

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

УДК 616.98:579.834.114]-053.2

DOI 10.11603/1811-2471.2020.v.i1.11064

ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ У ДІТЕЙ

©С. О. Никитюк, С. І. Климнюк

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

РЕЗЮМЕ. В останні роки значна увага дослідників присвячена проблемам поширення захворюваності на Лайм-бореліоз і вчасної діагностики цього захворювання, зокрема у дітей. Така проблема особливо актуальна в нашій країні, оскільки за 10 років захворюваність на хворобу Лайма зросла в 27 разів.

Основна частина. На підставі ретельного і глибокого аналізу літератури в статті розглядаються проблеми діагностування хвороби Лайма, спричиненої збудниками, які потрапляють в організм унаслідок укусу інфікованих кліщів. У дітей і дорослих тривалий анамнез цих захворювань призводить до тяжких, часом незворотних наслідків. Вони можуть бути пов'язані з неадекватним і несвоєчасним встановленням діагнозу, що є серйозною проблемою, над вирішенням якої працюють учені багатьох країн світу.

Висновок. Хвороба Лайма – це ендемічне захворювання, що набуває характеру пандемії, тому що число хворих на Лайм-бореліоз зростає. Імунітет проти *Borrelia burgdorferi* не довільний, і у частини людей, що перенесли Лайм бореліоз (ЛБ), через деякий час можливе повторне зараження. Емпіричне лікування може знизити імунну відповідь, що призведе до помилково негативних результатів серологічних тестів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хвороба Лайма; серологічне дослідження; нейробореліоз; лікування, діти.

Хвороба Лайма (або системний кліщовий бореліоз, Лайм-бореліоз (ЛБ)). Більшість випадків хвороби Лайма трапляються внаслідок укусу інфікованих кліщів під час прогулянок, відпочинку та дозвілля. Тому діти, які живуть у лісистій місцевості або областях з підвищеною поширеністю бореліозу, заражених векторними кліщами, ризикують отримати хворобу Лайма [17, 19].

Хвороба Лайма – природно-осередкова трансмісивна хвороба, яку викликають *Borrelia burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. spielmani* і *B. miyamotoi* при укусі кліщів. У Європі трансмісія борелій відбувається за допомогою (*Ixodes ricinus*) і тайгових кліщів (*Ixodes persulcatus*), у США – чорноногого кліща *Ixodes scapularis*. Встановлено, що деякі борелії (*B. spielmanii*, *B. bissettii*, *B. valaisiana*) спричиняють захворювання людини, але лише три з них (*B. burgdorferi s.s.*, *B. garinii* and *B. afzelii*) широко визнані як збудники хвороб у людини [4–6, 8]. Борелії є грам-негативними рухливими облігатними внутрішньоклітинними паразитами [6].

Найнеблагополучніша ситуація з ЛБ склалася в Словенії, Швеції [8], країнах Прибалтики, Чехії, Фінляндії [49], Угорщині, Польщі [7]. У Фінляндії щороку у тисяч людей виникає первинна інфекція. Захворюваність становить від 20 до 1500 випадків на 100 000 осіб на рік [47], а за темпами поширення це захворювання посідає друге місце після ВІЛ-інфекції [8]. 18 генотипів були визнані в межах комплексу *B. burgdorferi s.l.* [15].

На думку G. Stanek та ін., крім *B. hermsii*, *B. parkeri*, *B. duttoni* і *B. miyamotoi*, *B. turicatae*, *B. oriacea* існує щонайменше 5 інших видів *Borrelia*, які викликають рецидивну лихоманку у людей [1].

В Україні за останні 10 років відмічено зростання захворюваності на хворобу Лайма в 27 ра-

зів [41]. Її частота в різних областях залежить від частоти виявлення кліщів, які переносять борелії (від 0 до 40 %), та способу життя населення. Хвороба може виникнути навіть приблизно при 1 укусі кліща з 50 [47]. Хвороба Лайма проявляється мігруючою кільцеподібною еритемою, лихоманкою, ураженням центральної та периферійної нервової системи, серця і великих суглобів [1].

Відомо, що хвороба тривалий час може перебігати безсимптомно, а згодом переходити у маніфестну форму з хронічним рецидивним або безперервно прогресуючим перебігом.

Збудник, що викликає хворобу Лайма, перебуває в травному тракті кліща, а тривалість його перебування на тілі людини після присмокування може визначати різну небезпеку інфікування і згодом розвиток захворювання різного ступеня тяжкості [48]. Спірохети поширюються в тканини, і впродовж 6 місяців у близько 25 % пацієнтів, які не лікуються, виникають ранні симптоми бореліозу шкіри, нервової системи або суглобів. Відомі географічні відмінності домінування збудників та проявів захворювання в окремих регіонах. В Європі трапляється офтальмічний та серцевий бореліоз [47].

Фактори патогенності борелій

Небезпечними для людини є три геноми, які спричиняють різний спектр клінічних уражень. *B. afzelii* частіше асоціюється з шкірними проявами інфекції, *B. garinii* – з неврологічними симптомами, а ураження, які викликані саме *B. burgdorferi sensu stricto* – з артритом [2]. Хронічний атрофічний акродерматит (acrodermatitis chronica atrophicans) викликається *B. afzelii* і, за даними літератури, зустрічається тільки в Європі [44].

Захворюваність на хворобу Лайма за 2018 рік склала 5419 випадків, що становило 12,8 випад-

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

ків на 100 тисяч населення, за 2019 рік – 4482 випадків (10,6 випадків на 100 тисяч населення), що, можливо, пов'язано з недостатньою увагою лікарів до цього захворювання (рис.1).

Збудники анаплазмозу людини

Хвороба Лайма часто поєднується з анаплазмозом. Родина *Anaplasmataceae* включає 4 роди – *Anaplasma*, *Ehrlichia*, *Neorickettsia*, *Wolbachia* (табл. 1).

Хвороба Лайма
Частота захворюваності на 100000 осіб в Україні

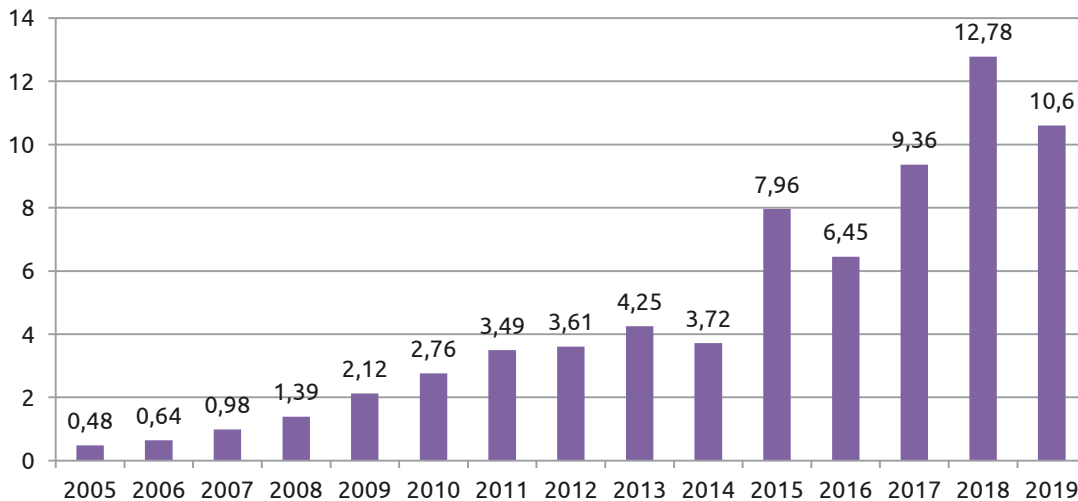


Рис. 1. Частота захворюваності на хворобу Лайма в Україні (за даними Центру громадського здоров'я України).

Таблиця 1. Класифікація основних родів та видів родини *Anaplasmataceae*

РОДИ			
<i>Ehrlichia</i>	<i>Anaplasma</i>	<i>Neorickettsia</i>	<i>Wolbachia</i>
1. <i>E. muris</i> 2. <i>E. chaffeensis</i> 3. <i>E. ewingii</i> 4. <i>E. canis</i> 5. <i>E. ruminantium</i> 6. <i>Schotti variant</i>	1. <i>A. marginale</i> 2. <i>A. platys</i> 3. <i>A. phagocytophila</i> 4. <i>A. bovis</i> 5. <i>A. centrale</i>	1. <i>N. helminthoeca</i> 2. <i>N. sennetsu</i> 3. <i>N. risticii</i> 4. <i>SF agent (Stellantchasma falcatus)</i> 5. <i>N. elokominica</i>	1. <i>W. pipientis</i>

В останній час через запровадження методів генетичного аналізу переглянута філогенетична позиція представників триби *Ehrlichieae*. Молекулярний філогенетичний аналіз 16S rRNA гена і оперона *groES* показав найтісніші зв'язки цих бактерій з родами *Rickettsia* та *Orientia* і можливість їх поділу на чотири роди. Протобактерії, що викликають ерліхіози людини, були рекласифіковані в три роди – *Ehrlichia*, *Anaplasma* і *Neorickettsia* замість одного роду *Ehrlichia* [57].

Недавно описаний патоген людини *E. ewingii* тісно пов'язаний з патогеном собак *E. canis*, який також, очевидно, може інфікувати людину, і без розвитку клінічної картини захворювання. *E. chaffeensis* і *E. ewingii* залишені в складі роду *Ehrlichia*. *E. ewingii* інфікує (уражає) переважно нейтрофіли і (як і *E. chaffeensis*) передається кліщами *Amblyomma americanum*, які розповсюджені в Північній Америці. Четвертий вид ерліхій (*Anaplasma phagocytophila*), що має медичне зна-

чення, також інфікує переважно нейтрофіли людини.

За даними Лабинської А. С., Костюкової М. М. [53], патогенез ГАЛ та МЕЛ у початковій стадії обумовлений процесом проникнення збудника через шкіру і реалізується з участю кліща-переносника. Збудник поширюється лімфогенно, а далі гомогенно по всьому організму. Зараження чутливих клітин-мішеней відбувається в 3 стадії – проникнення в клітину (ініціація фагоцитозу), розмноження в обмежених мембранами цитоплазматичних вакуолях (фагосомах), вихід з клітини. Інфекційний процес вивчений переважно при моноцитарному ерліхіозі людини і супроводжується ураженням макрофагів селезінки, печінки, лімфатичних вузлів, кісткового мозку та інших органів. Нерідко виникають вогнища некрозу, мультиорганні периваскулярні лімфоцитогістіоцитарні інфільтрати переважно мікроциркуляторного русла. В селезінці, печінці, лімфатичних вузлах, кістковому мозку розвива-

ються мегакаріоцитоз і гемофагоцитоз із формуванням мієлоїдної гіпоплазії. При тяжких формах ураження і порушенні проникності судин розвивається геморагічний синдром із крововиливами у внутрішні органи, шлунково-кишковими кровотечами, геморагічними висипаннями на шкірних покривах. Морфологічні зміни в судинній системі, кістковому мозку і внутрішніх органах супроводжуються лейкопенією і тромбоцитопенією, збільшеним рівнем печінкових трансаміназ.

Патогенез і патологічна анатомія гранулоцитарного анаплазмозу людини вивчені недостатньо. Нейтрофіли отримують інфекційний агент в місці присмоктування кліща або після дисемінації в кістковий мозок або інші тканини. Інфіковані нейтрофіли активуються для секреції хемокінів, які мобілізують клітини імунного запалення, такі як лімфоцити і макрофаги. Ці клітини в подальшому продукують такі протизапальні цитокини, як гамма-інтерферони, і збільшують запальний компонент реакції. Гамма-інтерферони необхідні для елімінації збудника і тісно асоційовані з гістопатологічними проявами. Часто виявляють невеликі агрегати лімфоцитів і макрофагів, що включають апоптичні і гемофагоцитуючі клітини й інші прояви активації мононуклеарних фагоцитів. Порушення виявляються лабораторними методами, характеризуються тромбоцитопенією, лейкопенією, підвищеним рівнем у крові.

Діти – найуразливіша вікова група, адже вони перебувають у періоді формування фізіологічної зрілості, тому хвороба Лайма – це мультисистемне захворювання, що часто їх уражає. Як зазначив G. Stanek (2012), особливості клінічних проявів хвороби Лайма в дітей іноді схожі на ті, що спостерігаються й у дорослих, хоча симптоми можуть тривати коротше, а результат може бути вираженішим [2]. Проте верифікація хвороби Лайма у дітей є набагато складнішою, оскільки деякі ознаки та симптоми цієї хвороби ототожнюються із подібними симптомами інших захворювань, які трапляються в педіатричній практиці [3].

Клінічні форми хвороби Лайма

Клінічна картина перебігу хвороби Лайма, яку часто називають «великим імітатором» [52, 55, 56], включає ранню локалізовану стадію, ранню дисеміновану стадію та пізню дисеміновану стадію. В ранньому періоді виділяють I стадію локальної інфекції, коли збудник після укусу кліща потрапляє в шкіру.

Рання локалізована стадія хвороби починається через 3–30 днів після укусу кліща. При цьому в місці укусу кліща розвивається локалізована еритематозна кругла макула або папула, відома як *erythema migrans* (EM). Вона розширюється від кількох днів до тижнів, іноді з центральним очищенням,

і має вигляд бичачого ока [8, 9]. Поперечний діаметр EM становить ≥ 5 см [9]. Захворювання, викликані *B. burgdorferi sensu stricto*, як правило, мають запальний характер [46] і частіше викликають поодинокі або множинні EM, артрит і кардит. Вважають, що EM є найпоширенішим клінічним проявом хвороби Лайма і може бути маніфестацією шкірної інфекції, яка викликана саме *B. burgdorferi*. [10] EM слід діагностувати і лікувати без попереднього виконання лабораторних аналізів. Така вимога діє у випадку множинних уражень. Розпізнавання EM і невідкладний початок протимікробного лікування є запорукою запобігання розвитку пізніх симптомів.

Клінічно у дітей з EM можуть проявлятися грипоподібні симптоми, що включають втому, головний біль, лімфаденопатію, артралгію, міалгію, субфебрильну температуру та озноб [9]. У цій ситуації клініцисту доводиться враховувати сезон та можливість проживання чи перебування хворого в ендемічному щодо хвороби Лайма регіоні.

За відсутності лікування на ранній локалізованій стадії починається рання дисемінована стадія, яка виникає внаслідок інвазії спірохет у різні органи та тканини, поширюється на інші ділянки тіла і у 50 % пацієнтів спричиняє пізні симптоми. Вони можуть виникнути через кілька тижнів, місяців чи навіть років після появи ME на шкірі. Відсутність висипу не обов'язково свідчить про відсутність дисемінованого захворювання [47].

Пізня дисемінована стадія (III стадія) визначається персистуванням збудника інфекції в будь-якому органі чи тканині. На відміну від II стадії, для неї характерне вибіркове ураження якогось одного органа чи системи. Стадія пізнього розповсюдження триває місяцями і роками після укусу кліща та розвивається у 60 % пацієнтів, які не отримували лікування [9].

У хворого можуть виникати періодичні напади артриту, а у 5 % осіб продовжують розвиватися хронічні неврологічні симптоми.

Іноді стадійність перебігу хвороби може не спостерігатися зовсім, а в деяких випадках хвороба обмежується тільки I стадією або зразу дебютує одним із пізніх синдромів.

У ранньому періоді доцільно виділяти еритемну і безеритемну форми захворювання. Висловлено припущення, що *B. miyamotoi* викликають безеритемні форми захворювання людини [10, 11]. Це важливо пам'ятати при діагностиці, адже в такому випадку клінічна картина захворювання має свої особливості, залежно від наявності чи відсутності еритеми в місці укусу кліща, що вказує на особливості взаємовідносин макро- і мікроорганізму.

На стадії дисемінації збудника виділяють провідні синдроми: лихоманковий, невритичний, мєнінгеальний, кардіальний, змішаний.

Інкубаційний період бореліозу коливається від 3 до 30 діб (частіше 7–10 діб), достовірність тривалості котрого залежить від точності встановлення факту укусу кліща.

Захворювання зазвичай починається підгостро, з появи болючості, свербіжу, набряку і почервоніння у місці укусу кліща. Хворі скаржаться на помірний головний біль, загальну слабкість, нездужання, нудоту, відчуття скутості і порушення чутливості в ділянці укусу комахи. У той же час з'являється характерна еритема шкіри (спостерігається в 70 % хворих). Температура тіла підвищується, частіше до 38 °С, іноді супроводжується ознобом. Період лихоманки триває 2–7 діб. Після зниження температури тіла деколи впродовж декількох діб відмічається субфебрильна температура.

Для першої стадії хвороби характерна поява мігруючої еритеми. Мігруюча еритема – основний клінічний прояв захворювання, – з'являється через 3–32 дні як червона пляма або папула на місці укусу кліща. Ділянка почервоніння навколо місця укусу розширюється, відмежовується від неураженої шкіри яскраво-червоною облямівкою. В центрі ураження інтенсивність змін виражена менше. Розміри еритеми можуть коливатися від 3 до 70 см, залежно від місця укусу, однак тяжкість перебігу захворювання не має зв'язку з її розмірами. В місці початкового ураження іноді спостерігається інтенсивна еритема, з'являється везикула, а потім і некроз (первинний афект). Інтенсивність забарвлення ураженої шкіри рівномірно поширюється на всьому протязі. В межах зовнішньої межі можуть з'являтися декілька червоних кілець, центральна частина яких з часом блідне. На місці, де була еритема, часто зберігаються посилені пігментація і лущення шкіри. У хворих, в яких не виникла ЕМ, можуть спостерігатися лише грипоподібні симптоми [14, 15].

Педіатру доводиться враховувати сезон року та ендемічну зону, в якій проживає або тимчасово перебуває хворий, щоб мати можливість клінічно запідозрити хворобу Лайма.

У деяких хворих маніфестація захворювання обмежується ураженням шкіри в місці укусу кліща та слабовираженою загальною симптоматикою. У 5–15 % хворих борелії можуть поширюватися на інші ділянки шкіри, що віддалені від місця укусу [49]. При цьому виникають вторинні еритеми поза первинним вогнищем.

Можлива поява й інших шкірних симптомів: висипання на обличчі, кропив'янка, перехідні точкові та дрібні кільцеподібні висипання, приєднується кон'юнктивіт. Еритему слід диференціювати з бешиховим запаленням, а при наявності первинного афекту і регіонарного лімфаденіту – з

проявами кліщового висипного тифу і туляремії [52].

Шкірні симптоми часто супроводжуються цефалгіями, ригідністю шийних м'язів, лихоманкою, ознобом, кашлем, мігруючими міалгіями й артралгіями, вираженою слабкістю і втомлюваністю. У дітей можуть спостерігатися генералізована лімфаденопатія, біль у горлі, сухий кашель, кон'юнктивіт, а у хлопчиків – набряк яєчок.

Перші симптоми захворювання зазвичай послаблюються і самостійно повністю минають протягом декількох днів (тижнів), часто навіть без лікування.

Як клінічні прояви дисемінованої форми хвороби у пацієнта можуть виникнути множинні вторинні ЕМ, артрит великих суглобів, неврологічне ураження [8] та ураження серця, які проявляються атріовентрикулярним блоком [14, 15]. Больовий синдром у суглобах часом буває нестерпним, не відповідає на дію нестероїдних протизапальних препаратів. Хворий шукає холодне місце, іноколи занурює у воду і тримає там кінцівку. Часом такі особи звертаються до невролога з корінцевим болем. Стадія пізнього поширення триває місяцями або роками після укусу кліща і виникає у 60 % пацієнтів, які не отримували лікування. У таких хворих можуть виникати періодичні напади артриту [11]. Бореліозний артрит і кардит частіше трапляються в США, тоді як неврологічні й пізні шкірні прояви частіше виявляють в Європі [38–40]. Діти частіше, ніж дорослі, мають лімфоцитоз (котрі виникають на вусі або соску) [8, 41, 42]. У 5 % продовжують розвиватися хронічні неврологічні симптоми. Нейробореліоз, на відміну від кліщового енцефаліту, має бактеріальне походження. Згідно з класифікацією EFNS [28], нейробореліоз поділяється на ранній і пізній. Ранній нейробореліоз є найпоширенішою клінічною формою дисемінованої інфекції, він виникає через 6 місяців після укусу, часто вже на стадії МЕ. Гострий нейробореліоз (НБ) може дебютувати руховими або сенсорними порушеннями, корінцевим больовим радикалярним синдромом, парестезіями. Це може імітувати симптоми стиснення корінців спинного нерва. Останній потребує диференціювання з симптомом компресії спінальних корінців (пухлини, вроджені вади). При ранньому нейробореліозі неврологічна симптоматика виникає до 6 місяців після укусу кліща, при пізньому – через понад 6 місяців. Вона включає прояви периферійних та центральних уражень нервової системи (міоклонос, атаксію, запаморочення, моно- та поліневрит черепно-мозкових нервів, поперечний мієліт [21]. Як зазначала Н. А. Пеньєвская (2009) [22], неврологічні симптоми, які характерні для ЛБ, можуть включати лімфоцитарний менінгіт з ураженням

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

черепномозкових нервів або полірадикулоневритом, невракситом чи енцефаломієлітом.

Неврологічні прояви нейробореліозу включають ураження n. facialis (VII), паралічі інших черепно-мозкових нервів, асептичний менінгіт і радикулоневропатію [20]. Менінгорадикулоневрит (синдром Баннварта) є другим за поширеністю пізнім проявом хвороби Лайма в Європі. Його клінічними особливостями є ураження черепно-мозкових нервів, корінцевий синдром, а також лімфоцитарний менінгіт із плеоцитозом та наявністю специфічних антитіл до *B. burgdorferi* в спинномозковій рідині. Параліч лицьового нерва був виявлений у 56 % хворих дітей, часто в поєднанні з неспецифічними симптомами (цефалгія, астеничний синдром, помірні міалгії) [37]. Коли у хворого наявні неспецифічні симптоми, без проявів паралічу, можлива затримка етіологічної діагностики патологічного стану дитини. Проведені спостереження свідчать [28], що нейробореліоз часто має тривалі неспецифічні симптоми, що сповільнює й утруднює діагностику. Часто проводять повторні тривалі стаціонарні обстеження та госпіталізації дітей молодше 6 років без діагностики етіологічного чинника. У хворих із неспецифічними симптомами діагностика утруднена, порівняно з тими, у кого був виявлений параліч обличчя.

Підсумовуючи вищенаведене слід зазначити, що критеріями діагностики НБ є наявність неврологічної симптоматики, інтратекральних імуноглобулінів до *B. burgdorferi*, плеоцитоз у цереброспинальній рідині. За наявності 2 із 3 перерахованих

вище ознак можливе підтвердження нейробореліозу [28].

Імунологічні аспекти

Борелії вперше зустрічають опір імунної системи макроорганізму, як тільки стикаються з ним у місці укусу кліща: відбувається лізис частини з них, обумовлений дією комплементу [53]. Бактеріальні ліпопротеїни активують макрофаги до вироблення прозапальних цитокінів. Крім того, функціонуючи як елемент вродженої імунної відповіді, макрофаги поглинають і вбивають спірохети. Гуморальна імунна відповідь на ліпідні поверхневі, джгутикові і цитоплазматичні антигени (протеїни) спірохет, очевидно, залежить від Т-клітин. Головні імунодомінантні протеїни – DbpA, VlsE, OspC, OspA, VmpA, P66, P58, P83/100 і флагеліну. Таким чином, і вроджені, і адаптивні форми імунітету мобілізуються на боротьбу з інфекцією. Багато інших мембранних ліпопротеїнів борелій імуногенні й викликають гуморальну імунну відповідь господаря. На різних стадіях розвитку інфекційного процесу він має свої особливості (табл. 2). У невеликій кількості IgM до флагеліну (41 кБ) і мембранного протеїну OspC борелій починають з'являтися в перші дні захворювання. Їх титри наростають протягом 4–6 тижнів, а у нелікованих хворих – трохи довше. У період генералізації інфекційного процесу з'являються IgG-антитіла проти ряду білків, наприклад, P39 і P58. На пізній стадії захворювання виникає широкий спектр антитіл до протеїнів борелій P83/100, P58, P43, P39, P30, P21 Osp17 P14.

Таблиця 2. Особливості гуморальної імунної відповіді на різних стадіях інфекційного процесу при кліщовому бореліозі

Стадія	Прояв гуморального імунітету
Локалізована інфекція	Спочатку (в перші дні після початку захворювання) з'являються – IgM; інфекція часто серонегативна, особливо при нетривалій хворобі
Дисемінація інфекції	Переважають виробляються IgM; при нейробореліозі продукуються антитіла в спинномозковій рідині
Персистентна інфекція	IgM, як правило, не буває, високий рівень IgG, особливо при артриті і акродерматитах; при хронічному нейробореліозі імуноглобуліни продукуються в спинномозковій рідині

Імунітет при кліщовому бореліозі нестерильний. Оскільки збудник здатний тривалий час персистувати в організмі людини, наявність антитіл при відсутності виражених клінічних ознак з великою ймовірністю свідчить про хронізацію інфекційного процесу. За даними скринінгових досліджень в різних областях Росії [10], до 10 % і більше жителів мають антитіла до борелій в достовірно високих титрах. В організмі хворого, мабуть, можуть з'являтися нові антигенні варіанти борелій, що сприяє хронізації інфекційного процесу. Після елімінації збудника антитіла до-

сить швидко (протягом декількох місяців) зникають. Це дозволяє припускати можливість повторних захворювань.

Протягом інфекційного процесу борелії продукують генетично детерміновані антигенні варіанти OspE-протеїнів, що сприяє їх ухиленню від імунітету господаря.

Разом з тим, відмічено, що при Лайм-артриті, навіть без специфічної терапії, початкове число пацієнтів, схильних до артритичних атак, щорічно зменшується на 10–20 %, а через 5 років атак артрити зазнає вже мало хто. Тому вважають, що в

кінцевому підсумку імунні механізми елімінують *B. burgdorferi s.s.* з суглоба. Однак в шкірному покриві *B. afzelii*, наприклад, може персистувати протягом десятиліть, і при цьому розвивається хронічний атрофічний акродерматит, що свідчить про неефективність локальної внутрішньошкірної імунної відповіді. При ІКБ виявлена залежність між характером ураження нервової системи, а також ймовірністю розвитку складно вилікованого антибіотиками артрити, і HLA-статусом людини.

Для розвитку різних форм нейробореліозу істотне значення має генетична схильність, що визначається специфічними алелями локусу DRB1 системи головного комплексу гістосумісності, а тривале запалення суглобів нерідко асоційоване з алелем HLA-DRB1*0401.

Серологічне тестування – єдиний метод діагностики хвороби Лайма [31, 32]. Специфічні антитіла до *Borrelia burgdorferi* починають визначатися через 2–4 тижні від моменту початку захворювання.

Спочатку виявляють імуноглобуліни класу М, а потім, через 1,5–3 місяці після інфікування, імуноглобуліни класу G. Отриманий негативний результат серологічних тестів на ранніх термінах після присмокування кліща не є остаточним підтвердженням відсутності інфікування, обов'язково потрібне повторне дослідження в динаміці через 2–4 тижні.

Європейські сироватки, як правило, є більш чутливими до блотів, отриманих із антигенів *B. garinii* або *B. afzelii*, зокрема, *B. garinii* 20047 і *B. afzelii* VS461. Північноамериканські сироватки, навпаки, були більш реактивними зі штамми *B. burgdorferi sensu stricto* [8]. Автори [9, 13] вказують, що ураження нервової системи частіше спостерігають в Європі, у більшості випадків їх спричиняє генотип *B. garinii*. 4 серотипу (за поверхневим білком OspA) притаманна виражена нейротропність, і саме він найчастіше спричиняє НБ [23]. А *B. afzelii* пов'язаний із дерматобореліозом [21, 22, 24]. Згідно з рекомендаціями Другої національної конференції із серологічної діагностики хвороби Лайма і Center for Diseases Control (CDC) (США) [14], результат визначення IgM-антитіл в імуноблоті слід вважати позитивним при виявленні двох із трьох смуг антигенів з молекулярною вагою: 25 kDa (OspC), 39 kDa (BmpA) і флагеліну – 41 kDa (Fla). Серед них, мабуть, основний, – це OspC p25, який при позитивній реакції дозволяє інтерпретувати результат як «гостру» інфекцію. Для реєстрації позитивного результату виявлення IgG антитіл в імуноблоті потрібно визначити не менше п'яти позитивних смуг із десяти з антигенами з такою молекулярною вагою: 18 kDa, 25 kDa

(OspC), 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa (BmpA), 41 kDa (Fla), 45 kDa, 58 kDa (HE GroEL), 66 kDa і 93 kDa. Однак ці рекомендації не зовсім підходять для України, оскільки це обумовлено антигенною гетерогенністю штамів і видів.

B. burgdorferi sensu lato. На сьогодні вважають, що деякі з антигенів борелій важливі для детекції специфічних IgG антитіл: Osp17, p21, p39, p41, p66, p83 / 100 (p93) з штамів *B. afzelii*; p14, p41, p93 із штамів *B. Garinii*; OspA, OspC, p93 із штамів *B. burgdorferi sensu stricto*. Найчастіше специфічні IgM антитіла в імуноблоті виявляють до антигенів p18, OspC, p39, p41 із штамів *B. afzelii*; p39, p41, p66, p83 із штамів *B. Garinii*; OspC, OspA із штамів *B. burgdorferi sensu stricto*. До труднощів інтерпретації результатів імуноблоту належить те, що спектр антитіл до різних антигенів може варіювати залежно від стадії інфекції [30, 31]. Для підтвердження позитивного результату аналіз із використанням імуноблоту слід повторити через 3–6 тижнів. На сьогодні імуноблот досить широко використовують для виявлення специфічних антитіл у лікворі [10].

Незважаючи на велику кількість отриманих даних слід наголосити, що спільні узгоджені критерії для діагностики нейробореліозу остаточно ще не розроблені. На думку деяких авторів [25, 26], інтратекальний індекс антитіл (AI) проти борелії є необхідним критерієм діагностики нейробореліозу в Європі [28]. Окрім того, що вони визначали діагностичну цінність (AI), була виявлена чутливість цього показника і у діапазоні від 86 % до 97 %. Діагностичні критерії Лайм-бореліозу від Європейської федерації неврологічних товариств (European federation of neurological Societies) у 2010 році включали 2 критерії з 3. Якщо третього критерію бракує, при повторенні тесту після 6 тижнів можливі позитивні результати.

Запропонований двоетапний підхід до діагностики нейробореліозу.

При тестуванні першого рівня визначають загальні IgM та IgG, а також їх співвідношення (IgM/IgG) або окремі IgM та IgG за допомогою імуноферментного аналізу. Якщо у пацієнта був забраний ліквор, рекомендовано визначити індекс антитіл ліквору до сироваткових антитіл.

Іноді можуть застосовувати імунофлуоресцентний тест і аналізи (IFA), вони включають імуноферментні аналізи, пов'язані з ферментами, флуоресцентні імунопроби та кількісні тести [14]. Вони діагностично чутливі, але мають лише близько 85 % специфічності (рис. 2). Антитіла класу IgM часто бувають хибно-позитивними, причому їх можна виявити протягом багатьох років після перенесеного бореліозу. Тому помилкові позитивні IFA щодо хвороби Лайма можуть виникати внаслідок

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

наявності перехресно-реактивних антитіл, які з'являються при інших захворюваннях, включаючи групу кліщової плямистої гарячки (риккетсіоз), сифіліс, анаплазмоз, бактеріальний ендокардит, лептоспіроз, інфекційний мононуклеоз, деякі аутоімунні захворювання, хвороби, які спричинені *Helicobacter pylori* та *Treponema denticola*. Згідно з літературними даними [13], при дисемінованих і хронічних стадіях захворювання специфічні антитіла до збудника хвороби Лайма виявляються

практично завжди, тобто в кожному дослідженні. Імуноглобуліни класу IgG від декількох місяців до декількох років циркулюють у крові і виявляються навіть після одужання, тому судити про проведене лікування тільки за якісною характеристикою наявності антитіл неправомерно.

Тестування другого рівня, а саме Вестерн-блот, дозволяє диференціювати хворобу Лайма від цих станів, оскільки має вищу діагностичну специфічність.

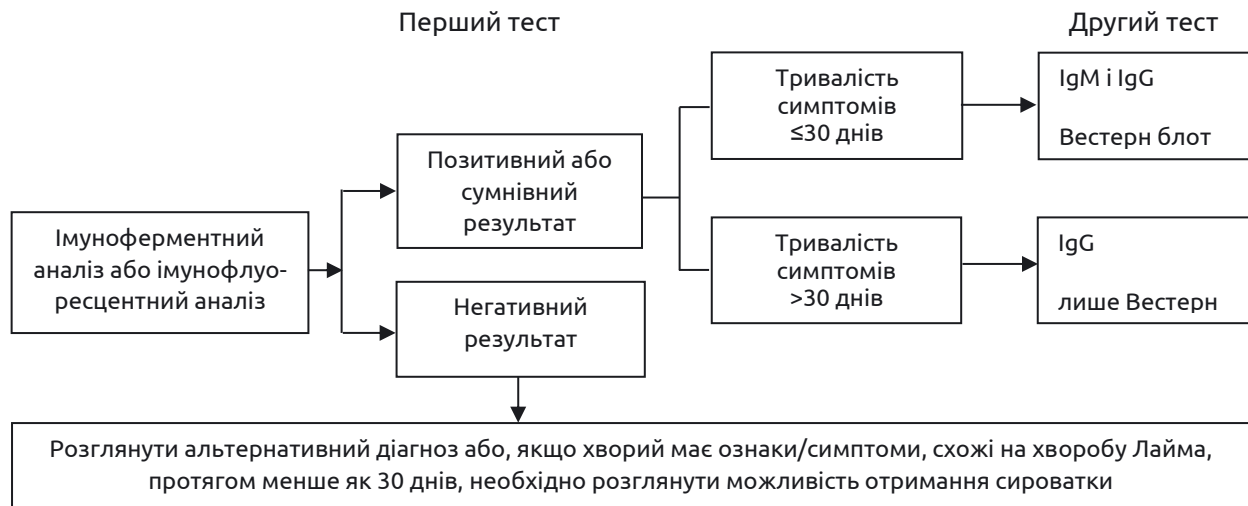


Рис. 2. Алгоритм лабораторного тестування для виявлення хвороби Лайма (Centers for Disease Control and Prevention (CDC)).

Центр з контролю та профілактики захворювань [14] пропонує вважати лабораторними критеріями діагнозу виділення *B. burgdorferi* з клінічних рідин або визначення IgM, IgG до *I. burgdorferi* у сироватці крові або спинномозковій рідині. Вони рекомендують двоступеневий підхід з використанням чутливого ІФА аналізу або імуофлуоресцентного аналізу з наступним підтвердженням у Вестерн-блот. Тому для підтвердження клінічного діагнозу використовували метод ІФА та Вестерн-блот [29–31]. Тестування в ІФА ELISA має високу чутливість, але низьку специфічність, і, отже, більш вірогідні помилкові висновки. Вестерн-блот, що має вищу специфічність, використовується для підтвердження позитивного тесту в ІФА. Якщо ІФА є негативним, подальше дослідження матеріалу у Вестерн-блоті не потрібне.

Синтез IgM є первинною імунною відповіддю на інфекцію. Титри IgM, а потім й IgG можуть залишатися підвищеними протягом багатьох років після успішного лікування. Спочатку виявляють імуноглобуліни класу М, а потім, через 1,5–3 місяці після інфікування, імуноглобуліни класу G. Згідно з літературними даними [13], утворення специфічних до борелій IgG може тривати від 6 до

8 тижнів, а їх максимальна концентрація спостерігається через 4–6 місяців.

Труднощі в діагностиці виникають, як правило, при отриманні негативних результатів досліджень, проведених на ранніх стадіях захворювання, що може бути пов'язано з пізнім антитілоутворенням або призначенням антимікробної терапії відразу після присмокування кліща [43].

При діагностиці клініцисти насамперед спираються на клінічну симптоматику хвороби. У разі підозри на нейробореліоз спинномозкова рідина може бути досліджена на наявність антитіл в ІФА, при цьому титр антибореліозних антитіл має бути вищим, ніж у сироватці [9].

Хворі з ЕМ мають чутливість цього тесту в 50 % при першому рівні тестування і не є достатнім критерієм для нього (як показано високою поширеністю специфічних антитіл (<5 % до більш ніж 25 %) у загальній популяції). Однак під час стадії реконвалесценції від 80 % до 90 % осіб є позитивними [20]. Слід зазначити, що негативні серологічні дослідження не виключають можливості наявності у пацієнта хвороби Лайма [20]. Крім того, якщо тестування першого або другого рівнів негативні, необхідно продовжити діагностичний пошук.

Виявити збудників хвороби Лайма у обстежуваного пацієнта досить складно. Вони присутні в уражених тканинах або рідинах і для їх ідентифікації потрібне культивування на селективному поживному середовищі Barbour–Stoenner–Kelly (BSK), але ефективність таких досліджень не перевищує 50 % [45].

Висновки. Хвороба Лайма – це ендемічне захворювання, що набуває характеру пандемії, чис-

ло дітей, хворих на Лайм-бореліоз, зростає. Імунитет проти *Borrelia burgdorferi* не є довічним і у частини людей, що перенесли ЛБ, через деякий час можливе повторне зараження. Хворих можна лікувати емпірично, але антимікробна терапія може знизити імунну відповідь, що призведе до помилково негативних результатів серологічних тестів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lyme borreliosis / G. Stanek, G. P. Wormser, J. Gray, F. Strle // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 461–473.
2. Balmelli T. Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different species of *Borrelia burgdorferi sensu lato* / T. Balmelli, J. C. Piffaretti // *Research in Microbiology*. – 1995. – Vol. 146, Issue 4. – P. 329–340.
3. *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children / S. Esposito, S. Bosis, C. Sabatini [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 17, No. 3. – P. 153–158.
4. Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. / V. Fingerle, U. C. Schulte-Spechtel, E. Ruzic-Sabljic [et al.] // *International Journal of Medical Microbiology*. – 2008. – Vol. 298, No. 3–4. – P. 279–290.
5. Stanek G. The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species? / G. Stanek, M. Reiter // *Institute for Hygiene and Applied Immunology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria*. – 2011. – URL : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1469-0691.2011.03492.x>
6. Strle F. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis / F. Strle, G. Stanek // *Current Problems in Dermatology*. – 2009. – Vol. 37. – P. 51–110.
7. Steer A. C. Lyme borreliosis / A. C. Steer / *Harrison's Infectious Diseases*. D.L. Casper & A.S. Fauci eds. 17th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.: New York, 2010. – P. 670–676.
8. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden / J. Berglund, R. Eitrem, K. Ornstein [et al.] // *English Medical Journal*. – 1995. – Vol. 333, No. 20. – P. 1319–1327.
9. Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy / M. S. Dryden, K. Saeed, S. Ogborn, P. Swales // *Epidemiology and Infection*. – 2015. – Vol. 143, No. 3. – P. 561–572.
10. Dynamics of Spirochetemia and Early PCR Detection of *Borrelia miyamotoi* / L. Karan, M. Makenov, N. Kolyasnikova [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 24 (5). – P. 860–867. DOI: 10.3201/eid2405.170829.
11. Steere A. C. Lyme disease / A. C. Steere // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345 (2). – P. 115–125. DOI: 10.1056/nejm200107123450207.
12. Lewandrowski K. The Challenges of Lyme Disease: From Clinical Diagnosis to Testing Methodology / K. Lewandrowski, L. Prisco // *Advance Healthcare Network for Laboratory*. – King of Prussia, PA, 2015.
13. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden / J. Berglund, R. Eitrem, K. Ornstein [et al.] // *English Medical Journal*. – 1995. – Vol. 333, No. 20. – P. 1319–1327.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Cases of Lyme Disease by Year, United States, 2002–2011. – 2012. – URL : <http://www.cdc.gov/lyme/stats/chartstables/casesbyyear.html>
15. Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy / M. S. Dryden, K. Saeed, S. Ogborn, P. Swales // *Epidemiology and Infection*. – 2015. – Vol. 143, No. 3. – P. 561–572.
16. Philip S. S. Current Medical Diagnosis and Treatment. Spirochetal Infections / S. S. Philip. – New York: McGraw-Hill, 2013. – URL : <http://www.accessmedicine.com.eres.library.manoa.hawaii.edu/content.aspx?aID=18802&searchStr=lyme+disease>
17. Caulfield A. J. Lyme disease coinfections in the United States / A. J. Caulfield, B. S. Pritt // *Clin. Lab. Med.* – 2015. – Vol. 35, No. 4. – P. 827–846.
18. Wilking H. Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany / H. Wilking, K. Stark // *Ticks and Tick-borne Diseases*. – 2014. – Vol. 5, No. 3. – P. 219–224.
19. An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden / J. Berglund, R. Eitrem, K. Ornstein [et al.] // *English Medical Journal*. – 1995. – Vol. 333, No. 20. – P. 1319–1327.
20. Nau R. Lyme disease: current state of knowledge / R. Nau, H. J. Christen, H. Eiffert // *Dtsch Arztebl Int.* – 2009. – Vol. 106. – P. 72–81.
21. Лобзин Ю. В. Рекомендации для врачей / Ю. В. Лобзин, А. Г. Рахманова, В. С. Антонов. – СПб., 2000. – 33 с.
22. Клинико-эпидемиологический анализ результатов выявления антител к различным видам риккетсий у больных с подозрением на клещевую нейроинфекцию в северных районах Омской области / Н. А. Пеньевская, Н. В. Рудаков, Н. В. Абрамова [и др.] // *Сибирский медицинский журнал*. – 2009. – № 8. – С. 48–53.
23. Микст-инфекция: клещевой энцефалит и гранулоцитарный анаплазмоз человека / С. А. Дракина, Л. А. Анисько, В. В. Щерба [и др.] // *Клиническая инфектология и паразитология*. – 2018. – № 1. – С. 21–26.
24. Halperin J. J. Nervous system Lyme disease / J. J. Halperin // *J. R. Coll. Physicians Edinb.* – 2010. – Vol. 40. – P. 248–255.
25. Laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis: a comparison of three CSF anti-*Borrelia* antibody assays / A. J. Henningsson, M. Christiansson, I. Tjernberg, S. Löfgren // *Eur. J. Clin. Microbiol Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 33. – P. 797–803.

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

26. Волоха А. П. Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) / А. П. Волоха // Інфекційні хвороби у дітей / за ред. Л. І. Чернишової. – К.: ВСВ «Медицина», 2016. – С. 703–712.
27. Lyme disease: summary of NICE guidance // BMJ. – 2018. – Vol. 361. – P. k1261. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1261>.
28. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis / A. Mygland, U. Ljostad, V. Fingerle [et al.] // Eur. J. Neurology. – 2010. – Vol. 17. – P. 8–16.
29. Иммунохимический анализ рекомбинантного химерного полипептида OspC [gag+afz] изолятов borrelia garinii и b. afzelli / В. С. Караваев, Е. С. Олейникова, М. Ш. Азаев, А. Б. Беклемишев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. – № 3. – С. 37–44.
30. Dressler F. Antibody responses to the three genomic groups of Borrelia burgdorferi in European Lyme borreliosis / F. Dressler, R. Ackermann, A. C. Steere // J. Infect. Dis. – 1994. – Vol. 169 (2). – P. 313–318.
31. Serodiagnosis of Lyme borreliosis by Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. garinii, and B. afzelii western blots (immunoblots) / G. L. Norman, J. M. Antig., G. Bigaignon, W. R. Hogrefe // J. Clin. Microbiol. – 1996. – Vol. 34 (7). – P. 1732–1738.
32. Dimerisation of recombinant osp C leads to an antigen with enhanced potential for active vaccination. 12. International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-Borne Diseases / A. G. Euroimmun, L. Komorowski, C. Probst, A. Janssen. – Slovenien : Ljubljana, 2010.
33. Borrelia burgdorferi infection and Lyme disease in children / S. Esposito, S. Bosis, C. Sabatini [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2013. – Vol. 17, Issue 3. – P. e153–e158.
34. Випадок гострого нейробореліозу у хлопчика шкільного віку / С. О. Никитюк, М. М. Костик, С. В. Кізан, З. Я. Борис / Актуальна інфектологія. – 2018. – Т. 6, № 4. – С. 53–54.
35. Климнюк С. І. Сучасні уявлення про гранулоцитарний анаплазмоз людини / С. І. Климнюк, Л. Б. Романюк, М. І. Шкільна // Інфекційні хвороби. – 2017. – № 3. – С. 4–9.
36. Prospective study of coinfection in patients with erythema migrans / A. C. Steere, G. McHugh, C. Suarez [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2003. – No. 36. – P. 1078–1081.
37. Neuroborreliosis in Swedish children: A Population-based study on incidence and clinical characteristics / L. Södermark, V. Sigurdsson, W. Näs [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2017. – Vol. 36 (11). – P. 1052–1056. DOI: [10.1097/INF.0000000000001653](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001653).
38. Lyme neuroborreliosis epidemiology in Sweden 2010 to 2014: clinical microbiology laboratories are a better data source than the hospital discharge diagnosis register separator commenting unavailable / V. Dahl, K. T. Wisell, C. G. Giske [et al.] // Euro Surveill. – 2019. – Vol. 24 (20). DOI: [10.2807/1560-7917.ES.2019.24.20.1800453](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.20.1800453).
39. Шкільна М. І. Лайм-бореліоз у працівників лісових господарств Тернопільської області / М. І. Шкільна // Інфекційні хвороби. – 2016. – № 1 (83). – С. 36–40.
40. Weber K. Aspects of Lyme borreliosis in Europe / K. Weber // European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2001. – Vol. 20, Issue 1. – P. 6–13.
41. Централизованная информационная система по инфекционным заболеваниям Европейского регионального бюро ВОЗ [Электронный ресурс]. 2019. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/en/search?q=lyme+disease+in+ukraine>
42. Prevention of tick bites and protection against tick-borne diseases in south-eastern Poland / K. Bartosik, T. Kubrak, T. Olszewski [et al.] // Annals of Agricultural and Environmental Medicine. – 2008. – Vol. 15, Issue 2. – P. 181–185.
43. Проблемы серологической диагностики иксодового клещевого боррелиоза у детей / Е. А. Мурина, О. В. Голева, З. А. Осипова, А. Л. Мукомолова // «ЛАБОРАТОРИЯ ЛПУ». Спецвыпуск. – 2018. – № 13. – Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/20184\(1\)/38.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/20184(1)/38.pdf)
44. Test Suspected Lyme Borreliosis In Children. 10th WFPICCS CONGRESS. Family practice News. October.15.2005.
45. Variations in Barbour-Stoenner-Kelly culture medium modulate infectivity and pathogenicity of borrelia burgdorferi clinical isolates / G. Wang, R. Iyer, S. Bittker [et al.] // Infect. Immun. – 2004. – Vol. 72 (11). – P. 6702–6706. DOI: [10.1128/IAI.72.11.6702-6706.2004](https://doi.org/10.1128/IAI.72.11.6702-6706.2004).
46. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease (Borrelia burgdorferi): 2017 case definition. – URL : <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/lyme-disease/case-definition/2017>.
47. [Electronic resource]. – URL : <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/2959>.
48. [Electronic resource]. – URL : https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C_%D0%9B%D0%B0%D0%B9%D0%BC%D0%B0.
49. Nyman D. Lyme borreliosis (LB) / D. Nyman, P. Wahlberg // EBM Guidelines. [Electronic resource]. – 2017. – URL : https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmaz/avaa?p_artikkeli=ebm00031.
50. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe / G. Stanek, V. Fingerle, K. P. Hunfeld [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. – 2011. – Vol. 17 (1). – P. 69–79.
51. Sjögren's syndrome and lymphadenopathy unraveling the diagnosis of Lyme diseases / S. Smiyan, I. Galaychuk, I. Zhulkevych [et al.] // Reumatologia. – 2019. – Vol. 57 (1). – P. 59–62. – URL : <https://doi.org/10.5114/reum.2019.83242>.
52. Бореліозна лімфаденопатія у практиці онколога (клінічні спостереження) / І. Й. Галайчук, І. В. Жулкевич, С. І. Сміян [та ін.] // Онкологія. – 2019. – Т. 21, № 3. – С. 250–253. DOI: [10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-7896](https://doi.org/10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-7896). URL: <https://www.oncology.kiev.ua/article/7896/boreliozna-limfadenopatiya-u-praktici-onkologa-klinichni-sposterezheniya>
53. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга II / А. С. Лабинская, М. М. Костюкова, С. М. Иванова. – BYNOM Publishing, 2010. – 1152 р.
54. Діагностичні можливості імунного блотингу при бореліозі / В. С. Копча, Н. А. Васильєва, М. І. Шкільна [та ін.]. – URL: <https://health-ua.com/article/6780-dagnostichn-mozhli-vost-munnogo-blotingu-pri-boreloz>

55. Lyme diseases of children in Ternopil region (Ukraine) / S. Nykytyuk, S. S. Podobivsky, S. I. Klymnyuk, L. Y. Fedoniuk // *European Journal of Pediatrics*. – 2019. – Vol. 178 (11). – P. 1714–1714.

56. Nykytyuk S. Laboratory diagnostics of lyme borreliosis in children with ticks bites in ternopil region / S. Nykytyuk, S. Klymnyuk, S. Levenets // *Georgian Medical News*. – 2019. – Vol. 11 (296). – P. 32–36.

57. URL : <https://en.wikipedia.org/wiki/Ehrlichia>

REFERENCES

1. Stanek, G., Wormser, G.P., Gray, J., & Strle, F. (2012). Lyme borreliosis. *Lancet*, 379, 461-473.
2. Balmelli, T., & Piffaretti, J.C. (1995). Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Research in Microbiology*, 146, 4, 329-340.
3. Esposito, S., Bosis, S., Sabatini, C., Tagliaferri, L., & Principi, N. (2013). *Borrelia burgdorferi* Infection and Lyme disease in children. *International Journal of Infectious Diseases*, 17, 3, 153-158.
4. Fingerle, V., Schulte-Spechtel, U.C., Ruzic-Sabljic, E., Leonhard, S., Hofmann, H., Weber, K., ..., & Wilske, B. (2008). Epidemiological aspects and molecular characterization of *Borrelia burgdorferi* s.l. from southern Germany with special respect to the new species *Borrelia spielmanii* sp. nov. *International Journal of Medical Microbiology*, 298, 3-4, 279-290.
5. Stanek, G., & Reiter, M. (2011). *The expanding Lyme Borrelia complex –clinical significance of genomic species?* Institute for Hygiene and Applied Immunology, Medical University of Vienna. Vienna, Austria. Retrieved from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1469-0691.2011.03492.x>
6. Strle, F., & Stanek, G. (2009). Clinical manifestations and diagnosis of lyme borreliosis. *Current Problems in Dermatology*, 37, 51-110.
7. Steer, A.C. (2010). Lyme borreliosis. Harrison's Infectious Diseases. D.L. Casper & A.S. Fauci eds. 17th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.: New York.
8. Berglund, J., Eitrem, R., Ornstein, K., Lindberg, A., Ringer, A., Elmrud, H., ..., & Norrby, R. (1995). An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *English Medical Journal*, 333, 20, 1319-1327.
9. Dryden, M.S., Saeed, K., Ogborn, S., & Swales, P. (2015). Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy. *Epidemiology and Infection*, 143, 3, 561-572.
10. Karan, L., Makenov, M., Kolyasnikova, N., Stukolova, O., Toporkova, M., & Olenkova, O. (2018). Dynamics of Spirochetemia and Early PCR Detection of *Borrelia miyamotoi*. *Emerg. Infect. Dis.*, 24 (5), 860-867. DOI: 10.3201/eid2405.170829.
11. Steere, A.C. (2001). Lyme disease. *N. Engl. J. Med.*, 345 (2), 115-125. DOI: 10.1056/nejm200107123450207
12. Lewandrowski, K., & Prisco, L. (2015). *The Challenges of Lyme Disease: From Clinical Diagnosis to Testing Methodology*. Advance Healthcare Network for Laboratory. King of Prussia, PA.
13. Berglund, J., Eitrem, R., Ornstein, K., Lindberg, A., Ringer, A., Elmrud, H., ..., & Norrby, R. (1995). An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *English Medical Journal*, 333, 20, 1319-1327.
14. Centers for Disease Control and Prevention. (2012). Reported Cases of Lyme Disease by Year, United States, 2002-2011. Retrieved from: <http://www.cdc.gov/lyme/stats/chartstables/casesbyyear.html>
15. Dryden, M.S., Saeed, K., Ogborn, S., & Swales, P. (2015). Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy. *Epidemiology and Infection*, 143, 3, 561-572.
16. Philip, S.S. (2013). Current Medical Diagnosis and Treatment. Spirochetal Infections. New York: McGraw-Hill. Retrieved from : <http://www.accessmedicine.com.eres.library.manoa.hawaii.edu/content.aspx?aID=18802&searchStr=lyme+disease>
17. Caulfield, A.J., & Pritt, B.S. (2015). Lyme disease coinfections in the United States. *Clin. Lab. Med.*, 35, 4, 827-846.
18. Wilking, H., & Stark, K. (2014). Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 5, 3, 219-224.
19. Berglund, J., Eitrem, R., Ornstein, K., Lindberg, A., Ringer, A., Elmrud, H., ..., & Norrby, R. (1995). An epidemiologic study of Lyme disease in southern Sweden. *English Medical Journal*, 333, 20, 1319-1327.
20. Nau, R., Christen, H.J., & Eiffert, H. (2009). Lyme disease: current state of knowledge. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 106, 72-81.
21. Lobzin, Yu.V., Rakhmanova, A.G., & Antonov, V.S. (2000). *Rekomendatsii dlya vrachey [Recommendations for doctors]*. Saint-Petersburg [in Russian].
22. Penyevskaia, N.A., Rudakov, N.V., Abramova, N.V., Rudakova, S.A., & Kolomenskiy A.P. (2009). Kliniko-epidemiologicheskii analiz rezultatov vyyavleniya antitel k razlichnym vidam rikketsiy u bolnykh s podozreniyem na kleshchevuyu neyroinfektsiyu v severnykh rayonakh Omskoy oblasti [Clinical and epidemiological analysis of the results of the detection of antibodies to various types of rickettsia in patients with suspected tick-borne neuroinfection in the northern regions of the Omsk region]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal – Siberian Medical Journal*, 8, 48-53 [in Russian].
23. Drakina, S.A., Anisko, L.A., Shcherba, V.V., Samoylova, T.I., & Krasko, A.G. (2018). Mikst-infektsiya: kleshchevoy entsefalit i granulotsitarniy anaplazmoz cheloveka [Mixed infection: tick-borne encephalitis and human granulocytic anaplasmosis]. *Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya – Clinical Infectology and Parasitology*, 1, 21-26 [in Russian].
24. Halperin, J.J. (2010). Nervous system Lyme disease. *J. R. Coll. Physicians Edinb.*, 40, 248-255.
25. Henningson, A.J., Christiansson, M., Tjernberg, I., & Löfgren, S., & Matussek, A. (2014). Laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis: a comparison of three CSF anti-*Borrelia* antibody assays. *Eur. J. Clin. Microbial Infect.*, 33, 797-803.
26. Volokha, A.P. (2016). *Khvoroba Laima (klishchoviy borelioz)*. *Infektsiini khvoroby u ditei [Lyme disease (tick borreliosis) in children]*. Saint-Petersburg [in Russian].

- reliosis). *Infectious diseases in children*. Chernyshova, L.I. (Ed). Kyiv: VSV "Medytsyna" [in Ukrainian].
27. (2018). Lyme disease: summary of NICE guidance. *BMJ*, 361, k1261. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k1261>.
28. Mygland, A., Ljøstad, U., Fingerle, V., Rupprecht, T., Schmutzhard, E., & Steiner, I. (2010). EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur. J. Neurology*, 17, 8-16.
29. Karavayev, V.S., Oleynikova, Ye.S., Azayev, M.Sh., & Beklemishev, A.B. (2016). Immunokhimicheskiy analiz rekombinantnogo khimernogo polipeptida OspC [gar+afz] izolyatov borrelia garini i b. afzelli [Immunochemical analysis of recombinant chimeric polypeptide OspC [gar+afz] isolates borrelia garini and b. afzelli]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii – Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 3, 37-44 [in Russian].
30. Dressler, F., Ackermann, R., & Steere, A.C. (1994). Antibody responses to the three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* in European Lyme borreliosis. *J. Infect. Dis.*, 169 (2), 313-318.
31. Norman, G.L., Antig, J.M., Bigaignon, G., & Hogrefe, W.R. (1996). Serodiagnosis of Lyme borreliosis by *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, and *B. afzelii* western blots (immunoblots). *J. Clin. Microbiol.*, 34 (7), 1732-1738.
32. Euroimmun, A.G., Komorowski, L., Probst, C., & Janssen, A. (2010). Dimerisation of recombinant osp C leads to an antigen with enhanced potential for active vaccination. Proceedings from: 12. *International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-Borne Diseases*. Slovenia: Ljubljana.
33. Esposito, S., Bosis, S., Sabatini, C., Tagliaferri, L., & Principi, N. (2013). *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children. *International Journal of Infectious Diseases*, 17, 3, e153-e158.
34. Nykytyuk, S.O., Kostyk, M.M., Kizan, S.V., & Borys, Z. Ya. (2018). Vypadok hostroho neiroboreliozu u khlopychka shkilnogo viku [The case of acute neuroborreliosis in a boy of school age]. *Aktualna Infektoholiia – Current Infectology*, 6, 4, 53-54 [in Ukrainian].
35. Klymniuk, S.I., Romaniuk, L.B., & Shkilna, M.I. (2017). Suchasni uiavlennia pro hranulotsytarnyi anaplazmoz liudyny [Modern views about the granulocytic anaplasmosis of a man]. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 3, 4-9 [in Ukrainian].
36. Steere, A.C., McHugh, G., Suarez, C., Hoitt, J., Dandle, N., & Sikand, V.K. (2003). Prospective study of coinfection in patients with erythema migrans. *Clin. Infect. Dis.*, 36, 1078-1081.
37. Södermark, L., Sigurdsson, V., Näs, W., Wall, P., & Trollfors, B. (2017). Neuroborreliosis in Swedish Children: A Population-based Study on Incidence and Clinical Characteristics. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 36 (11), 1052-1056. DOI: 10.1097/INF.0000000000001653.
38. Dahl, V., Wisell, K.T., Giske, C.G., Tegnell, A., Walsten, A. (2019). Lyme neuroborreliosis epidemiology in Sweden 2010 to 2014: clinical microbiology laboratories are a better data source than the hospital discharge diagnosis register separator commenting unavailable. *Euro Surveill.*, 24 (20). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2019.24.20.1800453.
39. Shkilna, M.I. (2016). Laym-borelioz u pratsivnykiv lisovykh hospodarstv Ternopilskoi oblasti [Lyme-borreliosis in forestry workers in Ternopil region]. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 1 (83), 36-40 [in Ukrainian].
40. Weber, K. (2001). Aspects of Lyme borreliosis in Europe. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 20, 1, 6-13.
41. Tsentralizovannaya informatsionnaya sistema po infektsionnym zabolevaniyam Yevropeyskogo regionarnogo byuro VOZ. (2019). Retrieved from: <http://www.euro.who.int/en/search?q=lyme+disease+in+ukraine>.
42. Bartosik, K., Kubrak, T., Olszewski, T., Jung, M., & Buczek, A. (2008). Prevention of tick bites and protection against tick-borne diseases in south-eastern Poland. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 15, 2, 181-185.
43. Murina, E.A., Goleva, O.V., Osipova, Z.A., & Mukomolova, A.L. (2018). Problemy serologicheskoy diagnostiki ikhodovogo kleshchevogo boreliozu u detey [The problems of serological diagnostics of tick-borne borreliosis in children]. *Laboratoriya LPU. Spetsvypusk – Laboratory LPU. Special Issue*, 13. Retrieved from: [http://www.poliklin.ru/imagearticle/20184\(1\)/38.pdf](http://www.poliklin.ru/imagearticle/20184(1)/38.pdf)
44. *Test Suspected Lyme Borreliosis In Children*. 10th WFPICCS CONGRESS. Family practice News. October. 15.2005.
45. Wang, G., Iyer, R., Bittker, S., Cooper, D., Small, J., Wormser, G.P., & Schwartz, I. (2004). Variations in Barbour-Stoenner-Kelly culture medium modulate infectivity and pathogenicity of *Borrelia burgdorferi* clinical isolates. *Infect. Immun.*, 72 (11), 6702-6706. DOI: 10.1128/IAI.72.11.6702-6706.2004.
46. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme disease (*Borrelia burgdorferi*): 2017 case definition. Retrieved from: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/lyme-disease/case-definition/2017>.
47. Retrieved from: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/2959>.
48. Retrieved from: https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B7%D0%BD%D1%8C_%D0%9B%D0%B0%D0%B9%D0%BC%D0%B0.
49. Nyman, D., & Wahlberg, P. (2017). *Lyme borreliosis (LB)*. *EBM Guidelines*. Retrieved from: https://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmaz/avaa?p_artikkeli=ebm00031
50. Stanek, G., Fingerle, V., Hunfeld, K.P., Jaulhac, B., Kaiser, R., Krause, A., ..., & Gray, J. (2011). Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin. Microbiol. Infect.*, 17 (1), 69-79.
51. Smiyan, S., Galaychuk, I., Zhulkevych, I., Nykolyuk, V., Komorovsky, R., Gusak, S., Bilozetsky, I. (2019). Sjögren's syndrome and lymphadenopathy unraveling the diagnosis of Lyme disease. *Reumatologia*, 57 (1), 59-62. Retrieved from: <https://doi.org/10.5114/reum.2019.83242>.
52. Galaychuk, I.Y., Zhulkevych, I.V., Smiyan, S.I., Nykolyuk, V.D., & Komorovsky, R.R. (2019). Boreliozna limfadenopatiia u praktytsi onkoloha (klinichni sposterezhenia). [Borreliosis lymphadenopathy in oncology practice (clinical observations)]. *Onkologhiia – Oncology*, 21, 3. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7896. Retrieved from: URL: <https://www.oncology.kiev.ua/article/7896/boreliozna-limfadenopatiya-u-praktici-onkologa-klinichni-sposterezhenia> [in Ukrainian].
53. Lazynska, A.S., Kostyarkova, M.M., & Ivanova, S.M. (Eds.). (2010). *Medical Microbiology Guide. Private medical*

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Microbiology and etiologic diagnosis of infections. Book II/ Col. The publishing house BYNOM.

54. Копча, V.S., Vasylieva, N.I., & Shkilna, M.I. (2016). *Diahnostychni mozhyvosti immunoho blotynhu pry boreliozi [Diagnostic and immune blotting in case of borelioz]*. Retrieved from: <https://health-ua.com/article/6780-dagnostychn-mozhlyvost-munnogo-blotingu-pri-boreloz>.

55. Nykytyuk, S., Podobivsky, S.S., Klymnyuk, S.I., & Fedoniuk, L.Y. *European Journal of Pediatrics*, 178 (11), 1714-1714.

56. Nykytyuk, S., Klymnyuk, S., & Levenets, S. (2019). Laboratory diagnostics of lyme borreliosis in children with ticks bites in ternopil region. *Georgian Medical News*, 11 (296), 32-36.

57. <https://en.wikipedia.org/wiki/Ehrlichia>

ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗ У ДЕТЕЙ

©С. А. Никитюк, С. І. Климнюк

Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского МЗ Украины

РЕЗЮМЕ. В последние годы значительное внимание исследователей уделено проблемам распространения заболеваемости Лайм-боррелиозом и своевременной диагностики этого заболевания, в частности у детей. Проблема в нашей стране особенно актуальна, поскольку за 10 лет отмечено увеличение заболеваемости болезнью Лайма в 27 раз.

Основная часть. На основании тщательного и глубокого анализа литературы в статье рассматриваются проблемы диагностики болезни Лайма, нейроборрелиоза и других заболеваний, вызванных возбудителями, которые попадают в организм вследствие укуса инфицированных клещей. У детей и взрослых людей длительный анамнез этих заболеваний приводит к тяжелым, порой необратимым последствиям. Эти последствия могут быть связаны с неадекватным и несвоевременным установлением диагноза, что является серьезной проблемой, над решением которой работают ученые многих стран мира.

Выводы. Болезнь Лайма – это эндемическое заболевание, приобретающее характер пандемии, число детей, больных Лайм-боррелиозом, растет. Иммуитет против *Borrelia burgdorferi* не является пожизненным и у части людей, перенесших ЛБ, через некоторое время возможно повторное заражение. Эмпирическое лечение может снизить иммунный ответ, что приведет к ошибочности отрицательных результатов серологических тестов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: болезнь Лайма; серологическое исследование; дети.

LYME BORRELIOSIS IN CHILDREN

©S. O. Nykytyuk, S. I. Klymniuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. In recent years, considerable attention has been paid to the problems of the spread of Lyme borreliosis and the timely diagnosis of this disease, particularly in children. The problem in our country is especially urgent, as in 10 years the incidence of Lyme disease is increased in 27 times.

The main body. On the basis of a thorough analysis of the literature, the article deals with the problems of diagnosing Lyme disease, neuroborreliosis and other diseases caused by pathogens that enter the body due to the bite of infected ticks. In children and adults a long history of these diseases leads to severe, sometimes irreversible consequences. These consequences may be related to inadequate and untimely diagnosis, which is a serious problem that is being addressed by scientists in many countries around the world.

Conclusion. Lyme disease is an endemic disease that is becoming a pandemic, and the number of children with Lyme borreliosis is increasing. Immunity against *Borrelia burgdorferi* is not life-long, and some people who have had LB may have re-infection after some time. Empirical treatment can reduce the immune response, leading to erroneously negative results of serological tests.

KEY WORDS: Lyme disease; serological examination; borreliosis.

Отримано 11.02.2020