НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ХВОРОБ
імені Л.В. ГРОМАШЕВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Клюс Вікторія Юріївна

УДК: 616.995.42-093.3/004.84+616.89-008+616-07-085

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ХРОНІЧНИХ ФОРМ ХВОРОБИ ЛАЙМА З ПЕРЕВАЖНИМ УРАЖЕННЯМ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ТА ВДОСКОНАЛЕННЯ ЇХ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ

14.01.13 – інфекційні хвороби

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис
Робота виконана у ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Руденко Антоніна Олексіївна,
головний науковий співробітник відділу нейроінфекції ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, доцент
Трихліб Володимир Іванович,
Українська військово-медична академія МО України, кафедра військової терапії, професор кафедри;

доктор медичних наук, старший науковий співробітник
Боброва Ірина Анатоліївна,
ТОВ «Центр сімейної медицини УЛДЦ», головний лікар.

Захист відбудеться «17» жовтня 2018 р. о 11:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.614.01 при ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» за адресою: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 5.

Автореферат розісланий «15» вересня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук **Т.Л. Мартинович**

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останнім часом у багатьох регіонах України, що є природними осередками та ареалами проживання іксодових кліщів, спостерігається зростання захворюваності на хворобу Лайма [Малий В.П., 2006; Василишин З.П., 2008; Семенишин О.Б., 2009; Зінчук О.А., 2010; Бацюра А.В., 2011; Небогаткин І.Г., 2012; Шостаковавич-Корецька Л.Р., 2014; Голубовська О.А., 2015]. Це пояснюється тим, що іксодовий кліщ є носієм збудника ХЛ – бактерії Borrelia burgdorferi. Ґрунтовні дослідження ХЛ розпочалися в 1982р, коли W. Burgdorfer [Burgdorfer W., 1982] вперше виділив збудника хвороби із вмісту кишківника дорослих кліщів Ixodes dammini, що пояснює віднесенням багатьма науковцями ХЛ до «нових інфекцій» [Morse S.S., 1995; Возіанова Ж. І., 2001; Коренберг Э. И., 2001; Малый В. П., 2006; Кратенко И. С., 2006; Wormser G., 2006; Nau R., 2009].

Перші випадки захворювання людей на ХЛ в Україні були виявлені лише в 1994р. На сьогоднішній день кількість випадків з підтвердженим діагнозом ХЛ невпинно зростає і станом на 2012-2014р.р. вже становила 5264 випадків, при цьому в м. Києві тільки 2014р. було зареєстровано 441 випадків, у 2015 р. – 782 випадки, за чотири місяці 2016р. кількість хворих на ХЛ склала 140 випадків [Зінчук О.А., 2010; Бацюра А.В., 2011; Небогаткин І.Г., 2012; Шостаковавич-Корецька Л.Р., 2014; Голубовська О.А., 2015].

Значну небезпеку складають особливості перебігу ХЛ, що проявляються в тенденціях хронізації та періодичних рецидивів, супроводжуються широким спектром поліорганних уражень багатьох органів і систем (шкіра, опорно-руховий апарат, серце) [Лобзин Ю.В., 2000; Виноград Н.О., 2009; Зінчук О.А., 2010; Бацюра А.В., 2011, Schewenkenbecher P., Pul R., 2017]. У той же час, характерною рисою клінічної картини ХЛ є поява у значного відсотка пацієнтів (біля 40%) різного рівня тяжкості уражень нервової системи, які також мають багатий поліморфізм проявів, що в свою чергу часто обумовлює складнощі діагностування та застосування адекватної терапії [Товпинец Н.Н., Евстафьев И.Л., 2002; Хайтович А.Б., Коваленко И.С., 2005; Зінчук О.М., 2010; Голубовська О.А., Подолюк О.А., 2014, Mygland A., 2010; Bremell D., Harberg L., 2011].

Численні дослідження ХЛ виявили ще одну особливість цього захворювання – безерітемну форму, з можливим вираженим інфекційним синдромом, що безумовно впливає на ефективність своєчасної клінічної діагностики та є причиною неконтрольованої хронізації патологічного процесу [Барскова В.Г., 1993; Євстаф'єв І.Л., 2002; Малий К.Д., 2009; Зінчук О.А., 2010; Бацюра А.В., 2011; Голубовська О.А., Подолюк О.А., 2014; Schewenkenbecher P., Pul R., 2017].

Висвітлені у світовій медичній літературі результати досліджень ХЛ переконливо свідчать про виявлення генетичної гетерогенності збудників ХЛ, що обумовлює регіональні особливості патогенезу та клінічної картини перебігу хвороби в різних країнах [Steere A.C., 2001; Stanek G., 2009; Bremell D., Harberg L.,

2011; Kortela E., Hytonen J., Numminen J., 2017]. У вітчизняній медичній практиці присутні поодинокі дослідження окремих форм ХЛ, присвячені вивченню особливостей епідеміології, виявленню механізмів хронізації, особливостей та ризиків несприятливого перебігу. У той же час залишаються недостатньо вивченими діагностика та регіональні клініко-патогенетичні особливості хронічних форм ХЛ, що є необхідною складовою вчасного та раціонального лікування, зменшення тривалості тимчасової непрацездатності та івалідизації населення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідних робіт ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»: «Вивчення імунологічних механізмів персистенції та активації вірусів родини герпесу у хворих з ураженнями нервової системи та оптимізація імунотропної терапії», державна реєстрація № 0114V 000387, шифр 137 (2014-2016р.р.); «Особливості клінічного перебігу та імунопатогенезу уражень нервової системи при герпесвірусній інфекції та Лайм-бореліозі, вдосконалення алгоритмів діагностики та лікування», державна реєстрація № 0114V 000387, шифр 148 (2017-2019р.р.).

Мета дослідження: дослідити клініко-інструментальні особливості хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи та вдосконалити тактику їх лікування.

Завдання дослідження:

1. Провести аналіз клінічного перебігу та встановити особливості ураження нервової системи у пацієнтів з хронічною формою ХЛ.
2. *У* пацієнтів з хронічною формою ХЛ дослідити частоту уражень нервової системи та її поліморфізм у поєднанні з ураженнями опорно-рухової, серцево-судинної систем та шкіри.
3. Дослідити особливості імунної відповіді у пацієнтів з хронічною формою ХЛ з ураженням нервової системи.
4. Встановити діагностичну значимість нейрофізіологічних методів для виявлення характеру та ступеню ураження нервової системи при ХЛ.
5. Вдосконалити етіопатогенетичну терапію при хронічній формі ХЛ з переважним ураженням нервової системи та оцінити її ефективність.

Об'єкт дослідження: хронічні форми хвороби Лайма з переважним ураженням нервової системи.

Предмет дослідження: клінічні особливості хвороби Лайма, поліморфізм органних уражень у поєднанні з ураженням нервової системи, комплекс показників лабораторних та інструментальних методів дослідження стану нервової системи у хворих на ХЛ.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна дослідження. Проведено дослідження комплексу клініко-інструментальних особливостей хронічних форм ХЛ з переважним ураженням

нервової системи з використанням об’єктивних та функціональних методів дослідження (комп’ютерна електроенцефалографія, метод викликаних когнітивних потенціалів, магнітно-резонансна томографія головного мозку та ін.).

Виявлено та досліджено поліморфізм уражень нервової системи у пацієнтів з хронічною формою ХЛ, в структурі якого переважали ураження ЦНС (83,0% пацієнтів). Зафіксовані особливості клінічного перебігу хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи, що проявлялись у 33,9 % появою уражень опорно-рухової системи, у 22,3% – серцево-судинної системи та у 9,8% – ураженнями шкіри.

Вперше в Україні у пацієнтів з хронічною ХЛ з переважним ураженням нервової системи проведено дослідження біоелектричної активності головного мозку, у ході якого виявлено високу частоту дезорганізації основного альфа-ритму (біля 42,7%), що супроводжувалось посиленням бета активності та міжкульовою асиметрією. Встановлено, що патологічний процес при хронічній ХЛ може нести як вогнищевий, так і дифузний характер із залученням глибинних структур мозку та кори.

У пацієнтів з ХЛ досліджено динаміку імунної відповіді на хронічній стадії. Показано, що характерним для цієї форми захворювання є підвищення рівня В-лімфоцитів, імуноглобуліну G та фагоцитарного числа, що свідчить про довготривалу персистенцію збудника Borrelia s.s. в організмі людини.

Вперше в Україні у ході проведеного дослідження у хворих з хронічною ХЛ виявлено зв'язок між підвищеним рівнем ААТ (аутоантитіл) до білка S100, НСЕ, ЗБМ і АЗЛМА та ушкодженнями нейронів, астроцитів і олігодендроцитів, що свідчить про раннє залучення до патологічного процесу нервової та імунної систем.

Вперше в Україні для діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з хронічними формами ХЛ з переважним ураженням нервової системи застосовано та доведено ефективність методу когнітивних викликаних потенціалів Р300. Виявлено чутливий індикатор таких когнітивних порушень, який проявляється зниженням коркової активності мозку у вигляді зменшення латентного періоду Р300 в середньому на 3÷4 % та збільшенням амплітуди Р300 в середньому на 10% порівняно з показниками групи контролю.

Показана доцільність включення в діагностичну програму обстежень на нейроспецифічні антитіла крові та проведення ЕЕГ з використанням методу викликаних когнітивних потенціалів Р300, що дозволить не тільки виявити можливі ураження нервової системи, а й визначити їх характер та ступінь тяжкості.

Отримані у ході проведеного дослідження результати дозволили вдосконалити комплексну етіопатогенетичну терапію та оцінити її ефективність. Оцінка терапевтичної ефективності вдосконаленої схеми лікування проведена у ході аналізу динаміки клінічних проявів, серологічних показників крові, імунного статусу, специфічних аутоантитіл до нервової системи та електрофізіологічних

показників.

Проведення етіопатогенетичної терапії у хворих на хронічну ХЛ з переважним ураженням нервової системи забезпечило зменшення відсотка осіб з різними неврологічними порушеннями: рефлекторних з 99% на початку лікування до 36% після лікування; чутливих з 57% на початку лікування до 21% після лікування та атактичних (мозочкових) з 87% на початку лікування до 30% наприкінці лікування. Про позитивну динаміку та ефективність етіотропної терапії комплексом препаратів переконливо свідчили нівелювання скарг та нормалізація неврологічного статусу, зниження рівня антибореліозних антитіл визначеним методом ІФА та зменшення кількості специфічних білків при обстеженні методом БлотАналізу.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані про клініко-інструментальні особливості перебігу хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи можуть бути використані в практичній медицині для оцінки додаткових діагностичних критеріїв захворювання, покращення прогнозу перебігу захворювання, зменшення економічних витрат за рахунок зменшення відсотку інвалідизації та подальшого розвитку неврологічних ускладнень серед пацієнтів шляхом призначення комплексної етіопатогенетичної терапії.

Суть розроблених рекомендацій полягає в тому, що хворим з підозрою на хронічну форму ХЛ доцільно проводити серологічну діагностику (в якості скринінгового тесту – ІФА та підтвердженням –БлотАналізу).

З метою оцінки характеру та рівня ураження нервової системи включати до переліку інструментальних методів обстеження перед початком лікування методи комп'ютерної електроенцефалографії та викликаних когнітивних потенціалів Р300.

Отримані у ході проведеного дослідження результати про клініко-інструментальні особливості хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи дозволили вдосконалити схему комплексної етіопатогенетичної лікувальної терапії. На початку лікувального процесу доцільно застосовувати цефалоспорини третього покоління (цефоперазон з інгібітором В-лактамаз) та метронідазол. З метою підвищення загальної резистентності організму, нормалізації та поновлення функцій нервової системи виправданим є доповнення лікувальної схеми імунокорегуючим (азоксимер бромід) та ноотропними (цитоколін, фінібут, пірацетам) препаратами.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практичну діяльність Центру інфекційних уражень нервової системи ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України», Української військово-медичної академії, Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на кафедрі інфекційних хвороб.

Особистий внесок здобувача. Дисертація представляє собою самостійне наукове дослідження автора. Автором особисто проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз даних вітчизняної і зарубіжної літератури, визначені мета і завдання

дослідження. Автор клінічно, лабораторно обстежила і пролікувала 112 хворих, оволоділа та впровадила у практику методики КЕЕГ та викликаних когнітивних потенціалів Р300, вдосконалила комплексну етіопатогенетичну терапію при хронічних формах ХЛ з переважним ураженням нервової системи та оцінила її ефективність. Автором дисертаційної роботи особисто розроблена програма дослідження, виконано необхідні клініко-інструментальні дослідження, проведено аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка з подальшою розробкою рекомендацій щодо впровадження результатів роботи в практику охорони здоров'я.

Основні наукові результати отримані автором самостійно та висвітлено в дисертаційній роботі, фахових публікаціях та доповідях на наукових конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні матеріали дисертації доповідались і обговорювались на Всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби у загальній практиці сімейної медицини» (15-16 травня 2014 року, м. Чернігів); науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби у XXI сторіччі: нові досягнення в епідеміології, діагностиці, лікуванні, профілактиці» в рамках V Міжнародного медичного форуму (16 жовтня 2014 року, м. Київ); Міжнародному медичному конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (5-17 квітня 2015 р. м. Київ), Всеукраїнській науково-практичній конференції та пленумі Асоціації інфекціоністів Сумщини «Інфекційні хвороби в практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти» (27-28 травня 2015 р м. Суми), IX з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (7-9 жовтня 2015 року, м. Тернопіль); науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», присвяченій щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (15-16 жовтня 2015 року, м. Київ), науково-практичній конференції «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (7-8 квітня 2016 року, м. Київ), Конгресі з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна» (31 березня-1 квітня 2016 року, м. Київ), Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (29-30 вересня 2016 року, м. Вінниця), науково-практичній конференції, присвяченій щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (12-13 жовтня 2016 року, м. Київ), VI Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (25-27 квітня 2017 р. м. Київ), Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» (5-6 жовтня 2017р м. Житомир), Науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної Академії Медичних Наук України (23 березня 2018 р. м. Київ), Науково-практичній

конференції з міжнародною участю «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (12-13 квітня 2018р. м. Київ).

Публікації за темою дисертації. Результати дисертації відображені у 21 друкованих працях, з них 8 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до Переліку ДАК МОН України, 4 з яких – у виданнях, включених до міжнародних наукометричних систем.

Об'єм і структура дисертації. Дисертація оформлена на 184 сторінках і складається з вступу, огляду літератури, 6 розділів власних досліджень, аналізу і обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку літературних джерел (125 джерел, з них – 77 латиницею) і додатків. Дисертація ілюстрована 30 таблицями, 18 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Загальна характеристика обстежених хворих та методів дослідження. Дослідження проведене на базі відділення нейроінфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевского НАМН України». У період з листопада 2014 року по вересень 2017 року до відділення нейроінфекції Центру інфекційних уражень нервової системи м. Київ було госпіталізовано 587 пацієнтів, із них у 553 пацієнтів фіксувалися прояви ураження нервової системи різної етіології. Відповідно до поставленої мети серед цих пацієнтів було виділено основну групу з 112 хворих у віці від 20 до 77 років, в яких було запідозрено, або були ознаки бореліозного процесу, або був попередньо встановлений діагноз (МКХ-10) «А69.2. Хвороба Лайма». До складу основної групи пацієнтів увійшло 24 (21,4 %) особи чоловічої статі та 88 (78,6 %) осіб жіночої статі. Кількість пацієнтів працездатного віку склала 103 особи або 91,9 %.

Контрольну групу було сформовано з 40 практично здорових людей (чоловіків – 10, жінок – 30). Основна та контрольна групи були співставленні за статево-віковими ознаками, характером трудової діяльності та побуту, рівнем освіти та сімейного стану.

На початку дослідження пацієнти були розділені на дві групи. До першої групи увійшло 69 (61,6%) пацієнтів, які перенесли гостру стадію бореліозу в різні періоди та звернулися з приводу неврологічних скарг. До другої групи увійшло 43 (38,4%) пацієнти, які не мали в анамнезі еритеми та звернулися з приводу діагнозу нейроінфекції.

Верифікація діагнозу ХЛ серед пацієнтів основної групи проводилась у ході двоетапного дослідження крові/сироватки. На першому етапі проводились дослідження методом ІФА із визначенням в крові антитіл класу IgM і IgG до Borrelia s. s. На другому етапі методом БлотАналізу. Дослідження проводились в комерційній лабораторії «Синево» з використанням аналізатора EUROIMMUN (Німеччина).

Весь комплекс нейроімунологічних досліджень здійснювався в лабораторії «Українського лікувально-діагностичного центру», сертифікат ISO 9001:2008 TUV Rheinland InterCert №7510060100.

Магнітно-резонансна томографія головного та спинного мозку (МРТ) проводилась на 18 канальному магніторезонансному томографі «SIEMENS» (Німеччина), з індукцією магнітного поля 1,5 Тесла за стандартною програмою.

Запис КЕЕГ здійснювали за стандартною методикою на 24-канальному комп`ютерному електроенцефалографічному комплексі «BrainTest» (DX-системи, Україна) з комп`ютерною обробкою.

Реєстрація когнітивних ВП головного мозку (Р300) виконувалась на 24-канальному електроенцефалографі «BrainTest» (ДХ-системи, Україна) з комп`ютерною обробкою.

Ефективність та обґрунтованість призначення комплексної етіопатогенетичної терапії у пацієнтів з хронічною ХЛ з переважним ураженням нервової системи оцінювались у динаміці у 112 хворих (з аналізом даних на момент госпіталізації, після проведеного лікування та через 3, 6, 12 місяців). Комплексна етіопатогенетична терапія включала: комплекс антибактеріальних препаратів (цефоперазон 1г в/венно 2 р/добу та метронідазол 100,0 мл в/венно 1р/добу) протягом 21-28 діб, застосування імунокорегуючого (азоксимер бромід 6 мг в/м 1р/добу – 10 днів) та ноотропних препаратів (цитоколін 500 мг в/м 1 р/добу – 10 днів, фінібут 250мг 2 р/добу, пірацетам 1200 мг 1р/добу протягом 1 місяця).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою комп'ютерної програми «Statistica 10.0». Залежно від завдання дослідження і типу даних, були застосовані наступні статистичні методи: описова статистика шляхом обчислення медіан (Me), інтерквартильних інтервалів (LQ, UQ) і пропорцій; порівняння двох незалежних груп за однією ознакою за критерієм Манна-Уітні, точним критерієм Фішера; порівняння трьох незалежних груп за однією кількісною ознакою методом ANOVA з використанням критерію Краскела-Уолліса; визначення відмінностей кількісних величин в залежних парних вибірках методом Вілкоксона; визначення відмінностей якісних величин в залежних вибірках методом Кокрена. Критичний рівень достовірності становив $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Під час проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів, яких було залучено в дослідження, спостерігалися ураження нервової системи у вигляді порушень центральної нервової системи (ЦНС), периферичної системи (ПНС) та у вигляді поєднання уражень ЦНС та ПНС. Подальший аналіз також виявив поєднання уражень НС з ознаками уражень інших систем – суглобів, серця та шкіри, що клінічно підтверджує бореліозну етіологію основного захворювання.

Спектр основних системних уражень серед хворих на ХЛ, які проходили обстеження та лікування у відділені нейроінфекції, наведено у таблиці 1.

Як видно з даних таблиці 1, відмінності в значенні частот ураження серця і шкіри не мають статистичної значущості та обумовлені випадковими відхиленнями, в той час як відмінності між частотами появи уражень ЦНС, ПНС та опорно-рухового апарату є статистично значимими. Серед пацієнтів групи І домінували ураження ПНС (частота уражень ПНС перевищувала частоту уражень ЦНС в середньому на 10,2%), в той час як в групі ІІ переважали ураження ЦНС (частота уражень ЦНС в групі ІІ перевищувала частоту уражень ПНС в групі І в середньому на 28,0%). Такий розподіл уражень, вірогідно, можна пов'язати з тривалістю захворювання або його стадією. Ураження опорно-рухового апарату спостерігались частіше серед хворих групи І ніж групи ІІ в середньому на 6%.

Результатом аналізу суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження нервової системи при хронічній ХЛ стало виявлення поліморфізму неврологічної симптоматики, в якому домінували ознаки ураження центральної нервової системи (близько 83%). Подальше дослідження особливостей ураження ЦНС дозволило встановити кількісний розподіл проявів: у 39,3% (44 пацієнти) випадків захворювання протікало з проявами енцефаломієлопатії; у 21,4% (24 пацієнти) випадків захворювання синдромально нагадувало діенцефальний синдром, а в 6,3% (7 пацієнтів) випадків – розсіяний енцефаломієліт.

Таблиця 1

Частота системних уражень у хворих на ХЛ

Клінічні синдроми	Група І (n=69)		Група ІІ (n=43)		Всього	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	
Ураження ЦНС	55	79,7	38	88,4	93	p<0,05
Ураження ПНС	62	89,9	26	60,4	88	p<0,05
Ураження опорно-рухового апарату	25	36,2	13	30,2	38	p<0,05
Ураження серця	16	23,2	9	20,9	25	p>0,05
Ураження шкіри	8	11,6	3	6,9	11	p>0,05

Суб'єктивна симптоматика представлених порушень характеризувалась скаргами на погіршення пам'яті на поточні події і складність в концентрації уваги у групі І – 72,5% (50 осіб), у групі ІІ – 76,7% (33 особи); на емоційну лабільність: у групі І – 44,9% (31 особа), у групі ІІ – 53,5% (23 особи); розлади сну: у групі І – 76,8% (53 особи), у групі ІІ – 76,7% (33 особи); хитання при ходьбі: у групі І – 37,7% (26 осіб), у групі ІІ – 48,8% (21 особа); та деякі розлади психіки у вигляді маніакально-депресивного стану та легких галюциногенних розладів: у групі І – 18,8% (13 осіб), у групі ІІ – 32,6% (14 осіб).

Ураження периферичної нервової системи було виявлено у 78,5% (88 пацієнтів). Характерні клінічні прояви ураження ПНС були представлені у вигляді

чутливих, рухових та змішаних нейропатій. Усі пацієнти з ознаками ураження ПНС скаржилися на больові відчуття: в області шиї – 4,5% (5 пацієнтів); в верхніх – 49,1% (55 пацієнтів) та нижніх кінцівках – 66,1% (74 пацієнта); а також у попереку – 25,0% (28 пацієнтів). Краніальна нейропатія мала місце у 3,6% (4 пацієнтів) та супроводжувалась ураженнями у вигляді невриту лицьового та трійчастого нерву відповідно – 0,9% та 2,7% (1 та 3 пацієнти).

У суб'єктивній симптоматиці уражень ПНС переважали скарги на зниження м'язової сили та об'єму рухової активності в ураженій кінцівці. У той же час об'єктивні ознаки рухових розладів були виявлені у формі м'язової атрофії лише у 1 пацієнта.

У ході проведених обстежень був виявлений значний відсоток пацієнтів (84,8%, 95 пацієнтів), у яких захворювання протікало з ознаками розвитку церебрастенічного синдрому. Клінічні прояви церебрастенічного синдрому фіксувались переважно серед пацієнтів, у яких хронічна ХЛ протікала з ознаками ураження ЦНС. В ізольованій формі церебрастенічний синдром був підтверджений лише у 1,8% випадків (2 пацієнти). Поліморфізм клінічних ознак церебрастенічного синдрому розкривався в наступних трьох варіантах перебігу: у вигляді симпато-адреналового, вагоінсулярного та змішаних кризів. Симпато-адреналові кризи проявлялися підвищенням артеріального тиску, серцебиттям, головним болем, субфебрильною температурою тіла, неприємними відчуттями в області серця, ознобом. Вагоінсулярні кризи характеризувалися зниженням АТ, брадикардією або тахікардією, гіпергідрозом у дистальних відділах кінцівок, ознаками утруднення дихання.

Ознаки ураження опорно-рухового апарату були присутні в обох групах приблизно на одному рівні. При цьому найчастіше фіксувалися артралгії – 30,4% (34 пацієнтів); рідше периартикулярні зміни – 2,7% (3 пацієнта) та стійкий артрит – 0,9% (1 пацієнт).

У 22,3% (25 пацієнтів) виявлено ознаки ураження серця, що були переважно представлені у різних варіантах порушення провідності: порушення внутрішньо-шлуночкової провідності, що проявлялось у формі блокад правої та лівої ніжки пучка Гіса – 8,0% (9 випадків); антрівентрикулярної блокади 1 ступеня – 6,3% (7 випадків); порушення серцевого ритму у вигляді шлуночкової екстрасистолії – 3,6% (4 випадки) та синусової брадикардії – 4,5% (5 випадків).

Поліморфізм уражень шкіри був представлений: хронічною кільцевою еритемою – 7,1% (8 випадків), доброякісною лімфоцитомою шкіри – 0,9% (1 випадок) та хронічним акродерматитом – 1,8% (2 випадки).

У ході аналізу імунологічних показників крові було встановлено ряд показників, за якими більше 50% пацієнтів з ХЛ мали значення, що перевищували норму: імунорегуляторний індекс – 53 % пацієнтів, CD22+ – 61%÷44%, фагоцитарне число – 84 %, IgG – 52%. Імунологічні дослідження крові пацієнтів з хронічною ХЛ

не зафіксувало достовірних відмінностей серед показників I та II групи. У той же час, виявлено ряд показників, значення яких були вищими ніж в контрольній групі в середньому на: імунологічний індекс – 0,68%; В-лімфоцити – 7,1%; фагоцитарне число – 5 , рівень імуноглобуліну класу G – 2,9 г/л.

Функціональний стан клітинного імунітету пацієнтів з ХЛ було оцінено за показниками цитоплазматичних нейроспецифічних білків. Кількість пацієнтів (рис.1), у яких було зафіксовано перевищення допустимих значень показників ЗБМ, НСЕ та АЗЛМА, коливалась в межах від 65% до 96%.

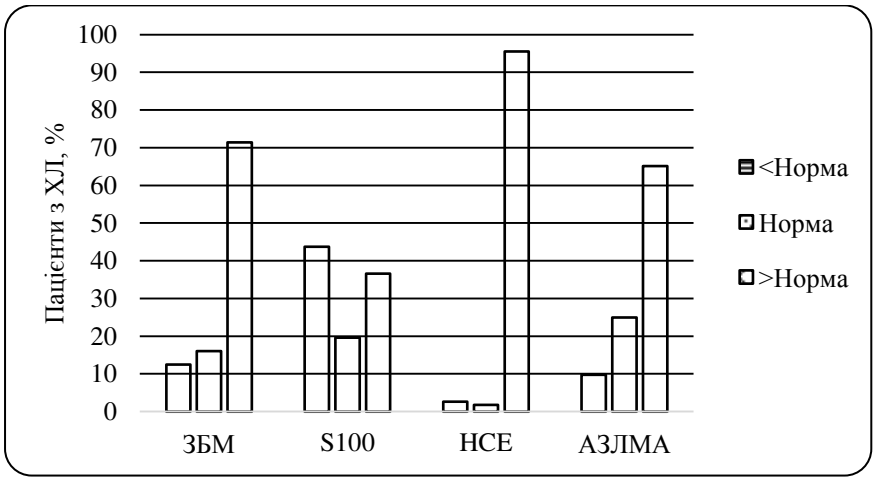

Рис. 1 Результати дослідження рівня нейроспецифічних білків у пацієнтів з ХЛ

Статистично достовірних відмінностей за показниками ЗБМ, НСЕ, S100 та АЗЛМА між групами I та II не виявлено, що свідчить про подібність в них інфекційного патологічного процесу. Також не виявлено достовірних відмінностей між групами I, II та контрольною групою за рівнем специфічного білка нервової тканини S100.

Для з'ясування характеру та тяжкості уражень нервової системи при хронічній ХЛ проводились дослідження спинно-мозкової рідини. У ході дослідження ліквору методом ІФА лише у 4 (8,3%) пацієнтів було виявлено перевищення референтних значення до Borrellia s.s., а також визначався інтратекальний синтез антитіл до борелій, при цьому у двох випадках специфічність антитіл була додатково підтверджена методом – БлотАналізом. Низький відсоток виявлення імуноглобуліну IgG до Borrellia s.s. у лікворі методом ІФА можна пояснити приєднанням аутоімунних процесів при тривалому перебігу захворювання, а також застосуванням закордонних тест-систем, які мають недостатню чутливість до геновидів борелій, що присутні в ендемічних районах України.

Виявлені особливості не дозволяють провести у повній мірі оцінку уражень нервової системи при хронічній ХЛ. Тому в подальших дослідження було застосовано підхід, що передбачає застосування комплексу інструментальних

методів дослідження нервової системи з використанням магнітно-резонансної томографії ГМ, комп'ютерної ЕЕГ та викликаних когнітивних потенціалів ГМ.

Для проведення кількісного та якісного аналізу уражень головного мозку, що фіксуються у хворих на ХЛ, 112 пацієнтам основної групи було проведено магнітно-резонансне дослідження головного мозку. У ході аналізу отриманих результатів було зафіксовано наступні зміни: вогнищеве ураження головного мозку різної локалізації мали 38,1% (34 пацієнти), розширення підпаутинних та субарахноїдальних просторів виявлено у 68,3% (61 пацієнт) та у 5,4% (6 пацієнтів) були зафіксовані ознаки кіст головного мозку.

Електроенцефалографічне обстеження було проведено всім 112 пацієнтам основної групи. Характер та ступінь ураження нервової системи у пацієнтів з ХЛ оцінювався якісно за наявністю характерних змін в електроенцефалограмі та кількісно за результатами комп'ютерної обробки отриманих даних. У ході проведеного дослідження встановлено, що у групах I та II порівняно з контрольною групою фіксувалось зменшення кількості хвиль, що мали характер організованої форми, в середньому на 52,9%. У 42,7% (48 пацієнтів) випадків виявлялись хвилі дезорганізованої форми, що в свою чергу свідчить про можливі функціональні порушення біоелектричної активності головного мозку. Така дезорганізація основного ритму головного мозку супроводжувалась збільшенням вольтажу, наявністю пароксизмальної активності, що свідчить про вірогідні патологічні зміни біоелектричної активності головного мозку різного ступеню тяжкості. У 5,8% (4 пацієнти) групи I та у 4,7% (2 пацієнти) групи II було зафіксовано ознаки міжпівкульової асиметрії, що вказує на можливі вогнища ураження головного мозку іритативного характеру.

У ході дослідження дифузних змін біоелектричної активності мозку визначена частота дифузних змін легкої форми, яка склала в групі I – 31,9% (22 пацієнти), у групі II – 18,6% (8 пацієнтів) (у контрольній групі цей показник становить – 75,0%). Кількість пацієнтів, у яких був зафіксований помірний характер дифузних змін склала 63,8% (44 випадки) у групі I, що на 38,8% перевищує цей показник у контрольній групі, та 74,4% (32 випадки) у групі II, що на 49,8% перевищує цей показник у контрольній групі. У 5,3% (6 пацієнтів) були виявлені ознаки виражених дифузних змін біоелектричної активності мозку. Достовірних відмінностей за цим показником між групами I та II не виявлено. Виявлений характер дифузних змін біоелектричної активності мозку вказує на можливі патологічні зміни іритативно-дистрофічного характеру з переважною стовбуровою локалізацією, які обумовлюють нерівномірність і дисбаланс реакції підсистем діенцефальних структур головного мозку на активуючі впливи.

У ході проведеного дослідження для діагностики когнітивних порушень у пацієнтів з хронічними формами ХЛ з переважним ураженням нервової системи вперше в Україні застосовано метод когнітивних викликаних потенціалів Р300, що

дозволило встановити чутливий індикатор когнітивних порушень, який проявляється зниженням коркової активності мозку у вигляді зменшення латентного періоду Р300 в середньому на 3÷4 % та збільшенням амплітуди Р300 в середньому на 10% порівняно з показниками групи контролю.

У ході проведеного дослідження було вдосконалено комплексну етіопатогенетичну терапію. Запропонована лікувальна тактика розроблювалась з урахуванням виявлених особливостей перебігу хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи. Хронічний характер інфекційного процесу, поліморфізм системних уражень, а також здатність борелій проникати через гемо-енцефалічний бар'єр та їх подальша довготривала персистенція з утворенням цистних форм є тими факторами, що обумовлюють доцільність застосування цефалоспоринів третього покоління (цефоперазон з інгібітором В-лактамаз) та метронідазолу. Зважаючи на наявні пізні неврологічні та інші системні порушення які, як правило, є складовими більш складних патогенетичних механізмів, було запропоновано лікувальну схему доповнити препаратами нейротропної дії.

Оцінка терапевтичної ефективності вдосконаленої схеми комплексного етіопатогенетичного лікування проводилась у ході аналізу динаміки клінічних проявів, серологічних показників крові, імунного статусу, специфічних аутоантитіл до нервової системи та електрофізіологічних показників.

Про позитивну динаміку та ефективність етіотропної терапії комплексом препаратів переконливо свідчили нівелювання скарг та нормалізування неврологічного статусу (таблиця 2).

Динаміка показників імуноглобулінів IgM та IgG до борелій та БлотАналізу у пацієнтів з ХЛ на початку та після лікування свідчить про позитивний характер змін: рівні імуноглобулінів IgM та IgG, що визначались методом ІФА зменшились з Me=2,83 (LQ=1,58; UQ=7,00) Од/мл та Me=2,44 (LQ=1,60; UQ=4,21) Од/мл на початку лікування до – Me=0,80 (LQ=0,76; UQ=0,80) Од/мл та Me=2,30 (LQ=2,10; UQ=2,40) Од/мл через 12 місяців відповідно.

У проведеному досліджені динаміка показників БлотАналізу визначалась у ході аналізу кількості виявлених специфічних білків (Vise, p41, p39, OspC Ba (Borrelia afzeli), OspC Bb (Borrelia burgdorferi), OspC Bg (Borrelia garinii) до Borrelia burgdorferi, методом БлотАналізу, антитіла IgM; а також – (Vise (Borrelia garinii), Vise (Borrelia afzelii), Vise (Borrelia garinii), Lipid Ba (Borrelia afzelii), Lipid Bb (Borrelia burgdorferi), p83, p41, p39, OspC (Borrelia afzelii), p58, p21, p20, p20, p19, p18) до Borrelia burgdorferi, методом БлотАналізу, IgG.

Кількість виявлених специфічних білків IgM та IgG, що визначались методом БлотАналіз, зменшились з початкових Me=4 (LQ=3; UQ=4) та Me=7 (LQ=6; UQ=9) до – Me=3 (LQ=2,00; UQ=3,00) та Me=1,00 (LQ=1,00; UQ=1,00) через 12 місяців відповідно.

Таблиця 2

Динаміка частот основних суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження ЦНС

	До лікування (n=112)		Через 1 місяць (n=112)		Через 3 місяці (n=112)		Через 6 місяців (n=112)		Через 12 місяців (n=112)		Через 24 місяців (n=112)	
	абс.	%	абс.	%.	абс	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Суб'єктивні ознаки:												
Погіршення пам'яті	83	74,1	51	45,5	33	29,5	20	17,9	12	10,7	7	6,3
Перепади настрою	54	48,2	37	33,0	29	25,9	18	16,1	14	12,5	9	8,0
Порушення сну	86	76,8	61	54,5	44	39,3	31	27,7	22	19,6	16	14,3
Хитка хода	47	42,0	33	29,5	23	20,5	17	15,2	12	10,7	8	7,1
Розлади психіки	27	24,1	22	19,6	18	16,1	14	12,5	12	10,7	9	8,0
Об'єктивні ознаки:												
Рефлекторні порушення:												
Сухожильні:												
гіпорефлексія	46	41,1	37	33,0	29	25,9	23	20,5	18	16,1	14	12,5
гіперрефлексія	62	55,4	44	39,3	33	29,5	24	21,4	16	14,3	12	10,7
анізорефлексія	18	16,1	13	11,6	9	8,0	7	6,3	6	5,4	5	4,5
Зниження черевних рефлексів	69	61,6	46	41,1	33	29,5	22	19,6	15	13,4	10	8,9
Патологічні пірамідні ознаки	67	59,8	44	39,3	27	24,1	18	16,1	12	10,7	8	7,1
Розлади чутливості:												
гіпестезія	21	18,8	18	16,1	12	10,7	11	9,8	9	8,0	7	6,3
атаксія	54	48,2	44	39,3	36	32,1	28	25,0	23	20,5	18	16,1
Мозочкові розлади:												
розлади ходи	33	29,5	26	23,2	19	17,0	16	14,3	11	9,8	9	8,0
ністагм	86	76,8	78	69,6	56	50,0	46	41,1	36	32,1	27	24,1
адіадохокінез	22	19,6	18	16,1	13	11,6	10	8,9	8	7,1	5	4,5
мимопопадання	60	53,6	43	38,4	35	31,3	24	21,4	18	16,1	12	10,7

Динаміка показників імунного статусу пацієнтів з хронічною ХЛ до та після лікування оцінювалась за окремими показниками імунного статусу, що мали відхилення від нормативних значень на початку лікування. Після завершення патогенетичної терапії спостерігалась помірна активація проліферативної функції Т-системи, при цьому зафіксовано збільшення значення імунорегуляторного індексу – T_x /T_c, що пояснюється ростом Т-хелперної компоненти, при відносно незмінній кількості Т-супресорів.

Виявлена динаміка змін нейроспецифічних аутоантитіл у пацієнтів з хронічною ХЛ мала позитивний характер. Проведене лікування забезпечило зниження рівня основного білку мієліну з Me=31,70 (LQ=26,60; UQ=39,30) ум. од. на початку лікування до Me=28,50 (LQ=25,60; UQ=29,60) ум. од. – наприкінці лікування, в середньому на 3,2 ум. од. Рівень специфічного білка нервової тканини S100 після завершення етіопатогенетичної терапії знизився в середньому на 0,3 ум. од. з Me=12,50 (LQ=11,15; UQ=13,70) ум. од. до лікування до Me=12,20 (LQ=11,30; UQ=12,70) ум. од. після лікування.

Після завершення етіопатогенетичної терапії також знизився рівень нейроспецифічної енолази (НСЕ) в середньому на 1,9 ум. од. з Me=28,30 (LQ=26,25; UQ=30,95) ум. од. до лікування до Me=26,40 (LQ=24,80; UQ=28,40) ум. од. – після лікування. Рівень антитіл до загального людського мозкового антигену (АЗЛМА) після завершення лікувальної терапії знизився в середньому на 1,85 ум. од. з Me=32,35 (LQ=29,10; UQ=36,10) ум. од. до лікування до Me=30,50 (LQ=29,40; UQ=32,10) ум. од. – після лікування. Виявлені зміни статистично достовірні ($p<0,05$).

Застосування вдосконаленої лікувальної схеми забезпечило збільшення кількості пацієнтів, у яких був зафіксований легкий характер дифузних змін коркової активності за даними ЕЕГ, в середньому на 17,0% з 26,8% (30 випадків) до 43,8% (49 випадків). У той же час було зафіксовано достовірне зменшення кількості випадків, у яких було зафіксовано помірний характер дифузних змін, в середньому на 15,2% з 67,9% (76 випадків) до 52,7% (59 випадків). Дані динаміки електрофізіологічного дослідження доводять, що проведене лікування пацієнтам з хронічною ХЛ з використанням комплексу етіопатогенетичних препаратів, забезпечило позитивний вплив не тільки на функціональний стан нейронів кори, але і сприяло нормалізації корково-підкоркових взаємозв'язків.

У ході аналізу результатів дослідження викликаних когнітивних потенціалів Р300 у пацієнтів з ХЛ виявлено, у порівнянні з контрольною групою, достовірне ($p<0,05$) збільшення латентного періоду Р300 та одночасне зменшення амплітуди Р300. Визначені у ході дослідження зміни показників Р300 переконливо вказують на зниження коркової активності серед пацієнтів з хронічною ХЛ.

Окремо відзначимо досить гарне сприйняття пацієнтами розробленого етіотропного лікування. У ході проведеного дослідження не зафіксовано жодного випадку серйозних ускладнень, обумовлених застосуванням препаратів. Проте, у 18,75% (21 пацієнти) випадків у перші 1÷4 доби при застосуванні комплексу антибактеріальної терапії фіксувалось погіршення самопочуття, що проявлялось у формі загострення клінічних проявів, які клінічно нагадували реакцію Яриша-Герксгеймера. Поява ознак загострення на початковому етапі лікування, розцінювалась нами як позитивний терапевтичний та діагностичний критерій.

ВИСНОВКИ

У ході проведеного комплексного дослідження, в якому взяли участь 112 хворих на ХЛ, була розв'язана нова наукова задача, що полягає в поглибленні уявлень та дослідженні клініко-інструментальних особливостей хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи.

Отримані дані дозволили удосконалити підхід до оцінки перебігу захворювання, його діагностики та тактики ведення хворих на хронічну ХЛ з переважним ураженням нервової системи. У результаті проведеного дослідження вдосконалено схему комплексного патогенетичного лікування ХЛ, ефективність якого визначено у ході моніторингу клінічних, серологічних, імунологічних та нейрофізіологічних показників. У ході проведеного дослідження отримано наступні результати.

1. На хронічній стадії ХЛ із переважним ураженням НС досліджено поліморфізм уражень нервової системи, у структурі якого переважали ураження ЦНС – 83,0% пацієнтів. Визначено відносну частоту ознак патологічних змін нервової системи, які проявлялись у ряді синдромів: енцефалопатії – 39,3%, діенцефального – 21,4%, розсіяного енцефаломієліту –6,3%, полірадикулонейропатії – 43,8%, з ураженням черепних нервів – 6,3% випадків.

2. У хворих із хронічними формами ХЛ із переважним ураженням НС визначено частоту уражень інших органів та систем: опорно-рухової системи у 33,9 % осіб, серцево-судинної системи – 22,3%, та шкіри – 9,8%. У зв'язку з цим, у хворих із хронічними формами ХЛ слід проводити обстеження на виявлення супутньої патології та надання відповідних рекомендацій стосовно спостереження.

3. При дослідженні імунної відповіді у пацієнтів з хронічною ХЛ виявлено ряд показників, значення яких були вищими ніж в контрольній групі в середньому на: імунологічний індекс – 0,68%; В-лімфоцити – 7,1%; фагоцитарне число – 5 , рівень імуноглобуліну класу G – 2,9 г/л.

4. У ході аналізу результатів дослідження біоелектричної активності

головного мозку у пацієнтів з хронічною ХЛ з переважним ураженням нервової системи було доведено діагностичну значимість методу ЕЕГ та встановлено високу частоту дезорганізації основного альфа-ритму (42,7% випадків), яка спостерігалась на фоні посилення бета активності з міжпівкульовою асиметрією. Отримані результати переконливо свідчать про розвиток патологічного процесу, що має вогнищевий або дифузний характер із залученням глибинних структур мозку та кори.

5. Доведена діагностична доцільність застосування у пацієнтів з ХЛ методу когнітивних викликаних потенціалів Р300 для виявлення когнітивних порушень у формі погіршення пам'яті та направленої уваги і пов'язаних з ними уражень ЦНС. Виявлено чутливий індикатор таких когнітивних порушень, який проявляється зниженням коркової активності мозку у вигляді зменшення латентного періоду Р300 в середньому на 3÷4 % та збільшенням амплітуди Р300 в середньому на 10% порівняно з показниками групи контролю.

6. Вдосконалено схему комплексного етіопатогенетичного лікування хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи та обґрунтовано доцільність використання комплексу антибактеріальних препаратів та ноотропів.

Практичні рекомендації

Отримані дані про клініко-інструментальні особливості перебігу хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи можуть бути використані в практичній медицині для оцінки додаткових діагностичних критеріїв, покращення прогнозу перебігу захворювання, зменшення економічних витрат за рахунок зменшення відсотку інвалідизації та подальшого розвитку неврологічних ускладнень серед пацієнтів шляхом призначення комплексної етіопатогенетичної терапії. Суть розроблених рекомендацій полягає в наступному.

1. Пацієнтам неврологічного профілю, у яких клінічна картина нагадує нейроінфекцію доцільно проводити додаткове обстеження на ХЛ: клінічно (проведення анкетування, уточнення епідеміологічного анамнезу та виявлення поліморфізму уражень інших систем: опорно-рухової, шкіри, серцево-судинної), лабораторно (обстеження сироватки крові методом ІФА та підтвердження – БлотАналізом).

2. Для оцінки характеру та рівня ураження нервової системи пацієнтам з хронічною формою ХЛ, рекомендовано включати в діагностичну програму обстеження: дослідження крові на нейроспецифічні антитіла, проведення ЕЕГ, визначення когнітивних порушень методом викликаних когнітивних потенціалів Р300.

3. До складу лікувальних схем комплексної етіопатогенетичної терапії

хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи доцільно включати на першому етапі антибактеріальні препарати (метронідазол 100,0 мл (500 мг) в/венно 1р/добу) та препарати першої лінії – цефалоспорини третього покоління (цефоперазон з інгібітором В-лактамаз 1г в/венно 2 р/добу) протягом 21-28 діб. На фінальному етапі лікування ХЛ, з метою підвищення загальної резистентності організму, нормалізації та поновлення функцій нервової системи виправданим є застосування елементів патогенетичної терапії, основу якої складають імунокорегуючий (азоксимер бромід 6 мг в/м 1р/д – 10 днів) та ноотропні (цитоколін 500 мг в/м 1 р/д – 10 днів, фінібут 250 мг 2 рази на добу, пірацетам 1200 мг 1раз на добу протягом 1 місяця) препарати.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Руденко А.О. Системний кліщовий бореліоз: оптимізація діагностики і терапії нейроофтальмічних порушень / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, В.Ю Луценко // Український неврологічний журнал. – №2, 2014. – С.81-86. *(Дисертант узгодила ідею, провела огляд літератури, підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів, підготовка роботи до друку).*

2. Луценко В.Ю. Застосування препарату поліоксидонію в комплексній терапії Лайм-бореліозу / В.Ю. Луценко, А.О Руденко // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії – випуск №44 (том 2). – 2015. – С. 231-238. *(Дисертантом проаналізовано літературні джерела за темою, проведено обстеження і лікування хворих, аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

3. Луценко В.Ю. Клінічні особливості хвороби Лайма (Локалізованої стадії) / В.Ю. Луценко, А.О. Руденко // «Проблеми військової охорони здоров'я»: Збірник наукових праць Української військово-медичної академії – випуск №45 (том 2). – 2016. – С. 134-141. *(Дисертант здійснила підбір пацієнтів, аналіз і статистичну обробку результатів, підготовлено статтю до друку).*

4. Клюс В.Ю, Діагностика уражень нервової системи у хворих на Лайм-бореліоз / В.Ю Клюс, А.О. Руденко, П.А. Дьяченко, Л.В. Муравська, Б.А. Пархомець, В.Р. Шагінян, В.І. Фільчаков // «Досягнення біології та медицини». – №1(29), 2017. – С. 68-71. *(Дисертант приймала участь у обстеженні і лікуванні хворих, обговоренні і узагальненні результатів дослідження, підготовлено статтю до друку).*

5. Задорожна В.І. Лайм-бореліоз – особливо небезпечна інфекція. Загрози та ризики / В.І. Задорожна, А.О. Руденко, В.Ю. Клюс // «Ветеринарна медицина». – № 103, 2017. – С. 30-32. *(Дисертантом проаналізовано*

літературні джерела за темою, проведено обстеження і лікування хворих, аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).

6. Клюс В.Ю. Поліорганні ураження при хворобі Лайма / В.Ю Клюс // «Актуальна Інфектологія». – №5 (том 5), 2017. – С. 78-81.

7. Руденко А.О. Симптомокоплекс уражень систем на пізніх стадіях Лайм-бореліозу / А.О. Руденко, В.Ю. Клюс // «Профілактична медицина». – № 1-2 (28), 2017. – С. 81-85. (*Дисертантом проаналізовано літературні джерела за темою, проведена оцінка системних уражень, підготовлено статтю до друку).*

8. Шагінян В.Р. Досвід визначення інтертекального синтезу антитіл у пацієнтів з ураженням центральної нервової системи / В.Р. Шагінян, І.В. Фільчаков., В.І. Матяш., А.О. Руденко, П.А. Дьяченко, Ю.В. Парфенюк, В.Ю. Клюс, О.Л. Панасюк, Л.В. Березіна // «Інфекційні хвороби». – № 3 (89), 2017. – С. 24-31. (*Дисертант приймала участь у обстеженні і лікуванні хворих, обговоренні та узагальненні результатів дослідження).*

9. Лайм-бореліоз: нейроофтальмічні порушення / А.О Руденко, Л.В. Муравська, В.Ю. Луценко // Матеріали ІІІ Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 14-16 жовтня 2014 року. м. Київ. – 2014. – С. 188.

10. Основні клінічні прояви нервової системи у хворих з Лайм-бореліозом / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, В.Ю. Луценко // Матеріали IV Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 15-17 квітня 2015року м. Київ. – 2015. – С. 129.

11. Вивчення клінічних особливостей перебігу Лайм-бореліозу у хворих із персистенцією та реактивацією герпесвірусів при застосуванні препарату поліоксидонію / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, В.Ю. Луценко // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції та пленуму Асоціації інфекціоністів Сумщини «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти», 27-28 травня 2015 р., м. Суми. – 2015. – С. 100-103.

12. Діагностика і лікування гострих та хронічних форм Лайм-бореліозу на сучасному етапі / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, В.Ю. Луценко, П.А. Дьяченко, Б.А. Пархомець, Ж.П. Сидорова // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», 7-9 жовтня 2015 р., м. Тернопіль. – 2015. – С. 269-270.

13. Ураження центральної нервової системи у хворих на Лайм-бореліоз в сучасних умовах / В. Ю. Клюс, А.О. Руденко, Л. В. Муравська, П.А. Дьяченко, та ін.] // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості

клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», 24-25 листопада 2016 року м. Київ. – 2016. – С. 63-64.
14. Особливості показників КЕЕГ у хворих на Лайм-бореліоз / А.О. Руденко, В.Ю. Клюс, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко // Матеріали Науково-практичної конференції «Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист» присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМНУ»,12-13 жовтня 2016 р. м. Київ. – 2016. – С. 116-118.
15. Клінічний випадок діагностики Хвороби Лайма / В.Ю. Клюс, А.О. Руденко, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко та ін.] // Матеріали VI Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 25-27 квітня 2017 р. м. Київ. – 2017. – С.25.
16. Кліщовий бореліозу перспективи сьогодення / В.Ю. Клюс, А.О. Руденко // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 5-6 жовтня 2017р. м. Житомир. – 2017. – С. 79-80.
17. Застосування методу електороенцефалографії у пацієнтів з хронічною Хворобою Лайма / В.Ю. Клюс // Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної Академії Медичних Наук України. Журнал Національної Академії Медичних Наук України, 23 березня 2018р. м. Київ. – 2018. – С. 88-89.
18. Комплексна етіопатгенетична терапія у пацієнтів з ураженням нервової системи при Хворобі Лайма / А.О. Руденко, В.Ю. Клюс, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко, Б.А. Пархомець // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях», 12-13 квітня 2018 року м. Київ. – 2018. – С. 50-54.
19. Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії наук України». Методика діагностики ураження нервової системи при хворобі Лайма / А.О. Руденко, В.Ю. Клюс, П.А. Дяченко. – Випуск 43 з проблеми «Інфекційні хвороби». – С. 38. *(Особистий внесок дисертанта полягає у відборі пацієнтів, узагальненні отриманих результатів, підготовці до друку).*
20. Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії наук України». Застосування препарату поліоксидоній у комплексній терапії при Лайм-бореліозі / А.О. Руденко, В.Ю. Луценко, Л.В. Муравська, П.А. Дяченко. – Випуск 43 з проблеми «Інфекційні хвороби». – С. 39. *(Особистий внесок дисертанта полягає у відборі пацієнтів, узагальненні отриманих результатів, підготовці до друку).*

21. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров`я. Застосування препарату поліоксидоній у комплексній терапії при Лайм-бореліозі / А.О. Руденко, В.Ю. Луценко, Л.В. Муравська, П.А. Дяченко. – №170-2015. Випуск 2 Том 1 з проблеми «Інфекційні хвороби». *(Особистий внесок дисертанта полягає у відборі пацієнтів, узагальненні отриманих результатів, написанні інформаційного листа).*

АНОТАЦІЯ

Клюс В.Ю. **Клініко-інструментальні особливості хронічних форм хвороби Лайма з переважним ураженням нервової системи та вдосконалення їх тактики лікування** – *Рукопис*.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 «Інфекційні хвороби». – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ, 2018.

Робота присвячена вивченню клініко-інструментальних особливостей ураження нервової системи при хронічній формі хвороби Лайма з метою удосконалення їх діагностики та тактики лікування. У дослідження було залучено 112 чоловік. Верифікація діагнозу ХЛ серед пацієнтів основної групи проводилась методами ІФА та Блот-аналізу.

У ході дослідження виявлено та вивчено поліморфізм уражень нервової системи у пацієнтів з хронічною формою ХЛ, в структурі якого переважали ураження ЦНС та визначено частоту уражень інших органів та систем.

Проведено комплексне вивчення особливостей лабораторно-інструментальних показників: серологічні показники крові, ліквору, імунного статусу, МРТ головного та спинного мозку, біоелектричної активності головного мозку та когнітивних порушень, для діагностики яких вперше в Україні використано метод когнітивних викликаних потенціалів Р300 та доведено доцільність його застосування.

У ході проведеного дослідження вдосконалено комплексну етіопатогенетичну терапію для лікування хронічної ХЛ з переважним ураженням нервової системи і оцінено її ефективність. Отримані результати можуть бути використані в практичній медицині для діагностики та лікування хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи.

Ключові слова: *хвороба Лайма, хронічна форма, ураження нервової системи, етіопатогенетична терапія, комп'ютерна ЕЕГ, МРТ, когнітивні викликані потенціали.*

ANNOTATION

Klius V.Yu. Clinical and instrumental characteristics of chronic forms of Lyme disease with prevailing damage of the nervous system and improvement of their treatment tactics – *The manuscript***.**

The dissertation for obtaining the scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.13 – infectious diseases. – SI « The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, NAMS of Ukraine», Kyiv, 2018.

The dissertation is devoted to the research of clinical and instrumental characteristics of chronic forms of Lyme disease in order to improve diagnostics and treatment tactics. There are 112 people were involved in the study. The diagnosis of Lyme disease in the patients was verify by ELISA and Blot analysis.

During of the study, the polymorphism of the damage to the nervous system in patients with chronic form of Lyme disease was detected and researched. In the structure of polymorphism, the damage of the central nervous system was prevailed, also the frequency of damage of other organs and systems studied.

Complex study of the characteristics of laboratory-instrumental indicators had done: serological parameters of blood, liquor, immune status, MRI of the brain and spinal cord, bioelectric activity of the brain and cognitive disorders.

For the diagnosis of cognitive disorders, the method of cognitive induced P300 potentials has been used for the first time in Ukraine and the expediency of its application is showed.

During of the study, complex etiopathogenic therapy for the treatment of chronic Lyme disease with prevailing damage of the nervous system is improved and her effectiveness is showed.

In practical medicine for the diagnosis and treatment of chronic forms Lyme disease with prevailing damage of the nervous system, the results can be used.

Key words: *Lyme disease, chronic form, nervous system affection, etiopathogenetic therapy, computerized EEG, MRI, cognitive induced potentials.*

АННОТАЦИЯ

Клюс В.Ю. Клинико-инструментальные особенности хронических форм болезни Лайма с преимущественным поражением нервной системы и совершенствование тактики их лечения. – *Рукопись*.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.13 «Инфекционные болезни». – ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского НАМН Украины», г. Киев, 2018.

Работа посвящена изучению клинико-инструментальных особенностей поражения нервной системы при хронической форме болезни Лайма с целью усовершенствования диагностики и тактики лечения. Диссертационная

работа выполнена на базе отделения нейроинфекции ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л. В. Громашевского НАМН Украины». В проведенное исследование было включено 112 человек (основная группа), в которых или был заподозрен, или были признаки боррелиозного процесса, или был предварительно установлен диагноз «болезнь Лайма». Контрольная группа сформирована из 40 практически здоровых людей (мужчин - 10, женщин - 30). Обследование и лечение больных проводилось на клинической базе «ДУ ИЭИБ НАМН Украины» в Центре инфекционных поражений нервной системы г. Киев.

Верификация диагноза БЛ среди пациентов основной группы проводилась в ходе двухэтапного исследования крови / сыворотки методом ИФА (на первом этапе) и методом БлотАнализ (на втором этапе).

В ходе проведенного исследования выявлен и изучен полиморфизм поражений нервной системы человека на хронической стадии БЛ. Установлено, что среди пациентов основной группы преимущественно наблюдалось сочетание поражения центральной (ЦНС) и периферической (ПНС) нервной системы. В полиморфизме неврологической симптоматики преобладали признаки поражения ЦНС в форме энцефаломиелопатии – 39,3% (44 пациента), в 21,4% (24 пациента) заболевание синдромально напоминало диэнцефальный синдром, а в 6,3% (7 пациентов) – рассеянный энцефаломиелит.

Поражения периферической нервной системы было выявлено у 78,5% (88 пациентов) и были представлены в виде чувствительных, двигательных и смешанных нейропатий.

В ходе исследования был выявлен высокий процент пациентов (84,8%, 95 пациентов), у которых заболевание имело течение с признаками развития церебрастенического синдрома, клинические проявления которого фиксировались среди пациентов с поражениями ЦНС. В изолированной форме церебрастенический синдром был подтвержден лишь у двух (1,8%) пациентов.

В ходе проведенного исследования выявлено ряд случаев сочетания поражения нервной системы с поражениями опорно-двигательной – 33,9%, сердечно-сосудистой – 22,3% систем и кожи – 9,8%.

Проведение клинико-инструментальных исследований выявило изменения в показателях состояния иммунной системы, которые превышали аналогичные значения в контрольной группе в среднем на: иммунологический индекс – 0,68%; В-лимфоциты – 7,1%; фагоцитарное число – 5, уровень иммуноглобулина класса G – 2,9 г/л. Функциональное состояние клеточного иммунитета пациентов с БЛ оценивалось по показателям цитоплазматических нейроспецифичних белков: количество пациентов, у которых наблюдались повышенные значения ОБМ, НСЕ, ОЧМА, колебалось в пределах 65% - 96%.

Впервые в ходе исследования биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с хронической БЛ выявлено высокую частоту дезорганизации основного альфа-ритма (около 42,7%), что сопровождалось усилением бета активности с межполушарной асимметрией. Установлено, что патологический процесс при хронической БЛ может нести как очаговый, так и диффузный характер с привлечением глубинных структур мозга и коры.

Впервые в Украине для диагностики когнитивных нарушений у пациентов с хроническими формами БЛ с преимущественным поражением нервной системы применен метод когнитивных вызванных потенциалов Р300 и выявлен их индикатор – снижение активности коры головного мозга, что проявлялось снижением латентного периода Р300 на фоне увеличения амплитуды Р300.

Полученные результаты исследований позволили усовершенствовать комплексную этиопатогенетическую терапию лечения хронической БЛ с преимущественным поражением нервной системы и оценить ее эффективность. В основу лечебной схемы положено использование комплекса антибактериальных (цефалоспорины III поколения, протозойные препараты) и ноотропных препаратов, что обеспечило быстрый регресс клинико-лабораторных показателей. Полученные результаты могут быть использованы в практической медицине для диагностики и лечения хронических форм БЛ с преимущественным поражением нервной системы.

Ключевые слова: *болезнь Лайма, хроническая форма, поражение нервной системы, этиопатогенетическая терапия, компьютерная ЭЭГ, МРТ, когнитивные вызванные потенциалы Р300.*

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

абс. – абсолютний
АЗЛМА – антитіла до загального людського мозкового антигену
ЕКГ – електрокардіографія
ЗБМ – основний білок мієліну
ІФА – імуноферментний аналіз
КЕЕГ – комп'ютерна електроенцефалографія
МРТ – магнітно-резонансна томографія
НС – нервова система
НСЕ – нейроспецифічна енелаза
ПНС– периферична нервова система
у.о. – умовні одиниці
ХЛ – хвороба Лайма
ЦНС – центральна нервова система
Borrellia s.s – Borrelia burgdorferi sensu stricto
Ig – імуноглобулін
LQ – нижній квартиль

Me – медіана
UQ – верхній квартиль
p – достовірність