

© Копча В.С., Іщук І.С., Кородюк В.І., 2016
 УДК 616.98:579.834.114-07
 DOI

В.С. Копча, І.С. Іщук, В.І. Кородюк

ТРУДНОЩІ ДІАГНОСТИКИ НЕЙРОБОРЕЛІОЗУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського,
 Тернопільська обласна комунальна клінічна психоневрологічна лікарня

Описано випадок помилкової діагностики нейробореліозу, спричиненої псевдопозитивними серологічними реакціями, зокрема виявленням протягом тривалого часу методом ІФА протиборелійних ІgM за відсутності відповідних ІgG. Виключити діагноз нейроінфекції на користь хронічного дем'єлінізуючого захворювання дозволило поглиблене серологічне дослідження – блот-аналіз.

Ключові слова: Лайм-бореліоз, ураження нервової системи, серологічна діагностика.

Як відомо, бореліоз (хвороба Лайма) є полісистемним інфекційним захворюванням, спричиненим спірохетою *Borrelia burgdorferi*, що передається людям через укуси кліщів. Це захворювання широко розповсюджене, але має вищий рівень захворюваності у певних географічних зонах і, як правило, спостерігається в літні місяці.

Типовим первинним проявом борелійної інфекції є мігруюча еритема, почервоніння шкіри, яке з'являється навколо місця укусу кліща і поширюється від нього у вигляді концентричного круга. Почервоніння супроводжується загальними симптомами, що нагадують грип, з гарячкою, остудою, болем голови і блювотою. У деяких випадках спостерігається також лімфаденопатія (доброякісний шкірний лімфаденоз). Результатом зазначеної стадії I може бути спонтанне одужання або переростання її в генералізовану форму бореліозу. Фаза передачі збудника, в основному, безсимптомна: на стадії I антитіла класу IgM до борелій можуть бути виявлені серологічними методами у 50-90 % пацієнтів. Частота утворення специфічних антитіл класу IgG у цих хворих істотно нижча. Проте на цій стадії недуги результати серологічних тестів часто бувають негативними. За наявності відповідних симптомів рекомендується спостереження за пацієнтом упродовж декількох наступних тижнів.

У більшості гострих випадків Лайм-бореліозу, які супроводжуються мігруючою еритемою на місці присмокування кліща, клінічна діагностика не становить труднощів. Проте відомо, що у 20-40 % пацієнтів Лайм-бореліоз перебігає у безеритемній формі [1], що значно ускладнює діагностику хвороби. При цьому можуть спостерігатися ураження нервової системи, суглобів, серця, очей. Є підстави думати, що значна кількість безеритемних форм Лайм-бореліозу

не діагностується, вони перебігають під маскою багатьох неврологічних, ревматологічних і кардіологічних синдромів, хворі не отримують вчасного належного протимікробного лікування. Результати проведених досліджень свідчать про високий відсоток серопозитивних осіб серед пацієнтів неврологічних стаціонарів. Так, серед мешканців Львова, які з різними діагнозами ушпиталювалися в неврологічне відділення, протиборелійні антитіла класу IgG виявлені у 10 пацієнтів із 61 обстеженого, що становить 16,4 %, в той час як серед донорів крові (n=60) було лише 3 серопозитивних (5 %, p<0,05) [2].

Через декілька тижнів або місяців після укусу кліща може розвинути ряд інших симптомів. Це, передусім, неврологічні прояви: менінгіт, енцефаліт, асиметричний поліневрит, парез черепних нервів, лімфоцитарний менінгорадикулоневрит (стадія II). Часто можуть спостерігатися артрити, особливо колінних суглобів, і нелокалізовані болі кісток, суглобів і м'язів. Рідше бувають кардіологічні прояви, такі як міокардит і перикардит. Антитіла до борелій на стадії II виявляються в 50-90 % випадків. На ранній фазі цієї стадії знаходять, в основному, антитіла класу IgM, а в пізній фазі часто присутні тільки антитіла класу IgG. Проте рівні специфічних IgM можуть зберігатися протягом тривалого часу.

Типовим проявом борелійної інфекції на стадії III є хронічний рецидивний ерозивний артрит, хронічний атрофічний акродерматит і прогресуючий енцефаломієліт, який може перебігати на кшталт множинного склерозу. За відсутності лікування третя стадія може розвиватися протягом декількох років або десятиліть після первинного інфікування. На цій стадії рівні специфічних IgG-антитіл значно підвищені у 90-100 % пацієнтів, тоді як антитіла класу IgM виявляються дуже рідко.

Таким чином, Лайм-бореліоз, особливо його підгострі та хронічні форми, може перебігати з ураженням багатьох органів і систем, а значна частота безеритемних форм помітно утруднює вчасну діагностику хвороби. Відтак створюються умови для прогресивного перебігу недуги з розвитком несприятливих вислідів, у тому числі й неврологічних синдромів. Для запобігання дисемінації збудника й розвитку органних уражень важливою є вчасна адекватна протимікробна терапія, для чого хворим з відповідною

клінічною симптоматикою, за наявності анамнестичних даних про присмокування кліщів, необхідно проводити специфічні серологічні дослідження [2].

Зрозуміло, що негативний результат найчастіше використовуваного ІФА із сироваткою крові пацієнта не унеможливує нещодавно перенесену інфекцію. Якщо у хворого є клінічні ознаки захворювання, рекомендується проведення тесту на виявлення ІgM-антитіл. Якщо обидва тести негативні, слід повторити ІФА через 10-14 днів для виключення уповільненої імунної відповіді з виробленням антитіл.

Зазвичай антитіла ІgM з'являються першими у відповідь на інфікування або реактивацію збудника, тому дозволяють виявити гостру стадію первинної інфекції (коли ще немає ІgG) або реактивацію хронічної (на тлі виявлення ІgG). ІgG у типових випадках з'являються через 2-3 тижні після інфікування, є суворо специфічними для збудника, зберігаються довічно, але їх рівень не відображає активності процесу [3].

Проте діагностика Лайм-бореліозу, особливо на стадії неврологічних уражень, може бути дуже ускладнена не тільки через відсутність патогномонічних проявів, але й через можливість несправжніх серологічних тестів. Так, оскільки специфічні сироваткові антитіла виявляються лише у 20-50 % пацієнтів на I стадії захворювання (мігруюча еритема), у 50-90 % – на II стадії (нейробореліоз) і майже у 100 % пацієнтів – тільки на III стадії (акродерматит, Лайм-артрит), то негативний результат не виключає діагнозу захворювання.

Труднощі своєчасного виявлення Лайм-бореліозу зумовлені також можливістю розвитку після зараження ін-апаратного перебігу хвороби без помітних клінічних ознак як у ранній період, так і в період дисемінації збудника [4]. У віддалені терміни в частині інфікованих відбувається активація інфекційного процесу з маніфестацією клінічних проявів, розвитком серйозних органних уражень, які визначають симптоматику хронічної стадії хвороби через місяці й навіть роки після присмокування кліща. Зрозуміло, що через тривалий час після зараження інколи буває важко пов'язати ураження тих чи інших органів з присмокуванням кліщів у минулому і запідозрити Лайм-бореліоз. Тим більше, що такі пацієнти у більшості випадків перебувають поза увагою інфекціоністів, часто лікуються в інших спеціалістів терапевтичного профілю [2].

У літературі наведено різні дані щодо чутливості та специфічності ІФА порівняно з нРІФ при кліщовому бореліозі. Так, специфічність ІФА-тестування антитіл до *B. burgdorferi* нині досягає 95 % (тобто неспецифічні реакції, перехресне реагування з антигенами інших бактерій можуть приблизно в 5 % випадків давати псевдопозитивні результати) [5, 6]. Різноманіття тверджень щодо переваг і недоліків різних серологічних методів стало причиною

розробки і затвердження певного алгоритму специфічної діагностики при Лайм-бореліозі. Відповідно до рекомендацій Центру контролю та профілактики хвороб США (CDC), затверджено двоетапну схему [7]. На першому етапі, за наявності клініко-анамнестичних показань, проводиться тестування з допомогою ІФА або нРІФ. За результатами першого етапу дослідження зразки крові зі сумнівними і позитивними результатами повинні бути підтверджені з допомогою методу імунного блотингу [8, 9].

Таким чином, можливі псевдопозитивні серологічні тести, зумовлені впливом перехресних реакцій на різні неспецифічні антигени *B. burgdorferi*, що у деяких випадках можуть симулювати діагноз Лайм-бореліозу. До того ж нині свої послуги пропонує чимало лабораторій, точність результатів яких може бути сумнівною.

Наводимо наше клінічне спостереження.

Пацієнтка М.Л., 1984 р.н., декількаразово ушпиталювалася в неврологічне відділення Тернопільської обласної психоневрологічної лікарні зі скаргами на слабкість у лівій нозі, а також у обох ступнях, затерпання обох ніг, болі в шийному відділі хребта.

Пригадує укусу кліща близько 10 років тому, який, однак, не супроводжувався появою еритеми на місці укусу.

Вважає себе хворою з 7.06.2015 р., коли зранку став турбувати біль голови, запаморочення, болі в шийному відділі хребта. Наступного дня хвора знепритомніла, виник лівобічний геміпарез. Комп'ютерна томографія (КТ) головного мозку, здійснена в цей час, вогнищевих змін не виявила. Однак на магнітно-ядерній томограмі (МРТ) від 9.06.2015 р. було помітно поодинокі вогнища в лобних частках обох півкуль головного мозку, ймовірно, внаслідок перинатального гіпоксично-ішемічного ураження.

У серпні 2015 р. підвищилась температура тіла до субфебрильних цифр, посилилися болі в шиї та попереку, наростала слабкість у лівій ступні. На КТ шийного та поперекового відділу хребта – екструзія С5-С6, протрузія С3-С4, С4-С5, С5-С6 2 мм: дегенеративні зміни хребта, протрузія L2-L3 до 4 мм, набряк кісткового мозку L2-L3.

19.11.2015 р. повторно здійснено МРТ головного мозку: при порівнянні з попередніми МР-даними – без значущих динамічних змін.

Зовнішні покриви, серце, легені, органи травного каналу без особливостей.

Неврологічний статус: притомна, контактна, орієнтована. Очні щілини та зіниці D=S. Рухи очних яблук у повному обсязі. Слабкість конвергенції двобічно. Ністагму та диплопії немає. Тригемінальні та окципітальні точки не болючі. Обличчя симетричне. Мова, голос, ковтання збережені. М'язова сила в руках 5б, у м'язах лівого стегна та гомілки знижена до 4б, у розгиначах лівої ступні – 2б, у правій нозі – 4-4,5б. М'язовий тонус у кінцівках не змінений. Сухожилльні та періостальні рефлекси з рук D=S, серед-

ньої жвавості, з ніг: колінні $D < S$, жваві, ахіловий справа поліклонічний, підшовні $D \leq S$, жваві. Гіпестезія лівої ноги за поліневритичним типом. Батігіпестезія лівої ноги. Вібраційне чуття в руках – 7-8 с, у правій нозі – 6 с, у лівій нозі – 3-4 с. Координаторні проби виконує задовільно. Патологічних і менінгеальних знаків немає. Позитивний симптом Нері. У позі Ромберга – похитування. Болючі паравертебральні точки шийного відділу хребта.

Загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові – без відхилень від норми. RW тричі (12.06.2015 р., 18.08.2015 р. і 5.03.2016 р.) негативна., ЕКГ в нормі. ЕЕГ – ознаки подразнення стовбурових структур головного мозку. Ультразвукова доплерографія – порушень гемодинаміки не виявлено.

Консультована офтальмологом – двобічна оптикопатія; розбіжна співдружна мікрокосина OS 7-8 ° без встановлюючих рухів; слабкість конвергенції.

Серологічне обстеження, здійснене в лікувально-діагностичному центрі «Румед», 12.06.2015 р. засвідчило: IgG до *Borrelia burgdorferi* 0,049 Abs/cov (норма 0-1), IgM до *B. burgdorferi* 5,818 Abs/cov (вище 1,1 – позитивний результат).

Отримані результати в комбінації з анамнестичними вказівками на наявність укусу кліща, клінічними проявами (нижній параліз) та інструментальними даними (МРТ-картина вогнищового ураження головного мозку) дозволили запідозрити Лайм-бореліоз у вигляді гострого енцефаліту з наявністю легкого парезу лівої ступні. У зв'язку з цим тричі отримувала тривалі (до 1-1,5 міс.) курси антибіотикотерапії цефалоспоринами (сульбактомакс), тетрациклінами (доксциклін) і макролідами (азитроміцин) у середньотерапевтичних дозах.

Під впливом лікування (антибіотики, реосорбілакт, карбамазепін, церебролізін, іпігрікс, актовегін, агапурин, циклоферон, 4 сеанси плазмаферезу) загальний стан тимчасово трохи покращувався: менш інтенсивними ставали біль голови і запаморочення, послаблювався корінцевий синдром, суб'єктивно покращувалась хода.

30.06.2015 р. IgG до *B. burgdorferi* 0,154 Abs/cov (негативний результат), IgM до *B. burgdorferi* 2,983 Abs/cov (позитивний результат).

18.08.2015 р. IgG до *B. burgdorferi* 0,112 Abs/cov (негативний результат), IgM до *B. burgdorferi* 3,537 Abs/cov (позитивний результат).

Відповідно знову діагностували нейробореліоз, II стадія з мієлорадикулярним синдромом у вигляді парезу лівої ноги: легкого в м'язах стегна та гомілки, вираженого в розгиначах ступні, легкого корінцевого синдрому.

Наявність стабільно високого титру IgM до *B. burgdorferi* за відсутності відповідних IgG спонукало нас поставити під сумнів правдивість зазначеного тесту та вдатися до високоспецифічної методики вестернблоту

в лабораторії «Сінево». Зазначена методика дозволяє визначити наявність специфічних антитіл проти різних *Borrelia burgdorferi*-специфічних антигенів, при цьому можна виключити вплив перехресних реакцій на різні неспецифічні антигени *B. burgdorferi*.

11.03.2016 р. ***Borrelia burgdorferi*, IgM (блот-аналіз):**

VisE не виявлений,
r41 виявлений,
r39 не виявлений,
OspC Ba (*B. afzelii*) не виявлений,
OspC Bb (*B. burgdorferi*) не виявлений,
OspC Bg (*B. garinii*) не виявлений,
IgM не виявлений.

***Borrelia burgdorferi*, IgG (блот-аналіз):**

VisE (*B. afzelii*) не виявлений,
VisE (*B. burgdorferi*) не виявлений,
VisE (*B. garinii*) не виявлений,
Lipid Ba (*B. afzelii*) не виявлений,
Lipid Bb (*B. burgdorferi*) не виявлений,
r83 не виявлений,
r41 виявлений,
r39 не виявлений,
OspC (*B. afzelii*) не виявлений,
r58 не виявлений,
r21 не виявлений,
r20 не виявлений,
r19 не виявлений,
r18 не виявлений,
IgG не виявлений.

Як відомо, виявлений білок-флагелін r41 не є специфічним для борелій, оскільки міститься у багатьох бактеріях, передусім спірохетах, і, навіть, в окремих тканинах людського організму. Тому знаходження тільки цього маркера не дає змоги верифікувати IgM та IgG проти борелій. Крім того, згідно з рекомендаціями другої національної конференції із серологічної діагностики хвороби Лайма [7], результат на дослідження IgM при блот-аналізі може вважатися позитивним лише тоді, коли присутні щонайменше два з перерахованих трьох антигенів: 24 kDa (OspC), 39 kDa (BmpA) і 41 kDa (Fla) [10]. До речі, IgG при блот-аналізі наявні у тому випадку, коли виявляють п'ять з наступних 10 тестів: 18 kDa, 21 kDa (OspC), 28 kDa, 30 kDa, 39 kDa (BmpA), 41 kDa (Fla), 45 kDa, 58 kDa (не GroEL), 66 kDa і 93 kDa [11].

Таким чином, блот-аналіз, що володіє найвищою специфічністю, дозволив виключити Лайм-бореліоз на користь неврологічного діагнозу: «Хронічний розсіяний енцефаломієліт у вигляді хронічного мієлополірадикуло-невриту з наявністю змішаного парезу лівої ноги: легкого в м'язах стегна та гомілки, вираженого в розгиначах ступні, неясного корінцевого синдрому на шийному рівні. Дво-

бічна оптикопатія. Розбіжна співдружна мікрокосина OS 7-8 ° без встановлюючих рухів».

Щоправда, результати тесту повинні трактуватися в контексті загальної клінічної картини та інших лабораторних даних. Наприклад, наявність у хворого інфікування вірусом Епштейна-Барр може спричинити поліклональну стимуляцію В-клітин з підвищенням титру антитіл проти *V. burgdorferi* за відсутності активного захворювання. Тому за наявності позитивного результату тесту вестернблот *V. burgdorferi* та відсутності клінічних ознак захворювання необхідно виключити Епштейна-Барр вірусну інфекцію. Сироватка пацієнтів, інфікованих іншими видами спірохет (включаючи *Treponema pallidum*), або хворих на аутоімунні недуги (включаючи ревматоїдний артрит), може містити антитіла, що перехресно реагують на деякі антигени *V. burgdorferi*. У цій ситуації інтерпретація тесту повинна проводитися з певними обмеженнями [3, 8, 9].

Варто звернути увагу на винятково важливу роль у таких випадках достовірності лабораторних тестів. Наш досвід дозволяє стверджувати, що на сьогодні «перевіреною» лабораторією, яка гарантовано забезпечує високу стабільність і повторюваність результатів, а отже заслуговує на довіру, є «Сінево» – європейська мережа медичних лабораторій в Україні.

Література

1. Клиника и лабораторная диагностика Лайм-боррелиоза / [Ю. В. Лобзин, А. Н. Усков, В. С. Антонов и др.] // Ученые записки Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. Павлова. – 2000. – Т. 7, № 1. – С. 15-22.
2. Зінчук О. М. Лайм-борреліоз. Клініко-епідеміологічні аспекти / О. М. Зінчук // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 4. – С. 5-11.
3. Lyme borreliosis-diagnostic difficulties in interpreting serological results / O. Gajović, Z. Todorović, L. Nesić, Z. Lazić // Med. Pregl. – 2010. – N 63(11-12). – P. 839-843.
4. Наумов Р. Л. Пораженность населения боррелиями и заболеваемость болезнью Лайма / Р. Л. Наумов, И. С. Васильева // Мед. паразитол. и паразитарные болезни. – 2005. – № 2. – С. 40-42.

5. The Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis: From Infection to Inflammation / T. A. Rupprecht, U. Koedel, V. Fingerle, H-W. Pfister // Mol. Med. – 2008. – N 14(3-4). – P. 205-212.

6. Cameron D. J. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease / D. J. Cameron, L. B. Johnson, E. L. Maloney // Expert. Rev. Antinfect. Ther. – 2014. – N 12(9). – P. 1103-1135.

7. Centers for Disease Control. Proceedings of the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease // Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors. – 1994. – Vol. 111. – P. 192.

8. A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of Lyme borreliosis / [J. Robertson, E. Guy, N. Andrews et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2000. – Vol. 38. – P. 2097-2102.

9. Metoda Western blot jako niezbędny etap diagnostyki serologicznej w kierunku boreliozy z Lyme / [J. Noworyta, M. Machcińska, M. Brasse-Rumin et al.] // Reumatologia. – 2012. – Vol. 50, N 5. – P. 397-402.

10. Engstrom S. M. Immunoblot interpretation criteria for serodiagnosis of early Lyme disease / S. M. Engstrom, E. Shoop, R. C. Johnson // J. Clin. Microbiol. – 1995. – Vol. 33. – P. 419-422.

11. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease / F. Dressler, J. A. Whelan, B. N. Reinhart, A. C. Steere // J. Infect. Dis. – 1993. – Vol. 167. – P. 392-400.

DIFFICULTIES OF NEUROBORRELIOSIS DIAGNOSTICS

V.S. Kopcha, I.S. Ishchuk, V.I. Korodiuk

SUMMARY. *The case of erroneous diagnostics of neuroborreliosis, caused by false-positive serum reactions is described, in particular by an exposure during great while by the method of immunofluorescent analysis of anti-Borrelia IgM antibody in default of corresponding IgG. Deep serum research – western blotting allowed to eliminate the diagnosis of neuroinfection in behalf on a chronic demyelinating disease.*

Key words: *Lyme disease, defeat of the nervous system, serum diagnostics.*

Отримано 18.04.2016 р.