



ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ЛАЙМ-БОРРЕЛИОЗА, ПРОТЕКАЮЩЕГО С ПОРАЖЕНИЕМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Т.В. Богданова, А.М. Рюмин, О.Л. Соболевская

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Diagnosis of chronic lyme borreliosis involving the nervous system

T.V. Bogdanova, A.M. Rjumin, O.L. Sobolevskaja

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Диагностика хронического Лайм-боррелиоза является трудной задачей для клинициста даже при наличии в его распоряжении современной лабораторной и инструментальной базы. Для боррелиоза характерна полисистемность и вариабельность проявлений. В данной статье рассмотрена клиника и диагностика хронического боррелиоза с поражением преимущественно центральной нервной системы. Рассмотрены различные клинические варианты заболевания и доступные методы специфической и неспецифической диагностики. Теоретическая часть работы выполнена по материалам 10 отечественных и 24 зарубежных публикаций, посвященных проблеме хронического нейроборрелиоза.

Ключевые слова: нейроборрелиоз, Лайм-боррелиоз, post-treatment-синдром, энцефалопатия, менингоорадикулоневрит, гидроцефалия нормального давления.

В отношении диагноза «Хронический боррелиоз» нет ни общепризнанного определения, ни общедоступных способов достоверного лабораторного подтверждения [1]. В некоторых работах диагноз вообще был выставлен на основании одних только клиничко-анамнестических данных [2].

Хронический Лайм-боррелиоз может манифестировать в виде нейроборрелиоза (71%), артрита/артралгии (22%), хронического атрофического акродерматита (5–10%) [3].

К симптомам хронического боррелиоза часто относят слабость, тошноту, ночную потливость, артралгии, миалгии, аритмии, диарею, нарушение сна, депрессию, головные боли, боли в спине [2]. При этом, что интересно, по шкале Arizona Integrative Outcomes Scale (AIOS) пациенты с клинически установленным диагнозом хронической болезни Лайма показывают примерно такой же результат, как пациенты с психологическим дистрессом [2].

По статистике до 85% больных с подозрением на хронический Лайм-нейроборрелиоз указывают на наличие мигрирующей эритемы в анамнезе [4].

С другой стороны, укусы клещей обычно безболезненны и потому могут остаться незамечен-

Abstract

Diagnosis of chronic Lyme disease is a challenge for a clinician, even if there is modern laboratory and instrumental facilities at the hospital. Borreliosis is known for polysystemic and variable clinical picture. This article describes the clinical features and diagnosis of chronic borreliosis with central nervous system involvement. Various clinical variants of the disease and available methods of specific and nonspecific diagnosis are listed. The theoretical part of the work was carried out based on materials from 34 publications devoted to the problem of chronic neuroborreliosis. Also we describe the clinical case that illustrates the difficulties of managing this group of patients.

Key words: neuroborreliosis, Lyme disease, post-treatment syndrome, encephalopathy, meningoradiculoneuritis, normal pressure hydrocephalus.

ными, а многие больные переносят острый Лайм-боррелиоз в безэритемной форме [5].

В любом случае факт присасывания клеща и наличие типичной эритемы в анамнезе сами по себе не указывают на наличие хронической болезни Лайма, точно так же, как их отсутствие не исключает хронический Лайм-боррелиоз у пациента.

Если утомляемость, скелетно-мышечные боли, трудности с концентрацией внимания или кратковременной памятью сохраняются после перенесенного боррелиоза более 6 месяцев, к ситуации применим термин «Синдром перенесенной болезни Лайма» [1]. Эта симптоматика неспецифична и может принадлежать, например, синдрому хронической усталости, фибромиалгии или депрессии. Причём боррелии считаются одним из триггеров фибромиалгии [1].

Длительное время сохраняющаяся серопозитивность не обязательно означает формирование хронической инфекции [6]. Более того, в некоторых исследованиях, посвященных клещевому боррелиозу, серопозитивность по ИФА не перепроверяется с помощью иммунного блоттинга. Но даже при использовании иммунного блоттинга не-

обходимо помнить, что его специфичность далека от 100% (некоторыми авторами оценивается в 60%) [1].

Считается, что для хронического Лайм-боррелиоза характерно поражение множества органов и систем (чаще всего сочетанное поражение нервной системы и суставов) [7], при этом поражение кожи считается редким [8].

Системные поражения у больных хроническим Лайм-боррелиозом обычно связывают не с агрессивностью персистирующих боррелий, а с развитием аутоиммунных процессов [9]. Аутоиммунные реакции при нейроборрелиозе предположительно связаны с наличием у боррелий перекрестных антигенов с тканями человека [10]. В частности, описаны эпитопы перекрёстного реагирования боррелий и периферических нервов [11]. В связи с этим часть авторов отрицают само существование хронического боррелиоза, объясняя возникающие симптомы аутоиммунным процессом, спровоцированным боррелиями и протекающим даже при отсутствии бактерии-триггера.

Побочные эффекты препаратов, применяющихся для лечения боррелиоза, суммируясь и проявляясь в разных комбинациях, также могут производить впечатление самостоятельного заболевания. Это дало повод говорить о так называемом post-treatment-синдроме (PTLDS, Post Treatment Lyme Disease Syndrome).

В отличие от больных с хроническим нейроборрелиозом, у пациентов с PTLDS через 6 месяцев после острого боррелиоза симптомы депрессии регистрируются не чаще, чем у выздоровевших пациентов [12]. Но это не означает полного благополучия: по данным Doshi et al., у каждого пятого больного с PTLDS возникали суицидальные мысли, а у 23,45% регистрировалась среднетяжёлая или тяжёлая депрессия, хотя суицидальные действия в этой группе пациентов были относительно редки (2 из 81 больных). Интересно, что эти цифры сопоставимы с результатами обследования больных острым Лайм-боррелиозом в фазу диссеминации инфекции [12].

Диагноз PTLDS может быть выставлен пациенту с лабораторно подтвержденным Лайм-боррелиозом при условии клинического улучшения на фоне антибиотикотерапии, последующего появления жалоб после завершения курса и их сохранения не менее 6 месяцев [13].

Установлены не только критерии, но и предикторы PTLDS (яркая клиника острой фазы и поздняя постановка диагноза), но остаются неясными причина и патофизиология синдрома [13].

Несмотря на указанные выше обстоятельства, существование хронического Лайм-боррелиоза с поражением ЦНС всё же подтверждается выделением культуры возбудителя, обнаружением его

ДНК, а иногда и микроскопическим выявлением боррелий в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и тканях мозга [5].

Неврологические симптомы болезни Лайма регистрируются у 10–15% инфицированных взрослых и могут быть острыми (менингит, паралич лицевого нерва, радикулоневрит, фокальный энцефалит) и хроническими (диффузная полинейропатия) [14].

Уже в раннюю фазу инфекции возможно поражение боррелиями нервной системы в виде менингоорадикулоневрита (синдром Баннварта) или множественного мононеврита (mononeuritis multiplex) [5].

Существует даже мнение, что нейроборрелиоз чаще развивается в течение 2–6 недель у пациентов, не получавших этиотропной терапии. Он проявляется симптомами раздражения мозговых оболочек, утомляемостью, тошнотой и двумя кардинальными симптомами: болезненным менингоорадикулитом и периферическим двигательным дефицитом (клиническая часть триады Баннварта) [15].

Другие исследователи классическими проявлениями нейроборрелиоза считают вызванную сильной болью бессонницу, нейропатию черепно-мозговых нервов (ЧМН) и серозный менингит (даже если они возникли при отсутствии инфекации клеща и типичной эритемы в анамнезе) [11].

Хронический нейроборрелиоз чаще манифестирует через несколько месяцев от момента инфицирования (обычно после латентного периода инфекции) [16]. Его клинические варианты очень разнообразны: от астено-невротического синдрома до энцефаломиелита и эпилептиформных припадков [17].

Энцефалопатия рассматривается как одно из проявлений хронического нейроборрелиоза. В США используется специальный термин «Лайм-энцефалопатия», подразумевающий нарушение памяти, незначительную депрессию, раздражительность и сонливость [5]. Эти явления могут сопровождаться мозжечковыми нарушениями, пароксизмальными расстройствами сознания, астенией и интеллектуально-мнестическими нарушениями.

Изолированная Лайм-энцефалопатия регистрируется лишь у 26% больных. В 63% случаев имеются признаки поражения как ЦНС, так и периферической нервной системы (подострая энцефалопатия и аксональная полинейропатия).

Чаще всего у больных хроническим Лайм-нейроборрелиозом регистрируют депрессию и раздражительность [12].

Подострая Лайм-энцефалопатия проявляется трудностями с запоминанием (нарушения памяти часто выявляют с помощью нейропсихологи-

ческих тестов), сонливостью в дневные часы, выраженной утомляемостью, раздражительностью. Некоторые больные испытывают трудности с подбором слов [4].

По разным данным, от 70 до 90% больных боррелиозным менингоградикулоневритом жалуются на выраженную боль в пояснице и грудной клетке или корешковую боль, а также вызванную болью бессонницу. Больше половины больных отмечают слабость, нарушение походки или парестезии. Почти у половины больных в процесс вовлечены черепно-мозговые нервы (чаще всего VII пара, реже III, V, IX, X). Иногда можно выявить паралич диафрагмы [11].

Вовлечение периферических нервов не всегда симметрично и значительно варьирует по локализации. Часто поражение периферических нервов начинается и бывает наиболее выраженным в той же области, где пациент испытывает боли. Паралич лицевого нерва встречается у 65% пациентов, чаще бывает двусторонним, причем более чем в трети случаев не сопровождается другими сенсорными или моторными нарушениями [18].

Интересно, что менингеальные симптомы выявляются лишь у 12% больных [18], а артралгии у пациентов с боррелиозным менингоградикулоневритом отсутствуют [11].

Одним из вариантов хронического нейроборрелиоза является гидроцефалия нормального давления (NPH, Normal pressure hydrocephalus). Этот синдром характеризуется снижением когнитивных функций, недержанием мочи и нарушением походки [15].

Вторичная инфекционная NPH развивается в сроки от 10 дней до 6 месяцев (иногда больше) после инфекции (регистрируется при нейроборрелиозе, нейросифилисе, криптококковой инфекции). Описано лишь несколько случаев NPH, вторичной по отношению к нейроборрелиозу [15].

На начальном этапе NPH может проявляться неспецифическими когнитивными нарушениями. Затем почти у всех описанных больных отмечалось недержание мочи, у всех — дезориентация или затруднение с подбором слов, а также нарушения походки. Более половины описанных больных демонстрировали атаксию [15].

Клиника потенциально обратима при нейрохирургическом вмешательстве (имплантация шунта), которое обычно и проводится при вторичной NPH. Однако описанным в литературе больным с NPH, ассоциированной с боррелиозом, шунтирование не проводилось, так как они показали хорошую клиническую динамику на антибиотикотерапии (цефтриаксон 2 г/сут внутривенно курсом от 2 до 5 недель) [15].

При хроническом боррелиозном энцефаломиелите отмечаются когнитивные нарушения, нару-

шение речи (трудности с подбором слов), атаксия, спастические пара- и тетрапарезы, дисфункция мочевого пузыря, нейропатия ЧМН (преимущественно VII и VIII пары) [4] и микроочаговая неврологическая симптоматика [19].

Редкими формами нейроборрелиоза являются арахноидит и церебральный васкулит [20]. Последний проявляется умеренно выраженными менингеальными симптомами, однако может осложниться жизнеугрожающими состояниями: ишемическим или (реже) геморрагическим инсультом на уровне головного или спинного мозга [21].

Изолированная миелопатия регистрируется в 5–10% случаев хронического Лайм-боррелиоза и проявляется умеренно выраженными проводниковыми расстройствами поверхностной и глубокой чувствительности, а также нарушением мочеиспускания по центральному типу [19].

Описан случай эпилепсии с мультифокальным поражением, выявленным по результатам МРТ (методами ИФА и ПЦР ЦСЖ была подтверждена этиологическая роль *B. garinii*) [22].

Многообразие клинических вариантов и неспецифичность симптомов хронического нейроборрелиоза делает его диагнозом-искусением, особенно в эндемичных регионах, где инфекация клеща не является редкостью. Например, описан серопозитивный больной с нарушением сна, паническими атаками, аритмиями, головной болью и болями в грудной клетке. Врач, работавший с данным пациентом (так называемый *Lyme specialist*), расценил клинику как случай хронического боррелиоза. Однако позже этот же врач расценил как реакцию Яриша — Герксгеймера развившееся в первые дни приёма доксицилина неблагополучие, возникшее подостро в течение 3 дней и выразившееся в заложенности носа, боли в горле, субфебрилитете и диарее [23].

На наш взгляд, этот случай подчеркивает важность специфической лабораторной и инструментальной диагностики у пациентов с подозрением на нейроборрелиоз.

Серологическая диагностика боррелиоза проводится с использованием ИФА, непрямой иммунофлуоресценции и иммунного блота (вестерн-блотт). Специфичность ИФА недостаточно высока, поэтому в качестве подтверждающего теста рекомендован вестерн-блотт, но и он может давать перекрестные реакции [5].

Известной серологической особенностью боррелиоза является замедленное антителообразование. Приём антибиотиков дополнительно снижает его интенсивность [24]. На практике у части больных IgM к боррелиям впервые выявляются уже после проведенной этиотропной терапии [25]. Даже к концу первого месяца болезни около 18% больных остаются серонегативными. Самые

высокие титры антител регистрируются через 2–3 месяца от начала болезни или присасывания клеща [18].

Однако в контексте хронического боррелиоза проблемой является не длительная серонегативность пациентов, а длительная циркуляция антител. Титры IgG остаются высокими через 7 месяцев и даже через 4–6 лет от начала болезни. IgM в некоторых случаях можно выявить даже через 7 месяцев от начала болезни [18].

Концентрация антител в крови не коррелирует с продолжительностью болезни и возрастом больных [27]. При этом высокий титр антител к определенным антигенам боррелий чаще регистрируется в крови пациентов с PTLDS по сравнению с полностью клинически выздоровевшими пациентами [26].

Помимо крови, антитела можно выявить в ЦСЖ и синовиальной жидкости (при наличии признаков артрита) [28]. Выявление интратекальных антител к боррелиям гораздо специфичнее их выявления в крови. Более того, в некоторых случаях интратекальные антитела могут выявляться при отсутствии антител в крови (в том числе раньше антител в крови) [11].

В ЦСЖ можно выявить антитела к боррелиям классов IgM, IgG и IgA [4]. Некоторые авторы считают значимым не только сам факт обнаружения интратекальных антител, но и соотношение иммуноглобулинов в сыворотке крови и ЦСЖ, взятых в одни и те же сроки [26].

Помимо недостаточно высокой специфичности, у серологических методов есть и другие ограничения. Во-первых, существующие серологические методы исследования не позволяют достоверно дифференцировать имеющийся и перенесенный боррелиоз [29]. Во-вторых, не решен вопрос о критериях дифференциального диагноза персистирующей инфекции и реинфекции [29]. Наконец, динамика концентрации антител не позволяет оценить эффективность лечения больных боррелиозом [9].

Для выявления боррелий в тканях можно использовать темнопольную микроскопию, гистохимию и иммуногистохимию, но эти методы не получили широкого применения в клинической практике в силу технической сложности, низкой чувствительности и/или высокой стоимости [30].

Описано несколько случаев культурального выделения боррелий из тканей головного мозга пожилых больных. Однако, несмотря на высокую специфичность, этот метод подтверждения диагноза не только сложен, но и травматичен [30].

Кровь и ЦСЖ также можно исследовать культуральным методом, но его чувствительность и скорость выполнения оставляют желать лучшего [31]. В остром периоде болезни выделение культуры *B. burgdorferi* на среде Barbour – Stoenner –

Kelly возможно также из биоптатов кожи в области мигрирующей эритемы [5].

Длительность болезни также накладывает свои ограничения: боррелию удавалось выделить культуральным методом из ЦСЖ больных ранним, но не поздним нейроборрелиозом [31].

С увеличением сроков болезни большее значение приобретает ПЦР, материалом для которой может служить кровь, ЦСЖ, синовиальная жидкость, моча и биоптаты кожи [5, 32]. Простота выполнения ПЦР и её чувствительность существенно выше, чем бактериологии [31].

У больных нейроборрелиозом ДНК боррелий выявляется в моче значительно чаще, чем в крови. Интересно, что 90% чувствительность ПЦР мочи отмечается с 3-го по 6-й день этиотропной терапии, а до лечения составляет лишь 50%. Предполагается, что это может быть связано с массовой гибелью спирохет и в таком случае может служить одним из критериев эффективности лечения [31].

При обследовании на боррелиоз ПЦР определяет *OspA* ген, однако встречаются (особенно в Европе) различные варианты этого гена [31]. Ген, кодирующий флагеллин, гораздо консервативнее, но его выявление не позволяет дифференцировать европейские и американские штаммы боррелий. Более того, аналогичный ген есть у сальмонеллы тифа и кишечной палочки [31].

Важнейшим из неспецифических исследований при подозрении на нейроборрелиоз является микроскопия ЦСЖ. При нейроборрелиозе у всех или почти всех больных выявляют плеоцитоз (преимущественно лимфоцитарный, в диапазоне от 10 до 416 клеток в мкл) [18, 31, 33], однако с увеличением длительности болезни частота выявления плеоцитоза и его выраженность значительно снижаются [4, 19].

У 82% больных повышена концентрация общего белка, почти у всех выявляются боррелия-специфические олигоклональные полосы [11, 33]. Олигоклональные полосы служат индикатором хронического или недавно перенесенного воспаления тканей ЦНС или корешков спинномозговых нервов. Однако, помимо инфекционных болезней, они также могут выявляться при асептическом воспалении (особенно часто – при множественном склерозе) [33].

Концентрация глюкозы в ЦСЖ остаётся в пределах нормы [4].

По результатам МРТ у части больных можно выявить очаги демиелинизации в веществе головного мозга; очаговое поражение спинного мозга регистрируется редко [7]. Выявляются неспецифические множественные перивентрикулярные очаговые изменения в белом веществе головного мозга.

Электромиография при менингоорадикулоневрите позволяет выявить поражение на уровне

корешков, а иногда и проксимальных сегментов нервов, или вторичные аксональные нарушения. У большинства пациентов нарушения регистрируются на люмбосакральном уровне (L4, L5 и S1) [11].

Также для хронического боррелиоза характерно повышение концентрации воспалительных маркеров сыворотки крови: С-реактивного белка, сиаловых кислот и серомукоида [34].

Диагностика хронического Лайм-боррелиоза сама по себе остается трудной задачей даже при наличии современных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Постановка диагноза «Хронический боррелиоз с поражением центральной нервной системы» особенно сложна ввиду полиморфизма клинических вариантов болезни и особенностей использования методов специфической лабораторной диагностики.

Применяя специфические и неспецифические лабораторные и инструментальные исследования при подозрении на нейроборрелиоз, клиницист должен не только оценить полученные результаты анализов, но и верно интерпретировать их в контексте имеющихся клинико-анамнестических данных.

Учитывая распространенность возбудителя, хронический Лайм-боррелиоз необходимо учитывать при дифференциальной диагностике заболеваний с поражением центральной нервной системы на всей территории России.

Литература

1. Wormser GP, Shapiro ED. Implications of gender in chronic Lyme disease. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009 Jun;18(6):831-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19514824/>
2. Ali A, Vitulano L, Lee R, Weiss TR, Colson ER. Experiences of patients identifying with chronic Lyme disease in the health-care system: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2014 May 1;15:79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885888/>
3. Haugeberg G, Hansen IJ, Skarpaas T, Noraas S, Kjelland V. Lyme arthritis in Southern Norway--an endemic area for Lyme borreliosis. *BMC Infect Dis*. 2014 Apr 5;14:185. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24708707/>
4. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med*. 1990 Nov 22;323(21):1438-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2172819/>
5. Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect*. 2004 Jul;10(7):598-614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15214872/>
6. Dryden MS, Saeed K, Ogborn S, Swales P. Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy. *Epidemiol Infect*. 2015 Feb;143(3):561-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24814098/>
7. Спирин, Н.Н. Хронический боррелиозный энцефаломиелит / Н.Н. Спирин [и др.] // Медицинский альманах. — 2011. — Т. 14, № 1. — С. 161–164. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-borrelioznyy-entsefalomielit>
8. Мокрецова Е.В. Кожные проявления хронического клещевого боррелиоза / Е.В. Мокрецова [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2005. — № 6. — С. 45–46.
9. Блажняя, Л.П. Клинические маски иксодового клещевого боррелиоза и сложности диагностики: систематический обзор / Л.П. Блажняя, М.Г. Авдеева, Д.Ю. Мошкова // Кубанский научный медицинский вестник. — 2021. — Т. 28, № 2. — С. 73–89. — URL: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/2400>
10. Kuenzle S, von Büdingen HC, Meier M, Harrer MD, Ulrich E, Becher B, Goebels N. Pathogen specificity and autoimmunity are distinct features of antigen-driven immune responses in neuroborreliosis. *Infect Immun*. 2007 Aug;75(8):3842-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17517881/>
11. Kaminsky AL, Maisonneuve T, Lenglet T, Psimaras D, Debs R, Viala K. Confirmed cases of Neuroborreliosis with involvement of peripheral nervous system: Description of a cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Oct 2;99(40):e21986. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33019390/>
12. Doshi S, Keilp JG, Strobino B, McElhiney M, Rabkin J, Fallon BA. Depressive Symptoms and Suicidal Ideation Among Symptomatic Patients With a History of Lyme Disease vs Two Comparison Groups. *Psychosomatics*. 2018 Sep-Oct;59(5):481-489. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606281/>
13. Vargas SE, McCarthy M, Boudreau M, Canfield D, Reece R, Flanigan T. Characterizing the Symptoms of Patients with Persistent Post-Treatment Lyme Symptoms: A Survey of Patients at a Lyme Disease Clinic in Rhode Island. *R I Med J* (2013). 2021 Apr 1;104(3):53-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789412/>
14. Shui Y, Tao W, Huang D, Li Y, Fan B. Spinal cord stimulation for chronic pain originating from Lyme disease. *Pain Physician*. 2012 Nov-Dec;15(6):511-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159969/>
15. Gimsing LN, Hejl AM. Normal pressure hydrocephalus secondary to Lyme disease, a case report and review of seven reported cases. *BMC Neurol*. 2020 Sep 16;20(1):347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32938426/>
16. Randazzo JP, DiSpaltro FX, Cottrill C, Klainer AS, Steere AC, Bisaccia E. Successful treatment of a patient with chronic Lyme arthritis with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1994 May;30(5 Pt 2):908-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8169273/>
17. Шувалова, Е.П. Инфекционные болезни / Е.П. Шувалова [и др.] // СпецЛит. — 2015 — С. 328–339.
18. Sindic CJ, Depre A, Bigaignon G, Goubau PF, Hella P, Latte C. Lymphocytic meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a clinical and serological study of 18 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 Dec;50(12):1565-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3437290/>
19. Баранова, Н.С. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе / Н.С. Баранова, Н.Н. Спирин, В.А. Буланова // Медицинский совет. — 2012. — № 6. — С. 28–35. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-nervnoy-sistemy-pri-hronicheskom-laym-borrelioze>
20. Шперлинг, М.М. Клинические аспекты диагностики клещевого боррелиоза / М.М. Шперлинг [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — № 7. — С. 106–110. — URL: <https://bulletin.ssmu.ru/jour/article/view/3883>
21. Баранова, Н.С. Поражение нервной системы на отдаленных стадиях Лайм-боррелиоза / Н.С. Баранова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — Т. 110, № 2. — С. 90–96. — URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psikhiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-72982010218>
22. Matera G, Labate A, Quirino A, Lamberti AG, Borzà G, Barreca GS, Mumoli L, Peronace C, Giancotti A, Gambardella

A, Foc  A, Quattrone A. Chronic neuroborreliosis by *B. garinii*: an unusual case presenting with epilepsy and multifocal brain MRI lesions. *New Microbiol.* 2014 Jul;37(3):393-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180856/>

23. Haney C, Nahata MC. Unique expression of chronic Lyme disease and Jarisch-Herxheimer reaction to doxycycline therapy in a young adult. *BMJ Case Rep.* 2016 Jul 20;2016:bcr2013009433. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440843/>

24. Chakravarty KK, Webley M, Summers GD. A case of chronic Lyme arthritis in England. *Ann Rheum Dis.* 1991 Feb;50(2):134-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1998391/>

25. Аляутдина, Л.В. Опыт применения иммуноферментного анализа для диагностики Лайм-боррелиоза / Л.В. Аляутдина [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2018. — № 1. — С. 37–40. — URL: <http://medparasitology.com/wp-content/uploads/2019/11/Par1-18-19-21.pdf>

26. Соловей, Н.В. Последствия перенесенного клещевого боррелиоза: мифы и реальность с позиций доказательной медицины / Н.В. Соловей [и др.] // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 2. — С. 55–63. — URL: <https://www.researchgate.net/publication/264976071>

27. Schmutzhard E, Pohl P, Stanek G. *Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with relapsing/remitting form and chronic progressive form of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988 Sep;51(9):1215-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3225603/>

28. Cimmino MA, Accardo S. Long term treatment of chronic Lyme arthritis with benzathine penicillin. *Ann Rheum Dis.* 1992 Aug;51(8):1007-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1417107/>

29. Coumou J, Herkes EA, Brouwer MC, van de Beek D, Tas SW, Casteelen G, van Vugt M, Starink MV, de Vries HJ, de Wever B, Spanjaard L, Hovius JW. Ticking the right boxes: classification of patients suspected of Lyme borreliosis at an academic referral center in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Apr;21(4):368.e11-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25658524/>

30. Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation.* 2008 Sep 25;5:40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18817547/>

31. Lebech AM, Hansen K. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urine samples and cerebrospinal fluid samples from patients with early and late Lyme neuroborreliosis by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992 Jul;30(7):1646-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1629318/>

32. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med.* 1994 Jan 27;330(4):229-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8272083/>

33. Berek K, Hegen H, Auer M, Zinganel A, Di Pauli F, Deisenhammer F. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in Neuroborreliosis are specific for *Borrelia burgdorferi*. *PLoS One.* 2020 Sep 25;15(9):e0239453. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977328/>

34. Миноранская, Н.С. Клинико-иммунологические аспекты хронических иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2020. — Т. 9, № 3. — С. 61–66. — URL: https://infect-dis-journal.ru/ru/jarticles_infection/712.html

References

1. Wormser GP, Shapiro ED. Implications of gender in chronic Lyme disease. *J Womens Health (Larchmt).* 2009 Jun;18(6):831-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19514824/>

2. Ali A, Vitulano L, Lee R, Weiss TR, Colson ER. Experiences of patients identifying with chronic Lyme disease in the health-care system: a qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2014 May 1;15:79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885888/>

3. Haugeberg G, Hansen IJ, Skarpaas T, Noraas S, Kjelland V. Lyme arthritis in Southern Norway--an endemic area for Lyme borreliosis. *BMC Infect Dis.* 2014 Apr 5;14:185. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24708707/>

4. Logigian EL, Kaplan RF, Steere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med.* 1990 Nov 22;323(21):1438-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2172819/>

5. Singh SK, Girschick HJ. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect.* 2004 Jul;10(7):598-614. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15214872/>

6. Dryden MS, Saeed K, Ogborn S, Swales P. Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy. *Epidemiol Infect.* 2015 Feb;143(3):561-72. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24814098/>

7. Spirin N.N., Baranova N.S., Fadeeva O.A., Shipova E.G., Stepanov I.O. Hronicheskiy borrelioznyj jencefalomielit // Medicinskiy al'manah. — 2011. — Т. 14, № 1. — С. 161–164. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskiy-borrelioznyy-entsefalomielit>

8. Mokrecova E.V., Zhuravlev Ja.A., Zdanovskaja N.I., Burenkova V.V. Kozhnye proyavleniya hronicheskogo kleshhevo-go borrelioz// Dal'nevostochnyj Zhurnal Infekcionnoj Patologii. — 2005. — № 6. — С. 45–46.

9. Blazhnjaja L. P., Avdeeva M. G., Moshkova D. Ju. Klinicheskie maski iksodovogo kleshhevo-go borreliozia i slozhnosti diagnostiki: sistematičeskij obzor// Kubanskiy nauchnyj medicinskiy vestnik. — 2021. — Т. 28, № 2. — С. 73–89. URL: <https://ksma.elpub.ru/jour/article/view/2400>

10. Kuenzle S, von B dingen HC, Meier M, Harrer MD, Ulrich E, Becher B, Goebels N. Pathogen specificity and autoimmunity are distinct features of antigen-driven immune responses in neuroborreliosis. *Infect Immun.* 2007 Aug;75(8):3842-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17517881/>

11. Kaminsky AL, Maisonobe T, Lenglet T, Psimaras D, Debs R, Viala K. Confirmed cases of Neuroborreliosis with involvement of peripheral nervous system: Description of a cohort. *Medicine (Baltimore).* 2020 Oct 2;99(40):e21986. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33019390/>

12. Doshi S, Keilp JG, Strobino B, McElhiney M, Rabkin J, Falton BA. Depressive Symptoms and Suicidal Ideation Among Symptomatic Patients With a History of Lyme Disease vs Two Comparison Groups. *Psychosomatics.* 2018 Sep-Oct;59(5):481-489. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29606281/>

13. Vargas SE, McCarthy M, Boudreau M, Canfield D, Reece R, Flanigan T. Characterizing the Symptoms of Patients with Persistent Post-Treatment Lyme Symptoms: A Survey of Patients at a Lyme Disease Clinic in Rhode Island. *R I Med J* (2013). 2021 Apr 1;104(3):53-57. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789412/>

14. Shui Y, Tao W, Huang D, Li Y, Fan B. Spinal cord stimulation for chronic pain originating from Lyme disease. *Pain Physician.* 2012 Nov-Dec;15(6):511-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23159969/>

15. Gimsing LN, Hejl AM. Normal pressure hydrocephalus secondary to Lyme disease, a case report and review of seven reported cases. *BMC Neurol.* 2020 Sep 16;20(1):347. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32938426/>

16. Randazzo JP, DiSpaltro FX, Cottrill C, Klainer AS, Steere AC, Bisaccia E. Successful treatment of a patient with chronic Lyme arthritis with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 1994 May;30(5 Pt 2):908-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8169273/>
17. Shuvalova E.P., Belozero E.S., Beljaeva T.V., Zmushko E.I. Infekcionnye bolezni // *SpecLit.* — 2015 — S. 328–339.
18. Sindic CJ, Depre A, Bigaignon G, Goubau PF, Hella P, Larterre C. Lymphocytic meningoradiculitis and encephalomyelitis due to *Borrelia burgdorferi*: a clinical and serological study of 18 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987 Dec;50(12):1565-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3437290/>
19. Baranova N.S., Spirin N.N., Bulanova V.A. Porazhenie nervnoj sistemy pri hronicheskom Lajm-borrelioze // *Medicinskij sovet.* — 2012. — № 6. — S. 28–35. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-nervnoj-sistemy-pri-hronicheskom-lajm-borrelioze>
20. Shperling M.M., Tolokonskaja N.P., Fomenko N.V., Romanova E. V. Klinicheskie aspekty diagnostiki kleshhevogo borrelioza // *Bulleten' sibirskoj mediciny.* — 2008. — № 7. — S. 106–110. URL: <https://bulletin.ssmu.ru/jour/article/view/3883>
21. Baranova N.S., Spirin N.N., Shipova E.G., Stepanov I.O. Porazhenie nervnoj sistemy na otdalennyh stadijah Lajm-borrelioza // *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova.* — 2010. — T. 110, № 2. — S. 90–96. URL: <https://www.media-sphera.ru/issues/zhurnal-nevrologii-i-psixiatrii-im-s-s-korsakova/2010/2/031997-72982010218>
22. Matera G, Labate A, Quirino A, Lamberti AG, Borz  G, Barreca GS, Mumoli L, Peronace C, Giaccotti A, Gambardella A, Foc  A, Quattrone A. Chronic neuroborreliosis by *B. garinii*: an unusual case presenting with epilepsy and multifocal brain MRI lesions. *New Microbiol.* 2014 Jul;37(3):393-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180856/>
23. Haney C, Nahata MC. Unique expression of chronic Lyme disease and Jarisch-Herxheimer reaction to doxycycline therapy in a young adult. *BMJ Case Rep.* 2016 Jul 20;2016:bcr2013009433. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27440843/>
24. Chakravarty KK, Webley M, Summers GD. A case of chronic Lyme arthritis in England. *Ann Rheum Dis.* 1991 Feb;50(2):134-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1998391/>
25. Aljautdina L.V., Semenova T.A., Dovgalev A.S., Midjanik G.A. Opyt primeneniya immunofermentnogo analiza dlja diagnostiki Lajm-borrelioza // *Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni.* — 2018. — № 1. — S. 37–40. URL: <http://medparasitology.com/wp-content/uploads/2019/11/Par1-18-19-21.pdf>
26. Solovej N.V., Shherba V.V., Karpov I.A., Danilov D.E., Anis'ko L.A. Posledstviya perenesennogo kleshhevogo borrelioza: mify i real'nost' s pozicij dokazatel'noj mediciny // *Infekcionnye bolezni.* — 2013. — T. 11, № 2. — S. 55–63. URL: <https://www.researchgate.net/publication/264976071>
27. Schmutzhard E, Pohl P, Stanek G. *Borrelia burgdorferi* antibodies in patients with relapsing/remitting form and chronic progressive form of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988 Sep;51(9):1215-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3225603/>
28. Cimmino MA, Accardo S. Long term treatment of chronic Lyme arthritis with benzathine penicillin. *Ann Rheum Dis.* 1992 Aug;51(8):1007-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1417107/>
29. Coumou J, Herkes EA, Brouwer MC, van de Beek D, Tas SW, Casteelen G, van Vugt M, Starink MV, de Vries HJ, de Wever B, Spanjaard L, Hovius JW. Ticking the right boxes: classification of patients suspected of Lyme borreliosis at an academic referral center in the Netherlands. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Apr;21(4):368.e11-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25658524/>
30. Miklossy J, Kasas S, Zurn AD, McCall S, Yu S, McGeer PL. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation.* 2008 Sep 25;5:40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18817547/>
31. Lebech AM, Hansen K. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in urine samples and cerebrospinal fluid samples from patients with early and late Lyme neuroborreliosis by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992 Jul;30(7):1646-53. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1629318/>
32. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, Rys PN, Persing DH, Steere AC. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *N Engl J Med.* 1994 Jan 27;330(4):229-34. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8272083/>
33. Berek K, Hegen H, Auer M, Zinganell A, Di Pauli F, Deisenhammer F. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in Neuroborreliosis are specific for *Borrelia burgdorferi*. *PLoS One.* 2020 Sep 25;15(9):e0239453. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32977328/>
34. Minoranskaja N.S., Chernyh V.I., Tihonova E.P., Tjushevskaja O.A. Kliniko-immunologicheskie aspekty hronicheskikh iksodovyh kleshhevyyh borreliozov // *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie.* — 2020. — T. 9, № 3. — S. 61–66. URL: https://infect-dis-journal.ru/ru/jarticles_infection/712.html

Авторский коллектив:

Богданова Татьяна Владимировна — студентка Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: 8(831)422-21-17, e-mail: tbgdnv@yandex.ru

Рюмин Александр Михайлович — доцент кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(831)422-21-17, e-mail: infbol_8@pimunn.ru

Соболевская Оксана Львовна — профессор кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(831)422-21-17, e-mail: sol5584@yandex.ru