

Последствия перенесенного клещевого боррелиоза: мифы и реальность с позиций доказательной медицины

Н.В.Соловей¹, В.В.Щерба², И.А.Карпов¹, Д.Е.Данилов¹, Л.А.Анисько²

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь;

²Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Республика Беларусь

Обзор литературы посвящен тактике ведения пациентов с длительно сохраняющимися субъективными жалобами после адекватной этиотропной терапии клещевого боррелиоза. На основе анализа современных доказательных данных показано различие между терминами «хронический боррелиоз» и «постлаймский синдром», приведены факты, указывающие на отсутствие длительной персистенции возбудителя заболевания в организме хозяина. Сформулированы критерии постановки диагноза «постлаймский синдром», описаны возможные предикторы его возникновения, а также спектр возможных заболеваний и нарушений, с которыми необходимо проводить дифференциальную диагностику. Особое внимание уделено тактике ведения пациентов с постлаймским синдромом в клинической практике.

Ключевые слова: *Borrelia burgdorferi*, постлаймский синдром, фибромиалгия, хронический клещевой боррелиоз

Outcomes of tick-borne borreliosis: myths and reality from the positions of evidence-based medicine

N.V.Solovey¹, V.V.Shcherba², I.A.Karpov¹, D.E.Danilov¹, L.A.Anis'ko²

¹Bielorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus;

²City Clinical Infectious Hospital, Minsk, Republic of Belarus

A review of literature deals with the tactics of treatment of patients with persistent subjective complaints after adequate etiotropic therapy of tick-borne borreliosis. Based on the analysis of modern available evidence a difference between the terms chronic borreliosis and post-Lyme syndrome is shown, facts indicative of the absence of long-term persistence of the disease pathogen in a host's organism are given. Criteria for diagnosing «post-Lyme syndrome» are formulated, the possible predictors of its appearance and also a spectrum of possible diseases and disorders that necessitate making a differential diagnosis are described. Special attention is given to the tactics of treatment of patients with post-Lyme syndrome in clinical practice.

Key words: *Borrelia burgdorferi*, post-Lyme syndrome, fibromyalgia, chronic tick-borne borreliosis

Клещевой боррелиоз – эндемичное для республики Беларусь трансмиссивное заболевание, вызываемое *Borrelia burgdorferi sensu lato*, которое передается путем присасывания иксодовых клещей и характеризуется стадийностью течения с поражением кожи, опорно-двигательного аппарата, центральной нервной системы, сердца, реже – других органов и систем. В большинстве случаев клещевой боррелиоз проявляется четко определенными симптомами: мигрирующей эритемой, асептическим менингитом, парезами лицевого нерва, мигрирующими артралгиями и/или артритами с поражением крупных суставов (коленный, тазобедренный, плечевой, локтевой), нарушениями сердечной проводимости, хроническим атрофическим акродерматитом, которые позволяют своевременно диагностировать и лечить заболевание. В то же время, часть пациентов с болезнью Лайма даже после адекватного курса антибакте-

риальной терапии (означающим, что выбор препарата, режим его дозирования, путь введения и длительность применения соответствуют общепринятым руководствам и исследованиям высокого качества с позиций доказательной медицины) может иметь длительно сохраняющиеся соматические и/или нейрокогнитивные симптомы. Поэтому одним из принципиальных и наиболее сложных в клинической практике моментов лечения клещевого боррелиоза остается тактика ведения данной группы пациентов.

На сегодняшний день в профессиональной медицинской среде продолжают споры о возможности длительной персистенции возбудителя клещевого боррелиоза в организме человека даже после стандартного курса адекватной антибиотикотерапии. При этом часть ученых склонны видеть причину сохраняющихся симптомов в хроническом течении инфекции и используют в этом случае диагноз «хронический боррелиоз». Как правило, при этом пациентам рекомендуются либо пролонгированные, либо повторные курсы антибактериальной терапии [1]. Другие ученые отрицают возможность длительного сохранения боррелий в организме, а для обозначения каких-либо резидуальных симптомов после курса лечения болезни Лайма используют термин

Для корреспонденции:

Соловей Никита Владимирович, ассистент кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета

Адрес: 220002, Беларусь, Минск, ул. Кропоткина, 76

Телефон: +375(017) 334-1462

Статья поступила 25.04.2013 г., принята к печати 13.06.2013 г.

«постлаймский синдром» [2–4]. При этом однозначно постулируется отсутствие необходимости в повторных назначениях антибиотиков, и пациентам проводится лишь поддерживающая терапия имеющихся нарушений. Следует отметить, что последней концепции придерживается большинство врачебных сообществ и изданных ими методических рекомендаций.

Разногласия по данному вопросу среди специалистов приводят к формированию множества спекулятивных теорий, зачастую вводящих в заблуждение наших пациентов и приводящих к необоснованному назначению повторных длительных курсов антибактериальной терапии, ложным надеждам на излечение, а также неадекватной и несвоевременной диагностике других клинических состояний, которые во многих случаях и являются истинной причиной имеющихся у пациента жалоб [2–4].

Цель нашей публикации – проанализировать с позиций доказательной медицины совокупность мифов и фактов, касающихся последствий перенесенного клещевого боррелиоза, а также определить возможную клиническую стратегию работы с данной группой «трудных» пациентов.

Данными многочисленных исследований установлен тот факт, что некоторые пациенты имеют длительные соматические или нейрокогнитивные нарушения после адекватно пролеченного клещевого боррелиоза, причем в ряде случаев эти нарушения приводят к значительному нарушению качества жизни [5–9]. Термин «хронический боррелиоз» подразумевает, что имеющийся в этом случае симптомокомплекс обусловлен длительной персистенцией в организме боррелий, несмотря на проведенную антимикробную терапию. В то же время накоплено большое количество объективных клинических, патоморфологических и микробиологических данных, которые не подтверждают данное предположение.

Во-первых, клиническое определение «хронического боррелиоза» в большинстве существующих публикаций и руководств формулируется крайне нечетко. Например, согласно определению международного общества болезни Лайма и ассоциированных заболеваний ILADS, «хронический боррелиоз» – «длительный симптомокомплекс, включающий слабость, когнитивную дисфункцию, головные боли, нарушения сна и другие неврологические проявления, такие как демиелинизирующее заболевание, периферическая нейропатия и иногда поражение мотонейронов, нейропсихиатрические проявления, кардиальные симптомы, включая блокады проведения и дилатационную кардиомиопатию, и костно-мышечные проблемы» [10]. В то же время сходные определения имеют и фибромиалгия, и синдром хронической усталости, и депрессивные расстройства. В одном из исследований, включавшем данные большой выборки пациентов, убедительно показано преобладание лиц женского пола среди пациентов с диагнозом «хронический боррелиоз» в среднем в 2,4 раза чаще, чем среди пациентов с постлаймским синдромом или активным клещевым боррелиозом [11]. Учитывая, что женщины являются доминирующими среди лиц, страдающих фибромиалгией, синдромом хронической усталости и депрессией, возможна ошибочная диагностика перечисленных состояний как «хронической болезни Лайма». Это подтверждено и в целом ряде работ, продемонстрировавших, что большая часть пациентов с предполагаемой

«хронической болезнью Лайма» вообще не страдали клещевым боррелиозом. Так, объединенные данные 7 исследований в эндемичных по клещевому боррелиозу регионах показывают, что из 1902 пациентов с предполагаемым диагнозом клещевого боррелиоза только 7–31% действительно имели активную форму данного заболевания, у 5–20% отмечалась болезнь Лайма в анамнезе. Среди оставшихся 50–88% пациентов даже не имели объективных доказательств клещевого боррелиоза не только в настоящем, но и в прошлом [3]. Большинству таких пациентов был выставлен либо альтернативный медицинский диагноз, либо функциональный соматический синдром (фибромиалгия или синдром хронической усталости). Значительная часть обследованных имели в анамнезе психиатрическое заболевание либо серьезные психологические проблемы, получая при этом необоснованные длительные и повторные курсы антибактериальной терапии. Сходные данные продемонстрировало и исследование в Ванкувере (Канада) – области, не являющейся эндемичной по клещевому боррелиозу. Там из 65 пациентов с предполагаемой болезнью Лайма, направленных в референс-центр, альтернативный диагноз был выставлен у 50 (77%), причем у 9 из них – первичный психиатрический диагноз, 11 пациентам (17%) был выставлен функциональный диагноз (фибромиалгия или синдром хронической усталости), 4 пациентам было рекомендовано дальнейшее обследование для уточнения диагноза, только 2 больным диагностирован клещевой боррелиоз [12]. Но даже в высокоэндемичных по болезни Лайма регионах только примерно у трети пациентов с предполагаемым клещевым боррелиозом подтверждается данный диагноз на уровне референс-центров, в то время как двум третям выставляется альтернативный диагноз и, соответственно, отсутствует необходимость в назначении антибактериальной терапии.

Во-вторых, недостаточно объективных научных данных, которые бы доказывали возможность длительной персистенции *B. burgdorferi sensu lato* в организме адекватно пролеченных пациентов. В трех клинических исследованиях, включавших более 150 пациентов с четко определенным согласно строгим критериям постлаймским синдромом, ни у одного не выделена культура боррелий из ликвора, при этом результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) также были отрицательными [6, 7]. Сторонники концепции «хронического боррелиоза» объясняют данный факт ограниченной чувствительностью существующих методик микробиологического исследования и недостаточным пониманием биологии возбудителя [13]. Но тогда возникает вопрос, существует ли в принципе «хронический боррелиоз», если мы не способны верифицировать его микробиологически? Ведь методы лабораторной диагностики клещевого боррелиоза четко разработаны и позволяют объективно подтвердить диагноз его активной формы. Предпочтение отдается серологической диагностике (реакция непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ), иммуноферментный анализ (ИФА), иммуноблоттинг (ИБ)) [14]. Для их грамотного использования важно понимать особенности гуморального иммунного ответа при болезни Лайма. В частности, в случае ранней локализованной стадии клещевого боррелиоза, проявляющегося мигрирующей эритемой, первые антитела класса иммуноглобулинов (Ig) M появляются лишь в среднем с третьей недели с момен-

та инфицирования, а первые IgG-антитела – с 6-й недели инфицирования. Назначение антибиотикотерапии в первые дни заболевания удлиняет сроки появления первых антител. Поэтому при наличии у пациента мигрирующей эритемы (это патогномичный симптом болезни Лайма!) необходимо назначить этиотропную терапию без лабораторного подтверждения заболевания, серонегативность в этом случае ни в коей мере не исключает диагноза. В случае ранней диссеминированной стадии клещевого боррелиоза имеется преобладание продукции IgG-антител в сыворотке крови, а при поражениях ЦНС (асептический менингит, синдром Баннварта) в ликворе дополнительно определяются специфические интратекральные антитела. При множественных мигрирующих эритемах иногда отмечается временный период серонегативности как при ранней локализованной инфекции [15]. При позднем боррелиозе всегда выявляются IgG-антитела в сыворотке крови, а при развитии нейроборрелиоза – еще и продукция интратекральных антител. При развитии поражений ЦНС диагностически более значимо определять не просто продукцию интратекральных антител, а соотношение антител в сыворотке крови и ликворе, взятых в одни и те же сроки. В качестве серологических реакций скрининга предпочтение во всем мире отдается ИФА (в ряде стран до сих пор используют с этой целью реакцию непрямой иммунофлуоресценции, однако она в меньшей степени валидирована по данным клинических исследований). Для подтверждения положительных результатов скрининга применяется иммуноблоттинг, позволяющий выявить отдельные специфические протеины боррелий. Только применение двухступенчатого подхода (ИФА + иммуноблоттинг) обладает оптимальной на сегодня чувствительностью и специфичностью и рекомендовано как «золотой стандарт» и основной метод диагностики болезни Лайма большинством существующих руководств [14, 16].

Бактериологический метод (культивирование) не получил широкого распространения в клинической практике вследствие его трудоемкости, длительности исследования и необходимости в применении особых сред (модифицированной среды Келли). Как правило, он используется только в референтных лабораториях и чаще всего в целях научных исследований. В клинической практике в исключительных случаях возможно применение культурального метода при сомнениях в диагнозе в случае наличия множественных мигрирующих эритем и хронического атрофического акродерматита (материал – биопсийный образец кожи), лайм-артрита (материал – синовиальная жидкость или биоптат синовиальной оболочки), хронического нейроборрелиоза (материал – ликвор).

ПЦР-диагностика мало применима в случае клещевого боррелиоза вследствие низкой чувствительности данного метода в большинстве клинических ситуаций, за исключением лайм-артрита. Так, по данным исследований, использование ПЦР в биопсийных образцах кожи и ликворе обладало чувствительностью лишь около 60 и 25% соответственно [17, 18]. В то же время при использовании образцов синовиальной жидкости данный метод способен выявлять артриты боррелиозной этиологии в 85% случаев [19].

Некоторыми учеными предложены новые диагностические методы определения возбудителя либо его серологичес-

ких и иммунных маркеров в биологических жидкостях при «хроническом боррелиозе», в том числе использование других культуральных сред, детекции ДНК *B. burgdorferi* методом ПЦР в моче пациента, подсчет количества CD57⁺-лимфоцитов и т.д. [20–22]. Однако проведенные впоследствии исследования продемонстрировали несостоятельность данных методов с позиций чувствительности и достоверности результатов, в том числе и в реальной клинической практике [23–25]. Описаны также успешные случаи выделения возбудителя методами ксенодиагностики и бактериологически либо детекции генетического материала боррелий методом ПЦР после проведения антибиотикотерапии согласно имеющимся рекомендациям [19, 26, 27]. К сожалению, в данные исследования были включены лишь пациенты с ранней стадией болезни Лайма и лайм-артритом, а также лабораторные животные, но никак не пациенты с предполагаемым диагнозом «хронического боррелиоза», и поэтому они также не могут служить убедительными доказательствами в обсуждаемой проблеме.

В настоящее время следует отдельно отметить проблему ориентации клиницистов не на объективные проявления клещевого боррелиоза, а на серологические доказательства существования инфекции. При этом положительные результаты реакции непрямой иммунофлуоресценции (титры антител), ИФА часто являются ведущей причиной направления пациента к инфекционисту и основой для назначения лечения. Зачастую всевозможные проявления других заболеваний списываются на клещевой боррелиоз, при этом пациенту не проводится комплексного обследования для уточнения истинных причин имеющихся отклонений. Согласно существующим практическим руководствам, положительные результаты серологических исследований на клещевой боррелиоз при отсутствии характерной клиники не являются основанием для назначения антибактериальной терапии. Например, в работе Gustafson et al. показано, что в высокоэндемичном по болезни Лайма регионе Швеции бессимптомное носительство антител к *B. burgdorferi* наблюдалось практически у 25% обследованных пациентов [28]. Серопозитивность может быть обусловлена бессимптомной сероконверсией после встречи с возбудителем, а также ожидаемой длительной персистенцией антител к *B. burgdorferi* после адекватно проведенного лечения клещевого боррелиоза. Имеются описания длительного сохранения IgM после перенесенного и пролеченного клещевого боррелиоза в течение 20 лет и более, а частота выявления ложноположительных IgM с помощью иммуноблотта может достигать 27,5% [29]. Следует четко уяснить, что лечить необходимо заболевание, а не результаты лабораторных обследований пациента. Нет необходимости в повторных серологических обследованиях пациента после окончания адекватного курса этиотропной терапии клещевого боррелиоза, так как ни наличие антител, ни их количественное определение не коррелирует с эффективностью проведенной антибиотикотерапии, единственным критерием успеха которой является исчезновение объективных клинических признаков заболевания [14].

Еще одним нередко приводимым доводом в пользу «хронического боррелиоза» служит выделение морфологических вариантов *B. burgdorferi* («цист», «сферопластов»,

«форм с дефицитом клеточной стенки» и т.д.), которые потенциально могут быть устойчивыми к проводимой антибиотикотерапии [30]. В то же время нет ни одного сообщения о выделении данных форм у пациентов с постлаймским синдромом. «Цисты» боррелий часто обнаруживались в исследованиях после воздействия на возбудитель антибиотиков либо неблагоприятных условий внешней среды и, возможно, являются как раз деградирующей формой микроорганизма с неустановленной вирулентностью.

В-третьих, продленные курсы антибактериальной терапии не влияют на частоту редукции симптомов и улучшение качества жизни пациентов с постлаймским синдромом. На сегодня три группы исследователей в проспективных рандомизированных исследованиях изучили влияние продленных курсов антибиотикотерапии в лечении последствий перенесенного клещевого боррелиоза [5–8]. Все три исследования имели строгие критерии включения: подтвержденный диагноз болезни Лайма в прошлом, курс адекватной антибиотикотерапии в анамнезе, персистенция симптомов после лечения в течение 6 мес. Первое исследование, опубликованное в 2001 г. Klemperer et al., включало 129 пациентов, разделенных на 2 группы: серопозитивные ($n = 78$) и серонегативные ($n = 51$), каждая из которых рандомизирована на подгруппы больных, получающих лечение (30 дней цефтриаксон внутривенно с последующим переходом на пероральный доксициклин еще 60 дней) либо плацебо (30 дней плацебо внутривенно с последующим переходом на пероральный прием плацебо еще 60 дней) [7]. Оценивалось качество жизни пациентов, ассоциированное с лечением, до начала терапии, на 30-й, 90-й и 180-й день терапии с использованием двух шкал (SF-36, Fibromyalgia Impact Questionnaire). Статистически значимые различия отсутствовали в подгруппах, получавших лечение или плацебо, как в группе серопозитивных, так и в группе серонегативных пациентов. Интересно, что несмотря на жалобы 70% включенных в исследование пациентов на когнитивную дисфункцию, ее объективные оценки (память, внимание) были такими же, как и у большинства других людей соответствующего возраста [5]. Частота депрессии, тревоги и соматических жалоб уменьшилась во всех группах пациентов к 180-му дню, однако статистически значимые различия отсутствовали среди получавших антибиотик или плацебо.

Исследование Krupp et al. изучало эффективность внутривенной терапии цефтриаксоном в течение 28 дней ($n = 28$) по сравнению с плацебо ($n = 24$) в когорте пациентов с длительно сохраняющейся слабостью после пролеченного ранее клещевого боррелиоза [8]. Для определения динамики состояния пациентов использовались шкалы FSS-11, SF-36, визуальные аналоговые шкалы утомляемости и боли, шкала депрессии центра эпидемиологических исследований США и набор тестов для оценки когнитивной функции. Измерения производились в начале исследования и через 6 месяцев. В конце исследования отмечалось частичное, но статистически значимое улучшение по шкале FSS-11, оценивающей выраженность утомляемости в группе пациентов, получавших лечение, по сравнению с плацебо (69 против 23%). Улучшение по визуальной шкале утомляемости не достигало статистической значимости между двумя группами пациентов, хотя также было более выражено в группе

пациентов, получавших антибиотик. Показатели когнитивной функции и настроения не отличались в двух исследуемых группах. При анализе исследований было обнаружено, что большая доля пациентов, получающих цефтриаксон, знали об этом во время исследования, по сравнению с группой плацебо, поэтому нельзя исключить влияние в данном случае эффекта плацебо на уменьшение выраженности утомляемости в группе лечения.

Эффективность более длительного курса антибиотикотерапии исследована Fallon et al. В этой работе 23 пациента рандомизированы в группу лечения цефтриаксоном внутривенно и 14 пациентов – в группу плацебо также внутривенно в течение 10 нед с последующим наблюдением еще 14 нед от момента окончания терапии [6]. Первичным исходом была оценка комплексного когнитивного индекса в начале лечения и через 24 нед. Сравнение между группами выявило статистически значимое улучшение среди пациентов, получавших цефтриаксон, на 12-й неделе исследования ($p < 0,01$), однако на 24-й неделе эти различия исчезли; обе группы пациентов имели равноценное значительное улучшение когнитивного индекса по сравнению с началом исследования, при этом различия между группами отсутствовали ($p = 0,76$). Три пациента из группы цефтриаксона и 2 пациента из группы плацебо выбыли из исследования вследствие развития осложнений, вызванных препаратом либо внутривенным катетером.

Следует отметить, что во всех трех исследованиях имелись серьезные нежелательные реакции, в частности, катетер-ассоциированная тромбоэмболия, катетер-ассоциированные инфекции кровотока, аллергические реакции и цефтриаксон-индуцированный псевдохолелитиаз. В исследовании Klemperer et al. у одного пациента в группе цефтриаксона развилась тромбэмболия легочной артерии (ТЭЛА), у одного отмечалась лихорадка, анемия и гастродуоденальное кровотечение [7]. В исследовании Krupp et al. у трех пациентов в группе плацебо возникла катетер-ассоциированная инфекция кровотока, а у одного – анафилактическая реакция на цефтриаксон [8]. В работе Fallon et al. 6 пациентов в группе цефтриаксона имели нежелательные реакции: у двух – венозная тромбоэмболия, у трех – аллергические реакции на препарат и у одного пациента – цефтриаксон-индуцированный псевдохолелитиаз, приведший к холецистэктомии; в группе плацебо у одного больного развился катетер-ассоциированный сепсис [6]. Сходные данные о серьезных нежелательных реакциях демонстрируют и другие исследования длительной антибиотикотерапии болезни Лайма. В частности, в одном наблюдательном исследовании, включавшем 200 пациентов, получавших пролонгированную внутривенную антибиотикотерапию, у 19 развились серьезные жизнеугрожающие нежелательные реакции: 4 случая флеботромбоза, 6 – катетер-ассоциированной инфекции кровотока, 7 – аллергических реакций, 2 – цефтриаксон-индуцированного псевдохолелитиаза, оба из которых закончились холецистэктомией [31]. Средняя длительность антибиотикотерапии в данном исследовании составила 118 дней, нежелательные реакции развивались в среднем после 81-го дня антибиотикотерапии. В этих исследованиях не было летальных исходов как следствия осложнений длительной антибиотикотерапии, в то же время такие

случаи зафиксированы в некоторых сообщениях о необоснованно длительной антибиотикотерапии предполагаемого «хронического боррелиоза». В частности, в литературе имеется сообщение о смерти 30-летней женщины вследствие катетер-ассоциированного грибкового сепсиса, вызванного *Candida parapsilosis*, из-за длительного (28 мес) нахождения внутривенного катетера для введения цефотаксима [32]. В другой публикации сообщается о смерти 52-летней женщины по причине фульминантного псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, после 5-недельного курса антибиотикотерапии (предполагаемая длительность лечения «хронического боррелиоза» составляла 2–4 мес) [33]. Следует признать, что необоснованные длительные курсы антибактериальной терапии предполагаемой «хронической болезни Лайма» являются серьезным фактором риска серьезных нежелательных реакций, потенциально способных привести к летальному исходу.

Таким образом, на сегодня отсутствуют убедительные научные данные в пользу «хронического клещевого боррелиоза» как длительно персистирующей и трудно излечимой инфекции. Сегодня более справедливо говорить о постлаймском синдроме, для постановки диагноза которого существуют четкие критерии включения и исключения, представленные в таблице.

В настоящее время точные патогенетические механизмы, лежащие в основе постлаймского синдрома, неизвестны. Возможно, определенную роль играет гиперпродукция некоторых провоспалительных цитокинов и аутоантител к белкам головного мозга, а также сниженный уровень серотонина в ЦНС [34, 35]. В частности, в недавнем исследовании Jasek et al. продемонстрировали гиперпродукцию интерферона- α (ИФН- α) и высокий уровень реактивности антител к специфическим протеинам головного мозга и антигенам боррелий у пациентов с постлаймским синдромом по сравнению со здоровыми индивидуумами [36]. В этом же исследовании показано, что ни уровень продукции ИФН- α , ни реактивность изученных антител не изменились после проведения курса антибактериальной терапии цефтриаксоном, что в очередной раз указывает на неэффективность повторных курсов антибиотикотерапии в данной группе пациентов. В другой работе Chandra et al. показали преобладание высокого титра антител к определенным антигенам боррелий в

сыворотке крови пациентов с постлаймским синдромом по сравнению с пациентами, перенесшими клещевой боррелиоз, но без проявлений постлаймского синдрома, что может служить перспективным направлением для разработки объективных методов диагностики данного состояния [37].

Наиболее частые жалобы у пациентов с постлаймским синдромом: артралгии, миалгии, головные боли, боли в шее и спине, утомляемость, слабость, раздражение, когнитивные нарушения, в частности, трудности с запоминанием и концентрацией [38]. Также у данных пациентов отмечается частый негативизм в отношении прогноза своего состояния и склонность агgravировать тяжесть субъективных проявлений болезни [39, 40]. Лишь некоторые пациенты с постлаймским синдромом имеют объективные проявления когнитивных нарушений, выявляемых при соответствующем тестировании, большинство же при проведении психометрических тестов демонстрируют нормальные результаты [5, 9, 41]. Четкое соотнесение данных субъективных проявлений с последствиями перенесенного клещевого боррелиоза крайне затруднительно вследствие высокой распространенности аналогичных жалоб среди всего населения в целом. Так, по данным некоторых исследований, до 20% населения могут иметь проявления синдрома хронической усталости. В исследовании Croft et al. выявлено, что 11,2% опрошенных пациентов страдали от хронических распространенных болей [42]. Согласно данным исследования Luo et al., у 3,75–12,1% населения имелся выраженный болевой синдром, у 36,4–45,1% – умеренный и только 42,5–59,1% больных не страдали болями, 1/4–1/3 сообщали о наличии хронических когнитивных дисфункций, причем эти симптомы часто проявлялись совместно с тревожными и депрессивными расстройствами, проявления которых имелись у 25% участников данного исследования [43].

Относительно редкая встречаемость постлаймского синдрома демонстрируется сложностями, возникшими при наборе участников с данным состоянием в различные исследования. Так, из 5846 пациентов, наблюдаемых в течение нескольких лет, в исследования удалось включить лишь 222 пациента (3,8%), и это при том, что в данном регионе ежегодно регистрируется более 20 000 случаев клещевого боррелиоза [6–8]. Интересно, что в большинстве продольных исследований распространенность хронических симпто-

Таблица. Критерии постановки диагноза «постлаймский синдром» [14]

Критерии включения	Критерии исключения
<ul style="list-style-type: none"> • Взрослый или ребенок с документированным эпизодом ранней или поздней стадии болезни Лайма в анамнезе, удовлетворяющей критериям CDC. Если имелась только мигрирующая эритема, достаточно документированного диагноза опытного клинициста без лабораторного подтверждения. • После окончания лечения болезни Лайма в соответствии с традиционными принятыми режимами терапии имелось разрешение или стабилизация объективных проявлений болезни Лайма. • Появление любого из субъективных симптомов (утомляемость, распространенные костно-мышечные боли, нарушение когнитивных функций) в течение 6 месяцев после постановки диагноза клещевого боррелиоза и их сохранение по меньшей мере 6 месяцев от момента окончания антибактериальной терапии. • Субъективные симптомы настолько выражены, что приводят к значительному снижению предшествующего уровня профессиональной, социальной, образовательной или персональной активности. • Наличие объективных отклонений при физикальном обследовании или нейропсихологическом тестировании, которые могут объяснять жалобы пациента (например, пациенты с рефрактерным лайм-артритом). 	<ul style="list-style-type: none"> • Активная нелеченная подтвержденная ко-инфекция (например, бабезиоз). • Диагноз фибромиалгии или синдрома хронической усталости до дебюта клещевого боррелиоза. • Диагноз основного заболевания или состояния, которое может объяснять жалобы пациента (например, патологическое ожирение с ИМТ > 45, нарколепсия, побочное действие препаратов, аутоиммунные заболевания, адекватно не контролируемые сердечно-легочные или эндокринные заболевания, болезни печени и т.д.). • Патологические отклонения результатов лабораторно-инструментального обследования, которые могут подразумевать недиагностированное заболевание, отличное от постлаймского синдрома (высокая СОЭ, нарушения гормональной функции щитовидной железы, изменения гемограммы, БАК и т.д.). • Позитивный результат культурального исследования либо ПЦР на наличие <i>B. burgdorferi</i>.

мов после перенесенного клещевого боррелиоза была не выше, чем распространенность данных симптомов в популяции в целом. Чаще всего резидуальные симптомы наблюдались в течение первой недели после окончания лечения, реже встречались симптомы, сохраняющиеся многие месяцы или годы, и крайне редко – приводящие к значительному снижению качества жизни. В десяти проспективных исследованиях мигрирующей эритемы и ранней диссеминированной стадии болезни Лайма менее 10% субъектов описывали такие сохраняющиеся симптомы, как миалгии и утомляемость после 9 и более месяцев с момента окончания антибиотикотерапии, распространенность выраженных симптомов составляла 0–2,8% [3]. В другом исследовании установлено, что у адекватно пролеченных пациентов с мигрирующей эритемой через 12 мес частота выявления субъективных симптомов не превышала таковую в неинфицированной контрольной группе [44].

Объективные остаточные клинические проявления после перенесенной болезни Лайма – хорошо известный факт. Так, в течение нескольких месяцев у 20% адекватно пролеченных пациентов могут сохраняться последствия пареза лицевого нерва и другой неврологический дефицит. Однако только у 1% возникает хроническая утомляемость, неспецифические боли или другие симптомы, являющиеся критериями постлаймского синдрома [3]. Примерно у 10% пациентов с пролеченным лайм-артритом может возникать персистирующий в течение месяцев или лет асептический синовит, получивший название «антибиотик-рефрактерный лайм-артрит». Разновидность этого артрита, как сегодня считается большинством специалистов, является постинфекционным аутоиммунным феноменом и ассоциирована с наличием HLA-DRB1*0401 [16]. Маловероятно, что данные состояния являются следствием сохранения активной инфекции, вызванной длительной персистенцией *B. burgdorferi*, т.к. в этом случае не удастся выделить возбудитель, а дополнительные курсы антибактериальной терапии не приносят сколь-либо значимого улучшения и, следовательно, не показаны.

Учитывая имеющиеся убедительные данные в пользу отсутствия хронической инфекции у пациентов с проявлениями постлаймского синдрома, не удивительно, что продолжительность первоначальной антибиотикотерапии не влияет на длительность сохранения субъективных симптомов. Проспективное исследование 180 пациентов с ранней стадией болезни Лайма выявило одинаковую частоту неврологических отклонений у пациентов, пролеченных доксициклином 10 и 20 дней [45]. В ретроспективном исследовании 607 пациентов с ранней стадией болезни Лайма частота субъективных проявлений через 2 года также не отличалась независимо от длительности проведенного курса антибиотикотерапии 10, 11–14 или более 14 дней, при этом 99% пациентов чувствовали себя совершенно здоровыми [46]. В рандомизированном открытом исследовании пациентов с поздней стадией клещевого боррелиоза, пролеченных 14 дней, частота сохраняющихся субъективных симптомов не отличалась от пациентов, которых лечили 28 дней, несмотря на то, что при 14-дневной антибиотикотерапии чаще регистрировались объективные признаки терапевтической неэффективности [47]. Двойное слепое рандомизированное

исследование Oksi et al. также продемонстрировало, что назначение дополнительной пероральной терапии амоксицилином в течение 100 дней после внутривенного курса цефтриаксона в течение 21 дня по сравнению с плацебо не приводит к уменьшению частоты когнитивных нарушений и соматических жалоб [48].

В то же время прогностическими факторами развития постлаймского синдрома и тяжести его проявлений могут быть степень выраженности симптомов клещевого боррелиоза до начала его этиотропной терапии. Выраженная головная боль, артрит, артралгии и слабость во время дебюта заболевания были предикторами длительно сохраняющихся симптомов после адекватного этиотропного лечения болезни Лайма [49]. В другом исследовании длительно сохраняющиеся симптомы после пролеченного клещевого боррелиоза более часто наблюдались у пациентов с большим количеством симптомов, большей степенью их выраженности или множественными мигрирующими эритемами в дебюте инфекции [50]. Определенную роль в развитии постлаймского синдрома играет и длительность клинических проявлений клещевого боррелиоза до начала его терапии. Так, пациенты с большей длительностью симптомов могут также иметь более высокий риск развития постлаймского синдрома: у 38 пациентов, ранее получивших курс антибиотиков для лечения подтвержденной болезни Лайма, сохраняющиеся соматические и нейропсихологические отклонения строго коррелировали с длительностью заболевания до начала терапии [9].

Однако врачу, который занимается лечением пациентов с клещевым боррелиозом, важно помнить также о том, что имеется широкий спектр соматических и психиатрических заболеваний и отклонений, которые могут иметь сходные с постлаймским синдромом проявления. На сегодняшний день постлаймский синдром – это все-таки диагноз исключения, который врач может выставить только в случае комплексного обследования и полной уверенности в отсутствии у пациента органической патологии. Многие пациенты, обследуемые по поводу предполагаемого клещевого боррелиоза, имеют ревматологические или неврологические заболевания. Спектр наиболее часто дифференцируемых с постлаймским синдромом органических заболеваний включает остеоартроз, ревматоидный артрит, спондилоартропатии, дегенеративные заболевания позвоночника, рассеянный склероз, демиелинизирующие заболевания, нейропатии [51–53]. Но наибольшие затруднения для дифференциальной диагностики представляют функциональные синдромы – фибромиалгия и синдром хронической усталости, составляющие значительный процент у пациентов с предполагаемой болезнью Лайма и постлаймским синдромом. Данные состояния развиваются при отсутствии объективных признаков перенесенного клещевого боррелиоза, не имеют четких проявлений и характеризуются преобладанием в клинике субъективных жалоб и функциональных нарушений [54–56]. Распространенность фибромиалгии и синдрома хронической усталости не ассоциирована с регионами, эндемичными по болезни Лайма, хотя в литературе имеются сообщения о возможной связи между перенесенным клещевым боррелиозом и последующим развитием данных состояний [54, 57, 58]. Фибромиалгией, по различным оценкам, стра-

дает минимум 2% популяции, преимущественно женщины 20–55 лет (у мужчин встречается в 6 раз реже). Для данного состояния, помимо распространенных костно-мышечных болей, характерны слабость, утомляемость, часто когнитивные расстройства и нарушения настроения. Единственными объективными проявлениями фибромиалгии является болезненность в определенных костно-мышечных точках, при этом билатеральная болезненность в 11 точках из 18 в течение 3 мес и более считается диагностическим критерием фибромиалгии [59]. В 2010 г. Американским колледжем ревматологов предложен альтернативный подход диагностики фибромиалгии только на основе клинических проявлений [60].

Какой же должна быть тактика врача в отношении пациентов с предполагаемым постлаймским синдромом? Во-первых, необходимо провести комплексное физикальное и лабораторно-инструментальное обследование пациента (при необходимости совместно с профильными специалистами – ревматологом, неврологом, психотерапевтом, эндокринологом и т.д.) для исключения других возможных причин имеющихся субъективных жалоб. Очень важно на этом этапе заручиться доверием пациента, обеспечить ему поддержку и понимание со стороны медицинского персонала и ближайшего окружения. Следует помнить о частой ассоциации депрессивных расстройств, частота которых даже по самым грубым оценкам достигает в общесоматической практике 25%, с целым рядом функциональных синдромов и соматических заболеваний, что, безусловно, сказывается на восприятии пациентом внутренней картины своего заболевания, комплаенсе к назначенной диагностике и лечению. Учитывая распространенность в сети Интернет и непрофессиональной периодической литературе множества низкокачественной и бездоказательной информации о хроническом течении болезни Лайма, невозможности ее диагностики и сверхтрудной терапии, крайне важно доступно объяснить пациенту реальные научно обоснованные факты, касающиеся данного заболевания, что может достигаться благодаря использованию научно-популярных брошюр, памяток, плакатов, выступлений в прессе, проведению очных школ, онлайн-семинаров и т.д. Во-вторых, в случае наличия объективных свидетельств инфицирования в прошлом *B. burgdorferi* следует убедиться в адекватности проведенного ранее курса антибактериальной терапии. Если имелся неадекватный выбор препарата, его режима дозирования, пути введения и длительности терапии, рекомендуется повторить курс антибиотикотерапии в соответствии с существующими общепринятыми руководствами, так как только адекватно проведенное лечение является неотъемлемым критерием постановки постлаймского синдрома. Если и в дальнейшем имеются длительно сохраняющиеся субъективные жалобы и пациент удовлетворяет вышеприведенным критериям постлаймского синдрома, ему следует рекомендовать поддерживающую терапию, включающую работу с психотерапевтом, физиотерапевтическое лечение, здоровый образ жизни, при необходимости – медикаментозную терапию, направленную на улучшение когнитивных функций, настроения, сна и т.д. Учитывая данные проведенных на сегодня исследований, повторные и продленные курсы антибиотикотерапии в этом случае абсолютно не показаны, они

не приводят к улучшению состояния пациента и, следовательно, не должны рекомендоваться.

Таким образом, имеющиеся сегодня данные доказательной медицины постулируют следующее:

1. Убедительные научные доказательства хронической инфекции, вызванной *B. burgdorferi*, после адекватно проведенного курса этиотропной терапии отсутствуют. Понятие «хронический боррелиоз», используемое некоторыми специалистами, не имеет четкого клинического определения и критериев постановки диагноза и только вводит в заблуждение практикующих врачей и их пациентов. В случае сохранения длительных субъективных жалоб, удовлетворяющих определенным критериям, более правильно говорить о постлаймском синдроме, но не о «хроническом боррелиозе».

2. Наличие только серологических доказательств клещевого боррелиоза без четко определенных клинических проявлений, а также сохранение антител в любом количестве (титре) после адекватно проведенной антибиотикотерапии не является показанием для назначения этиотропной терапии, изменения ее длительности и рекомендуемых режимов дозирования препаратов. Нет необходимости в повторных серологических обследованиях пациента после проведенного адекватного курса этиотропной терапии болезни Лайма.

3. Вероятность возникновения постлаймского синдрома коррелирует в большей степени с длительностью и выраженностью симптомов клещевого боррелиоза до начала этиотропной терапии, поэтому усилия клиницистов должны быть направлены на распознавание и своевременное лечение пациентов с активными проявлениями болезни Лайма (мигрирующая эритема, артралгии и артриты, периферические нейропатии, серозный менингит, нарушения сердечной проводимости, нейроборрелиоз и т.д., возникшие после укуса клеща либо посещения эндемичных по клещевому боррелиозу регионов).

4. Имеющиеся исследования длительных курсов антибактериальной терапии при постлаймском синдроме не демонстрируют значимого улучшения состояния пациентов и не должны использоваться как вследствие своей клинической неэффективности, так и вследствие определенного риска развития жизнеугрожающих нежелательных реакций.

5. Необходим мультидисциплинарный подход к ведению пациентов с постлаймским синдромом, а также дальнейшие исследования, направленные на понимание патогенеза данного состояния и разработку эффективных с позиций доказательной медицины методов лечения.

Литература/References

1. Stricker RB, Johnson L. Lyme disease: the next decade. *Infect Drug Resist.* 2011;4:1-9.
2. Auwaerter PG, Melia MT. Bullying Borrelia: when the culture of science is under attack. *Trans. Am Clin Climatol Assoc.* 2012;123:79-89; discussion 89-90.
3. Lantos PM. Chronic Lyme disease: the controversies and the science. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011;9(7):787-97.
4. Baker PJ. Chronic Lyme disease: in defense of the scientific enterprise. *Faseb J off Publ Fed. Am Soc Exp Biol.* 2010;24(11):4175-7.
5. Kaplan RF, Trevino RP, Johnson GM, Levy L, Dornbush R, Hu LT, et al. Cognitive function in post-treatment Lyme disease: do additional antibiotics help? *Neurology.* 2003;60(12):1916-22.

6. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*. 2008;70(13):992-1003.
7. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345(2):85-92.
8. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, Coyle PK, Melville P, Ahn S, et al. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology*. 2003;60(12):1923-30.
9. Shadick NA, Phillips CB, Logigian EL, Steere AC, Kaplan RF, Berardi VP, et al. The long-term clinical outcomes of Lyme disease. A population-based retrospective cohort study. *Ann Intern Med*. 1994;121(8):560-7.
10. Cameron D, Gaito A, Harris N, Bach G, Bellovin S, Bock K, et al. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. *Expert Rev. Anti Infect Ther*. 2004;2(1 Suppl):S1-13.
11. Wormser GP, Shapiro ED. Implications of gender in chronic Lyme disease. *J Womens Heal*. 2002. 2009;18(6):831-4.
12. Burdge DR, O'Hanlon DP. Experience at a referral center for patients with suspected Lyme disease in an area of nonendemicity: first 65 patients. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am*. 1993;16(4):558-60.
13. Stricker RB, Johnson L. The Lyme disease chronicles, continued. Chronic Lyme disease: in defense of the patient enterprise. *Faseb J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol*. 2010;24(12):4632-4633; author reply 4633-4634.
14. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am*. 2006;43(9):1089-134.
15. Steere AC, McHugh G, Damle N, Sikand VK. Prospective study of serologic tests for lyme disease. *Clin. Infect. Dis. Off. Publ. Infect. Dis. Soc. Am*. 2008; 47(2):188-95.
16. Wright WF, Riedel DJ, Talwani R, Gilliam BL. Diagnosis and management of Lyme disease. *Am Fam Physician*. 2012;85(11):1086-93.
17. Brettschneider S, Bruckbauer H, Klugbauer N, Hofmann H. Diagnostic value of PCR for detection of *Borrelia burgdorferi* in skin biopsy and urine samples from patients with skin borreliosis. *J Clin Microbiol*. 1998;36(9):2658-65.
18. Nocton JJ, Bloom BJ, Rutledge BJ, Persing DH, Logigian EL, Schmid CH, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid in Lyme neuroborreliosis. *J Infect Dis*. 1996;174(3):623-7.
19. 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;330(4):229-34.
20. Stricker RB, Burrascano J, Winger E. Longterm decrease in the CD57 lymphocyte subset in a patient with chronic Lyme disease. *Ann Agric Environ Med Aem*. 2002;9(1):111-3.
21. Phillips SE, Mattman LH, Hulinská D, Moayad H. A proposal for the reliable culture of *Borrelia burgdorferi* from patients with chronic Lyme disease, even from those previously aggressively treated. *Infection*. 1998;26(6):364-7.
22. Bayer ME, Zhang L, Bayer MH. *Borrelia burgdorferi* DNA in the urine of treated patients with chronic Lyme disease symptoms. A PCR study of 97 cases. *Infection*. 1996;24(5):347-53.
23. Marques A, Brown MR, Fleisher TA. Natural killer cell counts are not different between patients with post-Lyme disease syndrome and controls. *Clin Vaccine Immunol Cvi*. 2009;16(8):1249-50.
24. Rauter C, Mueller M, Diterich I, Zeller S, Hassler D, Meergans T, et al. Critical evaluation of urine-based PCR assay for diagnosis of Lyme borreliosis. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(8):910-7.
25. Marques AR, Stock F, Gill V. Evaluation of a new culture medium for *Borrelia burgdorferi*. *J Clin Microbiol*. 2000;38(11):4239-41.
26. Oksi J, Marjamäki M, Nikoskelainen J, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* detected by culture and PCR in clinical relapse of disseminated Lyme borreliosis. *Ann Med*. 1999;31(3):225-32.
27. Hodzic E, Feng S, Holden K, Freet KJ, Barthold SW. Persistence of *Borrelia burgdorferi* following antibiotic treatment in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(5):1728-36.
28. Gustafson R, Svenungsson B, Forsgren M, Gardulf A, Granström M. Two-year survey of the incidence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in a high-risk population in Sweden. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 1992;11(10):894-900.
29. Seriburi V, Ndukwe N, Chang Z, Cox ME, Wormser GP. High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in clinical practice. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;18(12):1236-40.
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;5:40.
31. Stricker RB, Green CL, Savely VR, Chamallas SN, Johnson L. Safety of intravenous antibiotic therapy in patients referred for treatment of neurologic Lyme disease. *Minerva Med*. 2010;101(1):1-7.
32. Patel R, Grogg KL, Edwards WD, Wright AJ, Schwenk NM. Death from inappropriate therapy for Lyme disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2000;31(4):1107-9.
33. Holzbauer SM, Kemperman MM, Lynfield R. Death due to community-associated *Clostridium difficile* in a woman receiving prolonged antibiotic therapy for suspected lyme disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010; 51(3):369-70.
34. Kepa L, Oczko-Grzesik B, Badura-Glombik T. [Evaluation of cerebrospinal fluid serotonin (5-HT) concentration in patients with post-Lyme disease syndrome--preliminary study]. *Przeglad Epidemiol*. 2008;62(4):793-800.
35. Chandra A, Wormser GP, Klempner MS, Trevino RP, Crow MK, Latov N, et al. Anti-neural antibody reactivity in patients with a history of Lyme borreliosis and persistent symptoms. *Brain Behav Immun*. 2010;24(6):1018-24.
36. Jacek E, Fallon BA, Chandra A, Crow MK, Wormser GP, Alaedini A. Increased IFN α activity and differential antibody response in patients with a history of Lyme disease and persistent cognitive deficits. *J Neuroimmunol*. 2013;255(1-2):85-91.
37. Chandra A, Wormser GP, Marques AR, Latov N, Alaedini A. Anti-*Borrelia burgdorferi* antibody profile in post-Lyme disease syndrome. *Clin Vaccine Immunol Cvi*. 2011;18(5):767-71.
38. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol*. 2005;34(6):1340-5.
39. Hasset AL, Radvanski DC, Buyske S, Savage SV, Sigal LH. Psychiatric comorbidity and other psychological factors in patients with "chronic Lyme disease." *Am J Med*. 2009;122(9):843-50.
40. Ljøstad U, Mygland Å. The phenomenon of "chronic Lyme"; an observational study. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2012;19(8):1128-35.
41. Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10-20-year follow-up. *J Infect Dis*. 2001;183(3):453-60.
42. Croft P, Rigby AS, Boswell R, Schollum J, Silman A. The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol*. 1993;20(4):710-3.
43. Luo N, Johnson JA, Shaw JW, Feeny D, Coons SJ. Self-reported health status of the general adult U.S. population as assessed by the EQ-5D and Health Utilities Index. *Med Care*. 2005;43(11):1078-86.
44. Cerar D, Cerar T, Ruzić-Sabljić E, Wormser GP, Strle F. Subjective symptoms after treatment of early Lyme disease. *Am J Med*. 2010;123(1):79-86.
45. Wormser GP, Ramanathan R, Nowakowski J, McKenna D, Holmgren D, Visintainer P, et al. Duration of antibiotic therapy for early Lyme disease. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003; 138(9):697-704.

46. Kowalski TJ, Tata S, Berth W, Mathiason MA, Agger WA. Antibiotic treatment duration and long-term outcomes of patients with early Lyme disease from a Lyme disease-hyperendemic area. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2010;50(4):512-20.
47. Dattwyler RJ, Wormser GP, Rush TJ, Finkel MF, Schoen RT, Grunwaldt E, et al. A comparison of two treatment regimens of ceftriaxone in late Lyme disease. *Wien. Klin. Wochenschr*. 2005;117(11-12):393-7.
48. Oksi J, Nikoskelainen J, Hiekkänen H, Lauhio A, Peltomaa M, Pitkäranta A, et al. Duration of antibiotic treatment in disseminated Lyme borreliosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter clinical study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(8):571-81.
49. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and postinfectious syndrome. *J Rheumatol*. 1994;21(3):454-61.
50. Nowakowski J, Nadelman RB, Sell R, McKenna D, Cavaliere LF, Holmgren D, et al. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease. *Am J Med*. 2003;115(2):91-6.
51. Sigal LH. Summary of the first 100 patients seen at a Lyme disease referral center. *Am J Med*. 1990;88(6):577-81.
52. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, Logigian EL. The overdiagnosis of Lyme disease. *Jama J Am Med Assoc*. 1993;269(14):1812-6.
53. Seidel MF, Domene AB, Vetter H. Differential diagnoses of suspected Lyme borreliosis or post-Lyme-disease syndrome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;26(9):611-7.
54. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Ann Intern Med*. 1999;130(11):910-21.
55. Hatcher S, Arroll B. Assessment and management of medically unexplained symptoms. *BMJ*. 2008;336(7653):1124-8.
56. Smith RC, Dwamena FC. Classification and diagnosis of patients with medically unexplained symptoms. *J Gen Intern Med*. 2007;22(5):685-91.
57. Dinerman H, Steere AC. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med*. 1992;117(4):281-5.
58. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333(7568):575.
59. Goldenberg DL. Diagnostic and therapeutic challenges of fibromyalgia. *Hosp Pr Off Ed*. 1989;24(9A):39-52.
60. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600-10.

Информация о соавторах:

Щерба Виктор Васильевич, заведующий отделением нейроинфекций
Городской клинической инфекционной больницы
Адрес: 220002, Беларусь, Минск, ул. Кропоткина, 76
Телефон: +375(017) 334-1654

Карпов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой инфекционных болезней Белорусского
государственного медицинского университета
Адрес: 220002, Беларусь, Минск, ул. Кропоткина, 76
Телефон: +375(017) 334-1462

Данилов Дмитрий Евгеньевич, кандидат медицинских наук,
доцент кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного
медицинского университета
Адрес: 220002, Беларусь, Минск, ул. Кропоткина, 76
Телефон: +375(017) 334-1462

Анисько Людмила Александровна, врач лабораторной диагностики
Городской клинической инфекционной больницы
Адрес: 220002, Беларусь, Минск, ул. Кропоткина, 76
Телефон: +375(017) 334-1654

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Ожирение и риск развития инфекции, вызванной *Clostridium difficile*

И ожирение, и инфекция, вызванная *Clostridium difficile*, связаны с повышением соотношения фирмикуты/бактероиды в кишечной микробиоте. В то же время связь между ожирением и риском развития *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции остается неизвестной.

В ходе недавно проведенного исследования, результаты которого были опубликованы в майском номере журнала *Clinical Infectious Diseases*, изучалась связь между ожирением и развитием инфекции, вызванной *Clostridium difficile*, у госпитализированных в стационар пациентов.

Для выполнения данной цели было проведено ретроспективное когортное исследование. За период с января 2011 г. по декабрь 2011 г. в исследование включались все последовательно поступившие в стационар пациенты с *C. difficile*-инфекцией. Пациенты с *C. difficile*-инфекцией сравнивались с госпитализированными пациентами без диареи, которые поступали в стационар в тот же период времени и в те же отделения, а также соответствующие по возрасту, полу, интегральной оценке коморбидности по индексу Charlson, длительности госпитализации и использованию антибиотиков в предшествующие 3 мес.

Из 6300 госпитализированных пациентов у 178 человек была диагностирована инфекция, вызванная *Clostridium difficile*. Распространенность *C. difficile*-инфекции составила 2,8% (178/6300). Тридцать пациентов были исключены из анализа. Оставшиеся 148 случаев *C. difficile*-инфекции сравнивались с группой из 148 человек, госпитализированных без диареи.

Средний индекс массы тела (ИМТ) в группе пациентов с *C. difficile*-инфекцией составил 33,6 vs 28,9 в контрольной группе ($p = 0,001$). Оказалось, что анамнестические данные о перенесенном интраабдоминальном оперативном вмешательстве (отношение шансов 2,865, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,26–6,52) и высокое значение ИМТ (отношение шансов 1,196 на 1 единицу повышения значения ИМТ, 95% ДИ 1,12–1,27) были единственными переменными, которые достоверно влияли на развитие *C. difficile*-инфекции.

Таким образом, ожирение можно рассматривать как фактор риска развития *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции. Необходимо проведение дальнейших исследований для выявления точных патогенетических механизмов, лежащих в основе данной связи.

Bishara J., Farah R., Mograbi J., Khalaila W., et al.
Obesity as a Risk Factor for Clostridium difficile Infection. Clin Infect Dis. 2013 May 20.
www.antibiotic.ru