

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ДОСТОВЕРНЫМ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ, СЕРОПОЗИТИВНЫХ И СЕРОНЕГАТИВНЫХ ПО НАЛИЧИЮ АНТИТЕЛ К *BORRELIA BURGDORFERI* В КРОВИ

¹Баранова Н.С., ¹Спирин Н.Н., ¹Фадеева О.А., ¹Шипова Е.Г., ²Степанов И.О.

¹ГОУ ВПО Ярославская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития
России, Ярославль, e-mail: faola@rambler.ru;

²МУЗ «Клиническая больница №8», Ярославль

Было обследовано 100 больных с достоверным рассеянным склерозом с целью определения частоты встречаемости антител к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке и изучения клинических особенностей рассеянного склероза, серопозитивного по Лайм-боррелиозу. В 35% случаев были выявлены антитела к *B. burgdorferi* в сыворотке. У 16% пациентов с рассеянным склерозом наблюдались ложно-положительные реакции, причем их частота достоверно возрастала с увеличением длительности заболевания. У 19% пациентов с достоверным рассеянным склерозом было диагностировано сочетание с Лайм-боррелиозом. Боррелиозная инфекция способствовала полисимптомному дебюту рассеянного склероза, более раннему и тяжелому поражению чувствительной сферы, в том числе развитию полиневропатии, а также поражению суставов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, Лайм-боррелиоз, *Borrelia burgdorferi*

THE COMPARATIVE DESCRIPTION OF PATIENTS WITH DEFINITE MULTIPLE SCLEROSIS WITH THE PRESENCE OR ABSENCE OF *BORRELIA BURGDORFERI* ANTIBODIES IN SERUM

¹Baranova N.S., ¹Spirin N.N., ¹Fadeeva O.A., ¹Shipova E.G., ²Stepanov I.O.

¹Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl, e-mail: faola@rambler.ru;

²Clinical Hospital №8, Yaroslavl

100 patients with definite multiple sclerosis were examined. Aim: to investigate the frequency of positive *Borrelia burgdorferi* antibodies in serum of multiple sclerosis patients and to analyze the clinical features in antibody positive patients. 38 multiple sclerosis patients were antibody positive. The false-positive serological results were determined in 16% cases. In the endemic region it may be the combination of Lyme disease and definite multiple sclerosis in 19% cases. There were following features among the true-positive multiple sclerosis patients: more often the polysymptomatic onset, frequent and more severe development of the sensory dysfunction, including polyneuropathy, more often met arthralgia.

Keywords: multiple sclerosis, Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*

Рассеянный склероз (РС) является наиболее часто встречающимся в неврологической практике демиелинизирующим заболеванием нервной системы. Этиология РС до сих пор неизвестна, что привело к появлению за последнее столетие разнообразных научных гипотез. В том числе были предложены теории, согласно которым боррелия, возбудитель Лайм-боррелиоза (ЛБ), рассматривалась в качестве вероятного триггерного фактора в развитии РС [2, 4, 6]. Возможно, что при наличии генетической предрасположенности к РС, боррелиозная инфекция может быть причиной высокой продукции цитокинов, приводящей к демиелинизации и деструкции олигодендроцитов, а также аутоиммунного повреждения центральной нервной системы.

С другой стороны, ЛБ может развиваться у больного с достоверным РС и неблагоприятно повлиять на клиническое течение основного заболевания.

В Российской Федерации иксодовые клещевые боррелиозы по уровню заболеваемости занимают первое место среди природно-очаговых бактериальных зоонозов. В Ярославской области заболеваемость Лайм-боррелиозом стабилизировалась на высоком уровне, значительно превышая среднероссийские показатели (в отдельные годы в 5–6 раз) [5].

Цели исследования. Определить частоту встречаемости антител к *Borrelia burgdorferi* в сыворотке крови среди больных достоверным рассеянным склерозом. Описать клинические особенности РС, серопозитивного по антителам к *B. burgdorferi*, и определить оптимальную тактику ведения данных больных.

Материалы и методы исследования

Обследовано 100 пациентов с достоверным по критериям McDonald (2005) рассеянным склерозом [9], из них 25 мужчин и 75 женщин в возрасте от 17 до 57 лет (средний возраст $36,8 \pm 10,6$ лет, $M \pm \sigma$).

У 78 больных наблюдалось ремитирующее течение, у 14 человек первично-прогрессирующее, у 8 вторично-прогрессирующее течение РС.

При обследовании больных учитывались эпидемиологические данные, наличие типичных проявлений Лайм-боррелиоза в анамнезе, проводилась объективная оценка терапевтического и неврологического статуса, выполнялась офтальмоскопия глазного дна, магнитно-резонансная томография головного и спинного мозга, стимуляционная электроэнцефалография. Данные неврологического обследования оценивались с использованием шкалы повреждения функциональных систем по Куртцке (Kurtzke's Functional Systems Scale), для определения степени инвалидизации была использована шкала тяжести состояния больных РС (Expanded Disability Status Scale, EDSS) [7, 8].

Серологическая диагностика ЛБ основывалась на определении в сыворотке крови антител к *B. burgdorferi* при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) и/или реакции непрямой иммунофлюоресценции (НРИФ) и/или иммуноблота (ИМБ). Скрининговым методом, с помощью которого определялся уровень антител к *B. burgdorferi* в сыворотке у 65 больных, был ИФА, у 29 пациентов – НРИФ, в 6 случаях – ИМБ.

В группу 1 РС были включены 65 больных без антител к *B. burgdorferi* в сыворотке крови. У 35 больных РС при скрининговом исследовании в сыворотке были обнаружены повышенные титры антител к *B. burgdorferi*. Положительные серологические результаты были выявлены при обследовании методом ИФА в 21 (60%) случае, методом НРИФ у 11 (31,4%) больных, методом иммуноблот у 3 (8,6%) пациентов.

С целью исключения ложно-положительных серологических результатов, 25 серопозитивных больных РС были обследованы в динамике (с интервалом более 1 месяца после первого теста): методом ИФА-14 (56%) больных и методом иммуноблот – 11 (44%) пациентов.

У 16 (45,7%) из 35 больных РС повторное серологическое исследование показало отсутствие антител, в связи с чем первично выявленные положительные результаты на наличие антител к *B. burgdorferi* были расценены как ложно-положительные. Таким образом, данные больные рассеянным склерозом были отнесены в группу 2 – РС с ложно-положительными титрами антител к *B. burgdorferi*.

У 9 (25,7%) из 35 первоначально серопозитивных больных РС, повышенные титры антител к *B. burgdorferi* сохранялись выше нормального уровня при повторном обследовании, в связи с чем у этих пациентов было диагностировано сочетание достоверного РС и вероятного Лайм-боррелиоза.

10 пациентов были отнесены в группу сочетания достоверного РС и вероятного Лайм-боррелиоза без проведения повторного серологического тестирования. В 7 случаях наблюдались изначально высокие титры антител к *B. burgdorferi* по данным ИФА или НРИФ (в ряде наблюдений количество антител превышало нормальные значения в 6 раз), у 3 больных повышенные титры были выявлены методом иммуноблот.

Таким образом, в группу больных достоверного рассеянного склероза в сочетании с Лайм-боррелиозом (группа 3) были отнесены 19 пациентов, у которых повышенные титры антител к *B. burgdorferi* сохранялись при повторном обследовании либо изначально были очень высокими.

Для статистической обработки информации нами был использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США).

Результаты исследования и их обсуждение

В группе 2 (РС с ложно-положительными серологическими результатами) по сравнению с группой 1 была статистически достоверно большая продолжительность заболевания ($Me = 13$ и $Me = 7$ лет соответственно, $p = 0,008$). Таким образом, частота ложно-положительных реакций достоверно возрастает с увеличением длительности болезни, что может быть обусловлено увеличением продукции аутоантител и развитием перекрестных иммунологических реакций. Группы 1 и 2 были сопоставимы по полу, возрасту дебюта РС, а также по соотношению ремитирующей и прогрессирующих форм. Не было выявлено других клинических (EDSS, частота встречаемости и тяжесть отдельных неврологических синдромов в дебюте и на момент осмотра) и нейровизуализационных (данных МРТ головного и спинного мозга) отличий группы 2 от группы 1 больных рассеянным склерозом.

Группа 3 (РС в сочетании с ЛБ) при сравнении с группой 1 была сопоставима по соотношению заболевших мужчин и женщин, возрасту дебюта РС и возрасту больных на момент осмотра, средней продолжительности заболевания, по соотношению больных с различными типами течения РС. Частота развития отдельных синдромов поражения центральной нервной системы (вестибуло-мозжечковых нарушений, сенсорных расстройств, пирамидных нарушений, дисфункции ствола головного мозга, зрительных нарушений и дисфункции стволовых структур) в дебюте и на момент осмотра была сопоставима в обеих группах ($p > 0,05$). Сравнимые группы были сопоставимы по степени инвалидизации по шкале EDSS ($Me = 3$ в группе 1 и $Me = 2,5$ в группе 3, $p > 0,05$). Наиболее часто в сравниваемых группах наблюдались пирамидные и мозжечковые нарушения, причем их балл по шкале оценки функциональных систем по Куртцке был самым высоким ($Me = 2$ в обеих группах).

Статистически значимых различий по данным МРТ-исследований головного и спинного мозга в сравниваемых группах выявлено не было.

Отличия группы 3 по сравнению с группой 1 РС были обусловлены присоединением к картине основного заболевания клинических проявлений Лайм-боррелиоза.

По данным эпиданамнеза, укус клеща статистически достоверно чаще встречался у больных группы 3 (в 57,9% случаев по

сравнению с 27,7% наблюдений в группе 1, $p = 0,03$). У 10 из 11 больных группы 3 укус клеща был до дебюта рассеянного склероза, интервал времени от момента укуса клеща до начала РС составил от 3 до 23 лет ($Me = 5$ лет). У одного пациента группы 3 в анамнезе после укуса клеща наблюдалось развитие мигрирующей эритемы, и была проведена антибактериальная терапия ампициллином 2,0 г/сут на протяжении 14 дней с клиническим улучшением.

Полисимптомный дебют РС относительно чаще наблюдался в группе 3 РС (у 61,1% пациентов) по сравнению с группой 1 (у 38,5% больных, $p > 0,05$).

Чувствительные нарушения относительно чаще наблюдались в группе 3 по сравнению с группой 1 (в 84,2% случаев и в 46,2% наблюдений соответственно, $p > 0,05$). При сравнении по шкале оценки функциональных систем по Куртцке в группе 3 сенсорные нарушения были более тяжелыми, чем в группе 1 ($Me = 1$ и $Me = 0$ соответственно, $p < 0,01$). Полиневропатия достоверно чаще встречалась в группе 3 по сравнению с группой 1 (в 12 (63,2%) случаях и в 16 (35,6%) наблюдениях соответственно, $p < 0,01$). Полиневропатия является одной из типичных проявлений ЛБ и наблюдается до 63,9% всех случаев хронического нейроборрелиоза [3].

У 6 (31,6%) больных РС группы 3 при обследовании были выявлены артралгии (в основной группе жалобы на боли в суставах предъявляли 7 (10,8%) пациентов, $p = 0,06$). Большинство исследователей полагают, что основной особенностью клинической картины поздней стадии Лайм-боррелиоза является полиорганный характер проявлений. Наиболее характерно сочетание хронического поражения нервной системы и суставов в виде полиартралгий, реже – артритов [1].

Люмбальная пункция была выполнена 8 больным 3-й группы (РС + ЛБ). По данным клинического анализа ликвора, количество клеток было от 1 до 8 в 1 мкл (в среднем $Me = 2$), цитоз во всех случаях был лимфоцитарным. Уровень белка в цереброспинальной жидкости колебался от 278 до 600 мг/л, в среднем 414 ± 95 мг/л. В 2 случаях было выполнено исследование ликвора на наличие антител к *B. burgdorferi* методом иммуноферментного анализа, по данным которого диагностически значимого повышения антител выявлено не было.

Антибактериальная терапия была проведена 14 (73,7%) больным 3-й группы (РС + ЛБ). Лечение цефтриаксоном 2 г/сут

внутривенно получили 12 человек (длительность курса была от 7 до 21 дня, в среднем 18 ± 5 дней), амоксициклом в течение 30 дней – 1 пациент, доксициклином 200 мг/сут на протяжении 30 дней – в 1 случае. Впоследствии при динамическом наблюдении у всех 14 (100%) пролеченных антибиотиками больных было выявлено снижение титров антител к *B. burgdorferi* в сыворотке крови. У 7 (50%) больных после курса антибактериальной терапии отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения общей слабости и выраженности атаксии.

Выводы. Повышенные титры антител к *B. burgdorferi* были выявлены у 35% больных с достоверным рассеянным склерозом при однократном серологическом исследовании. В 16% случаев всех серологических исследований на боррелиоз были определены ложно-положительные реакции, причем их частота достоверно возрастала с увеличением продолжительности рассеянного склероза.

У 19% пациентов с достоверным рассеянным склерозом было диагностировано сочетание с Лайм-боррелиозом. Боррелиозная инфекция способствовала полисимптомному дебюту РС, более раннему и тяжелому поражению чувствительной сферы, в том числе развитию полиневропатии, а также поражению суставов.

Для подтверждения диагноза ЛБ среди больных РС необходимо неоднократное серологическое тестирование с применением двухшагового принципа диагностики с использованием ИФА и иммуноблота.

Антибактериальную терапию по поводу ЛБ следует проводить пациентам с РС при выявлении клинической симптоматики, подозрительной на ЛБ, и наличии изначально высоких титров антител к боррелии в сыворотке крови или в случаях сохранения положительных серологических реакций при динамическом обследовании. Положительный эффект после курса проведенной этиотропной терапии ЛБ у больных с РС может служить косвенным свидетельством активности инфекционного процесса и подтверждает целесообразность применения антибиотиков у данной группы пациентов.

Список литературы

1. Анянзева Л.П. Особенности поздних и хронических проявлений иксодовых клещевых боррелиозов в России // Клещевые боррелиозы: материалы научно-практической конференции. – 2002. – С. 43.

2. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М.: Миклош, 2004. – 540 с.

3. Лобзин Ю.В., Усков А.Н., Козлов С.С. Лайм-боррелиоз (Иксодовые клещевые боррелиозы). – СПб.: Изд-во «Фолиант», 2000. – 160 с.

4. Субботин А.В., Арефьева А.Г., Семенов В.А. и др. К вопросу о возможности течения иксодового клещевого боррелиоза под «маской» рассеянного склероза (клинические и иммунологические аспекты) // Медицина в Кузбассе: Спец-выпуск №5-2008: Актуальные проблемы клещевых нейроинфекций. – Кемерово, 2008. – С. 145–148.

5. Эпидемиологический надзор за иксодовыми клещевыми боррелиозами в Ярославской области, клиника, диагностика, меры профилактики: местные методические указания. МУ 3.1.3.002-2003 г. / под ред. Т.А. Дружинина. – Ярославль, 2003. – С. 34.

6. Fritzsche M. Chronic Lyme borreliosis at the root of multiple sclerosis- is a cure with antibiotic attainable? // Med Hypotheses. – 2005. – Vol. 64 (3). – P. 438–448.

7. Kurtzke J.F. On the evaluation of disability in multiple sclerosis // Neurology. – 1961. – Vol. 2. – P. 686–694.

8. Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: A User's Manual. – New York: National Multiple Sclerosis Society, 1997. – 65 p.

9. Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revision to the «McDonald Criteria» // Ann Neurol. – 2005. – Vol. 58. – P. 840–846.

Рецензенты:

Бойко А.Н., д.м.н., главный невролог г. Москвы, руководитель Московского центра рассеянного склероза, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета Росздрава, г. Москва;

Завалишин И.А., д.м.н., профессор, руководитель нейроинфекционного отделения научно-го центра неврологии РАМН, г. Москва.