

**С.І. Сміян**  
**М.І. Шкільна**  
**В.В. Регалюк**  
**О.С. Маховська**  
**Л.В. Задорожна**  
**В.П. Маховський**  
**Ю.Ю. Грубар**

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», Тернопільська університетська лікарня

**Ключові слова:** артрит, хронічний перебіг хвороби Лайма, Лайм-артрит, *Borrelia burgdorferi*, діагностика.

## СУЧАСНІ АСПЕКТИ ЕТІОЛОГІЇ, ПАТОГЕНЕЗУ, КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ЛАЙМ-АРТРИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ, ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ)

У статті наведено сучасні погляди на патогенез, діагностику та лікування Лайм-артриту і продемонстровано результати власних спостережень. Показано, що поширеність Лайм-артриту становить до 60%. Спорідненість з іншими захворюваннями суглобів продемонстрована даними висвітлених досліджень, в яких показано, що антигени *Borrelia burgdorferi* сприяють стимуляції синтезу фактора некрозу пухлини- $\alpha$  з макрофагів, інтерлейкіну-1, які виявляють прозапальний вплив на синовіоцити й хондроцити, що, у свою чергу, призводить до руйнування хряща й кістки та хронізації процесу в суглобах, як і у разі інших захворювань суглобів. У роботі підсумовано дані щодо клінічної характеристики суглобового синдрому та наведено клінічні й діагностичні критерії, а також методи лікування. Автори на прикладі власних досліджень показали, що труднощі ранньої діагностики полягають у тому, що гострий або хронічний прояв Лайм-артриту за клінічним перебігом може бути аналогічним до будь-якого запального захворювання суглобів, а відсутність даних про факт укусу кліщем призводить до пролонгації процесу встановлення діагнозу. Таким чином, на сьогодні існує необхідність підвищення інформованості ревматологів про перебіг і можливості діагностики Лайм-артриту, що дозволить вчасно встановити діагноз і призначити адекватну терапію.

### ЕТІОЛОГІЯ

Лайм-артрит — клінічна форма хвороби Лайма — має схильність до хронічного і рецидивного перебігу. Хвороба Лайма — це мультисистемна хвороба, яку часто називають «новим великим імітатором» у зв'язку з різноманітністю клінічних проявів, що нагадують сифіліс [8, 20] — є складним імунітопосередкованим захворюванням, інфекційним за походженням і запальним або «ревматичним» за суттю. Ці ознаки роблять хворобу Лайма унікальною моделлю людини для вивчення інфекційної етіології ревматичних захворювань [14]. Лайм-артрит був ідентифікований як клінічний прояв наприкінці 1970-х років після спалаху моно- та олігоартруального артрити у дітей із хворобою Лайма в штаті Коннектикут, США [19]. На сьогодні відомо, що ураження суглобів є пізнім проявом хвороби Лайма. Проте, хоча деякі пацієнти можуть повідомити про випадки укусу кліщем або наявність мігруючої еритеми, артрит може становити прояв хвороби без попередніх ознак або симптомів хвороби Лайма [1, 2].

### ЕПІДЕМІОЛОГІЯ. ПАТОГЕНЕЗ

Хвороба Лайма, в тому числі Лайм-артрит, належить до групи природно-вогнищевих зоонозів із трансмісивним механізмом передачі збудників.

Скарги на скелетно-м'язовий біль, пов'язані із хворобою Лайма, підштовхують пацієнтів звертатися до лікарів. Зокрема, перехідні епізоди спонтанного синовіту колінних суглобів (часто моносиновіту) є загальними на ранніх стадіях прогресування хвороби Лайма, і, якщо лікування не проводити, у 60% хворих розвивається Лайм-артрит. Прояви артрити швидко відповідають на терапію антибіотиками, що є підставою вважати необхідним включення хвороби Лайма в диференційну діагностику як потенційну причину спонтанного синовіту, що, у свою чергу, може запобігти розвитку більш тяжких симптомів, пов'язаних із захворюванням [15].

Загадкова особливість хвороби Лайма — це повільне наростання симптомів з боку опорно-рухового апарату, які можуть тривати після проведення повного курсу лікування, причому у деяких хворих розвивається хронічний запальний артрит, резистентний до антибіотикотерапії. Дані експериментальних досліджень свідчать, що антигени *Borrelia burgdorferi* залишаються у хрящі протягом тривалого періоду після етіологічної терапії та сприяють стимуляції синтезу фактора некрозу пухлини- $\alpha$  з макрофагів, що призводить до хронізації процесу в суглобах [4]. Ураження суглобів при Лайм-артриті спричинене гематогенним поширенням збудника бореліозу й потраплянням його

у тканини суглоба в перші дні й тижні захворювання. У цей період специфічна імунна відповідь до борелії мінімальна й характеризується утворенням антитіл до флагелярного антигену, поверхневого антигену зовнішньої мембрани — протеїну С і до термошокових протеїнів бактерії. Протягом наступних декількох місяців розвивається поєднана імунна клітинна й гуморальна відповідь до багатьох поліпептидів спірохети, і саме з періодом вираженої специфічної імунної відповіді збігається розвиток артриту. *Borrelia burgdorferi* є потенційним індуктором вироблення інтерлейкіну (IL)-1, який є цитокіном із прозапальним впливом на синовіоцити й хондроцити та може сприяти руйнуванню хряща й кістки. Концентрації IL-1b і його природного антагоніста IL-1ra різні за умов різного перебігу: у разі високої концентрації IL-1ra та низької концентрації IL-1b відзначається швидкий регрес атак артриту, тоді як у хворих із протилежним співвідношенням концентрацій цих цитокінів артрит має більш тривалий і тривалий перебіг. Ураження синовіальної оболонки характеризується гіперплазією клітин синовії, проліферацією судин і вираженою інфільтрацією мононуклеарних клітин, тобто є морфологічним віддзеркаленням імунної відповіді за типом сповільненої гіперчутливості. Найважливішу роль у розвитку Лайм-артриту відіграє IL-17. В експерименті показано, що нейтралізація ендogenous IL-17 призводить до зменшення локального запалення і продукції прозапальних цитокінів, на підставі чого на сучасному етапі вважається перспективним вивчення терапевтичної ефективності антитіл проти IL-17 в лікуванні цієї недуги [12, 17].

Крім того, у пацієнтів із хворобою Лайма часто спостерігаються значущі Th17-залежні імунні реакції, які можуть, з одного боку, допомогти контролювати ранню інфекцію, а з другого — після закінчення захворювання, надмірна Th17-залежна реакція може виявитися невивідною у зв'язку зі сприянням аутоімунним механізмам, пов'язаним із резистентністю артриту до антибіотиків внаслідок підвищення синтезу матриксної металопротеази-10, яка підтримує патологічні процеси у структурах суглобів [6, 21].

Імунні механізми, що асоціюються із артритом, пов'язані з гіперсекрецією IL-17 та гамма-інтерферону (IFN- $\gamma$ ), що реалізують традиційні ролі. Проведені експериментальні дослідження дозволили авторам сформулювати гіпотезу про те, що нейтралізація IFN- $\gamma$  у мишей інгібує артрит, спричинений *Borrelia burgdorferi* [10].

### ПАТОЛОГІЧНА АНАТОМІЯ

Основними патанатомічними ознаками Лайм-артриту є наслідки імунопатологічних аутоімунних реакцій, що проявляються розвитком синовіту з характерними морфологічними змінами, які включають гіперплазію синовіальних клітин, неспецифічну гіпертрофію ворсин, лімфоплазмноклітинну інфільтрацію, утворення фолікул, відкладення фібрину. Одночасно внаслідок внутрішньосудинної персистенції борелії у судинному руслі та синовіальній оболонці спостерігається ураження мікроциркуляторного русла за типом облітеруючого ендартеріїту. За умов відсутнос-

ті лікування у перихондральній ділянці синовіальної оболонки формується синовіальний панус — судинна і фіброзна тканина, яка росте в хрящі і руйнує його. Гістопатологічне дослідження суглобів інфікованих експериментальних тварин демонструє значне руйнування їх структур зі значною синовіальною гіперплазією та гіпертрофією, причому наявність нейтрофільного інфільтрату є причиною ерозій суглобового хряща та поверхневого руйнування кістки. Водночас спостерігається збільшення утворення колагену та кількості фіброblastів, що призводить до фіброзу і анкілозу, загальної деформації суглобів [16].

Крім того, в експерименті продемонстроване перше свідчення того, що інфекція *Borrelia burgdorferi* індукує втрату кісткової тканини у мишей, причому цей процес відбувається за рахунок трабекулярної кістки та не залежить від інгібування функцій остеобластів, але зумовлено порушенням кісткоутворення (зниження виживаності остеобластів та/чи індукція апоптозу остеобластів) [22].

### КЛАСИФІКАЦІЯ

Клінічні прояви хвороби Лайма зазвичай розділені за тривалістю хвороби (гострі та хронічні). Цей розподіл є умовний. Варіанти ураження суглобів розподіляють на:

1. **Доброякісний рецидивний артрит** — виникає після мігруючої еритеми, періоду артралгій в термін від декількох днів до місяця з моменту виникнення. Характеризується асиметричним моно-, олігоартритичним синдромом, що рецидивує з переважним ураженням великих суглобів за типом реактивного, триває до 5 років зі стабільною симптоматикою.

2. **Хронічний артрит**. Кожний десятий пацієнт з Лайм-артритом (переважно позитивний за HLA-D R2 і — DR-4) демонструє хронічний артрит з утворенням панусу, ерозивних процесів у хрящі з розвитком бурситів, ентезопатій, лігаментитів. На пізніх стадіях розвитку спостерігаються ознаки запального (остеопороз, кортикальні та крайові ерозії, втрата хряща) і дегенеративного (осифікація меніска, остеофіти, кісти, субхондральний склероз) процесів.

### КЛІНІЧНА КАРТИНА

Мігруюча еритема — характерна ознака інфекції, яка найчастіше виявляється у 70% пацієнтів. Мігруюча еритема — єдиний зовнішній прояв Лайм-бореліозу, що може бути виявлений при клінічному обстеженні у пацієнтів із гострою артралгією. Але у більшості пацієнтів з артритом мігруюча еритема ніколи не розвивається або залишається непоміченою. У майже половини пацієнтів констатовані ознаки системного запалення (нездужання, втома, головний біль, артралгія, міалгія, субфебрильна температура тіла і лімфаденопатія). Зазвичай епізоди Лайм-артриту короткі й уражають один великий суглоб, причому найчастіше (90%) у патологічний процес залучається колінний суглоб. Рідше спостерігається ураження ліктьових, гомілковостопних, кульшових, променезап'яткових суглобів. Рецидиви артриту відзначають протягом періоду від декіль-

кох місяців до років у  $\leq 50\%$  хворих, навіть у тих, хто отримує адекватну терапію, із залученням тих самих або різних суглобів [18]. Артрит зазвичай починається раптово з помірним больовим (ВАНШ від 20 до 60 мм), запальним синдромом. Типовий суглобовий синдром має такі ознаки:

- залучення великих суглобів — кульшові, колінні, плечові;
- відсутність ураження осцевого скелета;
- моно-, олігоураження;
- помірний синовіт;
- супутній тендиніт, тендосиновіт, бурсит, ентезопатія, фіброзит;
- залучення м'язів — міозит, міалгія;
- неврологічні прояви.

Іноді у клінічній практиці трапляються нетипові ситуації Лайм-артриту зі втягненням кульшових суглобів за типом септичного кокситу, особливо у дітей, що характеризуються значним підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) і відсутністю лихоманки [3, 7].

Також у літературі описані випадки розвитку Лайм-артриту на протезованих суглобах [5].

### УСКЛАДНЕННЯ

Без адекватного лікування рецидивний Лайм-артрит набуває хронічного перебігу з персистуючими гіпертрофічними синовітами та вторинним остеоартрозом, ерозіями, деформаціями і потребує лікування, аналогічного аутоімунному артрити (ревматоїдний артрит).

### ДІАГНОСТИКА

Анамнез захворювання і клінічні прояви та симптоми, особливо поява мігруючої еритеми, мають важливе значення в діагностиці. Основними методами діагностики Лайм-артриту є лабораторна верифікація бореліозної інфекції, яка допомагає прийняти рішення у складнішому випадку захворювання.

Антитіла класу IgM до *Borrelia* починають зростати через 2–4 тиж після зараження, пік — протягом 6–8 тиж, а потім утворення імуноглобулінів перемикається на IgG. Високий рівень IgM і IgG може зберігатися в деяких пацієнтів протягом багатьох років, навіть після лікування. Високочутливий тест ELISA має бути скринінговим і у разі позитивного чи сумнівного результату потребує підтвердження конкретним тестом імуноблотингу. Результат вважається позитивним, якщо за IgM виявляються 2 із 3 смужок антигенів — артрит вважається гострим та за IgG — 5 смужок із 10 — артрит вважається хронічним.

ДНК *Borrelia* можна виявити за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у зразках біопсії шкіри, синовіальній та спинномозковій рідинах, крові та сечі. Виявлення борелій методом ПЛР — високоспецифічне, але чутливість у синовіальній рідині становить не більше 85%.

При біопсії синовіальної оболонки виявляють відкладення фібрину, гіпертрофію ворсин, проліферацію судин і виражену плазмодитарну і лімфоцитарну інфільтрацію. У деяких випадках при фарбуванні сріблом виявляють спірохети. Кількість лейкоцитів

у синовіальній рідині становить  $5 \cdot 10^2 - 11 \cdot 10^4$ /мл, найбільшу частку з них становлять сегментоядерні нейтрофіли. Відзначають підвищений вміст білка, нормальний чи знижений рівень глюкози, тести на ревматоїдний (РФ) і антинуклеарний фактор зазвичай негативні. Виділення культури спірохети дозволяє достовірно встановити діагноз, проте це вдається рідко.

Рутинні загальноклінічні обстеження виявляють незначно підвищену ШОЕ, рівні С-реактивного протеїну (СРП) у більшості випадків не підвищуються, РФ визначається рідко.

Заданими ультразвукового дослідження (УЗД) суглобів знаходять потовщення синовії, збільшену кількість рідини, поєднані зміни періартикулярних тканин, тендиніт, ентезит, потовщення і набряк м'язів. Ультрасонографія може бути корисною для виявлення субклінічного синовіту та визначенні наслідків хвороби, але цей метод неспецифічний і не використовується при диференційній діагностиці [9].

За умов проведення рентгенологічного обстеження у гострій стадії захворювання — зміни періартикулярних тканин, при хронічному варіанті — стоншення хряща, підхрящові кісти, навколосуглобовий остеопороз, ерозії, остеофіти, кісти Бейкера.

### Критерії діагнозу [2]

1. Моно- та олігоартрит (особливо з ураженням колінного суглоба з гіпертрофічним синовітом, кістами Бейкера).
2. Ендемічна зона проживання.
3. НЕ обов'язково: наявність мігруючої еритеми або даних щодо укусу кліща.
4. Позитивний результат на антитіла *Borrelia burgdorferi* ELISA і IgG Вестерн-блот.
5. Можливо: позитивний результат ПЛР у синовіальній рідині.

### ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Диференційну діагностику проводять за основним артритичним синдромом із таким захворюваннями, як ревматоїдний артрит, реактивний артрит, остеоартроз. За умов наявності ще й позасуглобових уражень із запальним синдромом пацієнтів обстежують щодо системного червоного вовчака, склеродермії та лімфопроліферативних захворювань. Особливість ізольованого артритичного синдрому з відсутністю запальних змін, РФ, антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АТ до ЦЦП), а також ураження великих суглобів дозволяє виключити ревматоїдний артрит за фактом недобирання достатньої кількості критеріїв для його верифікації за критеріями EULAR 2010 р. При цьому наявність хронічного синовіту, кіст Бейкера, ураження пацієнтів різного, в тому числі й молодого, й середнього віку, дозволяє поставити під сумнів діагноз первинного остеоартрозу у разі явних його рентгенологічних ознак, але в комбінації з ерозіями і остеопорозом, що спонукає до обстеження стосовно хронічного інфекційного артрити із вторинним остеоартрозом. Відсутність ознак ураження сечостатевої системи (уретриту, вагініту), очей (кон'юнктивіту) дозволяє виключити реактивний артрит.

В окремих випадках хвороба Лайма може маскуватися під системні захворювання сполучної тканини та лімфопроліферативні синдроми. Негативні специфічні тести на ці хвороби в осіб, які проживають в ендемічних зонах, дають змогу виключити їх і створюють необхідність для обстеження щодо наявності бореліозної інфекції.

**Стратифікація ризику** виникнення Лайм-артриту проводиться у пацієнтів з анамнезом укусу кліщем, за наявності мігруючої еритеми, а також із нетиповим перебігом артритичного синдрому в осіб, які проживають в ендемічній зоні, незалежно від пори року.

**Лікування** [2]. Прогноз-модифікуюча терапія етіологічною і передбачає застосування антибіотиків, яке може мати різні курси за тривалістю і методом введення залежно від отриманих початкових результатів.

**I. Початкове лікування.** Орально доксациклін (200 мг/добу) чи амоксациклін (2000 мг/добу) — 30 днів. Рекомендовано дотримання доведеного режиму в умовах супровідної неврологічної ситуації.

Інші рекомендовані курси лікування (підтримують вищенаведений курс лікування (підкреслюючи, що триваліші курси лікування — доцільні, оскільки біодоступність препаратів у синовію та синовіальну рідину неоднозначна), а з другого — пропонують 28-денний період введення антибактеріальної терапії, беручи до уваги доступність антибіотиків у щотижневих упаковках. За іншими позиціями всі рекомендації стосовно Лайм-артриту аналогічні.

#### II. Результати лікування:

1. Повна відповідь — припинення антибіотикотерапії, лікувальна фізична культура.

2. Артрит помірного ступеня активності — показання до продовження застосування доксацикліну (200 мг/добу) перорально ще 30 днів.

3. Артрит високого ступеня активності — показання до застосування цефтріаксону (2000 мг/добу) доведено 30 днів.

4. Сстійкий артрит після повторного курсу антибіотиків потребує призначення хворобо-модифікуючих препаратів які застосовують протягом 6–12 міс за умов наявності:

- низького ступеня активності — хлорохіну фосфат (гідрохлорохіну сульфат) (200 мг/добу);
- середнього та високого ступеня — метотрексат 15–20 мг/тиж;
- якщо артрит продовжується більше 3–6 міс, незважаючи на хворобо-модифікуючу терапію, розглядають питання використання біологічної терапії та синовектомії.

Симптоматичне лікування включає традиційні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) в допустимих добових дозах. Глюкокортикоїди за умов Лайм-артриту не призначають, тому що вони можуть перешкоджати елімінації спірохети. Доведено, що пацієнти, які отримали внутрішньосуглобові глюкокортикоїди перед етіологічним лікуванням, потребували значно більше курсів лікування антибіотиками, і час, необхідний для зникнення артриту, був довшим [11].

**Прогноз** Лайм-артриту зазвичай сприятливий; навіть при відсутності лікування близько 10% пацієнтів

ентів видужують. Після відповідної терапії антибіотиками 90% пацієнтів відновлюються.

**Профілактика** полягає у проведенні антибіотикотерапії доксацикліном (200 мг/добу протягом 10 днів) не пізніше 3 днів після факту присмокування кліща. Специфічна профілактика хвороби Лайма відсутня. Неспецифічні методи профілактики полягають у запобіганні укусу кліща, а також у його ранньому видаленні.

## РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

У ревматологічному відділенні Тернопільської університетської лікарні під спостереженням перебували 67 пацієнтів, яким діагностували артрит, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*, встановлено шляхом визначення 2 смужок з вестерн імуноблоту за IgM і 5 — за IgG при наявності артритичного синдрому. Гострий перебіг відзначали у 28 і хронічний — у 39 обстежених. У процесі дослідження визначали тип ураження суглобів (моно-, оліго- чи поліураження), суглобовий рахунок — кількість болючих та припухлих суглобів, проводили оцінку больового синдрому за ВАШ (мм), УЗД уражених суглобів та визначали маркери запального процесу в крові.

Серед обстежених було 42 жінки та 25 чоловіків. Усі пацієнти були працездатного віку, середній вік у жінок становив  $34,78 \pm 5,92$  року, у чоловіків —  $46,92 \pm 7,39$  року. Серед обстежених провідним синдромом був констатований больовий з високими значеннями ВАШ —  $68,42 \pm 4,11$  мм.

Показник кількості болючих суглобів становив  $5,15 \pm 2,08$ , а середні значення кількості припухлих —  $4,15 \pm 2,67$  випадків. Моноураження констатовано у 41,8%, олігоураження — 35,8%, поліураження — 22,4% пацієнтів.

За умов моноураження майже у всіх хворих діагностували гіпертрофічний синовит переважно колінних суглобів із кістами Бейкера за даними УЗД. Класичні прояви артриту, що характеризувалися помірними або вираженими запальними явищами, відзначали у 24 обстежених та асоціювалися з позитивними тестами на РФ і АТ ЦПП у 13,4%, підвищення рівня СРП зареєстровано у 38,8% випадків. Ознаки спондилоартралгічного синдрому без ознак сакроілеїту виявлено у 10,4% пацієнтів.

Лікування хворих, які взяли участь у дослідженні, полягало у застосуванні етіотропних і симптоматичних засобів (НПЗП).

Призначення етіотропних засобів (доксациклін 200 мг/добу протягом 30 днів) було найефективнішим за умов гострого артриту, про що свідчило зниження ВАШ, зменшення вираженості локальних запальних змін як клінічно, так і за даними УЗД вже на  $6,48 \pm 1,37$ -й день. Водночас констатовано, що у більшості хворих із хронічним перебігом достовірне покращення встановлено на  $12,36 \pm 3,72$ -й день лікування. Зазначимо, що у 9 (32,1%) пацієнтів лікування не було ефективним, і їм в подальшому призначено метотрексат 15 мг/тиж (6 міс).

## ВИСНОВКИ

1. Частота уражень суглобів бореліозної етіології, згідно з даними різних авторів, становить до 60% за-



лежно від географічного регіону, причому часто артрит фіксують за умов безеритемної форми інфекції. Труднощі ранньої діагностики полягають у відсутності даних про факт укусу кліщем, що призводить до хронізації процесу та відтермінування лікування і одужання пацієнтів. На часі актуальним залишається визначення показань до обстеження на Лайм-бореліоз пацієнтів з артралгічним синдромом, особливо за умов проживання в ендемічній зоні.

2. Слід зазначити, що гострий або хронічний прояв Лайм-артриту за клінічним перебігом може бути аналогічним будь-якому запальному захворюванню суглобів, а, в свою чергу, ревматичне захворювання суглобів може маскувати перебіг інфекційного ураження. Прогресуючий суглобовий синдром стає більш інтенсивним, що свідчить про тенденцію до хронізації процесу та схожість за перебігом на ревматоїдний артрит та остеоартроз із гіпертрофічним синовітом і кістами Бейкера та високою інтенсивністю больового синдрому (ВАШ >65 мм).

3. Етіологічне лікування продемонструвало найвищу ефективність за умов гострого артрити порівняно з хронічним.

4. Існує необхідність подальших науково-практичних розробок у напрямку встановлення чітких показань до обстеження на Лайм-бореліоз пацієнтів з артритичним синдромом.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Arvikar S.L., Crowley J.T., Sulka K.B., Steere A.C. (2017) Autoimmune arthritides, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or peripheral spondyloarthropathy, following Lyme disease. *Arthritis Rheum.*, 69(1): 194–202.
2. Arvikar S.L., Steere A.C. (2016) Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infect. Dis. Clin. North Am.*, 29(2): 269–280.
3. Bachur R.G., Adams C.M., Monuteaux M.C. (2015) Evaluating the child with acute hip pain («irritable hip») in a Lyme endemic region. *J. Pediatr.*, 166(2): 407–411.
4. Bockenstedt L.K., Gonzalez D.G., Haberman A.M., Belperron A.A. (2012) Spirochete antigens persist near cartilage after murine Lyme borreliosis therapy. *J. Clin. Invest.*, 122(7): 2652–2660.
5. Collins C.A., Kristi A., Gotoff J.R. et al. (2017) Lyme disease: a potential source for culture-negative prosthetic joint infection. *JAAOS Global Research & Reviews*, 1(5): 23.
6. Crowley J.T., Strle K., Drouin E.E. et al. (2016) Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *J. Autoimmun.*, 69: 24–37.
7. Cruz Al.Jr., Aversano F.J., Seeley M.A. et al. (2017) Pediatric Lyme Arthritis of the hip: The Great Imitator? *J. Pediatr. Orthop.*, 37(5): 355–361.
8. Czupryna P., Moniuszko-Malinowska A., Pancewicz S. et al. (2016) Lyme disease in Poland – A serious problem? *Adv. Med. Sci.*, 61(1): 96–100.
9. Czupryna P.L., Moniuszko A., Czeczuga A. et al. (2012) Ultrasonographic evaluation of knee joints in patients with Lyme disease. *Int. J. Infect. Dis.*, 16(4): 252–255.
10. Hansen E.S., Johnson M.E., Schell R.F., Nardelli D.T. (2016) CD4+ cell-derived interleukin-17 in a model of dysregulated, *Borrelia*-induced arthritis. *Pathog. Dis.*, 74(7).
11. Haugeberg G., Hansen I., Skarpaas T. et al. (2014) Lyme arthritis in Southern Norway – an endemic area for Lyme Borreliosis. *BMC Infect. Dis.*, 14: 85.
12. Kuo J., Warner T.F., Schell R.F. (2017) *Borrelia*-primed and -infected mice deficient of interleukin-17 develop arthritis after neutralization of gamma-interferon. *Infect. Immun. Pathog. Dis.*, 75(2): 4681–4687.

13. **Lyme disease: summary of NICE guidance** (2018) Cruickshank M., O'Flynn N., Faust S.N. Guideline Committee. *BMJ*, 361: k1261 (doi: 10.1136/bmj.k1261).

14. **Malawista S.E., Steere A.C., Hardin J.A., Yale J.** (1984) Lyme disease: a unique human model for an infectious etiology of rheumatic disease. *Biol. Med.*, 57(4): 473–477.

15. **Matzkin E., Suslavich K., Curry E.J.** (2015) Lyme disease presenting as a spontaneous knee. *Am. Acad. Orthop. Surg.*, 23(11): 674–682.

16. **Munson E., Nardelli D.T., Du Chateau B.K. et al.** (2012) Hamster and Murine Models of severe destructive Lyme arthritis. *Clin. Dev. Immunol.* (<http://dx.doi.org/10.1155/2012/504215>).

17. **Oosting M., Hadewych ter Hofstede, van de Veerdonk F.L. et al.** (2017) Role of interleukin-23 (IL-23) receptor signaling for IL-17 responses in human Lyme disease. *Clin. Infect. Dis.*, 64(7): 930–938.

18. **Smith B.G., Cruz A.Jr, Milewski M.D., Shapiro E.D.** (2011) Lyme disease and the orthopaedic implications of Lyme arthritis. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 19(2): 91–100.

19. **Steere A.C., Malawista S.E., Snyderman D.R. et al.** (1977) Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis. Rheum.*, 20: 7–17.

20. **Stricker R.B., Fesler M.C.** (2017) Chronic Lyme disease: a working case definition. *Chronic Dis. Int.*, 4(1): 96–100.

21. **Strle K., Sulka K.B., Pianta A. et al.** (2016) T-Helper 17 cell cytokine responses in Lyme disease correlate with *Borrelia burgdorferi* antibodies during early infection and with autoantibodies late in the illness in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *J. Autoimmun.*, 69: 24–37.

22. **Tang T.T., Zhang L., Bansal A. et al.** (2017) The Lyme disease pathogen *Borrelia burgdorferi* infects murine bone and induces trabecular bone loss. *Infect Immun.*, Jan 26, 85(2) (pii: e00781-16. doi: 10.1128/IAI.00781-16).

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ЛАЙМ-АРТРИТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

**С.И. Смиян, М.И. Школьная, В.В. Регалюк, О.С. Маховская, Л.В. Задорожная, В.П. Маховский, Ю.Ю. Грубар**

**Резюме.** В статье приведены современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение Лайм-артрита и продемонстрированы результаты собственных наблюдений. Показано, что распространенность Лайм-артрита составляет до 60%. Сходство с другими заболеваниями суставов обусловлено данными исследований, в которых показано, что антигены *Borrelia burgdorferi* способствуют стимуляции синтеза фактора некроза опухоли- $\alpha$  из макрофагов, интерлейкина-1, которые проявляют провоспалительное влияние на синовиоциты и хондроциты, что, в свою очередь, приводит к разрушению хряща и кости и хронизации процесса в суставах, как и при других заболеваниях суставов. В работе проанализированы данные по клинической характеристике суставного синдрома, приведены клинические и диагностические критерии, а также методы лечения. Авторы на примере собственных исследований показали, что трудности ранней диагностики состоят в том, что острое или хроническое проявление Лайм-артрита по клиническому течению может быть аналогичным любому воспалительному заболеванию суставов, а отсутствие данных о факте укуса клеща приводит к пролонга-

ции процесса установления диагноза. Таким образом, на сегодняшний день существует необходимость повышения информированности ревматологов о течении и возможностях диагностики Лайм-артрита, что позволит вовремя установить диагноз и назначить адекватную терапию.

**Ключевые слова:** артрит, хроническое течение болезни Лайма, Лайм-артрит, *Borrelia burgdorferi*, диагностика.

#### MODERN ASPECTS OF ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL COURSE AND TREATMENT OF LYME-ARTHRITIS (REVIEW, OWN OBSERVATIONS)

**S.I. Smiyan, M.I. Shkilna, V.V. Regalyuk, O.S. Makhovska, L.V. Zadorozhna, V.P. Makhovsky, Yu.Yu. Grubar**

**Summary.** The article presents modern views on the pathogenesis, diagnosis and treatment of Lyme-arthritis and demonstrates the results of authors' own observations. The prevalence of Lyme-arthritis is shown to be up to 60%. The affinity for other joint diseases is due to the data of the illuminated studies, which show that *Borrelia burgdorferi* antigens contribute to the stimulation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  synthesis, derived from macro-

phages, interleukin-1, exhibiting proinflammatory effects on synoviocytes and chondrocytes, which in turn leads to the destruction of cartilage and bone and the chronization of the process in the joints, as well as in other joint diseases. In this work data on the clinical characteristics of articular syndrome are summarized, clinical and diagnostic criteria, as well as methods of treatment are given. The authors, providing their own research, have shown that the difficulty of early diagnosis is that the acute or chronic manifestation of Lyme-arthritis in clinical course can be similar to any inflammatory joint disease, and the absence of the tick bite fact leads to prolongation of the diagnosis process. Thus, to date, there is a need to increase the awareness of rheumatologists about the course and facilities of Lyme-arthritis diagnosis, which will allow the timely diagnosis and the administration of adequate therapy.

**Key words:** arthritis, chronic Lyme disease, Lyme arthritis, *Borrelia burgdorferi*, diagnosis.

#### Адреса для листування:

Сміян Світлана Іванівна  
58000, Чернівці, пл. Театральна, 2  
Буковинський державний  
медичний університет,  
кафедра внутрішньої медицини

### РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

#### Острая боль: испытано новое средство

Подготовил А. Гузий

Болевой синдром — более распространенная проблема, чем сахарный диабет, рак и сердечно-сосудистые заболевания — отмечается в послеоперационный период, сопутствует длительно текущим заболеваниям и становится частой причиной утраты трудоспособности. Несмотря на наличие целого арсенала обезболивающих средств (опиоидных анальгетиков, ингибиторов циклооксигеназы-2, НПВП и в некоторой степени — трициклических антидепрессантов), лечение пациентов с хронической болью остается проблемой. Поиск альтернативного лечения объясняется наличием побочных неврологических, желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых эффектов, присущих указанным обезболивающим средствам.

В результатах исследования, выполненного сотрудниками Университета Небраска-Керни (University of Nebraska-Kearney) и Университета Цинциннати (University of Cincinnati), США, опубликованных в апреле 2018 г. в «Journal of Pain Research», приведены данные о наличии сильного неопиоидного ноцицептивного действия у одного из димеров коричной кислоты (cinnamic acid). К исследованию этого средства подтолкнуло структурное сходство с инкарвиллатеином (incarvilleine) — веществом в составе растения инкарвиллеи китайской (*Incarvillea sinensis*), традиционно применяющейся при лечении ревматизма и в целях уменьшения выраженности боли. Терапевтический эффект инкарвиллатеина обусловлен анти-

ноцицептивным действием на аденозиновые рецепторы. Антиноцицептивная аденозин-опосредованная анальгезия характеризуется минимальными эффектами со стороны ЦНС. Концентрация аденозина повышается в местах повреждения тканей из-за распада аденозинтрифосфата. Аденозиновые рецепторы (A1AR, A2aAR, A2bAR, A3AR) широко представлены в областях спинного и головного мозга, участвующих в формировании болевых ощущений. Из них A1AR признан лучшей молекулярной мишенью в перспективе поиска новых обезболивающих средств. Инкарвиллатеин действует прежде всего на рецепторы аденозина A1AR, A2AR, модулируя хроническую воспалительную и нейропатическую боль.

Цель проведенного исследования — скрининг димеров коричной кислоты с различными структурными заменами для идентификации аналогов с наиболее антиноцицептивными свойствами и выраженным эффектом на аденозиновые рецепторы. Предложен инновационный одностадийный метод синтеза димеров коричной кислоты (аналогов инкарвиллатеина) и проведен анализ их фармакологических свойств. Неопиоидный механизм анальгезии инкарвиллатеином — выгодная перспектива применения в качестве нового класса сильных антиноцицептивных средств и готов к перенесению в доклинические исследования.

**Priebe A., Hunke M., Tonello R. et al.** (2018) Ferulic acid dimer as a non-opioid therapeutic for acute pain. *J. Pain Res.*, 11: 1075–1085.