

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Клюс Вікторія Юріївна

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

ДИСЕРТАЦІЯ

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

14.01.13-інфекційні хвороби

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

Клюс В.Ю.

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор
Руденко Антоніна Олексіївна

Київ-2018

АНОТАЦІЯ

Клюс В.Ю. Клініко-інструментальні особливості хронічних форм хвороби Лайма з переважним ураженням нервової системи та вдосконалення їх тактики лікування. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.13 «Інфекційні хвороби» (222 – Медицина). – ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України», Київ, 2018.

Робота присвячена вивченню клініко-інструментальних особливостей ураження нервової системи при хронічних формах хвороби Лайма з метою удосконалення діагностики та тактики лікування. Дисертаційна робота виконана на базі відділення нейроінфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського НАМН України». У проведені дослідження було залучено 112 чоловік (основна група), в яких або було запідозрено, або були ознаки бореліозного процесу, або був попередньо встановлений діагноз «хвороба Лайма». Контрольну групу сформовано з 40 практично здорових людей (чоловіків – 10, жінок – 30). Обстеження та лікування хворих проводилось на клінічній базі «ДУ ІЕІХ НАМНУ» у Центрі інфекційних уражень нервової системи м. Київ.

До основної групи пацієнтів увійшли хворі віком від 20 до 77 років. Кількісний та якісний склад основної групи наступний: чоловіків – 24 особи або 21,4 % від загальної кількості пацієнтів; жінок – 88 особи або 78,6 %; кількість пацієнтів працездатного віку склала 103 особи або 91,9 %.

Пацієнти основної групи під час дослідження були розділені на дві групи: до групи I увійшли пацієнти, які у минулому перенесли гостру (еритемну) форму ХЛ і в подальшому звернулися зі скаргами неврологічного характеру (пацієнти з вторинно-хронічною формою ХЛ), у той час як до групи II включались пацієнти, що початково зверталися з приводу нейроінфекції (і у них не було еритемної форми), а в подальшому у них у ході серологічного дослідження було діагностовано ХЛ (пацієнти з первинно-хронічною формою ХЛ). В основу такого підходу було покладено клініко-патогенетичний принцип поділу

пацієнтів на окремі групи з урахуванням етапності захворювання, який вперше був запропонований та застосований Н.І. Рогозой (1952) для класифікації бруцельозу та А.П. Казанцевим (1985) у випадку класифікації токсоплазмозу.

Верифікація діагнозу ХЛ серед пацієнтів основної групи проводилась у ході двоетапного серологічного дослідження крові/сироватки. На першому етапі методом ІФА в крові визначались антитіла класу IgM і IgG до *Borrelia burgdorferi*. На другому етапі методом БлотАналізу (імуноблотом) визначалась наявність специфічних антитіл розділеними фракціями антигенів.

У ході двократного обстеження методом ІФА та БлотАналізу у всіх пацієнтів ХЛ з переважним ураженням нервової системи було зафіксовано перевищення допустимих референтних значень.

Під час проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів основної групи переважно спостерігалися ураження нервової системи у вигляді порушень центральної нервової системи (ЦНС), периферичної системи (ПНС) та у вигляді поєднання уражень ЦНС та ПНС. Подальший аналіз виявив ряд випадків поєднання уражень нервової системи з іншими системними ураженнями – суглобів, серця та шкіри, що клінічно підтверджує бореліозну етіологію основного захворювання.

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 системи (близько 83%). Подальше дослідження особливостей ураження ЦНС дозволило встановити кількісний розподіл проявів: у 39,3% (44 пацієнти) випадків захворювання мав місце перебіг з проявами енцефаломієлопатії; у 21,4% (24 пацієнти) випадків захворювання синдромально нагадувало диенцефальний синдром, а в 6,3% (7 пацієнтів) випадків – розсіяний енцефаломієліт.

Суб'єктивна симптоматика представлених порушень характеризувалась скаргами на погіршення пам'яті на поточні події і складність в концентрації уваги у групі I – 72,5% (50 осіб), у групі II – 76,7% (33 особи); на емоційну лабільність у групі I – 44,9% (31 особа), у групі II – 53,5% (23 особи); розлади сну у групі I – 76,8% (53 особи), у групі II – 76,7% (33 особи); хитання при ходьбі

у групі I – 37,7% (26 осіб), у групі II – 48,8% (21 особа); та деякі розлади психіки у вигляді маніакально-депресивного стану та легких галюцинаторних розладів у групі I – 18,8% (13 осіб), у групі II – 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. Ураження периферичної нервової системи було виявлено у 88 пацієнтів (78,5%). Характерні клінічні прояви ураження периферичної нервової системи були представлені у вигляді чутливих, рухових та змішаних нейропатій. Усі пацієнти з ознаками ураження ПНС скаржилися на больові відчуття: в області шиї – 5 (4,5%) пацієнтів, верхніх кінцівок – 55 (49,1%) та попереку – 28 (25,0%); рідше – неврологічні прояви мали локалізацію в нижніх кінцівках – 74 пацієнта (66,1%).

Краніальна нейропатія мала місце у 3,6% (4 пацієнти), та супроводжувалась ураженнями у вигляді неврити лицьового та трійчастого нерву відповідно – 0,9% (1 пацієнт) та 2,7% (3 пацієнти); у 2,6% (3 пацієнти) мало місце ураження зорового нерву.

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 у 1 пацієнта.

У ході проведених обстежень був виявлений високий відсоток пацієнтів (84,8%, 95 пацієнтів), у яких захворювання мало перебіг з ознаками розвитку церебрастенічного синдрому. Клінічні прояви церебрастенічного синдрому фіксувались переважно серед пацієнтів, у яких хронічна ХЛ супроводжувалась ознаками ураження ЦНС. В ізольованій формі церебрастенічний синдром був підтверджений лише у 1,8% випадків (2 пацієнти).

Найбільш часто серед пацієнтів обох груп з ХЛ одночасно з ознаками ураження нервової системи фіксувались патологічні зміни з боку опорно-рухового апарату (33,9%, 38 випадків), серцево-судинної системи (22,3%, 25 випадків) та шкіри (9,8%, 11 випадків).

У ході статистичного аналізу особливостей уражень органів та систем у пацієнтів обох групах достовірних відмінностей в частоті суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження нервової, опорно-рухової, серцево-судинної системи та шкіри між групами I та II не виявлено ($p > 0,05$), що свідчить про однорідність патологічного процесу в обох групах пацієнтів.

Під час 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 виявило достовірних відмінностей серед показників I та II групи. У той же час були підтверджені наступні відмінності у порівнянні з контрольною групою: зниження імунологічного індексу, підвищення В-лімфоцитів та фагоцитарного числа та підвищення рівня імуноглобулінів класу G, що, скоріш за все, є проявом довготривалої персистенції збудника захворювання в організмі людини.

Виявлене під час дослідження підвищення рівнів ААТ до білка S100, НСЕ, ЗБМ і ЗЛМА вказує на ушкодження нейронів, астроцитів і олігодендроцитів у хворих з хронічною ХЛ, що свідчить про залучення до патологічного процесу нервової та імунної систем.

Для з'ясування характеру та тяжкості уражень нервової системи у пацієнтів з хронічними формами ХЛ проводились дослідження спино-мозкової рідини, у ході якого виявлена відносно низька чутливість цього методу. Титри антитіл до Ab-Vog. у лікворі, які перевищували референтні значення, було виявлено лише у 8,3% (4 випадки) пацієнтів.

Виявлені особливості не дозволяють провести у повній мірі оцінку уражень нервової системи при хронічній ХЛ. Тому в подальших дослідженнях було запропоновано підхід, що передбачає застосування комплексу інструментальних методів дослідження нервової системи з використанням магнітно-резонансної томографії ГМ, комп'ютерної ЕЕГ та викликаних когнітивних потенціалів ГМ.

У ході проведеного дослідження вперше в Україні було застосовано метод когнітивних викликаних потенціалів Р300 для діагностики когнітивних

порушень у пацієнтів з хронічними формами ХЛ з переважним ураженням нервової системи, що дозволило встановити чутливий індикатор когнітивних порушень (збільшення латентного періоду та зниження амплітуди P300) та пов'язати його з порушеннями механізмів оперативної пам'яті і направленої уваги обстеженого.

Результатом проведеного дослідження стало вдосконалення комплексної етіопатогенетичної терапії. 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. 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 (фінібут, пірацетам) препаратами.

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

Список публікацій здобувача:

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. Ключ В.Ю. Діагностика уражень нервової системи у хворих на Лайм-бореліоз / В.Ю. Ключ, 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. Ключ // «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. Ключ В.Ю. Поліорганні ураження при хворобі Лайма / В.Ю. Ключ // «Актуальна Інфектологія». – №5 (том 5), 2017. – С. 78-81.
7. Руденко А.О. Симптомокомплекс уражень систем на пізніх стадіях Лайм-бореліозу / А.О. Руденко, В.Ю. Ключ // «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. Ключ, 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 III Міжнародного медичного конгресу

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 14-16 жовтня 2014 р.: тези доп. – Київ, 2014. – С. 188. *Здобувач провів підготовку та систематизацію даних, розробив структуру матеріалу та висновки.*

10. Основні клінічні прояви нервової системи у хворих з Лайм-бореліозом / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, В.Ю. Луценко // Матеріали IV Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 15-17 квітня 2015р.: тези доп. – Київ, 2015. – С. 129. *Здобувачем систематизовано клінічний матеріал, підготовлено текст тез.*
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 // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, 27-28 травня 2015 р.: наук.-практ. конф. та пленум Асоціації інфекціоністів Сумщини: тези доп. – Суми, 2015. – С. 100-103. *Здобувач провів підготовку та систематизацію даних, розробив структуру матеріалу та висновки.*
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 // Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці, 7-9 жовтня 2015 р.: Матеріали IX з'їзду інфекціоністів України: тези доп. – Тернопіль, 2015. – С. 269-270. *Здобувачем систематизовано результати лікування хворих, підготовлено матеріали до друку, сформульовані висновки.*
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 // Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах, 24-25 листопада 2016 р.: наук.-практ. конф. з міжнар. уч.: тези доп. – Київ, 2016. – С. 63-64.

Здобувачем систематизовано клінічний матеріал, підготовлено текст тез.

14. Особливості показників КЕЕГ у хворих на Лайм-бореліоз / А.О. Руденко, В.Ю. Клюс, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко // 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 імені Л.В. Громашевського НАМН України», 12-13 жовтня 2016 р.: наук.-практ. конф. з міжнар. уч. : тези доп. – Київ, 2016. – С. 116-118. *Здобувач підготував матеріал до друку, сформулював висновки.*
15. Клінічний випадок діагностики Хвороби Лайма / В.Ю. Клюс, А.О. Руденко, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 25-27 квітня 2017 р.: тези доп. – Київ, 2017. – С.25. *Здобувач провів підготовку та систематизацію даних, розробив структуру матеріалу та висновки.*
16. Кліщовий бореліозу перспективи сьогодення / В.Ю. Клюс, А.О. Руденко // Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах, 5-6 жовтня 2017р.: наук.-практ. конф. та пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»: тези доп. – Житомир, 2017. – С. 79-80. *Здобувачем систематизовано результати лікування хворих, підготовлено матеріали до друку, сформульовані висновки.*
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.: тези доп. – Київ, 2018. – С. 88-89. *Здобувач провів підготовку та систематизацію даних, розробив структуру матеріалу та висновки.*
18. Комплексна етіопатогенетична терапія у пацієнтів з ураженням нервової системи при Хворобі Лайма / А.О. Руденко, В.Ю. Клюс, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко, Б.А. Пархоμεць // Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях, 12-13 квітня 2018 р.: наук.-практ. конф. з міжнар. уч.: тези доп. – Київ, 2018. – С. 50-54. *Здобувач підготував матеріал до друку, сформулював висновки.*

19. Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії наук України». Методика діагностики ураження нервової системи при хворобі Лайма / А.О. Руденко, В.Ю. Ключ, 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.*

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. Qualifying scientific research is on rights for a manuscript.

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

The work is devoted to the study of clinical and instrumental features of the lesion of the nervous system in the chronic forms of Lyme disease in order to improve the diagnosis and treatment tactics.

The dissertation was done on behalf of the department of neuroinfection SI «The L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases, NAMS of Ukraine». There were 112 people (main group) who were involved in the study. They had marks of borreliosis process, or it was suspected, or diagnosed «Lyme disease» preliminary set. The control group was formed from 40 practically healthy people (men - 10, women - 30). The examination and treatment of patients was performed in the clinical base of «SI IEID NAMSU» in the Center for Infectious damages of the Nervous System, Kyiv. The main group of patients consisted of people between 20 to 77 years old. The quantitative and qualitative composition of the main group is as follows: men – 24 people or 21,4 % in the general amount of patients; women – 88 people or 78,6%; the amount of patients of able-bodied age was 103 people or 91,9 %.

During research patients from the main group separated into two groups. Group I included patients who in the past had an acute erythematous form of Lyme disease and later on they voiced neurological complaints (patients with a secondary chronic form of Lyme disease). At that time, group II included patients initially with neuroinfection (and they did not have erythematous form), and after, during the serological study, they were diagnosed with Lyme disease (patients with primary chronic form of Lyme disease). The basis of our approach was formed from the clinico-pathogenetic principle of separation of patients for grouping with consideration of the stage of the disease, which was first proposed and applied by N.I. Rogoza (1952) for the classification of brucellosis and A.P. Kazantsev (1985) in the case of classification of toxoplasmosis.

The diagnosis of Lyme disease in the patients was verified by two-stage serological examination of blood / serum. In the first stage, IgM and IgG antibodies of *Borrelia burdorferi* were determined to be in the blood by the ELISA method. In the second stage, the presence of specific antibodies with separated fractions of antigens was determined by the method of BlotAnaliz (immunoblot).

In the course of the double examination by method ELISA and BlotAnalysis was fixed, all patients with Lyme disease with prevailing damage of the nervous system also had an excess of reference values.

During the study, it was fixed: among the patients of the main group, damages of the nervous system in the form of disorders of the central nervous system (CNS),

peripheral system (PNS) and in the form of a combination of CNS and PNS were principally registered. Further analysis detected a number of cases of a combination of damage of the nervous system with other systemic damages - joints, heart and skin; it was proved clinically, which confirms the borellious etiology of the underlying disease.

The result of the analysis of subjective and objective characteristics of damage of the nervous system in case of chronic Lyme disease was the detection of polymorphism of neurological symptomatology: in it, symptoms of damage of the central system (about 83%) dominated. Further research characteristics of the central nervous system determined quantitative distribution of manifestations: in 39,3% (44 patients) of the disease, the course of manifestations of encephalomyelopathy was observed; in 21,4% (24 patients) the disease syndromally reminded diencephalic syndrome and in 6,3% (7 patients) cases – disseminated encephalomyelitis.

The subjective symptomatology of the presented changes was characterized by complaints about: memory impairment for current events and difficulty concentrating in group I – 72,5% (50 people), in group II – 76,7% (33 people); emotional lability in group I – 44,9% (31 people), in group II – 53,5% (23 people); sleep disturbance in group I – 76,8% (53 people), in group II – 76,7% (33 people); unsteady gait in group I – 37,7% (26 people), in group II – 48,8% (21 people); and some mental disorders in the form of manic-depressive state as well as light hallucinatory disorders in group I – 18,8% (13 people), in group II – 32,6% (14 people).

Damages of the peripheral nervous system were fixed in 78,5% (88 patients). Characteristic clinical manifestations of damages of the PNS were presented as sensory, locomotor and mixed neuropathy. All patients who had symptoms of damages of the PNS complained of pain in: the neck – 4,5% (5) patients, upper limbs - 55 49,1% (55) patients, and lower back – 25,0% (28) patients; 66,1% (74) patients had neurological manifestations in the lower limbs.

The cranial neuropathy was detected in 3,6% (4 patients) and was accompanied by damages in the form of neuritis of the facial and the trifacial nerves 0,9% (1 patient) and 2,7% (3 patients), respectively; in 2,6% (3 patients) of cases there was a damage of the optic nerve.

The complaints about the reduction of muscle strength and volume of locomotor activity in the affected limb were greater in the subjective symptoms of damages of the

PNS; at the same time, objective symptoms of locomotor disorders were detected in the form of muscular atrophy in 1 patient.

In the course of the surveys, a high percentage of patients was detected (84,8%, 95 patients), in which the disease had symptoms of evolution cerebrospinal syndrome, was detected. Clinical manifestations of cerebrospinal syndrome fixed mainly, among patients in whom chronic Lyme disease was accompanied by symptoms of damages of the central nervous system. In isolated form, cerebrospinal syndrome was confirmed only in 1,8% of cases (2 patients).

Oftentimes among patients in both groups together with the symptoms of damages of the nervous system were fixed pathological changes in the locomotor system (33,9%, 38 cases), cardiovascular system (22,3%, 25 cases) and skin (9,8%, 11 cases).

In the course of the statistical analysis of the characteristics of the damage of organs and systems among patients in both groups, the significant differences in the frequency of subjective and objective symptoms damage of the nervous, locomotor, and cardiovascular system and skin between groups I and II were not detected ($p > 0,05$). This is evidence of the homogeneity of the pathological process in both groups of patients.

During the analysis of the immunological parameters of blood, the indicators were detected for which more than 50% patients with Lyme disease had values exceeding the norm: immunoregulatory index – 53% patients, CD22 + – 61%÷44%, phagocyte number – 84%, IgG – 52% .

The Immunological studies of the blood of patients with chronic Lyme disease did not detect significant differences among the indicators of groups I and II. At the same time, differences were confirmed in comparison with the control group: decrease of immunological index, increase of B-lymphocytes, phagocyte number and increase of immunoglobulins of class G. Probably, this is a manifestation of the long-term persistence of the pathogen in the human body.

The increase in the level of autoantibodies (AAB) to the S100 protein, neuro-specific enolase (NSE), myelin basic protein (MBP), overall human brain antigen (OHBA) detected during the study, indicates damage to neurons, astrocytes and

oligodendrocytes in patients with chronic Lyme disease, which shows the involvement of the nervous and immune systems in the pathological process.

For exploring the nature and the extent of damage of the nervous system in patients with chronic forms Lyme disease, study of spinal cord fluid was produced. During the research, the relatively low sensitivity of this method was detected. Titers antibodies to Ab-Bor. in the cerebrospinal fluid, which exceeded the reference values, were only detected in 8,3% (4 cases).

Detected characteristics do not allow classing damage of the nervous system at a chronic Lyme disease. Therefore, in the next research a method was proposed that includes a complex of instrumental methods for studying the nervous system using magnetic resonance imaging of the cerebrum, EEG and evoked cognitive potentials of the brain.

For the first time in Ukraine during the research, the method of cognitive evoked potentials P300 was applied for the diagnosis of cognitive impairment in patients with chronic forms of Lyme disease with prevailing damage of the nervous system. This allowed the identification of a sensitive indicator of cognitive impairment (increased latent period and decrease the amplitude P300) and to associate it with impairment of the mechanisms of operational memory and directed attention in patients.

Complex etiopathogenetic therapy was improved. The evaluation of the therapeutic efficacy of the improved treatment plan was done during the analysis of the dynamics of clinical manifestations, serum blood parameters, immune status, specific autoantibodies to the nervous system, and electrophysiological parameters.

At the beginning of the treatment process, expediently to use third-generation cephalosporins (cefoperazone with an inhibitor of B-lactamases) and metronidazole. To increase the general resistance of the organism, normalize and renew the functions of the nervous system, the treatment plan was complemented immunocorrective (azoximer bromide) and nootropic (cytokoline, phenibut, piracetam) preparations.

Key words: Lyme disease, chronic form, affections of nervous system, etiopathogenetic therapy, computerized EEG, MRI, cognitive evoked potentials.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	19
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	27
1.1. Дослідження хвороби Лайма. Історичний аспект.	27
1.2. Сучасні уявлення про епідеміологію, особливості патогенезу та клініку хвороби Лайма	28
1.3. Клінічні особливості ураження нервової системи при хворобі Лайма	33
1.3.1. Ураження центральної нервової системи в гострий період ХЛ.....	35
1.3.2. Ураження периферичної нервової системи в гострий період ХЛ.....	35
1.3.3. Ураження центральної нервової системи на хронічній стадії нейробореліозу	37
1.3.4. Ураження периферичної нервової системи на хронічній стадії нейробореліозу	40
1.4. Клініко-епідеміологічні та лабораторні методи діагностики при ХЛ.....	40
1.5. Сучасні підходи до лікування та профілактики хвороби Лайма.....	44
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	49
2.1. Загальна характеристика дослідження.....	49
2.2. Загальна характеристика обстежених хворих та досліджуваних груп.....	49
2.2.1. Загальна характеристика хворих з вторинно-хронічною формою ХЛ (І група)	52
2.2.2. Загальна характеристика пацієнтів з первинно-хронічною формою ХЛ (ІІ група)	55
2.3. Поліморфізм органних уражень на пізніх стадіях ХЛ	58
2.4. Клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження у пацієнтів з ХЛ.....	59
2.4.1. Специфічні лабораторні методи дослідження у пацієнтів з ХЛ	60
2.4.2. Імунологічне дослідження.....	62
2.4.3. Магнітно-резонансна томографія головного та спинного мозку.....	63
2.4.4. Комп'ютерне електроенцефалографічне обстеження	63

2.4.5. Дослідження когнітивних викликаних потенціалів головного мозку (Р300)	64
2.5. Статистичні методи обробки результатів дослідження	65
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ЛАЙМА	66
3.1. Поліморфізм неврологічної симптоматики у пацієнтів з ХЛ.....	66
3.2. Особливості ураження центральної нервової системи	67
3.3. Особливості ураження периферичної нервової системи	70
3.4. Клінічні особливості розвитку церебрастенічного синдрому у пацієнтів на ХЛ.....	75
3.5. Резюме	78
РОЗДІЛ 4. ПОЛІМОРФІЗМ СИСТЕМНИХ УРАЖЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ХЛ..	80
4.1. Особливості ураження опорно-рухової системи у пацієнтів на пізніх стадія ХЛ з переважним ураженням нервової системи.....	80
4.2. Ураження серцево-судинної системи у пацієнтів з хронічною ХЛ з переважним ураженням нервової системи	84
4.3. Особливості уражень шкіри у пацієнтів з ХЛ на пізніх стадіях	86
4.3.1. Хронічна кільцеподібна еритема	86
4.3.2. Доброякісна лімфоцитоза шкіри.....	88
4.3.3. Хронічний атрофічний акродерматит (ХААД).....	88
4.4. Резюме	89
РОЗДІЛ 5. СПЕЦІАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХЛ	91
5.1. Дослідження імунологічних показників крові у пацієнтів з хронічною ХЛ.	91
5.2. Характеристика показників лабораторного дослідження ліквору у пацієнтів з ХЛ.....	99
5.3 Електрофізіологічні дослідження стану нервової системи у пацієнтів з ХЛ.....	101
5.3.1. Магнітно-резонансне дослідження головного мозку пацієнтів з ХЛ.....	101

5.3.2. Дослідження біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з ХЛ.....	104
5.3.3. Дослідження сигналів викликаних когнітивних потенціалів Р300 у пацієнтів з ХЛ.....	109
5.4. Резюме	112
РОЗДІЛ 6. КОМПЛЕКСНА ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ У ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ХВОРОБІ ЛАЙМА.....	116
6.1. Схема етіотропної та патогенетичної терапії.....	116
6.2. Результати комплексної етіопатогенетичної терапії у пацієнтів з ураженням нервової системи при хронічній ХЛ.....	118
6.2.1. Динаміка клінічних (суб'єктивних та об'єктивних) показників у пацієнтів з ХЛ під час та після проведення комплексної етіопатогенетичної терапії	119
6.2.2. Динаміка серологічних показників крові у пацієнтів з ХЛ під час та після лікування	123
6.2.3. Динаміка показників імуногенезу у пацієнтів з хронічною ХЛ під час та після проведеного комплексного лікування.....	127
6.2.4. Динаміка показників нейроспецифічних аутоантитіл у пацієнтів з хронічною ХЛ після проведеного комплексного лікування.....	130
6.3. Динаміка показників інструментальних методів дослідження у пацієнтів з хронічною ХЛ	133
6.3.1. Динаміка показників ЕЕГ у пацієнтів з хронічною ХЛ	133
6.4. Резюме	142
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	144
ВИСНОВКИ.....	154
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	156
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	157
ДОДАТКИ.....	169

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ААТ – аутоантитіла

абс. – абсолютний

АТ – антитіла

Ба – бактерії

ВНС – вегетативна нервова система

ВП – викликані потенціали

ГЕБ – гематоенцефалічний бар'єр

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕКГ – електрокардіографія

АЗЛМА – антитіла до загального людського мозкового антигену

ХЛ – хвороба Лайма

ІФА – імуноферментний аналіз

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НС – нервова система

НСЕ – нейроспецифічна енолаза

ЗБМ – основний білок мієліну

КЕЕГ – комп'ютерна електроенцефалографія

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПНС – периферична нервова система

РЕМ – розсіяний енцефаломієліт

РБТЛ з ФГА – реакція бласттрансформації лейкоцитів з фітогемаглютиніном

СМР – спинномозкова рідина

у.о. – умовні одиниці

ФІ – фагоцитарний індекс

ФЧ – фагоцитарне число

ЧМН – черепно-мозкові нерви

ЦК – імунні комплекси, що циркулюють

ЦНС – центральна нервова система

Ig – імуноглобулін

LQ – нижній кuartиль

Me – медіана

R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена

UQ – верхній кuartиль

σ – стандартне відхилення

p – достовірність

ВСТУП

Актуальність. Останнім часом у багатьох регіонах України, що є природними осередками та ареалами проживання іксодових кліщів, спостерігається зростання захворюваності на Лайм-бореліоз (хворобу Лайма) (Малий В.П., 2006; Васишин З.П., 2008; Семенишин О.Б., 2009; Зінчук О.А., 2010; Бацюра А.В., 2011; Небогаткін І.В., 2012; Шостакович-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; Малий В.П., 2006; Кратенко И.С., 2006; Wormser G., 2006; Nau R. et al., 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 випадок, у 2015р. – 782 випадки, за чотири місяці 2016р. кількість хворих на ХЛ склала 140 випадків (Зінчук О.А., 2010; Бацюра А.В., 2011; Небогаткін І.В., 2012; Шостакович-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 та ін.) (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., Подолук 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; Евстафьев И.Л., 2002; Малий К.Д., 2009; Зінчук О.А., 2010; Бацюра А.В., 2011; Голубовська О.А., Подолук 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 особливостям епідеміології, виявленню механізмів хронізації, особливостей та ризиків несприятливого перебігу. У той же час залишаються недостатньо вивченими питання діагностики та регіональні клініко-патогенетичні особливості хронічних форм ХЛ, що впливає на вчасність та ефективність 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 (2017-2019 р.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 112 пацієнтів з хронічною ХЛ з переважним ураженням нервової системи проведено дослідження біоелектричної активності головного мозку, у ході якого виявлено високу частоту дезорганізації основного альфаритму (біля 42,7%), що супроводжувалось посиленням бета активності з міжпівкульовою 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 IgG та фагоцитарного числа, що свідчить про довготривалу персистенцію збудника *Varrelia s.s.* в організмі людини.

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

Уперше 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 P300. Виявлено чутливий індикатор таких когнітивних порушень, який проявляється зниженням коркової активності мозку у вигляді зменшення латентного періоду P300 в середньому на 3÷4 % та збільшенням амплітуди P300

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 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 нормалізацію основних видів неврологічних порушень: рефлексорних (на 63%), чутливих (36%) та атактичних (мозочкових) на 57%. 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 двоетапну серологічну діагностику (в

якості скринінгового тесту – ІФА та підтвердженням – БлотАналізом).

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 (цефалперазон 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 (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 й 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 2014р., м. Чернігів); науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби у ХХІ сторіччі: нові досягнення в епідеміології, діагностиці, лікуванні, профілактиці» в рамках V Міжнародного медичного форуму (16 жовтня 2014р., м. Київ); Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (5-17 квітня 2015р. м. Київ); Всеукраїнській науково-практичній конференції та пленумі Асоціації інфекціоністів Сумщини «Інфекційні хвороби в практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти» (27-28 травня 2015р., м. Суми); ІХ з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (7-9 жовтня 2015р., 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 2015р., м. Київ); науково-практичній конференції «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (7-8 квітня 2016 р., м. Київ); Конгресі з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна» (31 березня-1 квітня 2016р., 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 2016р., 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 2016р., м. Київ); VI Міжнародному медичному конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (25-27 квітня 2017р., м. Київ); Всеукраїнській науково-практичній конференції і пленумі ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (5-6 жовтня 2017р., м. Житомир); Науково-практичній конференції молодих вчених, присвяченій 25-річчю Національної Академії Медичних Наук України (23 березня 2018р., 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 друкованій праці, з них 8 статей у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до Переліку ДАК 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.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Дослідження хвороби Лайма. Історичний аспект.

Історія дослідження хвороби Лайма, як окремої нозологічної форми, триває вже біля сорока років. Першу згадку про цю хворобу датують 1977р., коли було опубліковано роботу А. Steere, де було наведено результати дослідження запальної артропатії серед дітей в м. Лайм (штат Коннектикут, США), яку автор пов'язав з укусом іксодових кліщів [1]. Пізніше нова хвороба отримала назву хвороби Лайма (ХЛ) (Lyme desiasse) за назвою міста, де були проведені її перші дослідження [2, 3, 4, 5, 6].

Зазначимо, що окремі клінічні форми ХЛ були описані в медичній науковій літературі ще раніше. Так, наприклад, результати дослідження кільцеподібної мігруючої еритеми, яка зараз розглядається як «золотий маркер» первинного шкіряного прояву хвороби Лайма, були опубліковані в 1910р. Арвідом Афцеліусом (Afzelius A.) в його роботі під назвою «Хронічна мігруюча еритема» («Eritema chronica migrans») [7, 8]. Безумовною заслугою цього автора було те, що він вперше пов'язав виникнення мігруючої еритеми з укусом іксодового кліща [8].

Подальші дослідження були присвячені встановленню природи еритем та визначенню причинно-наслідкового зв'язку між появою у хворих еритеми та факту укусу кліща. Частина дослідників [9, 10, 11] вважали, що однією з форм кліщового енцефаліту є захворювання, які супроводжувались появою кільцеподібної еритеми після укусу кліща. При цьому вказувалось, що еритеми мали кільцеподібну форму, поступово ексцентрично збільшувались в діаметрі, займаючи значні ділянки шкіри. Альтернативну позицію займали науковці [12], які вважали, що шкіряні прояви хвороби Лайма мають алергічну природу та обумовлені гіпералергічною реакцією.

Значний внесок у вирішення питання природи кліщового бореліозу зробив С.Н. Давиденков. Він описав ряд клінічних випадків «атипової форми кліщового енцефаліту» [13]. Аналогічна клінічна картина «змазаної» та «еритемної» форми кліщового енцефаліту згадувалась дещо пізніше в роботах [14, 15, 16].

Лише дослідження проведені в 60-х роках минулого століття К.Г. Уманським (1962р.) та Б.П. Боржеком (1965р.) довели відсутність вірусу кліщового енцефаліту в кліщовій еритемі, що дозволило їм віднести кліщові еритеми до захворювань не енцефалітної етіології [14, 17].

Крапка в вирішенні питання етіології хвороби Лайма була поставлена в 1982р., коли W. Burgdorferi при дослідженні вмісту кишківника дорослих кліщів *Ixodes dammini* в Шолтер-Айлендс штат Нью-Йорк (США) виділив збудника захворювання, яким виявився новий вид спірохет – спірохета *I.dammini* [18, 19]. Подальше вивчення, проведення ряду мікробіологічних, імунологічних, клінічних тестів, з виділенням спірохет від хворих, тварин-господарів та інших видів іксодових кліщів як в США, так і в Європі, дозволили встановити етіологічну єдність кліщового бореліозу та хронічної мігруючої еритеми. З результатами цих досліджень можна познайомитися в роботах [20, 21, 22, 23, 24, 25]. Відома зараз назва *Borrelia burgdorferi* збудника хвороби Лайма вперше була використана в роботі Jonson R., 1984 [26].

Таке «тривале» дослідження *Borrelia burgdorferi*, вірогідно, можна пояснити існуванням протягом певного часу в науковому середовищі помилкового погляду, відповідно до якого збудника кліщового бореліозу екологічно та географічно пов'язували з аргасовими кліщами, відкидаючи можливість зв'язку збудника хвороби Лайма з іксодовим кліщем. Навіть після виправлення цієї помилки, знадобилось багато зусиль, щоб довести серйозну приховану небезпеку цієї хвороби, актуальність та необхідність її подальшого дослідження [26, 27, 28, 29, 30, 31].

1.2. Сучасні уявлення про епідеміологію, особливості патогенезу та клініку хвороби Лайма

Про перші випадки захворювання людей на хворобу Лайма в Україні стало відомо тільки в 1994 р., а офіційна реєстрація захворювання ведеться лише з 2000р. На даний час випадки цього захворювання реєструються в усіх регіонах нашої країни [34, 35]. За даними ВООЗ середня багатолітня захворюваність на

ХЛ в Україні за період 2000-2009рр. складала $0,7 \pm 0,2$ випадків на 100 тис. населення [32, 33, 36, 37, 38].

У роботі [38] наводяться статистичні дані про кількість випадків ХЛ в Україні: в період 2012-2014р.р. було зареєстровано 5264 випадків захворювання на ХЛ, при цьому в м. Києві тільки у 2014р. було зареєстровано 441 випадок, з них 228 випадків, коли зараження відбулося в самому місті. В наступному 2015р. у м. Києві кількість випадків захворювання на ХЛ склала 782. За даними санітарно-епідеміологічної служби України в 2015р. на ХЛ захворіли 3413 осіб. За чотири місяці 2016р. захворюваність на ХЛ склала 140 випадків, порівняно з аналогічним періодом 2015р. приріст захворюваності склав 24% [38, 40].

Аналіз захворюваності на ХЛ в різних країнах світу показує, що в більшості випадків природні вогнища хвороби Лайма з'являються в місцях з лісовим ландшафтом помірного кліматичного поясу, при цьому часто можна виділити чіткі зооареали для певних видів іксодових кліщів (ІК). На території України циркуляції 5 генотипів ІК – *B.burgdorferi sensu stricto*, *B.afzelii*, *B.garinii*, *B.Valaisiana*, A14S. [34, 35, 40]. При цьому одна й та ж особина кліща може містити два та більше збудника ХЛ, що створює передумови для розвитку мікст-інфекції. Річна динаміка захворювання на ХЛ характеризується вираженою сезонністю (травень-вересень) [33, 34, 35].

На сьогоднішній день досліджено та достовірно встановлено 4 головних шляхи передачі збудника ХЛ: трансмісивний, контактний (контамінація випорожненнями або частинками тіла кліща), аліментарний (сире козине, рідше коров'яче молоко), трансплацентарний [35, 40].

Життєвий цикл більшості видів іксодових кліщів зазвичай триває 2 роки [34]. Личинки кліщів частіше паразитують на дрібних гризунах, німфи і статевозрілі особини – на багатьох хребетних, в основному на лісових тваринах, при цьому значна епідеміологічна роль в розповсюдженні ІК належить собакам [34, 35].

До групи ризику захворювання на ХЛ входить доросле працездатне населення у віці 30-60 років, при цьому відсоток жінок, що хворіють, – найвищий, 10 % від загальної кількості хворих становлять діти [35].

Сімейство Spirochaetaceae, рід *Borrelia*, включає значне число збудників захворювань людини і тварин [40]. В даний час виділено понад 20 геномних груп, що відносяться до комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*, які нерівномірно розподілені по земній кулі [41, 42, 43]. У Євразії [36] виявлені групи *B. Burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. garinii* (тип NT29), *B. afzelii*, *B. valaisiana* (група VS116), *B. lusitaniae* (група PotiB2), *B. japonica*, *B. tanukii* і *B. turdae*, а в Америці [36, 44] – групи *Borrelia burgdorferi s. s.*, *B. andersonii* (група DN127), 21038, CA55 і 25015.

Результати досліджень і клінічних спостережень [38, 45 46, 47, 48] дозволяють стверджувати, що від виду борелій може залежати характер клінічних форм ХЛ. Так, в роботах [46, 47, 48] обґрунтовується зв'язок між *B. garinii* і неврологічними проявами між *B. burgdorferi s. s.* і Лайм-артритом, між *B. afzelii* і хронічним атрофічним дерматитом.

Спірохета *Borrelia burgdorferi* за формою нагадує звиту спіраль, що складається з осьової нитки, навколо якої розташована цитоплазма, її довжина від 11 мкм до 25 мкм і ширина $0,18\div 0,25$ мкм; проте розміри можуть дещо варіюватися [34, 41, 42]. У морфологічному відношенні ці спірохети більш схожі з трепонемами [41]. Вони мають групи поверхневих антигенів Osp A, Osp B і Osp C, які й визначають відмінність окремих штамів [47, 48].

Життєздатність культивованих бактерій *B. burgdorferi* може сягати декілька років при температурі ($70\div 90$) °C [34, 35]. Бактерії швидко гинуть під дією УФ опромінення і кип'ятіння, чутливі до дезінфектантів та не існують поза організмом хазяїна [39].

В організмі людини борелії можуть зберігатися до 10 років [45]. Антигенна гетерогенність цих бактерій, здатність змінювати антигенну структуру, гальмування комплемент залежного фагоцитозу, трансформація борелій в L форму та можливість утворення цист у ході інфекційного процесу, вірогідно, є

тими чинниками, що забезпечують довготривалу персистенцію збудника та ухилення від імунної відповіді і переходу в хронічну форму [49].

Патогенез ХЛ недостатньо вивчений. Відомо, що після присмокування кліща та попадання борелій в шкіру людини, розвивається патологічний процес, обумовлюючи взаємодію з різноманітними факторами специфічної та неспецифічної резистентності макроорганізму [46, 49].

Існує три стадії розвитку ХЛ:

Стадія локальної інфекції (еритематозна, первинне накопичення збудника) [34, 49]. Борелії в центрі еритеми знаходяться під активною дією факторів запалення, внаслідок чого знижується рухливість та загальна кількість бактерій в місці місцевого запалення та формування просвітлення в центрі еритеми. Мігруюча еритема, яка може і не мати кільцеподібну форму, являється достовірним клінічним маркером бореліозу.

За рахунок захисної запальної реакції макроорганізму борелії можуть елімінувати, а саме захворювання на цьому етапі – завершитися [42, 44].

Але в багатьох випадках клітинні та гуморальні фактори неспецифічної резистентності макроорганізму не здатні справитися з бактерією, особливо зі стійкими штамми, що призводить до прогресування захворювання та переходу хвороби до наступної стадії дисемінації [47, 49].

Стадія дисемінації. Від місця потрапляння із током лімфи і крові збудник потрапляє у внутрішні органи, суглоби, лімфатичні вузли, а потім, навіть, в мозкові оболонки [47]. Судинні реакції в місці запалення створюють сприятливі умови для проникнення борелій в кровоносне русло або їх рух через ендотеліальні клітини шляхом прямої пенетрації в просвіт судини [47, 49].

Механізм подальшого загального запалення полягає у взаємодії борелій з факторами гуморального (антитіла і система комплемента) та клітинного (активовані Т-лімфоцити) складових імуногенезу [35, 49]. В період від 3 до 6 тижнів синтезуються специфічні імуноглобуліни IgM внаслідок активації В-лімфоцитів [49]. При цьому специфічні антитіла IgG в крові підвищуються поступово на протязі місяців та років [49]. Утворення комплексу антиген-

антитіло з подальшою його елімінацією є кінцевим етапом функціонування клітинної та гуморальної ланок імунної системи [47, 49].

Пізня стадія (стадія персистуюча, аутоімунна, стадія органних уражень). На пізній стадії інфекційного процесу спостерігається підвищення індексу стимуляції лімфоцитів крові, їх проліферація та збільшення окремих клонів клітин (Т-супресори, Т-хелпери, сенсibiliзовані до більшості білків борелій) [47, 49, 50, 51]. Збільшення імуноглобулінів IgM та IgG до борелій відмічається за рахунок наростання числа функціональної активності В-лімфоцитів [49]. Це підтверджує можливість перехресної реакції імунної системи з антигенами мікробної клітини та макроорганізму, внаслідок чого формується (утворюється) аутоімунний механізм патологічних змін в органах та довготривала персистенція збудника в тканинах та міжклітинних просторах [35, 49, 52]. Цей механізм відіграє важливу роль в патогенезі ХЛ при прогресуванні захворювання [47].

Хронічна стадія супроводжується неоднорідними клінічними проявами, має рецидивуючий характер з чергуваннями загострення та безсимптомного перебігу захворювання, або має перебіг із поступовим прогресуванням [35].

Локалізована стадія ранньої інфекції в більшості випадків триває до 3 місяців та супроводжується нормальною або дещо підвищеною температурою тіла 37,5-38 °С (2-7 днів), інколи – може виникати остуда. Характеристики можливих уражень організму під час локалізованої стадії ХЛ наведені в таблиці 1.1. [47, 49].

Дисемінована стадія ранньої інфекції розвивається через 1÷3 місяців після початку хвороби і характеризується переважним ураженням нервової, серцево-судинної систем, шкіри та суглобів [49]. Інколи спостерігається субфебрилітет. Характеристики уражень організму на цій стадії хвороби Лайма приведені в додатку А.

Пізня стадія ХЛ характеризується хронічним безперервним або рецидивуючим перебігом із переважанням патології суглобів, шкіри, нервової системи [47, 49, 53, 54, 55]. Тривалість цієї стадії може складати від декількох місяців до декількох років. Часто реєструється при безритемній формі

захворювання. Основні характеристики системних та органних уражень на пізній стадії ХЛ наведені у додатку Б.

Таблиця 1.1

Ураження організму під час локалізованої стадії ранньої інфекції хвороби

Лайма

Скарги загального характеру	Наявність МЕ та ураження шкіри	Ураження		
		нервової системи	серцево-судинної системи	інші
Швидка втомлюваність, загальне нездужання, помірний головний біль, запаморочення, нудота, порушення сну, підвищена дратівливість.	У 60-90% випадків МЕ починається з невеликої плями або папули розміром 0,5-1 см, що збільшується на 0,5 см/добу і може сягати 15-20 см у діаметрі. Форма: овальна чи кругла. Краї МЕ – чіткі, яскраві, інколи підняті над рівнем здорової шкіри. Можливий помірний свербіж та локальний дискомфорт. Атиповий вид: рівномірний червоний колір з ціанотичним відтінком без просвітлення в центрі, відсутність росту по периферії, зі значним потовщенням по периферії шкіри.	Ознаки менінгізму або менінгіту, в місці укусу кліща розвиток невритів шкірних гілок нервів.	Кардіалгія, серцебиття, артеріальна гіпертензія.	Безжовтянична форма гепатиту, локальний больовий синдром в місці укусу кліща.

1.3. Клінічні особливості ураження нервової системи при хворобі Лайма

На сучасному етапі для кліщового бореліозу, що характеризується переважним ураженням нервової системи, використовують термін «нейробореліоз» [35]. У хворих на ХЛ частота та тяжкість уражень нервової системи різняться в залежності від їх місця проживання та знаходиться в межах

від 11% до 40%. Цей показник в країнах центральної та північної Америки складає близько 11% [35, 36, 37, 56, 57], в країнах Євросоюзу – 29-33% [36, 37, 58], в Азії – 16%. За даними, що наведені в роботах [35, 57] захворюваність на нейробореліоз у 2÷4 рази вища, ніж на кліщовий енцефаліт.

В Україні на сьогоднішній день статистика захворюваності на нейробореліоз не ведеться. Проте, отримати уявлення про рівень захворюваності на нейробореліоз можна опосередковано. Наприклад, у роботі [57] автори вказують, що в одному із ендемічних регіонів нашої країни (Західний регіон) у близько 16% пацієнтів неврологічних стаціонарів виявлено позитивні титри бореліозних антитіл. Імовірно, цей факт може розглядатись, у першому наближенні, як оцінка рівня захворюваності на нейробореліоз серед населення нашої країни [57].

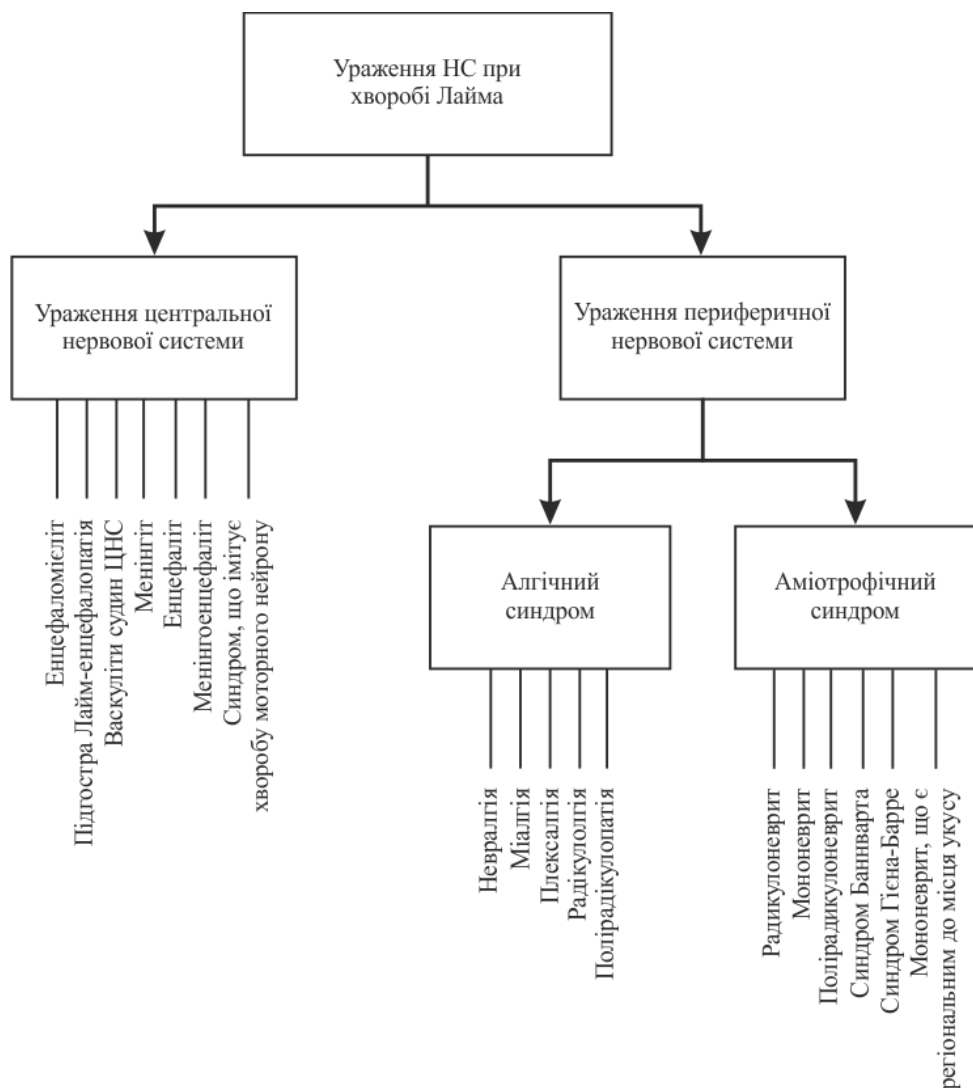


Рис.1.1. Ураження НС при хворобі Лайма

Ураження нервової системи при ХЛ під час гострого та хронічного періодів захворювання, доцільно розділити та класифікувати відповідно до локалізації основного вогнища ураження: на центральні та периферичні ураження нервової системи (рисунок 1.1). Подальший аналіз уражень нервової системи при ХЛ буде проведено з урахуванням особливостей перебігу захворювання у гострий та хронічний період.

1.3.1. Ураження центральної нервової системи в гострий період ХЛ

Аналіз статистичних даних захворюваності на ХЛ з переважним ураженням центральної нервової системи показує, що протягом гострого періоду хвороби її основними формами є менінгіт та менінгоенцефаліт [35].

Дослідження клінічної картини у таких пацієнтів дозволило встановити ряд домінуючих ознак, що є характерними для менінгіальної клінічної картини захворювання – головний біль різної інтенсивності, нудота, блювання, світлобоязнь, підвищення чутливості до світлових та звукових подразників, відчуття болю при русі очними яблуками [35].

Крім менінгіту близько 30 % випадків захворювання на ХЛ в гострому періоді можуть супроводжуватися порушеннями сну, сплутаністю свідомості, підвищеною збудливістю, які спостерігаються на фоні вогнищевої неврологічної симптоматики, що дозволяє розглядати ці прояви як ознаки енцефалітного процесу. Підтвердженням цього є результати ряду робіт [58, 59, 60, 61, 62], в яких автори вказують на наявність відхилень біоелектричної активності у вигляді переважання гострих хвиль, що реєструвались при проведенні електроенцефалографічного дослідження.

1.3.2. Ураження периферичної нервової системи в гострий період ХЛ

Багаторічні дослідження хвороби Лайма на різних стадіях її перебігу вказують на те, що під час гострого періоду захворювання в більшості випадків спостерігаються неврологічні прояви ураження периферичної частини нервової системи [58, 61, 63, 64, 65, 66]. Переважно весь спектр уражень периферичної

нервової системи під час гострого періоду захворювання можна описати двома синдромами – алгічним та аміотрофічним [64, 65].

Алгічний синдром в більшості випадків проявляється невралгією, міалгією, плексалгією, полірадикулопатією [58, 61, 63].

Аміотрофічний синдром супроводжується сегментарним радікулоневритом, ізольованим невритом лицьового нерву, регіональним до місця укусу мононевритом, парезом кінцівок, радікулоалгією, плексалгією, моно- та поліневритами, корінцевими чутливими розладами в усіх відділах хребта [58, 61].

Результати численних досліджень [58, 59, 60, 67, 68, 69] показують, що ураження черепної іннервації серед хворих з неврологічними відхиленнями спостерігається частіше від інших (50÷90% від загальної кількості випадків). У більшості випадків патогенної дії борелій піддаються III-VII, рідше – IX-XII пари черепних нервів. Ряд дослідників [58, 59, 60, 68, 69, 70, 71, 72] вказують на високий відсоток (30%) невритів лицьового нерву, які пов'язують з ураженням VII пари черепних нервів. Парезу мимічних м'язів часто передувало оніміння та поколювання у відповідній частині обличчя [58, 59]. У багатьох пацієнтів були скарги на біль в області вуха або нижньої щелепи [60, 68, 69, 70]. Слід відзначити, що ураження мускулатури не досягали повного паралічу, та, як правило, відновлювалися протягом наступних 2-3 тижнів [71]. Встановленню етіологічного агента ізольованого лицьового невриту присвячено ряд наукових робіт [69, 70, 71, 72, 73]. Так, D. Hyden [71] досліджуючи етіопатогенез ізольованого лицьового невриту у 147 хворих, встановив, що в 11% випадків причиною захворювання стала *B.burgdorferi*. Застосування антибактеріальної терапії серед цих хворих забезпечило стійкий регрес неврологічної симптоматики, що в свою чергу свідчить на користь бактеріальної природи захворювання [58, 59, 60].

Серед хворих з встановленим діагнозом «нейробореліоз» відсоток ураження лицьового нерву значно вищий. За даними [72] серед пацієнтів з нейробореліозом ураження лицьового нерву мали 30%, у 16 % патологічний

процес мав двобічний характер. Про аналогічні результати повідомляли і інші дослідники [74, 75, 76].

Слід зазначити, що аміотрофічний синдром в ряді випадків може проявлятися окремим симптомокомплексом – лімфоцитарним менінгополірадикулоневритом Банварта, класичний прояв якого був описаний Банвартом [77]. Після відкриття збудника хвороби Лайма з'явилися ряд повідомлень в науковій літературі, в яких доводилось, що синдром Банварта є одним із проявів спірохетозу [68, 70, 78, 79, 80]. У цих дослідженнях у більшості хворих вдалося встановити зв'язок між неврологічною симптоматикою цього синдрому та укусом кліща. Неврологічні порушення, як правило, виникали після зникнення еритеми та проявлялися больовим синдромом, обумовленим ураженням корінців спинальних нервів, частіше шийно-грудного відділу хребта [68, 70]. При цьому менінгіальні симптоми проявлялись слабо або були відсутні взагалі [78]. Помірний лімфоцитарний плеоцитоз з підвищеними вмістом білка характеризував зміни в лікворі цих пацієнтів [68, 70, 78].

У роботі [81] проведено аналіз ряду випадків захворювання на бореліозний менінгорадикуліт, що супроводжувався ознаками лімфоцитарного менінгіту та корінцевими ураженнями черепних нервів, особливо лицьового. Останнім часом в науковій медичній періодиці з'являються повідомлення про клінічні прояви нейробореліозу у вигляді синдрому Гієна-Барре (Guillain-Barre) [82, 83, 84]. В той же час, вірогідно, це питання до кінця не вирішене та потребує подальших досліджень.

1.3.3. Ураження центральної нервової системи на хронічній стадії нейробореліозу

Протягом хронічного періоду захворювання ураження центральної та периферичної нервової системи характеризуються майже однаковою частотою появи [78, 79].

Ураження центральної нервової системи проявляються у вигляді енцефалопатії, енцефаліту, енцефаломієліту, цереброваскулярного нейробореліозу [78, 83, 84].

Енцефалопатія, що виникає на хронічній стадії нейробореліозу, характеризується синдромом пірамідної недостатності або розсіяною органічною симптоматикою, супроводжується мозочковими порушеннями, астеничним синдромом, пароксизмальними порушеннями свідомості та інтелектуально-мнестичними розладами і може перебігати зі змінами психіки у вигляді депресії, роздратованості, параної [78, 83]. Відзначимо, що вказані прояви порушення поведінки, як правило мають місце при відсутності об'єктивних неврологічних відхилень чи змін на МРТ головного мозку [68, 70, 78].

У 60% випадків діагностуються ознаки астено-вегетативного синдрому з вагоінсулярними, симпатикоадреналовими кризами [84].

Результати спостережень [85, 86] за хворими з хронічним нейробореліозом показують наявність у 89% випадків клінічних проявів енцефаліту (депресивний синдром, погіршення пам'яті та розлади сну), що розвивались з інтервалом від 1 місяця до 10 та більше років після початку захворювання. У 70% таких пацієнтів визначався синдром полінейропатії з корінцевими болями, 74% – вказували скарги на підвищену втомлюваність, 48% – на головний біль тривалого характеру, 15% – на погіршення слуху.

При хронічному *енцефаліті*, *енцефаломієліті* спостерігаються зорові порушення, слабкість в кінцівках та порушення чутливості (сенсомоторні порушення), ангіопатія очного дна, дизартрія, дисфагія, екстрапірамідні порушення, епілептиформні напади, афазія, геміпарез [34, 87, 88, 89, 90].

Зорові порушення при енцефаліті та енцефаломієліті можуть проявлятися у вигляді невриту зорового нерву (ретробульбарного невриту) та супроводжуються демієлінізуючим запаленням одного або двох зорових нервів [87, 88, 89]. За літературними даними, ураження черепних нервів фіксується у

50-90% хворих, у вигляді невриту зорового нерву при ХЛ у близько 2 % хворих [34, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93].

У багатьох випадках хронічний енцефаломієліт має подібну до розсіяного склерозу клінічну картину [90, 91, 92]. При цьому можуть спостерігатися парета тетрапарези, порушення чутливості, атаксія, розлади функцій тазових органів (затримка сечовипускання, імперативні позиви), ураження черепних нервів та тяжкі психічні розлади (депресія, маніакальний синдром, панічні атаки) [89, 90, 91, 92, 93].

У науковій медичній літературі є ряд повідомлень, в яких обговорюється теорія спірохетозної інфекції при розсіяному склерозі [94]. Відповідна клінічна перевірка цієї теорії показала, що рання антибіотикотерапія мала позитивний ефект у 70% хворих [94]. А в результаті застосування протиспірохетозної терапії препаратом срібла (сальварсан) в деяких випадках розсіяного склерозу вдавалося досягти тривалої ремісії захворювання через 7, 17 і навіть 35 років після його дебюту [95].

На хронічній стадії захворювання досить часто спостерігаються ураження ЦНС у вигляді церебрального васкуліту (*цереброваскулярний нейробореліоз*), що розвивається у пацієнтів через 3-7 місяців від початку захворювання [90, 91, 92]. Ця патологія проявляється помірними проявами менінгіального та прогресуючого психоорганічного (порушення пам'яті, зміна особистості) синдромів, періодичними ішемічними порушеннями в різних судинних асоційованих зонах, тромбоемболією магістральних судин з розвитком ішемічних інсультів або субарохноїдальних крововиливів [91, 92].

Заслужують окремої уваги дослідження присвячені встановленню можливого етіологічного фактору бореліозного характеру хвороби Альцгеймера, що представляє собою одну з форм пресинільної деменції. Так, у роботі [96] було встановлено наявність спірохет у сироватці та лікворі у 13 пацієнтів із 14 обстежених пацієнтів хворих на хворобу Альцгеймера.

В педіатричній практиці зустрічаються повідомлення про можливі ускладнення бореліозної інфекції, що проявляються в гальмуванні росту та статевого розвитку [97, 98, 99, 100].

1.3.4. Ураження периферичної нервової системи на хронічній стадії нейробореліозу

Ураження периферичної нервової системи на хронічній стадії нейробореліозу, як правило, перебігає у вигляді хронічної радікулонеуропатії, полінейропатії [58, 61, 63]. У пацієнтів з ускладненнями цього типу часто спостерігаються болі в шийному, грудному, люмбосакральному відділах, корінцеві болі, парестезії кінцівок, порушення чутливості за типом «рукавичок» та «шкарпеток» як симетричні, так і однобічні [63, 64, 65]. У зонах іннервації уражених нервів очікувано спостерігається атрофія м'язів [66]. Хворі на хронічну радікулонеуропатію часто скаржаться на корінцеві болі або дистальні парестезії в кінцівках, рідше – на болі в тулубі. Інколи ці прояви супроводжуються м'язовою слабкістю [65, 66, 67].

1.4. Клініко-епідеміологічні та лабораторні методи діагностики при ХЛ

У діагностиці ХЛ ефективним виявився підхід, що поєднує результати клініко-епідеміологічних та лабораторних методів [38, 40].

Клініко-епідеміологічний діагноз ґрунтується на вивченні епідеміологічного анамнезу (відвідування лісу, факт присмокування кліща) з урахуванням пори року (літо, початок осені), а також клінічної картини: поява мігруючої кільцеподібної еритеми [23, 24].

На сьогоднішній день визнано декілька основних патогномічних клінічних ознак ХЛ, до яких за даними ВООЗ належить і наявність у хворого мігруючої еритеми [13]. Цей факт дозволяє достовірно встановити діагноз гострої бореліозної інфекції та не потребує подальшого лабораторного підтвердження.

Про хронічний процес перебігу ХЛ з великою долею вірогідності свідчить наявність у пацієнта хронічного атрофічного акродерматиту [47, 48].

Аналіз динаміки, особливостей перебігу, клінічних симптомів та синдромів при ХЛ дозволяє сформулювати перелік додаткових критеріїв, за допомогою яких можна встановити попередній клінічний діагноз бореліозної інфекції. У роботі [101] запропоновано ряд таких кардинальних ознак:

Ураження шкіри:

- присмоктування кліща, особливо якщо це відбулося протягом останніх 10-14 діб;
- відвідування лісопаркової зони чи лісу;
- поява гіперемії шкіри через 5-10 діб в місці присмоктування кліща з можливою наявністю первинного афекту в центральній частині еритеми;
- поява еритеми округлої форми з кільцеподібними областями гіперемії, що межують зі світлими ділянками шкіри діаметром 3-5см;
- повільне збільшення розмірів еритеми або їх збереження протягом тривалого часу;
- наявність слабо виражених ознак запального процесу в області локалізації еритеми та синдрому інфекційної інтоксикації;
- поява симптомів поліорганних уражень за наявності еритеми або після її елімінації.

Ураження нервової системи:

- ознаки ураження нервової системи появляються через 7-15 діб від початку захворювання;
- головним симптомом на гострій та підгострій стадії ХЛ є наявність корінцевих болів, які стають інтенсивними вночі;
- поступовий розвиток симптоматики – больовий синдром перетікає в порушення чутливості, а потім настає парез;
- багатоголищевість основних неврологічних дефіцитів з акцентом на периферичну нервову систему;

- симптоми ураження нервової системи на гострій та підгострій стадії ХЛ обумовлені розвитком інфекційної інтоксикації: порушення сну, нудота, ознаки менінгізму, роздратованість, втомлюваність;
- ураження центральної нервової системи (менінгіт) розвивається як правило з ураженням периферичних нервів.

Ураження опорно-рухового апарату:

- розвиток симптомів на гострій стадії проявляється приблизно через тиждень або місяць від початку захворювання; при артритах раннього періоду – через 3-4 місяці; на пізньому періоді суглобовий синдром розвивається, як правило, через 4 і більше місяців;
- суглобовий синдром у вигляді моно- або олігоартриту розвивається майже у 50% випадків з ближнього прилеглого до місця укусу кліща;
- тривалість загострення складає від декількох діб до місяців з періодами ремісії від декількох днів до тижнів;
- епізодичні короткотривалі загострення на протязі тижнів більш типові для ураження опорно-рухового апарату при ХЛ, чим хронічний прогресуючий перебіг.

Кардіологічні прояви ХЛ:

- симптоми ураження серця, що розвилися вперше після присмокування кліща (біль в області серця, серцебиття, перебої в роботі серця, зміни на ЕКГ);
- гострий початок розвитку симптомів після інфікування;
- порушення провідності з АВ блокадою 1-3 ступеня, тремор передсердь, порушення внутрішньошлуночкової провідності;
- відносно коротка тривалість збереження симптомів від 3 днів до 6 тижнів.

Характерною особливістю ХЛ є постійна присутність ознак поліорганних уражень [102]. За відсутності таких уражень, що підтверджуються відповідними методами діагностики, бореліоз є малоімовірним діагнозом [103].

Специфічна лабораторна діагностика ХЛ здійснюється за допомогою методів прямого виявлення борелій (мікроскопічного, бактеріологічного,

полімеразної ланцюгової реакції), серологічних методів (ІФА, вестернблот, нРІФ), молекулярно-генетичних методів (ЛТТ) [13, 103, 104, 105, 106, 107, 108].

Мікроскопічним методом досліджують гемолімфу кліща, шкірний біоптат, ендокард, синовіальну оболонку суглоба та ліквор за допомогою сріблення борелій. За даними численних досліджень цей метод не забезпечує високої достовірності отриманих результатів [103, 106, 107].

Бактеріологічний метод ґрунтується на вирощуванні борелій на поживному середовищі BSKII (Barbour-Stoenner-Kelly). Чутливість цього методу у виявленні борелій при ХААД сягає майже 90%; при мігруючій еритемі – 60-80%, при дослідженні ліквору – лише 10% [103]. У роботі [104] запропоновано новий метод культивування спірохет із сироватки хворих на ХЛ з подальшим мікроскопічним дослідженням послідовності ланцюга ДНК гена *purG*. Чутливість методу складає 94%, а специфічність – 100% .

Метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) дозволяє виявити специфічні ділянки ДНК борелій у шкірному біоптаті, крові, сечі, цереброспинальній та суглобовій рідинах [105]. Низька чутливість цього методу (близько 30%) не дозволяє виявити інфікованість пацієнта в ранній період хвороби на 7-14 добу від моменту присмоктування кліща. В той же час метод ПЛР характеризується високою специфічністю, що обумовлює високу ефективність його застосування під час загострення інфекційного процесу [105].

Серологічний метод діагностики при ХЛ забезпечує високу достовірність отриманих результатів лише у випадку проведення комбінації з декількох тестів. В роботах [103, 106, 107] обґрунтовується доцільність комбінації ІФА (нРІФ) та Westernblot. Аналогічні рекомендації можна зустріти в рекомендаціях Німецького товариства гігієни та мікробіології, Центра контролю над захворюваннями (США), а також у рекомендаціях Європейського товариства інфекціоністів[106]. Ці рекомендації обґрунтовують наступний алгоритм дослідження:

- скринінг на наявність специфічних *IgM, IgG* до борелій методом нРІФ або ІФА.

- виключення хибно позитивних результатів 1 етапу шляхом виявлення специфічних IgM та IgG до певних білків методом вестернблоту (*Western-blot*), або виявлення ДНК борелій методом ПЦР.

Метод вестернблот дозволяє провести якісний аналіз *in vitro* наявності антитіл людини класів IgM та IgG до борелій у сироватці крові та виявити взаємодію специфічних антитіл розділеними фракціями антигенів [108]. Результати проведення цього тесту представлені у вигляді «штрих-коду» з декількома смугами (бендами) [107, 108]. Кожний бенд відповідає антитілу до різних компонентів бактерії, одночасна наявність декількох бендів вказує на присутність інфекції, що обумовлена *Borrelia burgdorferi* [108].

До переваг цього методу можна віднести можливість виявлення специфічних антитіл до певних антигенів збудника, що дозволяє встановити роль окремих антигенів у формуванні імунної відповіді на певній стадії інфекційного процесу [107, 108]. Аналіз показує низьку інформативність методу вестернблоту на ранніх стадіях захворювання. Цей метод діагностики доцільно застосовувати для диференціювання гострої інфекції від раніше перенесеної та оцінки ефективності проведеного лікування [108].

1.5. Сучасні підходи до лікування та профілактики хвороби Лайма

Медикаментозне лікування ХЛ має бути комплексним і включати адекватні етіотропні і патогенетичні засоби. [109, 110, 111, 112]

Результати досліджень [111, 112, 113, 114, 115, 116] доводять необхідність застосування вчасної антибактеріальної терапії на ранній стадії захворювання, що суттєво зменшує ризики розвитку вторинної еритеми, неврологічних та кардіологічних порушень, ураження суглобів і судин, а відтак – обумовлює в подальшому сприятливий перебіг ХЛ.

Єдиний підхід до антибактеріальної терапії ХЛ на сьогодні відсутній [109, 110]. Незважаючи на досить широкий спектр антибіотиків різних фармакологічних груп, до яких виявляється чутливість борелій, результати лікування не дозволяють сформулювати остаточних рекомендацій щодо кращого

вибору, як конкретного етіотропного засобу, так і схеми його застосування [110, 111, 112].

У роботі [111] наведено результати дослідження з визначення чутливості борелій до антибіотиків різних фармакологічних груп *in vitro*, у ході якого встановлено, що практично всі штами є абсолютно стійкими до гентаміцину, амікацину, сульфаніламідних препаратів, триметоприму і котримоксазолу. Автори дослідження вказують на відносно високі мінімально інгібуючі концентрації (МІК) для пеніциліну, тетрацикліну, доксицикліну і значно менші МІК – для антибіотиків групи макролідів та цефалоспоринів. Так, для цефтриаксону, кларитроміцину та диритромицину МІК становить 0,5 – 1,0 мкг/мл, у той час як для амоксициліну і доксицикліну вона в 2 – 4 рази вище [110, 112].

У ході етіотропного лікування ХЛ відповідно до рекомендацій IDSA (Infectious Diseases Society of America) [110], ILADS (The International Lyme and Associated Diseases Society) [108] та вітчизняних/РФ (Російська Федерація) дослідників [113, 116] використовують антибіотики чотирьох фармакологічних груп: тетрацикліни, пеніциліни, цефалоспорини третього покоління та макроліди.

На першій стадії ХЛ (додаток В) при ураженні шкіри за даними рекомендацій IDSA, ILADS та вітчизняних/РФ дослідників призначається препарат з групи тетрациклінів – доксициклін, у рекомендованій дозі 200 мг на добу протягом – 14-21 днів (IDSA), – 10-21 днів (ILADS), 10-14 днів (вітчизняні/РФ рекомендації). Серед групи пеніцилінів рекомендується застосування амоксицилін; у групі цефалоспоринів – цефтриаксон та цефураксім; серед групи макролідів – азітроміцин та кларитроміцин дози та період застосування наведені у додатку В.

У випадках уражень нервової системи (гострий менінгіт, неврит шкірних гілок нервів) відповідно до рекомендацій ILADS доцільним буде застосування цефтриаксону 2 г внутрішньовенно протягом 14 днів та доксициклін 0,2 г 1 раз в день перорально.

На стадії дисемінації захворювання середнього ступеню тяжкості і наявності у пацієнтів доброякісної лімфоцитозу з ознаками ураження центральної та периферичної нервової системи, серцево-судинної системи, серця, суглобів тощо, а також при безеритемних формах відповідно до рекомендацій IDSA, ILADS та вітчизняних/РФ дослідників етіотропну терапію слід формувати з використанням препаратів групи пеніцилінів, цефалоспоринів та тетрациклінів. Рекомендовані дози та терміни наведено у додатку Г.

У випадках хронічного атрофічного акродерматиту (ХААД) позитивну динаміку лікувального процесу вдається отримати при застосуванні препаратів з групи тетрациклінів. Відповідно до рекомендацій IDSA, ILADS та вітчизняних/РФ дослідників доцільним буде застосування доксицикліну та бензилпеніциліну. З групи цефалоспоринів слід надавати перевагу таким препаратам як цефтриаксон, цефуроксим, а з групи макролідів – азитроміцин та кларитроміцин. Метронідазол як антибактеріальний препарат рекомендовано тільки ILADS в дозі 400-1200 мг в день протягом 10 днів. Рекомендовані дози та терміни лікування наведені у додатку Д.

До складу етіотропної терапії при ураженнях ЦНС та ПНС на хронічній стадії ХЛ доцільно включати бензилпеніцилін, з групи тетрацикліна, а з групи цефалоспоринів – цефтриаксон. Відповідно до рекомендацій IDSA з цієї групи препаратів пропонується застосування цефтриаксону та цефураксиму протягом 14-28 діб. З групи пеніцилінів рекомендується використання пеніциліну G в дозах 18-24млн./бр./на добу в/в 21-28 днів. В рекомендаціях ILADS пропонується доповнювати лікувальні схеми антибактеріальним препаратом метронідазол в дозі 400-1200 мг в день протягом 10 днів (дози та терміни лікування наведено у додатку Д).

У випадках ураження опорно-рухової системи (доброякісний рецидивуючий артрит, хронічний прогресуючий артрит) IDSA пропонує застосування лікувальної терапії, в основі якої лежить застосування протягом 28 днів доксицикліну, амоксициліну, цефтриаксону, цефураксиму та азитроміцину

у дозі 0,5г/1р. У рекомендаціях ILADS додатково пропонується застосовувати метронідазол (دوزи та терміни лікування наведено у додатку Д).

За наявності уражень серцево-судинної системи у вітчизняних/РФ рекомендаціях пропонується застосування препаратів групи пеніцилінів – бензинпеніцилін, а з групи цефалоспоринів – цефтриаксон (دوزи та терміни лікування наведено у додатку Д).

Методи екстреної профілактики ХЛ до тепер розроблені не до кінця [108, 110, 111, 112]. Екстрена антибіотикопрофілактика ХЛ представляє собою лікування інфекції в інкубаційному періоді, коли кількість борелій ще відносно мала, що дозволяє обмежитись препаратами в дозах та курсами значно меншими ніж у випадках розвинених клінічних проявів [109, 110, 112]. Висока ефективність такої терапії досягається у випадках точного встановлення інфікування кліща бореліями [110, 111]. Дослідження кліщів методами темнопольної мікроскопії та ПЛР дозволяє в переважній кількості випадків встановити їхню спонтанну інфікованість бореліями [106, 107, 110]. У випадках, коли дослідження кліща не проводилось, сам факт присмокування кліща є підставою для проведення антибіотикопрофілактики під наглядом лікаря. У роботах [108, 111, 112, 113, 116] для екстреної профілактики ХЛ пропонується застосування антибіотиків наступних груп: пеніцилінів, тетрациклінів, макролідів, що довели свою високу ефективність при лікуванні маніфестних форм захворювання. Серед препаратів тетрациклінової групи згідно з рекомендаціями IDSA, ILADS та рекомендацій наведених в [103], доцільно застосовувати доксициклін 100-200 мг/день, тривалість курсу 5-7 діб. Відповідно до рекомендацій IDSA достатнім є одноразовий прийом препарату в дозі 200мг. У групі цефалоспоринів для застосування в екстреній антибіотикопрофілактиці у вітчизняних та ILADS рекомендаціях перевагу надають цефтриаксону та цефіксиму. Цефтриаксон застосовують в/в або в/м у дозі 2г на день протягом 5-7 діб. У рекомендаціях ILADS пропонується приймати перорально цефіксим у дозі 400 мг на добу протягом 10-14 діб.

Серед групи пеніцилінів відповідно до рекомендацій ILADS та вітчизняних авторів доцільно застосовувати амоксицилін та комбінований

амоксицилін з клавулановою кислотою, тривалість курсу 5-14 діб, в дозах 500мг та 625 мг відповідно 3 рази на добу.

У вітчизняних рекомендаціях пропонується застосування препарату ретарпен, що відноситься до групи бензатин пеніциліну, призначати в/м 2,4 мл МО одноразово доповнюючи 3-х денний курс цефалоспоринів. Дози та терміни екстреної антибіотикопротекції хвороби Лайма наведено у таблиці 1.2.

Таблиця 1.2

Рекомендації з екстреної антибіотикопротекції хвороби Лайма

Препарат	Шлях введення	Дози	Тривалість курсу, доби
IDSA			
Доксициклін	пероральний	100мг/2р/д	одноразово
ILADS			
Доксициклін	пероральний	100мг/2р/д	7 діб
Цефтриаксон	в/в	2г/1р/д	7-10 діб
Цефіксим	пероральний	400 мг/1р/д	10-14 діб
Амоксицилін/клавунат	пероральний	625 мг/3р/д	10-14 діб
Вітчизняні рекомендації/РФ			
Ретарпен	в/м	2,4 млн МО	одноразово
Цефтриаксон	в/в, в/м	2г/1р/д	3 доби
Цефіксим	пероральний	400 мг/1р/д	5 діб
Амоксицилін	пероральний	500 мг/3р/д	5 діб
Амоксицилін/клавунат	пероральний	625мг/3р/д	5 діб
Доксициклін	пероральний	100мг/1р/д	5 діб
Цефураксім	пероральний	250мг/2р/д	5 діб

Таким чином, у ході аналізу результатів численних вітчизняних та закордонних досліджень виявлено ряд нерозв'язаних задач, пов'язаних з відсутністю єдиного підходу до організації лікувального процесу хронічних форм ХЛ, в тому числі і з переважним ураженням нервової системи. Тому дослідження клініко-інструментальних особливостей хронічних форм ХЛ в умовах сьогодення є актуальним і представляє науковий і практичний інтерес для сучасної інфектології.

Вивчення клініко-інструментальних особливостей хронічних форм ХЛ з переважним ураженням нервової системи та вдосконалення їх тактики лікування складають основний зміст даного дослідження.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна характеристика дослідження

Проведено проспективне дослідження на основі положень Хельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації і правил якісної медичної практики, добровільної участі, інформування пацієнтів про характер майбутнього дослідження.

Дослідження проведено на базі відділення нейроінфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» («ДУ ІЕІХНАМНУ»), також у співпраці з ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеско НАМН України», Шкірно-венеричний диспансер №5 Подільського району, м. Київ.

2.2. Загальна характеристика обстежених хворих та досліджуваних груп

У період з листопада 2014 року по вересень 2017 року до відділення нейроінфекції Центру інфекційних уражень нервової системи м. Київ. («ДУ ІЕІХНАМНУ»), було госпіталізовано 587 пацієнтів, у 553 пацієнтів фіксувалися прояви ураження нервової системи різної етіології. Відповідно до поставленої мети серед цих пацієнтів було виділено групу хворих (112 чоловік) 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». Ці пацієнти були включені в дослідження і в подальшому розглядались як основна група пацієнтів.

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

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 %.

Серед пацієнтів основної групи переважно спостерігалися ураження нервової системи у вигляді порушень центральної нервової системи (ЦНС), периферичної системи (ПНС) та у вигляді поєднання цих уражень ЦНС та ПНС. У таблиці 2.1 приведено частоту уражень ЦНС та ПНС в залежності від віку та статі пацієнтів.

Таблиця 2.1

Частота уражень нервової системи серед пацієнтів основної групи в залежності від віку пацієнта (n=112)

Вік.-ва група	Стать	Ураження ЦНС		Ураження ПНС		Ураження ЦНС+ПНС		Всього	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
20 – 35	ч	2	1,8	2	1,8	7	6,3	11	9,8
	ж	11	9,8	3	2,7	23	20,5	37	33,0
36 – 50	ч	1	0,9	0	0,0	5	4,5	6	5,4
	ж	6	5,4	8	7,1	10	8,9	24	21,4
51 – 60	ч	2	1,8	2	1,8	1	0,9	5	4,5
	ж	0	0,0	4	3,6	16	14,3	20	17,9
61 – 75	ч	0	0,0	0	0,0	2	1,8	2	1,8
	ж	2	1,8	0	0,0	4	3,6	6	5,4
>75	ч	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	ж	0	0,0	0	0,0	1	0,9	1	0,9
Всього		24	21,4	19	17,0	69	61,6	112	100,0

Аналіз наведених в таблиці 2.1 даних показує, що рівень захворюваності на ХЛІ з переважним ураження нервової системи спостерігається переважно серед жінок середнього та осіб пенсійного віку. Серед жінок переважали випадки поєднаного ураження нервової системи (ЦНС+ПНС). Вірогідно, таку ситуацію можна пояснити зміною способу життя та частоти перебування в ендемічних зонах (парки, сквери, галявини, ліс, робота на присадибних ділянках, тощо).

У зв'язку з відсутністю єдиної клініко-патогенетичної класифікації ХЛ, а також складнощами застосування в діагностичній практиці вже існуючих її варіантів, з метою систематизації пацієнтів нами був застосований підхід запропонований Н.І. Рогозой (1952) [98] для класифікації бруцельозу та А.П. Казанцевим (1985) [98] у випадку класифікації токсоплазмозу. В основу цього підходу покладено розділення пацієнтів за клініко-патогенетичним принципом на окремі групи з урахуванням етапності захворювання.

У нашому випадку виправдано було утворити дві групи пацієнтів. Пацієнти першої групи мали гостру стадію захворювання (еритемну стадію) та отримували етіологічне лікування, і в подальшому розглядалися як пацієнти з вторинно-хронічною формою. До пацієнтів другої групи були віднесені хворі, що не мали гострих проявів ХЛ та не отримували етіологічного лікування, а хронічна форма ХЛ була встановлена вперше в ході серологічного скринінга (первинно-хронічна форма) при обстеженні хворих у відділенні.

У ході формування груп пацієнтів з первинно-хронічною та вторинно-хронічною формами проведено опитування (анкетування), яке було доповнене питаннями з уніфікованої міжнародної анкети-опитувальника щодо наявності в анамнезі укусів кліща і перенесеного бореліозу (перелік анкетних запитань наведено у додатку Е).

До першої групи увійшло 69 пацієнтів (61,6%), 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.

Проведене анкетування підтвердило епідеміологічний анамнез обстежених пацієнтів, а саме факт їх укусу кліщем як в лісах, так і в паркових зонах м. Києва, а також міст чи сіл Київської, Чернігівської, Житомирської та Черкаської областей.

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 (імуноблотом) визначалась наявність специфічних антитіл розділеними фракціями антигенів.

З метою виключення інших етіологічних факторів усі пацієнти були комплексно обстежені методами серологічних та імунологічних реакцій на наступні інфекції: токсоплазмоз, СНІД, хламідіоз, сифіліс, бабезіоз, бартенеліоз, ешерихіоз та герпесвірусні інфекції.

2.2.1. Загальна характеристика хворих з вторинно-хронічною формою ХЛ (І група)

Перша група пацієнтів складалась із 69 хворих, які перенесли гостру стадію ХЛ у різні строки давності. Аналіз анамнезу цих пацієнтів та результатів їх анкетування дозволив встановити факт укусу кліща. Встановлено, що жінок кліщі кусали частіше, ніж чоловіків. При цьому переважали укуси в нижні кінцівки 36 (50 %); кількість укусів в області верхніх кінцівок і тулуба склала відповідно 19 (27%) та 16 (23%) випадків. Одна з пацієнок першої групи мала одночасно три укуси кліщів – в ліву руку, праву ногу та правий бік живота.

Інкубаційний період у пацієнтів першої групи (від моменту присмокування до появи перших симптомів) коливався в межах від 3 до 30 діб. При цьому майже у 45 % пацієнтів тривалість інкубаційного періоду склала від 8 до 14 діб, а середнє значення по групі – 12,2 доби.

У 48 хворих захворювання мало перебіг в еритемній формі, що склало 69,5% від загальної кількості пацієнтів. Переважно розміри еритеми коливались від 11см до 15см. Еритеми таких розмірів були зафіксовані у 22 пацієнтів (31,8%); майже однакова кількість хворих 12 (17,39%) та 14 (20,29%) мали еритеми, розміри яких заходились в діапазоні (16÷20)см та більше 20 см відповідно.

Серед пацієнтів групи І не було виявлено жодного випадку захворювання на ХЛ, що в гострому періоді мала перебіг в менінгіальній формі або супроводжувалась синдромом Банварта.

Аналіз анамнезу та анкетування пацієнтів дозволив встановити, що у 66 випадках (97,1%) початкова стадія захворювання супроводжувалась синдромом інфекційної інтоксикації, який тривав до 7 діб у 24 (34,8%) пацієнтів; до 10 діб – у 26 (37,7%) пацієнтів; понад 10 діб – у 19 (27,5%) пацієнтів.

У переважної більшості хворих (67 пацієнтів або 97,1%) гострий період супроводжувався гарячкою.

Більша частина пацієнтів групи I (48 пацієнтів або 69,5%) підтвердила факт грипоподібного синдрому під час гострої фази захворювання. Цей синдром проявлявся у вигляді слабкості та ломоти в тілі і тривав до 7 діб у 48 (69,6%) пацієнтів.

Майже всім пацієнтам (66 або 95,6%) першої групи на момент першого звернення за первинною медичною допомогою було призначено антибактеріальну терапію. 3 пацієнта за медичною допомогою звернулися до дермато-венеролога та отримували антигістамінну терапію. Серед пацієнтів, які отримували терапію, 43 (65,2%) хворих лікувалися в інфекційних стаціонарах м. Києва та області, а 23 (34,8%) – отримували лікування амбулаторно.

Для 38 (57,6%) пацієнтів групи I, що перебували на стаціонарному лікуванні, етіотропна терапія проводилась препаратами ряду цефалоспоринів третього покоління (цефтриаксон) по 1г внутрішньом'язово двічі на добу протягом 10 діб. У 3 випадках (4,5%) пацієнти припинили прийом препарату за індивідуальною непереносимістю та у 2 випадках (3,03%) – за власним бажанням.

Серед амбулаторних пацієнтів у 17 (25,7%) випадках було запропоновано лікування препаратами ряду тетрациклінів (доксидиклін) по 100 мг 2 рази на добу протягом 10-14 діб; 6 (9,0%) пацієнтів отримували макроліди (азітроміцин) по 500 мг 1 раз на добу протягом 6 діб.

Пацієнти, які пройшли лікування в умовах стаціонару, були виписані з покращенням стану.

Усі пацієнти групи I після завершення первинного лікування в період наступних 3,5 місяців до 2,8 років (в середньому 5-8 місяців) звертались за

медичною допомогою зі скаргами неврологічного характеру. При повторному обстеженні методом ІФА у цих пацієнтів було виявлено збільшення титрів імуноглобулінів IgM та IgG, а імуноблот показав наявність високо специфічних білків у всій панелі.

З метою встановлення можливого симптоматичного зв'язку між проявами уражень нервової системи обумовлених такими захворюваннями як полінейропатія, арахноенцефаліт, арахноїдит, РЕМ та ураженнями, що виникають на хронічній стадії ХЛ, було проведено порівняльний аналіз результатів обстежень пацієнтів групи I методом ІФА (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2

Розподіл титрів IgM та IgG серед пацієнтів I групи (метод ІФА)

Клінічні діагнози	Пацієнти		IgM (<0,8, Од/мл)		IgM (0,9÷1,1 Од/мл)		IgM (>1,1 Од/мл)		IgG (<0,8 Од/мл)		IgG (0,9÷1,1 Од/мл)		IgG (>1,1 Од/мл)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полінейропатія	23	33,3	2	2,9	3	4,3	18	26,1	0	0	0	0	23	33,3
Арахноенцефаліт	26	37,7	1	1,4	1	1,4	24	34,8	0	0	3	4,3	23	33,3
Арахноїдит	18	26,1	0	0	0	0	18	26,1	0	0	0	0	18	26,1
РЕМ	2	2,9	0	0	1	1,4	1	1,4	0	0	0	0	2	2,9

Дані таблиці 2.2 переконливо свідчать, що наявність у хворих групи I проявів полінейропатії, арахноенцефаліту та арахноїдиту супроводжується високими значеннями титрів IgM та IgG, що в свою чергу вказує на можливість наявності бореліозного процесу. У ході ретроспективного аналізу було встановлено, що серед пацієнтів групи I ураження нервової системи проявлялись у вигляді полінейропатії – у 23 осіб (33,3%), арахноенцефаліту – у 26 осіб (37,7%), арахноїдиту – у 18 осіб (26,1%) та РЕМ – у 2 (2,9%). Зауважимо, що серед пацієнтів з діагнозом «Полінейропатія» підвищені титри IgM та IgG (>1,1) мали 78% та 100% пацієнтів; з діагнозом «Арахноенцефаліт» мали 92% і 88%

пацієнтів; з діагнозом «Арахноїдит» – 100% пацієнтів; з діагнозом «РЕМ» – 50% і 100% пацієнтів.

Остаточна верифікація діагнозу відбувалась за результатами вестернблот аналізу (таблиця 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл титрів IgM та IgG серед пацієнтів групи I (метод вестернблот)

Клінічні діагнози	Пацієнти		IgM (3÷7 виявлених різновидів білків)		IgG (5÷15 виявлених різновидів білків)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полінейропатія	23	33,3	19	27,2	23	33,3
Арахноенцефаліт	26	37,7	24	34,8	26	37,7
Арахноїдит	18	26,1	18	26,1	17	24,6
РЕМ	2	2,9	2	2,9	2	2,9

Відповідно до даних таблиці 2.3 серед пацієнтів з діагнозом «Полінейропатія» підвищені титри IgM (3÷7 виявлених різновидів білків) та IgG (5÷15 виявлених різновидів білків) мали 82,6% та 100% пацієнтів; з діагнозом «Арахноенцефаліт» мали 92,3% та 100% пацієнтів; з діагнозом «Арахноїдит» – 100 % та 94,% пацієнтів; з діагнозом «РЕМ» – 100% пацієнтів.

Підвищення титрів IgM та IgG, що було виявлено методами ІФА і вестернблоту, дозволяють з високою долею вірогідності встановити симптоматичний зв'язок між проявами уражень нервової системи обумовлених такими захворюваннями як полінейропатія, арахноенцефаліт, арахноїдит та наявністю бореліозного процесу в організмі пацієнта.

2.2.2. Загальна характеристика пацієнтів з первинно-хронічною формою ХЛ (II група)

До складу другої групи увійшли 43 (або 38,4%) пацієнти, у яких не було гострої стадії захворювання, але поступово з'явилися пізні прояви ХЛ у вигляді поліорганних уражень в тому числі і нервової системи.

Вперше у цих хворих було запідозрено ХЛ в ході аналізу результатів анкетування, що було проведено серед 553 пацієнтів, що госпіталізувалися до відділення нейроінфекцій у період з 2014 по 2017р.р. У переважній кількості випадків результати анкетування підтвердили факт укусу кліща в минулому або проживання в ендемічних за кліщовим бореліозом районах, що дозволило попередньо відібрати кандидатів, з яких в подальшому було сформовано другу групу пацієнтів.

У ході ретроспективного аналізу було встановлено, що тривалість захворювання від появи перших симптомів і до моменту нашого обстеження коливалась від 4 місяців до 25 років, проте в більшій частині випадків цей термін в середньому склав близько $2\div 2,5$ років.

Остаточна верифікація діагнозу проводилась серологічно в ході дослідження біологічного матеріалу (кров та ліквор) з метою виявлення антитіл класу IgM та IgG до *Borrelia s.s.* методом ІФА та методом БлотАналізу до *Borrelia*.

З метою встановлення можливого симптоматичного зв'язку між проявами уражень нервової системи у вигляді полінейропатії, арахноенцефаліту, арахноїдиту, РЕМ та ураженнями, що виникають на хронічній стадії ХЛ, було проведено порівняльний аналіз результатів обстежень пацієнтів групи II методом ІФА (таблиця 2.4) аналогічно, як це було зроблено у випадку з пацієнтами групи I.

У ході ретроспективного аналізу було встановлено, що серед пацієнтів групи II найвищий відсоток припадає на діагноз «Арахноенцефаліт», що був діагностований – у 22 осіб (51,2%). Діагнози «Арахноїдит», «Полінейропатія» та РЕМ були встановлені: у 11 осіб (25,6%), 5 осіб (11,6%) та 5 осіб (11,6%) відповідно.

Серед пацієнтів з діагнозом «Полінейропатія» підвищені титри IgM та IgG ($>1,1$ Од/мл) мали 100% та 80% пацієнтів; з діагнозом «Арахноенцефаліт» мали 90,1% і 95,5% пацієнтів; з діагнозом «Арахноїдит» та «РЕМ» – 100% пацієнтів.

Остаточна верифікація діагнозу у пацієнтів, що увійшли до складу групи II, відбувалась за результатами вестернблот аналізу (таблиця 2.5) аналогічно, як це було зроблено серед пацієнтів групи I.

Таблиця 2.4

Розподіл титрів IgM та IgG серед пацієнтів групи II (метод ІФА)

Клінічні діагнози	Пацієнти		IgM (<0,8, Од/мл)		IgM (0,9÷1,1, Од/мл)		IgM (>1,1, Од/мл)		IgG (<0,8, Од/мл)		IgG (0,9÷1,1, Од/мл)		IgG (>1,1, Од/мл)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полінейропатія	5	11,6	0	0	0	0	5	11,7	0	0	1	2,3	4	9,3
Арахноенцефаліт	22	51,2	2	4,7	0	0	20	46,5	0	0	1	2,3	21	48,8
Арахноїдит	11	25,6	0	0	0	0	11	25,6	0	0	0	0	11	25,6
РЕМ	5	11,6	0	0	0	0	5	11,6	0	0	0	0	5	11,6

Таблиця 2.5

Розподіл титрів IgM та IgG серед пацієнтів групи II (метод вестернблот)

Клінічні діагнози	Пацієнти		IgM (3÷7 виявлених різновидів білків)		IgG (5÷15 виявлених різновидів білків)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полінейропатія	5	11,6	5	11,6	5	11,6
Арахноенцефаліт	22	51,2	19	44,2	21	48,8
Арахноїдит	11	25,6	10	23,3	11	25,6
РЕМ	5	11,6	5	11,6	5	11,6

Відповідно до даних таблиці 2.5 серед пацієнтів з діагнозом «Полінейропатія» наявність бендів IgM (3÷7 різновидів виявлених білків) та IgG (5÷15 різновидів виявлених білків) мали відповідно 100% та 100% пацієнтів; з діагнозом «Арахноенцефаліт» мали – 86,4% та 95,5% пацієнтів; з діагнозом «Арахноїдит» – 90,9% та 100% пацієнтів; з діагнозом «РЕМ» – 100% та 100% пацієнтів відповідно.

Підвищення титрів IgM та IgG, що було виявлено методами ІФА і вестернблоту, дозволяє з високою долею вірогідності встановити

симптоматичний зв'язок між проявами уражень нервової системи обумовлених такими захворюваннями як полінейропатія, арахноенцефаліт, арахноїдит, РЕМ та наявністю бореліозного процесу в організмі пацієнта.

2.3. Поліморфізм органних уражень на пізніх стадіях ХЛ

У ході клінічних обстежень пацієнтів основної групи було виявлено поліморфізм органних уражень, що супроводжують перебіг ХЛ. Аналіз клінічних проявів серед пацієнтів основної групи з ХЛ показує, що переважна частина уражень нервової системи (близько 83%) припадає на ураження центральної нервової системи.

У поліморфізмі неврологічної симптоматики переважали ознаки ураження ЦНС у формах, що синдромально нагадували: хронічний енцефаліт (27 осіб, 24%); арахноїдит (24 осіб, 21%); енцефаломієлопатію (17 осіб, 15,2%); РЕМ (11 осіб, 9,8%); хронічну підгостру енцефалопатію (9 осіб, 8%); цереброваскулярний нейробореліоз (5 осіб, 5%).

Ураження периферичної нервової системи спостерігалось у 78,5% (88 осіб) випадків, з них синдром полірадикулопатії спостерігався у 25 пацієнтів (22%); у 18 (16,1%) пацієнтів були ознаки хронічної радикулопатії; у 6 (5,4%) пацієнтів – неврити черепно мозкових нервів (ЧМН).

У ході клінічного обстеження у 27,7% (31 особа) із загальної кількості хворих були виявлені ознаки церебрастенічного синдрому у формі: маніакально-депресивного стану – 5 (4,5%) пацієнтів; галюцинаторного стану – 2 (1,8%) пацієнтів; іпохондричного стану – 24 (21,4%) пацієнтів.

Слід зазначити, що крім ознак ураження нервової системи були зафіксовані пізні та хронічні прояви уражень інших органів та систем. При цьому, найбільш часто зустрічались поєднання ураження нервової системи з опорно-руховою (33,9%), серцево-судинною (22,3%) системами та шкірою (9,8%), що свідчить про полісистемний характер інфекційного процесу бореліозної етіології.

Спектр основних системних уражень серед хворих на ХЛ, які проходили обстеження та лікування у відділенні нейроінфекції, наведено у таблиці 2.6.

У таблиці 2.6 наведено результати порівняння відносних частот уражень серед пацієнтів групи I та II, критичне значення критерію становить $\varphi_{кр} = 1,64$ ($p \leq 0,05$). Як видно з даних таблиці 2.6, 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.

Таблиця 2.6

Частота системних уражень у хворих на ХЛ

Клінічні синдроми	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього абс.	$\varphi_{емп}$	p
	абс.	%	абс.	%			
Ураження ЦНС	55	79,7	38	88,4	93	1,7429	p<0,05
Ураження ПНС	62	89,9	26	60,4	88	3,6077	p<0,05
Ураження опорно-рухового апарату	25	36,2	13	30,2	38	1,8792	p<0,05
Ураження серця	16	23,2	9	20,9	25	1,3622	p>0,05
Ураження шкіри	8	11,6	3	6,9	11	1,3940	p>0,05

Таким чином, серед пацієнтів групи I домінували ураження ПНС (частота уражень ПНС перевищувала частоту уражень ЦНС в середньому на 10,2%), в той час як в групі II переважали ураження ЦНС (частота уражень ЦНС в групі II перевищувала частоту уражень ПНС в групі I в середньому на 28,0%). Такий розподіл уражень, вірогідно, можна пов'язати з тривалістю захворювання або його стадією.

Ураження опорно-рухового апарату переважали у хворих групи I ($p<0,05$). Відзначимо, що ураження серця та шкіри мали в середньому однакову частоту в обох групах.

2.4. Клініко-лабораторні та інструментальні методи дослідження у пацієнтів з ХЛ

Обстеження хворого включало детальне вивчення епідеміологічного анамнезу методом анкетування, яке в багатьох випадках дозволило виявити джерела та механізми передачі інфекції, визначити ймовірні місця інфікування,

скласти анамнез життя пацієнта (укус кліща, тривалість клінічних проявів, наявність супутніх захворювань, застосування препаратів, тощо), з'ясувати особливості клінічного перебігу хвороби.

Серологічний та молекулярно-біологічний методи дослідження сироватки крові і ліквору при підозрі на вірусну інфекцію забезпечили виключення інфекції викликані цитомегаловірусом, вірусом герпесу 1, 2 типів, вірусом Епштейн-Барра, вітряної віспи.

Лабораторне (імунологічне) обстеження представлено дослідженням показників клітинної та гуморальної ланок імунітету, функціональної активності лімфоцитів, визначення АТ до нейроспецифічних АГ, напівкількісне визначення нейротропних ААТ. Дослідження проводились відповідно до загальноприйнятих методик.

Комплекс інструментального, в тому числі нейрофізіологічного та нейровізуалізуючого обстеження, включав: КЕЕГ, дослідження когнітивних ВП головного мозку (Р300), МРТ головного мозку.

З метою уточнення характеру та ступеню уражень опорно-рухової системи проводились лабораторні (дослідження синовіальної рідини) та інструментальні дослідження (рентгенологічне дослідження суглобів, МРТ суглобів, УЗД) та огляд лікаря травматолога-ортопеда.

Виявлення та підтвердження уражень серцево-судинної системи пацієнтам проводилось у ході дослідження серця (ЕКГ, ЕКГ моніторинг, ДЕхоКС) та судин (УЗД судин, доплерографія), а також обстеження лікаря кардіолога, ревматолога.

Верифікація уражень шкіри у пацієнтів з хронічною ХЛ проводилась лікарем дерматологом.

В окремих випадках пацієнтам проводились додаткові консультації лікарями: неврологом, окулістом, психіатром.

2.4.1. Специфічні лабораторні методи дослідження у пацієнтів з ХЛ

Загально-клінічні, біохімічні, бактеріологічні дослідження проводились у лабораторіях Центру інфекційних уражень нервової системи. Загально-клінічні та біохімічні дослідження (гемограма, сечовина, креатинін, глюкоза,

електроліти, гематокрит, загальний білок і білкові фракції, загальний аналіз сечі, копроскопічне дослідження випорожнень, загальний, біохімічний та бактеріологічний аналіз ліквору) проводились відповідно до загальноприйнятих методик.

В якості основних специфічних лабораторних методів дослідження були використані методи ІФА (ELISA) та БлотАналіз (імуноблот).

Методом ІФА визначали наявність у крові антитіл класу IgM і IgG до *Borrelia burgdorferi*. Аналіз ІФА проводився в комерційній лабораторії «Синево» з використанням аналізатора EUROIMMUN (Німеччина), референтні значення **R** (індекс) відповідають випадкам: $R < 0,8$ (Од/мл) – негативний результат; $0,8 \leq R < 1,1$ (Од/мл) – сумнівний результат; $R \geq 1,1$ (Од/мл) – позитивний результат.

Дослідження методом БлотАналізу (імуноблоту) також проводилось в комерційній лабораторії «Синево» з використанням аналізатора EUROIMMUN (Німеччина). Під час проведення БлотАналізу встановлювався факт наявності/відсутності в антитілах IgM до *Borrelia burgdorferi* білків:

- VIsE-Bb –рекомбінантний антиген *Borrelia burgdorferi* (Bb);
- p41 та p39 – рекомбінантні білки флагелін (p41) і VmpA (p39), які властиві всім видам *Borrelia*;
- OspC_{Ba}, OspC_{Bb}, OspC_{Bg} – високоспецифічний антиген OspC (p25) до *Borrelia afzelii* (Ba), *Borrelia burgdorferi* (Bb), *Borrelia garinii* (Bg).

Проведення БлотАналізу також дозволяє встановити факт наявності/відсутності в антитілах IgG до *Borrelia burgdorferi* (Anti-*Borrelia* EUROLINE-RN-ATIgG) білків:

- VIsE- Ba, VIsE- Bb, VIsE- Bg – рекомбінантний антиген *Borrelia afzelii* (Ba), *Borrelia burgdorferi* (Bb), *Borrelia garinii* (Bg);
- LipidBa та LipidBb – ліпіди до *Borrelia afzelii* (Ba), *Borrelia burgdorferi* (Bb) (необхідні ліпіди, отримують методом екстракції з мембранних фракцій, поява антитіл ліпідних фракцій частіше виникає на пізній стадії захворювання);
- білки p41 та p39 – рекомбінантні білки флагелін (p41) і VmpA (p39) є властивими всім видам *Borrelia*;
- OspC (p25) – високоспецифічний антиген наявний до всіх видів *Borrelia*;

- p58, p21, p20, p19, p18 – рекомбінантні високо специфічні антигени до *Borrelia burgdorferi*.

Кількісне визначення антитіл класу IgG у сироватці крові (СК) та СМР до борелій (Ab Bor.) проводилось методом ІФА з використанням тест-систем Euroimmun (Німеччина) на сертифікованому обладнанні LabLine (Китай). Забір крові та спинномозкової рідини проводився з інтервалом не більше однієї години. Розрахунок ІТСА проводили за методикою Н. Reiber з використанням програмного забезпечення MS Excel.

2.4.2. Імунологічне дослідження

Визначення фенотипу лімфоїдних клітин проводилось на проточному цитофлюориметрі (Becton Dickinson, США) непрямим імуофлюоресцентним методом. За допомогою даного методу [119, 120, 121] визначали наступні субпопуляції лімфоцитів – CD3⁺ лімфоцити (Т-клітини); CD4⁺ лімфоцити (Т-хелпери); CD8⁺ лімфоцити (Т-супресори); CD16⁺ лімфоцити (NK-клітини), CD20⁺ лімфоцити (В-клітини). Крім того, розраховувався імуnoreгуляторний індекс як співвідношення процентного вмісту Т-хелперів і Т-супресорів (CD4⁺/CD8⁺).

Визначення антитіл до нейроспецифічних антигенів імуоферментним методом проводили за методикою Т.М. Черенько (1988). Функціональний стан клітинного імунітету оцінювався за допомогою визначення реакції гальмування адгезії лейкоцитів за рахунок наявності нейроспецифічних антигенів: S-100 (маркер клітин нейроглії), загального білку мієліну (ЗБМ).

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

Рівень ААТ визначали методом спектрофотометрії на імуоферментному фотоелектричному аналізаторі АІФ-Ц-01С, шляхом визначення оптичної щільності на довжині хвилі 450 нм. Визначене значення оптичної щільності в лунках з досліджуваними та контрольними зразками, виражається в умовних одиницях (У.О.) (У.О. = оптична щільності проби * ступінь розведення досліджуваного зразка).

Аналіз результатів дослідження проводився з використанням методів статистичного аналізу.

2.4.3. Магнітно-резонансна томографія головного та спинного мозку

Магнітно-резонансна томографія головного та спинного мозку (МРТ) проводилась на 18 каналному магніторезонансному томографі «SIEMENS» (Німеччина), з індукцією магнітного поля 1,5 Тл за стандартною програмою. Протокол МРТ-обстеження включав стандартні послідовності, що дозволяють отримати додаткову інформацію при візуалізації складних анатомічних ділянок (мосто-мозочковий кут, орбітальні структури, селярна зона, шишкоподібна залоза): T1 зважені зображення (33), T2 33, 3DT2-DRIVE послідовність з високим ступенем роздільної здатності, T2 STIR та T1 STIR послідовності з пригніченням сигналу від жирової тканини (T1, T2 weighted inversion recovery based sequence with fat suppression), протоколи T2 FLAIR (T2 weighted fluid attenuated inversion recovery) та TIRM (turbo inversion recovery magnitude) з пригніченням МР-сигналу від вільної рідини. Товщина зрізів становила 1÷3 мм. Серії МР-томограм виконували в аксилярній, сагітальній та фронтальній проекціях.

При проведенні МРТ вивчались наявність структурних змін головного мозку, вогнищ зміненого МР-сигналу, ознаки порушення ліквороциркуляції, зміни з боку лікворних шляхів та підпаутинних просторів.

2.4.4. Комп'ютерне електроенцефалографічне обстеження

Запис КЕЕГ здійснювали за стандартною методикою [117] на 24-каналному комп'ютерному електроенцефалографічному комплексі «BrainTest» (DX-системи, Україна) з комп'ютерною обробкою за протоколом: фоновий запис – 1 хв., проба з відкриванням очей – 1 хв., фотостимуляція (низькочастотна та високочастотна 3÷24 Гц) – 2 хв., проба з гіпервентиляцією – 5 хв., запис після гіпервентиляції. Обробка та аналіз КЕЕГ здійснювали з використанням програмного забезпечення «BrainTest»: спектрального аналізу, картуванням потужності.

При візуальному аналізі КЕЕГ виявляли дифузні зміни біоелектричної активності мозку, пароксизмальну активність, фокальні зміни, дисфункцію неспецифічних серединних структур мозку, дифузні неепілептиформні та епілептиформні зміни. Оцінювали наявність або відсутність регулярного домінуючого ритму, наявність повільнохвильової активності.

Домінуючий альфа-ритм характеризували за кількісними показниками: амплітуда, частота, а також за якісними показниками: регулярністю – регулярний (від 60 до 100% протягом 1 хв. безартефактного фонового запису), відносно регулярний (40–60%), нерегулярний (10–40%), доміантний альфа-ритм відсутній – реєструється процес у вигляді поодиноких груп хвиль (до 10%); організацією за частотою – організований (розбіжність до 1 Гц), помірно дезорганізований (розбіжність від 1 до 2 Гц), дезорганізований (розбіжність більше 2 Гц); організацією за амплітудою – організований (розбіжність до 30%), дезорганізований (розбіжність більше 30%). За зональними відмінностями: збережені – альфа-ритм переважає в тім'яно-потиличних відділах, згладжені – без чіткої локалізації.

2.4.5. Дослідження когнітивних викликаних потенціалів головного мозку (P300)

Реєстрацію когнітивних викликаних потенціалів (ВП) головного мозку (P300) проводили на 24-канальному електроенцефалографі «BrainTest» (ДХ-системи, Україна) з комп'ютерною обробкою. Дана методика [118] базувалась на подачі у довільній послідовності «odd-ball paradigm» серії двох слухових стимулів, серед яких є незначимі і значимі, що відрізнялись за параметрами, на які пацієнт повинен був реагувати. Запис виконували в положенні сидячи у кріслі з заплющеними очима, правою рукою обстежуваний натискав на кнопку джойстика, коли чув значимий стимул. Пацієнтам давали завдання впізнати та підрахувати рідкі стимули більш високої частоти, які маркувались як значимі.

У випадках неможливості виконання інструкцій рідкі стимули більш високої частоти записували в умовах пасивного сприйняття.

Стимуляцію здійснювали за допомогою навушників, бінаурально, тривалість стимулу складала 30÷50 мс, інтенсивність – 75÷80 дБ, міжстимульний

інтервал складав 1с, частота тону для значимого стимулу –2000 Гц, вірогідність – 30%, для незначимого стимулу – 1000 Гц, вірогідність – 70%. Частотна смуга складала 0,5÷50 Гц, епоха аналізу – 500 мс, число усереднень для значимого стимулу – 25.

Скальпові електроди розміщувались на С3 і С4 за міжнародною системою «10–20%», референтний електрод – на мастоїдальному відростку, заземлюючий електрод – в точці Frz.

Аналіз когнітивних ВП Р300 проводили за наступними показниками: ЛП компонентів Р1, N1, Р2, N2, Р3 (Р300), N3 (мс); амплітуда комплексу Р300 (мкВ) [118].

2.5. Статистичні методи обробки результатів дослідження

Статистичний аналіз даних проводився з використанням пакету прикладних програм «Statistica 10.0» з застосуванням наступних методів:

- описової статистики для визначення кількісних характеристик – середньо арифметичного значення (М) та середньої похибки вибірки (m_x), медіани – (Me), нижній квантиль – (LQ), верхній квантиль – (UQ);

- перевірка на нормальність розподілу проводилась за критерієм Шапіро-Віллка;

- визначення достовірних відмінностей (р) за допомогою перевірки t-критерію Стьюдента;

- визначення відмінностей відносних величин частоти в незалежних вибірках методом кутового перетворення Фішера;

- визначення достовірних відмінностей серед показників, які мають розподіл, що відрізняється від нормального, за допомогою тесту Вілкоксона та Манна-Утні;

- у разі порівняння середніх значень більше ніж двох змінних використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA);

- визначення відмінностей кількісних величин частоти в залежних парних вибірках методом Вілкоксона;

- визначення відмінностей якісних величин частоти в залежних вибірках методом Кокрена;

Критичний рівень достовірності становив $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ЛАЙМА

3.1. Поліморфізм неврологічної симптоматики у пацієнтів з ХЛ

Неврологічна симптоматика у хворих на ХЛ мала виражений поліморфний характер і проявлялась у вигляді ряду синдромів, що є проявами уражень центральної та периферичної нервової системи (таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Основні синдроми уражень нервової системи у хворих на ХЛ (кількість хворих n=112)

Синдроми	абс.	%
<i>Ураження ЦНС, із них:</i>	93	83,0
- енцефалопатії	23	20,5
- мієлопатії	21	18,8
- РЕМ	7	6,3
- диенцефальний	24	21,4
- інші	18	16,0
<i>Полірадикулопатії, із них:</i>	88	78,5
-лицьового нерву (VII)	1	0,9
-зорового нерву	3	2,7
-трійчастого нерву (V)	3	2,7
-хронічні радикулопатії	18	16,0
- інші	64	57,1
<i>Церебрастенічний</i>	95	84,8
<i>Психічні розлади</i>	21	18,8

Відповідно до даних таблиці 3.1 серед обстежених хворих на ХЛ переважали ураження ЦНС, які в основному проявлялися наступними синдромами: енцефаломієлопатії (44 пацієнти, 39,3%), у 24 пацієнтів (21,4%) захворювання синдромально нагадувало диенцефальний синдром, а в 7 випадках (6,3%) – розсіяний енцефаломієліт. У інших були прояви енцефалопатії, енцефалополінейропатії, енцефаломієлополінейропатії.

Ураження периферичної нервової системи проявлялись синдромом полірадикулонеуропатії у 88 пацієнтів (78,5%), з них у 7 (6,3%) осіб було виявлено ураження черепних нервів: у 1 хворого зафіксовано нейропатію

лицьового нерву (VII пара); у 3 пацієнтів – трійчастого нерву (V пара); у 3 пацієнтів – зорового нерву. У інших були прояви хронічних радикулопатій та полінейропатій.

У ході клінічного обстеження у 95 пацієнтів (84,8%) було виявлено симптомокомплекс церебрастенічного синдрому.

Психічні розлади мали місце в 21 (18,8%) випадку та характеризувались іпохондричним станом (16 осіб, 14,3%), маніакально-депресивним станом (3 особи, 2,7%) та галюциногенними розладами (2 особи, 1,8%).

3.2. Особливості ураження центральної нервової системи

Серед уражень центральної нервової системи значну частку займає синдром енцефаломієлопатії, який було зафіксовано у 44 пацієнтів. У той же час у ході подальшого обстеження було виявлено поєднання синдрому енцефаломієлопатії та периферичної нейропатії, що проявлялось у вигляді енцефалополінейропатії – у 17 хворих (15,2%), енцефалопатії – у 6 хворих (5,4%), енцефаломієлополінейропатії – у 12 хворих (10,7%), енцефаломієлопатії – у 9 хворих (8,0%). Крім того серед пацієнтів з первинно-хронічною формою (група II) мали місце 7 випадків розсіяного склерозу (РС). Відзначимо, що випадки диенцефального синдрому фіксувались як серед пацієнтів групи I (13 осіб), так і серед пацієнтів групи II (11 осіб). Частоти синдромів, що фіксувались в обох групах наведено у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл хворих з синдромами ураження центральної нервової системи

Синдроми	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього		$\varphi_{\text{емп}}$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Енцефалополінейропатія	12	17,4	5	11,6	17	15,2	1,5946	p>0,05
Енцефалопатія	4	5,8	2	4,7	6	5,4	0,7848	p>0,05
Енцефаломієлополінейропатія	8	11,6	4	9,3	12	10,7	1,1099	p>0,05
Енцефаломієлопатія	6	8,7	3	7,0	9	8,0	0,9612	p>0,05
Диенцефальний	13	18,8	11	25,6	24	21,4	0,4073	p>0,05
Розсіяний енцефаломієліт	0	0,0	7	16,3	7	6,3	0,0000	p>0,05

Наведені в таблиці 3.2 дані демонструють відсутність статистично вагомих відмінностей між групами I та II, що свідчить про однорідність інфекційного процесу в них.

У ході аналізу суб'єктивної симптоматики значна частина скарг припадала на погіршення пам'яті та зниження концентрації уваги: у групі I – 50 осіб, у групі II – 33 особи, відповідно – 72,5% та 76,7%; на емоційну лабільність: у групі I – 31 особа, у групі II – 23 особи, відповідно – 44,9% та 53,5%; розлади сну: у групі I – 53 особи, у групі II – 33 особи, відповідно – 76,8% та 76,7%; хитання при ходьбі: у групі I – 26 осіб, у групі II – 21 особа, відповідно – 37,7% та 48,8% та розлади психіки у вигляді маніакально-депресивного стану та легких галюцинаторних розладів: у групі I – 13 осіб, у групі II – 14 осіб, відповідно – 18,8% та 32,6%. У таблиці 3.3 представлена частота суб'єктивних симптомів у пацієнтів обох груп.

Таблиця 3.3

Частота суб'єктивних симптомів уражень ЦНС

Суб'єктивні ознаки	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього		$\varphi_{\text{емп}}$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Погіршення пам'яті	50	72,5	33	76,7	83	74,1	1,4835	p>0,05
Перепади настрою	31	44,9	23	53,5	54	48,2	1,0806	p>0,05
Порушення сну	53	76,8	33	76,7	86	76,8	1,1169	p>0,05
Хитка хода	26	37,7	21	48,8	47	42,0	0,7266	p>0,05
Розлади психіки	13	18,8	14	32,6	27	24,1	0,1924	p>0,05

Аналіз частот появи суб'єктивних скарг наглядно демонструє відсутність статистично вагомих відмінностей, що в свою чергу з високою ймовірністю, вказує на однорідність патологічного процесу в обох групах.

У ході подальшого аналізу результатів клініко-неврологічних обстежень виявлено ознаки порушення рефлексорної, рухової, чутливої системи та прояви мозочкової дисфункції. Результати визначення статистично значущих

відмінностей між частотами появи об'єктивних ознак уражень ЦНС серед пацієнтів групи I та групи II наведено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Частота об'єктивних ознак уражень ЦНС

Об'єктивні ознаки	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього		$\varphi_{\text{емп}}$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Рефлекторні порушення:								
Сухожильні:								
- гіпорексія	25	36,2	21	48,8	46	41,1	0,5883	p>0,05
- гіперрефлексія	40	58,0	22	51,2	62	55,4	2,2195	p<0,05
- анізорексія	8	11,6	10	23,3	18	16,1	0,4695	p>0,05
Зниження черевних рефлексів	39	56,5	30	69,8	69	61,6	1,0773	p>0,05
Патологічні пірамідні ознаки	41	59,4	26	60,5	67	59,8	1,8013	p>0,05
Розлади чутливості:								
- гіпестезія	11	15,9	10	23,3	21	18,8	0,2181	p>0,05
- статико-локомоторна атаксія	27	39,1	27	62,8	54	48,2	0,0000	p>0,05
Мозочкові розлади:								
- розлади ходи	19	27,5	14	32,6	33	29,5	0,8637	p>0,05
- ністагм	50	72,5	36	83,7	86	76,8	1,4962	p>0,05
- адіадохокінез	10	14,5	12	27,9	22	19,6	0,4252	p>0,05
- мимопопадання	34	49,3	26	60,5	60	53,6	1,0266	p>0,05

Рефлекторні порушення у пацієнтів з ХЛ характеризувалися наступними змінами сухожильних рефлексів у вигляді гіпорексії: у групі I – 25 осіб, у групі II – 21 особа, відповідно – 36,2% та 48,8%; гіперрефлексії: у групі I – 40 осіб, у групі II – 22 особи, відповідно – 58,0% та 51,2%; анізорексії: у групі I – 8 осіб, у групі II – 10 осіб, відповідно – 11,6% та 23,3%; зниженням (або відсутністю) черевних рефлексів: у групі I – 39 осіб, у групі II – 30 осіб, відповідно – 56,5% та 69,8%; пірамідними порушеннями: у групі I – 41 особа, у групі II – 26 осіб, відповідно – 59,4% та 60,5%.

Порушення чутливості проявлялись у вигляді різного ступеня гіпестезії та атаксії. У переважній кількості пацієнтів обох груп гіпестезія супроводжувалась змінами поверхневої та глибоких видів чутливості у вигляді зниження больового відчуття та порушення м'язово-суглобового відчуття. У ході проведеного дослідження серед 21 пацієнта з ознаками гіпестезії у 3 осіб було виявлено гіпестезію обличчя за сегментарним типом у зоні Зельдера, що свідчить про ураження трійчатого нерву (V пари) на рівні ядра.

Статико-локомоторна атаксія спостерігалася у вигляді похитування та нестійкості в позі Ромберга, а динамічна – у порушенні проведення пальце-носової та п'ятково-колінної проб.

Симптомокомплекс мозочкової атаксії характеризувався наявністю порушень ходи: у групі I – 19 осіб, у групі II – 14 осіб, відповідно – 27,5% та 32,6%; ністагму (вертикальний та горизонтальний): у групі I – 50 осіб, у групі II – 36 осіб, відповідно – 72,5% та 83,7%; інтенційним тремором: у групі I – 34 особи, у групі II – 26 осіб, відповідно – 49,3% та 60,5%; адіадохокінезом: у групі I – 10 осіб, у групі II – 12 осіб, відповідно – 14,5% та 27,9%.

Наведені у таблиці 3.4 дані вказують на переважання проявів гіперрефлексії серед пацієнтів групи I порівняно з групою II. Аналіз частот появи інших об'єктивних скарг демонструє відсутність статистично вагомих відмінностей, що в свою чергу з високою долею вірогідності вказує на однорідність патологічного процесу в обох групах.

3.3. Особливості ураження периферичної нервової системи

Ураження периферичної нервової системи було виявлено у 88 пацієнтів (78,5%). Характерні клінічні прояви ураження периферичної нервової системи були представлені у вигляді чутливих, рухових та змішаних нейропатій.

Усі пацієнти з ознаками ураження ПНС скаржилися на больові відчуття: в області шиї – 5 (4,5%) пацієнтів, верхніх кінцівок – 55 (49,1%) та попереку – 28 (25,0%) пацієнтів; рідше – неврологічні прояви мали локалізацію в нижніх кінцівках – 74 пацієнта (66,1%). Краніальна нейропатія мала місце у 4 (3,6%)

пацієнтів та супроводжувалась ураженнями у вигляді невриту лицьового та трійчастого нерву відповідно – 1 (0,9%) та 3 (2,7%) пацієнти.

Ураження периферичної нервової системи у вигляді сенсорних порушень було виявлено у 85 пацієнтів, що склало 75,9% обстежених. Об'єктивно порушення характеризувались розвитком радикулярних болів та парестезій у вигляді оніміння та «повзання мурах», в дистальних відділах кінцівок та обличчі. При об'єктивному дослідженні пацієнтів було виявлено області гіпестезії за типом «рукавичок» і «панчох», а також при пальпації по ходу нервових стволів – больові відчуття.

Рухові розлади у пацієнтів спостерігались у 30 (26,8%) хворих. У суб'єктивній симптоматиці переважали скарги на зниження м'язової сили та об'єму рухової активності в ураженій кінцівці. Об'єктивні ознаки рухових розладів були виявлені у формі м'язової атрофії у 1 пацієнта.

Серед обстежених хворих зустрічалися випадки вегетативних розладів у вигляді ціанозу, сухості шкіри, гіпергідрозу та похолодіння дистальних відділів кінцівок. У таблиці 3.5 представлені результати порівняння частот появи відповідної суб'єктивної ознаки у пацієнтів групи I та II.

Відповідно до даних таблиці 3.5 для більшості суб'єктивних ознак мають місце статистично вагомі відмінності. З високою долею ймовірності можна стверджувати, що радикулярні болі, парестезії верхніх та нижніх кінцівок та зниження м'язової активності переважали серед пацієнтів групи I (вторинно-хронічна форма).

В таблиці 3.6 представлені результати порівняння частот об'єктивних ознак периферичних уражень у пацієнтів групи I та II.

Аналіз наведених у таблиці 3.6 даних виявив наявність статистично вагомих відмінностей для таких об'єктивних ознак, як гіпестезія, корінцевий синдром та вегетативні порушення, що переважали серед пацієнтів групи I (вторинно-хронічна форма). Для інших ознак ураження периферичної нервової системи (м'язова атрофія, краніальні нейропатії лицьового, трійчастого,

зорового нерву) достовірних відмінностей не виявлено ($p>0,05$). Останній факт можна пояснити малою кількістю випадків спостереження цих проявів.

Таблиця 3.5

Частота суб'єктивних симптомів ураження периферичної нервової системи

Суб'єктивні ознаки	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього (n=112)		$\varphi_{\text{емп}}$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Радикулярні болі	20	29,0	8	18,6	28	25,0	2,138	$p<0,05$
Парестезія верх. кінцівок	38	55,1	17	39,5	55	49,1	2,8508	$p<0,05$
Больові відчуття в області ший	3	4,3	2	4,7	5	4,5	0,4412	$p>0,05$
Парестезія нижн. кінцівок	50	72,5	24	55,8	74	66,1	2,8915	$p<0,05$
Парестезія обличчя	19	27,5	20	46,5	39	34,8	0,1601	$p>0,05$
Зниження м'язової сили	23	33,3	7	16,3	30	26,8	2,6064	$p<0,05$

Таблиця 3.6

Частота об'єктивних симптомів ураження периферичної нервової системи

Об'єктивні ознаки	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього (n=112)		$\varphi_{\text{емп}}$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Гіпестезія	10	14,5	3	7,0	13	11,6	1,7276	$p<0,05$
Корінцевий синдром	24	34,8	9	20,9	33	29,5	2,4144	$p<0,05$
М'язова атрофія	1	1,4	0	0,0	1	0,9	0,0000	$p>0,05$
Краніальна нейропатія лицьового нерву	1	1,4	0	0,0	1	0,9	0,0000	$p>0,05$
Краніальна нейропатія трійчастого нерву	2	2,9	1	2,3	3	2,7	0,5550	$p>0,05$
Краніальна нейропатія зорового нерву	1	1,4	2	4,7	3	2,7	0,5550	$p>0,05$
Вегетативні порушення	30	43,5	18	41,9	48	42,9	1,6950	$p<0,05$

В якості ілюстрації особливостей ураження ПНС при ХЛ наводимо наступний клінічний випадок.

Хвора **Я.**, 1991р.н. поступила у відділення нейроінфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» («ІЕІХ НАМНУ»), зі скаргами на слабкість, підвищення температури тіла до субфебрильних значень, біль в області очниці і надбрівної дуги, що підсилюється при русі правого ока, зниження гостроти зору, зниження сприйняття інтенсивності світла і колірної зору, запаморочення.

Навесні 2011 року хвора, що мешкає поряд з парковою зоною міста, помітила присмокування кліща на передній лівій боковій ділянці живота. На той час мігруюча кільцева еритема не розвивалася, самопочуття хворої було без суттєвих порушень.

На початку грудня 2013 (через 2 роки після присмокування кліща) дівчина почала відмічати слабкість та підвищення температури тіла до субфебрильних значень. 19 грудня хвора відчула різке погіршення зору на праве око. Була госпіталізована швидкою допомогою до очного відділення клінічної лікарні за місцем проживання. Огляд окуліста: $\text{visus OD}=0,3-0,4$, $\text{OS}=1,0$; концентричне звуження полів зору на OD до 55 – 600, на OS до 45 – 550, очне дно: судини розширені, не звивисті, диски зорових нервів чіткі. Магнітно-резонансна томографія головного мозку (МРТ ГМ): в лівій задньолобно-тім'яній ділянці, в проекції білої речовини мозку, перивентрикулярно по відношенню до задніх відділів тіла лівого бокового шлуночка, визначається вогнище, розмірами: $1,14 \times 0,82 \times 1,13$ см, яке потрібно диференціювати між інфекційним, демієлінізуючим процесом (рисунок 3.1).

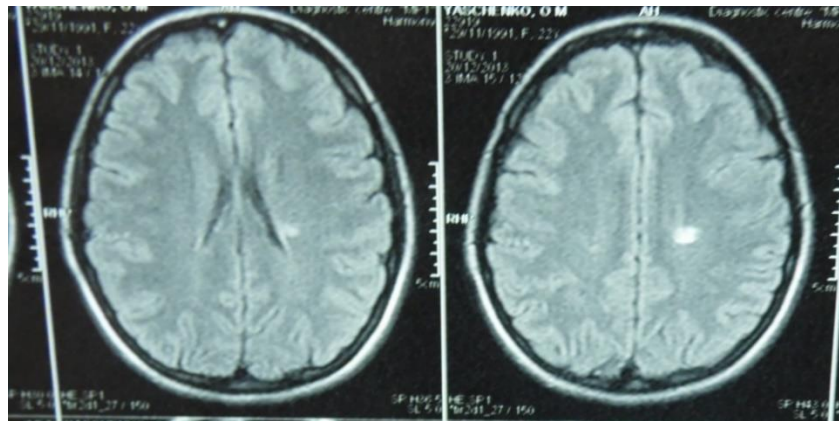


Рис. 3.1. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку хворої **Я.** 1991р.н.

Хвора консультиувалась в центрі розсіяного склерозу, де було висловлено припущення про наявність розсіяного енцефаломієліту (клінічно ізольований синдром) та рекомендовано провести аналіз крові на герпесвірусну інфекцію та імунологічне дослідження крові.

В очному відділенні отримувала відповідне лікування, після якого поліпшення не було. На початку січня 2014 року після отримання результатів дослідження крові на герпесвіруси (HSV1/2, CMV, EBV в стадії персистенції) та клінічної імунограми (збільшення рівня CD 4, 8, 20 клітин – активація імунної системи, ознаки нейровірусної інфекції) хвора звернулася за консультацією в ДУ «ІЕІХ НАМНУ», де було запропоновано провести серологічне дослідження крові на Лайм-бореліоз: титр IgM до *Borrelia burgdorferi* – позитивний, при повторному обстеженні в іншій лабораторії IgM до *Borrelia burgdorferi* також позитивні, IgM до *Borrelia burgdorferi*-Вестернблот – позитивні.

У неврологічному статусі виявлено середньоамплітудний ністагм в крайніх горизонтальних положеннях, більше з правої сторони, легка згладженість правої носогубної складки. Сухожильні та періостальні рефлекси з верхніх кінцівок D=S, живі, з нижніх кінцівок D>S, патологічних рефлексів не виявлено. В пробі Ромберга спостерігається похитування, а при пальценосовій пробі – інтенція та мимопопадання. Повторний огляд окуліста виявив покращення гостроти зору: *visus* OD=0,6 OS=1,0. Діагноз: стан після перенесеного ретробульбарного неврити правого ока.

Лише на цьому етапі захворювання на основі епідеміологічного анамнезу (проживання в парковій зоні та присмокування кліща) і клінічних проявів (неврологічних і офтальмологічних порушень) при відсутності мігруючої еритеми був встановлений діагноз: Хвороба Лайма, хронічний перебіг, нейроофтальмічні порушення.

Хворій на протязі 21 дня проводилась антибактеріальна терапія комплексом препаратів цефоперазон 2 г двічі на добу та метронідазол 500 мг 1 р/добу. Після лікування титр IgM до *Borrelia burgdorferi* – негативний. Хвора одужала. Зір відновився *visus* – OD=1,0, OS =1,0. Станом через 6 місяців після лікування відмічалось зменшення діаметру вогнища (рисунок 3.2). Гострота

зору: visus – OD=1,0, OS =1,0. Неврологічний статус без патологічних змін. Пацієнтка у 2016 році завагітніла та влітку 2017 року народила здорову дівчинку.

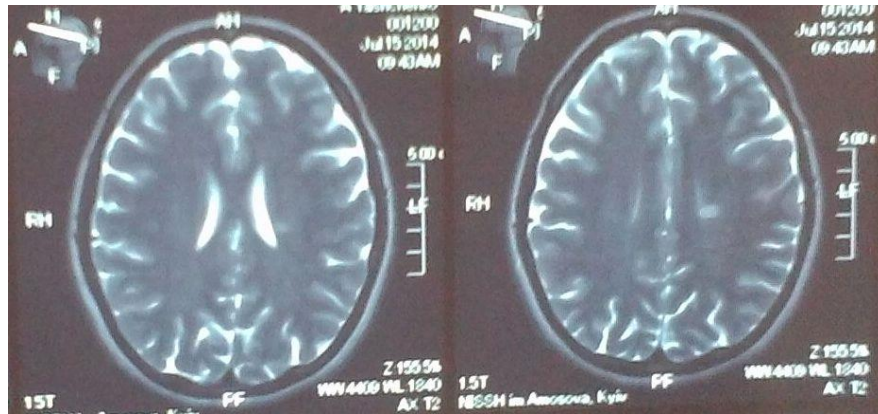


Рис 3.2. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку хворої Я. 1991р.н. через 6 місяців після лікування

3.4. Клінічні особливості розвитку церебрастенічного синдрому у пацієнтів на ХЛ

У ході проведених обстежень у 95 (84,8%) пацієнтів було виявлено ознаки розвитку церебрастенічного синдрому, клінічні прояви якого переважно спостерігались серед пацієнтів, у яких ХЛ мала перебіг з ознаками ураження ЦНС. В ізольованій формі церебрастенічний синдром був зафіксований лише у 2 випадках (1,8%). Структура розподілу проявів церебрастенічного синдрому серед пацієнтів групи I та II представлена в таблиці 3.7.

Наведені в таблиці 3.7 дані свідчать про переважну обумовленість церебрастенічного синдрому у пацієнтів з ХЛ ураженнями центральних відділів нервової системи, при цьому така закономірність прослідковується в обох групах пацієнтів. Результати порівняння частот появи церебрастенічного синдрому у пацієнтів групи I та II наведено у таблиці 3.7.

Аналіз представлених в таблиці 3.7 даних свідчить про відсутність значущих відмінностей в досліджуваних групах хворих.

У таблиці 3.8 наведено результати порівняння частот появи суб'єктивних ознак церебрастенічного синдрому у пацієнтів групи I та II.

У суб'єктивній симптоматиці проявів церебрастенічного синдрому переважали скарги на головний біль – 95 (88,4%) пацієнтів, загальну слабкість – 95 (88,4%) пацієнтів, роздратованість – 67 (59,8%) пацієнтів, підвищену

пітливість – 86 (76,8%) пацієнтів, порушення сну у вигляді безсоння – 92 (82,1%) пацієнтів, головокружіння – 90 (80,4%) пацієнтів.

Таблиця 3.7

Частота появи церебрастенічного синдрому

Церебрастенічний синдром	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього (n=112)		$\varphi_{\text{емп}}$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
В ізольованій формі	1	1,4	1	2,3	2	1,8	0,0000	p>0,05
У поєднанні з ознаками ураження ЦНС	26	37,7	18	41,9	44	39,3	1,1926	p>0,05
У поєднанні з ознаками ураження ПНС	5	7,2	0	0,0	5	4,5	0,0000	p>0,05
У поєднанні з ознаками ураження ЦНС і ПНС	26	37,7	18	41,9	44	39,3	1,1926	p>0,05

Таблиця 3.8

Частота суб'єктивних ознак церебрастенічного синдрому у групах I та II

Церебрастенічний синдром	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього (n=112)		$\varphi_{\text{емп}}$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Головний біль	62	89,9	33	76,7	95	84,8	2,8793	p<0,05
Загальна слабкість	61	88,4	34	79,1	95	84,8	2,693	p<0,05
Роздратованість	37	53,6	30	69,8	67	59,8	0,8521	p>0,05
Підвищена пітливість	53	76,8	33	76,7	86	76,8	2,1169	p<0,05
Порушення сну	59	85,5	33	76,7	92	82,1	2,6361	p<0,05
Головокружіння	54	78,3	36	83,7	90	80,4	1,8717	p<0,05

Порівняльний аналіз частот скарг в обох групах за даними таблиці 3.8 виявив статистично вагомі відмінності для таких суб'єктивних ознак – головний біль, загальна слабкість, підвищена пітливість, порушення сну та головокружіння, що переважали серед пацієнтів групи I. За ознакою «Роздратованість» статистично вагомих відмінностей між пацієнтами групи I та II не виявлено (p>0,05).

Поліморфізм клінічних ознак церебростенічного 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 затруднення дихання.

Наведемо клінічний випадок пацієнтки з ХЛ, що супроводжувався ускладненням у вигляді церебростенічного синдрому.

Пацієнтку **Ю.** 33 роки, історія хвороби №298, госпіталізовано до відділення нейроінфекцій 12.02.15 зі скаргами на загальну слабкість, підвищення температури тіла до субфебрильних значень, головну біль, головокружіння, періодичні болі та неприємні відчуття в області серця, зниження пам'яті та концентрації, виражене зниження працездатності, хитання при ходьбі, біль в ікроножних м'язах, слабкість в ногах, погіршення сну, пітливість в кінцівках.

З анамнезу відомо, що хворіє близько двох років, коли звернулась до відділення неврології МЛ № 9 з неврологічною симптоматикою та еритемою на правій литці, де було встановлено діагноз нейроінфекція у вигляді цефалгії, вестибулопатії з вираженим церебрастенічним синдромом. Хвороба Лайма.

При обстеженні крові виявлені антитіла Ig M до *Borrelia burgdorferi* – позитивний та БлотАналіз – позитивний (4 бенда). Приймала курс антибіотиків протягом 14 діб, була виписана з незначним покращенням. Але на початку 2015 року після стресової ситуації (звільнення з роботи), знову відчула значне погіршення самопочуття збільшення інтенсивності головної болі, вираженої слабкості та значне зниження працездатності.

Госпіталізована до відділення нейроінфекції для виключення пізніх неврологічних проявів хвороби Лайма. В результаті серологічного (IgM до *Borrelia burgdorferi* = 1,21Од/мл БлотАналіз – виявлено 5 бендів) та клініко-неврологічного обстеження було встановлено діагноз: Хвороба Лайма з ураженням диенцефальних структур, з цефалгічним, вестибуло-атактичним,

церебростенічним синдромом, симпато-адріналовими кризами, вторинно-хронічна форма в стадії загострення. В неврологічному статусі при обстеженні було виявлено значний гіпергідроз кінцівок, тремтіння повік, язика та верхніх кінцівок, стійкий дермографізм, незначна асиметрія сухожильних рефлексів. На ЕКГ: ознаки порушення шлуночкової провідності. МРТ головного мозку: змін вогнищевого чи дифузного характеру не виявлено. Низьке розташування міндалин мозочка. Проведено курс етіологічної (цефоперазоном по 1г 2 рази на день та метронідазолом 500 мг 1 раз на день – 21 день) та патогенетичної терапії, що в сукупності дозволило досягти повного клінічного одужання з подальшою елімінацією антитіл в крові протягом катамнестичного спостереження, що тривав 24 місяці.

Приведений опис клінічного випадку наглядно демонструє повноту поліморфізму клінічних проявів церебрастенічного синдрому при ХЛ та складності його діагностики на пізніх стадіях інфекційного процесу.

3.5. Резюме

Таким чином у ході аналізу отриманих результатів встановлено, що поліморфізм уражень нервової системи у пацієнтів з ХЛ в переважній частині випадків (83,0% пацієнтів) проявлявся у вигляді уражень центральної системи.

При суб'єктивному обстеженні пацієнтів було виявлено певне перевищення скарг на погіршення пам'яті та розлади сну серед пацієнтів групи I; для інших суб'єктивних ознак статистично вагомих відмінностей виявлено не було.

У ході порівняльного аналізу частоти об'єктивних ознак статистично вагомих відмінності між пацієнтами групи I та групи II також не виявлено, що вказує на однорідність патологічного процесу в обох групах.

Ураження периферичної нервової системи мало місце у 88 (78,5%) пацієнтів, у вигляді чутливих, рухових та змішаних нейропатій. При статистичному аналізі було виявлено статистично достовірні відмінності між пацієнтами групи I та II за наступними об'єктивними ознаками – гіпестезія, корінцевий синдром та вегетативні порушення, які також переважали серед пацієнтів групи I (вторинно-хронічна форма).

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

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.
2. 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.
3. Задорожна В.І. Лайм-бореліоз – особливо небезпечна інфекція. Загрози та ризику / В.І. Задорожна, А.О. Руденко, В.Ю. Ключ // «Ветеринарна медицина». – № 103, 2017. – С. 30-32.
4. Основні клінічні прояви нервової системи у хворих з Лайм-бореліозом / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, В.Ю. Луценко // Матеріали IV Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 15-17 квітня, Київ. – 2015. – С. 129.
5. Клінічний випадок діагностики Хвороби Лайма / В.Ю. Ключ, А.О. Руденко, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 25-27 квітня, Київ. – 2017. – С.25.
6. Лайм-бореліоз: нейроофтальмічні порушення / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, В.Ю. Луценко // Матеріали III Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 14-16 жовтня, Київ. – 2014. – С. 188.
7. Ураження центральної нервової системи у хворих на Лайм-бореліоз в сучасних умовах // В. Ю. Ключ, А.О. Руденко, Л. В. Муравська, П.А. Дьяченко // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах», 24-25 листопада, Київ. – 2016. – С. 63-64.

РОЗДІЛ 4. ПОЛІМОРФІЗМ СИСТЕМНИХ УРАЖЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ХЛ

У ході клінічних обстежень пацієнтів з ХЛ на пізніх стадіях розвитку хвороби поряд з домінуючими ознаками ураження нервової системи було виявлено й інші системні ураження, що також є характерними для кліщового бореліозу. Найбільш часто виявлялись зміни з боку опорно-рухового апарату (38 випадків, 33,9%), серцево-судинної системи (25 випадків, 22,3%) та шкіри (11 випадків, 9,8%).

4.1. Особливості ураження опорно-рухової системи у пацієнтів на пізніх стадія ХЛ з переважним ураженням нервової системи

Ознаки ураження опорно-рухової системи із 112 обстежених осіб спостерігались у 38 (33,9%) пацієнтів. З метою уточнення характеру та ступеню уражень опорно-рухової системи проводились додаткові лабораторні (дослідження синовіальної рідини), інструментальні (рентгенологічне дослідження суглобів, МРТ суглобів, УЗД) дослідження та огляд лікаря травматолога-ортопеда. У ході проведених обстежень встановлено, що поліморфізм суб'єктивної симптоматики домінував над об'єктивними змінами, про що свідчать наведені в таблиці 4.1 дані.

Аналіз даних таблиці 4.1 показує, що ознаки ураження опорно-рухового апарату в процентному відношенні по основним показникам присутні в обох групах приблизно на одному рівні. При цьому на перший план виступають артралгії та виявлені периартикулярні зміни на фоні відносно низької частоти артритів.

Дані таблиці 4.1 показують відсутність статистично вагомих відмінностей ($p > 0,05$) за основними клінічними ознаками уражень опорно-рухової системи, що вказує на однорідність патологічного процесу у пацієнтів групи I та II.

Таблиця 4.1

Частота уражень опорно-рухової системи на пізніх стадіях ХЛ

Клінічні ознаки	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього (n=112)		$\varphi_{\text{емп}}$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
<i>Артралгії:</i>	21	30,4	13	30,2	34	30,4	1,3461	p>0,05
- постійні	8	11,6	4	9,3	12	10,7	1,1099	p>0,05
- рецидивуючі	13	18,8	9	20,9	22	19,6	0,8433	p>0,05
<i>Артрит:</i>	1	1,4	0	0,0	1	0,9	0,0000	p>0,05
- стійкий	1	1,4	0	0,0	1	0,9	0,0000	p>0,05
- рецидивуючий	0	0,0	0	0,0	0	0,0	–	–
<i>Периартикулярні зміни:</i>	3	4,3	0	0,0	3	2,7	0,0000	p>0,05
-ентозепатії	1	1,4	0	0,0	1	0,9	0,0000	p>0,05
- ахілоїдні	2	2,9	0	0,0	2	1,8	0,0000	p>0,05

Більша частина пацієнтів (34 особи), що мали ознаки ураження опорно-рухового апарату, виказували скарги на болі в суглобах різної локалізації. Переважно фіксувалось ураження суглобів нижніх кінцівок: колінних – у 14 (41,2%) пацієнтів та гомілко-ступневих суглобів – у 9 (26,5%) пацієнтів. В інших пацієнтів патологічний процес був локалізований у ліктьових суглобах – 4 (11,8%) випадки, плечо-лопаткових суглобах – 4 (11,8%) випадки, п'ястно-фалангових суглобах – 1 (2,9%) випадок та плюсно-фалангових суглобах – 2 (5,9%) випадки. На початку захворювання болі в суглобах мали мігруючий або летучий характер і в подальшому переростали в стійкий больовий або рецидивуючий синдром. Деякі пацієнти при з'ясуванні характеру болі скаржилися на больові відчуття у всій кінцівці.

Частота виявлених змін периартикулярних тканин у вигляді ентезопатій та ахілодиній серед хворих обох груп практично не відрізнялись, про що свідчать дані таблиці 4.1.

Клінічні ознаки артриту були зафіксовані лише у 1 пацієнта та характеризувалися незначним запальним процесом. Проте, при цьому було виявлено наступні симптоми: гіпертермія в області ураженого суглоба, зменшення обсягу рухів у суглобі та незначний набряк м'яких тканин. При

додатковому обстеженні (УЗД уражених суглобів та синовіальної рідини) був виявлений ексудативний випіт.

На фоні проведеного комплексного лікування пацієнтів з ознаками уражень опорно-рухової системи спостерігалась позитивна динаміка у вигляді зменшення або зникнення скарг та інтенсивності об'єктивної симптоматики. Відзначимо, що, не дивлячи на значно триваліший період захворювання в групі II, процес одужання проходив практично однаково в обох групах.

Найбільш характерні ознаки ураження опорно-рухової системи мала пацієнтка першої групи, у якої спостерігалось ураження лівого колінного суглобу з ексудативним синовіїтом. Для демонстрації приводимо цей клінічний випадок.

Пацієнтка **Н.** 55 років у середині березня 2015 році була госпіталізована до відділення нейроінфекцій зі скаргами: на слабкість, біль у лівому колінному суглобі, відчуття жару та розпирання в суглобі, суглоб – гарячий на дотик, періодичні головні болі, запаморочення, погіршення пам'яті, періодичні болі в серці та відчуття перебоїв в його роботі, підвищення температури тіла до субфебрильних значень. З анамнезу захворювання відомо, що пацієнтка хворіє з 1994 року, коли почали з'являтися летучі болі в суглобах різної локалізації, після укусу кліща в ліву гомілку. Мала еритему, але не обстежувалась та до лікарів не зверталась. Пацієнтка має собаку та часто відвідує ліс, полюбляє збирати гриби. Неодноразово знімала кліщів з собаки, травми та падіння на лівий суглоб заперечує.

Коли почав турбувати правий колінний суглоб, спочатку лікувалась в домашніх умовах (капустяний лист, мазі на основі НПВС), а потім звернулась до ревматолога за місцем проживання, який направив пацієнтку для обстеження до Національного наукового центру «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеско». Після проведених додаткових обстежень клінічних (ЗАК, ЗАС, СРБ, РФ, АСЛО, анти-ЦЦП, ds-DNA, АЛТ, АСТ, білірубін – показники, яких були в межах норми) та інструментальних (МРТ здохвинних областей, усіх відділів хребта та ГМ, рентгенографія колінного суглобу, УЗД колінних суглобів: ультразвукові ознаки

ексудативного синовііту лівого колінного суглобу) пацієнтку було направлено до Центру інфекційних уражень нервової системи для виключення реактивного артрити інфекційного генезу.

У крові від 13.02.17 виявлено: антитіла класу Ig M *Borrelia burgdorferi* до 1,45 та антитіла Ig G до *Borrelia burgdorferi* 9,27 при референтних значеннях $R < 0,8$ (Од/мл) – негативний; $0,8 \leq R < 1,1$ (Од/мл) сумнівний; $R \geq 1,1$ (Од/мл) – позитивний результат. При додатковому обстеженні крові методом БлотАналіз був виявлений позитивний результат (рисунок 4.1).

Під час детального дослідження анамнезу та додаткових обстежень у відділенні нейроінфекцій було встановлено діагноз: Хвороба Лайма, первинно-хронічна форма з ураженням нервової системи (порушення діенцефальних структур, з вестибуло-атактичним та церебрастенічним синдромами) та опорно-рухової системи (стійкий синовііт лівого колінного суглобу).

Пацієнтці було призначено комплексне етіопатогенетичне лікування протягом 21 доби. В катамнезі протягом наступних двох років у пацієнтки рецидивів артрити після проведеного лікування не фіксувалось, суттєво зменшились болі та об'єктивна симптоматика. У крові антитіла до класу IgM *Borrelia burgdorferi* не виявлено, до класу IgG до *Borrelia burgdorferi* – сумнівні, при негативному БлотАналізі.

Мунологія-СЛІВА		
Borrelia burgdorferi, антитіла IgG	9.27	R
Borrelia burgdorferi, антитіла IgM	1.45	R
Пакек № 138 (Borrelia burgdorferi, антитіла IgG, IgM, БлотАналіз)		
Borrelia burgdorferi, антитіла IgM (БлотАналіз)		
VlsE	не виявлений	невиявлений
p41	пограничний результат	невиявлений
p39	не виявлений	невиявлений
OspC Bа (Borrelia afzelii)	не виявлений	невиявлений
OspC Bb (Borrelia burgdorferi)	не виявлений	невиявлений
OspC Bg (Borrelia garinii)	виявлений	невиявлений
IgM	виявлений	невиявлений
Borrelia burgdorferi, антитіла IgG (БлотАналіз)		
VlsE (Borrelia afzelii)	виявлений	невиявлений
VlsE (Borrelia burgdorferi)	виявлений	невиявлений
VlsE (Borrelia garinii)	виявлений	невиявлений
Lp1d Bа (Borrelia afzelii)	виявлений	невиявлений
Lp1d Bb (Borrelia burgdorferi)	виявлений	невиявлений
p83	виявлений	невиявлений
p41	виявлений	невиявлений
p39	виявлений	невиявлений
OspC B (afzelii)	пограничний результат	невиявлений
p58	пограничний результат	невиявлений
p21	не виявлений	невиявлений
p20	виявлений	невиявлений
p19	не виявлений	невиявлений
p18	не виявлений	невиявлений
IgG	виявлений	невиявлений

Рис. 4.1. Результати ІФА та БлотАналіз пацієнтки Н.

На рисунку 4.2 приведено фотографію ураженого лівого колінного суглоба пацієнтки **Н.**



Рис. 4.2. Ураження колінного суглоба у пацієнтки **Н.**, 55 років з ХЛ.

4.2. Ураження серцево-судинної системи у пацієнтів з хронічною ХЛ з переважним ураженням нервової системи

Пацієнтам, що мали скарги з боку серцево-судинної системи, а також тим, у кого були виявлені у ході клінічного обстеження функціональні зміни, проводились додаткові обстеження. У ході цих обстежень визначались наступні лабораторні показники: ШОЕ, С-реактивний білок, ревматоїдний фактор, атистрептолізин-О, фібриноген, креатинфосфокіназа, креатинфосфокиназа-МВ, аспартатаминотрансфераза та ін.. Отримані результати свідчили про відсутність змін в перерахованих біохімічних показниках, що в свою чергу вказує на функціональний характер порушень в роботі серцево-судинної системи у пацієнтів з ХЛ.

Усім пацієнтам обох груп проводилось ЕКГ-дослідження, ЕКГ – моніторинг та ДЕхоКС (дуплексна ехокардіоскопія). За результатами ДЕхоКС органічної патології не виявлено. У ході ЕКГ-дослідження, ЕКГ – моніторингу було виявлено ознаки ураження серця у 25 (22,3%) пацієнтів, що були переважно представлені у різних варіантах порушення провідності: порушення внутрішньшлуночкової провідності проявлялись у формі блокад правої та лівої ніжок пучка Гіса – 9 (8,0%) випадків; антривентрикулярної блокади 1 ступеня – 7 (6,3%) випадків. Порушення серцевого ритму у вигляді шлуночкової

екстрасистолії зареєстровано у 4-х (3,6%) випадках та синусової брадикардії – 5 (4,5%) випадках.

Ураження серцево-судинної системи супроводжувались численними скаргами на неприємні відчуття в ділянці серця – 6 (5,4%) випадків, періодичні болі та поколювання в лівій половині грудини – 8 (7,1%) випадків, відчуття недостатності кількості повітря – 5 (4,5%) випадків, перебої в роботі серця – 6 (5,4%) випадків. Частота виявлених суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження серцево-судинної системи у пацієнтів з ХЛ представлена у таблиці 4.2.

У ході статистичного аналізу частот суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження серцево-судинної системи у пацієнтів з ХЛ (таблиця 4.2) статистично вагомих відмінностей між групами I та II не виявлено ($p > 0,05$), що ще раз свідчить про однорідність патологічного процесу в обох групах пацієнтів.

Таблиця 4.2

Частота суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження серцево-судинної системи у пацієнтів з ХЛ

Симптоми	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього (n=112)		$\varphi_{\text{емп}}$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Суб'єктивні ознаки:								
- біль в області серця	3	4,3	3	7,0	6	5,4	0,0000	$p > 0,05$
- перебої в області серця	4	5,8	2	4,7	6	5,4	0,7848	$p > 0,05$
- серцебиття	5	7,2	3	7,0	8	7,1	0,6920	$p > 0,05$
- задишка	3	4,3	2	4,7	5	4,5	0,4412	$p > 0,05$
Порушення провідності:								
- блокада правої ніжки Гіса	1	1,4	3	7,0	4	3,6	0,9069	$p > 0,05$
- блокада лівої ніжки Гіса	5	7,2	0	0,0	5	4,5	0,0000	$p > 0,05$
- неповна AV-блокада Іст.	5	7,2	2	4,7	7	6,3	1,0588	$p > 0,05$
Порушення серцевого ритму:								
- шлуночкова екстрасистолія	1	1,4	3	7,0	4	3,6	0,9069	$p > 0,05$
- синусова брадикардія	4	5,8	1	2,3	5	4,5	1,1511	$p > 0,05$

4.3. Особливості уражень шкіри у пацієнтів з ХЛ на пізніх стадіях

Серед 112 обстежених пацієнтів з ХЛ пізні ознаки ураження шкіри було виявлено у 11 пацієнтів (9,8%).

Для уточнення характеру ураження шкіри пацієнти обстежувались та оглядались лікарем дерматологом.

Поліморфізм уражень шкіри був представлений хронічною кільцевою еритемою – 8 випадків (7,1%), доброякісною лімфоцитомою шкіри – 1 випадок (0,9%) та хронічним акродерматитом – 2 випадки (1,8%). Частота уражень шкіри серед пацієнтів групи I та II приведена у таблиці 4.3.

Порівняльний аналіз частот пізніх шкірних проявів серед пацієнтів з ХЛ в обох групах (таблиця 4.3) не виявив статистично вагомих відмінностей ($p > 0,05$) між групами, що вказує на однорідність патологічного процесу як у випадку наявності гострої форми ХЛ, так і серед пацієнтів за її відсутності в анамнезі.

Таблиця 4.3

Частота пізніх шкірних проявів серед пацієнтів з ХЛ

Симптоми	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього (n=112)		$\varphi_{\text{емп}}$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Хронічна кільцева еритема	7	10,1	1	2,3	8	7,1	1,5866	$p > 0,05$
Доброякісна лімфоцитомою шкіри	0	0,0	1	2,3	1	0,9	0,0000	$p > 0,05$
Хронічний атрофічний акродерматит	1	1,4	1	2,3	2	1,8	0,0000	$p > 0,05$

4.3.1. Хронічна кільцеподібна еритема

Хронічна кільцеподібна еритема мала розгалужений характер локалізації. Частіше за все кільцеподібна еритема фіксувалась на литці, животі та задній поверхні грудної клітини. У чотирьох випадках мали місце елементи висипки у вигляді червоно-яскравих кілець неправильної форми 7-8 см у діаметрі. Ще в чотирьох інших випадках хронічна кільцева еритема мала форму плями з гомогено-ціанотичним відтінком (рисунки 4.3, 4.4, 4.5).

Поява еритеми супроводжувалась майже завжди помірним свербіжем. У одному випадку еритема у пацієнта з'явилась після відвідування сауни. У пацієнтів групи I від моменту присмокування кліща до появи вогнищ еритеми проходило в середньому 4-9 місяців.

Проведення комплексної терапії серед пацієнтів з ХЛ з проявами шкірних уражень у вигляді хронічної кільцеподібної еритеми забезпечило позитивну динаміку: фіксувалось зменшення діаметра та повна елімінація еритеми. Так у 5 пацієнтів зменшення інтенсивності еритеми почалося на 5-10 день від початку лікування, а через 6 місяців мало місце повне зникнення еритеми. У двох пацієнтів залишилися сліди пігментації, у одного хворого рецидивуючі ознаки еритеми спостерігалися протягом 9 місяців, проте при катанамнезі на протязі 1,5 року було зафіксовано елімінацію висипу. Явище свербіжу після проведеного лікування елімінувало в усіх пацієнтів.



Рис. 4.3. Хронічна кільцеподібна еритема у пацієнтки I. 1968 р.н., 4 місяці після укусу кліща.



Рис. 4.4. Хронічна кільцеподібна еритема у пацієнтки К. 1976 р.н., 3 місяці після укусу кліща.



Рис. 4.5. Хронічна кільцеподібна еритема у пацієнтки С. 1985 р.н., укус кліща 2 роки тому.

4.3.2. Доброякісна лімфоцитома шкіри

Доброякісна лімфоцитома шкіри (саркоїдоз Шпиглера-Фендта) була виявлена у однієї пацієнтки другої групи. Ураження мало інфільтративну форму та нагадувало дискоїдний вовчок, без ознак гіперкератозу, у вигляді елементів на передній поверхні правого та лівого ліктя рожево-синюшного кольору.

4.3.3. Хронічний атрофічний акродерматит (ХААД)

Хронічний атрофічний акродерматит був виявлений у двох пацієнтів. В обох випадках початкова стадія процесу характеризувалась тривалий час наявністю вираженої дифузної еритеми: у однієї пацієнтки – на лівій литці, у іншої – в області верхньої поверхні лівої стопи (рисунок 4.6) у місці укусу кліща. В подальшому еритема перейшла в стадію атрофії, під час якої в обох випадках було серологічно встановлено діагноз. Шкіра у вогнищі ураження була сухою та мала вигляд папіросного паперу (симптом Поспелова). Суб'єктивно обидві пацієнтки мали скарги на незначний свербіж та відчуття парестезії.



Рис. 4.6. Хронічний акродерматит шкіри у пацієнтки П. 1960 р.н.

Позитивним результатом проведеного комплексного лікування стало зменшення інтенсивності свербіжу в зоні ураження та відсутність подальшої тенденції до прогресування процесу в склеротичну стадію.

4.4. Резюме

Визначення характеру та ступеню ураження опорно-рухової системи, шкіри та серця у пацієнтів з хронічною ХЛ проводилось у ході додаткових лабораторних (дослідження синовіальної рідини, біоптату шкіри, ШОЕ, С-реактивного білку, ревматоїдного фактора, атистрептолізіна-О, фібриногена та ін..) та інструментальних (рентгенологічне дослідження суглобів, МРТ суглобів, УЗД, ЕКГ, ЕКГ-моніторинг, ДЕхоКС) досліджень. Додатково для встановлення діагнозу проводились консультації окремих спеціалістів: лікаря ортопеда-травматолога, терапевта, кардіолога та дерматолога.

Таким чином, серед залучених у дослідження хворих на ХЛ з переважним ураженням нервової системи визначено частоту ураження опорно-рухового апарату – 33,9% (38 випадків), серцево-судинної системи – 22,3% (25 випадків) та шкіри – 9,8% (11 випадків).

У ході статистичного аналізу отриманих результатів встановлено, що частота реєстрації суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження опорно-рухової, серцево-судинної системи та шкіри серед пацієнтів з хронічною ХЛ в обох

групах приблизно однакова ($p > 0,05$), що свідчить про однорідність патологічного процесу.

Можливість виникнення у хворих на ХЛ різного ступеня тяжкості уражень опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи та шкіри обумовлює необхідність комплексного підходу до діагностування основного захворювання та розробки адекватної тактики подальшої патогенетичної терапії.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

1. Ключ В.Ю. Поліорганні ураження при хворобі Лайма / В.Ю. Ключ // «Актуальна Інфектологія». – №5 (том 5), 2017. – С. 78-81.
2. Руденко А.О. Симптомокомплекс уражень систем на пізніх стадіях Лайм-бореліозу / А.О. Руденко, В.Ю. Ключ // «Профілактична медицина». – № 1-2 (28), 2017. – С. 81-85.
3. Основні клінічні прояви нервової системи у хворих з Лайм-бореліозом / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, В.Ю. Луценко // Матеріали IV Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 15-17 квітня, Київ. – 2015. – С. 129.

РОЗДІЛ 5. СПЕЦІАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХЛ

Виражений поліморфізм клінічної симптоматики ХЛ та відсутність специфічної діагностики обумовлює доцільність застосування у ході верифікації діагнозу комплексу методів дослідження. В якості спеціальних методів дослідження пацієнтів з ХЛ нами використовувались клінічні імунограми, нейроімунологічні показники крові, серологічні дослідження крові та ліквору, проводилась комп'ютерна ЕЕГ, виявлення когнітивних порушень проводилось методом викликаних когнітивних потенціалів Р300. В окремих випадках проводилось магніто-резонансне дослідження головного мозку.

5.1. Дослідження імунологічних показників крові у пацієнтів з хронічною ХЛ.

З метою уточнення характеру та ступеню ураження різних відділів нервової системи нами було проведено аналіз деяких нейроімунологічних показників крові.

Дослідження імунологічних показників крові пацієнтів з ХЛ проводилось до та після лікування. На момент госпіталізації до відділення нейроінфекції у периферичній крові визначались СД3+ (Т-лімфоцити), СД4+ (Т-хелпери), СД8+ (Т-супресори), імунорегуляторний індекс СД4+/СД8+, СД22+ (В-лімфоцити), СД16+ лімфоцити (кілери), імуноглобуліни IgA, IgG, IgM, РБТЛ з ФГА. Оцінка фагоцитарної активності нейтрофілів проводилась з використанням наступних показників: фагоцитарний індекс (ФІ), фагоцитарне число (ФЧ), ЦК. На рис. 5.1 та 5.2 представлено розподіл частот результатів імунологічних показників в процентному відношенні та абсолютних одиницях. У таблиці 5.1 представлено результати обстеження пацієнтів обох груп, у ході якого було визначено абсолютні значення та відносні частоти значень імунологічних показників, що входять в допустимий інтервал, а також перевищують чи є меншими за норму.

Відповідно до даних таблиці 5.1 кількість обстежених пацієнтів з ХЛ, які мали значення імунологічних показників, що відповідали нормативним,

коливалась в діапазоні: CD3+ – 56%÷65%, CD4+ – 69%÷51%, CD8+ – 60%÷51%, фагоцитарний індекс – 70%, CD16+ – 39%÷53%, ЦІК – 56%, IgA–75%, IgM– 55%. Утворення діапазонів значень по деяким показникам (CD3+, CD4+, CD8+,CD16+) обумовлена їхнім обрахунком в процентному відношенні та абсолютних одиницях.

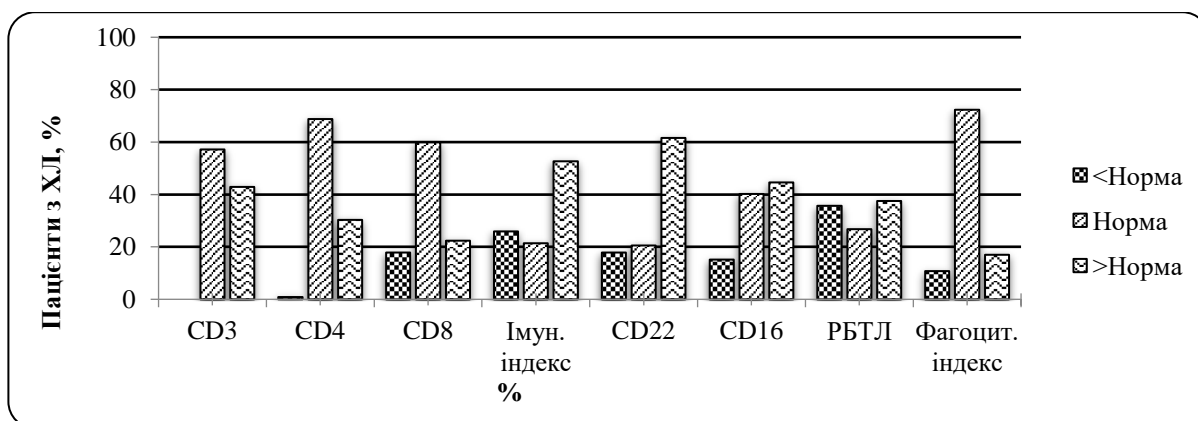


Рис. 5.1. Розподіл частот імунологічних показників відносно нормативних значень, виражених у відсотках, серед пацієнтів з ХЛ

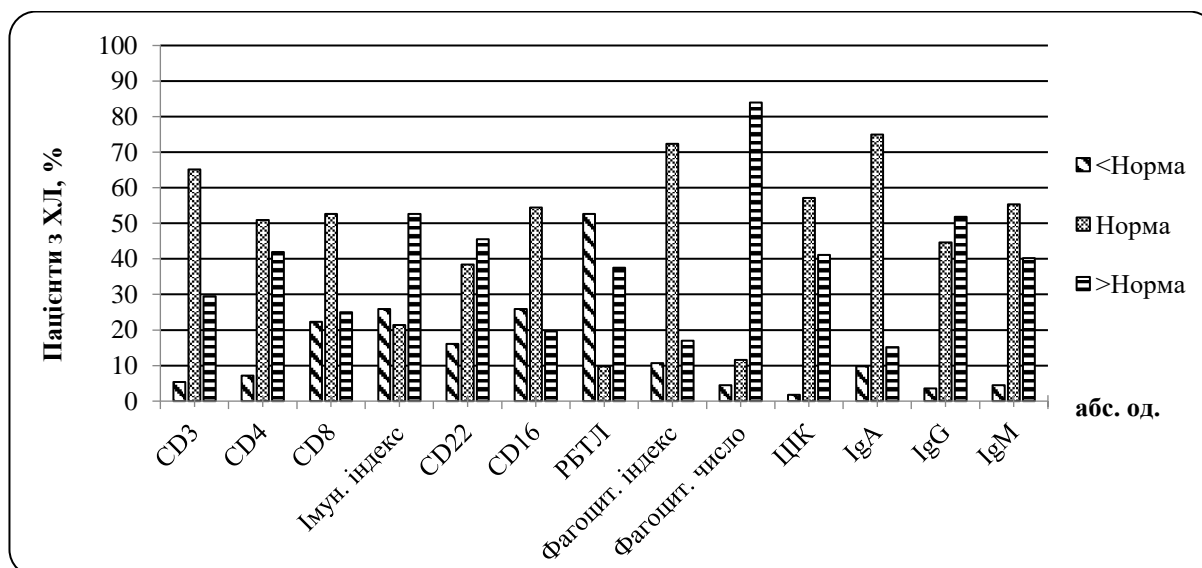


Рис. 5.2. Розподіл частот імунологічних показників відносно нормативних значень, виражених в абсолютних одиницях, серед пацієнтів з ХЛ

Таблиця 5.1

Імунологічні показники у пацієнтів з ХЛІ до лікування

Показник	Норма	Група I (n=69)						Група II (n=43)					
		<норма		норма		норма >		<норма		норма		норма>	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
CD3+ (Т-лімфоцити), %	40÷67	0	0,0	43	62,3	26	37,7	0	0,0	21	48,8	22	51,2
CD3+ (Т-лімфоцити), ×10 ⁹	0,7÷1,4	6	8,7	46	66,7	17	24,6	0	0,0	27	62,8	16	37,2
CD4+(Т-хелпери), %	23÷48	1	1,4	47	68,1	21	30,4	0	0	30	70	13	30
CD4+(Т-хелпери), ×10 ⁹	0,45÷0,84	7	10,1	34	49,3	28	40,6	1	2	23	53	19	44
CD8+ (Т-супресори),%	17÷25	13	18,8	42	60,9	14	20,3	7	16	25	58	11	26
CD8+ (Т-супресори), ×10 ⁹	0,3÷0,54	13	18,8	40	58,0	16	23,2	12	28	19	44	12	28
Імунорегуляторний індекс Т _х /Т _с	1,4÷2,2	19	27,5	15	21,7	35	50,7	10	23	9	21	24	56
CD22+ (В-лімфоцити), %	15÷35	11	15,9	14	20,3	44	63,8	9	20,9	9	20,9	25	58,1
CD22+ (В-лімфоцити), ×10 ⁹	0,30÷0,75	11	15,9	23	33,3	35	50,7	7	16,3	20	46,5	16	37,2
CD16+ лімфоцити (кілери), %	15÷20	12	17,4	31	44,9	26	37,7	5	11,6	14	32,6	24	55,8
CD16+ лімфоцити (кілери), ×10 ⁹	0,30÷0,50	16	23,2	42	60,9	11	15,9	13	30,2	19	44,2	11	25,6
Ig A, г/л	1,25÷2,5	4	5,8	51	73,9	14	20,3	7	16,3	33	76,7	3	7,0
Ig G, г/л	7,5÷17,45	3	4,3	30	43,5	36	52,2	1	2,3	20	46,5	22	51,2
IgM, г/л	0,65÷1,65	2	2,9	38	55,1	29	42,0	3	7,0	24	55,8	16	37,2
РБТЛ з ФГА, %	72÷80	26	37,7	20	29,0	23	33,3	14	32,6	10	23,3	19	44,2
РБТЛ з ФГА, ×10 ⁹	1,5÷1,8	38	55,1	9	13,0	22	31,9	21	48,8	2	4,7	20	46,5
Фагоцитарний індекс (ФІ),%	40÷80	6	8,7	55	79,7	8	11,6	6	14,0	26	60,5	11	25,6
Фагоцитарне число (ФЧ)	4÷9	3	4,3	8	11,6	58	84,1	2	4,7	5	11,6	36	83,7
ЦК, середнього розміру, ОД	54÷70	2	2,9	42	60,9	25	36,2	0	0,0	22	51,2	21	48,8

У той же час можна виділити ряд показників, за якими більше 50% пацієнтів з ХЛІ мали значення, що перевищували норму: імунорегуляторний індекс – 53 % пацієнтів, CD22+ – 61%÷44%, фагоцитарне число – 84 %, IgG – 52%.

Подібний розподіл імунологічних показників відносно їх нормативних значень був виявлений в групах I та II. Таким чином, попередньо, можна зробити

наступні висновки: схожість розподілу значень імунологічних показників крові у пацієнтів обох груп вказує на подібність патологічного процесу, при цьому зниження значення імунорегуляторного індексу, та підвищення CD22+, фагоцитарного числа, IgG може розглядати у якості його ознак (критеріїв).

Аналіз результатів імунологічного дослідження показав, що для хронічного перебігу захворювання характерно підвищення В-лімфоцитів, імуноглобуліну IgG та фагоцитарного числа, що з більшою вірогідністю свідчить про довготривалу персистенцію збудника захворювання в організмі людини.

З метою верифікації та отримання кількісних результатів було проведено статистичний аналіз імунологічних показників крові пацієнтів з ХЛ обох груп та контрольної групи, результати якого представлено у Додатку Ж. Наявність статистично достовірних відмінностей між групами визначалась методом Краскела-Уолліса, а попарне порівняння груп здійснювалось відповідно до процедури Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні.

У ході проведеного аналізу не було виявлено статистично достовірних відмінностей між відносними показниками складу Т-лімфоцитів у пацієнтів основної та контрольної груп.

У той же час були виявлені достовірні відмінності у значеннях показників В-лімфоцитів:

- CD 22+ (група I-III – $z=8,75; P_{1.3}=0,0000$; різниця медіанних значень – $\Delta_{1.3}=7,1\%$; група II-III – $z=7,88; P_{2.3}=0,0000$; різниця медіанних значень – $\Delta_{2.3}=7,1\%$);
- CD22+ (В-лімфоцити) $\times 10^9$ (група I-III – $z=3,57; P_{1.3}=0,0004$; різниця медіанних значень – $\Delta_{1.3}=0,21 \times 10^9$).

Виявлені достовірні відмінності свідчать про зміни у пацієнтів I та II групи В-ланки імунної системи, а саме про можливий В-лімфоцитоз, що узгоджується з даними інших авторів [110].

Результатом проведеного статистичного аналізу стало виявлення статистично достовірних відмінностей між групами пацієнтів для наступних показників:

- CD16+ лімфоцити (кілери), % (*група II-III*– $z=2,94$; $P_{2-3}=0,0033$; різниця медіанних значень – $\Delta_{2-3}=2,8\%$);
- імуноглобуліну IgG, г/л (*група I-III*– $z=3,59$; $P_{1-3}=0,0003$; різниця медіанних значень – $\Delta_{1-3}=2,9$ г/л; *група II-III*– $z=2,94$; $P_{2-3}=0,0033$; різниця медіанних значень – $\Delta_{2-3}=2,9$ г/л);
- імуноглобуліну IgM, г/л (*група I-III*– $z=3,97$; $P_{1-3}=0,0001$; різниця медіанних значень – $\Delta_{1-3}=0,4$ г/л);
- фагоцитарне число (*група I-III*– $z=6,65$; $P_{1-3}=0,0000$; різниця медіанних значень – $\Delta_{1-3}=5,1$; *група II-III* – $z=6,36$; $P_{2-3}=0,0000$; різниця медіанних значень – $\Delta_{2-3}=4,9$).

У ході порівняння значень інших імунологічних показників отриманих в групах I, II, III статистично достовірних відмінностей встановлено не було. Окремо відзначимо, що достовірних відмінностей між групами I та II також не виявлено, що вказує на подібність інфекційного процесу в обох групах пацієнтів.

Виявлені відмінності значень імунологічних показників крові у пацієнтів I, II та контрольної групи свідчать про тривалу персистенцію збудника ХЛ в організмі людини. В таких випадках доцільно доповнювати лікувальну схему препаратами імуномодулюючої дії.

Функціональний стан клітинного імунітету пацієнтів з ХЛ було оцінено за показниками цитоплазматичних нейроспецифічних білків (НСБ) або аутоантитіл (ААТ). До класу нейроспецифічних білків відносяться специфічний білок нервової тканини (астроцитарної глії) – білок S-100, нейроспецифічна енолаза (НСЕ), основний білок мієліну (ЗБМ), антитіла до загального людського мозкового антигену (АЗЛМА). У ході обстеження пацієнтів з ХЛ перед початком лікування було визначено рівень ЗБМ, S-100, НСЕ, АЗЛМА. Результати цього дослідження представлено на рис. 5.3 та в таблиці 5.2. Відзначимо, що кількість пацієнтів, у яких було зафіксовано перевищення допустимих значень показників ЗБМ, НСЕ та АЗЛМА, коливалась в межах від 65% до 96%.

Аналіз статистичних даних показує, що вміст ААТ до ЗБМ у 49 (71,0%) пацієнтів групи I та у 31 (72,1%) пацієнта групи II хворих на хронічний ХЛ був вищим за нормальне значення. У 7 пацієнтів I групи та в 3 пацієнтів II групи мало місце перевищення рівня 30,23 ум. од. з максимальним результатом – 39,5 ум. од. Підвищення рівня ААТ до ЗБМ у цих пацієнтів супроводжувалося ураженнями черепних нервів. Низький рівень ААТ до ЗБМ був виявлений у пацієнтів віком понад 60 років та склав у I групі 11,6% та II групі 14,0%.

Вищий за норму ($12,60 \pm 0,25$ ум. од.) рівень ААТ до білка S 100 був виявлений у 26 (37,7%) хворих групи I та у 15 (34,9%) групи II. З них у десяти пацієнтів, які мали психічні порушення, показники були максимально високими і сягали значення 13,70 ум. од. – у I групі та 14,20 ум. од. у II групі. У 33 (47,8%) пацієнтів групи I та 16 (37,2%) пацієнтів групи II рівень ААТ був нижчий за референтне значення, а у 10 (14,5%) пацієнтів групи I та 12 (27,9%) пацієнтів групи II цей показник знаходився в межах норми. Низький рівень ААТ до білка S100 в обох групах пацієнтів з ураженнями ЦНС можуть свідчити про можливу деструкцію нервової системи на гліозному рівні, що підтверджується результатами інших досліджень [122, 123, 124].

У ході проведеного дослідження встановлено, що вміст ААТ до НСЕ був вищий за норму у 66 (95,7%) пацієнтів групи I та у 41 (95,3%) пацієнта групи II, при цьому фіксувалися максимальні значення на рівні 30,5 ум. од. Автори роботи [123] пов'язують підвищення рівня ААТ до НСЕ з можливим розвитком менінговаскулярного сифілісу. Враховуючи, спорідненість етіологічного фактору, у випадках ураження нервової системи при ХЛ і сифілісі, можна припустити вірогідність розвитку церебральних васкулопатій серед пацієнтів з хронічною ХЛ.

Відзначимо, що у трьох пацієнтів в обох групах (2,9% – група I та 2,3% – група II) рівень ААТ був нижчий за норму, при цьому у цих хворих фіксувалися симптоми психоорганічного синдрому.

Перевищення референтних значень ААТ до ЗМАГ були зафіксовані у більшості хворих групи I (44 випадки або 63,8%) та групи II (29 випадків або 67,4%), при цьому максимальні значення показника сягали рівня 35,2 ум. од. у

групі I та 37,10 ум. од. у групі II. Подібні відхилення свідчать, ймовірно, про наявність патології нервової системи, що активує імунну систему і тим самим викликає збільшення утворення ААТ до ЗМАГ.

У ході проведеного дослідження у пацієнтів основної групи визначено рівень специфічного білка нервової тканини S100, при цьому виявлено майже однакові відхилення від нормативного значення в меншу (49 (44%) пацієнтів) та більшу сторони (41(37%) пацієнт).

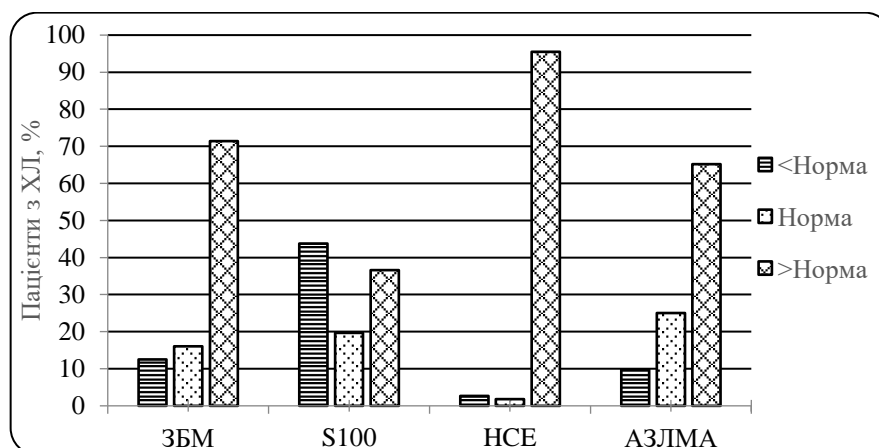


Рис. 5.3 Результати дослідження рівня нейроспецифічних білків у пацієнтів з ХЛ.

Кількісний аналіз отриманих результатів НСБ проведено із застосуванням статистичних методів. У таблиці 5.3 приведено результати статистичної обробки та міжгрупового порівняння показників НСБ. Визначення статистично достовірних відмінностей проводилось методом Краскела-Уолліса, а попарне порівняння груп здійснювалось відповідно до процедури Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні.

Таблиця 5.2

Показники НСБ у пацієнтів з ХЛ до лікування

Показник	Норма	Група I (n=69)						Група II (n=43)					
		<норма		норма		норма >		<норма		норма		норма >	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ЗБМ, ум. од.	26,05±1,5	8	11,6	12	17,4	49	71,0	6	14,0	6	14,0	31	72,1
S100, ум. од.	12,6±0,25	33	47,8	10	14,5	26	37,7	16	37,2	12	27,9	15	34,9
НСЕ, ум. од.	23,1±0,35	2	2,9	1	1,4	66	95,7	1	2,3	1	2,3	41	95,3
АЗЛМА, ум. од.	29,0±1,5	7	10,1	18	26,1	44	63,8	4	9,3	10	23,3	29	67,4

Таблиця 5.3

**Результати між групового порівняння показників НСБ у пацієнтів з
ХЛ до лікування**

Показник, ум. од.	Група I (n=69)	Група II (n=43)	Група III (n=40)	P ₁₋₂₋₃
ЗБМ	Me=31,70 LQ=26,55 UQ=39,20	Me=31,00 LQ=26,60 UQ=39,50	Me=24,80 LQ=23,20 UQ=26,00	P ₁₋₂₋₃ =0,0000 P ₁₋₂ =0,8701 P ₁₋₃ =0,0000 (Δ_{1-3} =6,9) P ₂₋₃ =0,0000 (Δ_{2-3} =6,2)
S100	Me=12,50 LQ=10,70 UQ=13,70	Me=12,50 LQ=11,50 UQ=14,20	Me=12,05 LQ=12,36 UQ=12,85	P ₁₋₂₋₃ =0,6060
НСЕ	Me=28,20 LQ=26,80 UQ=31,10	Me=29,00 LQ=26,00 UQ=30,50	Me=22,80 LQ=22,00 UQ=23,10	P ₁₋₂₋₃ =0,0000 P ₁₋₂ =0,9373 P ₁₋₃ =0,0000 (Δ_{1-3} =5,4) P ₂₋₃ =0,0000 (Δ_{2-3} =6,2)
АЗЛМА	Me=33,00 LQ=29,10 UQ=35,20	Me=31,50 LQ=29,50 UQ=37,10	Me=28,60 LQ=27,90 UQ=29,90	P ₁₋₂₋₃ =0,0000 P ₁₋₂ =0,8725 P ₁₋₃ =0,0000 (Δ_{1-3} =4,4) P ₂₋₃ =0,0000 (Δ_{2-3} =2,9)

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.

Статистично достовірні відмінності виявлено у ході порівняння значень ЗБМ, НСЕ, АЗЛМА отриманих в групах I і II та в контрольній групі, що дозволило кількісно оцінити зміну відповідного показника у пацієнта з ХЛ:

- ЗБМ (група I-III – $z = 6,26$; $P_{1-3}=0,0000$; різниця медіанних значень – $\Delta_{1-3}=6,9$ ум.од.; група II-III – $z = 5,45$; $P_{2-3}=0,0016$; різниця медіанних значень – $\Delta_{2-3}=6,2$ ум.од.);

- НСЕ (група I-III – $z = 8,13$; $P_{1-3}=0,0000$; різниця медіанних значень – $\Delta_{1-3}=5,4$ ум.од.; група II-III – $z = 7,28$; $P_{2-3}=0,0000$; різниця медіанних значень – $\Delta_{2-3}=6,2$ ум.од.);

- АЗЛМА (група I-III – $z = 4,74$; $P_{1-3}=0,0000$; різниця медіанних значень – $\Delta_{1-3}=4,4$ ум.од.; група II-III – $z=4,27$; $P_{2-3}=0,00002$; різниця медіанних значень – $\Delta_{2-3}=2,9$ ум.од.).

Результатом проведеного аналізу стало виявлення в крові сенсibiliзованих до мозкових антигенів лімфоцитів, що, відповідно до результатів дослідження [115], може пояснюватись порушеннями гематоенцефалічного бар'єру у напрямку мозок-кров.

5.2. Характеристика показників лабораторного дослідження ліквору у пацієнтів з ХЛ

48 пацієнтам з ХЛ, у яких при проведенні магніто-резонансного дослідження головного мозку виявлено патологічні зміни у вигляді вогнищ різної локалізації, кіст, розширення бокових шлуночків та субарахноїдальних просторів, було додатково проведено дослідження ліквору на *Borrelia s. s.*

Результати загально-клінічного, біохімічного дослідження СМР та порівняльна їх характеристика наведені в таблиці 5.4

Як показали результати дослідження, загально-клінічний аналіз СМР також не завжди відображає характер чи підтверджує наявність патологічного процесу в ЦНС, особливо у пацієнтів з хронічним перебігом ХЛ. Аналіз даних таблиці 5.4 показує, що у пацієнтів першої та другої групи у всіх пробах ліквор був прозорий та без кольору. Цитоз в середньому становив ($Me=4,0$; $LQ=3$; $UQ=5$) клітин/мкл. Відсоток лімфоцитів становив: ($Me=95,00$; $LQ=85,00$; $UQ=100,00$)%. Рівень білка в середньому складав ($Me=0,33$; $LQ=0,24$; $UQ=0,66$) г/л; глюкози у I групі – ($Me=3,50$; $LQ=3,20$; $UQ= 4,0$) г/л; у II групі ($Me=3,50$; $LQ=3,34$; $UQ= 3,90$) г/л; хлоридів – у I групі: ($Me=114,1$; $LQ=110,8$; $UQ= 114,5$) г/л; у II групі: ($Me=112,4$; $LQ=111,30$; $UQ= 113,80$) г/л. Осадкові проби Н. Апелта +, реакція Панді +. Рівні специфічних Ig G до *Borrelia burdorferi* (Од/мл) були: у I групі ($Me=3,10$; $LQ=2,15$; $UQ=6,58$) Од/мл, у II групі – ($Me=3,30$; $LQ=2,01$; $UQ=4,40$) Од/мл.

Таблиця 5.4

**Порівняльна характеристика показників загально-клінічного,
біохімічного дослідження СМР у пацієнтів з ХЛ**

Показник	Група I(n=69)	Група II(n=43)	P
Колір	Без кольору 100%	Без кольору 100%	
Прозорість, %	Прозорий 100%	Прозорий 100%	
Цитоз клітин/мкл	Me=4,00 LQ=3,00 UQ=5,00	Me=4,00 LQ=3,00 UQ=5,00	p>0,05 (p=0,30)
Відсоток лімфоцитів	Me=95,00% LQ=85,00% UQ=100,00%	Me=95,00% LQ=85,00% UQ=100,00%	p>0,05 (p=0,30)
Білок г/л	Me=0,33 LQ=0,24 UQ=0,66	Me=0,33 LQ=0,24 UQ=0,66	p>0,05 (p=0,31)
Глюкоза ммоль/л	Me=3,50 LQ=3,20 UQ=4,00	Me=3,50 LQ=3,34 UQ=3,90	p>0,05 (p=0,90)
Хлориди ммоль/л	Me=114,10 LQ=110,80 UQ=114,50	Me=112,40 LQ=111,30 UQ=113,80	p>0,05 (p=0,29)
Реакція Панді	++ 22 (31,9%)	++ 25 (58,1%)	p>0,05 (p=0,99)
Реакція Нонне- Апелъта	+ 23 (33,3%)	+ 25 (58,1%)	p>0,05 (p=0,99)
Ig G до <i>Borrelia burdorferi</i> (ліквор) Од/мл	Me=3,10 LQ=2,15 UQ=6,58	Me=3,30 LQ=2,01 UQ=4,40	p>0,05 (p=0,57)

При дослідженні ліквору методом ІФА лише у 4 (8,3%) пацієнтів було виявлено перевищення референтних значення до *Borrellia s.s.* Відзначимо, що в цих випадках визначався інтратекальний синтез антитіл до борелій, при цьому у двох випадках специфічність антитіл була додатково підтверджена методом – БлотАналізом.

У той же час імуноглобулін IgG до *Borrellia s.s.* в крові виявлявся майже у 95,5% випадків. 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 генотипів борелій, що присутні в ендемічних районах України.

5.3 Електрофізіологічні дослідження стану нервової системи у пацієнтів з ХЛ

5.3.1. Магнітно-резонансне дослідження головного мозку пацієнтів з ХЛ

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 були зафіксовані наступні зміни: вогнищеве ураження головного мозку різної локалізації мали 34 (30,3%) пацієнта, розширення підпаутинних та субарахноїдальних просторів виявлено у 56 (50,0%) пацієнтів та у 6 (5,4%) пацієнтів було зафіксовано ознаки кіст головного мозку (рис. 5.4, 5.5, 5.6).

Частота уражень головного мозку серед пацієнтів групи I та II представлена в таблиці 5.5.

У ході статистичного аналізу частот уражень головного мозку статистично достовірних відмінностей між результатами зафіксованими у групі I та II не виявлено, що вказує на подібність патологічного процесу в обох групах.

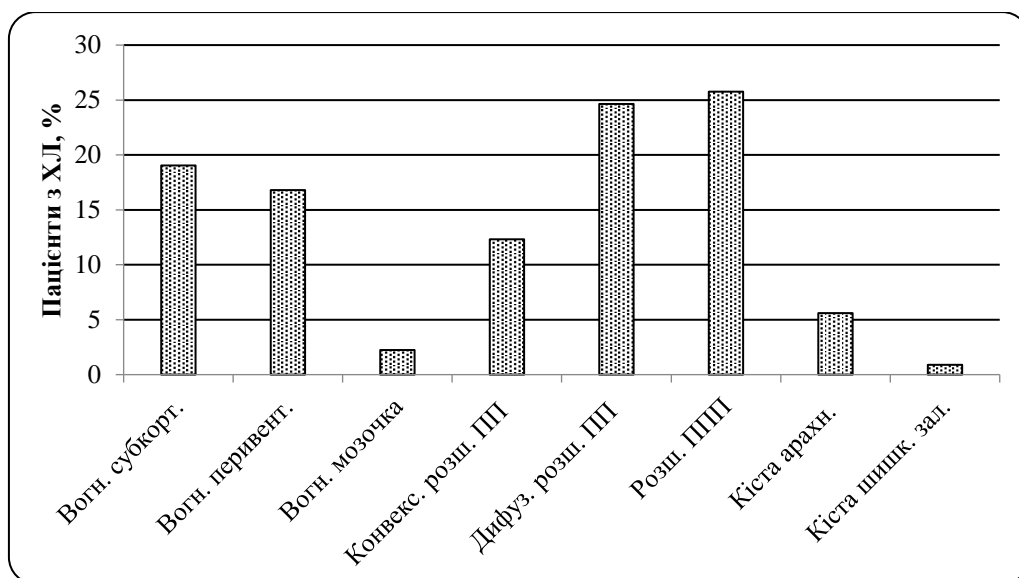


Рис. 5.4. Частота уражень головного мозку серед пацієнтів основної групи з ХЛ

Таблиця 5.5.

Частота уражень головного мозку серед пацієнтів групи I та II

Зміни на МРТ	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Всього (n=112)		$\varphi_{\text{емп}}$	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Вогнище субкортикально	9	13,0	8	18,6	17	15,2	0,2423	p>0,05
Вогнище перивентрикулярно	7	10,1	8	18,6	15	13,4	0,2578	p>0,05
Вогнище мозочка	0	0,0	2	4,7	2	1,8	0,0000	p>0,05
Конвекситальне розширення ПП	6	8,7	5	11,6	11	9,8	0,3007	p>0,05
Дифузне розширення ПП	12	17,4	10	23,3	22	19,6	0,4252	p>0,05
Розширення ППП	13	18,8	10	23,3	23	20,5	0,6220	p>0,05
Кіста арахноїдальна	4	5,8	1	2,3	5	4,5	1,1511	p>0,05
Кіста шишкоподібної залози	1	1,4	0	0,0	1	0,9	0,0000	p>0,05

В якості ілюстрації морфологічних змін за даними МРТ головного мозку у пацієнта з ХЛ наводимо наступний клінічний випадок.

Пацієнтка Ю., 33 роки, звернулася 2.04.15 зі скаргами на слабкість протягом дня, швидку втомлюваність, погіршення пам'яті, пітливість у долонях, головний біль, періодичне запаморочення, зниження гостроти зору, періодичне відчуття тремтіння м'язів кінцівок.

Вважає себе хворою з 2013 року, коли, будучи на прогулянці в Голосіївському парку, відбулося присмоктування кліща на правій нозі (підколінна ямка), проте, еритема не розвилася. Через рік, у вересні на прогулянці в тому ж парку мав місце повторний укус кліща в області лівого плеча. Цього разу через 12 днів з'явилася еритема, фіксувалось підвищення температури тіла до $t=38,2$ °С, слабкість, нежить, ломота в тілі та біль у горлі. Після огляду терапевта та дерматолога було призначено азитроміцин по 500мг – 5 днів, поверхнево мазь з гідрокортизоном. На момент закінчення терапії гострі скарги захворювання зникли, почувала себе добре. В крові було виявлено антитіла IgM до борелій 2,85 Од/мл.

Через півроку пацієнтка почала відмічати погіршення самопочуття у вигляді головного болю, запаморочення, слабкості. У ході проведеного нами комплексу клініко-неврологічних, спеціалізованих обстежень було встановлено діагноз Арахноїдит, на фоні кліщового бореліозу (Хвороба Лайма), хронічна форма з ураженням нервової системи у вигляді синдрому енцефалопатії, церебрастенічного синдрому, з лікворо-динамічними порушеннями. Результати магнітно-резонансного дослідження проведеного у вересні 2014р. представлено на рис. 5.5.

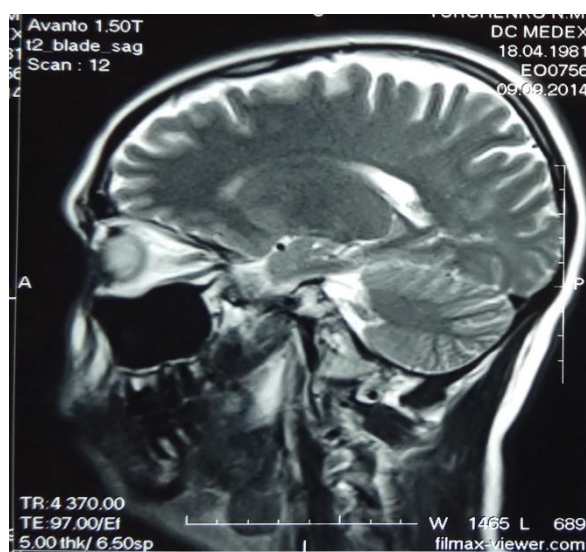


Рис. 5.5. МРТ головного мозку. Розширення субарахноїдальних просторів, потовщення оболонок. Пацієнтка Ю., 33 роки. Арахноїдит. Хронічна ХЛ

Пацієнтці було призначено комплексну терапію, яка включала в себе застосування цефалоспоринів третього покоління та метронідазолу протягом 21 дня та препарати патогенетичної терапії (кортексин, актовегін, пірацетам, вітаміни). Через місяць після лікування спостерігалось зниження рівня антитіл класу IgM, а через три місяці повне клінічне одужування.

При повторному огляді через 12 місяців скарг не виявлено, у неврологічному статусі без особливостей, БлотАналіз та антитіла класу IgM до борелій – негативний. Через 18 місяців пацієнтка завагітніла, період вагітності протікав без особливостей, народила здорового хлопчика.

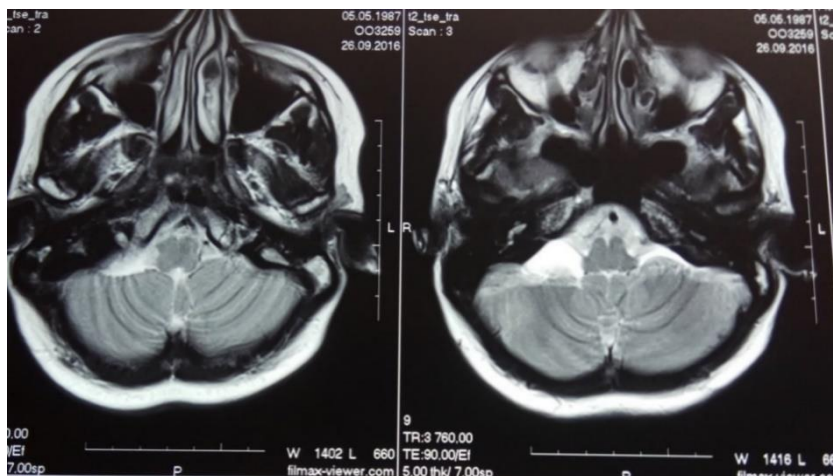


Рис. 5.6. МРТ головного мозку. Арахноїдальна кіста.
Пацієнтка Л., 29 років. Арахноїдальна кила. Хронічна ХЛ

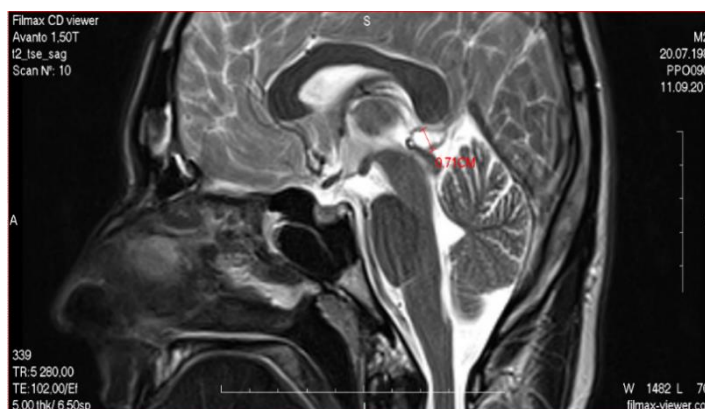


Рис. 5.7 МРТ головного мозку. Кіста шишкоподібної залози.
Пацієнт С. 28 років. Енцефаломієлопатія. Хронічна ХЛ

5.3.2. Дослідження біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з ХЛ

Для діагностики функціональних розладів та визначення патологічних змін центральної нервової системи широко використовується метод електроенцефалографії (ЕЕГ), що дозволяє вивчити біоелектричну активність головного мозку. Проведені клінічні та лабораторні дослідження підтверджують в багатьох випадках появу, вже на ранніх стадіях інфекційного процесу, патологічних змін в структурі головного мозку у хворого на ХЛ. Для виявлення

та ідентифікації таких змін варто застосовувати комплексні методи дослідження, до складу яких доцільно включати і метод ЕЕГ.

Електроенцефалографічне обстеження було проведено всім 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.

Загальна характеристика біоелектричної активності головного мозку та оцінка структури і регулярності основних хвильових процесів ЕЕГ при візуальному аналізі проводилась з використанням стандартної класифікації ЕЕГ із змінами, запропонованими О.А. Жирмунською [117].

У ході візуального аналізу частоти основного ритму, регулярності, амплітуди були виділено 5 основних типів ЕЕГ: організований, дезорганізований з альфа-активністю, гіперсинхронний, десинхронний та повільнохвильової (пароксизмальної) активності. В таблиці 5.6 наведено показники ЕЕГ пацієнтів з хронічною формою ХЛ.

У ході дослідження фонової активності статистично достовірні відмінності між показниками групи I та II виявлено не було. У той же час було виявлено ряд статистично достовірних відмінностей між показниками в групах I і II та контрольною групою (група III).

Таблиця 5.6

Результати ЕЕГ дослідження у пацієнтів з хронічною формою ХЛ та контрольною групи

Показники	Група I (n=69)		Група II (n=43)		Група III (n=40)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Фонова активність							
Дельта	–	–	–	–	–	–	–
Альфа, преальфа	56	81,2	36	83,7	36	87,8	P ₁₋₂ >0,01 P ₁₋₃ >0,01 P ₂₋₃ >0,01
Бета	5	7,2	1	2,3	3	7,3	P ₁₋₂ >0,01 P ₁₋₃ >0,01 P ₂₋₃ >0,01

Тета	8	11,6	6	14,0	1	2,4	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}>0,01$
Організований	8	11,6	4	9,3	26	63,4	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}<0,01$ ($\Delta_{1-3}=-51,8\%$) $P_{2-3}<0,01$ ($\Delta_{2-3}=-54,1\%$)
Дезорганізований з альфа-активністю	30	43,5	18	41,9	11	26,8	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}<0,01$ ($\Delta_{1-3}=16,7\%$) $P_{2-3}>0,01$
Гіперсинхронний	23	33,3	15	34,9	3	7,3	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}<0,01$ ($\Delta_{1-3}=26,0\%$) $P_{2-3}<0,01$ ($\Delta_{2-3}=27,6\%$)
Пароксизмальна активність	7	10,1	7	16,3	0	0,0	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}>0,01$
Міжпівкульова асиметрія	4	5,8	2	4,7	0	0,0	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}>0,01$
Гіпервентиляційна проба							
Збільшення електроактивності	35	50,7	27	62,8	18	45,0	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}>0,01$
Зменшення електроактивності	4	5,8	2	4,7	4	9,8	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}>0,01$
Гіперсинхронізація	26	37,7	9	20,9	5	12,2	$P_{1-2}<0,01$ ($\Delta_{1-2}=16,8\%$) $P_{1-3}<0,01$ ($\Delta_{1-3}=25,5\%$) $P_{2-3}>0,01$
Зменшення ритму	2	2,9	2	4,7	0	0,0	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}>0,01$
Відсутність реакції	2	2,9	3	7,0	13	32,5	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}>0,01$
Фотостимулююча проба							
Засвоювання ритму:							$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}>0,01$
- високі частоти	11	15,9	11	25,6	5	12,2	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}>0,01$
- низькі частоти	44	63,8	23	53,5	15	37,5	$P_{1-2}<0,01$ ($\Delta_{1-2}=10,3\%$) $P_{1-3}<0,01$ ($\Delta_{1-3}=24,8\%$) $P_{2-3}>0,01$

Відсутність засвоювання ритму	14	20,3	9	20,9	2	5,0	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}>0,01$
Дифузні зміни біоелектричної активності мозку							
Легкі	22	31,9	8	18,6	30	75,0	$P_{1-2}<0,01$ ($\Delta_{1-2}=13,3\%$) $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}<0,01$ ($\Delta_{2-3}=56,4\%$)
Помірні	44	63,8	32	74,4	10	25,0	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}<0,01$ ($\Delta_{1-3}=38,8\%$) $P_{2-3}<0,01$ ($\Delta_{2-3}=49,8\%$)
Виражені	3	4,3	3	7,0	0	0,0	$P_{1-2}>0,01$ $P_{1-3}>0,01$ $P_{2-3}>0,01$

У групах I та II порівняно з контрольною групою фіксувалось зменшення кількості хвиль, що мали характер організованої форми. Кількість пацієнтів, що мала хвилі організованої форми, у групі I склала 8 (11,6%, зменшення – 51,8%), у групі II – 4 (9,3%, зменшення – 54,1%), у групі III – 26 (63,4%).

У 30 (43,5%, ріст – 16,7%) пацієнтів групи I, у 18 (41,9% ріст – 15,1%) пацієнтів групи II та у 11 (26,8%) пацієнтів групи III у ході дослідженні показників фонові кривої було виявлено хвилі, які мали характер дезорганізованої форми, що в свою чергу свідчить про можливі функціональні порушення біоелектричної активності головного мозку.

Хвилі гіперсинхронного характеру були зареєстровані у 23 (33,3%, ріст – 26,0%) пацієнтів групи I, у 15 (34,9%, ріст – 27,6%) пацієнтів групи II та у 3 (7,3%) пацієнтів групи III.

Така дезорганізація основного ритму головного мозку супроводжувалась збільшенням вольтажу, наявністю пароксизмальної активності та міжпівкульової асиметрії, що свідчить про вірогідні патологічні зміни біоелектричної активності головного мозку різного ступеню тяжкості. У 4 (5,8%) пацієнтів групи I та у 2 (4,7%) пацієнтів групи II було зафіксовано ознаки міжпівкульової асиметрії, що вказує на можливі вогнища ураження головного мозку іритативного характеру.

Аналіз результатів трьох хвильової гіпервентиляційної проби не виявив достовірних відмінностей між показниками отриманими в групах I та II за виключенням гіперсинхронізації, значення якої статистично відрізняються (в групі I цей показник в середньому на 16,8% вищий ніж у групі II).

У той же час у 35 (50,7%) пацієнтів групи I та у 27 (62,8%) пацієнтів групи II було зафіксовано підвищення електроактивності з проявами загострення основного коркового ритму та явищами гіперсинхронізації. Ознаки гіперсинхронізації спостерігались у 26 (37,7%, ріст – 25,5%) пацієнтів групи I, у 9 (20,9%) пацієнтів групи II та у 5 (12,2%) пацієнтів групи III.

Відомо, що гіпервентиляційна проба має характер гіпоксичного навантаження, що проявляється розвитком локальної гіпоксії судин головного мозку, внаслідок зниження в крові рівня вуглекислоти, яка діє на гуморальну регуляцію тонуусу мозкових судин. Таким чином, можна припустити, що виявлені дифузні зміни ЕЕГ при гіпервентиляційній пробі, можуть бути ознаками специфічного ураження дрібних судин головного мозку, яке, в свою чергу, може бути проявом специфічного церебрального васкуліту головного мозку у пацієнтів з ХЛ.

У ході проведення фотостимуляційної проби статистично достовірних відмінностей між показниками отриманими в групах I та II не виявлено. Виключення становить засвоєння ритму світлових мерехтінь на низьких частотах (значення цього показника в групі I в середньому на 10,3% перевищує цей показник у групі II).

У той же час привертає увагу відносно висока частота реєстрації цього показника в усіх групах: 44 (63,8%, ріст – 24,8%) пацієнти у групі I, 23 (53,5%) пацієнти у групі II, 16 (39,0%) пацієнтів у групі III. Це пояснюється тим, що сигнали засвоєнням ритму світових низькочастотних мерехтінь реєструвалися в передніх відділах головного мозку (в зоні проекції неспецифічної таламічної системи), що може бути проявом патологічного процесу в діенцефальних структурах мозку та ознакою вторинних патологічних уражень в корі головного мозку.

Дослідження дифузних змін біоелектричної активності мозку виявили достовірні відмінності між кількістю пацієнтів в групах I та II, в яких спостерігалась їх легка форма (кількість пацієнтів з легкою формою дифузних змін у групі I у середньому на 13,3% більше ніж у групі II). У ході статистичного аналізу також встановлено, що в групі II кількість пацієнтів з легкою формою дифузних змін становить 8 (18,6%), що на 56,4% менше ніж у контрольній групі (30 (76%) випадків).

Кількість пацієнтів, у яких був зафіксований помірний характер дифузних змін, склала 44 (63,8%) випадки у групі I, що на 38,8% перевищує цей показник у контрольній групі, та 32 (74,4%) 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 стоволовою локалізацією, які обумовлюють нерівномірність і дисбаланс реакції підсистем діенцефальних структур головного мозку на активуючі впливи.

5.3.3. Дослідження сигналів викликаних когнітивних потенціалів P300 у пацієнтів з ХЛ

Під час клінічного обстеження пацієнтів з хронічною ХЛ було виявлено значну частку пацієнтів з когнітивними порушеннями. Нашу увагу привернула альтернативна методика оцінки доклінічної стадії когнітивних порушень та різних типів деменцій шляхом визначення когнітивних викликаних потенціалів (ВП) головного мозку – дослідження ендогенного когнітивного ВП P300. Метод ВП має високу чутливість і дозволяє виявляти ураження на ранніх стадіях хвороби, в тому числі і «клінічно німі» зони ураження. Цей метод також дозволяє оцінити функціональний стан структур нервової системи на різних рівнях. На даний час методика P300 включена Міжнародною і Американською

асоціацією клінічних нейрофізіологів до складу рекомендованих клінічних методів обстеження [118, 125].

У додатку 3 наведено результати дослідження когнітивних ВП методом Р300. Наявність статистично достовірних відмінностей між групами визначалась методом Краскела-Уолліса, а попарне порівняння груп здійснювалось відповідно до процедури Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні.

Достовірних відмінностей між результатами дослідження ВП методом Р300 отриманими у групах I та II виявлено не було, що вказує на подібність в них інфекційного процесу.

У ході проведеного аналізу виявлено статистично достовірні відмінності в показниках ВП Р300 отриманих в групах I і II та в контрольній групі. За цими показниками було проведено попарне порівняння з показниками контрольної групи та розраховано різницю медіанних значень.

У ході аналізу отриманих результатів виявлено зменшення в порівнянні з контрольною групою тривалості латентного періоду (ЛП) компонентів Р1 (зліва), N1 (зліва), Р1 (справа), N1 (справа). Встановлено, що у пацієнтів групи I та II ЛП комплексу Р1 зліва був в середньому меншим за значення в контрольній групі на 2,89мс, у той час як значення в групах I та II ЛП комплексу Р1 справа було меншим ніж в контрольній групі на 2,93мс. Тривалість ЛП комплексу N1 зліва у пацієнтів групи I та II в середньому була меншою ніж значення отримане в контрольній групі на 3,92мс; значення ЛП комплексу Р1 справа в групах I, II було меншим ніж в контрольній групі в середньому на 3,39мс.

За такими показниками як ЛП N2 (зліва), ЛПР3 (зліва), ЛП N3 (зліва), амплітуда Р300 (зліва), ЛП N2 (справа), ЛПР3 (справа), ЛП N3 (справа), амплітуда Р300 (справа) у групах I та II виявлено достовірне збільшення в порівнянні з контрольною групою.

Тривалість ЛП комплексу N2 зліва у пацієнтів групи I та II в середньому перевищувала значення в контрольній групі на 10,39мс; значення ЛП комплексу N2 справа у пацієнтів групи I та II було більшим, ніж в контрольній групі, в середньому на 10,88мс.

Тривалість ЛП комплексу P3 (P300) зліва у пацієнтів групи I та II в середньому перевищувала значення в контрольній групі на 10,45мс; значення ЛП комплексу P3 (P300) справа у пацієнтів групи I та II було більшим ніж в контрольній групі в середньому на 8,74мс.

Тривалість ЛП комплексу N3 зліва у пацієнтів групи I та II в середньому перевищувала значення в контрольній групі на 3,02мс; значення ЛП комплексу N3 справа у пацієнтів групи I та II було більшим ніж в контрольній групі в середньому на 2,53мс.

У ході аналізу нейрофізіологічних когнітивних викликаний потенціалів нашу увагу привернули параметри великої позитивної хвилі у діапазоні 300мс. Цей комплекс обумовлений процесами розпізнавання, запам'ятовування та підрахунку вагомих стимулів у серії інших (невагомих) стимулів. Аналіз виявив достовірне ($p < 0,05$) збільшення латентного періоду у порівнянні з контролем як справа, так і зліва у першій групі (P300 (зліва): (Me=310,50; LQ=309,65; UQ=312,34)мс; P300 (справа): (Me=309,45 LQ=308,45 UQ=310,45)мс; та у другій групі – P300 (зліва): (Me=310,50; LQ=309,66 UQ=312,35)мс; P300 (справа): (Me=310,35 LQ=308,98 UQ=312,40)мс.

У ряді випадків ендогенну хвилю P300 було неможливо виділити як чіткий диференційний компонент відповіді. Такі дані виключались із статистичних обрахунків.

У ході проведеного дослідження було встановлено, що більш виражені зміни P300 частіше спостерігались серед пацієнтів з психічними розладами та погіршенням пам'яті. Проте, в більшості випадків зміни показників латентного періоду були незначними і співставленими з показниками контрольної групи, що можна пояснити наступним чином. Обумовлені ХЛ патологічні зміни головного мозку вимикають із процесу сприймання та аналізу інформації окремі області та регіони нейронів. Паралельно з цим проходять процеси компенсації та заміщення уражених ділянок мозку. Крім того слід враховувати, що у формуванні когнітивної хвилі беруть участь різні структури та відділи головного

мозку, що в сукупності і пояснює відсутність виражених змін у показниках отриманих у основній та контрольній групах.

Визначені у ході дослідження значення амплітудних показників дозволили простежити динаміку зміни активності кори головного мозку на різних етапах патології нервової системи, що виникає на хронічних стадіях ХЛ. Серед пацієнтів основної групи було виявлено клінічно достовірне зниження показників амплітуди P300 порівняно з контрольною групою. Зокрема, показники амплітуди P300 зліва у пацієнтів групи I та II були нижчими відповідних показників групи контролю в середньому на 0,84 мкВ; амплітудне значення P300 справа у пацієнтів групи I та II було нижчими відповідних показників групи контролю в середньому на 0,80 мкВ. Відзначимо, що підвищення амплітудних характеристик у порівнянні з контрольною групою серед пацієнтів основної групи не фіксувалось.

У ході проведеного статистичного аналізу було виявлено сильний прямий кореляційний зв'язок між значенням амплітуди P300 (справа) та амплітудою P300 (зліва) ($|r_s| = 0,98 \pm 0,01$; $p < 0,05$), що може свідчити про відсутність асиметричного когнітивного порушення.

Таким чином, збільшення латентного періоду та зниження амплітуди P300 свідчить про когнітивні порушення, які у пацієнтів з ХЛ виражаються в зниженні ефективності механізмів оперативної пам'яті і направленої уваги. Наявність когнітивних порушень у хворих на ХЛ є обґрунтованою підставою для розширення комплексної терапії препаратами ноотропної дії.

5.4. Резюме

У ході проведення ряду лабораторних (імунологічні дослідження крові та нейроспецифічних білків, СМР) та додаткових інструментальних методів дослідження стану хворих на ХЛ не виявлено статистично достовірної різниці між відповідними показниками у групах I та II, що вказує на подібність інфекційного процесу в обох групах пацієнтів.

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.

Відомо, що нейроаутоімунні реакції, що виникають при ХЛ, мають особливий проградієнтний перебіг і можуть змінювати патогенез і клінічну картину захворювання. Таким чином, дослідження вмісту ААТ до НСБ у сироватці крові дозволяє прогнозувати ступінь ураження нервової системи, а динаміка змін цих показників розкриває ефективність лікування й ступені відновлення функцій нервової та імунної систем.

Показано, що на хронічних стадіях ХЛ, загально-клінічний аналіз СМР в повній мірі не відображає характер чи наявність патологічного процесу в ЦНС. Серологічне обстеження ліквору до *Borrellia s.s.* методом ІФА також не забезпечує достовірного встановлення етіологічного фактору захворювання. 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 генотипів борелій, що присутні в ендемічних районах України.

Результатом дослідження результатів МРТ стало виявлення 34 випадків (38,1%) вогнищевих уражень головного мозку різної локалізації, 56 випадків (62,3%) розширення підпаутинних та субарахноїдальних просторів та 6 випадків (5,4%) ознак кіст головного мозку.

Дослідження біоелектричної активності головного мозку виявило високу частоту появи у пацієнтів з хронічною ХЛ дезорганізації основного альфа-ритму (біля 42,7%), що супроводжувалась посиленням бета активності з міжпівкульовою асиметрією. Отримані результати вказують на те, що патологічний процес при хронічній ХЛ може нести як вогнищевий, так і дифузний характер із залученням глибинних структур мозку та кори.

Дослідження коркової активності мозку у пацієнтів з хронічною ХЛ проводилось методом когнітивних ВП Р300. Виявлено у порівнянні з контрольною групою достовірно ($p < 0,05$) збільшення латентного періоду, яке

супроводжувалось зменшенням амплітуди P300, що підтверджує зниження коркової активності, що в свою чергу дозволяє пояснити високу частоту скарг у пацієнтів з ХЛ на погіршення пам'яті.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

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.
2. 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. Пархомиць, В.Р. Шагінян, В.І. Фільчаков // «Досягнення біології та медицини». – №1(29), 2017. – С. 68-71.
3. 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.
4. 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. Пархомиць, Ж.П. Сидорова // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», 7-9 жовтня, Тернопіль. – 2015р. – С. 269-270.
5. Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги / А.О. Руденко, Л. В. Муравська, П.А. Дьяченко, В.Ю. Луценко // Матеріали Всеукраїнської науко-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнської асоціації інфекціоністів», 29-30 вересня, Вінниця. –2016р.– С. – 138-140.
6. 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 імені Л.В. Громашевського НАМНУ», 12-13 жовтня, Київ. – 2016. – С. 116-118.

7. Застосування методу електороенцефалографії у пацієнтів з хронічною Хворобою Лайма /В.Ю. Ключ // Матеріали Науково-практичної конференції молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної Академії Медичних Наук України. Журнал Національної Академії Медичних Наук України, 23 березня, Київ. – 2018р. – С. 88-89.
8. Клінічний випадок діагностики Хвороби Лайма / В.Ю. Ключ, А.О. Руденко, Л. В. Муравська, П.А. Дьяченко // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 25-27 квітня, Київ. – 2017р.– С. 25.
9. Інформаційний бюлетень. Додаток до «Журналу Національної академії наук України». Методика діагностики ураження нервової системи при хворобі Лайма // А.О. Руденко, В.Ю. Ключ, П.А. Дьяченко. Випуск 43 з проблеми «Інфекційні хвороби». – С. 38.

РОЗДІЛ 6. КОМПЛЕКСНА ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНА ТЕРАПІЯ У ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ХВОРОБІ ЛАЙМА

На сьогоднішній день проблема лікування пацієнтів з хронічними формами ХЛ до кінця не вирішена. Поліморфізм клінічної симптоматики та широкий спектр системних уражень досить часто обумовлюють невисоку результативність рекомендованих схем етіотропної терапії, особливо у випадках хронічних форм, що супроводжуються ураженнями нервової системи.

Аналіз клінічного досвіду лікування хронічних форм ХЛ доводить, що застосування лише етіотропної терапії часто не забезпечує повноцінного одужання, оскільки наявні системні порушення у таких пацієнтів є наслідками включення більш тяжких патогенетичних механізмів [108, 111, 112, 113, 116]. Підвищити ефективність лікувального процесу вдається за рахунок включення до комплексної терапії патогенетичної складової – препаратів імунокорегуючої та нейротропної дії.

У ході проведеного дослідження було вдосконалено та апробовано схему лікування ХЛ, що поєднувала елементи комплексної етіотропної та патогенетичної терапії. Результати проведених клінічних досліджень підтверджують високий рівень елімінації організму від борелій та відновлення структурних і функціональних характеристик нервової системи при хронічному перебігу.

6.1. Схема етіотропної та патогенетичної терапії

У ході проведеного порівняльного аналізу клінічно достовірних відмінностей за об'єктивними ознаками ураження НС і результатами спеціальних методів дослідження між пацієнтами групи I та II виявлено не було, що з високою ймовірністю вказує на однорідність патологічного процесу в обох групах. Останній факт обумовлює доцільність спільної терапії для пацієнтів як з вторинно-хронічною так і з первинно-хронічною формами ХЛ.

При обґрунтуванні та виборі основних етіотропних препаратів, що застосовувались на початковому етапі, в першу чергу враховувався хронічний характер інфекційного процесу, поліморфізм системних уражень, а також здатність борелій проникати через гемо-енцефалічний бар'єр та подальшу їх довготривалу персистенцією з утворенням цистних форм. В якості основних складових лікувальної терапії нами було використано цефалоспорини третього покоління (цефоперазон з інгібітором В-лактамаз), які є препаратами першої лінії та метронідазол, що широко використовується у складі лікувальних схем спірохетних інфекцій.

На фінальному етапі лікування ХЛ з метою підвищення загальної резистентності організму, нормалізації та поновлення функцій нервової системи в цілому застосовувались елементи патогенетичної терапії. В основу імунокоригуючої терапії було покладено застосування в якості імуномодулятора азоксимер броміду.

Клінічні та лабораторні дослідження, що проводились на цьому етапі лікування, виявили ряд достовірних змін у показниках імунного статусу пацієнтів – збільшення кількості В-лімфоцитів, підвищення імунорегуляторного індексу, фагоцитарного числа, IgG та гіперчутливості лімфоцитів до деяких мозкових антигенів.

Покращення процесів поширення нервового імпульсу по нервовим волокнам та стимулювання утворення власного нейромедіатора вдалося досягти завдяки включенню до патогенетичної терапії препаратів цитоколінового ряду, які мають виражену тропну дію до кори головного мозку та сприяють підвищенню рівня мозкової діяльності. До складу вдосконаленої лікувальної схеми пропонується включити препарати ноотропної дії – фінібут та пірацетам, що забезпечить активізацію процесів відновлення та стабілізації основних функцій мозку (уваги, пам'яті, концентрації).

Таким чином, вдосконалена нами комплексна етіопатогенетична терапія хворим з хронічною формою ХЛ з переважним ураженням нервової системи включала.

Етіотропну терапію (21 день):

1. Цефоперазон з інгібітором В-лактамаз 1 г в/венно 2 рази на добу;
2. Метронідазол 100,0 мл (500 мг) в/венно 1 раз на добу;
3. Інфузійна терапія:
 - Р-р NaCl 0,9% 150 мл;
 - Рибоксин 5,0 мл;
 - Аспаркам 5,0 мл;
 - Вітамін С 10% - 4 мл.

Патогенетичну терапію:

1. Азоксимер бромід 6 мг в/м 1 раз на добу – 10 днів;
2. Фінібут 250 мг 2 рази на добу – 1 місяць;
3. Пірацетам 1200 мг 1раз на добу – 1 місяць.

На протязі всього періоду лікування призначалися полівітаміни та десенсибілізуючі препарати.

6.2. Результати комплексної етіопатогенетичної терапії у пацієнтів з ураженням нервової системи при хронічній ХЛ

Оцінка ефективності комплексної етіопатогенетичної терапії здійснювалась із застосуванням наступних основних критеріїв:

- клінічні (зменшення кількості скарг та регрес неврологічної симптоматики);
- інструментальні (позитивна динаміка показників ЕЕГ, викликаних потенціалів Р300);
- лабораторні (зниження показників ІФА та БлотАналізу до борелій, деяких показників імунограми та нейроспецифічних антитіл).

Тривалість наступного катанамнезу склала 24 місяці. Протягом цього періоду проводились додаткові комплексні клінічні та лабораторні дослідження.

6.2.1. Динаміка клінічних (суб'єктивних та об'єктивних) показників у пацієнтів з ХЛ під час та після проведення комплексної етіопатогенетичної терапії

У поліморфізмі системних уражень при ХЛ переважають ураження центрального відділу нервової системи. Тому з метою оцінки ефективності розробленої етіопатогенетичної терапії доцільно провести аналіз динаміки суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження ЦНС. У таблиці 6.1 та рисунках 6.1 – 6.3 представлено дані про частоти суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження ЦНС до початку лікування та через 1, 3, 6, 12, 24 місяці після його закінчення.

Дані катамнезу свідчать про суттєвий регрес суб'єктивних показників протягом першого місяця у вигляді зменшення скарг на підвищену роздратованість, порушення сну, головний біль, хиткість при ходьбі, пітливість, загальну слабкість.

Через 6 місяців після початку лікування кількість пацієнтів, які мали скарги суб'єктивного характеру зменшилось з початкових 93% (104 пацієнти) до 55% (62 пацієнти). Через 24 місяці після проведеної терапії рівень суб'єктивних ознак елімінував до рівня 28% (31 пацієнт). Процес регресії суб'єктивних ознак мав монотонний характер. На рисунку 6.1 представлено динаміку змін за окремими суб'єктивними ознаками ураження ЦНС під час лікування, а також графік, що відображає динаміку кількості пацієнтів, що їх мали.

Аналіз динаміки об'єктивної неврологічної симптоматики здійснювався у ході дослідження процесу нормалізації основних видів порушень: рефлекторних, чутливих та атактичних (мозочкових). Кількість хворих з рефлекторними порушеннями після завершення першого етапу лікування комплексом антибіотиків зменшились на 7% з 99% (111 випадків) до 92% (104 випадки). Через три місяці після початку лікування рефлекторні порушення спостерігались у 75 % (84 випадки) пацієнтів. Кількість хворих із залишковими рефлекторними порушеннями через 24 місяці після початку лікування склала 36% (40 випадків). На рисунку 6.2 представлено динаміку змін за окремими рефлекторними

порушеннями під час лікування, а також графік, що відображає динаміку кількості пацієнтів, що їх мали.

Регрес атактичних порушень мав схожу динаміку. До початку етіопатогенетичної терапії мозочкові порушення спостерігались у 97 (87%) пацієнтів. Через три місяці після початку лікування кількість хворих із мозочковими порушеннями склала 76 (68%) випадків, а через 24 місяці – кількість не перевищувала 30% (34 випадків).

Елімінація чутливих порушень відбувалась більш повільно: з 57% (64 випадки) на початку лікування до 39% (44 випадки) – через три місяці та до 21% (24 випадки) – через 24 місяці після початку лікування. Більш поступову нормалізацію чутливих порушень, ймовірно, можна пояснити наявністю серед пацієнтів комплексу уражень ЦНС та ПНС систем.

На рисунку 6.3 представлено динаміку змін за окремими розладами чутливості та мозочкових порушень під час лікування, а також графік, що відображає динаміку кількості пацієнтів, що їх мали.

Таким чином, проведений аналіз динаміки суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження ЦНС у пацієнтів з ХЛ підтверджує ефективність етіотропної терапії на основі комплексу препаратів цефалоспоринового ряду та метронідазолу. Про доцільність такого поєднання свідчить суттєве зниження частоти скарг та об'єктивних ознак вже після завершення першого етапу етіопатогенетичної терапії.

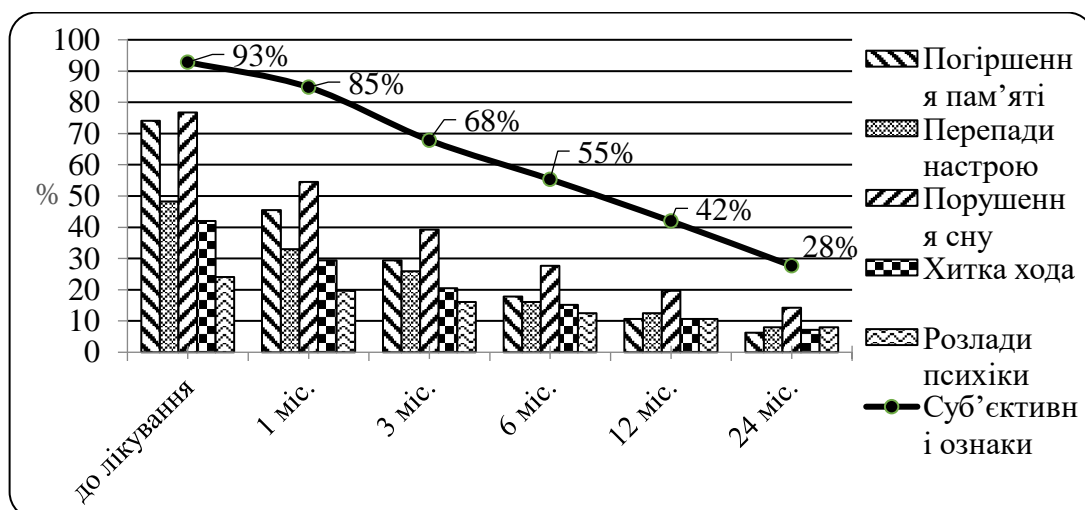


Рисунок 6.1 – Динаміка суб'єктивних ознак ураження ЦНС

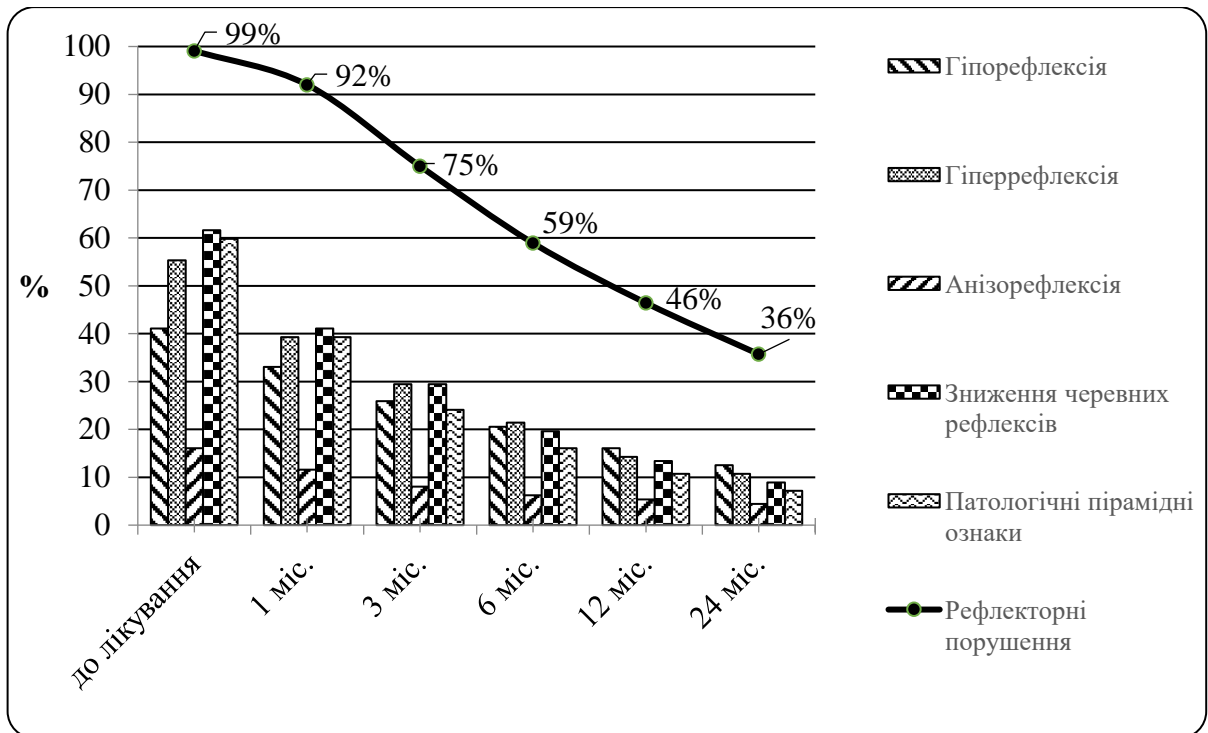


Рисунок 6.2 – Динаміка рефлекторних порушень

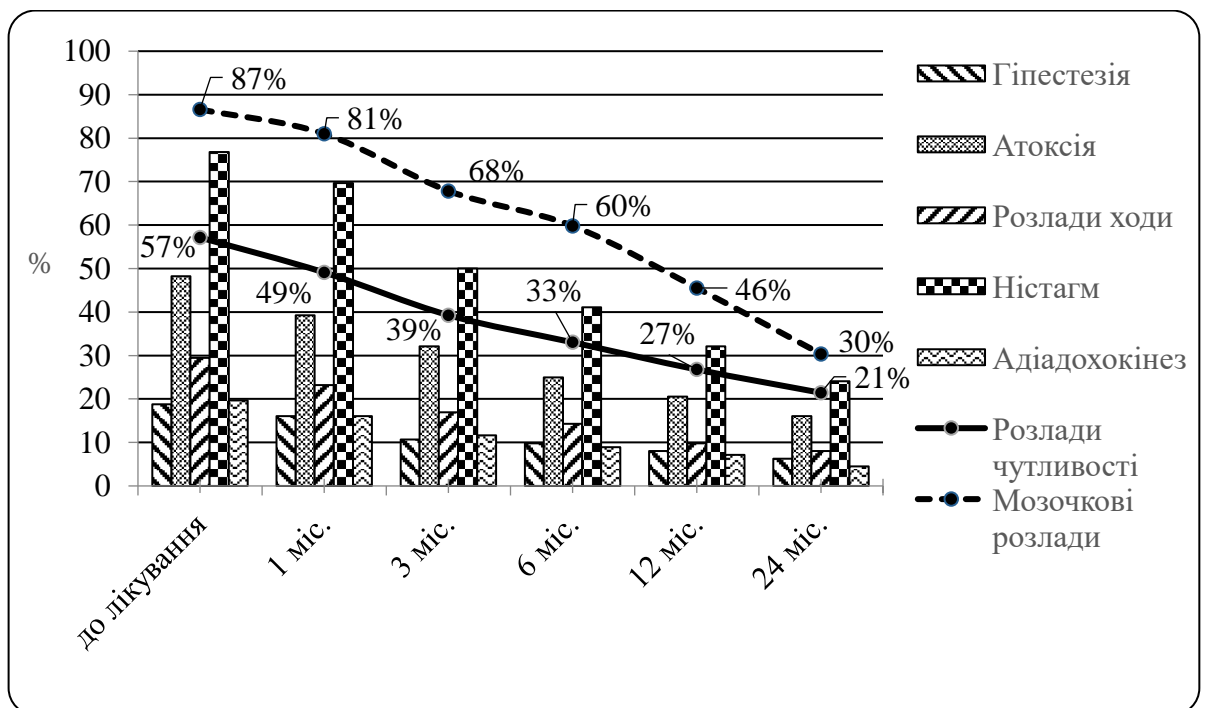


Рисунок 6.3 – Динаміка розладів чутливості та мозочкових порушень

Таблиця 6.1

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:												
гіпорексія	46	41,1	37	33,0	29	25,9	23	20,5	18	16,1	14	12,5
гіперексія	62	55,4	44	39,3	33	29,5	24	21,4	16	14,3	12	10,7
анізорексія	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

6.2.2. Динаміка серологічних показників крові у пацієнтів з ХЛ під час та після лікування

Динаміка показників імуноглобулінів IgM та IgG до борелій та БлотАналізу у пацієнтів з ХЛ на початку та після лікування приведена у таблиці 6.2.

Визначення статистично достовірних відмінностей у основній групі пацієнтів з ХЛ (n=112) для отриманих у ході етіопатогенетичної терапії та реабілітаційного періоду значень IgM (ІФА, Од/мл), IgG (ІФА, Од/мл), та кількість специфічних білків в панелі IgM (БлотАналізі) та в панелі IgG (БлотАналізі) проводилось з використанням непараметричного критерію Фрідмана.

Таблиця 6.2

Динаміка показників імуноглобулінів Ig M (Од/мл) і Ig G (Од/мл) до борелій визначених методом ІФА та БлотАналіз

Показник	До лікування	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Через 6 місяців	Через 12 місяців	P
Ig M (ІФА), Од/мл	Me=2,83 LQ=1,58 UQ=7,00	Me=2,05 LQ=1,10 UQ=4,55	Me=1,40 LQ=1,00 UQ=2,40	Me=0,90 LQ=0,85 UQ=1,10	Me=0,80 LQ=0,76 UQ=0,80	p<0,05 ($\chi^2=427,05$ df=4)
Ig G (ІФА), Од/мл	Me=2,44 LQ=1,60 UQ=4,21	Me=2,10 LQ=1,50 UQ=3,95	Me=2,00 LQ=1,30 UQ=3,20	Me=2,40 LQ=1,95 UQ=2,70	Me=2,30 LQ=2,10 UQ=2,40	p<0,05 ($\chi^2=90,62$ df=4)
Кіл-сть виявлених білків Ig G (Блот Аналіз)	Me=7,00 LQ=6,00 UQ=9,00	Me=6,00 LQ=5,00 UQ=7,00	Me=4,00 LQ=4,00 UQ=5,00	Me=4,00 LQ=3,00 UQ=4,00	Me=3,00 LQ=2,00 UQ=3,00	p<0,05 ($\chi^2=400,36$ df=4)
Кіл-сть виявлених білків Ig M (Блот аналіз)	Me=4,00 LQ=3,00 UQ=4,00	Me=2,00 LQ=2,00 UQ=3,00	Me=2,00 LQ=1,00 UQ=2,00	Me=1,00 LQ=1,00 UQ=1,00	Me=1,00 LQ=1,00 UQ=1,00	p<0,05 ($\chi^2=401,16$ df=4)

Примітка: P – рівень значущості, розрахований за критерієм Фрідмана; χ^2 – значення статистики критерію; df – кількість ступенів свободи.

Відповідно до даних таблиці 6.2 статистично достовірні відмінності виявлено для всіх аналізованих показників. Подальше попарне порівняння проведено з використанням критерію Вілкоксона для двох залежних вибірок із зміненим критичним рівнем значущості, значення якого визначається кількістю попарних порівнянь і дорівнює: $p_{кр}=0,05/14=0,004$.

Через місяць після початку етіопатогенетичної терапії визначений методом ІФА рівень IgM до *Borrelia s. s.* (Me=2,05; LQ=1,10; UQ=4,55) Од/мл був в середньому нижчим на 0,78 Од/мл порівняно із значенням до початку лікування (Me=2,83; LQ=1,58; UQ=7,00) Од/мл. Відмінності були статистично достовірними (T=52; Z=9,03; p=0,000000). Отриманий у ході дослідження результат є позитивним ($R < 0,8$ Од/мл – негативний; $0,8 \text{ Од/мл} \leq R < 1,1$ Од/мл – сумнівний; $R \geq 1,1$ – позитивний).

Через три місяці після початку лікувальної терапії значення визначеного методом ІФА IgM до *Borrelia s. s.* зменшується до рівня (Me=1,40; LQ=1,00; UQ=2,40) Од/мл, що в середньому на 1,43 Од/мл менше порівняно із значенням до початку лікування (Me=2,83; LQ=1,58; UQ=7,00) Од/мл. Визначені відмінності є статистично достовірними (T=36; Z=9,08; p=0,000000). Рівень IgM до *Borrelia s. s.* залишався позитивним.

Через шість місяців після початку лікувальної терапії рівень визначеного методом ІФА IgM до *Borrelia s. s.* серед пацієнтів основної групи складає (Me=0,90; LQ=0,85; UQ=1,10) Од/мл, що в середньому є на 1,93 Од/мл меншим ніж значення цього показника на початку лікування. Встановлені відмінності є статистично достовірними (T=24; Z=9,12; p=0,000000). Рівень IgM до *Borrelia s. s.* знаходився в діапазоні сумнівного результату.

Через дванадцять місяців після початку лікувальної терапії рівень визначеного методом ІФА імуноглобуліну IgM до *Borrelia s.s.* серед пацієнтів основної групи зменшився до значення (Me=0,80; LQ=0,76; UQ=0,80) Од/мл, що в середньому є на 2,03 Од/мл меншим ніж значення цього показника на початку лікування – (Me=2,83; LQ=1,58; UQ=7,00) Од/мл. Встановлені відмінності є статистично достовірними (T=23; Z=9,12; p=0,000000). Рівень IgM до *Borrelia*

burgdorferi змістився в діапазон негативних результатів, що підтверджує елімінацію гострого інфекційного процесу.

У ході статистичного аналізу виявлено позитивну динаміку зменшення рівня імуноглобуліну IgG (Од/мл), що визначався методом ІФА.

Через місяць після початку етіопатогенетичної терапії визначений методом ІФА рівень IgG до *Borrelia s. s.* (Me=2,10; LQ=1,50; UQ=3,95) Од/мл в середньому був нижчим на 0,34 Од/мл порівняно із значенням до початку лікування – (Me=2,44; LQ=1,60; UQ=4,21) Од/мл. Відмінності є статистично достовірними (T=352,5; Z=7,88; p=0,000000). Рівень IgG до *Borrelia s.s.* (Од/мл) мав позитивний результат порівняно з референтними значеннями (R<0,8 – негативний; 0,8≤ R<1,1 – сумнівний; R>=1,1 – позитивний).

Через три місяці після початку лікувальної терапії значення визначеного методом ІФА імуноглобуліну IgG до *Borrelia s. s.* зменшилось до рівня (Me=2,00; LQ=1,30; UQ=3,20) Од/мл, що в середньому на 0,44 Од/мл менше порівняно із значенням до початку лікування – (Me=2,44; LQ=1,60; UQ=4,21) Од/мл. Визначені відмінності є статистично достовірними (T=378; Z=7,92; p=0,000000). Результат визначення IgG до *Borrelia s. s.* залишався позитивним.

Через шість місяців після початку лікувальної терапії зафіксовано достовірне підвищення значення визначеного методом ІФА імуноглобуліну IgG до *Borrelia s.s.* до рівня (Me=2,40; LQ=1,95; UQ=2,70) Од/мл, що в середньому є на 0,04 Од/мл меншим ніж значення цього показника на початку лікування – (Me=2,44; LQ=1,60; UQ=4,21) Од/мл. Встановлені відмінності є статистично достовірними (T=1699; Z=3,70; p=0,0002). Підвищення рівня IgG до *Borrelia s.s.* вірогідно пов'язано з утворенням імунологічної пам'яті.

Через дванадцять місяців після початку лікувальної терапії серед пацієнтів основної групи зафіксовано зниження рівня визначеного методом ІФА імуноглобуліну IgG до *Borrelia s. s.* до значення (Me=2,30; LQ=2,10; UQ=2,40) Од/мл, що в середньому є на 0,14 Од/мл меншим ніж значення цього показника на початку лікування – (Me=2,44; LQ=1,60; UQ=4,21) Од/мл. Встановлені відмінності є статистично достовірними (T=1967; Z=3,24; p=0,001).

Динаміка показників БлотАналізу визначалась у ході аналізу кількості виявлених специфічних білків (Vise, p41, p39, OspC Ba (*Borrelia afzelii*), OspC Bb (*Borrelia burgdorferi*), OspC Bg (*Borrelia garinii*), IgM) до *Borrelia burgdorferi*, які належать до антитіл IgM.

Результат вважається позитивним, коли виявлялись 3 і більше перерахованих білків. За перший місяць лікування кількість виявлених специфічних білків методом БлотАналізу (імуноглобуліну IgM) знизилась і склала (Me=2,00; LQ=2,00; UQ=3,00), що є в середньому на 2,00 меншим ніж значення цього показника на початку лікування (Me=4,00; LQ=3,00; UQ=4,00). Встановлені відмінності є статистично достовірними (T=0; Z=8,72; p=0,000000).

У наступні два місяці після початку лікувальної терапії кількість позитивних специфічних білків, що визначались методом БлотАналізу IgM, залишалися на тому ж рівні, проте розкид значень відносно медіанного значення став меншим (Me=2,00; LQ=1,00; UQ=2,00).

Через шість місяців після початку лікувальної терапії кількість виявлених специфічних білків методом БлотАналізу IgM серед пацієнтів основної групи складала (Me=1,00; LQ=1,00; UQ=1,00), що в середньому є на 3,00 виявлених білки менше ніж значення цього показника на початку лікування (Me=4,00; LQ=3,00; UQ=4,00). Встановлені відмінності є статистично достовірними (T=0; Z=9,19; p=0,000000). Протягом подальшого періоду спостереження ці значення залишалися постійними.

Після проведеної комплексної етіопатогенетичної терапії спостерігалась стійка тенденція до зменшення кількості виявлених специфічних білків (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, IgG) до *Borrelia burgdorferi* методом БлотАналізу, IgG. Через один місяць після початку лікування серед пацієнтів основної групи кількість виявлених специфічних білків склала (Me=6,00; LQ=5,00; UQ=7,00), що було на 1,00 показник менше ніж на початку лікування (Me=7,00; LQ=6,00;

UQ=9,00). Встановлені відмінності є статистично достовірними (T=0; Z=8,59; p=0,00000).

Через три місяці після початку лікування кількість виявлених специфічних білків IgG визначених методом БлотАналізу склала (Me=4,00; LQ=4,00; UQ=5,00), що було на 3,00 виявлених білка менше ніж на початку лікування (Me=7,00; LQ=6,00; UQ=9,00). Встановлені відмінності є статистично достовірними (T=0; Z=9,02; p=0,00000).

Через шість місяців після початку лікування кількість виявлених специфічних білків IgG визначених методом БлотАналізу залишалась без змін, проте розкид значень відносно медіани став меншим (Me=4,00; LQ=3,00; UQ=4,00).

Мінімальний рівень виявлених білків IgG, що визначався методом БлотАналізу, був досягнутий через дванадцять місяців після початку лікування та склав (Me=3,00; LQ=2,00; UQ=3,00), що було на 4,00 виявлених білка менше ніж на початку лікування (Me=7,00; LQ=6,00; UQ=9,00). Встановлені відмінності є статистично достовірними (T=0; Z=9,19; p=0,00000).

6.2.3. Динаміка показників імуногенезу у пацієнтів з хронічною ХЛ під час та після проведеного комплексного лікування

Динаміка показників імунного статусу пацієнтів з хронічною ХЛ до та після лікування наведена у таблиці 6.3. Визначення статистично достовірних відмінностей між показниками імунограми пацієнтів з ХЛ основної групи (n=112) отриманих до та після проведення етіопатогенетичної терапії проводилось з використанням непараметричного критерію Вілкоксона для двох залежних вибірок.

На початку лікування було виявлено ряд достовірних відмінностей між показниками імунограм пацієнтів основної та контрольної групи. В основній групі хворих були зафіксовані значення, що перевищували відповідні значення в контрольній групі для наступних показників: імунорегуляторний індекс – перевищення в середньому на 0,68; CD22+ (B-лімфоцити) – перевищення в

середньому на 7,1%; Ig G – перевищення в середньому на 2,9 г/л; фагоцитарне число – перевищення в середньому на 5. У той же час кількість CD8+ (Т-супресори) була меншою ніж в контрольній групі в середньому на 5,2%.

У ході статистичної обробки результатів показників імунограми, що були отримані після закінчення етіопатогенетичної терапії, було виявлено низку змін, які в сукупності доводять позитивний характер динаміки змін показників імунітету хворих на ХЛ.

Після завершення лікування рівень CD3+ (Т-лімфоцити) підвищився в середньому на 4,5% з (Me=65,3; LQ=57,4; UQ= 72,8)% до лікування до рівня (Me=69,8; LQ=68,6; UQ=71,5)% – після лікування. Відмінності були статистично достовірними (T=309,5; Z=1,97; p=0,0484). Зауважимо, що значення CD3+ (Т-лімфоцити) після лікування перевищувало значення отримане в контрольній групі (Me=66,1; LQ=57,4; UQ=72,9)% в середньому на 3,7%.

Рівень CD4+(Т-хелпери) після завершення етіопатогенетичної терапії підвищився в середньому на 4,5% з (Me=43,2; LQ=34,2; UQ= 48,8)% до лікування до рівня (Me=45,8; LQ=45,1; UQ=46,4)% – після лікування. Відмінності були статистично достовірними (T=208,00; Z=1,96; p=0,0496). Зауважимо, що рівень CD4+(Т-хелпери) після лікування статистично не відрізнявся від отриманого в контрольній групі значення (Me=42,50; LQ=35,10; UQ=48,33)%.

Після завершення лікувальної терапії серед пацієнтів основної групи було зафіксовано незначне зниження рівня CD8+ (Т-супресори), в середньому на 0,5% з (Me=29,8; LQ=27,7; UQ= 31,7)% до лікування до значення (Me=29,4; LQ=28,6; UQ=29,9)% після лікування. Відмінності були статистично достовірними (T=161,00; Z=2,14; p=0,0327). Відзначимо, що значення CD8+ (Т-супресори) після лікування перевищувало значення отримане в контрольній групі (Me=24,94; LQ=20,99; UQ=31,93)% в середньому на 4,5%.

Проведення етіопатогенетичної терапії забезпечило підвищення імунорегуляторного індексу – T_x / T_c з (Me=1,5; LQ=1,1; UQ= 1,6) на початку лікування до (Me=1,6; LQ=1,5; UQ=1,6) – наприкінці, в середньому на 0,1. Зафіксовані відмінності були статистично достовірними (T=193,00; Z=2,75;

$p=0,0060$). Зауважимо, що значення імунорегуляторного індексу після лікування статистично не відрізнялось від отриманого в контрольній групі значення ($Me=1,65$; $LQ=1,29$; $UQ=2,10$).

Рівень CD22+ (В-лімфоцити) після завершення етіопатогенетичної терапії підвищився в середньому на 0,8% з ($Me=37,6$; $LQ=24,5$; $UQ=43,6$)% до лікування до ($Me=38,4$; $LQ=37,5$; $UQ=38,9$)% – після лікування. Відмінності були статистично достовірними ($T=192,00$; $Z=2,01$; $p=0,0439$). Значення CD22+ (В-лімфоцити) після лікування перевищувало значення отримане в контрольній групі ($Me=30,5$; $LQ=23,5$; $UQ=34,5$)% в середньому на 7,9%.

У процесі лікування було зафіксовано суттєве зменшення значення фагоцитарного числа: з ($Me=12,7$; $LQ=10,5$; $UQ=16,5$) – на початку лікування до ($Me=10,4$; $LQ=9,5$; $UQ=10,7$) – наприкінці лікування, в середньому на 2,3. Відмінності були статистично достовірними ($T=39,00$; $Z=4,21$; $p=0,00003$). Значення фагоцитарного числа після лікування перевищувало значення отримане в контрольній групі ($Me=7,80$; $LQ=5,60$; $UQ=8,60$) в середньому на 2,6.

Достовірних змін в інших показниках імунограми виявлено не було.

Імунологічне дослідження крові у пацієнтів з хронічною ХЛ виявило відсутність достовірних відмінностей серед відносних показників Т-лімфоцитів у порівнянні з контрольною групою. Після лікування 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.

Таблиця 6.3

Динаміка імунологічних показників крові пацієнтів з хронічною ХЛ

Показник		До лікування (n=112)	Після лікування (n=112)	p
1	2	3	4	5
CD3+ (Т-лімфоцити)	%	Me=65,3 LQ=57,4 UQ=72,8	Me=69,8 LQ=68,6 UQ=71,5	T=309,50 Z=1,97 p<0,05 (p=0,0484)

1	2	3	4	5
CD4+(Т-хелпери)	%	Me=43,2 LQ=34,2 UQ= 48,8	Me=45,8 LQ=45,1 UQ=46,4	T=208,00 Z=1,96 p<0,05 (p=0,0496)
CD8+ (Т-супресори)	%	Me=29,8 LQ=27,7 UQ= 31,7	Me=29,4 LQ=28,6 UQ=29,9	T=161,00 Z=2,14 p<0,05 (p=0,0327)
Імунорегуляторний індекс Т _х /Т _с	абс.	Me=1,5 LQ=1,1 UQ= 1,6	Me=1,6 LQ=1,5 UQ=1,6	T=193,00 Z=2,75 p<0,05 (p=0,0060)
CD22+ (В-лімфоцити)	%	Me=37,6 LQ=24,5 UQ= 43,6	Me=38,4 LQ=37,5 UQ=38,9	T=192,00 Z=2,01 p<0,05 (p=0,0439)
CD16+ лімфоцити (кілери)	%	Me=19,7 LQ=17,0 UQ= 21,9	Me=20,0 LQ=19,5 UQ=21,0	T=186,50 Z=1,90 p>0,05 (p=0,0577)
Ig A	абс.	Me=2,0 LQ=1,6 UQ=2,4	Me=2,0 LQ=1,6 UQ=2,4	T=162,00 Z=1,31 p>0,05 (p=0,4126)
Ig G	абс.	Me=17,5 LQ=12,5 UQ=19,6	Me=17,3 LQ=16,4 UQ=18,5	T=172,50 Z=0,97 p>0,05 (p=0,3305)
IgM	абс.	Me=1,5 LQ=1,1 UQ=1,9	Me=1,3 LQ=1,2 UQ=1,5	T=89,00 Z=1,74 p>0,05 (p=0,0814)
РБТЛ з ФГА, %	%	Me=75,0 LQ=63,5 UQ= 85,0	Me=75,0 LQ=75,0 UQ=76,0	T=394,50 Z=0,21 p>0,05 (p=0,8350)
Фагоцитарний індекс (ФІ)	абс.	Me=58,0 LQ=48,5 UQ= 77,0	Me=63,0 LQ=59,0 UQ=68,0	T=280,50 Z=0,82 p>0,05 (p=0,40948)
Фагоцитарне число (ФЧ)	абс.	Me=12,7 LQ=10,5 UQ= 16,5	Me=10,4 LQ=9,5 UQ=10,7	T=39,00 Z=4,21 p<0,05 (p=0,00003)
ЦК	абс.	Me=68,0 LQ=61,5 UQ= 86,0	Me=68,0 LQ=62,0 UQ=120,0	T=271,30 Z=0,81 p>0,05 (p=0,30480)

6.2.4. Динаміка показників нейроспецифічних аутоантитіл у пацієнтів з хронічною ХЛ після проведеного комплексного лікування

У ході проведеного дослідження вивчено динаміку нейроспецифічних білків (НСБ) у пацієнтів з хронічною формою ХЛ з переважним ураженням нервової системи (таблиця 6.4).

Таблиця 6.4

Динаміка нейроспецифічних білків (НСБ) у пацієнтів з хронічною формою ХЛ

Показник	До лікування (n=112)	Після лікування (n=112)	p
ЗБМ, ум. од.	Me=31,70 LQ=26,60 UQ=39,30	Me=28,50 LQ=25,60 UQ=29,60	T=43,50 Z=4,34 p<0,05 (p=0,0000)
S100, ум. од.	Me=12,50 LQ=11,15 UQ=13,70	Me=12,20 LQ=11,30 UQ=12,70	T=19,00 Z=4,76 p<0,05 (p=0,0000)
НСЕ, ум. од.	Me=28,30 LQ=26,25 UQ=30,95	Me=26,40 LQ=24,80 UQ=28,40	T=20,50 Z=3,92 p<0,05 (p=0,0001)
АЗЛМА, ум. од.	Me=32,35 LQ=29,10 UQ=36,10	Me=30,50 LQ=29,40 UQ=32,10	T=34,50 Z=4,18 p<0,05 (p=0,0000)

Проведене лікування забезпечило суттєве 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. Відмінності були статистично достовірними (T=43,50; Z=4,34; p=0,0000). Значення ЗБМ після лікування перевищувало значення отримане в контрольній групі (Me=24,80; LQ=23,20; UQ=26,00) ум. од. в середньому на 3,7 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. Відмінності були статистично достовірними (T=19,00; Z=4,76; p=0,0000). Значення S-100 після лікування перевищувало значення отримане в контрольній групі (Me=12,05; LQ=12,36; UQ=12,85) ум. од. в середньому на 0,15 ум. од.

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. Виявлені відмінності є статистично достовірними (T=20,50; Z=3,92; p=0,0001). Значення НСЕ після лікування перевищувало значення отримане в контрольній групі (Me=22,80; LQ=22,00; UQ=23,10) ум. од. в середньому на 3,6 ум. од.

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. Відмінності були статистично достовірними (T=34,50; Z=4,18; p=0,0000). Значення АЗЛМА після лікування перевищувало значення отримане в контрольній групі (Me=28,60; LQ=27,90; UQ=29,90) ум. од. в середньому на 1,9 ум. од.

Визначені у пацієнтів основної групи на початку лікування високі рівні антитіл S100 та ЗБМ свідчать про значне роздратування клітин глії та мієлінових структур, що корелює із ступенем тяжкості функціональних порушень і поліморфізмом нервової симптоматики. Позитивна динаміка цих показників, яка фіксувалась під час проведення етіопатогенетичної терапії, проявлялась регресом об'єктивних ознак ураження нервової системи, що в свою чергу свідчить про активацію (включення) пов'язаних між собою механізмів саморегуляції імунної та нервової систем.

Відзначимо високу імовірність появи і розвитку під час інфекційного процесу аутоімунних реакцій клітинного і гуморального типу, наявність та протікання яких фіксується навіть після повної елімінації борелії із організму. Негативним результатом розвитку аутоімунних реакцій в організмі пацієнта з ХЛ є створення сприятливих довготривалих умов для хронізації патологічного процесу. Окремо зазначимо, що поява аутоімунних реакцій до певних НСБ, наприклад до НСЕ або S100, дозволяє визначити тип та ступінь ураження нервових клітин, пояснити появу психоневрологічних змін та спрогнозувати їх

перспективу. Представлена динаміка показників нейроспецифічних білків (НСБ): ЗБМ, НСЕ та АЗЛМА переконливо свідчить про нормалізацію цих показників та ефективність розробленої етіопатогенетичної терапії.

6.3. Динаміка показників інструментальних методів дослідження у пацієнтів з хронічною ХЛ

6.3.1. Динаміка показників ЕЕГ у пацієнтів з хронічною ХЛ

Після завершення лікувальної терапії пацієнтам основної групи було проведено ЕЕГ дослідження з топографічним картуванням. Отримані результати переконливо свідчать про позитивні результати проведеної терапії: спостерігався більш виражений альфа-ритм, зменшення ознак дезорганізації, відносна нормалізація просторово-часової структури ЕЕГ. Результати спектрального аналізу підтверджують підвищення потужності частот альфа-діапазону, зниження потужності повільнохвильової активності, зменшення частинних компонент спектра.

Динаміка показників біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з ХЛ до та після лікування наведена у таблиці 6.5. Визначення статистично достовірних відмінностей в показниках біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з ХЛ проводилась з використанням непараметричного критерію Кокрена до та після проведення етіопатогенетичної терапії.

У ході проведеного статистичного аналізу було встановлено ряд показників, значення яких у ході проведення етіопатогенетичної терапії, не змінилося. Серед показників фонові активності клінічно достовірних змін не було виявлено для бета активності та міжпівкульової асиметрії. У випадку гіпервентиляційної проби незмінними залишились зменшення електроактивності, гіперсинхронізація, зменшення ритму. Проведення лікувальної терапії також не вплинуло на кількість випадків виражених дифузних змін біоелектричної активності мозку.

Таблиця 6.5

Динаміка показників біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з ХЛ

Показники	До лікування (n=112)		Після лікування (n=112)		p
	абс.	%	абс.	%	
Фонова активність					
Альфа, преальфа	92	82,1	99	88,4	Q = 7,00 df = 1 p<0,05 (p = 0,0082)
Бета	6	5,4	4	3,6	Q = 2,00 df = 1 p>0,05 (p = 0,1573)
Тета	14	12,5	9	8,0	Q = 5,00 df = 1 p<0,05 (p = 0,0253)
Організований	12	10,7	44	39,3	Q = 30,12 df = 1 p<0,05 (p = 0,0000)
Дезорганізований з альфа-активністю	48	42,9	38	33,9	Q = 7,14 df = 1 p<0,05 (p = 0,0075)
Гіперсинхронний	38	33,9	21	18,8	Q = 17,00 df = 1 p<0,05 (p = 0,00003)
Пароксизмальна активність	14	12,5	9	8,0	Q = 5,00 df = 1 p<0,05 (p = 0,0253)
Міжпівкульова асиметрія	6	5,4	5	4,5	Q = 0,20 df = 1 p>0,05 (p = 0,6547)
Гіпервентиляційна проба					
Збільшення електроактивності	62	55,4	49	43,8	Q = 13,00 df = 1 p<0,05 (p = 0,0003)
Зменшення електроактивності	6	5,4	6	5,4	—
Гіперсинхронізація	35	31,3	34	30,4	Q = 1,00 df = 1 p>0,05 (p = 0,3173)

Зменшення ритму	4	3,6	3	2,7	Q = 1,00 df = 1 p>0,05 (p = 0,3173)
Відсутність реакції	5	4,5	20	17,9	Q = 15,00 df = 1 p<0,05 (p = 0,0001)
Фотостимулююча проба					
Засвоювання ритму (високі частоти)	22	19,6	34	30,4	Q = 12,00 df = 1 p<0,05 (p = 0,0005)
Засвоювання ритму (низькі частоти)	67	59,8	48	42,9	Q = 19,00 df = 1 p<0,05 (p = 0,00001)
Відсутність засвоювання ритму	23	20,5	30	26,8	Q = 7,00 df = 1 p<0,05 (p = 0,0082)
Дифузні зміни біоелектричної активності мозку					
Легкі	30	26,8	49	43,8	Q = 19,00 df = 1 p<0,05 (p = 0,00001)
Помірні	76	67,9	59	52,7	Q = 13,76 df = 1 p<0,05 (p = 0,0002)
Виражені	6	5,4	4	3,6	Q = 2,00 df = 1 p>0,05 (p = 0,1573)

Відповідно до даних таблиці 6.5 статистично достовірні відмінності виявлено для більшості показників біоелектричної активності головного мозку. Серед показників фонові активності кількість випадків з достовірними проявами альфа ритму збільшилось в середньому на 6,3% з 92 пацієнтів (82,1%) до 99 (88,4%) після проведення етіопатогенетичної терапії, що відповідає рівню контрольної групи 87,8% (36 випадків). Визначені відмінності були статистично достовірними (Q = 7,00; df = 1; p = 0,0082).

Кількість пацієнтів, що мали хвилі організованої форми, після проведення етіопатогенетичної терапії збільшилась в середньому на 28,6% з 12 пацієнтів (10,7%) до 44 пацієнтів (39,3%). Визначені відмінності були статистично достовірними (Q = 30,12; df = 1; p = 0,0000). Встановлене значення відносної

частоти реєстрації хвиль організованої форми залишилось нижчим порівняно з контрольною групою (63,4%, 26 пацієнтів) в середньому на 24,1%.

У той же час після закінчення етіопатогенетичної терапії доведено клінічно достовірне зменшення значення ряду показників. Кількість випадків фіксації тета ритму зменшилась в середньому на 4,5% з 14 пацієнтів (12,5%) до 9 (8,0%). Визначені відмінності були статистично достовірними ($Q = 5,00$; $df = 1$; $p = 0,0253$). Визначене значення відносної частоти реєстрації хвиль організованої форми залишалось нижчим порівняно з контрольною групою (63,4%, 26 пацієнтів) в середньому на 24,1%.

Кількість випадків реєстрації хвиль, які мали характер дезорганізованої форми, зменшилась в середньому на 9,0% з 42,9% (14 випадків) до 33,9% (38 випадків). Встановлені відмінності були статистично достовірними ($Q = 7,14$; $df = 1$; $p = 0,0075$). Визначене значення відносної частоти реєстрації хвиль дезорганізованої форми залишалось вищим ніж у контрольній групі (26,8%, 11 випадків) в середньому на 7,1%.

Кількість випадків реєстрації хвиль гіперсинхронного характеру зменшилась в середньому на 15,1% з 33,9% (38 випадків) до 18,8% (21 випадок). Встановлені відмінності були статистично достовірними ($Q = 17,00$; $df = 1$; $p = 0,00003$). Визначене значення відносної частоти реєстрації хвиль гіперсинхронного характеру залишалось вищим ніж у контрольній групі (7,3%, 3 випадки) в середньому на 11,5%.

Проведення етіопатогенетичної терапії супроводжувалось зменшенням кількості випадків пароксизмальної активності в середньому на 4,5% з 12,5% (14 випадків) до 8,0% (9 випадків). Виявлені відмінності були статистично достовірними ($Q = 5,00$; $df = 1$; $p = 0,0253$). Визначене значення відносної частоти реєстрації пароксизмальної активності залишалось вищим, ніж у контрольній групі, де таких випадків не реєструвалось взагалі.

У ході визначення показників гіпервентиляційної проби встановлено достовірне зменшення кількості випадків з підвищеною електроактивністю мозку в середньому на 11,6% з 55,4% (62 випадки) до 43,8% (49 випадків).

Виявлені відмінності були статистично достовірними ($Q = 13,00$; $df = 1$; $p = 0,0003$). Визначене значення відносної частоти реєстрації підвищеної електроактивності залишалось вищим ніж у контрольній групі (31,7%, 13 випадків) в середньому на 12,1%.

Під час проведення лікувальної терапії кількість випадків, коли реєструвалась відсутність реакції, збільшилась в середньому на 13,4% з 4,5% (5 випадків) до 17,9% (20 випадків). Виявлені відмінності були статистично достовірними ($Q = 15,00$; $df = 1$; $p = 0,0001$). Відзначимо, що в контрольній групі цей показник складав 19,5% (8 випадків).

Аналіз результатів фотостимулюючої проби виявив збільшення частоти випадків засвоювання ритму світлових мерехтінь на високих частотах в середньому на 10,8% з 19,6% (22 випадки) до 30,4% (34 випадки). Виявлені відмінності були статистично достовірними ($Q = 12,00$; $df = 1$; $p = 0,0005$). Відзначимо, що визначене значення відносної частоти випадків засвоювання ритму світлових мерехтінь на високих частотах залишалось вищим, ніж у контрольній групі (12,2%, 5 випадків), в середньому на 18,2%.

У той же час було зафіксовано достовірне зменшення кількості випадків засвоювання ритму на низьких частотах в середньому на 16,9% з 59,8% (67 випадків) до 42,9% (48 випадків). Виявлені відмінності були статистично достовірними ($Q = 19,00$; $df = 1$; $p = 0,00001$). Відзначимо, що визначене значення відносної частоти випадків засвоювання ритму світлових мерехтінь на низьких частотах залишалось вищим ніж у контрольній групі (39,0%, 16 випадків) в середньому на 3,9%.

Під час проведення лікувальної терапії зафіксовано збільшення кількості випадків відсутності засвоювання ритму в середньому на 6,3% з 20,5% (23 випадки) до 26,8% (30 випадків). Виявлені відмінності були статистично достовірними ($Q = 7,00$; $df = 1$; $p = 0,0082$). Відзначимо, що в контрольній групі цей показник складав 22,0% (9 випадків).

Дослідження дифузних змін біоелектричної активності мозку виявило збільшення кількості пацієнтів, у яких був зафіксований легкий характер

дифузних змін, в середньому на 17,0% з 26,8% (30 випадків) до 43,8% (49 випадків). Виявлені відмінності були статистично достовірними ($Q = 19,00$; $df = 1$; $p = 0,00001$). Відзначимо, що визначене значення відносної частоти випадків дифузних змін легкого характеру залишається нижчим, ніж у контрольній групі (75,0%, 30 випадків) в середньому на 31,2%.

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). Виявлені відмінності були статистично достовірними ($Q = 13,76$; $df = 1$; $p = 0,0002$). Відзначимо, що визначене значення відносної частоти випадків дифузних змін помірного характеру залишається більшим ніж у контрольній групі (25,0%, 10 випадків) в середньому на 27,7%.

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.

6.3.2. Динаміка показників когнітивних викликаних потенціалів у пацієнтів з ХЛ

Динаміка показників когнітивних викликаних потенціалів у пацієнтів з ХЛ до та після лікування наведена у таблиці 6.6. Визначення статистично достовірних відмінностей між показниками викликаних потенціалів Р 300 у пацієнтів з ХЛ проводилась з використанням непараметричного критерію Вілкоксона до та після проведення етіопатогенетичної терапії. Кількість пацієнтів, у яких визначалися показники викликаних потенціалів Р300 на початку лікування складала 55 осіб. Після проведення лікувальної терапії з метою визначення показників викликаних потенціалів Р300 було обстежено 28 осіб.

Відповідно до даних таблиці 6.6 статистично достовірні відмінності виявлено для більшості показників когнітивних викликаних потенціалів. У ході проведеного статистичного аналізу було доведено відсутність клінічно достовірних відмінностей між тривалістю латентного періоду P2 (зліва), N2(зліва), P1(справа),N1 (справа), P2 (справа), N2 (справа), N3 (справа) до та після лікування.

Після завершення лікувального процесу тривалість латентного періоду P1(зліва) підвищилась в середньому на 0,3мс з (Me=44,30; LQ=43,60; UQ=44,70)мс до лікування до рівня (Me=44,60; LQ=44,30; UQ=44,90)мс – після лікування. Відмінності були статистично достовірними (T=0,00; Z=2,93; p=0,0033). Значення ЛП P1(зліва) після лікування залишалось меншим ніж в контрольній групі (Me=47,26; LQ=46,45; UQ=48,45)мс в середньому на 2,66мс.

Аналогічні зміни тривалості ЛП викликаних потенціалів були зафіксовані для наступних показників.

- Тривалість ЛП N1(зліва) підвищилась в середньому на 0,8мс з (Me=94,50; LQ=93,70; UQ=95,40)мс до лікування до рівня (Me=95,30; LQ=94,50; UQ=95,90)мс – після лікування. Відмінності були статистично достовірними (T=0,00; Z=3,30; p=0,0010). Значення ЛП N1(зліва) після лікування залишалось меншим ніж в контрольній групі (Me=98,42; LQ=97,43; UQ=98,76)мс в середньому на 3,12мс.

- Тривалість ЛП P3 (P300) (зліва) знизилась в середньому на 4,1мс з (Me=310,50; LQ=309,65; UQ=312,34)мс до лікування до рівня (Me=306,40; LQ=305,25; UQ=308,65)мс – після лікування. Відмінності були статистично достовірними (T=0,00; Z=3,18; p=0,0015). Значення ЛП P3 (P300) (зліва) після лікування перевищували значення, що було отримано в контрольній групі (Me=302,37; LQ=301,45; UQ=302,67)мс в середньому на 4,03мс.

- Тривалість ЛП N3 (зліва) знизилась в середньому на 1,79мс з (Me=392,45; LQ=391,45; UQ=394,54)мс до лікування до рівня (Me=390,66; LQ=387,06; UQ=393,55)мс – після лікування. Відмінності були статистично достовірними (T=5,00; Z=2,98; p=0,0029). Значення ЛП N3 (зліва) після

лікування перевищувало значення отримане в контрольній групі (Me=389,73; LQ=388,56; UQ=390,10)мс в середньому на 0,93мс.

- Тривалість ЛП Р3 (P300) (справа) знизилась в середньому на 3,178мс з (Me=309,56; LQ=308,50; UQ=310,54)мс до лікування до рівня (Me=306,38; LQ=304,50; UQ=308,60)мс – після лікування. Відмінності були статистично достовірними (T=0,00; Z=3,30; p=0,0010). Значення ЛП Р3 (P300) (зліва) після лікування перевищувало значення, що було отримано в контрольній групі (Me=301,16; LQ=300,23; UQ=301,34)мс в середньому на 5,22мс.

Зафіксовано достовірне підвищення амплітуди Р300 як зліва так і справа. Значення амплітуди Р300 (зліва) підвищилось в середньому на 0,12мкВ з (Me=7,93; LQ=7,86; UQ=7,98) мкВ до лікування до рівня (Me=8,05; LQ=8,01; UQ=8,06)мкВ – після лікування. Відмінності були статистично достовірними (T=0,00; Z=3,18; p=0,0015). Значення амплітуди Р3 (P300) (зліва) після лікування залишалось меншим ніж в контрольній групі (Me=8,74; LQ=8,72; UQ=8,79)мкВ в середньому на 0,69мкВ.

Значення амплітуди Р300 (справа) підвищилось в середньому на 0,11мкВ з (Me=7,94; LQ=7,86; UQ=8,00)мкВ до лікування до рівня (Me=8,05; LQ=8,01; UQ=8,07)мкВ – після лікування. Відмінності були статистично достовірними (T=0,00; Z=3,30; p=0,0010). Значення амплітуди Р3 (P300) (зліва) після лікування залишалось меншим ніж в контрольній групі (Me=8,72; LQ=8,70; UQ=8,74)мкВ в середньому на 0,67мкВ.

Таблиця 6.6

Динаміка показників когнітивних викликаних потенціалів Р300 у пацієнтів з ХЛ під час лікування

Показник	До лікування (n=55)	Після лікування (n=14)	p
ЛП Р1, мс (зліва)	Me=44,30 LQ=43,60 UQ=44,70	Me=44,60 LQ=44,30 UQ=44,90	T=0,00 Z=2,93 p<0,05 (p=0,0033)
ЛП N1, мс (зліва)	Me=94,50 LQ=93,70 UQ=95,40	Me=95,30 LQ=94,50 UQ=95,90	T=0,00 Z=3,30 p<0,05 (p=0,0010)

ЛП Р2, мс (зліва)	Me=167,50 LQ=166,50 UQ=168,50	Me=168,95 LQ=167,90 UQ=169,50	T=10,50 Z=2,64 p<0,05 (p=0,0084)
ЛП N2, мс (зліва)	Me=228,67 LQ=227,56 UQ=229,54	Me=229,87 LQ=228,00 UQ=230,67	T=29,00 Z=1,48 p>0,05 (p=0,1401)
ЛП Р3 (Р300), мс (зліва)	Me=310,50 LQ=309,65 UQ=312,34	Me=306,40 LQ=305,25 UQ=308,65	T=0,00 Z=3,18 p<0,05 (p=0,0015)
ЛП N3, мс (зліва)	Me=392,45 LQ=391,45 UQ=394,54	Me=390,66 LQ=387,06 UQ=393,55	T=5,00 Z=2,98 p<0,05 (p=0,0029)
ЛП Р1, мс (справа)	Me=44,50 LQ=43,60 UQ=44,90	Me=44,55 LQ=44,40 UQ=45,00	T=25,50 Z=1,40 p>0,05 (p=0,1622)
ЛП N1, мс (справа)	Me=94,90 LQ=94,60 UQ=95,70	Me=95,25 LQ=94,50 UQ=96,00	T=20,50 Z=1,45 p>0,05 (p=0,1467)
ЛП Р2, мс (справа)	Me=168,90 LQ=168,00 UQ=169,70	Me=169,10 LQ=167,90 UQ=169,50	T=22,50 Z=1,29 p>0,05 (p=0,1955)
ЛП N2, мс (справа)	Me=228,90 LQ=226,60 UQ=230,40	Me=230,29 LQ=227,90 UQ=230,50	T=14,50 Z=1,33 p>0,05 (p=0,1851)
ЛП Р3 (Р300), мс (справа)	Me=309,56 LQ=308,50 UQ=310,54	Me=306,38 LQ=304,50 UQ=308,60	T=0,00 Z=3,30 p<0,05 (p=0,0010)
ЛП N3, мс (справа)	Me=390,45 LQ=389,34 UQ=391,34	Me=390,66 LQ=388,23 UQ=393,94	T=33,00 Z=1,22 p>0,05 (p=0,2209)
Амплітуда Р300, мкВ (зліва)	Me=7,93 LQ=7,86 UQ=7,98	Me=8,05 LQ=8,01 UQ=8,06	T=0,00 Z=3,18 p<0,05 (p=0,0015)
Амплітуда Р300, мкВ (справа)	Me=7,94 LQ=7,86 UQ=8,00	Me=8,05 LQ=8,01 UQ=8,07	T=0,00 Z=3,30 p<0,05 (p=0,0010)

У ході аналізу отриманих результатів встановлено, що зменшення латентного періоду Р 300 і збільшення амплітуди Р300 відбувається на фоні зменшення когнітивних порушень, покращення механізмів оперативної пам'яті і направленої уваги пацієнта. Позитивна динаміка когнітивних показників викликаних потенціалів Р300 доводить необхідність включення у схеми комплексної терапії ХЛ препаратів ноотропної дії.

6.4. Резюме

Хронічний характер інфекційного процесу, поліморфізм системних уражень, а також здатність борелій проникати через гемо-енцефалічний бар'єр з подальшою довготривалою персистенцією з утворенням цистних форм, обумовило застосування на початковому етапі лікувального процесу цефалоспоринів третього покоління (цефоперазон з інгібітором В-лактамаз), які відносяться до препаратів першої лінії та метронідазолу, що широко використовується у складі лікувальних схем спірохетних інфекцій.

Зважаючи, що наявні пізні неврологічні та інші системні порушення, які як правило є складовими більш складних патогенетичних механізмів, було запропоновано доповнити лікувальну схему препаратами імуномодулюючої та нейротропної дії. Застосування цих препаратів направлено на підвищення загальної резистентності організму та покращення мозкового і периферичного кровообігу, що забезпечило зменшення тривалості відновлювального терміну та сприяло підвищенню розумової активності у хворих на ХЛ.

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

Окремо відзначимо досить гарне перенесення 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.

Перелік публікацій за матеріалами даного розділу:

1. 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.
2. 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, Суми. – 2015. – С. 100-103.
3. 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. Пархоμεць, Ж.П. Сидорова // Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці», 7-9 жовтня, Тернопіль. – 2015. – С. 269-270.
4. Кліщовий бореліозу перспективи сьогодення / В.Ю. Ключ, А.О. Руденко // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах», 5-6 жовтня, Житомир. – 2017. – С. 79-80.
5. Комплексна етіопатогенетична терапія у пацієнтів з ураженням нервової системи при Хворобі Лайма / А.О. Руденко, В.Ю. Ключ, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко, Б.А. Пархоμεць // Матеріали Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях», 12-13 квітня, Київ. – 2018. – С. 50-54.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Хвороба Лайма, як окреме захворювання, з'явилась відносно недавно (біля 40 років тому), коли в 1982р. W. Burgdorfer (W. Burgdorfer et al., 1982) вперше виділив збудника хвороби. Протягом наступних періодів ведеться систематичне дослідження цього захворювання, результати якого доводять несприятливу епідеміологічну обстановку з однієї сторони та на суттєві складнощі діагностики і лікування з іншої. Збільшення рівня захворюваності на ХЛ реєструється переважно в районах, що є природними ареалами проживання іксодових кліщів. Проведені дослідження останніх років переконливо свідчать, що більшість території держави Україна входить до складу світового нозоареалу ХЛ, у зв'язку з чим це захворювання представляє собою актуальну проблему вітчизняної системи охорони здоров'я.

Системних досліджень ХЛ в Україні майже не проводилось, дані про частоту та спектр клінічних уражень при хворобі Лайма, особливо на хронічній фазі захворювання небагато, вони носять фрагментарний характер і представлені лише окремими регіонами (Малий К.Д. з співавт., 2009; Зінчук О.М. 2010; Голубовська О.А. 2014; Деконенко Е.П. з співавт., 2005; Баранова Н.С. 2011; Карпов С.М. 2017). Використати результати таких досліджень в тому числі і закордонних науковців для моделювання ситуації з ХЛ на територіях України (особливо гіперендемічних лісових та лісостепових зонах), де це питання не вивчалось, майже не вдається. Це пояснюється наявністю достовірних відмінностей в клінічних проявах захворювання в різних географічних областях (Sigal L.H. 1988; Rahn D.W. et al., 1991; Bianchi et al., 1993; Зінчук О.М. 2010; Бацюра А.В. 2012; Андрейчин М.А. 2017), що на думку багатьох авторів обумовлюється генетичною гетерогенністю збудника.

Окремого дослідження потребує проблема бореліозної інфекції в структурі хронічних захворювань з переважним ураженням нервової системи. В Україні патологія ураження нервової системи при ХЛ досліджена переважно на ранніх стадіях розвитку ХЛ, у той час як результати вивчення хронічного перебігу майже відсутні. За даними вітчизняних дослідників ризик розвитку хронічної

форми ХЛ, що супроводжується ураженнями нервової системи, складає біля 40% всіх випадків. Проте, у науковій літературі з'являються повідомлення, що реальні показники можуть бути значно вищими і сягати значень 80÷85%. Такі висновки ґрунтуються на здатності збудника до тривалої персистенції в організмі людини, що пояснює часті переходи захворювання з стану первинної латенції до первинно-хронічної форми. Особливості розвитку ситуації на території України залишаються до кінця не з'ясованими.

Аналіз наукових публікацій присвячених проблемі ХЛ вказує на необхідність вдосконалення методів клінічної діагностики. Недостатня специфічність та достовірність клінічних і лабораторних критеріїв є причиною як помилкової, так і недостатньої для діагностики особливо хронічних форм захворювання. Крім того, при довготривалому перебігу захворювання часто втрачається інформація про зв'язок між розвитком уражень нервової системи з фактом присмоктування кліща, що ускладнює процес діагностики особливо у випадках безеритемних форм ХЛ (Ананьева Л.П. 2002; Деконенко Е.П. 2005; Баранова Н.С. 2011; Карпов С.М. 2017), питома вага яких за даними різних дослідників коливається в межах 30÷40%. У такій ситуації особливої актуальності набувають питання виділення, насамперед, клінічних ознак та симптомів захворювання, які мають діагностичне значення. Окремої уваги потребує вивчення особливостей перебігу захворювання на хронічній стадії ХЛ та проблеми прогнозу захворювання.

Детальні дослідження регіональних клініко-патогенетичних особливостей ХЛ лише частково вирішують проблему розробки ефективної етіопатогенетичної терапії. Відсутність обґрунтованих методів комплексного етіопатогенетичного лікування ХЛ, часто призводить до прогресування хвороби, тимчасової непрацездатності та інвалідизації.

Усі зазначені вище чинники обумовлюють актуальність та своєчасність даної роботи, метою якої стало вивчення клініко-інструментальних особливостей хронічних форм хвороби Лайма з переважним ураженням нервової системи та вдосконалення схем лікування.

У проведеному дослідженні взяли участь 112 пацієнтів, що утворили основну групу, та у яких було діагностовано ХЛ. Пацієнти були розділені на дві групи: до групи I увійшли пацієнти, які у минулому перенесли гостру (еритемну) форму ХЛ і в подальшому звернулися зі скаргами неврологічного характеру (пацієнти з вторинно-хронічною формою ХЛ), у той час як до групи II включались пацієнти, що початково зверталися з приводу нейроінфекції, а в подальшому у них у ході серологічного дослідження було діагностовано ХЛ (пацієнти з первинно-хронічною формою ХЛ). В основу такого підходу було покладено клініко-патогенетичний принцип поділу пацієнтів на окремі групи з урахуванням етапності захворювання, який вперше був запропонований та застосований Н.І. Рогозой (1952) для класифікації бруцельозу та А.П. Казанцевим (1985) у випадку класифікації токсоплазмозу.

Верифікація діагнозу ХЛ серед пацієнтів основної групи проводилась у ході двоетапного серологічного дослідження крові/сироватки. На першому етапі методом ІФА в крові визначались антитіла класу IgM і IgG до *Borrelia s.s.* На другому етапі - методом БлотАналізу визначалась кількість специфічних білків.

У ході двократного обстеження методом ІФА та БлотАналізу у всіх пацієнтів ХЛ з переважним ураженням нервової системи було зафіксовано перевищення допустимих референтних значень. Кореляцію між рівнем антитіл у сироватці крові у пацієнтів та наявністю уражень нервової системи при ХЛ в залежності від наявності (або відсутності) інших системних проявів вдається пояснити фактом епізодичного потрапляння збудника (у даному випадку – спірохет) у кров і його гематогенною дисемінацією в організм пацієнта.

Проблема виявлення зв'язку між наявністю уражень нервової системи і виявленим рівнем титрів антитіл досліджена багатьма авторами. У роботах Н.І. Комаєнка, 1974; Н.А. Баранова, 2011 показано, якщо інфекційний процес проявляється лише ураженням нервової системи, то антитіла до збудника, що визвав цей процес, у крові за певних умов можуть взагалі не виявлятися.

Результатом аналізу суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження нервової системи при ХЛ стало виявлення поліморфізму неврологічної симптоматики, в

якому домінували ознаки ураження центральної системи (близько 83% хворих). 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 диенцефальний синдром, а в 6,3% (7 пацієнтів) випадків – розсіяний енцефаломієліт.

Суб'єктивна симптоматика представлених порушень характеризувалась скаргами на погіршення пам'яті на поточні події і неможливість концентрації уваги: у групі I – 72,5% (50 осіб), у групі II – 76,7% (33 особи); на емоційну лабільність: у групі I – 44,9% (31 особа), у групі II – 53,5% (23 особи); розлади сну: у групі I – 76,8% (53 особи), у групі II – 76,7% (33 особи); хитання при ходьбі: у групі I – 37,7% (26 осіб), у групі II – 48,8% (21 особа); та розлади психіки у вигляді маніакально-депресивного стану та легких галюцинаторних розладів: у групі I – 18,8% (13 осіб), у групі II – 32,6% (14 осіб). Виявлені ураження ЦНС підтвержені результатами МРТ ГМ, ЕЕГ та результатами викликаними когнітивними потенціалами ГМ.

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

Пацієнти з ознаками ураження ПНС скаржилися на больові відчуття: в області шиї – 5 (4,5%) пацієнтів, верхніх кінцівок – 55 (49,1%) та попереку – 28 (25,0%); рідше – неврологічні прояви мали локалізацію в нижніх кінцівках – 74 пацієнта (66,1%). Краніальна нейропатія мала місце у 4 (3,6%) пацієнтів та супроводжувалась ураженнями у вигляді неврити лицьового та трійчастого нерву відповідно – 1 (0,9%) та 3 (2,7%) пацієнти; у 2,6% (3 пацієнти) випадків мало місце ураження зорового нерву.

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 у 1 пацієнта.

У ході проведених обстежень був виявлений високий 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 ХЛ протікала з ознаками ураження ЦНС. В ізольованій формі церебрастенічний синдром був підтверджений лише у 1,8% випадків (2 пацієнти).

У численних наукових дослідженнях доведено та розкрито тісний зв'язок між анімальною і вегетативною нервовими системами (ВНС), показана їх важлива роль в регулюванні фізіологічних процесів, керуванні трофікою тканин та органів, адаптації організму до зміни умов навколишнього середовища. У роботах Маркелова Г.І (1948), Баранова Н.А. (2011) показано, що ВНС задіяна у можливих патологічних процесах та відповідно бере участь у формуванні імунної відповіді, а відтак – впливає на гемато-енцефалічний бар'єр. Ці особливості слід враховувати при лікуванні ХЛ, оскільки порушення ВНС визначають особливості перебігу, тяжкість та прогноз захворювання.

Виявлений відсоток уражень нервової системи та особливості їх поліморфізму дещо відрізняються від результатів отриманих іншими дослідниками (Деконенко Е.П. 1995; Лесняк О.М. 1995; Varsan A, 2009; Баранова Н.А. 2011). Останній факт можна пояснити епідеміологічними особливостями регіону.

Особливий інтерес, на наш погляд, мало дослідження випадків одночасних проявів ураження нервової системи та інших органів та систем. Найбільш часто у пацієнтів з ознаками ураження нервової системи фіксувались патологічні зміни з боку опорно-рухового апарату 33,9% (38 випадків), серцево-судинної системи 22,3% (25 випадків) та шкіри 9,8% (11 випадків).

Аналіз особливостей уражень опорно-рухового апарату виявив суттєве переважання артралгій та змін в периартикулярних тканинах над справжнім артритом, який було підтверджено лише у 1 пацієнта. Відзначимо, що прояви артралгій як правило фіксувались на фоні незначного запального процесу, що можна пов'язати з видовою особливістю збудника в даному регіоні. Виявлені

особливості поєднаних уражень нервової та опорно-рухової систем корелюють із даними інших дослідників (Steere A.C., 1991; Steere A.C. et al., 1993; Лесняк О.М., 1995; Деконенко Е.П. 1995; Баранова Н.А. 2011) та є відображенням загального патогенетичного механізму цих двох станів та можуть розглядатися в якості диференціально-діагностичного критерію між ХЛ і кліщовим енцефалітом.

Проведений статистичний аналіз показав, що ураження серцево-судинної системи супроводжувались скаргами на неприємні відчуття в області серця – 5,4% (6 випадків); періодичними болями та поколюванням в лівій половині грудини – 7,1% (8 випадків); відчуттям недостатності кількості повітря – 4,5% (5 випадків); перебоями в роботі серця – 5,4% (6 випадків). Визначення характеру та ступеню ураження серця у пацієнтів з хронічною ХЛ проводилось у ході додаткових лабораторних (ШОЕ, С-реактивного білку, ревматоїдного фактора, атистрептолізіна-О, фібриногена, креатинфосфокіназа, креатинфосфокіназа МВ, аспартатамінотрансфераза) та інструментальних (ЕКГ, ЕКГ-моніторинг, УЗД судин, ДехоКС) досліджень. Додатково для встановлення діагнозу проводились консультації окремих спеціалістів: терапевта, кардіолога.

Подальший аналіз отриманих даних комплексного інструментального обстеження серця виявив ознаки ураження у 22,3% (25 пацієнтів). Підтверджені ураження були переважно представлені різними варіантами порушень провідності: у 8,0% випадків (9 пацієнтів) мали місце порушення внутрішньошлуночкової провідності у формі блокад правої та лівої ніжки пучка Гіса; у 6,3% випадків (7 пацієнтів) було зафіксовано ознаки антривентрикулярної блокади 1 ступеню; у 3,6% випадків (4 пацієнти) було зареєстровано порушення серцевого ритму, а в 4,5% (5 пацієнтів) випадків – синусова брадикардія.

Обстеження основної групи пацієнтів з ХЛ виявили ряд ознак уражень шкіри, які спостерігались у 9,8% (11 пацієнтів) випадків. У поліморфізмі уражень шкіри переважали випадки хронічної кільцевої еритеми – 7,1% (8 пацієнтів); хронічний акродерматит був підтверджений у 1,8% (2 пацієнти), а доброякісна лімфоцитоза шкіри – у 0,9% (1 випадок).

У ході статистичного аналізу достовірних відмінностей в частоті суб'єктивних та об'єктивних ознак ураження нервової, опорно-рухової, серцево-судинної системи та шкіри між групами I та II не виявлено ($p > 0,05$), що свідчить про однорідність патологічного процесу в обох групах пацієнтів.

Таким чином, наявність у неврологічних пацієнтів описаних системних уражень та їх комбінацій є ще одним диференціально-діагностичним критерієм, який може свідчити про бореліозну природу неврологічних розладів.

Для встановлення характеру та рівня ураження нервової системи, при хронічній ХЛ було проведено імунологічне дослідження крові та нейроспецифічних білків, дослідження СМР та комплекс інструментальних методів дослідження нервової системи.

Під час 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%, що може розглядатися у якості ознак (критеріїв) захворювання. У ході імунологічного дослідження крові пацієнтів з хронічною ХЛ для інших показників не виявлено достовірних відмінностей. У той же час були виявлені статистично достовірні відмінності у порівнянні з контрольною групою: зниження імунологічного індексу, підвищення В-лімфоцитів, фагоцитарного числа та підвищення рівня імуноглобулінів класу G, що є проявом довготривалої персистенції збудника захворювання в організмі людини.

Виявлене у ході проведеного дослідження достовірне підвищення рівнів ААТ до білка S100, НСЕ, ЗБМ і ЗМАГ вказує на ушкодження у хворих з хронічною ХЛ нейронів, астроцитів і олігодендроцитів, що свідчить про раннє залучення до патологічного процесу нервової та імунної систем. Нейроаутоімунні реакції, що виникають при ХЛ, мають проградієнтний перебіг і можуть змінювати патогенез і клінічну картину захворювання. Відзначимо, що виявлена закономірність може бути використана в якості диференціально-діагностичного критерію серед пацієнтів з хронічною ХЛ.

Для з'ясування характеру та тяжкості уражень нервової системи при ХЛ проводились дослідження спино-мозкової рідини, у ході якого встановлена відносно низька чутливість цього методу.

Виявлені діагностичні особливості не дозволяють провести у повній мірі оцінку уражень нервової системи при ХЛ. Тому в подальших дослідженнях 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 Р300.

У ході статистичного аналізу результатів МРТ-обстеження було зафіксовано наступні зміни: вогнищеве ураження головного мозку різної локалізації мали 38,1% (34) пацієнтів; розширення підпаутинних та субарахноїдальних просторів виявлено у 57,3% (56) пацієнтів, у 5,4% (6) пацієнтів було зафіксовано ознаки кіст головного мозку. Підтверджені ознаки вираженого арахноїдиту та атрофії мозку вказують на процеси демієлізації в ЦНС, про що також свідчить і підвищення рівня нейроімунологічних антитіл у цих пацієнтів.

Результатом проведення ЕЕГ дослідження стало виявлення у пацієнтів з хронічною ХЛ патологічних змін в біоелектричній активності головного мозку, які проявлялись появою ознак дезорганізації основного альфа-ритму – 42,9% (48 пацієнтів); посиленням бета активності та збільшенням міжпівкульової асиметрії – 5,4% (6 пацієнтів). Отримані результати обґрунтовано свідчать про те, що патологічний процес при хронічній ХЛ може мати як вогнищевий, так і дифузний характер із залученням глибинних структур мозку та кори.

Аналіз результатів ЕЕГ дослідження виявив важливу особливість – посилення біоелектричної активності під час проведення гіпервентиляційної проби. Цей факт дозволив у ряді випадків уточнити ступінь порушення функціонального стану головного мозку, особливо при його ураженнях, які не супроводжувались яскравою клінічною симптоматикою. Виявлені в умовах гіпервентиляції дифузні зміни ЕЕГ можна пояснити можливим ураженням дрібних судин мозку. Останній факт з високою вірогідністю може свідчити про розвиток специфічного церебрального васкуліту при хронічній ХЛ.

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. На користь останнього факту свідчить виявлений у ході статистичного аналізу кореляційний зв'язок між скаргами на погіршення пам'яті у пацієнтів з ХЛ та значенням викликаних когнітивних потенціалів Р300. Відзначимо, що достовірних відмінностей між результатами дослідження ВП методом Р300 отриманими у групах І та ІІ виявлено не було, що вказує на подібність в них інфекційного процесу.

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, який є препаратом першої лінії) та метронідазолу, що широко використовується у складі лікувальних схем спірохетних інфекцій.

Зважаючи на наявні пізні неврологічні та інші системні порушення які, як правило, є складовими більш складних патогенетичних механізмів, було запропоновано лікувальну схему доповнити препаратами імуномодулюючої та нейротропної дії. Застосування цих препаратів направлено на підвищення загальної резистентності організму та покращення мозкового і периферичного кровообігу, що, в свою чергу, забезпечило зменшення тривалості відновлювального терміну та сприяло підвищенню розумової активності у хворих.

Оцінка терапевтичної ефективності вдосконаленої схеми комплексного етіопатогенетичного лікування проводилась у ході аналізу динаміки 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, зниження рівня антибореліозних антитіл визначеним методом ІФА та зменшення кількості специфічних білків при обстеженні методом БлотАналізу.

Окремо відзначимо досить гарне перенесення 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. Обґрунтуванню останнього факту присвячено ряд робіт вітчизняних та закордонних науковців (Лесняк О.М., 1995; Стромінгер М. Б., 1994, Деконенко Е.П. 1995; Баранова Н.А. 2011).

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 досліджений поліморфізм уражень нервової системи, у структурі якого переважали ураження ЦНС – 83,0% пацієнтів. Визначено відносну частоту ознак патологічних змін нервової системи, які проявляються у ряді синдромів: енцефалопатії – 39,3%, дієнцефального – 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 – 33,9 %, 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 (двох етапне 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 початку лікування 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. Завершення лікувального процесу, з метою підвищення загальної резистентності організму, нормалізації та поновлення функцій нервової системи доцільно проводити із застосуванням елементів патогенетичної терапії, основу якої складають імунокорегуючі (азоксимер бромід 6 мг в/м 1р/д – 10 днів) та ноотропні (фінібут 250 мг 2 рази на добу, пірацетам 1200 мг 1раз на добу протягом 1 місяця) препарати.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Steere A. Erythema chronicummigrans and Lyme arthritis. Theen larging clinical spectrum / A. Steere, S. Malawista, A. Hardin // Intern. Med. – 1977. – Vol. 86. – P. 685 - 698.
2. Steere A. C. Lyme arthritis correlation of serum and cryoglobulin IgM with activity and serum IgG with remission [Text] / A. C. Steere, J. A. Hardin, S. Rudoly [et al.] // Arthritis Rheum. – 1979. – Vol. 22 – P. 471 - 476.
3. Steere A. C. Longitudinal assessment of the clinical and epidemiological features of Lyme disease in a defined population [Text] / A. C. Steere, E. Taylor, M. L. Wilson. [et al.] // J. infect. Dis. – 1986. – Vol.152, №2. – P. 295 -300.
4. Steere A.C. The early clinical manifestations of Lyme disease [Text] / A.C. Steere [et al.] // Ann. Intern. Med. – 1983. – № 99. – P. 76 -82.
5. Steere A.C. Lyme disease / A.C. Steere // N. Engl. J. Med. – 1989. – № 321. – P. 586 - 596.
6. Steere A.C. The clinical evolution of Lyme arthritis. / A.C. Steere, R.T. Schoen, E. Taylor // Ann. Intern. Med. – 1987. – № 107. – P. 725 - 731.
7. Afzelius A. Verhandlungen der dermatologi cher Gessels chaftzu Stokholm, December 1909/ A. Afzelius //Arch. Dermatol. Syph. – 1910. – Vol. 101. – P. 405 - 406.
8. Afzelius A. Erythema chronicum migrans / A. Afzelius // ActaDerm. Venerol. – 1921. – Vol. 2. – P. 120-125.
9. Шубин Н. В. Клиника клещевого энцефалита в Западной Сибири [Текст] / Н.В. Шубин // Сб. трудов Межинститутской научной конференции, посвященной 50-летию Томского НИИВС (г. Москва). – 1958. – Т. 8. – С. 151 - 165.
10. Магазаник С.С. О Кожно-эритемных реакциях при клещевом энцефалите [Текст] / С.С. Магазаник, В.В. Погодина // Клинич. медицина. – 1960. – Т. 38, №9. – С. 59-64.
11. Визен Э.М. Об атипичных формах клещевого энцефалита [Текст] / Э. М. Визен // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1963. – Т. 63, №10. – С. 1462 - 1466.

12. Самович Н.В. Клещевой энцефалит в Молотовской области в 1948 году [Текст] / Н. В. Самович // Журн. невропатологии и психиатрии. – 1950. – Т.19, N2. – С. 19 - 21.

13. Давиденков С.Н. Клинические особенности атипической формы клещевого энцефалита [Текст] / С. Н. Давиденков // Клинич. медицина – 1952. – Т. 30, N2. – С. 19 - 24.

14. Уманский К.Г. Существует ли эритемная форма клещевого энцефалита? [Текст] / К.Г. Уманский, Е.С. Сарманова, Г.П. Пиванова // Клещевой энцефалит и другие арбовирусные инфекции. – М. :Минск, 1962. – С. 182 - 183.

15. Коваленко В.Н. Клиника клещевого энцефалита и дифференцируемых с ним заболеваний в Кемеровской области: Эпидемиологические, клинические, серологические и вирусологические исследования. [Текст]: автореф. дис. док мед. наук: спец. 14.01.13 – инф. заболевания / В.Н. Коваленко –1972. – 54 с.

16. Патогенетические аспекты диагностики и иммунологические критерии прогноза течения клещевого энцефалита [Текст] / Э.А. Кветкова // Актуальные проблемы инфекционной патологии: Материалы юбил. науч. практич. конф., посвящ. 70-летию Ин-та им. Пастера. –1993. – Ч.2. – С. 32.

17. Burgdorfer W. Lyme disease: a tick-borne spirochetosis? [Text] / W. Burgdorfer, A. Barbour, S. Hayes. [et al] // Science. – 1982. – Vol. 216. – P. 1317 - 1319.

18. Burgdorfer W. Erythema chronicummigrans – a tick-borne spirochetosis [Text] / W. Burgdorfer, A. Barbour., S. Hayes [et al] // Acta Trop. – 1983. – Vol. 40. – P. 79 - 83.

19. Andersen J.F. Spirochetes in Ixodesdammini andmammals from Connecticut [Text] / J.F. Andersen, W. Magnarelli, W. Burgdorfer [et al] // Amer. J. Trop. Med. Hyg. – 1983. – Vol. 32. – P. 818 - 824.

20. Barbour A. Antibodies of patients with Lyme disease tocomponents of the Ixodesdammini spirochete [Text] / A. Barbour, W. Burgdorfer, E. Grunwaldt [et al] // J. Clin. Invest. – 1983. – Vol. 72. – P. 504 -515.

21. Barbour A. Lyme disease spirochetes share a common surface antigenic determinant defined by a monoclonal antibody [Text] / A. Barbour, A. Barbour, S. Tessier, W. Todol. // Infect. Immun. – 1983. – Vol. 41. – P. 795-804.

22. Steere A.C. The early clinical manifestation of the Lyme disease [Text] / A. C. Steere, N.H. Bortenhagen., J.E. Graft [et al] // Ann. Intern. Med. – 1983. – Vol. 98. – P. 76-79.
23. Steere A.C. Unilateral blindness caused by infection with the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi* [Text] / A.C. Steere, P.H. Duray, D.J. Kauffmann [et al] // Ann. intern. Med. – 1985. – Vol. 102, N3. – P. 382-384.
24. Steere A. The spirochetal etiology of Lyme disease [Text] / A. Steere, R. Grodzicki, A. Korublatt [et al.] // New Engl. J. Med. – 1983. – Vol. 308. – P. 733-740.
25. Johnson R.C. *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease [Text] / R.C. Johnson, G. P. Schmid, F.W. Hyde [et al.] // Int. J. Bacteriol. – 1984. – Vol. 34. – P. 496- 497.
26. Прозоровский С.В. Предисловие / С.В. Прозоровский // Проблемы клещевых боррелиозов. – 1993. – С. 9 - 11.
27. Акимов И.А. Итоги изучения иксодовых клещей (Ixoidae: Acarina) и болезни Лайма на Украине [Текст] / И.А. Акимов, И.В. Небогаткин // Материалы международной научной конференции «Вирусные, риккетсиозные и бактериальные инфекции, переносимые клещами». – Иркутск, 1996. – С. 87 – 88
28. Коренберг Э. И. Болезнь Лайма [Текст] / Э. И Коренберг // Мед. паразитология и паразитар. болезни. – 1993. – №1. – С. 48-51.
29. Коренберг Э. И. Болезнь Лайма / Э. И. Коренберг // Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней [Текст]. – М.: Медицина. – 1993. – 391с.
30. Білецька Г.В. Епідеміологічні та клінічні аспекти хвороби Лайма в Україні [Текст] / Г.В. Білецька, І.М. Лозинський, О.Б. Семенишин [та ін] // Профілактична медицина. – 2008. – № 1. – С. 49-52.
31. Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз или иксодовые клещевые боррелиозы. Этиология, клиника, диагностика [Текст] / Л.П. Ананьева // Инфекции и антимикробная терапия. Институт ревматологии РАМН.– 2012. – С.452-468.
32. Зінчук О.М. Лайм-бореліоз. Клініко-епідеміологічні аспекти [Текст] / О.М. Зінчук // Інфекційні хвороби. – 2007. – № 4. – С. 5-10.

33. Schwenkebecher P. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization [Text] / P. Schwenkebecher, R. Pur, U. Warster // BMC Infect. Dis. . – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 90-96.

34. Централизованная информационная система по инфекционным заболеваниям Европейского регионального бюро ВОЗ [Текст] [Электронный ресурс] / <http://data.euro.who.int/cisid>.

35. Про посилення заходів діагностики та профілактики іксодових кліщових бореліозів в Україні: Наказ МОЗ України № 218 (від 16.05.2005) [Текст]. – К., 2005. – С. 26.

36. Інфекційний бюлетень про стан інфекційної захворюваності в Україні за квітень 2016р. [Текст] [Электронный ресурс] / <http://www.dsesu.gov.ua>.

37. Попович О.О. Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція) [Текст] / О.О. Попович // Актуальна інфектологія. – 2006. – № 3. – С. 114-122.

38. Малый В.П. Системный клещевой боррелиоз (болезнь Лайма) [Текст] / під ред. В.П. Малый, И.С. Кратенко. – 2006. – 127 с.

39. Медичні рекомендації з епідеміології, діагностики та профілактики іксодового кліщового бореліозу (хвороби Лайма) в Україні: Наказ МОЗ України від 16.05.2005 р №218.– Ресурс : www.moz.gov.ua

40. Ананьева Л.П. Лайм-боррелиоз или иксодовые клещевые боррелиозы. Этиология, клиника, диагностика / Инфекции и антимикробная терапия // Институт ревматологии РАМН .– М., 2012. – Ресурс: www.medicusamicus.com.

41. Багаутдинова Л.И. Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого *Borrelia miyamotoi* [Текст] / Л.И. Багаутдинова, Д.С. Саркасян, М.В. Дударев, О.В. Малинин, Г.К. Кустарников, В.И. Шахов, И.Е. Малинин // Практическая медицина. – 2013. – №5(74). – С.125-130.

42. Завалишин И.А. Хронические нейроинфекции [Текст] / И.А. Завалишин, Н.Н. Спирина, А.Н. Бойко. – Москва, 2011. – 235 с.

43. Creange A. Clinical manifestations and epidemiological aspects leading to a diagnosis of Lyme borreliosis: neurological and psychiatric manifestations in the course of Lyme borreliosis [Text] / A. Creange // Med Mal Infect. – 2007. – P. 345-348.

44. Fritzsche M. Chronic lyme borreliosis at the root of multiple sclerosis– is a cure with antibiotics attainable? [Text] / M. Fritzsche // *Med.Hypjthses.* – 2005.– № 64. – P. 438-450.

45. Miklossy J. *Borrelia burgdorferi* persists in the brain in chronic lyme neuroborreliosis and may be associated with Alzheimer disease [Text] / J. Miklossy, K. Khalili, L. Gern [et al] // *J. Alzheimers Dis.* – 2004. – V.6.– P.639-649.

46. Wackernagel A. Acute exacrption of systemic scleroderma in *Borrelia burgdorferi* infection [Text] / A. Wackernagel, A.R. Bergmann, E. Aberer // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2005. – V.19. – P. 93-96.

47. Бацюра А.В. Проблема Лайм-боррелиоза в практике клинициста [Текст] / А. В.Бацюра// *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія* – 2011. – № 4 (43). – С. 17-28.

48. Rahn D.W. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment [Text] / D.W. Rahn, S.E. Malawista // *Ann.Intern.Med.* – 1991. – Vol.114,N6. – P. 472-481.

49. Зінчук О.М. Лайм-борреліоз: клініко-імунопатогенетичні особливості та екстрене превентивне лікування: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук: спец. 14.01.13 «Інфекційні хвороби» [Текст] / О.М. Зінчук. – Київ, 2010. – 41 с.

50. Bush L.M., Vazquez-Pertejo M.T. Tick borne illness-Lyme disease / L.M. Bush, M.T. Vazquez-Pertejo // *Dis Mon.* – 2018. – Vol. 64 (5). – P.195-212.

51. Maccallini P., Bonin S., Trevisan G. Autoimmunity against a glycolytic enzyme as a possible cause for persistent symptoms in Lyme disease / P. Maccallini, S. Bonin, G. Trevisan // *Med Hypotheses.* – 2018. – Vol.110. – P.1-8.

52. Crossland N.A., Alvarez X., Embers M.E. Late Disseminated Lyme Disease: Associated Pathology and Spirochete Persistence Posttreatment in Rhesus Macaques / N.A. Crossland, X. Alvarez, M.E. Embers // *Am J Pathol.* – 2018. – Vol. 188 (3). – P.672-682.

53. Sowula K., Składzień J., Szaleniec J., Gawlik J. Otolaryngological symptoms in patients treated for tick-borne diseases / K. Sowula, J. Składzień, J. Szaleniec, J. Gawlik // *Otolaryngol Pol.* – 2018. – Vol. 72 (1). – P.30-34.

54. Baker P.J. Straight Talk About Chronic Lyme Disease / P.J. Baker // *Am J Med.* – 2018. – Vol.131 (6). – P.592-594.

55. Lacout A, El Hajjam M., Marcy P.Y., Perronne C. The Persistent Lyme Disease: "True Chronic Lyme Disease" rather than "Post-treatment Lyme Disease Syndrome"/ A. Lacout, M. El Hajjam, P.Y. Marcy, C. Perronne // *J Glob Infect Dis.* – 2018. – Vol. 10 (3). – P. 170-171.

56. Hansen K. Lyme neuroborreliosis: a new sensitive diagnostic assay for intrathecal synthesis of *Borrelia burgdorferi*-specific immunoglobulin G, A, and M [Text] / K. Hansen, A.M. Lebech // *Ann.Neurol.* – 1991. – Vol.30, N2. – P.197-205.

57. Деконенко Е.П. Поражение нервной системы при клещевой кольцевидной эритеме [Текст] / Е.П. Деконенко, Ю.К. Смирнов., К.Г. Уманский // *Журн. невропатологии и психиатрии.* – 1985. – №4. – С.539-545.

58. Bremell D. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy) [Text] / D. Bremell, L. Hagberg [et al] // *BMC Infectious Diseases.* – 2011. – V.11. – P. 215-225.

59. Farshad-Amacker N.A. Brainstem abnormalities and vestibular nerve enhancement in acute neuroborreliosis [Text] / N.A. Farshad-Amacker, H. Scheffel, T. Frauenfelder, H. Alkadhi // *BMC Res Notes.* – 2013. – V.6. – P. 551.

60. Khan S. Pediatric Acute Longitudinal Extensive Transverse Myelitis Secondary to Neuroborreliosis // S. Khan, N. Sing, A. Dow, A. Ramirez-Zamora // *Case Rep Neurol.* – 2015. – V.7(2). – P.162-166.

61. Wang E. American neuroborreliosis presenting as cranial polyneuritis and radiculoneuritis / E. Wang, P.R. Shirvalkar, C.B. Maciel // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2014. – V.1(3). – P 420-423.

62. Деконенко Е.П. Основные синдромы неврологических нарушений при Лайм-боррелиозе / Е.П. Деконенко, А.Г. Уманский, И.Е. Вирич // *Терапевт. арх.* – 1993. – Т.45, N8. – С.52-53.

63. Кравчук Л.Н. Серозные менингиты при боррелиозе Лайма / Л.Н. Кравчук, Ю.В. Кувшинов, В.Д. Сергеевская // *Журн. невропатологии и психиатрии.* – 1992. – Т. 92. – С.41-44.

64. Бадалян Л.О. Неврологические синдромы при болезни Лайма у детей / Л.О. Бадалян, Л.Н. Кравчук, В.Д. Сергеевская // *Журн. невропатологии и психиатрии.* – 1994. – N3. – С.3-6.

65. Pachner A.R. The triad of neurologic manifestations of Lyme disease: meningitis, cranial neuritis and radiculoneuritis/ A.R. Pachner, A.C Steere // *J. Neurology.* – 1985. – Vol. 35. – P.47-53.

66. Halperin J.J. Central Nervous system abnormalities in Lyme neuroborreliosis / J.J. Halperin, D.J. Volkman, P. Wu // *Neurology.* – 1991. – Vol. 41, N10. – P.1571-1582.

67. Uhde M., Indart A., Fallon B.A., Wormser G.P., Marques A.R., Vernon S.D., Alaedini A. C-Reactive Protein Response in Patients With Post-Treatment Lyme Disease Symptoms Versus Those With Myalgic Encephalomyelitis. Chronic Fatigue Syndrome / M. Uhde, A. Indart, B.A. Fallon, G.P. Wormser, A.R. Marques, S.D. Vernon, A. Alaedini // *Clin Infect Dis.*– 2018. – Vol. 5, №8. – P.1093-1099.

68. Hansen K. Lyme neuroborreliosis: Improvements of the laboratory diagnosis and a survey of epidemiological and clinical features in Denmark 1985 – 1990/ K. Hansen // *Acta Neurologica Scandinavica.* – 1994. – Vol. 89, N151. – P.6-44.

69. Abul-Kasim K. Neuroborreliosis with enhancement of the third, fifth, sixth, and twelfth cranial nerves. / K. Abul-Kasim // *Acta Neurol Belg.* – 2010. – V.11. – P.215 - 240.

70. Steere A.C. The overdiagnosis of Lyme disease / A.C. Steer, E. Taylor, G.L. McHugh [et al] // *JAMA.* – 1993. – Vol.269, N14. – P.1812-1816.

71. Hyden D. Acute "idiopathic" peripheral facial palsy: clinical, serological, and cerebrospinal fluid findings and effects of corticosteroids / D. Hyden, M. Roberg, P. Forsberg [et al] // *Am. J. Otolaryngol.* – 1993. – Vol. 14, N3. – P.179-186.

72. Erp W.S. Opsoclonus and multiple cranial neuropathy as a manifestation of neuroborreliosis / W.S. Erp, N.A. Bakker, M.J. Aries, P.C. Vroomen // *Neurology.* – 2011. – V.77. – P.1013-1014.

73. Baig Sh. Anti-Borrelia burgdorferi antibody response over the course of Lyme neuroborreliosis / Sh. Baig, T. Olsson, K. Hansen [et al] // *Infect. Immun.* – 1991. – Vol. 59. – P.1050-1056.

74. Iguchi K. Studies of 15 seropositive cases to Lyme disease using immunoperoxidase test in Japan / K. Iguchi, M. Kawabata, Y. Arashima [et al] // *Kansenshogaku Zasshi.* – 1991. – Vol. 65, N5. – P.527-530.

75. Stanek G. Lyme borreliosis / G. Stanek, G.P. Wormser, J. Gray, F. Strle // *Lancet*. – 2012. – V.379. – P.461-473.

76. Angerer M. Prognosis facial palsy am *Borrelia burgdorferi* meningopoliradiculoneuritis / M. Angerer, K. Pfadenhauer, M. Stohr // *J. Neurol.* – 1993. – Vol. 240. – P.319-321.

77. Shiokawa T. Lyme disease with the triad of neurologic manifestations / T. Shiokawa, M. Hasegawa, M. Yamazaki [et al] // *Rinsho Shinkeigaku*. – 1991. – Vol. 31, N5. – P.561-563.

78. Bannwarth A. Chronische lymphocytare meningitis, cutzundliche Polyneuritis anol "Rhematismus" / A. Bannwarth // *Arch. Psychiatr. Nervenkrankh.* – 1944. – V.113. – P.284 -376.

79. Matschke H. Zecken ubertragene neurologische Krankheiten / H. Matschke, J. Durch // *Z. ges. inn. Med.* – 1987. – N7. – P.192-195.

80. Wokke J. Bannwarths syndrome in the Netherlands / J. Wokke, W. Burgdorfer // *Zbl. Bakt. Hyg.* – 1987. – V.263B, N3. – P.351-365.

81. Gourmelen O. Meningo-radiculite de la maladie de Lyme resistaute a la penicilline G / O. Gourmelen, X. Le Loet, A.P. Doragon [et al] // *Presse med.* – 1989. – Vol.18, N.11. – P.584.

82. Hagenmuller J. Meningora dikulites apres piqure de tique / J. Hagenmuller, D. Wendling, T. Moulin [et al] // *Sem.Hop.* – 1989. – Vol.65, N28-29. – P. 1763-1769.

83. Mancardi G.L. *Borrelia burgdorferi* infection and Guillain-Barre syndrome / G.L. Mancardi, M. Del Sette., A. Primarera // *Lancet*. - 1989. – Vol. 2, N8669. – P.985-986.

84. Reimers C.D. *Borrelia burgdorferi* infection in Europe: an HLA-related disease? / C.D. Reimers, U. Neubert, W. Kristoferitsch [et al] // *Infection*. – 1992. – Vol. 20, N4. – P.197-200.

85. Berende A. Randomized trial of longer-term therapy for symptoms attributed to Lyme disease ter Hofstede / A. Berende, F.J. Vos, [et al] // *N Engl J Med.* – 2016. – V.374. – V. 1209–1220.

86. Halperin J.J Neurogic mifestaimsof Lyme neuroborreliosis / J.J Halperin // *Neurology*. – 2011. – Vol. 4, N10. – P.360-366.

87. Logigian E.L. Clinical and electrophysiologic findings in chronic neuropathy of Lyme disease / E.L. Logigian, A.C. Steere // *J. Neurology*. – 1992. – Vol. 42, N2. – P. 303-311.

88. Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system / JJ. Halperin // *Muscle Nerve*. – 2003. – V.28. – P. 133-143.

89. Баранова Н.С. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе: автореф. дис. на соискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.01.11 «Нервные болезни» / Н.С. Баранова. – Москва, 2011. – 42 с.

90. Krupp L.B. Cognitive functioning in late Lyme borreliosis / L.B. Krupp, D. Masur, J. Schwartz [et al] // *Arch. Neurol.* – 1991. – Vol. 48, N11. – P. 1125-1129.

91. Kortela E. Cerebral vasculitis and intracranial multiple aneurysms in a child with Lyme neuroborreliosis / E. Kortela, J. Hytönen, J. Numminen, M. Overmyer // *JMM Case Reports*. – 2017. – V. 4. – P. 217-230.

92. Kuntzer T. Borrelia rhombencephalomyelopathy / T. Kuntzer, J. Bogousslavsky, J. Miklossy [et al] // *Arch. Neurol.* – 1991. – Vol. 48, N8. – P. 832-836.

93. Izquierdo G. Validity of positive anti-Borrelia antibodies in patients with neuroborreliosis / G. Izquierdo, Aguilar J. // *Neurologia*. – 1992. – Vol.7, N7. – P.198-199.

94. Lantos P.M. Chronic Lyme disease / P.M. Lantos // *Infect Dis Clin North Am*. – 2015. – V.29. – P.325-40.

95. Fallon B.A. Psychiatric manifestations of Lyme borreliosis / B.A. Fallon, J.A. Nields, B. Parsons [et al] // *J. Clin. Psychiatry*. – 1993. – Vol. 54. – P. 263-268.

96. Shehab N. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events / N. Shehab, P.R. Patel, A. Srinivasan, D.S. Budnitz // *Clin Infect Dis* – 2008. – V.47. – P.735 - 743.

97. Levin J.M. In vitro susceptibility of Borrelia burgdorferi to 11 antimicrobial agents / J.M. Levin, J.A. Nelson, J. Segreti [et al] // *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*. – 1993. – Vol. 37, N7. – P.1444-1446.

98. Андрейчин М.А. Інфекційні хвороби у загальній практиці та сімейній медицині / за ред. М.А. Андрейчина. – Тернопіль: ТДМУ, Укрмед книга, 2007. – 500 с.

99. Федонюк Л.Я. Епідеміологічна характеристика, особливості клінічного перебігу та діагностики системного кліщового бореліозу в Тернопільській області / Л.Я. Федонюк, Г.П. Чабан, О.Є. Авсюкевич// Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 1, ч. 2 (43). – С. 198-202.

100. Васильєва Н.А. Хвороба Лайма на Тернопільщині / Н.А. Васильєва, О.Л. Івахів, В.О. Качор [та ін]// Журнал «Інфекційні хвороби». – 2011. – № 2. – С. 50-53.

101. Buczek A. Seroepidemiological study of lyme borreliosis among forestry Workers in southern Poland / A. Buczek, A. Rudek, K. Bartosik [et al] // Ann. Agric. Environ Med. – 2009. – Vol. 16. – P. 257-261.

102. Thorin C. Seroprevalence of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in workers at risk, in Eastern France / C. Thorin, E. Rigaud, I. Capek [et al] // Med. Mal. Infect. – 2008. – Vol. 38, N 10. – P. 533-542.

103. Kaya A.D. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* infection among forestry workers and farmers in Duzce, north-western Turkey / A.D. Kaya, A.H. Parlak, C.E. Ozturk [et al] // New Microbiol. – 2008. – Vol. 31, N 2. – P. 203-209.

104. Wójcik-Falta A. Diseases transmitted by ticks. Pathogens *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti* / A. Wójcik-Falta, J. Szymańska, A. Buczek [et al] // Public Health. – 2009. – Vol. 119, N 2. – P. 217-222.

105. Jokson B.S. Assessment new culture method for detection of *Borelia* species from serum of Lyme disease patients/ B.S. Jokson, M.A. Pilgar, T.M Russel // Clin. Microbiol. – 2014. – V.15. – P. 245-263.

106. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease USA // L. Daniel, J Cameron, B Lorraine, Johnson, L Elizabeth (USA 09.2014) International Lyme and Associated Diseases Society (ILADS).

107. Спирин Н.Н. Алгоритм дифференциальной диагностики рассеянного склероза и хронического боррелиозного энцефаломиелита / Н.Н. Спирин, Н.С. Баранова, О.А. Фадеева, Е.Г. Шипова // Неврологический журнал. – 2012. – № 4. – С. 31-36.

108. Natalie S. Serious Bacterial Infections Acquired During Treatment of Patients Given a Diagnosis of Chronic Lyme Disease / S. Natalie, M. D. Marzec // *United States une/* - 2017. – V.66(23). – P. 607-609.

109. Patrick D.M. Complex Chronic Disease Study Group. Lyme disease diagnosed by alternative methods: a phenotype similar to that of chronic fatigue syndrome / D.M. Patrick, R.R. Miller, J.L. Gardy [et al] // *Clin Infect Dis.* – 2015. – V.61. – P. 1084-1091.

110. Tseng Y.J. Incidence and patterns of extended-course antibiotic therapy in patients evaluated for Lyme disease / Y.J. Tseng, A. Cami, D.A. Goldmann, A. DeMaria // *Clin Infect Dis.* – 2015. – V61. – P. 1536-1542.

111. Дуда О.К. Хвороба Лайма: сучасні клініко-епідеміологічні, діагностичні та терапевтичні підходи // О.К. Дуда, Г.В. Бацюра, В.О. Бойко, Л.Ф. Матюха, Окружнов М.В. // Київ. – 2016. – 80 с.

112. Лобзин Ю.В. Искодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: методические рекомендации для врачей/ под ред. Заслуженного деятеля науки РФ академика РАМН Ю.В. Лобзина // СПб. – 2010. – 64 с.

113. Лобзин Ю.В. Руководство по инфекционным болезням / Под общ. ред. Ю.В. Лобзина. - СПб.: Фолиант. – 2003. – 1036 с.

114. Saccomano S.J., Hrelac D.A. Recognizing and treating Lyme disease. / S.J. Saccomano, D.A. Hrelac // *Nurse Pract.* – 2018. – Vol. 43 (8). – P. 13-21.

115. Middelveen M.J., Sapi E., Burke J., Filush K.R., Franco A., Fesler M.C., Stricker R.B. Persistent Borrelia Infection in Patients with Ongoing Symptoms of Lyme Disease / M.J. Middelveen, E. Sapi, J. Burke, K.R. Filush, M.C. Fesler, R.B. Stricker // *Healthcare (Basel).* – 2018. – Vol. 6 (2). – P.33-39.

116. Lim S., Kinjo S. Exacerbation of chronic pain after dental extractions in a patient with post-treatment Lyme disease syndrome / S. Lim, S. Kinjo // *Saudi J Anaesth.* – 2018. – Vol. 12 (1). – P.112-114.

117. Жирмунська О.А. Клиническая электроэнцефалография / О.А. Жирмунська // Москва: МЭЙБИ. – 1991. – 118 с.

118. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. / В.В. Гнездицкий // Таганрог: ТРТУ. – 1997. – 252 с.

119. Васильев В.С. Интегральные показатели в оценке степени экзогенной интоксикации / В.С. Васильев, В. И. Комар // *Здравоохранение Белоруссии*. – 1983. – № 2. – С. 38-40.

120. Цыбиков Н.Н. Уровень нейроспецифической енолазы и аутоантител к ней в сыворотке крови при аутоиммунных тиреопатиях / Н.Н. Цыбиков, А.А. Зуев, Е.Б. Жигжитов и др. // *Медицинская иммунология*. – 2010. – Т.12, № 1-2. – С. 147-150.

121. Сорокина Е.Г. Белок S100 и аутоантитела к нему в диагностике повреждений мозга при черепно-мозговых травмах у детей / Е.Г. Сорокина, Ж.Б. Семенова, О.К. Гранстрем и др. // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2010. – № 8. – С. 30-35.

122. Чехонин В.П. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в диагностике нервно-психических заболеваний / В.П. Чехонин, И.А. Гурина, И.А. Рябухин // *Российский психиатрический журнал*. – 2000. – № 4. – С. 15-19.

123. Баркалова Е.Л. Визначення нейроспецифічних антигенів у хворих із маніфестними формами нейросифілісу / Е.Л. Баркалова // *Дерматологія та венерологія*. – 2013. – № 2 (60). – С. 15-20.

124. Palmio J. Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein. / J. Palmio, M. Huuhka, S. Laine // *Psychiatry Res.* – 2010. – Vol. 177, №1-2. – P. 97-100.

125. Карпов С.М. Показатели когнитивных нарушений с использованием вызванных потенциалов Р300 при нейросифилисе / С.М. Карпов, А.Х. Казиев, М.С. Гочияева [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2010. – № 7. – С. 82-85.

ДОДАТОК А

Ураження організму під час дисемінованої стадії ранньої інфекції хвороби Лайма

Скарги загального характеру	Наявність МЕ та ураження шкіри	Ураження			
		нервової системи		опорно-рухової системи	серцево-судинної системи
Ураження нервової системи, серцево-судинної системи, шкіри та суглобів, асоційовані ураження	Безсистемні елементи висипки віддалені від місця укуса за типом капіляритів, дифузної еритеми, уртикарної езентеми в кількості 20-100 елементів. Доброякісна лімфоцитоза: синюшно-червоного, яскраво-малинового кольору інфільтрат дерми і гіподерми (1-5 см), болюча, з регіональним лімфаденітом. Локалізована на мочках вуха, ареолах молочних залоз, мошонці, носі, збільшується протягом тижня –місяців.	<p>Ураження ЦНС:</p> <ul style="list-style-type: none"> · Енцефаломієліт 90-95% випадків; · менінгіт 20% випадків; <p>Асептичний менінгіт: помірні головні болі без лихоманки, нудота блювання, з нечіткими або відсутніми менінгеальними ознаками.</p> <ul style="list-style-type: none"> · В'ялий парез кінцівок 35% випадків. <p>Первинні прояви з'являються на 1-18 тижні.</p>	<p>Ураження ПНС: <u>Полірадікулопатії</u> (сенсорні, моторні, змішані), що супроводжуються болем, особливо вночі, парестезіями, онімінням, зниженням м'язової сили та чутливості, зниженням рефлексів (1-5). <u>Ураження черепних нервів:</u> неврит лицьового нерву, ЧМН III, VI, VIII пари, корінцеві розлади чутливості в шийному, грудному, поперековому відділу хребта, плечовий плексит, болі в ділянці вуха, нижній щелепі, порушення конвергенції зору, слуху. <u>Синдром Баннварт:</u> корінцеві болі (шийно-грудні радикуліти), краніальна, периферична невропатія, менінгіт з лімфоцитарним плеоцитозом.</p>	<p>Артралгічний тип перебігу: мігруючі болі без об'єктивних ознак ураження. Артритичний тип: болочість і обмеження обсягу рухів з ураженням навколо суглобових структур (тендиніт, тендовагініт, міозит, фасциїт), гіперемія шкіри з ураженням колінних, плечових, ліктьових суглобів, кистей, стоп, скронево-щелепних суглобів. Супроводжується мігруючими болями, випотом в порожнину суглоба, рецидивами не менше ніж 1 раз в 3 місяці. У синовіальній рідині визначають збільшену кількість лейкоцитів із переважанням поліморфноядерних клітин та підвищенням білку.</p>	<p>Міокардит з антріовертикулярною блокадою різного ступеня, перикардит, панкардит. Скарги на загальне нездужання, запаморочення, серцебиття, болі в ділянці серця, задишку, підвищення температури тіла. На ЕКГ: брадикардія, АВ-блокади різного ступеню, блокади ніжок пучка Гіса, дисфункція синусового вузла.</p>

ДОДАТОК Б

Ураження організму на пізній стадії хвороби Лайма

Скарги загального характеру	Наявність МЕ та ураження шкіри	Ураження			
		нервової системи		опорно-рухової системи	серцево-судинної системи
Загальна слабкість, головний біль, підвищена втомлюваність	Хронічний атрофічний акродерматит (ХААД) на <u>набряковій стадії</u> супроводжується появою ціанотично-червоних плям на розгинальних поверхнях виступаючих частинах тіла (коліна, лікті, тил кистей, підощви); зміни шкіри носять часто односторонній характер та супроводжуються появою запальних інфільтратів, набряків та регіональної лімфаденопатії на набряковій фазі. <u>Розвиток фіброзуючої стадії</u> супроводжується потовщенням шкіри та утворенням безболісних фіброзних вузликів на ділянці бугристості великогомілкової кістки або ліктьового суглоба. У період атрофічної фази спостерігається депігментація або гіперпігментація шкіри, синдром Жаку – артропатія з патологічними змінами суглобів у вигляді вивихів, підвивихів дрібних суглобів стоп та кистей, що можуть супроводжуватися періостальними розростаннями під ураженою шкірою.	Ураження ЦНС: <u>Підгостра</u> або <u>хронічна енцефалопатія</u> супроводжується головним болем, швидкою втомлюваністю, інтелектуально-мнестичними порушеннями, психічними розладами з депресивним синдромом, немотивованою драгівливістю, емоційною лабільністю, нав'язливими станами. У 60% випадків діагностують ознаки астеновегетативного синдрому з вагоінсулярними, симпато-адреналовими кризами. <u>Хронічний енцефаліт</u> та <u>енцефаломієліт</u> спостерігається вогнищева краніальна симптоматика, офтальмоплегія, ангіопатія очного дна, геміанопсія, страбізм, дизартрія, дисфагія, геміпарези, екстапірамідні порушення, епілептиформні напади, афазія, геміпарез. <u>Цереброваскулярний нейробореліоз</u> супроводжується помірними ознаками менінгеального синдрому, постійними або минуцими парезами черепних нервів, прогресуючими психоорганічними змінами особистості, порушеннями пам'яті, минуці зміни кровообігу, ішемічні порушення, мозкові інсульти.	Ураження ПНС: <u>Хронічні радикулонейропатії</u> супроводжуються болями в шийному, грудному, люмбосакральному відділах, корінцевими болями, парестезіями кінцівок, порушеннями чутливості за типом «рукавичок», «шкарпеток», помірною м'язовою слабкістю.	<u>Артралгії</u> супроводжуються короткотривалими болями в суглобах інтермітуючого характеру, без ознак запалення, симптомами тендовагінітів, міалгії в ділянці шії. <u>Доброякісний рецидивуючий артрит</u> триває від декількох тижнів до місяців, супроводжується ознаками інтоксикації, часто із ураженням колінних суглобів, пальців рук, ніг, щелепно-скроневих суглобів за типом асиметричних моноолігоартритів. Спостерігається до 2 рецидивів за декілька тижнів або місяців, триває до 5 років. <u>Хронічний прогресуючий артрит (Лайм-артрит)</u> супроводжується ураженнями всіх структур суглоба, збільшенням його розмірів, локальним підвищенням температури, шкірний покрив над суглобом не змінений.	Порушення всієї провідникової системи серця – атріовентрикулярні блокади різного ступеня довготривалості, що можуть бути первинними та єдиними проявами захворювання. Спостерігаються випадки дилатаційної кардіоміопатії з розвитком серцевої недостатності.

ДОДАТОК В

Етіотропна терапія на I стадії хвороби Лайма

Ознака	Етіотропна терапія											
	тетрациклінова група			пеніцилінова група			цефалоспоринова група			група макролідів		
	протокол лікування, рекомендації			протокол лікування, рекомендації			протокол лікування, рекомендації			протокол лікування, рекомендації		
	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.
	доксидиклін			¹амоксицилін, ²амоксиклав			¹цефуросим, ²цефтриаксон			¹азитроміцин, ²кларітроміцин		
Ураження шкіри: ME	14-21дн. 0,1г/2р/д	10-21 дн. 0,1г/2р/д або 21дн 0,2г/д	10-14дн. 0,1г/2р/д	¹ 10-14дн. 0,5г/3р/д	¹ 21 дн. 0,3-0,6г/1р/д	¹ 10-14 дн. 0,5-1г/3р/д ² 10дн. 0,375г/3р/д	¹ 14-21дн. 0,5г/2р/д	¹ 21дн. 0,5мг/2р/д	¹ 10-21дн. 0,5мг/2р/д	¹ 7-10 дн 0,5г/1р/д ² 14-21 дн 0,5г/1р/д	¹ 3-4 дн./тиж. 0,5г/1р/д (6-4 тиж.) ² 21дн 0,5-1,0г/1р/д	
Ураження нервової системи: менінгіт, неврит шкірних гілок нервів.		14 дн 0,2г/1р/д peros						² 14дн. 2г/1р/д в/в				

ДОДАТОК Г
Етіотропна терапія на стадії дисемінації хвороби Лайма

Ознака	Етіотропна терапія													
	тетрациклінова група			пеніцилінова група			цефалоспоринова група			група макролідів			антибакт. препарати	
	протокол лікування, рекомендації			протокол лікування, рекомендації			протокол лікування, рекомендації			протокол лікування, рекомендації				
	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.	РФ/ вітчиз.	
	¹ доксидиклін, ² бензилпеніцилін			¹ амоксицилін, ² амоксиклав, ³ міноциклін			¹ цефуросксим, ² цефтриаксон			¹ азитроміцин, ² кларітроміцин			левоміцетин сукцинат	
Доброякісна лімфоцитома шкіри	¹ 14-21дн. 0,1г/2р/д		² 14дн. 500тис. ОД/8р/д в/м	¹ 12-21дн. 0,5г/3р/д	³ 28 дн. 0,2г/1р/д		¹ 14-21дн. 0,5г/2р/д	² 28дн. 2г/1р/д ³ 28 дн. 4г/2-3р/д	² 14-20дн. 2,0г/1р/д в/в, в/м	¹ 14-21дн. 0,5г/1р/д ² 14-21дн. 0,5г/2р/д			14дн. 0,5-1,0г/3р/д в/м	
Ураження ЦНС	¹ 10-28дн. 0,2-0,4г/1р/дв/в		² 14дн. 16млн ОД/1р/д в/м				² 10-28дн. 2,0г/2р/д в/в	² 14дн. 2,0г/1р/д в/в	² 14-20дн. 2,0г/1р/д в/м, в/в					
Ураження ПНС	¹ 10-28дн.0,1г/2р/д		² 14дн. 16млн. ОД/1р/д в/м	¹ 10-28дн. 0,5г/3р/д			¹ 10-28дн. 0,5г/2р/д	² 14дн. 2,0г/2р/д в/в	² 14-20дн. 2,0г/1р/д в/м, в/в					
Ураження опорно-рухової системи			² 14дн. 16млн. ОД/1р/д в/м						² 14-20дн. 2,0г/1р/д в/м, в/в					
Ураження серцево-судинної системи: міокардит з антрівертикулярною блокадою	¹ 14-21дн.0,1г/2р/д		² 14дн. 16млн. ОД/1р/д в/м	² 14-21дн. 0,5г/3р/д			² 14-21дн. 2,0г/1р/д в/в		² 14-20дн. 2,0г/1р/д в/м, в/в					

ДОДАТОК Д
Етіотропна терапія на хронічній стадії хвороби Лайма

Ознака	Етіотропна терапія												
	тетрациклінова група			пеніцилінова група			цефалоспоринова група			група макролідів			антибакт. препарати
	протокол лікування, рекомендації			протокол лікування, рекомендації			протокол лікування, рекомендації			протокол лікування, рекомендації			
	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.	IDSA	ILADS	РФ/ вітчиз.	ILADS
	¹ доксциклін, ² бензилпеніцилін			¹ амоксицилін, ² пеніцилінG			¹ цефуроксим, ² цефтриаксон, ³ цефотаксим			¹ азитроміцин, ² кларітроміцин			метронідазол
Хронічний атрофічний акродерматит (ХААД)	¹ 14-28дн. 0,1г/2р/д	² 7-10тиж. 1-2млн./1р/тиж. Або 1,2млн./2р/тиж.	² 14дн. 1-2млн./8р/д. в/м	¹ 14-28дн. 0,5г/3р/д			¹ 14-28дн. 0,5г/2р/д		² 14-28дн. 2,0г/1р/д в/в, в/м	¹ 14-28дн. 0,5г/1р/д ² 14-28дн. 0,5г/1р/д			6-10дн. 400-1200 мг 1р/д
Ураження ЦНС			² 14дн. 1-2млн./8р/д. в/м	² 21-28дн. 18-24 млн./6р/д. в/в			² 14-28дн. 2,0г/1р/д в/в		² 14-28дн. 2,0г/1р/д в/м, в/в				6-10дн. 400-1200 мг 1р/д
Ураження ПНС			1-2млн./8р/д. в/м	² 21-28дн. 18-24млн./6р/д. в/в			^{1,3} 14-28дн. 2г/2р/д в/в		² 14-28дн. 2,0г/1р/д в/м, в/в				6-10дн. 400-1200 мг 1р/д
Ураження опорно-рухової системи: доброякісний рецидив. артрит	¹ 28дн. 0,1г/2р/д		² 14дн. 1-2млн./8р/д. в/м	¹ 28дн. 0,5г/3р/д			¹ 28дн. 0,5г/2р/д		² 14-28дн. 2,0г/1р/д в/м, в/в	¹ 28дн. 0,5г/1р/д			6-10дн. 400-1200 мг 1р/д
Ураження опорно-рухової системи: хрон. прогр. артрит	¹ 28дн. 0,1г/2р/д		² 14-28дн. 1-2млн./8р/д. в/м	¹ 28дн. 0,5г/3р/д			¹ 28дн. 0,5г/2р/д ² 14-28дн. 2,0г/2р/д в/в		² 14-28дн. 2,0г/1р/д в/м, в/в	¹ 28дн. 0,5г/1р/д			6-10дн. 400-1200 мг 1р/д
Ураження серцево-судинної системи			² 14-28дн. 1-2млн./8р/д. в/м						² 14-28дн. 2,0г/1р/д в/м, в/в				

ДОДАТОК Е

<p>1. Чи перебували Ви останнім часом (до 6 міс)? Ліс Парк Лісосмуга Ваш варіант</p> <p>2. Чи знімали Ви з себе кліща? Так Ні</p> <p>3. Від укусу кліща до появи еритеми пройшло? до 10 діб 11-15 діб 15-20 діб 20-30 діб Понад 30 діб</p> <p>4. Чи мали Ви погане самопочуття у вигляді інтоксикації? Так Ні</p> <p>5. Скільки днів вона тривала? до 7 діб 7-10 діб Понад 10 діб</p> <p>6. Чи мали Ви лихоманку під час еритеми? Так Ні Ваш варіант</p> <p>7. Чи була у Вас еритема? Так Ні</p> <p>8. Розмір еритеми? До 10 см 10-15 см 16-20 см 21-30 см Понад 30 см</p>	<p>1. Чи маєте Ви скарги на погіршення пам'яті? Так Ні</p> <p>2. Чи маєте Ви нестабільний настрій? Так Ні</p> <p>3. Чи маєте Ви поганий сон? Так Ні</p> <p>4. Чи маєте скарги на хитання при ходьбі? Так Ні</p> <p>5. Чи мали Ви порушення психіки? Так Ні</p> <p>6. Чи маєте Ви радикулярні болі? Так Ні</p> <p>7. Чи маєте порушення чутливості? Так, верхні кінцівки Так, нижні кінцівки Так, обличчя Ваш варіант Ні</p> <p>8. Чи маєте зниження м'язової сили? Так Ні</p> <p>9. Чи маєте Ви зміни на шкірі? Так Ні Ваш варіант</p> <p>10. Чи турбують Вас болі в суглобах Так Ні</p> <p>11. Чи маєте болі в серці? Так Ні</p> <p>12. Чи турбує Вас серцебиття? Так Ні</p> <p>13. Чи маєте Ви дискомфорт в очах? Так Ні</p>
--	--

ДОДАТОК Ж

Зміни в імунотенезі у пацієнтів з хронічною ХЛ

Показник	Норма	Група I (n=69)	Група II (n=43)	Група III (n=40)	P ₁₋₂₋₃
CD3+ лімфоцити (Т-лімфоцити), x 10 ⁹	0,7-1,4	Me=1,23 LQ=0,91 UQ=1,36	Me=1,19 LQ=0,99 UQ=1,60	Me=1,10 LQ=0,98 UQ=1,37	P ₁₋₂₋₃ =0,5055
CD3+ лімфоцити (Т-лімфоцити), %	40-67	Me=64,2 LQ=53,6 UQ=69,2	Me=68,0 LQ=60,9 UQ=77,2	Me=66,1 LQ=57,4 UQ=72,9	P ₁₋₂₋₃ =0,1555
CD4+лімфоцити (Т-хелпери), x 10 ⁹	0,45-0,54	Me=0,75 LQ=0,57 UQ=0,93	Me=0,76 LQ=0,62 UQ=1,10	Me=0,64 LQ=0,56 UQ=0,96	P ₁₋₂₋₃ =0,1138
CD4+лімфоцити (Т-хелпери), %	23-48	Me=42,86 LQ=30,77 UQ=48,77	Me=45,31 LQ=40,74 UQ=48,77	Me=42,50 LQ=35,10 UQ=48,33	P ₁₋₂₋₃ =0,1293
CD8+ лімфоцити (Т-супресори), x 10 ⁹	0,3-0,54	Me=0,38 LQ=0,30 UQ=0,52	Me=0,37 LQ=0,28 UQ=0,58	Me=0,44 LQ=0,33 UQ=0,53	P ₁₋₂₋₃ =0,2797
CD8+ лімфоцити (Т-супресори), %	17-25	Me=19,91 LQ=17,58 UQ= 22,03	Me=19,55 LQ=17,58 UQ=26,20	Me=24,94 LQ=20,99 UQ=31,93	P ₁₋₂₋₃ =0,0002 P ₁₋₂ =0,9928 P ₁₋₃ =0,0001 (Δ ₁₋₃ =-5,03) P ₂₋₃ =0,0016 (Δ ₂₋₃ =-5,39)
Імунорегуляторний індекс Т _х /Т _с , %	1,4-2,2	Me=2,28 LQ=1,38 UQ= 2,46	Me=2,38 LQ=1,73 UQ=2,74	Me=1,65 LQ=1,29 UQ=2,10	P ₁₋₂₋₃ =0,0001 P ₁₋₂ =0,1511 P ₁₋₃ =0,0010 (Δ ₁₋₃ =0,63) P ₂₋₃ =0,0001 (Δ ₂₋₃ =0,73)
CD22+лімфоцити (В-лімфоцити), x 10 ⁹	0,3-0,75	Me=0,77 LQ=0,58 UQ=0,89	Me=0,58 LQ=0,41 UQ=0,99	Me=0,56 LQ=0,41 UQ=0,65	P ₁₋₂₋₃ =0,0046 P ₁₋₂ =0,1889 P ₁₋₃ =0,0004 (Δ ₁₋₃ =0,21) P ₂₋₃ =0,3269
CD22+лімфоцити (В-лімфоцити), %	15-35	Me=37,6 LQ=28,6 UQ=43,6	Me=37,6 LQ=20,0 UQ=44,5	Me=30,5 LQ=23,5 UQ=34,5	P ₁₋₂₋₃ =0,0000 P ₁₋₂ =0,6819 P ₁₋₃ =0,0001 (Δ ₁₋₃ =7,1) P ₂₋₃ =0,0116 (Δ ₂₋₃ =7,1)
CD16+ лімфоцити (кілери) x 10 ⁹	0,3-0,5	Me=0,38 LQ=0,30 UQ=0,43	Me=0,35 LQ=0,28 UQ=0,52	Me=0,39 LQ=0,34 UQ=0,47	P ₁₋₂₋₃ =0,3020
CD16+ лімфоцити (кілери) %	15-20	Me=18,5 LQ=16,5 UQ=21,7	Me=21,0 LQ=17,5 UQ=22,7	Me=18,2 LQ=17,0 UQ=19,5	P ₁₋₂₋₃ =0,0206 P ₁₋₂ =0,0920 P ₁₋₃ =0,2539 P ₂₋₃ =0,0033 (Δ ₂₋₃ =2,8)

Ig A, г/л	1,25-2,5	Me=2,04 LQ=1,56 UQ=2,40	Me=1,90 LQ=1,56 UQ=2,40	Me=1,95 LQ=1,45 UQ=2,35	P ₁₋₂₋₃ =0,5313
Ig G, г/л	7,5- 17,45	Me=17,50 LQ=12,60 UQ=19,60	Me=17,50 LQ=12,40 UQ=19,50	Me=14,60 LQ=10,40 UQ=16,90	P ₁₋₂₋₃ =0,0008 P ₁₋₂ =0,6995 P ₁₋₃ =0,0003 ($\Delta_{1-3}=2,9$) P ₂₋₃ =0,0033 ($\Delta_{2-3}=2,9$)
IgM, г/л	0,65- 1,65	Me=1,55 LQ=1,20 UQ=1,90	Me=1,40 LQ=0,90 UQ=1,80	Me=1,15 LQ=0,85 UQ=1,40	P ₁₋₂₋₃ =0,0006 P ₁₋₂ =0,3172 P ₁₋₃ =0,0001 ($\Delta_{1-3}=0,4$) P ₂₋₃ =0,0215 ($\Delta_{2-3}=2,9$)
РБТЛ з ФГА, x 10 ⁹	1,5-1,8	Me=1,43 LQ=1,16 UQ=2,10	Me=1,53 LQ=1,19 UQ=2,17	Me=1,65 LQ=1,57 UQ=1,75	P ₁₋₂₋₃ =0,1704
РБТЛ з ФГА, %	72-80	Me=75,0 LQ=64,0 UQ=84,0	Me=79,0 LQ=63,0 UQ=86,0	Me=75,0 LQ=73,0 UQ=78,0	P ₁₋₂₋₃ =0,4462
Фагоцитарний індекс (ФІ), %	40-80	Me=58,00 LQ=50,00 UQ=75,00	Me=58,00 LQ=43,00 UQ=83,00	Me=65,00 LQ=56,00 UQ=74,00	P ₁₋₂₋₃ =0,4807
Фагоцитарне число (ФЧ)	4-9	Me=12,90 LQ=10,50 UQ=16,50	Me=12,70 LQ=10,30 UQ=17,29	Me=7,80 LQ=5,60 UQ=8,60	P ₁₋₂₋₃ =0,0000 P ₁₋₂ =0,9356 P ₁₋₃ =0,0000 ($\Delta_{1-3}=5,1$) P ₂₋₃ =0,0000 ($\Delta_{2-3}=4,9$)
ЦК, середнього розміру, ОД	54-70	Me=68,00 LQ=60,00 UQ=85,00	Me=70,00 LQ=65,00 UQ=94,00	Me=68,00 LQ=65,00 UQ=69,00	P ₁₋₂₋₃ =0,0800

ДОДАТОК 3
Результати дослідження когнітивних ВП методом Р300.

Показник	Група I (n=69)	Група II (n=43)	Група III (n=40)	P_{1-2-3}
1	2	3	4	5
ЛП Р1, мс (зліва)	Me=44,20 LQ=43,50 UQ=44,60	Me=44,55 LQ=43,85 UQ=45,00	Me=47,26 LQ=46,45 UQ=48,45	$P_{1-2-3}=0,0000$ $P_{1-2}=0,1394$ $P_{1-3}=0,0000$ $(\Delta_{1-3}=-3,06)$ $P_{2-3}=0,0000$ $(\Delta_{2-3}=-2,71)$
ЛП N1, мс (зліва)	Me=94,50 LQ=94,00 UQ=95,40	Me=94,50 LQ=93,50 UQ=95,30	Me=98,42 LQ=97,43 UQ=98,76	$P_{1-2-3}=0,0000$ $P_{1-2}=0,3676$ $P_{1-3}=0,0000$ $(\Delta_{1-3}=-3,92)$ $P_{2-3}=0,0000$ $(\Delta_{2-3}=-3,92)$
ЛП Р2, мс (зліва)	Me=167,50 LQ=166,40 UQ=168,40	Me=167,80 LQ=166,50 UQ=168,60	Me=168,34 LQ=168,12 UQ=168,67	$P_{1-2-3}=0,0057$ $P_{1-2}=0,4466$ $P_{1-3}=0,0010$ $(\Delta_{1-3}=-0,84)$ $P_{2-3}=0,0519$
ЛП N2, мс (зліва)	Me=228,67 LQ=227,56 UQ=229,56	Me=228,55 LQ=227,50 UQ=229,49	Me=218,22 LQ=217,45 UQ=218,53	$P_{1-2-3}=0,0000$ $P_{1-2}=0,6874$ $P_{1-3}=0,0000$ $(\Delta_{1-3}=10,45)$ $P_{2-3}=0,0000$ $(\Delta_{2-3}=10,33)$
ЛП Р3 (Р300), мс (зліва)	Me=310,50 LQ=309,65 UQ=312,34	Me=310,50 LQ=309,66 UQ=312,35	Me=302,37 LQ=301,45 UQ=302,67	$P_{1-2-3}=0,0000$ $P_{1-2}=0,9233$ $P_{1-3}=0,0000$ $(\Delta_{1-3}=10,45)$ $P_{2-3}=0,0000$ $(\Delta_{2-3}=10,45)$
ЛП N3, мс (зліва)	Me=392,45 LQ=391,45 UQ=394,54	Me=393,04 LQ=391,51 UQ=394,55	Me=389,73 LQ=388,56 UQ=390,10	$P_{1-2-3}=0,0000$ $P_{1-2}=0,5936$ $P_{1-3}=0,0000$ $(\Delta_{1-3}=2,72)$ $P_{2-3}=0,0000$ $(\Delta_{2-3}=3,31)$
ЛП Р1, мс (справа)	Me=44,20 LQ=43,50 UQ=44,70	Me=44,65 LQ=43,75 UQ=45,10	Me=47,35 LQ=46,56 UQ=48,31	$P_{1-2-3}=0,0000$ $P_{1-2}=0,1669$ $P_{1-3}=0,0000$ $(\Delta_{1-3}=-3,15)$ $P_{2-3}=0,0000$ $(\Delta_{2-3}=-2,7)$
ЛП N1, мс (справа)	Me=94,90 LQ=94,60 UQ=95,90	Me=94,80 LQ=94,30 UQ=95,70	Me=98,24 LQ=97,51 UQ=98,56	$P_{1-2-3}=0,0000$ $P_{1-2}=0,2109$ $P_{1-3}=0,0000$ $(\Delta_{1-3}=-3,34)$ $P_{2-3}=0,0000$ $(\Delta_{2-3}=-3,44)$

1	2	3	4	5
ЛП P2, мс (справа)	Me=169,30 LQ=168,00 UQ=169,70	Me=168,75 LQ=167,85 UQ=169,95	Me=169,15 LQ=168,56 UQ=169,65	P ₁₋₂₋₃ =0,9055 P ₁₋₂ =0,9860 P ₁₋₃ =0,7709 P ₂₋₃ =0,6089
ЛП N2, мс (справа)	Me=227,60 LQ=226,40 UQ=230,10	Me=229,40 LQ=227,95 UQ=230,40	Me=217,62 LQ=217,34 UQ=218,32	P ₁₋₂₋₃ =0,0000 P ₁₋₂ =0,1056 P ₁₋₃ =0,0000 (Δ_{1-3} =9,98) P ₂₋₃ =0,0000 (Δ_{2-3} =11,78)
ЛП P3 (P300), мс (справа)	Me=309,45 LQ=308,45 UQ=310,45	Me=310,35 LQ=308,98 UQ=312,40	Me=301,16 LQ=300,23 UQ=301,34	P ₁₋₂₋₃ =0,0000 P ₁₋₂ =0,1347 P ₁₋₃ =0,0000 (Δ_{1-3} =8,29) P ₂₋₃ =0,0000 (Δ_{2-3} =9,19)
ЛП N3, мс (справа)	Me=390,23 LQ=389,45 UQ=390,65	Me=390,45 LQ=388,45 UQ=391,34	Me=387,78 LQ=386,89 UQ=388,76	P ₁₋₂₋₃ =0,0008 P ₁₋₂ =0,7862 P ₁₋₃ =0,0005 (Δ_{1-3} =2,45) P ₂₋₃ =0,0018 (Δ_{2-3} =2,67)
Амплітуда P300, мкВ (зліва)	Me=7,94 LQ=7,92 UQ=7,99	Me=7,87 LQ=7,85 UQ=7,97	Me=8,74 LQ=8,72 UQ=8,79	P ₁₋₂₋₃ =0,0000 P ₁₋₂ =0,1194 P ₁₋₃ =0,0000 (Δ_{1-3} =-0,8) P ₂₋₃ =0,0000 (Δ_{2-3} =-0,87)
Амплітуда P300, мкВ (справа)	Me=7,95 LQ=7,92 UQ=8,00	Me=7,90 LQ=7,85 UQ=7,99	Me=8,72 LQ=8,70 UQ=8,74	P ₁₋₂₋₃ =0,0000 P ₁₋₂ =0,2015 P ₁₋₃ =0,0000 (Δ_{1-3} =-0,77) P ₂₋₃ =0,0000 (Δ_{2-3} =-0,82)

ДОДАТОК І

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати**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. Ключ В.Ю. Діагностика уражень нервової системи у хворих на Лайм-бореліоз / В.Ю. Ключ, 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 ризику / В.І. Задорожна, А.О. Руденко, В.Ю. Ключ // «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. Ключ В.Ю. Поліорганні ураження при хворобі Лайма / В.Ю. Ключ // «Актуальна Інфектологія». – №5 (том 5), 2017. – С. 78-81.
7. Руденко А.О. Симптомокомплекс уражень систем на пізніх стадіях Лайм-бореліозу / А.О. Руденко, В.Ю. Ключ // «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. Ключ, 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.*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Лайм-бореліоз: нейроофтальмічні порушення / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, В.Ю. Луценко // Матеріали III Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 14-16 жовтня 2014 р.: тези доп. – Київ, 2014. – С. 188. *Здобувач провів підготовку та систематизацію даних, розробив структуру матеріалу та висновки.*
2. Основні клінічні прояви нервової системи у хворих з Лайм-бореліозом / А.О. Руденко, Л.В. Муравська, В.Ю. Луценко // Матеріали IV Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 15-17 квітня 2015р.: тези доп. – Київ, 2015. – С. 129. *Здобувачем систематизовано клінічний матеріал, підготовлено текст тез.*
3. 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 // Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти, 27-28 травня 2015 р.: наук.-практ. конф. та пленум Асоціації інфекціоністів Сумщини: тези доп. – Суми, 2015. – С. 100-103. *Здобувач провів підготовку та систематизацію даних, розробив структуру матеріалу та висновки.*

4. 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 // Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці, 7-9 жовтня 2015 р.: Матеріали ІХ з'їзду інфекціоністів України: тези доп. – Тернопіль, 2015. – С. 269-270. *Здобувачем систематизовано результати лікування хворих, підготовлено матеріали до друку, сформульовані висновки.*

5. Ураження центральної нервової системи у хворих на Лайм-бореліоз в сучасних умовах / В. Ю. Клюс, А.О. Руденко, Л. В. Муравська, П.А. Дьяченко // Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах, 24-25 листопада 2016 р.: наук.-практ. конф. з міжнар. уч.: тези доп. – Київ, 2016. – С. 63-64.

Здобувачем систематизовано клінічний матеріал, підготовлено текст тез.

6. Особливості показників КЕЕГ у хворих на Лайм-бореліоз / А.О. Руденко, В.Ю. Клюс, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко // 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.: наук.-практ. конф. з міжнар. уч. : тези доп. – Київ, 2016. – С. 116-118. *Здобувач підготував матеріал до друку, сформулював висновки.*

7. Клінічний випадок діагностики Хвороби Лайма / В.Ю. Клюс, А.О. Руденко, Л.В. Муравська, П.А. Дьяченко // Матеріали VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України», 25-27 квітня 2017 р.: тези доп. – Київ, 2017. – С.25. *Здобувач провів підготовку та систематизацію даних, розробив структуру матеріалу та висновки.*

8. Кліщовий бореліозу перспективи сьогодення / В.Ю. Клюс, А.О. Руденко // Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах, 5-6 жовтня 2017р.: наук.-практ. конф. та пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»: тези доп. – Житомир, 2017. – С. 79-80. *Здобувачем систематизовано результати лікування хворих, підготовлено матеріали до друку, сформульовані висновки.*

9. 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.: тези доп. – Київ, 2018. – С. 88-89. *Здобувач провів підготовку та систематизацію даних, розробив структуру матеріалу та висновки.*

10. Комплексна етіопатогенетична терапія у пацієнтів з ураженням нервової системи при Хворобі Лайма / А.О. Руденко, В.Ю. Клюс, Л.В. Муравська, П.А. Дяченко, Б.А. Пархомець // Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях, 12-13 квітня 2018 р.: наук.-практ. конф. з міжнар. уч. : тези доп. – Київ, 2018. – С. 50-54. *Здобувач підготував матеріал до друку, сформулював висновки.*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. 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.*

2. 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.*

3. 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.*

ДОДАТОК І

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів «Інфекційні хвороби у загальній практиці сімейної медицини» (Україна, 15-16 травня, 2014р., м. Чернігів), усна доповідь.

2. Науково-практична конференція «Інфекційні хвороби у ХХІ сторіччі: нові досягнення в епідеміології, діагностиці, лікуванні, профілактиці» в рамках V Міжнародного медичного форуму (Україна, 16 жовтня, 2014р., м. Київ), публікація тез, усна доповідь.

3. Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Україна, 15-17 квітня, 2015р., м. Київ), публікація тез, усна доповідь.

4. Всеукраїнська науково-практична конференція та пленум Асоціації інфекціоністів Сумщини «Інфекційні хвороби в практиці лікаря – інтерніста: сучасні аспекти» (Україна, 27-28 травня, 2015р., м. Суми), публікація тез, усна доповідь.

5. ІХ з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: поступи і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці» (Україна, 7-9 жовтня, 2015р., м. Тернопіль), публікація тез, усна доповідь.

6. Науково-практична конференція «Інфекційні хвороби сучасності: етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека», присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського (Україна, 15-16 жовтня, 2015р., м. Київ), усна доповідь.

7. Науково-практична конференція «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (Україна, 7-8 квітня, 2016 р., м. Київ), усна доповідь.

8. Конгрес з міжнародною участю «Людина та ліки – Україна» (Україна, 31 березня-1 квітня, 2016р., м. Київ), усна доповідь.

9. Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги» (Україна, 29-30 вересня, 2016р., м. Вінниця), усна доповідь.

10. Науково-практична конференція, присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (Україна, 12-13 жовтня, 2016р., м. Київ), публікація тез, усна доповідь.

11. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики в сучасних умовах» (Україна, 24-25 листопада, 2016 р., м. Київ), публікація тез, усна доповідь.

12. VI Міжнародний медичний конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (Україна, 25-27 квітня, 2017р., м. Київ), усна доповідь.

13. Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Епідеміологічні та клінічні ускладнення інфекційних і паразитарних хвороб у сучасних умовах» (Україна, 5-6 жовтня, 2017р., м. Житомир), публікація тез, усна доповідь.

14. Науково-практична конференція молодих вчених, присвячена 25-річчю Національної Академії Медичних Наук України (Україна, 23 березня, 2018р., м. Київ), публікація тез, усна доповідь.

15. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (Україна, 12-13 квітня 2018р., м. Київ), публікація тез, усна доповідь.