи супроводжуються ураженням великих суглобів (ліктьового, гомілкового, кульшового). У разі ураження периферичної нервової системи може розвинути синдром зап'ясткового каналу [6].

Третя стадія, або пізній хронічний бореліоз, характеризується мультифокальним ураженням нервової системи, яке може виникнути через декілька місяців або 1—2 роки після інфікування, а симптоматика зберігається понад 6 міс.

Борелії персистують усередині клітин тривалий час, спричиняючи активізацію автоімунних процесів в організмі. Ураження головного мозку виявляється у вигляді гострого чи підгострого енцефаліту: виникають сонливість, зниження пам'яті та уваги, парціальні або генералізовані епілептичні напади, атаксія в разі ураження мозочка, хорея при ураженні екстрапірамідної системи.

Трапляються випадки прогресуючого енцефаломієліту. У таких хворих немає еритеми, яка мігрує, або вона не розпізнана. Це призводить до несвоєчасної діагностики. Тоді енцефаломієліт за клінічними виявами подібний до розсіяного склерозу: на МРТ головного мозку — багаточисленні ураження. У разі диференційної діагностики цих захворювань треба враховувати, що розсіяний склероз не має розладів з боку периферичної нервової системи, майже у 80% хворих спостерігають зміни очного дна, симптоми ураження мозочка, вогнища демієлінізації в білій речовині спинного мозку під час МРТ.

У разі виникнення енцефалопатії можливі афективні та когнітивні розлади (пам'яті, уваги, швидка стомлюваність, розлади сну, мови). Рідко виявляють розлад екстрапірамідної системи у вигляді синдрому паркінсонізму. Протягом усієї стадії зберігаються загальна слабкість, біль у кістках, суглобах і м'язах, який мігрує. Хронічна стадія перебігає з чергуванням ремісій та рецидивів, інколи має рецидивний характер. Частим синдромом є остеопороз, втрата хряща великих суглобів (колінного, ліктьового, кульшового). На шкірі можна побачити доброякісну лімфоцитому [1, 4].

Діагностика

За підозри на укуси кліща та кільцеву еритему, яка мігрує, діагноз встановлюють за клінічними ознаками, навіть за відсутності лабораторного підтвердження. Зазвичай діагноз підтверджують серологічними методами: виявлення в сироватці крові або СМР антитіл до спірохети. Антитіла до *Borrelia burgdorferi* класу IgM виявляють через

3—4 тиж після інфікування. Вони циркулюють у крові 4—6 міс. Позитивний результат серологічного дослідження без наявності клінічних симптомів, типових для Лайм-бореліозу, не має діагностичного значення. Негативний результат серологічних тестів за наявності клінічної картини захворювання на ранній стадії потребує повторної перевірки через 2—4 тиж. Специфічні IgG виявляють через 6—8 тиж (зберігаються протягом багатьох років навіть у пролікованих хворих). Ці антитіла наявні у СМР як на ранній, так і на пізній стадіях за умови виникнення асептичного менінгіту.

Інформативнішим є метод імуноферментного аналізу для виявлення антитіл до *Borrelia burgdorferi*, який має 95% точність. Ця методика дослідження може дати 5% хибних результатів через перехресні імунологічні реакції з антигенами інших спірохет (сифіліс, зворотний тиф) або бактерій та вірусів (інфекційний моноклеоз, гепатит В, бактеріальний ендокардит, системний червоний вовчак). Також сумнівний результат можна отримати у 5—15% здорових осіб з епідемічної зони. У сумнівних випадках для підтвердження результатів імуноферментного аналізу використовують імуноблот [10]. Застосовують також серологічне дослідження крові в непрямій реакції імунофлуоресценції з антигеном борелій. Позитивною реакцією вважають збільшення титру антитіл удвічі через 3 тиж від початку захворювання. Використовують методики діагностики бореліозу — вестернблот та полімеразну ланцюгову реакцію. Аналізи хворі здають натще до 11 год через 8—12 год голодування (виключається жирна їжа).

Імунітет проти борелій не є стійким. Люди, які перехворіли, можуть заразитися повторно через кілька років [6, 7, 10].

Лікування

Пацієнти із середньою і тяжкою формами ХЛ потребують стаціонарного лікування на всіх стадіях захворювання.

На першій стадії протягом 14—21 доби застосовують антибіотики, які проникають крізь гематоенцефалічний бар'єр (доксидиклін у дозі 100 мг двічі на добу, амоксицилін у дозі 500 мг тричі на добу, рідко — еритроміцин у дозі 500 мг/добу), на другій і третій стадіях — цефтриаксон внутрішньовенно в дозі 2 г один раз на добу, цефотаксим внутрішньовенно (клафоран) у дозі 2 г тричі на добу, у дітей — у дозі 150—200 мг/кг маси тіла на добу.

На всіх стадіях захворювання можна застосовувати пеніцилін у дозі 3—6 млн до 24 млн ОД внутрішньовенно 4—6 разів на добу. Курс становить 2—3 тиж на другій стадії та 4 тиж — на третій [5].

Нерідко на тлі прийому антибіотиків може спостерігатися загострення хвороби (реакція Яриша—Герксгеймера, описана у пацієнтів із сифілісом). Ці явища виникають за рахунок загибелі спірохет та потрапляння ендотоксинів у кров.

Вибір антибіотику і тривалість курсу лікування залежать від форми хвороби. Не рекомендовано призначати антибіотикотерапію, якщо немає клінічних симптомів, а специфічні антитіла виявлено. Також сумнівним щодо результатів лікування є призначення антибіотиків протягом багатьох місяців. Інколи симптоми хвороби можуть прогресувати, що потребує продовження лікування іншим антибіотиком. Щоб виявити прогресування, необхідно ретельно контролювати перебіг хвороби. У разі збереження наявних симптомів, які регресують протягом кількох тижнів, слід проводити тільки симптоматичне лікування. При пізньому нейробореліозі та хронічному артриті симптоми можуть зберігатися триваліший час, але це не означає, що протягом цього періоду пацієнт має приймати антибіотик. Можна застосовувати фізіотерапевтичні методи [11].

Прогноз

На першій та другій стадіях ХЛ прогноз сприятливий: за умови адекватного лікування менінгіт регресує швидко, корінцевий біль та парези зникають протягом кількох тижнів. Частота виліковування може досягати понад 90 %. Однак при тяжкому ураженні ЦНС можливі залишкові явища.

На третій стадії захворювання відновлення відбувається повільно — протягом декількох місяців. За відсутності ефекту лікування потрібно провести

Конфлікту інтересів немає.

нові дослідження СМР і при підтвердженні діагнозу призначити повторний, більш повний курс, лікування іншим антибіотиком протягом 4 тиж.

Однак навіть після успішного лікування хворих може турбувати швидка стомлюваність, біль у м'язах і суглобах, поганий сон, зниження пам'яті.

Диспансерне спостереження триває 2 роки, протягом яких кожен 3 міс проводять контрольні серологічні дослідження.

Профілактика

Після укусу інфікованого кліща обов'язково слід приймати доксициклін або амоксицилін у таблетках протягом 3—5 днів.

Профілактична вакцинація для запобігання бореліозу в нашій країні не набула поширення. У США застосовують дві англійські вакцини. Повного захисту вони не дають і застосовуються лише в ендемічних районах особам віком від 14 до 75 років. Протягом року вакцинують тричі: через місяць і рік після першої вакцинації. Особиста профілактика полягає в дотриманні заходів індивідуального захисту від нападу кліщів. Прогноз для життя сприятливий, але при ураженні нервової системи та суглобів можлива інвалідизація.

Ураження нервової системи при бореліозі — актуальна проблема, яка потребує вдосконалення методів ранньої діагностики, лікування і профілактики.

Література

1. Гусев Е. И., Бурд Г. С., Никифоров А. С. Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. — М., 1999. — С. 570—571.
2. Задорожна В. І. та ін. Лайм-бореліоз — особливо небезпечна інфекція. Загрози та ризики // Ветеринарна медицина. — 2017. — Вип. 103. — С. 30—32.
3. Копча В. С., Кородюк В. І. та ін. Перипетії діагностики нейробореліозу // Інфекційні хвороби. — 2018. — № 1. — С. 63—67.
4. Левин О. С., Штульман Д. Р. Неврология. — М.: МЕДпресс, 2014. — С. 899—903.
5. Пітик М. І. Кліщовий бореліоз (хвороба Лайма) у дітей: особливості ураження нервової системи, діагностика, лікування та профілактика // Здоров'я України. — 2017. — № 2. — С. 37—38.
6. Garkowski A. et al. Cerebrovascular manifestation of Lyme neuroborreliosis: A systematic review of published cases // Front. Neurol. — 2017. — Vol. 8. — P. 146.
7. Elliott D. G., Eppes S. C., Klein J. D. Teratogen update: Lyme disease // Teratology. — 2001. — Vol. 64. — P. 276—281.
8. Jonathan A., Edlow M. D. Bull's eye: unraveling the medical mystery of Lyme disease. — Yale University Press, 2003.
9. Practice Guidelines for the Treatment of Lyme Diseases. Infectious Diseases Society of America // J. Clin. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 43 — P. 1089—1134.
10. Tietz S. Clinical guide to laboratory tests. — 4-th ed. — W. B. Saunders Company, 2006. — 1798 p.
11. Treatment of Lyme diseases // The Medical Letter. — 2005. — Vol. 47. — P. 1209.

З. І. ЗАВОДНОВА

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

Нейроборрелиоз: современный подход к диагностике и лечению

Лекция посвящена инфекционному заболеванию человека — нейроборрелиозу, или болезни Лайма. Актуальность темы обусловлена широкой распространенностью заболевания как в Европе, так и в Украине. Нейроборрелиоз — это полиорганное инфекционное заболевание, основным возбудителем которого является *Borrelia burgdorferi*, попадающая в организм человека при укусе клеща. Боррелии длительно персистируют

в клетках, вызывая первичный аффект в виде мигрирующей эритемы, а затем на поздних стадиях — поражения центральной нервной системы (ЦНС). В патологический процесс также могут быть вовлечены кожа, опорно-двигательный аппарат, сердечно-сосудистая система и печень. Заболеваемость нейроборрелиозом имеет сезонный характер: первые пациенты после укуса клеща появляются в марте, последние — иногда даже в октябре.

Возбудитель нейроборрелиоза распространяется лимфогенным, гематогенным и периневральным путями и в первую очередь вызывает поражения ЦНС. Это влечет за собой каскадную систему реакций с апоптозом дефектных нейронов. Продукты распада нейроткани, не распознаваемые иммунной системой, становятся нейроспецифическими антигенами, запускающими аутоиммунные механизмы патогенеза нейроборрелиоза. Многообразие клинических проявлений заболевания затрудняет своевременную диагностику и, как следствие, лечение. На первой стадии заболевания развивается боррелиозный менингит с умеренно выраженной ригидностью мышц затылка без изменений в спинномозговой жидкости. Через несколько недель после начала заболевания (вторая стадия) появляются симптомы энцефаломиелита, что делает его похожим на рассеянный склероз, тем более что эритема (если таковая была) к этому времени исчезает. Для позднего хронического нейроборрелиоза характерно прогрессирование энцефаломиелита и полиневропатии. На этой стадии могут также проявиться нарушения в виде расстройств речи, памяти, сна и др. Стадирование заболевания является условным. Поэтому врач при появлении у пациента клинической картины полиневропатии, энцефаломиелита, поражения черепных нервов, особенно двустороннего поражения VII пары, должен провести обследование для исключения нейроборрелиоза. Стадии болезни могут накладываться одна на другую или протекать одновременно, все симптомы обычно не проявляются.

В лекции приведены схемы лечения нейроборрелиоза на разных стадиях и рекомендации по профилактическим мероприятиям. Индивидуальная профилактика заключается в плотном закрытии открытых участков кожи во время пребывания в лесу, парке, использовании репелентов, детальном осмотре всех кожных покровов и одежды после прогулки. При выявлении клеща необходимо обратиться в медицинское учреждение для его правильного извлечения и исследования.

Ключевые слова: нейроборрелиоз, болезнь Лайма, диагностика, стадии заболевания, лечение, профилактика.

Z. I. ZAVODNOVA

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Neuroborreliosis: modern methods of diagnostics and treatment

The lecture deals with human infectious disease — neuroborreliosis, or Lyme disease. The relevance of the topic is due to the wide spread of the disease both in Europe and in Ukraine. Neuroborreliosis is a poly-organic infectious disease caused by *Borrelia burgdorferi* penetrating into the human body when it is bitten by a tick. Once in the human body, it causes a primary affect in the form of erythema migrans, and then, depending on the stage of the disease, the central nervous system is damaged. This is a multiorgan infectious disease as, in addition to the nervous system, the skin, the musculoskeletal system, the cardiovascular system, the liver are involved in the process. The incidence of borreliosis is seasonal in nature — the first patients after a tick bite appear in March, the latter sometimes even in October.

The pathogen spreads via the lymphogenous, hematogenous and perineural pathways and primarily affects the central nervous system. This entails a cascade system of reactions with apoptosis of defective neurons. The breakdown products of neural tissues, unrecognized by the immune system, become neurospecific antigens that trigger autoimmune mechanisms in the pathogenesis of neuroborreliosis. The variety of clinical manifestations of the disease makes it difficult to diagnosis it timely and, as a consequence, delays treatment. In the first stage, borreliosis meningitis occurs with moderately severe muscle stiffness of the occiput without any change in the cerebrospinal fluid. A few weeks after the onset of the disease (second stage), symptoms of encephalomyelitis appear, which makes it look like multiple sclerosis, especially since the erythema, if it was, disappeared by this time. Progression of encephalomyelitis and polyneuropathy are typical for late chronic neuroborreliosis. There may be violations in the form of speech disorders, memory, sleep, etc. The division into stages is conditional, which requires the doctor to perform complete examination when a patient has a clinic of polyneuropathy, encephalomyelitis, lesion of cranial nerves, especially bilateral lesion of the seventh pair to exclude neuroborreliosis. Stages of the disease may overlap or appear at the same time, all symptoms do not usually appear.

The lecture analyzes the clinical features, stages, and pathogenetic mechanisms of the onset of a borreliosis course with central nervous system lesions at different stages of the disease. The treatment regimens for different stages of the disease are given, preventive measures are recommended. Individual prevention is reduced to tight closure of the skin during their stay in the forest, park, use of repellents, a detailed examination of all skin and clothing after returning from a walk. If a tick is detected, it is necessary to contact a medical institution for its correct extraction.

Key words: borreliosis, diagnosis, stages of the disease, treatment, prevention.