

АННА ВЛАДИМИРОВНА САНДУГЕЙ
старший лаборант кафедры терапии Института последипломного образования, Ярославская государственная медицинская академия
sandugey1@nm.ru

ОЛЕГ АНАТОЛЬЕВИЧ ХРУСТАЛЕВ
доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии Института последипломного образования, Ярославская государственная медицинская академия
sandugey1@nm.ru

НАТАЛЬЯ СЕРГЕЕВНА БАРАНОВА
кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии с курсом медицинской генетики и нейрохирургии, Ярославская государственная медицинская академия
baranova_ns@mail.ru

ЛИЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА НИЗОВЦЕВА
кандидат медицинских наук, врач-невролог, ООО «Мединком» (г. Ярославль)
nizovtzeva_la@mail.ru

ЮЛИЯ АНАТОЛЬЕВНА ПАХОМОВА
врач-невролог, Химкинская центральная городская больница (г. Москва)
sandugey1@nm.ru

ТРУДНОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗА

В статье рассмотрены причины трудностей диагностики лайм-боррелиоза, его основные клинические синдромы, географические особенности, а также «маски-диагнозы» лайм-боррелиоза.

Ключевые слова: лайм-боррелиоз, нейроборрелиоз, лайм-кардит

Лайм-боррелиоз (ЛБ), или болезнь Лайма в международных источниках широко распространенное инфекционное природно-очаговое заболевание, передающееся преимущественно при укусе клеща рода *Ixodes*, возбудителем которого являются спирохеты комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*. ЛБ характеризуется чрезвычайно широким спектром клинических проявлений, полисистемностью и стадийностью течения [9]. Случаи заболевания ЛБ регистрируются по всему миру, в Европе чаще всего в Австрии, Германии, Швеции, Испании и Словении, где заболеваемость ежегодно составляет более 100 случаев на 100 000 человек [19]. Высок уровень заболеваемости и в США. В России больные выявлены в 68 субъектах Федерации. Наибольший уровень заболеваемости отмечается в Ленинградской, Тверской, Пермской, Ярославской областях, в Карелии, а также на Дальнем Востоке, Урале и в Западной Сибири [8].

В России ЛБ регистрируется с 1992 года и с тех пор имеет неуклонную тенденцию к росту. Прирост заболеваемости объясняется как ухудшением экологической обстановки, частыми пожарами, отсутствием акарицидной обработки лесов, так и улучшением диагностики ЛБ [10]. Число выявленных случаев в 1992 году составило 2447, в 2002-м – уже 8131. Следует отметить, что данные статистики неточно отражают уровень заболеваемости ЛБ, так как официально регистрируются лишь 50 % заболевших [1].

Трудности диагностики ЛБ определяются несколькими факторами. Во-первых, не все больные могут указать на укус клеща в анамнезе, часто он происходит незаметно для пациента, есть данные о передаче инфекции алиментарным путем (через молоко зараженных животных) и при укусах двукрылых насекомых. Для развития заболевания необязательно длительное присасывание клещей, иногда достаточно их наползания [10]. Во-вторых, при применении диагностических, серологических методик следует иметь в виду, что для ЛБ характерно запаздывание гуморального ответа на антигены боррелии. Пик выработки IgM приходится только на 3–6-ю неделю заболевания, а IgG – лишь после 6-й недели. Кроме того, частота определения антител к *B. burgdorferi* в острый период зависит от чувствительности методики. В н-РИФ в течение первого месяца заболевания антитела IgM обнаруживаются только у 5–13 % больных, в ИФА они выявляются у 44 %, в иммуноблотте – у 32–100 % [3]. Синтез IgM прекращается к 3–60-му месяцу заболевания после лечения, а IgG – продолжается и после клинического выздоровления до 1,5–23 лет и более. В-третьих, следует помнить, что существуют серонегативные, безэритематозные и первично-хронические формы заболевания [10]. В-четвертых, отсутствие положительных результатов серологии в некоторых случаях может объясняться использованием тест-систем, приготовленных на основании выборочного спектра антигенов без учета

особенностей генотипа боррелий, распространенных на данной территории [3].

Деление на стадии является в достаточной мере условным, так как не всегда можно выявить четкую последовательность симптомов. Часто присутствует только первая стадия, иногда заболевание манифестирует одним из поздних симптомов, например хроническим аторофическим дерматитом, радикулярным синдромом или когнитивными нарушениями. При субклинически или бессимптомно перенесенном миокардите ЛБ может дебютировать через несколько месяцев или даже лет дилатационной кардиомиопатией и быстро прогрессирующими сердечной недостаточностью без других видимых причин [2]. В этом заключается трудность диагностики хронической формы лайм-боррелиоза, так как из-за срока давности теряется анамнестическая связь заболевания с укусом клеща и четкая стадийность. По данным разных авторов, безэрitemатозная форма ЛБ встречается в 10,7–20 % случаев заболевания и имеет более тяжелое клиническое течение, что связано с более ранней диссеминацией возбудителя [5]. Таким образом, из-за высокого полиморфизма, мультисистемности, отсутствия четких критериев диагностики болезнь Лайма часто остается нераспознанной, ее называют «великим имитатором». На поздних стадиях заболевания, когда на первое место выходит поражение одной из систем организма, больные наблюдаются и лечатся у врачей различных специальностей: кардиологов, ревматологов, невропатологов, не подозревая об истинной природе своего заболевания. В таблице представлен перечень «масок-диагнозов» в зависимости от пораженной системы.

В случае возникновения вышеперечисленных заболеваний необходимо помнить о возможности у пациентов активной боррелиозной инфекции [7]. Кроме того, существует вероятность смешанных клещевых инфекций, таких как клещевой энцефалит, гранулоцитарный анаплазмоз, бабезиоз, одновременная зараженность

несколькими генотипами *Borrelia*, которые способны изменять и утяжелять клиническую картину ЛБ. По данным отечественных ученых, зараженность гранулоцитарным анаплазмозом в центральном регионе России достигает 33 % [1].

Существует и другая сторона проблемы диагностики ЛБ. Из-за объективных трудностей диагностики болезнь Лайма может стать тем диагнозом-искушением, для постановки которого результаты серологической диагностики интерпретируются согласно намерениям и собственным представлениям исследователя [19]. С одной стороны, существует масса пациентов с нераспознанным ЛБ, с другой – в некоторых случаях имеет место и гипердиагностика болезни. Единственным патогномоничным симптомом, маркером ЛБ, является мигрирующая эритема. При наличии эритемы серологическое подтверждение диагноза не требуется. Во всех остальных случаях необходимо подтверждение диагноза на основании серологических методик, иммунного блоттинга или ПЦР. Полученные данные часто интерпретируются неправильно. На современном этапе лабораторной диагностики ЛБ часто очень сложно отличить активную инфекцию и болезнь от перенесенной или бессимптомной инфекции и определить давность перенесенной инфекции только на основании серологических тестов или ПЦР [18]. Наличия диагностических титров к *Borrelia burgdorferi* недостаточно для постановки диагноза ЛБ и последующего лечения антибиотиками. Кроме того, следует учитывать высокую распространенность среди населения таких неспецифических симптомов, как миалгия, артрит, боль в позвоночнике, невралгия, хроническая усталость, дисфункция вегетативной нервной системы. В совокупности с неверно интерпретированными данными лабораторной диагностики они могут послужить причиной неправильной постановки диагноза ЛБ [18], [19]. Ложноположительные результаты в н-РИФ (реже ИФА) могут выявляться у больных сифилисом и другими

«Маски-диагнозы» лайм-боррелиоза

Заболевания кожи	Заболевания опорно-двигательной системы	Заболевания нервной системы	Заболевания сердечно-сосудистой системы
аллергические экзантемы, анулярная экзантема, эритразма, гистиоцитома, саркоидоз, зозинофильные кожные гранулемы, фотодерматозы, красная волчанка, В-клеточная лимфоцитома кожи, застойный дерматит, акроцианоз при сосудистой недостаточности, рожа, лишай	подагра, хондрокальциноз, реактивные артриты, псoriasisкий артрит, периартрит, деформирующий остеоартроз	корешковый синдром на фоне остеохондроза, диабетическая полирадикулонейропатия, ревматические полимиалгии, синдром Гийена – Барре, межреберная невралгия, опоясывающий герпес, идиопатический парез лицевого нерва, асептический менингит, болезнь Альцгеймера, хроническая ишемия мозга, системные васкулиты, рассеянный склероз, диабетическая чёрепная мононевропатия, эпилепсия	нейроциркуляторная дистония, аритмии на фоне повышения тонауса блуждающего нерва, острый коронарный синдром, перикардит, ДКМП, ХСН, кардиосклероз, миокардиты другой этиологии, артериальная гипертензия

спирохетозами, боковым амиотрофическим склерозом, рассеянным склерозом, большинством системных аутоиммунных заболеваний в фазе высокой активности, реже при бактериальных и вирусных инфекциях [7].

Таким образом, представляется важным знание основных клинических симптомов ЛБ для врачей различных специальностей. Следует еще раз подчеркнуть, что большинство симптомов и синдромов при ЛБ являются неспецифическими.

Представление о клинических проявлениях ЛБ на современном этапе таково: молекулярный полиморфизм комплекса *Borrelia burgdorferi sensu lato*, который выражается в гетерогенности поверхностных белков, является важным фактором, определяющим географическую разнородность клинической картины заболевания. Считается, что *B. burgdorferi sensu stricto* вызывает поражение опорно-двигательной системы, *B. garinii* – преимущественно неврологические проявления, *B. afzelii* – кожные проявления [19]. Однако довольно часто у одного больного сочетаются симптомы кожной, неврологической и суставной форм заболевания. Это противоречит избирательной связи указанных генотипов боррелии с поражением определенных систем или свидетельствует об одновременном заражении несколькими типами боррелий [5].

Так, в США, где распространена *B. burgdorferi sensu stricto*, болезнь Лайма протекает преимущественно с поражением опорно-двигательного аппарата, в Европе преобладают кожные проявления (лимфоцитома кожи, хронический атрофический акродерматит), что связано с ареалом распространения *B. afzelii*, на Северо-Западе России, где определяется как *B. garinii*, так и *B. burgdorferi sensu stricto*, чаще встречается поражение нервной системы при относительно низкой частоте вовлечения опорно-двигательного аппарата [10]. Для центрального региона нашей страны, где встречаются *B. afzelii* и *B. garinii*, характерно преобладание неврологического синдрома в сочетании с кожными проявлениями болезни [1].

Поражение кожи при ЛБ является наиболее характерным, ранним и частым. В остром периоде заболевания – это прежде всего мигрирующая эритема. Она может быть как единственным проявлением заболевания, так и сопровождаться (примерно в 40 % случаев) симптомами общей интоксикации, такими как лихорадка, озноб, артриты, миалгия, повышение уровня лейкоцитов, СОЭ, СРБ [13]. Иногда может отмечаться развитие нескольких очагов [3]. Эритема считается достоверным признаком болезни, если ее диаметр более 5 см и соблюдаются три следующие условия: эритема возникает вокруг укуса клеща, способна к центробежному росту, временной интервал между укусом и возникновением эритемы укладывается в сроки инкубационного периода ЛБ, который составляет в среднем 1–2 недели, но может быть как короче

(3 дня), так и длиннее (до нескольких месяцев), что также затрудняет своевременную диагностику (более раннее возникновение эритемы считается аллергической реакцией на укус) [13], [19].

Кожным маркером генерализованной диссеминации болезни Лайма являются вторичные эритемы. Они меньше размером, более светлые, их количество может доходить до 100 [6], локализация не связана с местом укуса. Другим характерным признаком диссеминированной формы заболевания является доброкачественная лимфоцитома кожи. Этот симптом встречается достаточно редко, в 1–6 % случаев [10]. Хронический атрофический акродерматит (ХАД) является патогномоничным хроническим поражением кожи при ЛБ и регистрируется преимущественно в европейских странах [11]. Его возникновение в большей степени ассоциируется с заражением *B. afzelii*, она выделяется у 89 % заболевших ХАД. Как правило, ХАД сопровождается поражением нервных волокон, суставов, костей под пораженными очагами, характеризуя болезнь Лайма как системное заболевание. Отметим, что большинство заболевших не могут вспомнить ни укуса клеща, предшествующего ХАД, ни других характерных симптомов болезни [13]. У большинства пациентов с ХАД в сыворотке крови выявляются антитела к боррелии класса G. В случае отрицательного результата необходимо обследовать всех пациентов с очаговой склеродермией, лишаями и атрофическими изменениями кожи на наличие боррелиозной инфекции с помощью серологических реакций и ПЦР из биоптата пораженного участка кожи [12].

Поражение нервной системы при ЛБ возникает как на центральном, так и на периферическом уровне. Развитие нейроборрелиоза в большей степени связывается с *B. garinii*, в меньшей – с *B. afzelii*. Для ранней стадии характерно развитие лимфоцитарного менингита, радикулопатии, невропатии черепных нервов со значительным преобладанием лицевого [16]. Так, в эндемичных районах США у каждого четвертого пациента с параличом лицевых нервов в весенне-летний период выявляется ЛБ [9]. Одним из типичных проявлений европейского нейроборрелиоза является синдром Баннварта, который характеризуется сочетанием поражения мозговых оболочек и периферической нервной системы (менингорадикулонейропатия). Безэритематозные формы нейроборрелиоза встречаются в разных регионах в 34–64 % случаев [16]. Хронический нейроборрелиоз характеризуется развитием энцефаломиелита, энцефалопатии, церебрального васкулита с возможным исходом в инсульт, хронической радикулополинейропатии. Поздняя стадия нейроборрелиоза может дебютировать когнитивными нарушениями, вестибулопатией, что чаще всего воспринимается как хроническая ишемия мозга, особенно в старших возрастных группах. В целом частота развития хронических

форм нейроборрелиоза составляет, по данным разных авторов, от 4 до 25 %. В России встречаются все вышеперечисленные синдромы, реже всего синдром Баннварта, чаще полинейропатия, чаще всего энцефалопатия [3].

Поражение сердечно-сосудистой системы на современном этапе диагностики не связывается с определенным генотипом боррелии. Кардиальные нарушения чаще протекают либо бессимптомно, либо малосимптомно, что позволяет выявлять их только при инструментальном исследовании [4]. Наиболее частым проявлением заинтересованности сердечно-сосудистой системы при ЛБ является миокардит, реже миоперикардит. В России частота поражения сердца колеблется в широкий пределах – от 0,6 % на Среднем Урале до 32,5 % на Северо-Западе [10]. В центральном регионе России эта цифра составляет 3,2–9 % (в США – 4–10 %, в Европе – 0,3–4 %). Чаще всего лайм-кардит сочетается с кожными проявлениями болезни (67 %), с нейроборрелиозом (27 %), но встречаются и случаи, при которых лайм-кардит является единственным проявлением болезни [1]. Наиболее яркими и характерными проявлениями лайм-кардита являются нарушения ритма и проводимости на разных уровнях проводящей системы (синоатриальные, предсердные, атриовентрикулярные, ножки пучка Гиса, волокна Пуркинье) с развитием разностепенных блокад [14]. Отмечается транзиторный, флюктуирующий характер атриовентрикулярных блокад, когда их степень неоднократно меняется от I до III и обратно в течение суток, часто нося бессимптомный характер. Известны случаи полной поперечной блокады сердца, требующие постановки искусственных временных кардиостимуляторов [12]. Нехарактерен выраженный лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево, высокая СОЭ. В исходе манифестной формы нередко развивается дилатационная кардиомиопатия, но она встречается и при латентном, субклиническом течении лайм-кардита. Частота безэрitemатозных форм в Европе при наличии лайм-кардита – 37 % [14]. Отечественными учеными установлено, что у пациентов в хроническом периоде болезни Лайма большое количество жалоб связано с дисфункцией вегетативной нервной системы, тогда как у пациентов в остром периоде болезни жалобы обусловлены органической патологией атриовентрикулярного узла [4].

По литературным данным, сроки возникновения кардиальной патологии существенно варьируют (от 2 недель до 7 месяцев) [2], [6]. До настоящего времени остается неясным, связано ли поражение сердечной мышцы с непосредственным проникновением и повреждением миокарда боррелией или в большей степени с запуском иммунопатологических реакций [14].

В настоящее время обсуждается роль боррелиозной инфекции в развитии атеросклероза. Исследование, проведенное С. Stöllberger с соавт., показало, что у больных со стенозом коро-

нарных артерий более 50 % (по данным коронарографии) повышенные титры IgG к боррелиям встречаются в 14 % случаев, тогда как у лиц с нормальными показателями коронарографии – всего в 6 % [20]. Н. Völzke и соавторы установили достоверное утолщение интимы медиа сонных артерий и увеличение частоты встречаемости атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с повышенным уровнем антител к *Borrelia burgdorferi* класса G [21]. На основании европейских рекомендаций диагноз лайм-кардита выставляется при наличии клинической картины миокардита, электрокардиографических и/или эхокардиографических изменений с подтверждением наличия боррелиозной инфекции (серологическими методами и/или иммунным блоттингом и/или ПЦР). Биопсия миокарда не является необходимой диагностической процедурой из-за риска развития осложнений и локального характера лайм-кардита. При возникновении миокардита одновременно с мигрирующей эритемой диагноз лайм-кардита считается достоверным [14].

Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата отмечаются как в остром, так и в хроническом периодах ЛБ. По данным американских ученых, сроки возникновения лайм-артрита после появления мигрирующей эритемы варьируют от 4 дней до 2 лет. Однако описываются и более длительные периоды времени до возникновения артрита. Лайм-артрит протекает по типу инфекционно-аллергического [11]. Несмотря на эффективность антибиотикотерапии в большинстве случаев, у некоторых больных отмечается резистентность к лечению антибиотиками и наличие клиники артрита даже после повторных курсов антибиотиков, что может говорить об аутоиммунном характере воспаления при лайм-артрите [7], [10]. Характерно развитие артритов, моно- и олигоартритов с вовлечением крупных суставов, чаще коленных, реже возникают полиартриты. Менее типично поражение мелких суставов кистей и стоп [17].

В крови у пациентов с лайм-артритом отмечаются умеренное повышение СОЭ, в среднем не выше 20–30 мм/ч, концентрация СРБ либо нормальная, либо умеренно повышена, иногда лейкоцитоз возрастает до 10×10^9 . Ревматоидный фактор и антиядерные антитела обычно отрицательны, но могут быть и положительными в низких титрах. У пациентов с лайм-артритом в сыворотке почти всегда выявляются антитела IgG к *B. burgdorferi*, отрицательная серология IgG практически исключает артрит Лайма [17].

При поражении глаз наиболее часто (у 10–15 %) встречается конъюнктивит, реже периорбитальный отек,uveит, кератит, эпиклерит, ирит, хориоретинит, панофтальмит [3].

У 15–19 % больных при диссеминации инфекции, обычно на ранних стадиях заболевания, наблюдаются симптомы поражения печени.

Чаще всего диагноз выставляется только на основании изменений функциональных проб печени – повышения уровня трансаминаз или появления прямого билирубина [2], [19].

У 5 % больных ЛБ описано поражение почек в виде гематурии и протеинурии, выявляемых при микроскопии осадка мочи [18].

Таким образом, знание основных клинических проявлений лайм-боррелиоза во всем его многообразии и полисиндромности позволяет во

многих случаях избежать диагностических ошибок в трудных клинических ситуациях. Наиболее важным для постановки диагноза ЛБ является наличие основных характерных симптомов болезни в сочетании с подтверждением диагноза в серологических методиках, выявлением антител к *B. burgdorferi* в диагностических титрах в сыворотке крови, спинномозговой, синовиальной жидкости, при получении сомнительных результатов – использование иммуноблотта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алешковская Е. С., Благов Н. А., Дружинина Т. А., Шалепо Е. В. Клещевые микстинфекции (иксодовый клещевой боррелиоз и гранулоцитарный эрлихиоз человека) в Ярославской области // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 2. С. 6–8.
2. Афаньева Л. П. Болезнь Лайма // Справочник поликлинического врача. 2006. № 1(4). С. 29–33.
3. Баранова Н. С., Спирина Н. Н., Дружинина Т. А., Низовцева Л. А. и др. Клещевые инфекции в Ярославской области // Вестник УГМА. 2010. № 2. С. 33–40.
4. Климушева Н. Ф. Особенности поражения сердца при болезни Лайма по данным клинического и электрофизиологического исследований: Автореф. дис. канд. мед. наук. Екатеринбург, 2000.
5. Коренберг Э. И., Крючечников В. И. Иксодовые клещевые боррелиозы – новая группа заболеваний человека // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2006. № 3. С. 104–107.
6. Лесняк О. М. Лайм-боррелиоз. Екатеринбург: ОАО «Полиграфист», 1999. 219 с.
7. Лобзин Ю. В., Финогеев Ю. В., Винакмен Ю. А., Захаренко С. М. Маски иксодовых клещевых боррелиозов // Маски инфекционных болезней. СПб.: ФОЛИАНТ, 2002.
8. Манзенюк И. Н., Манзенюк О. Ю. Клещевые боррелиозы (болезнь Лайма): Пособие для врачей. Кольцово, 2005. 85 с.
9. Низовцева Л. А., Баранова Н. С. Дифференциальная диагностика радикулопатии при Лайм-боррелиозе и дистрофических поражениях позвоночника // Научно-практическая ревматология. 2010. № 3. С. 31–35.
10. Усков А. Н., Лобзин Ю. В. Иксодовые клещевые боррелиозы в Северо-Западном регионе России // Медицинский академический журнал. 2002. № 3. С. 104–114.
11. Asbrink E. Erythema chronicum migrans Afzelius and acrodermatitis chronica atrophicans: early and late manifestations of Ixodes ricinus-borne Borrelia spirochetes // Acta Derm Venereol Suppl. (Stockh). 1985. Vol. 118. P. 1–63.
12. Bhattacharya I. S., Dweck M., Francis M. Lyme carditis: a reversible cause of complete atrioventricular block // The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh. 2010. Vol. 40(2). P. 121–122.
13. Dandache P., Nadelman R. B. Erythema migrans // Infectious disease clinics of North America. 2008. Vol. 22. P. 235–260.
14. Fish A. E., Pride Y. B., Pinto D. S. Lyme carditis // Infectious disease clinics of North America. 2008. Vol. 22. P. 275–288.
15. Goodlad J. R., Davidson M. M., Hollowood K., Ling C., MacKenzie C., Christie I., Batstone P. J., Ho-Yen D. O. Primary cutaneous B-cell lymphoma and Borrelia burgdorferi infection in patients from the highlands of Scotland // The American journal of surgical pathology. 2000. Vol. 24. P. 1279–1285.
16. Halperin J. J. Nervous system Lyme disease // Infectious disease clinics of North America. 2008. Vol. 22. P. 261–274.
17. Puius Y. A., Kalish R. A. Lyme arthritis: pathogenesis, clinical presentation, and management // Infectious disease clinics of North America. 2008. Vol. 22. P. 289–300.
18. Steere A. C., Sikand V. K., Schoen R. T., Nowakowski J. Asymptomatic infection with *Borrelia burgdorferi* // Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2003. Vol. 37. P. 528–532.
19. Strle F., Stanek G., Lipsker D., Jaulhac B. Lyme Borreliosis. Clinical Manifestations and Diagnosis of Lyme Borreliosis // Current problems in dermatology. Basel: Karger, 2009. Vol. 37. P. 51–110.
20. Stöllberger C., Mölzer G., Finsterer J. Seroprevalence of antibodies to microorganisms known to cause arterial and myocardial damage in patients with or without coronary stenosis // Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology. 2001. Vol. 8(5). P. 997–1002.
21. Völzke H., Wolff B., Ludemann J. et al. Seropositivity for anti-Borrelia IgG anti-body is independently associated with carotid atherosclerosis // Atherosclerosis. 2006. Vol. 184(1). P. 108–112.