

РАЗДЕЛ V. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ НЕВРОЛОГИИ

УДК 616.831/832-002.2:616.99

ХРОНИЧЕСКИЙ БОРРЕЛИОЗНЫЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТ

Н.Н. Спири́н¹, Н.С. Баранова¹, О.А. Фадеева¹, Е.Г. Шипова¹, И.О. Степанов²,¹ГОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», ²МУЗ «Клиническая больница № 8», г. Ярославль*Спири́н Николай Николаевич - e-mail: nnspirin@yandex.ru*

Хронический боррелиозный энцефаломиелит (ХБЭМ) является одной из малоизученных форм хронической стадии Лайм-боррелиоза (ЛБ), в связи с чем была поставлена цель описать основные клинико-инструментальные особенности ХБЭМ. Для ХБЭМ было характерным развитие многоочагового поражения центральной нервной системы, ведущими синдромами которого являлись пирамидные и мозжечковые нарушения; относительно частое, раннее и выраженное поражение периферических нервов и корешков; первично-прогрессирующее течение; сочетанное поражение нервной системы и суставов, преимущественно в виде артралгий. У 4 (66,7%) больных по данным МРТ были выявлены очаги демиелинизации в веществе головного мозга.

Ключевые слова: Лайм-боррелиоз, хронический прогрессирующий боррелиозный энцефаломиелит.

Chronic progressive borrelial encephalomyelitis (CPBEM) is one of the most poorly studied forms of late Lyme disease. The aim was to describe clinical features in CPBEM patients. The following features were typical: multifocal involving of central nervous system, pyramidal and cerebellar dysfunctions were the most frequent symptoms; frequent and early development of polyneuropathy and radiculopathy; primary progressive course of disease; combination of CNS and joint pathology, mainly as arthralgia. 4 CPBEM patients had brain MRI done, 4 (66,7%) of them had white matter lesions.

Key words: Lyme disease, chronic progressive borrelial encephalomyelitis.

Введение

По уровню заболеваемости иксодовые клещевые боррелиозы (Лайм-боррелиоз, болезнь Лайма) занимают первое место среди природно-очаговых бактериальных зоонозов в России. Хронический боррелиозный энцефаломиелит (ХБЭМ) в позднюю стадию Лайм-боррелиоза (ЛБ) описывали многие исследователи. По мнению разных авторов, частота прогрессирующего энцефаломиелита составляет от 1 до 20% всех случаев нейроборрелиоза [1, 2, 3, 4].

Ведущими симптомами прогрессирующего хронического боррелиозного энцефаломиелита (ХБЭМ) являются спастические пара- и тетрапарезы, атаксия, дисфункция тазовых органов, когнитивные расстройства в виде снижения памяти и концентрации внимания [5]. В связи с многообразием клинической картины ХБЭМ может имитировать другие заболевания ЦНС, что создает предпосылки к поздней и ошибочной диагностике. Дополнительными факторами, усложняющими постановку правильного диагноза, являются: отсутствие общепринятых диагностических критериев ХБЭМ; возможность развития хронической стадии нейроборрелиоза после субклинически протекающего острого ЛБ, длительный латентный период заболевания [2]; неспецифичность патологических изменений по данным МРТ головного мозга [6, 7]; трудности верификации интратекального синтеза антител к *B. burgdorferi* [8].

Целью исследования явилось описание клинико-инструментальных особенностей хронического боррелиозного энцефаломиелита.

Материал и методы

Было обследовано 160 больных с диагнозом: «хронический нейроборрелиоз», наблюдавшихся и консультированных на кафедре нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией.

Диагноз хронического боррелиозного энцефаломиелита устанавливался на основании наличия клинических призна-

ков поражения нервной системы, характерных для хронического нейроборрелиоза (среди которых основным был синдром энцефал-(омиел-)ита), развившихся позднее 6 месяцев от появления мигрирующей эритемы и/или укуса клеща; присутствия диагностических титров антител к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке и наличия положительного результата от специфической антибактериальной терапии, при исключении другой этиологии патологического процесса.

Было выявлено 13 больных хроническим боррелиозным энцефаломиелитом, что составило 8,1% всех случаев хронического нейроборрелиоза.

2 пациента ХБЭМ были исключены из исследуемой выборки вследствие наличия у них заболеваний, которые могли усиливать, изменять или вызывать клинические и лабораторно-инструментальные симптомы, сходные с ХБЭМ. Таким образом, в данное исследование было включено 11 больных хроническим боррелиозным энцефаломиелитом в возрасте от 23 до 67 лет (в среднем $45,9 \pm 14,1$ года, $M \pm \sigma$), 3 (27,3%) мужчин и 8 (72,7%) женщин (соотношение мужчин/женщин составило 1:2,7).

При обследовании больных учитывались эпидемиологические данные, наличие типичных проявлений ЛБ в анамнезе, проводилась объективная оценка терапевтического и неврологического статуса, выполнялась офтальмоскопия глазного дна, магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга и стимуляционная электронейромиография. Серологическая диагностика ЛБ основывалась на определении в сыворотке крови антител к *B. burgdorferi* при помощи иммуноферментного анализа и/или реакции непрямой иммунофлюоресценции и/или иммуноблота. Для статистической обработки информации был использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты и их обсуждение

Укус клеща в анамнезе был у 9 (81,8%) больных. Отсутствие указаний на укус клеща у 2 пациентов ХБЭМ

может быть связано с тем, что укусы самцов и незрелых особей могут протекать незаметно для людей [9].

Острый период Лайм-боррелиоза был зафиксирован у 6 (54,5%) больных: у всех наблюдалось развитие типичной мигрирующей эритемы, в сочетании с общеинфекционным синдромом в 3 случаях (в виде повышения температуры и общей слабости). У 1 больной в острой стадии ЛБ отмечалось снижение силы в правых конечностях и кардиалгии (данные симптомы были расценены как проявления остеохондроза, и было проведено лечение НПВС без клинического улучшения). Ни один из больных ХБЭМ не получал специфической антибактериальной терапии в острую стадию Лайм-боррелиоза.

У 5 (45,5%) пациентов ХБЭМ не было в анамнезе мигрирующей эритемы и других проявлений острого периода ЛБ, что свидетельствует о возможности развития хронического боррелиозного энцефаломиелита после безэритемной, а также субклинической форм раннего периода Лайм-боррелиоза.

Дебют неврологической симптоматики ХБЭМ наблюдался в возрасте от 22 до 62 лет (в среднем $43,3 \pm 12,5$ лет). Длительность хронического боррелиозного энцефаломиелита от момента появления неврологических симптомов в хроническую стадию ЛБ до момента осмотра варьировала от 3 месяцев до 9 лет ($Me=1$ год).

У всех 11 больных заболевание имело первично-прогрессирующее течение с постепенным нарастанием неврологического дефицита без эпизодов улучшения.

В дебюте ХБЭМ, одновременно или до появления неврологической симптоматики, у 10 (90,9%) больных наблюдалась астения, у 5 (45,5%) пациентов – головная боль, в 6 (54,5%) наблюдениях отмечались артралгии и /или миалгии, в 2 случаях (18,2%) был общеинфекционный синдром в виде повышения температуры тела до субфебрильных цифр и увеличения лимфоузлов.

У 9 (81,8%) больных был полисимптомный дебют и только в 2 (18,1%) случаях наблюдалось моносимптомное начало ХБЭМ. На момент осмотра у всех пациентов наблюдались признаки многоочагового поражения центральной нервной системы. Клиническая неврологическая характеристика больных на момент дебюта и на момент осмотра представлена в таблице 1.

Пирамидные нарушения и симптомы поражения мозжечка были частыми неврологическими симптомами у больных ХБЭМ и являлись ведущими причинами инвалидизации, что согласуется с данными литературы [10]. Особенностью поражения двигательной сферы на момент осмотра явилась высокая частота развития спастического тетрапареза, что возможно связано с более ранним вовлечением пирамидных путей в патологический процесс.

Тазовые нарушения встречались у трети больных и были относительно легкими (в виде наличия императивных позывов).

У 1 (10%) пациента ХБЭМ был зафиксирован оптический неврит, развившийся через 1 месяц после дебюта неврологической симптоматики и, соответственно, через 7 месяцев после острой стадии Лайм-боррелиоза. По данным нейроофтальмологического осмотра наблюдалась деколорация височной половины диска зрительного нерва, субъективно отмечалось снижение зрения на правый глаз. Был выставлен диагноз ретробульбарного неврита, на фоне лечения эмко-

сипином наблюдалась положительная динамика в виде улучшения зрения. По данным литературы, невриты зрительных нервов при хроническом нейроборрелиозе наблюдаются в 5–10% случаев [11]. В хроническую стадию Лайм-боррелиоза описано развитие кератитов, конъюнктивитов, орбитальных миозитов [12], однако данные изменения в настоящем исследовании у больных ХБЭМ отсутствовали.

Сенсорные нарушения были обусловлены в большинстве случаев поражением периферической нервной системы в виде полиневропатии и/или радикулопатии.

ТАБЛИЦА 1.
Клиническая неврологическая характеристика больных ХБЭМ (n=11) на момент дебюта и на момент осмотра

Синдром поражения нервной системы	Характеристика синдрома	Число больных, n		
		На момент дебюта	На момент осмотра	
Поражение зрительного нерва	Оптический неврит	0	1	
	Общее число больных n, (%)	0	1 (9,1%)	
Признаки поражения ствола головного мозга	Нистагм	2	3	
	Глазодвигательные нарушения	1	2	
	Поражение тройничного нерва	0	3	
	Невропатия лицевого нерва	1	1	
	Дизартрия	1	1	
	Общее число больных n, (%)	5 (45,5%)	9 (81,8%)	
Пирамидные нарушения	Пирамидная недостаточность без парезов	2	2	
	Спастический парапарез	4	3	
	Центральный гемипарез	1	0	
	Спастические тетрапарез	0	4	
	Спастический монопарез	2	1	
	Общее число больных n, (%)	9 (81,8%)	10 (90,9%)	
Мозжечковые симптомы		5 (45,5%)	11 (100%)	
Сенсорные нарушения	Поражение ЦНС	Моногипестезия	1	0
		Сенсорная полиневропатия	3	7
	Поражение ПНС	Радикулопатия	4	2
		Гемигипестезия + радикулопатия	1	0
	Поражение ЦНС+ПНС	Проводниковый тип, спинальный вариант+ полиневропатия	0	1
		Общее число больных n, (%)	9 (81,8%)	10 (90,9%)
Нарушения функции тазовых органов		2 (22,2%)	3 (27,3%)	

У 6 (54,5%) больных ХБЭМ наблюдались клинические признаки сочетанного поражения головного и спинного мозга (цереброспинальная форма), в 5 (45,5%) наблюдениях были симптомы многоочагового поражения изолированно головного мозга (церебральная форма).

У 6 (54,5%) больных были выявлены признаки поражения спинного мозга (синдрома миелита) в виде наличия тазовых нарушений по центральному типу, спинального варианта проводниковых чувствительных расстройств и развития нижнего спастического парапареза (перечисленные симптомы наблюдались изолированно или в сочетании).

У 10 (90,9%) больных ХБЭМ имелось сочетанное поражение центральной нервной системы (в виде синдрома энцефаломиелита) и периферической нервной системы (в виде полиневропатии и/или радикулопатии).

Принято считать, что больше чем у половины больных Лайм-боррелиозом с поражением центральной нервной системы уже на начальных стадиях заболевания наблюдается сопутствующее поражение корешков и периферических нервов с развитием полиневропатии, радикулопатии или множественной мононевропатии [10, 13]. У 4 (36,4%) больных на момент дебюта ХБЭМ наблюдались симптомы поражения периферической нервной системы. На момент осмотра полиневропатия была выявлена у 10 (90,9%) пациентов. У 9 больных имелись клинические проявления полиневропатии: в виде чувствительных нарушений по полиневритическому типу (в 8 случаях), вегетативных расстройств (у 3 пациентов) и снижения или выпадения сухожильных рефлексов без развития парезов (в 4 наблюдениях). В 1 случае полиневропатия протекала субклинически и была диагностирована по результатам электронейромиографии. В 4 (80%) из 5 проведенных ЭНМГ-исследований полиневропатия характеризовалась смешанным (аксональным и демиелинизирующим) типом поражения.

Большинство исследователей полагают, что основной особенностью клинической картины поздней стадии Лайм-боррелиоза является полиорганность проявлений. Наиболее характерно сочетание хронического поражения нервной системы и суставов в виде полиартралгий, реже – артритов [14, 15].

Жалобы на боли в суставах на момент осмотра предъявляли 6 (54,5%) больных ХБЭМ, из них в 1 наблюдении был выявлен артрит голеностопных суставов, у 4 пациентов отмечалась болезненность при пальпации пораженных суставов. Артралгии наблюдались в крупных суставах (плечевых, локтевых, коленных, тазобедренных, голеностопных), степень болевого синдрома варьировала от легкой до выраженной.

На момент осмотра жалобы на боли в мышцах наблюдались у 6 (54,5%) больных ХБЭМ, лимфаденопатия была в 1 (9,1%) случае. Кардиалгии отмечались у 2 (18,2%) пациентов и в 2 случаях была синусовая брадикардия, однако данные проявления нельзя было достоверно отнести к проявлениям Лайм-кардита. По данным клинического и лабораторного обследования ни у одного из 11 больных ХБЭМ не было обнаружено признаков поражения печени (Лайм-гепатита) или кожи (в виде хронического атрофического акродерматита), описанных другими исследователями в хроническую стадию ЛБ.

По данным клинического анализа крови на момент дебюта ХБЭМ СОЭ была от 9 до 34 мм/час (в среднем 22 ± 10 мм/час), на момент осмотра варьировала от 2 до 27 мм/ч ($Me=17,5$ мм/ч).

МРТ-исследование головного мозга было выполнено 6 больным. Описание полученных результатов представлено в таблице 2. У 4 больных ХБЭМ были выявлены преимущественно мелкие (менее 3мм в диаметре) очаги демиелинизации, которые чаще локализовались перивентрикулярно и в белом веществе полушарий. Полученные данные согласуются с мнением других исследователей, считающих, что у части больных нейроборрелиозом могут определяться очаги демиелинизации в веществе головного мозга [16]. В то же время, отсутствие очагов при МРТ-исследовании у 2 пациентов ХБЭМ может быть связано с низкой разрешающей способностью использованных МР-томографов, так как у всех

больных имелась клиническая симптоматика, свидетельствующая о наличии очагового поражения вещества головного мозга.

Повторное МРТ-исследование после курса антибактериальной терапии было выполнено у 2 больных. В 1 наблюдении выявилась положительная динамика в виде исчезновения очага демиелинизации. В другом наблюдении было отмечено появление единичных перивентрикулярных очагов демиелинизации. Полученные данные согласуются с мнением других авторов, считающих, что, несмотря на наблюдаемое клиническое улучшение после проведения антибактериальной терапии, у некоторых больных с нейроборрелиозом могут сохраняться патологические изменения на МРТ [17].

У 4 больных было выполнено МРТ различных отделов спинного мозга (1 исследование шейного отдела, 1 – грудного отдела, 2 – поясничного отдела), на которых очагов демиелинизации обнаружено не было. В то же время у 2 из обследованных больных клинически наблюдался нижний спастический парапарез. По данным литературы очаги демиелинизации в спинном мозге при МРТ-исследовании выявляются в единичных случаях [6].

Люмбальная пункция была выполнена 2 пациентам ХБЭМ. По данным клинического анализа ликвора количество клеток было от 3 до 8 в 1 мкл ($Me=6$), цитоз во всех случаях был лимфоцитарным. Нормальное количество клеток в ликворе может наблюдаться у больных с наличием иммунодефицита, реже – в ряде случаев в хроническую стадию нейроборрелиоза, вызванного инфицированием *Borrelia afzelii* [18]. Уровень белка в цереброспинальной жидкости колебался от 300 до 450 мг/л (в среднем 375 ± 106 мг/л).

Не было выявлено повышения антител к *B. burgdorferi* при исследовании ликвора методом иммуноферментного анализа. Отсутствие антител к *B. burgdorferi* не является критерием исключения диагноза ХБЭМ [19]. С одной стороны, у больного ХБЭМ может быть отсутствие или низкая интратекальная продукция антител к боррелиям вследствие либо преобладания аутоиммунного процесса над непосредственно инфекционным повреждением ЦНС в хроническую стадию нейроборрелиоза, либо в связи с особенностями генотипа *B. burgdorferi*. С другой стороны, существует проблема диагностической чувствительности иммунологических методов, в том числе ИФА. По данным ряда исследователей, антитела к *B. burgdorferi* в ликворе не определяются у 39–54% пациентов с хроническим нейроборрелиозом [20, 21].

Всем 11 пациентам ХБЭМ было проведено лечение антибиотиками в хроническую стадию. Время начала антибактериальной терапии от момента дебюта неврологической симптоматики варьировало от 1 до 8 месяцев (в среднем $3,5 \pm 0,9$ месяца).

По данным исследования сыворотки в динамике у всех 11 (100%) пролеченных антибиотиками больных было выявлено снижение титров антител к *B. burgdorferi*. У 6 (54,5%) больных после курса антибактериальной терапии отмечалось клиническое улучшение, преимущественно в виде уменьшения общей слабости, парезов и выраженности атаксии.

Отсутствие у 5 (45,5%) больных ХБЭМ положительного клинического эффекта после однократного курса этиотропной терапии в хроническую стадию ЛБ может быть обусловлено рядом причин. Во-первых, короткой продолжительностью

курса антибиотиков; во-вторых, преобладанием аутоиммунных реакций над инфекционными в патогенезе повреждения центральной нервной системы; в третьих, наличием необратимых морфологических изменений в веществе головного и/или спинного мозга.

Выводы

Хронический боррелиозный энцефаломиелит наблюдался в 8,1% всех случаев хронического нейроборрелиоза и, как правило, развивался у больных, не получавших лечения антибиотиками в острую стадию ЛБ. В 45,5% случаев наблюдалось отсутствие мигрирующей эритемы в анамнезе. Для ХБЭМ было характерно многоочаговое поражение нервной системы, ведущими синдромами которого являлись пирамидные и мозжечковые нарушения, а также относительно частое, раннее и выраженное поражение периферических нервов и корешков. Было характерно сочетанное поражение нервной системы и суставов, преимущественно в виде артралгий. Отсутствие антител к боррелиям в ликворе не является критерием исключения диагноза ХБЭМ. По данным МРТ у части больных могут определяться очаги демиелинизации в веществе головного мозга; очаговое поражение спинного мозга редко подтверждается при МРТ-исследовании.

ТАБЛИЦА 2.
Характеристика результатов МРТ-исследований головного мозга у больных ХБЭМ (n=6)

1. МРТ головного мозга, n	6
1а. Наличие очагов демиелинизации, n (%)	4 (66,7%)
1б. Размеры очагов (Ме, мм)	Мелкие, менее 3мм
1в. Наличие атрофических изменений в веществе головного мозга (расширение ликворных пространств/ истончение мозолистого тела и т. д.), n (%)	3 -50%
1г. Нормальная МРТ-картина головного мозга, n (%)	1 (16,7%)
1д. Характер динамики МРТ-изменений в головном мозге	Исчезновение очага демиелинизации после антибактериальной терапии (n=1)
2. МРТ спинного мозга, n	4
2а. Кол-во МРТ-исследований спинного мозга с наличием очагов демиелинизации, n (%)	0

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин Ю.В., Усков А.Н. Нейроборрелиоз: эпидемиология, клиника, диагностика и лечение. В сб.: Нейроинфекции. Материалы научно-практической конференции. Москва. 2007. С. 80-83.

2. Бондаренко А.Л., Быстрых Н.Ю., Тихомолова Е.Г. и др. Неврологические проявления хронического Лайм-боррелиоза. Инфекционные болезни. 2006. № 4 (3). С. 60-63.

3. Logigan E.L., Kaplan R.F., Streere A.C. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. N. Engl. J. Med. 1990. № 323. P. 1438-1444.

4. Вельгин С.О., Протас И.И., Пономарев В.В. и др. Клинический полиморфизм нейроборрелиоза в поздней стадии. Ж. неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2006. № 3. С. 48-51.

5. Blanc F. Neurologic and psychiatric manifestations of Lyme disease. Med Mal Infect. 2007. № 37 (7-8). P. 435-445.

6. Agosta F., Rocca M.A., Benedetti B., et al. MR imaging assessment of brain and cervical cord damage in patients with neuroborreliosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2006. № 27. P. 892-894.

7. Aalto A., Sj-wall J., Davidsson L., et al. Brain Magnetic Resonance Imaging Does Not Contribute to the Diagnosis of Chronic Neuroborreliosis. Acta Radiol. 2007. № 48 (7). P. 755-762.

8. Streere A.C., Berardi V.P., Weeks K.E., et al. Evaluation of the intrathecal antibody response to Borrelia burgdorferi as a diagnostic test for Lyme neuroborreliosis. J. Infect. Dis. 1990. 161 (6). P. 1203-1209.

9. Шперлинг М.М., Толоконская Н.П., Фоменко Н.В., и др. Клинические аспекты диагностики клещевого боррелиоза. Бюллетень сибирской медицины, 2008. Приложение 1. Актуальные вопросы неврологии. г. Новосибирск. 20-21 мая 2008. С. 106-110.

10. Деконенко Е.П., Куприянова Л.В., Рудоментов Ю.П., и др. Характер поражения нервной системы при клещевом боррелиозе. В сб.: Клещевые боррелиозы. Материалы научно-практической конференции. Ижевск. 2002. С. 118-121.

11. Blanc F., Ballonzoli L., Marcel C., et al. Lyme optic neuritis. J Neurol Sci. 2010. № 295 (1-2). P. 117-119.

12. Zagorski Z., Biziorek B., Haszcz D. Ophthalmic manifestations in Lyme borreliosis. Przegl Epidemiol. 2002. № 56 (1). P. 85-90.

13. Pfister H.W. Rupperecht T.A. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. Int. J. of Medical Microbiology. 2006. № 296 (40). P. 11-16.

14. Ананьева Л.П. Особенности поздних и хронических проявлений иксодовых клещевых боррелиозов в России. В сб.: Клещевые боррелиозы. Материалы научно-практической конференции. Ижевск. 2002. С. 41-43.

15. Бондаренко А.Л., Тихомолова Е.Г., Быстрых Н.Ю. Клинические проявления позднего периода Лайм-боррелиоза. Дальневосточный журнал инфекционной патологии. 2005. № 6. С. 44-45.

16. Agarwal R., Sze G. Neuro-Lyme Disease: MR Imaging Findings. Radiology. 2009. № 253 (1). P. 167-173.

17. Morgen K., Martin R., Stone R.D., et al. FLAIR and magnetization transfer imaging of patients with post-treatment Lyme disease syndrome. Neurology. 2001. № 57. P. 1980-1985.

18. Blanc F., Jaulhas B., Fleury M., et al. Relevance of the antibody index to diagnose Lyme Neuroborreliosis among seropositive patients. Neurology 2007. № 69. P. 953-958.

19. Mygland A., Ljostad U., Fingerle V., et al. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme Neuroborreliosis. European Journal of Neurology. 2010. № 17. P. 8-16.

20. Steere A.C. Lyme Disease. N Engl J. Med. 2001. № 345. P. 115-125.

21. Bedn-rova J. Cerebrospinal-fluid profile in neuroborreliosis and its diagnostic significance. Folia Microbiol (Praha). 2006. № 51 (6). P. 599-603.

