

Болезнь Лайма: современные подходы к лечению и профилактике (по материалам международных рекомендаций 2020 г.)

*Б. С. БЕЛОВ, Л. П. АНАНЬЕВА

ФГБНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

Lyme Disease: Modern Approaches to Treatment and Prevention (Based on International Recommendations of 2020)

*BORIS S. BELOV, LIDIYA P. ANANYEVA

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

Резюме

Болезнь Лайма (БЛ) или клещевой боррелиоз ежегодно поражает тысячи людей в разных регионах мира, в первую очередь, США и Европы. С учётом большой социальной и медицинской значимости данной проблемы, в ноябре 2020 г. опубликован обновлённый вариант клинического руководства по профилактике, диагностике и лечению БЛ, подготовленный комитетом экспертов Американского общества инфекционных болезней (IDSA), Американской академии неврологии (AAN) и Американской коллегии ревматологов (ACR). В настоящей статье рассматриваются основные вопросы применения антибактериальных препаратов при БЛ. Наиболее часто используют доксициклин, амоксициллин, цефуроксима аксетил и цефтриаксон. Пациенты с мигрирующей эритемой получают соответствующие антибиотики в течение 7–14 дней в зависимости от препарата. При иных клинических проявлениях БЛ продолжительность лечения удлиняют до 14–28 дней. Антибиотикопрофилактика проводится однократным пероральным приёмом доксициклина в дозе 200 мг для взрослых и 4,4 мг/кг (максимум 200 мг) для детей. Данная схема обладает высокой эффективностью, простотой использования и относительно низким риском нежелательных явлений.

Ключевые слова: болезнь Лайма; антибактериальные препараты; доксициклин; амоксициллин; цефуроксима аксетил; цефтриаксон; терапия; профилактика

Для цитирования: Белов Б. С., Ананьева Л. П. Болезнь Лайма: современные подходы к лечению и профилактике (по материалам международных рекомендаций 2020 г.). *Антибиотики и химиотерапия*. 2021; 66: 9–10: 57–63. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-57-63.

Abstract

Lyme disease (LD) or tick-borne borreliosis affects thousands of people every year in different regions of the world, primarily in the United States and Europe. Given the great social and medical importance of this problem, an updated version of the clinical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of PD was published in November 2020 by a committee of experts of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the American Academy of Neurology (AAN) and the American College of Rheumatology (ACR). This article discusses the main issues of the use of antibacterial drugs in LD. The most commonly used medications are doxycycline, amoxicillin, cefuroxime axetil, and ceftriaxone. Patients with erythema migrans receive appropriate antibiotics for 7–14 days, depending on the medication used. In case of other clinical manifestations of LD, the duration of treatment is extended to 14–28 days. Antibiotic prophylaxis is carried out using a single oral dose of 200 mg doxycycline for adults and 4.4 mg/kg (with a maximum of 200 mg) for children. This treatment scheme is highly efficient, easy to administer, and has a relatively low risk of adverse events.

Keywords: Lyme disease; antibacterial drugs; doxycycline; amoxicillin; cefuroxime axetil; ceftriaxone; therapy; prevention

For citation: Belov B. S., Ananyeva L. P. Lyme disease: modern approaches to treatment and prevention (based on international recommendations of 2020). *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2021; 66: 9–10: 57–63. doi: 10.24411/0235-2990-2021-66-9-10-57-63.

Введение

Болезнь Лайма (БЛ) или клещевой боррелиоз (A69.2 по МКБ-10) — инфекционное трансмиссив-

ное природно-очаговое заболевание, вызываемое спирохетами и передающееся иксодовыми клещами, имеющее склонность к хроническому и ла-

© Коллектив авторов, 2021

*Адрес для корреспонденции: Каширское шоссе, 34-А, ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва, 115522. E-mail: belovbor@yandex.ru

© Team of Authors, 2021

*Correspondence to: 34-A Kashirskoe highway, V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, 115522 Russian Federation. E-mail: belovbor@yandex.ru

тентному течению с преимущественным поражением кожи, нервной системы и опорно-двигательного аппарата. БЛ вызывается граммотрицательными спирохетами рода *Borrelia* трёх видов: *Borrelia burgdorferi* (доминирует в США), *Borrelia garinii* и *Borrelia afzelii* (преобладают в Европе и России). Заболевание достаточно распространено в зоне умеренного климата Северного полушария. Большинство случаев БЛ в США регистрируется в регионах Средней Атлантики, Северо-Востока и верхнего Среднего Запада (Висконсин, Миннесота). В Европе заболеваемость БЛ наиболее высока в Скандинавии и странах Балтии, а также в Австрии, Чехии, Германии и Словении. В России клещевой боррелиоз имеет широкое распространение (от Балтийского побережья до берегов Тихого океана). Основным резервуаром и переносчиками иксодового клещевого боррелиоза являются клещи видов *Ixodes persulcatus* и *I. ricinus*. Максимум заболеваемости приходится на Европейской территории страны на май, в Предуралье, на Урале и Западной Сибири — на май–июнь, на Дальнем Востоке — на май–июль. В очагах преимущественного обитания клещей *I. ricinus* случаи заболеваний могут регистрироваться и осенью — в сентябре и октябре, что связано с наличием дополнительного периода активности этих клещей в конце лета [1].

Принимая во внимание большую социальную и медицинскую значимость данной проблемы, в ноябре 2020 г. увидел свет обновлённый вариант клинического руководства по профилак-

тике, диагностике и лечению БЛ. Данное руководство было издано под эгидой Американского общества инфекционных болезней (IDSA), Американской академии неврологии (AAN) и Американской коллегии ревматологов (ACR) [2].

В настоящей статье будут рассмотрены излагаемые в упомянутом руководстве основные вопросы применения антибактериальных препаратов при БЛ.

Общие принципы антибактериальной терапии при БЛ

Основная цель лечения — устранение объективных и субъективных симптомов инфекции *B. burgdorferi* с предотвращением рецидива и новых осложнений болезни. Выбор антибиотика зависит от ряда факторов, включая возраст, наличие внекожных проявлений БЛ (нейроборрелиоз, кардит, артрит), лекарственную аллергию, переносимость; частоту приёма; склонность к фоточувствительности (особенно при лечении доксициклином); вероятность коинфекции и стоимость. Наиболее часто используют доксициклин, амоксициллин, цефуроксим аксетил и цефтриаксон. Пациенты с мигрирующей эритемой (МЭ) получают соответствующие антибиотики в течение 7–14 дней в зависимости от препарата. При иных клинических проявлениях БЛ продолжительность лечения удлиняют до 14–28 дней (табл. 1, 2). В большинстве

Таблица 1. Дозы препаратов

Table 1. Medication doses

Лекарство	Дозировка для взрослых	Дозировка для детей
Пероральные схемы		
<i>Препараты первого ряда</i>		
Амоксициллин ^а	500 мг 3 раза в день	50 мг/кг/сут, в 3 приёма (максимум 500 мг на дозу)
Доксициклин ^б	100 мг два раза в день или 200 мг один раз в день ^б	4,4 мг/кг/сут, (максимум 200 мг/сут)
Цефуроксима аксетил ^а	500 мг два раза в день	30 мг/кг/сут, в 3 приёма (максимум 500 мг на дозу)
<i>Альтернатива</i>		
Азитромицин ^с	500 мг один раз в сутки	10 мг / кг один раз в сутки (максимум 500 мг на дозу)
Парентеральные схемы (препараты вводятся внутривенно)		
<i>Препараты первого ряда</i>		
Цефтриаксон	2000 мг один раз в сутки	50–75 мг / кг один раз в сутки (максимум 2000 мг на дозу)
<i>Альтернатива</i>		
Цефотаксим ^а	2000 мг три раза в день	150–200 мг/кг/сут в 3–4 приёма (максимум 6000 мг/сут)
Пенициллин G ^а	18–24 млн МЕ каждые 4 часа	200 000–400 000 МЕ /кг/сут в 6 введениях (максимум 18–24 млн МЕ/сут)

Примечание. ^а — дозы некоторых бета-лактамов антибиотиков (амоксициллин, пенициллин, цефуроксим и цефотаксим) могут потребовать корректировки для пациентов с нарушением функции почек; ^б — появляется всё больше информации о безопасности коротких курсов доксициклина у детей раннего возраста, что должно повлиять на соотношение риска и пользы при использовании этого антибиотика у пациентов с различными проявлениями БЛ; ^с — из-за опасений по поводу более низкой эффективности макролиды, включая азитромицин, считаются препаратами второго ряда, и их следует назначать пациентам, которым противопоказаны другие классы антибиотиков.

Note. ^а — Certain beta-lactam antibiotics (amoxicillin, penicillin, cefuroxime, and cefotaxime) may need to be adjusted for patients with impaired renal function. ^б — There is a growing body of information on the safety of short courses of doxycycline therapy in young children, which should influence the risk/benefit ratio of using this antibiotic in patients with different manifestations of LD. ^с — Due to concerns about their lower efficacy, macrolides, including azithromycin, are considered second-line drugs and should be given to patients with contraindications to other classes of antibiotics.

Таблица 2. Антибиотикотерапия при различных клинических вариантах БЛ
Table 2. Antibiotic therapy for different clinical variants of LD

Проявление болезни	Путь введения	Препарат	Длительность, дни (диапазон) ^a
Мигрирующая эритема ^b	<i>Per os</i>	Доксициклин	10
		Амоксициллин или цефуроксима аксетил	14
		Азитромицин ^c	7 (5–10)
		Доксициклин	14–21
Менингит или радикулит	<i>Per os</i>	Доксициклин	14–21
Парез черепно-мозговых нервов	<i>Per os</i>	Доксициклин	14–21
Кардит	<i>Per os</i> ^e	Доксициклин, амоксициллин или цефуроксима аксетил	14–21
		Цефтриаксон	14–21
Артрит			
Стартовое лечение	<i>Per os</i>	Доксициклин, амоксициллин или цефуроксима аксетил	28
Рецидивирующий или рефрактерный артрит	<i>Per os</i>	Доксициклин, амоксициллин или цефуроксима аксетил	28
		Цефтриаксон	14 ^f
Хронический атрофический акродерматит	<i>Per os</i>	Доксициклин, амоксициллин или цефуроксима аксетил	21–28
Боррелиальная лимфоцитома	<i>Per os</i>	Доксициклин, амоксициллин или цефуроксима аксетил	14

Примечание. ^a — диапазоны даны там, где изучалась разная длительность, оптимальная продолжительность остаётся неопределённой; ^b — рекомендация применима как к одиночной, так и к множественной МЭ; ^c — из-за опасений по поводу более низкой эффективности макролидные антибиотики, включая азитромицин, считаются препаратами второго ряда, и их следует назначать пациентам, которым противопоказаны другие классы антибиотиков. Азитромицин недостаточно изучен в отношении других проявлений БЛ, кроме МЭ; ^d — предпочтительным препаратом для в/в введения является цефтриаксон. Цефотаксим и пенициллин G относятся к альтернативным вариантам. ^e — стартовая парентеральная терапия рекомендуется пациентам, нуждающимся в госпитализации. В дальнейшем следует перевод на пероральный приём препарата. Терапию можно проводить перорально в течение того же срока — 14 дней. Пациентов с кардитом Лайма, которым не требуется госпитализация, можно лечить перорально. ^f — повторную в/в терапию можно продлить до 28 дней, если сохраняются признаки воспаления.

Note. ^a — Ranges are given in cases, where different durations have been studied, while the optimal duration remains uncertain. ^b — The recommendation applies to both solitary and multiple erythema migrans. ^c — Due to concerns about their lower efficacy, macrolides, including azithromycin, are considered second-line drugs and should be given to patients with contraindications to other classes of antibiotics. Azithromycin is not well understood in relation to other manifestations of LD other than erythema migrans. ^d — The preferred IV drug is ceftriaxone. Cefotaxime and penicillin G are the alternatives. ^e — Initial parenteral therapy is recommended for patients requiring hospitalization. At a later stage, transfer to oral administration of the drug is recommended. Therapy with oral medications is administered for the same period of 14 days. Lyme carditis patients not requiring hospitalization can be treated with oral drugs. ^f — Repeated IV therapy may be prolonged up to 28 days if signs of inflammation persist.

случаев пероральная терапия предпочтительнее, чем внутривенное (в/в) введение препаратов по причине эквивалентной эффективности, лучшей переносимости и меньшей стоимости. Следует отметить, что при любой терапевтической схеме полный ответ на лечение по завершении курса может быть отсроченным. При любой указанной схеме возможно развитие рецидива, что требует повторного курса лечения.

Некоторые антибактериальные препараты не показаны для лечения БЛ по ряду причин: отсутствие активности *in vitro* и данных клинических испытаний, потенциальная токсичность, излишне широкий спектр антимикробной активности. К ним относятся цефалоспорины первого поколения, фторхинолоны, аминогликозиды, пипразинамид, ванкомицин, тигециклин, метрони-

дазол, тинидазол, рифампицин, гидроксихлорохин и флуконазол. Отсутствуют клинические доказательства в поддержку схем, предназначенных для лечения особых морфологических вариантов *B. burgdorferi* [1] («цистовые» формы), а также «привередливых» персистирующих образцов возбудителя [4].

У небольшого числа больных, получающих лечение по поводу ранней стадии БЛ, в течение первых 24 ч антибиотикотерапии наблюдается временное нарастание интенсивности симптомов с лихорадкой или без неё. Это явление, подобное реакции Яриша–Герксгеймера в начальной стадии лечения сифилиса, вероятно, является воспалительной реакцией на бактериальную антигенную нагрузку, высвобождаемую после начальной дозы антибиотиков. Эта реакция

обычно носит умеренный характер, купируется самостоятельно и в дальнейшем не повторяется.

БЛ лечится с успехом при использовании стандартных схем терапии в различных группах пациентов, включая беременных женщин, детей, лиц с сопутствующими заболеваниями и пациентов с ослабленным иммунитетом. На сегодняшний день отсутствуют данные о том, что БЛ, развившаяся во время беременности, приводит к врождённой инфекции или синдрому врождённых аномалий плода, в связи с чем выходящее за рамки стандартных схем дополнительное лечение или наблюдение за матерью или ребёнком не рекомендуется. Пациенты с ослабленной иммунной системой успешно лечились от БЛ с использованием схем, изученных на исходно здоровом макроорганизме [5–7].

Мигрирующая эритема (МЭ)

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что применяемые в настоящее время схемы антибиотикотерапии приводят к более быстрому разрешению поражения кожи и сопутствующих симптомов, а также эффективно предотвращают развитие диссеминированных проявлений БЛ (например, артрита) [8–10]. Основываясь на результатах исследований *in vitro* и данных клинических испытаний, три широко используемых пероральных антибиотика — доксициклин, амоксициллин и цефуроксима аксетил, по-видимому, обладают аналогичной эффективностью при лечении пациентов с МЭ. Данные клинических исследований, выполненные в Европе, предполагают сопоставимую с вышеуказанными антибиотиками эффективность пенициллина V, однако требуется внесение ясности в отношении его оптимальной дозировки [11].

Азитромицин оказался сопоставимым по эффективности с препаратами сравнения для пациентов с МЭ в большинстве клинических испытаний. Однако в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ), выполненном В. Luft и соавт. [12], при 20-дневном курсе лечения частота полного исчезновения МЭ среди больных, получавших амоксициллин, была значимо выше по сравнению с группой, принимавшей азитромицин (88 и 76%, соответственно, $p=0,024$). Помимо этого, частота рецидивов была значимо меньшей в группе амоксициллина, по сравнению с азитромицином (4 и 16%, соответственно, $p=0,005$) [12]. С учётом результатов данного исследования азитромицин часто рассматривается как препарат второго ряда для лечения МЭ у больных с непереносимостью бета-лактамов и тетрациклинов.

Для пациентов с подозрением на раннюю БЛ, проявляющуюся острым лихорадочным состоянием без поражения кожи, считаются эффектив-

ными те же схемы антибиотиков, что и для МЭ, но систематических исследований, подтверждающих этот факт, недостаточно.

Несмотря на то, что Американская Академия педиатрии рекомендует доксициклин для лечения детей любого возраста, некоторые клиницисты предпочитают назначать данный препарат только маленьким пациентам с непереносимостью бета-лактамов антибиотиков [13, 14]. Безопасность доксициклина при беременности и грудном вскармливании требует дополнительных исследований, поэтому решение о применении препарата у указанных пациенток должно быть индивидуальным с учётом вероятных рисков и преимуществ альтернативных антибиотиков.

Следует отметить, что у ряда пациентов, проживающих преимущественно на юге и юго-востоке центральной части США, после укуса клеща-одиночки (*Amblyomma americanum*) может развиваться поражение кожи, схожее с МЭ — т. н. «сыпь, ассоциированная с южным клещом» (Southern tick-associated rash illness — STARI). При отсутствии идентификации клеща клиническая дифференцировка единичной МЭ и STARY практически не выполняема [15]. Поэтому при возникновении подобной ситуации в эндемичном по обоим заболеваниям регионе применяют схемы антибиотикотерапии, направленной на лечение БЛ.

Нейроборрелиоз

Лечение больных с неврологическими проявлениями БЛ рекомендуется проводить цефтриаксоном/цефотаксимом или пенициллином G или доксициклином *per os*. На выбор начальной схемы антибиотикотерапии, помимо токсичности и эффективности, могут оказывать влияние другие факторы. Например, доксициклин *per os* может быть назначен больным с лёгкими формами БЛ в амбулаторных условиях. Для пациентов с тяжёлым течением нейроборрелиоза показана парентеральная терапия в условиях стационара с последующим переходом на пероральный приём антибиотика («ступенчатая терапия»).

Исследования показали, что эффективность лечения БЛ-ассоциированного менингита, оцениваемая по скорости наступления ответа на терапию, была аналогичной для вышеуказанных препаратов. Хотя нежелательные реакции отмечались чаще при парентеральном лечении, различия были статистически не значимы [16, 17]. В большинстве исследований показана эффективность 14-дневных курсов лечения. Хотя в некоторых работах применяли 21-дневные сроки терапии, ни в одной из них не сопоставляли эффективность с 2-недельными курсами. Удлинение сроков лечения более 21 дня, по-видимому, не оправдано. Так, терапия 100-дневным курсом

амоксциллина *per os*, назначенная после 3-недельного лечения цефтриаксоном в/в, не привела к улучшению ответа, но значительно повысила частоту нежелательных явлений (НЯ) (относительный риск — 3,7; 95% доверительный интервал — 1,29–10,61) [18].

Лайм-кардит

Антибактериальная терапия показана как для разрешения Лайм-кардита, так и для предотвращения распространения инфекции в других тканях. Предлагаемые варианты терапии (см. табл. 2) основаны на гетерогенных исследованиях, включающих небольшое число больных с кардитом. Так, в одном РКИ сопоставляли результаты лечения доксициклином и цефтриаксоном у больных с острым диссеминированным боррелиозом, протекавшим без менингита, при этом у 6,5% пациентов был кардит. В данной работе продемонстрирована аналогичная эффективность обоих методов лечения, но в группе цефтриаксона, по сравнению с доксициклином, имела место значимо большая частота НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (41 и 25%, соответственно, $p=0,049$). В то же время при лечении доксициклином прослеживалась тенденция к нарастанию развития фотодерматита (12 и 6%, соответственно, $p=0,246$) [19]. В многочисленных описаниях случаев также сообщалось о быстром и стойком разрешении аритмий после начала антибиотикотерапии. Накопленный в этом отношении клинический опыт касается преимущественно доксициклина, сравнительные исследования эффективности которого с другими антибиотиками не проводились.

Лайм-артрит (ЛА)

Ранние исследования показали, что парентеральная антибиотикотерапия эффективна при лечении ЛА по сравнению с плацебо [20, 21]. В двух работах показано превосходство цефтриаксона и цефотаксима над пенициллином в показателях улучшения и излечения от артрита [22, 23]. Впоследствии продемонстрирована эффективность пероральной терапии при ЛА. Так, A. Steer и соавт. [24] сообщили об излечении от артрита в течение 1–3 мес. — у 90% испытуемых (взрослых и детей), получавших 30-дневные курсы доксициклина или амоксициллина в сочетании с пробенецидом. В группе, получавшей амоксициллин, отмечена статистически незначимая тенденция к нарастанию числа аллергических реакций и НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта [24].

Динамика разрешения ЛА после начального курса пероральных антибиотиков может варьировать. У одних больных, отвечающих на терапию,

для полного исчезновения припухлости суставов может потребоваться 1 неделя, однако через несколько месяцев возможен рецидив артрита. У других больных может иметь место минимальная реакция (или её отсутствие) на первоначальный курс лечения, при этом в ходе терапии возможно развитие артрита другой локализации.

У больных, получающих цефтриаксон на первом этапе лечения, все объективные и субъективные симптомы ЛА регрессируют в 59–83% случаев. Сроки полного излечения могут составлять от нескольких месяцев до 1 года. Данные об эффективности терапии ЛА цефтриаксоном более 28 дней отсутствуют.

Если у пациента сохраняется суставной синдром после первого курса пероральных антибиотиков, вполне вероятно, что данное лечение не обеспечило достаточных концентраций лекарственного средства в околосуставных мягких тканях, характеризующихся низкой степенью кровоснабжения (сухожильно-связочный аппарат), и не привело к полной элиминации спирохет. В этих случаях рекомендуется 2–4 недельный курс терапии цефтриаксоном.

У большинства больных ЛА на фоне антибактериальной терапии наблюдается явная положительная динамика, однако в 23% случаев может развиваться стойкий синовит, не реагирующий на терапию антибиотиками [25]. Данное состояние квалифицируется как «постантибиотический ЛА». Такие больные при удлинении сроков антибактериальной терапии не получают каких-либо преимуществ и должны быть направлены к ревматологу для исключения других причин артрита и отработки дальнейшей тактики ведения. По данным S. L. Arvikar и соавт. [26], из 32 взрослых больных АЛ, не ответивших на пероральную антибиотикотерапию, артрит разрешился в течение 1 мес. после завершения парентерального лечения только в 8 (25%) случаях. Из оставшихся больных 23 (96%) впоследствии получали т. н. болезнью-модифицирующие антиревматические препараты, включая гидроксихлорохин, метотрексат или ингибиторы фактора некроза опухоли- α с заметным улучшением, наступившим в течение нескольких месяцев [26].

Персистирующие симптомы

В крупном плацебо-контролируемом исследовании, включавшем 78 серопозитивных и 51 серонегативного по боррелиозу больного с документированной, ранее пролеченной БЛ, но с сохранением стойкой скелетно-мышечной боли, нейрокогнитивных симптомов или дизестезии, часто в сочетании с утомляемостью, выполнена рандомизация для получения 30-дневного лечения цефтриаксоном с последующим 60-дневным

пероральным приёмом доксициклина [27, 28]. Через 30, 60 и 180 дней не было различий между группами лечения и плацебо, что оценивалось по тяжести симптомов и нейрокогнитивным показателям. Во втором плацебо-контролируемом испытании, включавшем 54 пациента, оценивали влияние 28-дневного внутривенного введения цефтриаксона на различные критерии исхода, включая утомляемость, боль и когнитивные функции [29]. Через 6 мес. наблюдения было отмечено улучшение показателей утомляемости по сравнению с исходным уровнем в группе лечения. По другим тестируемым показателям позитивную динамику не наблюдали [16]. В третьем испытании оценивали эффективность более длительной (10 нед.) терапии цефтриаксоном (23 пациента) и плацебо (14). При оценке когнитивного индекса на 24-й неделе различия между группами не выявлены [17]. В недавнем исследовании, включавшем 281 пациента (89% из которых ранее получали лечение антибиотиками по поводу БЛ), после 14-дневного лечения цефтриаксоном выполнена рандомизация, в соответствии с которой были сформированы три группы для 12-недельного курса лечения доксициклином, кларитромицином в сочетании с гидроксихлорохином или плацебо. Через 52 недели от начала терапии показатели качества жизни, связанные со здоровьем, между тремя группами существенно не различались [30]. Во всех исследованиях сообщалось о многочисленных побочных эффектах, включая осложнения, связанные как с антибиотиками, так и с внутривенными катетерами.

Исходя из вышеизложенного, пациентам, у которых после проведённого лечения БЛ наблюдаются стойкие или повторяющиеся неспецифические симптомы, такие как утомляемость, боль или когнитивные нарушения, но при этом отсутствуют объективные доказательства повторного инфицирования или неэффективности лечения (в частности, сохранение неврологической симптоматики или артрита), дополнительное назначение антибиотиков не рекомендуется.

Кожные проявления Европейского варианта БЛ

К указанным проявлениям относят боррелиозную пимфоцитому и хронический атрофический акродерматит, которые в основном наблюдались у европейских пациентов, инфицированных *B.afzelii*. Этим пациентам комитет экспертов рекомендует антибактериальную терапию (см. табл. 2) как для разрешения симптоматики, так и предотвращения диссеминации инфекции в другие органы и ткани.

Сопутствующие инфекции при БЛ

Клещи *Ixodes* — переносчики *B.burgdorferi* являются также носителями других инфекционных агентов, из которых наиболее часто идентифицируют возбудителей анаплазмоза и бабезиоза. Для лечения анаплазмоза препаратом выбора является доксициклин. При бабезиозе применяют комбинированную терапию (атовакон+азитромицин или клиндамицин+хинин) в течение 7–10 дней, а при наличии иммунных нарушений — вплоть до 6 нед. [31].

Профилактика

Особое внимание в указанном документе уделяется профилактическим мероприятиям. Подчёркивается, что в отсутствие вакцин риск БЛ и других болезней, передаваемых клещами, можно снизить путём применения средств индивидуальной защиты и репеллентов.

Приём антибиотиков с профилактической целью должен быть назначен взрослым и детям в течение 72 ч после клещевого укуса «высокого риска», под которым понимается: а) идентифицированная принадлежность клеща к иксодовому виду, б) укус произошёл в высокоэндемичной по БЛ зоне, в) присасывание клеща продолжалось ≥36 ч. Антибиотикопрофилактика осуществляется однократным пероральным приёмом доксициклина в дозе 200 мг для взрослых и 4,4 мг/кг (максимум 200 мг) для детей. Данная схема обладает высокой эффективностью, простотой использования и относительно низким риском НЯ. Отмечается, что более длительные курсы могут повысить риск токсичности препарата. Применение других антибиотиков в разовых дозах для профилактики БЛ не изучено. Если укус клеща невозможно классифицировать как имеющий высокий риск, рекомендуется тактика выжидания, поскольку риск НЯ от воздействия антибиотиков в этих случаях может превышать возможную пользу (что с практической точки зрения представляется маловероятным). В то же время антибиотикопрофилактика не гарантирует полного предотвращения заражения. Поэтому всем больным следует настоятельно рекомендовать обратиться за медицинской помощью при появлении у них кожных эритематозных высыпаний, лихорадки или любых других необъяснимых симптомов, особенно в течение 30 дней после укуса клеща.

Заключение

БЛ по-прежнему остаётся значимой социальной и клинической проблемой, требующей высокого индекса врачебной настороженности.

Изложенные в настоящей статье сведения о применении антибиотиков при БЛ, по всей вероятности, позволят практическим врачам амбулаторного звена избирать правильную так-

тику применения этих препаратов как с профилактической, так и с терапевтической целями и тем самым добиться повышения качества жизни пациентов.

Литература/References

1. МЗ РФ. Клинические рекомендации. Болезнь Лайма у взрослых. 2016. Данные на сайте: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-bolezni-lajma-u-vzroslykh-utv/klinicheskie-rekomendatsii/>. [МЗ РФ. Клинические рекомендации. Болезнь Лайма у взрослых. 2016. Available at: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-bolezni-lajma-u-vzroslykh-utv/klinicheskie-rekomendatsii/> (in Russian)].
2. Lantos P.M., Rumbaugh J., Bockenstedt L.K. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Clin Infect Dis.* 2021; 72 (1): 1–8. doi: 10.1093/cid/ciab049.
3. Lantos P.M., Auwaerter P.G., Wormser G.P. A systematic review of *Borrelia burgdorferi* morphologic variants does not support a role in chronic Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2014; 58 (5): 663–671. doi: 10.1093/cid/cit810.
4. Baker P.J., Wormser G.P. The Clinical relevance of studies on *Borrelia burgdorferi* persists. *Am J Med.* 2017; 130 (9): 1009–1010. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.014.
5. Maraspin V., Bogović P., Rojko T. et al. Erythema migrans: Course and outcome in patients treated with rituximab. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6 (7): ofz292. doi: 10.1093/ofid/ofz292.
6. Maraspin V., Bogović P., Rojko T. et al. Early Lyme Borreliosis in patients treated with tumour necrosis factor- α inhibitors. *J Clin Med.* 2019; 8 (11): 1857. doi: 10.3390/jcm8111857.
7. Maraspin V., Ružić-Sabljčić E., Lusa L., Strle F. Course and outcome of Early Lyme borreliosis in patients with hematological malignancies. *Clin Infect Dis.* 2015; 61 (3): 427–31. doi: 10.1093/cid/civ341.
8. Steere A.C., Grodzicki R.L., Kornblatt A.N. et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1983; 308 (13): 733–740. doi: 10.1056/NEJM198303313081301.
9. Steere A.C., Hutchinson G.J., Rahn D.W. et al. Treatment of the early manifestations of Lyme disease. *Ann Intern Med.* 1983; 99 (1): 22–26. doi: 10.7326/0003-4819-99-1-22.
10. Steere A.C., Batsford W.P., Weinberg M. et al. Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease. *Ann Intern Med.* 1980; 93 (1): 8–16. doi: 10.7326/0003-4819-93-1-8.
11. Eliassen K.E., Reiso H., Berild D., Lindbæk M. Comparison of phenoxymethylpenicillin, amoxicillin, and doxycycline for erythema migrans in general practice. A randomized controlled trial with a 1-year follow-up. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24 (12): 1290–1296. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.028.
12. Luft B.J., Dattwyler R.J., Johnson R.C. et al. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 124 (9): 785–791. doi: 10.7326/0003-4819-124-9-199605010-00002.
13. Wormser G.P., Wormser R.P., Strle F. et al. How safe is doxycycline for young children or for pregnant or breastfeeding women? *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019; 93 (3): 238–242. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.09.015.
14. Wormser G.P., Strle F., Shapiro E.D. Is doxycycline appropriate for routine treatment of young children with Erythema migrans? *Pediatr Infect Dis J.* 2019 Nov; 38 (11): 1113–1114. doi: 10.1097/INF.0000000000002453.
15. IDSA handbook on clinical practice guideline development, 2018. Available at: <https://idsociety.org.app.box.com/s/zumf91rnfiv9xfz5eot9sg2tgg2fr>.
16. Klemperner M.S., Baker P.J., Shapiro E.D. et al. Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *Am J Med.* 2013; 126 (8): 665–669. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.014.
17. Fallon B.A., Keilp J.G., Corbera K.M. et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology.* 2008; 70 (13): 992–1003. doi: 10.1212/01.WNL.0000284604.61160.2d.
18. Oksi J., Nikoskelainen J., Hiekkänen H. et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007; 26 (8): 571–581. doi: 10.1007/s10096-007-0340-2.
19. Dattwyler R.J., Luft B.J., Kunkel M.J. et al. Ceftriaxone compared with doxycycline for the treatment of acute disseminated Lyme disease. *N Engl J Med.* 1997; 337 (5): 289–294. doi: 10.1056/NEJM199707313370501.
20. Caperton E.M., Heim-Duthoy K.L., Matzke G.R. et al. Ceftriaxone therapy of chronic inflammatory arthritis. A double-blind placebo controlled trial. *Arch Intern Med.* 1990; 150 (8): 1677–1682.
21. Steere A.C., Green J., Schoen R.T. et al. Successful parenteral penicillin therapy of established Lyme arthritis. *N Engl J Med.* 1985; 312 (14): 869–874. doi: 10.1056/NEJM198504043121401.
22. Dattwyler R.J., Halperin J.J., Volkman D.J., Luft B.J. Treatment of late Lyme borreliosis—randomised comparison of ceftriaxone and penicillin. *Lancet.* 1988; 1 (8596): 1191–1194. doi: 10.1016/s0140-6736(88)92011-9.
23. Hassler D., Zöller L., Haude M. et al. Cefotaxime versus penicillin in the late stage of Lyme disease—prospective, randomized therapeutic study. *Infection.* 1990; 18 (1): 16–20. doi: 10.1007/BF01644175.
24. Steere A.C., Levin R.E., Molloy P.J. et al. Treatment of Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 1994; 37 (6): 878–888. doi: 10.1002/art.1780370616.
25. Steere A.C., Angelis S.M. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54 (10): 3079–3086. doi: 10.1002/art.22131.
26. Arvikar S.L., Crowley J.T., Sulka K.B., Steere A.C. Autoimmune arthritides, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or peripheral spondyloarthritis following Lyme disease. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (1): 194–202. doi: 10.1002/art.39866.
27. Klemperner M.S., Hu L.T., Evans J. et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001; 345 (2): 85–92. doi: 10.1056/NEJM200107123450202.
28. Kaplan R.E., Trevino R.P., Johnson G.M. et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology.* 2003; 60 (12): 1916–1922. doi: 10.1212/01.wnl.0000068030.26992.25.
29. Krupp L.B., Hyman L.G., Grimson R. et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology.* 2003; 60 (12): 1923–30. doi: 10.1212/01.wnl.0000071227.23769.9e.
30. Patel R., Grogg K.L., Edwards W.D. et al. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2000; 31 (4): 1107–1109. doi: 10.1086/318138.
31. Krause P.J., Auwaerter P.G., Bannuru R.R., Branda J.A., Falck-Ytter Y.T., Lantos P.M. et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA): 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Babesiosis. *Clin Infect Dis.* 2021; 72 (2): 185–189. doi: 10.1093/cid/ciab050.

Информация об авторах

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., заведующий лабораторией коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация

Ананьева Лидия Петровна — д. м. н., профессор, заведующая лабораторией микроциркуляции и воспаления, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой», Москва, Российская Федерация

About the authors

Boris S. Belov — D.Sc. in medicine, Research Institute of Rheumatology named after V. A. Nasonova of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Lidiya P. Ananyeva — D. Sc. in medicine, Professor, Research Institute of Rheumatology named after V. A. Nasonova of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation