

СУМЛИВАЯ Ольга Николаевна

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ УЧАСТИЕ
СЕРОТОНИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ПРОЦЕССАХ ВОСПАЛЕНИЯ
ПРИ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ (КЛЕЩЕВОЙ ЭНЦЕФАЛИТ
И ИКСОДОВЫЙ КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ)**

14.01.11 – нервные болезни

14.01.09 – инфекционные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Пермь 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные консультанты:

Заведующая кафедрой неврологии им. В.П. Первушина
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России, д.м.н., профессор

Каракулова Юлия Владимировна

Заведующая кафедрой инфекционных болезней
ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера
Минздрава России, д.м.н., профессор

Воробьева Наталья Николаевна

Официальные оппоненты:

Заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии
и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Кемеровский
государственный медицинский университет»
Минздрава России, д.м.н., профессор

Субботин Анатолий Васильевич

Профессор кафедры неврологии ФГБОУ ВО
«Дальневосточный государственный медицинский
университет» Минздрава России (г. Хабаровск),
д.м.н., профессор

Захарычева Татьяна Арнольдовна

Заведующая кафедрой инфекционных болезней
ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский
университет» Минздрава России, д.м.н., профессор

Бондаренко Алла Львовна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск)

Защита состоится «05» июня 2018 года в 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.psmu.ru, с авторефератом на сайтах www.psmu.ru и www.vak.ed.gov.ru

Автореферат разослан « _____ » _____ 2018 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Мудрова Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Природные очаги клещевых нейроинфекций распространены в лесных ландшафтах умеренного климатического пояса [Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С., 2013; Конькова-Рейдман А.Б., 2016; Любезнова О.Н., 2016; Субботин А.В., Семенов В.А., 2017; Hönig V., 2015; Kaiser R., 2016]. В связи с этим клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) представляют для России, особенно регионов Урала, Сибири и Дальнего Востока одну из актуальных проблем инфекционной патологии [Козлов В.Г., 2009; Субботин А.В., 2012; Бондаренко А.Л., 2013; Утенкова Е.О., 2014]. Активные природные очаги клещевых нейроинфекций расположены и на территории Пермского края. За последние 10 лет на Западном Урале показатели заболеваемости боррелиозом превышают среднероссийские в 2,2-4,8 раза, а клещевым энцефалитом в 1,9-5,7 раз [Сергевнин В.И., 2009; Шур П.З., Девятков М.Ю., 2014]. Высокий уровень заболеваемости, часто приводящей к инвалидизации, вероятность летальных исходов, обуславливают их медицинскую и социальную значимость, делают необходимым дальнейшее изучение патогенетических закономерностей, клинических особенностей и методов лечения нейроинфекций [Волкова Л.И., Ковтун О.П., Галунова А.Б., 2010; Удинцева И.Н., Бартфельт Н.Н., Жукова Н.Г., Попонина А.М., 2012; Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И., Тер-Багдасарян Л.В., 2014]. Серотонинергическая система мозга относится к одной из главных нейромедиаторных систем, которая значительно изменяется при заболеваниях центральной нервной системы [Бархатова, В.П., 2004; Идова, Г.В., 2006; Скворцова, В.И., 2010; Селянина Н.В., 2014; Байдина, Т.В., 2016; Свешников, Д.С., 2016; Butzlaff, M., 2016; Meyniel, F., 2016]. К настоящему времени известно, что она является одной из активно функционирующих нейротрансмиттерных систем, обеспечивающих множественные физиологические эффекты, и принимает участие в патогенезе различных соматических и инфекционных заболеваний [Симоненков А.П., 2010; Шур В.Ю., 2013; Лычкова А.Э., Пузиков А.М., 2015; Попович Ю.А., 2015; Макурина Г.И., 2016; Рогожина И.Е., 2016]. В связи с этим возможно включение ее в инфекционный процесс при КЭ и ИКБ с влиянием на течение и исход болезни.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на проведение большого количества исследований при клещевом энцефалите, иксодовом клещевом боррелиозе и детальное изучение этиопатогенеза, клиники, диагностики и профилактики инфекций [Захарычева Т.А., 2013; Бондаренко А.Л., Любезнова О.Н., Утенкова Е.О., 2015; Субботин А.В., Семенов В.А., 2017], остается не исследованной роль серотонинергической системы, отсутствуют

данные о ее состоянии в остром периоде и в периоде ранней реконвалесценции, взаимосвязи ряда показателей иммунного воспаления, серотонина и психоэмоционального состояния у этих пациентов. Не решены вопросы прогнозирования исходов заболевания, диагностики и патогенетической терапии остаточных явлений в периоде реконвалесценции. Отсутствуют общероссийские рекомендации по распознаванию и лечению «синдрома усталости после перенесенной вирусной инфекции» (G93.3 в МКБ-10).

Цель исследования – изучение гуморального звена серотонинергической системы, показателей воспаления, психоэмоционального статуса и их взаимосвязи при клещевых нейроинфекциях (клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз), а также разработка восстановительной терапии в период ранней реконвалесценции.

Задачи исследования:

1. Изучить психоэмоциональный статус, степень астении у больных с различными клиническими формами клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза в остром периоде и в периоде ранней реконвалесценции.

2. Оценить уровни цитокинов альфа-фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 и интерлейкина-10 в сыворотке крови и ликворе у больных с клещевым энцефалитом, в сыворотке крови у пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом в динамике инфекционного процесса.

3. Определить показатели нейронспецифической енолазы и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови и ликворе больных с клещевым энцефалитом, в крови пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом в динамике заболевания.

4. Исследовать количественное содержание тромбоцитарного серотонина, серотонина в ликворе и сыворотке крови у пациентов с клещевым энцефалитом, иксодовым клещевым боррелиозом в динамике заболевания.

5. Сопоставить содержание тромбоцитарного серотонина, серотонина в ликворе и сыворотке крови с клиническими и лабораторными показателями инфекционного процесса (цитокины альфа-фактор некроза опухоли, интерлейкин-6 и интерлейкин-10, нейронспецифическая енолаза, высокочувствительный С-реактивный белок) при различных формах клещевых нейроинфекций.

6. Разработать корригирующую терапию нарушений в серотонинергической системе для реконвалесцентов клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза.

7. Сформулировать патогенетическую концепцию участия серотониновой системы в воспалительных процессах при клещевых нейроинфекциях.

Научная новизна и теоретическая значимость. Впервые получены результаты изучения патогенетической роли серотониновой системы в

процессах нейровоспаления при клещевом энцефалите и иксодовом клещевом боррелиозе. Установлено, что при клещевом энцефалите отмечается дефицитарность серотонинергической системы в виде снижения уровней серотонина в тромбоцитах крови, сыворотке крови и ликворе в периодах разгара инфекции и ранней реконвалесценции. Впервые продемонстрировано, что в период разгара клещевого энцефалита снижение количественного содержания серотонина в сыворотке крови больных сопряжено с активностью воспалительного процесса и коррелирует с гипертермией, повышением цитоза и белка в ликворе, увеличением концентрации провоспалительных цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6, высокочувствительного СРБ в крови и ликворе и уменьшением уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в крови.

Впервые доказано, что при паралитических формах клещевого энцефалита дефицит серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови и ликворе, активность цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6, уровень высокочувствительного СРБ значительно выше, чем при непаралитических. На основании результатов исследования показано, что уровень тромбоцитарного серотонина у больных в остром периоде клещевого энцефалита может выступать прогностическим показателем формирования тяжелых паралитических форм инфекции и двухволнового течения заболевания (патент на изобретение №2474819 от 10.02.2013, патент на изобретение №2486514 от 27.06.2013).

Впервые получены данные, свидетельствующие о том, что паралитические формы КЭ с высокой активностью воспалительного процесса сопровождаются увеличением концентрации НСЕ и снижением количественного содержания серотонина в ликворе. На основании выявления различий показателей серотонина в ликворе у больных с паралитическими и непаралитическими формами клещевого энцефалита, впервые доказана возможность применения данного показателя для прогнозирования тяжелых паралитических форм инфекции (патент на изобретение №2622016 от 08.06.2017).

При клещевом энцефалите впервые продемонстрирована отрицательная корреляционная зависимость серотонина сыворотки крови с уровнем депрессии по госпитальной шкале, тромбоцитарного серотонина со степенью реактивной тревожности, пониженной активности и снижения мотивации по шкале астении, что подтверждает участие медиатора в развитии астенических и психоэмоциональных проявлений на фоне инфекционного процесса.

Впервые определено снижение уровня тромбоцитарного серотонина у больных иксодовым клещевым боррелиозом в остром периоде инфекции, сохраняющееся в периоде ранней реконвалесценции.

При иксодовом клещевом боррелиозе серотонин сыворотки имеет отрицательную корреляционную связь с уровнем реактивной тревожности,

тромбоцитарная фракция также обратно коррелирует с реактивной тревогой, степенью понижения мотивации пациентов.

Автором разработана реабилитационная терапия для пациентов в период ранней реконвалесценции клещевых нейроинфекций для коррекции астенического и психовегетативного синдромов.

На основании полученных данных впервые сформулирована **научная концепция**, согласно которой независимо от вида возбудителя в остром периоде вирусного клещевого энцефалита и клещевого иксодового боррелиоза серотониновая система активно включается в саногенетические защитные процессы при воспалении и истощается, что подтверждается прямой корреляционной зависимостью с интерлейкином-10, титром антител к вирусу клещевого энцефалита и отрицательной связью с неспецифическими маркерами воспаления в крови и ликворе. В результате дисбаланса иммунонейромедиаторных процессов нарастает дефицитарность серотонинергической системы, снижается иммунологическая реактивность и титр защитных антител, нарушаются адаптивные механизмы нервной системы, что способствует тяжелому и двухволновому течению заболевания, развитию паралитических форм при клещевом энцефалите и позволяет использовать показатель серотонина в тромбоцитах крови в клиническом дебюте заболевания как прогностический критерий течения болезни. Наряду с этим снижение активности серотонинергической системы в остром периоде клещевых нейроинфекций приводит к дисфункции интегративных влияний лимбико-ретикулярного комплекса, способствует формированию выраженных астенических, психоэмоциональных клинических проявлений, существенно ухудшающих прогноз заболевания, качество жизни больных и определяет в качестве патогенетической терапии в период реконвалесценции применение адамантилбромфениламина.

Практическая значимость работы. Обоснована необходимость проведения тестирования психоэмоциональных показателей в периоды разгара и реконвалесценции для объективизации клинических данных.

Предложен метод прогнозирования развития очаговых форм в остром периоде клещевого энцефалита с помощью анализа крови, когда в тромбоцитах больного определяют уровень серотонина; при его значении более 150 нг/мл прогнозируется благоприятное течение заболевания с развитием непаралитических форм, менее 150 нг/мл – неблагоприятное течение с формированием паралитических очаговых форм (патент на изобретение №2474819 от 10.02.2013). Выявлен способ прогнозирования развития двухволнового течения клещевого энцефалита с помощью анализа крови, отличающийся тем, что в тромбоцитах больного определяют уровень серотонина;

при его значении более 200 нг/мл прогнозируют одноволновое течение заболевания, менее 200 нг/мл – двухволновое течение (патент на изобретение №2486514 от 27.06.2013). Предложен способ прогнозирования развития тяжелого поражения головного мозга при клещевом энцефалите с помощью анализа ликвора больного с определением уровня серотонина; при его значении более 20 нг/мл прогнозируют среднетяжелое поражение ЦНС с развитием непаралитической формы, менее 20 нг/мл – тяжелое поражение с формированием паралитической формы (патент на изобретение №2622016 от 08.06.2017 «Способ прогнозирования тяжелого поражения центральной нервной системы при клещевом энцефалите»). Исследование концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе, сопряженное с развитием паралитических форм клещевого энцефалита, определяет степень повреждения нервной системы, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и может использоваться при диагностике и прогнозировании исходов клещевого энцефалита.

Обоснована целесообразность включения в терапию раннего периода реконвалесценции пациентов с клещевым энцефалитом и исходным клещевым боррелиозом препарата адамантилбромфениламин в дозе 50 мг 2 раза в день внутрь в течение 25 дней для купирования астенического синдрома и нормализации уровня нейромедиатора серотонина. Аргументировано, что организация школы пациентов после перенесенных клещевых нейроинфекций способствует повышению их приверженности к проведению комплексной индивидуальной программы реабилитации и мотивации на соблюдение здорового образа жизни.

Методология и методы исследования. В процессе исследования для достижения поставленной цели использовалась общенаучная методология, основанная на системном подходе с применением формально-логических, общенаучных и специфических методов. Настоящая научная работа является открытым сравнительным проспективным исследованием с применением комплексного подхода, включающего клинико-лабораторные, серологические, иммунологические и статистические методы.

Положения, выносимые на защиту:

1. Острый период клещевых нейроинфекций характеризуется наличием астенического синдрома, изменениями сна, психоэмоциональными нарушениями, которые в большей степени выражены у пациентов с паралитической формой клещевого энцефалита. При динамическом наблюдении в период ранней реконвалесценции через 1 месяц, затем через 3 месяца показатели изменялись в сторону улучшения, но не достигали значений здоровых лиц.

2. В остром периоде клещевого энцефалита с тяжестью воспалительного процесса ассоциируется повышение в крови и ликворе концентрации

провоспалительных цитокинов, высокочувствительного С-реактивного белка, реагирующие в большей степени у пациентов с паралитической формой заболевания, что позволяет их использовать в качестве прогностических критериев. В периоде ранней реконвалесценции сохраняются достоверно высокие уровни интерлейкина-10 и высокочувствительного С-реактивного белка, выявляется рост нейронспецифической енолазы у пациентов с паралитической формой клещевого энцефалита и существенное снижение высокочувствительного С-реактивного белка при непаралитической форме заболевания. У больных иксодовым клещевым боррелиозом в динамике инфекционного процесса установлены повышенные уровни про- и противовоспалительных цитокинов, высокочувствительного С-реактивного белка.

3. У больных клещевым энцефалитом в остром периоде имеет место снижение тромбоцитарного и сывороточного серотонина, обратно коррелирующие с тяжестью течения инфекции, а также с уровнем депрессии по госпитальной шкале, шкале Бека и реактивной тревожности. Наиболее низкие показатели определяются при паралитической форме и двухволновом течении инфекции. Низкий уровень серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови и ликворе у больных с паралитической формой в период ранней реконвалесценции свидетельствует о сохранении патологического процесса в головном мозге.

У больных иксодовым клещевым боррелиозом при эритемной и безэритемной формах в периодах разгара и ранней реконвалесценции выявлено снижение концентрации тромбоцитарного серотонина, коррелирующего с уровнем реактивной тревожности. Концентрация сывороточного серотонина достоверно ниже контрольных значений у пациентов с безэритемной формой инфекции в период ранней реконвалесценции.

4. Дефицитарность серотониновой системы способствует формированию и сохранению соматогенной астении у реконвалесцентов после клещевых нейроинфекций, что определяет показания к назначению антиастенических препаратов с серотонинпротективными свойствами. Адамантилбромфениламин оказывает благоприятное влияние на купирование астении, психоэмоциональных проявлений, улучшению характеристик сна и качества жизни в период реконвалесценции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза.

Личный вклад соискателя в получение научных результатов, изложенных в диссертации. Личное участие автора осуществлялось на всех этапах планирования и проведения диссертационной работы: научно-информационный поиск, клиническое обследование больных, заполнение первичной документации, рассмотрение клинических и лабораторных данных,

статистический анализ полученной информации. Самостоятельно произведено научное обобщение результатов, сформулированы научная концепция, положения, выводы, практические рекомендации, подготовлены материалы к публикации. Представлены новые подходы к раскрытию важных сторон патогенеза клещевых нейроинфекций. Определены способы прогнозирования тяжелых форм и двухволнового течения клещевого энцефалита. Разработана научная концепция патогенетического участия серотониновой системы в процессах воспаления при клещевых нейроинфекциях; обоснована клиническая эффективность лечения препаратом адамантилбромфениламин в ранний период реконвалесценции.

Исследование выполнялось на базе ГБУЗ ПК «Пермской краевой клинической инфекционной больницы» и на кафедрах инфекционных болезней и неврологии имени В.П. Первушина ГБОУ ВПО «Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России. Лабораторные исследования осуществлялись методом иммуноферментного анализа на базе лаборатории «Медлаб-экспресс» врачом, д.м.н. Сосниным Дмитрием Юрьевичем, а также на базе иммунологической лаборатории ГБУЗ ПК «ПККИБ» врачом Архемчик С.В., которым мы приносим искреннюю благодарность.

Степень достоверности результатов. Полученные в ходе клинического исследования результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами статистики на IBM-совместимом компьютере с применением интегрированных программ Microsoft Excel 7.0, пакета прикладных программ Statistica 8.0 (StatsoftInc, USA). Статистический анализ включал описательную и сравнительную статистику. Количественные признаки представлены в виде медианы и интерквартильного размаха между 25 и 75 перцентилями. Для сравнения двух независимых ненормально распределенных выборок использовали U-тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test), а для сравнения двух зависимых ненормально распределенных выборок применяли тест Уилкоксона (Wilcoxon matched pair test). Анализ зависимостей осуществляли с помощью рангового коэффициента корреляции (r) Спирмена. Существенность различий в показателях оценивалась относительно условных уровней значимости, равных 0,05 и 0,01.

Апробация работы. Основные положения работы представлены на Российской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы клещевого энцефалита» (Москва, 2013), III Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (Екатеринбург, 2014), VI и VII Ежегодных Всероссийских Конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2014, 2015), научных сессиях Пермского государственного

медицинского университета (Пермь, 2013, 2014, 2015, 2016), краевой конференции по актуальным вопросам неврологии (Пермь, 2013), краевых научно-практических конференциях по природно-очаговым заболеваниям (Пермь, 2013, 2014, 2015, 2016), международном научном конгрессе «Актуальные вопросы медицины – 21 век», посвященном празднованию 100-летия Пермского государственного медицинского университета (Пермь, 2016), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо-опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2016).

Публикации. По материалам диссертации опубликована 51 печатная работа, в том числе 20 – в рецензируемых изданиях, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, из них 2 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования; получены три патента на изобретение Российской Федерации: №2474819 от 10.02.2013 «Способ прогнозирования развития очаговых форм клещевого энцефалита в остром периоде» (соавторы Каракулова Ю.В., Воробьева Н.Н.), №2486514 от 27.06.2013 «Способ прогнозирования развития двухволнового течения клещевого энцефалита» (соавторы Каракулова Ю.В., Воробьева Н.Н.), №2622016 от 08.06.2017 «Способ прогнозирования тяжелого поражения центральной нервной системы при клещевом энцефалите» (соавторы Каракулова Ю.В., Воробьева Н.Н.); удостоверение на рационализаторское предложение №2690 от 24.03.2016 «Образовательная программа для реконвалесцентов клещевых инфекций» (соавтор Воробьева Н.Н.).

В 2013 году на основании конкурса в рамках международной программы «Golden Galaxy» Рабочая группа Американо-Российского Делового Союза наградила инновационную разработку Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера – «Способ прогнозирования развития двухволнового течения клещевого энцефалита» (соавторы Каракулова Ю.В., Воробьева Н.Н.) международной наградой – золотой медалью «Innovations for investments to the future».

Внедрение в практику. Результаты исследования опубликованы в учебно-методических пособиях для неврологов, инфекционистов, терапевтов, врачей общей практики «Постинфекционная астения у реконвалесцентов клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз): диагностика и лечение» (Пермь, 2016) и «Организация школы здоровья для реконвалесцентов клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз)» (Пермь, 2017). Способы прогнозирования развития очаговых форм КЭ и формирования двухволнового течения КЭ применяются в работе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая

инфекционная больница», ГБУЗ «Областная клиническая больница №3» г. Челябинска. На базе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» организована школа здоровья для реконвалесцентов клещевых нейроинфекций. Методика лечения больных с астеническим синдромом внедрена в работу ГБУЗ ПК «Городская больница г. Соликамска».

Материалы диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедрах инфекционных болезней и неврологии имени В.П. Первушина ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, на кафедре нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», а также в лекционном курсе и практических занятиях с курсантами факультета усовершенствования врачей кафедры инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 290 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, шести глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы включает 216 отечественных и 109 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 38 таблицами, 78 рисунками. Представлены результаты клинических наблюдений в виде 7 выписок из историй болезней пациентов.

Связь исследования с планом НИР. Тема диссертации утверждена решением Ученого совета ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (протокол №13 от 23.10.2013). Исследование выполнялось в рамках комплексной темы «Изучение патогенетически обоснованных механизмов инновационных подходов к лечению и реабилитации в неврологии» (№ госрегистрации – 0120.0800816) и его результаты вошли в отчеты по НИР ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на анализе эпидемиологических данных, клинических наблюдениях, результатах лабораторного обследования 568 пациентов с острым течением клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза, находившихся на лечении в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» с 2011 по 2014 гг. Клинические исследования проведены с учетом требований Положения «Об юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека».

В соответствии с поставленными задачами исследования нами проведено углубленное комплексное клинико-лабораторное обследование 140 пациентов с КЭ и ИКБ. Критериями включения были: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет; наличие подтвержденного с помощью ИФА диагноза КЭ и ИКБ; первые 1-6 дней от начала заболевания; информированное согласие пациента. Критерии исключения: тяжелые, декомпенсированные или нестабильные сопутствующие соматические заболевания; органическое психическое расстройство; злоупотребление алкоголем; беременность. Дизайн работы включал проведение научных исследований в три этапа (рисунок 1).

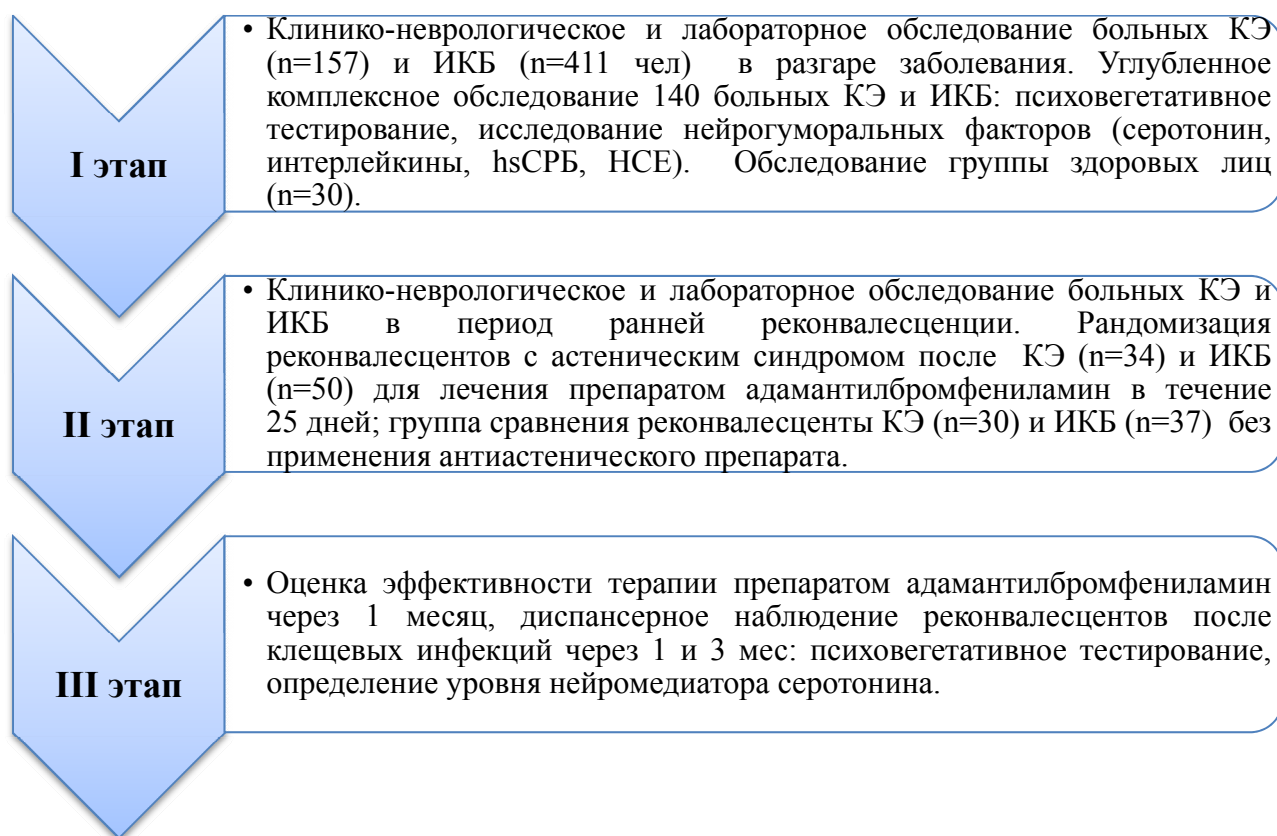


Рисунок 1 – Дизайн исследования (этапы научно-исследовательской работы)

Методы исследования. Клинико-неврологическое обследование включало получение анамнестических и физикальных данных, проведение общеклинических лабораторных исследований. Для оценки психоэмоционального состояния и степени астении использованы: опросник для выявления признаков вегетативных изменений; субъективная шкала оценки астении или Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20); оценка уровня астении по визуально-аналоговой шкале астении (ВАШ-А) в баллах; анкета субъективной оценки нарушений сна; оценка качества жизни по опроснику MOS SF-36.

Количество серотонина в крови и ликворе определяли с помощью ультрачувствительного иммуноферментного теста Serotonin Research ELISA.

Количественные показатели цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6, ИЛ-10, НСЕ и hsС-реактивного белка в сыворотке крови и ликворе выполняли методом иммуноферментного анализа со специальными наборами реагентов.

Методы лечения. Лечение пациентов с КЭ и ИКБ в остром периоде проведено согласно клиническим рекомендациям и федеральным медико-экономическим стандартам оказания медицинской помощи. Программа лечения в восстановительный период после КЭ и ИКБ предусматривала назначение антиастенической терапии. Для этого проведено открытое рандомизированное исследование клинической эффективности препарата адамантилбромфениламин для лечения постинфекционной соматогенной астении. В исследование был включен 151 реконвалесцент после клещевых нейроинфекций с астенией по ВАШ более 3 баллов. Рандомизация проводилась методом конвертов. Группы наблюдения (основные) состояли из 34 лиц после КЭ и 50 реконвалесцентов ИКБ, получивших препарат адамантилбромфениламин в суточной дозе 100 мг в течение 25 дней. Группы сравнения включали 30 реконвалесцентов КЭ и 37 реконвалесцентов ИКБ, которые находились под наблюдением без приема медикаментов. Обследование проводилось дважды: первое в день выписки из стационара, второе – через 1 месяц после проведенного курса терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-неврологическая характеристика больных клещевым энцефалитом

В период с 2011 по 2013 гг. на лечении в ГБУЗ «ПККИБ» с диагнозом клещевой энцефалит находилось 157 пациентов, среди них было 94 (59,9%) мужчин и 63 (40,1%) женщины. Медиана возраста – 49 (35; 61) лет. В группе наблюдения преобладали лица старше 40 лет (106 чел. – 67,5%). Непаралитическая форма КЭ установлена у большинства пациентов – 137 чел. (87,2%): лихорадочная у 85 чел. (54,1%) и менингеальная у 53 чел. (33,1%). Паралитическая (очаговая) – менингоэнцефалитическая и менингоэнцефалополиомиелитическая диагностирована у 20 чел. (12,8%). По степени тяжести больные распределились следующим образом: легкие формы составляли 35,7% (56 чел.), среднетяжелые формы – 47,1% (74 чел.), тяжелые – 17,2% (27 чел.). Летальность имела место у 3,2% (5 чел.).

Диагноз верифицирован у всех больных обнаружением специфических антител методом ИФА в сыворотке крови и (или) ликворе. Сбор эпидемиологического анамнеза выявил трансмиссивный путь передачи инфекции с фактом присасывания клеща в 65,9% случаев (105 чел.), 52 пациента (34,1%) указали лишь пребывание в местах с большим количеством клещей (лесопарковые зоны, приусадебные участки, дачи). Медиана инкубационного

периода составила 9 (5; 15,5) дней. Заболевание начиналось остро. Головная боль, общая слабость, лихорадка наблюдались у всех больных. Повышение температуры тела часто сопровождалось ознобом (52,9%), тошнотой (54,1%), рвотой (33,8%), болями в глазных яблоках (22,3%). Частыми жалобами в остром периоде также были: головокружение (34,4%), боли в суставах и мышцах (33,8%). Двухволновое течение отмечено у 39 пациентов (24,8%). При физикальном осмотре обнаруживали инъекцию сосудов склер и конъюнктив у 82 человек (52,3%), гиперемии верхней части туловища, кожи лица – у 54 (34,4%) пациентов. Явления выраженной интоксикации у 85 больных (54,1%) сочетались с общемозговыми симптомами (головная боль, головокружение, гиперестезия, рвота, тошнота, оглушенность). Менингеальные симптомы наблюдались у 82 больных (52,2%) в виде симптомов Кернига, Брудзинского, ригидности мышц тыла шеи. Признаки нарушения сознания от оглушенности до комы отмечались у половины больных с паралитической формой. У 53 обследованных пациентов (33,8%) при детальном неврологическом осмотре выявлена очаговая неврологическая симптоматика. Кратковременные проявления в виде пареза конвергенции, асимметрии сухожильных рефлексов зарегистрированы у 27 больных (17,2%) с менингеальной формой. При паралитической форме у 15 человек отмечали глазодвигательные нарушения в виде двоения, разных видов страбизма, пареза взора, тотальной офтальмоплегии; у 10 пациентов – центральный тип недостаточности лицевого нерва. Двигательные расстройства развились у 14 человек: центральные геми- и тетрапарезы, подкорковые гиперкинезы, генерализованный эпилептический синдром. Поражение каудальной группы черепных нервов наблюдалось у 10 лиц в виде расстройств дыхания, глотания, кашлевого рефлекса, речи, девиации языка. Люмбальная пункция по показаниям была проведена 82 больным (52,2%) в разгар инфекционного процесса. При формах с поражением оболочек и вещества мозга в ликворе выявлялся плеоцитоз – 170 (91,25; 255,5) клеток в 1 мкл, преимущественно лимфоцитарный (60 %), реже нейтрофильный (28%) или смешанный (12%).

Психоэмоциональный статус у больных клещевым энцефалитом в динамике инфекционного процесса

В периоды разгара и реконвалесценции КЭ проведено углубленное обследование 80 пациентов с разными формами инфекции (20 чел. – с паралитической и 60 чел. – с непаралитической). Оценивались психоэмоциональный статус, показатели астении, субъективных характеристик сна и вегетативных расстройств с использованием специальных методик тестирования. В разгар инфекционного процесса у больных уровень астении по

ВАШ-А составил 6 (4,3; 7) баллов, что существенно выше значений в группе контроля – 1 (1; 1) балл ($p=0,000$) (рисунок 2).

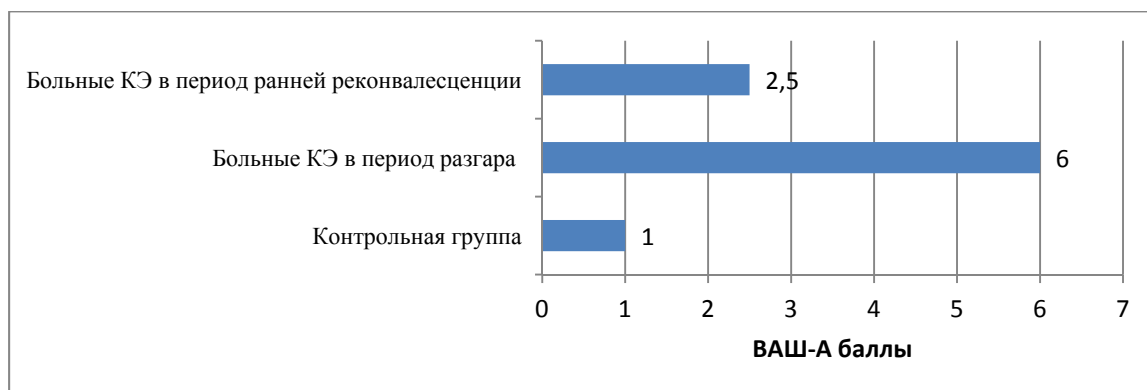


Рисунок 2 – Показатель ВАШ-А у больных КЭ в динамике инфекционного процесса

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов был 69 (54; 86) баллов, что выше контрольных значений- 21,5 (20; 28,75) ($p=0,000$). По всем шкалам данного опросника у больных отмечены достоверно высокие уровни показателей относительно значений контроля. Оценка вегетативных расстройств у больных в разгар заболевания показала, что по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» медиана составила 25 (14; 34) баллов и отличалась от значений контрольной группы ($p=0,000$). Показатель депрессии по госпитальной шкале- 6 (3; 12) баллов был достоверно выше контрольных показателей ($p=0,000$). По параметру «тревога» – 5 (4; 7) баллов также выявлены достоверные отличия относительно контрольных значений ($p=0,000$). По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна в начальном периоде наблюдения у пациентов показатель составил 19 (15; 22) баллов и отличался от значений у здоровых лиц ($p=0,000$). Анализ данных, составляющих шкалы депрессии Бека, установил, что в разгар заболевания показатели когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации были достоверно выше контрольных показателей. Однако уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина составил 46 (43; 48) баллов ($p=0,409$).

Учитывая различия разных форм КЭ, нами представлены показатели психоэмоционального статуса и уровня астении при паралитической и непаралитической формах в динамике инфекционного процесса (таблица 1). У пациентов с паралитической формой клещевого энцефалита в период разгар инфекции установлены в отличие от непаралитической более выраженные астенические расстройства по ВАШ-А ($p=0,002$) и MFI-20 ($p=0,021$), психоэмоциональные проявления по показателям депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии ($p=0,008$) и шкале депрессии Бека ($p=0,029$).

Таблица 1 – Клинико-лабораторные показатели больных с паралитической и непаралитической формой КЭ в динамике

Показатель	Контрольная группа	Больные КЭ										P7	P8
		Период разгара					Период ранней реconvalesценции						
		П1	Непаралитическая форма	P2	P3	Паралитическая форма	P4	Непаралитическая форма	P5	P6			
ВАШ астении	1 (1; 1)	8,4 (6,35; 9)	0,000*	5,2 (4,1; 6,85)	0,000*	0,002*	4 (2; 5)	0,000*	2 (2; 3)	0,000*	0,038*	0,008*	0,000*
Показатель субъективных характеристик сна	27 (21; 29)	14,5 (11,25; 21,75)	0,000*	19 (16; 21,5)	0,000*	0,164	19 (12; 24)	0,002*	19,5 (18; 24)	0,000*	0,625	0,249	0,128
Показатель вегетативных расстройств	7 (0; 14,5)	25,5 (18; 54,5)	0,000*	24 (13; 32)	0,000*	0,215	17 (12; 61)	0,031*	16,5 (8,75; 25,75)	0,003*	0,469	0,499	0,006*
Госпитальная шкала: тревога	1 (0; 2)	11 (6; 21)	0,000*	5 (4; 7)	0,000*	0,008*	6 (3; 15)	0,001*	2 (0; 4)	0,027*	0,012*	0,173	0,000*
Госпитальная шкала: депрессия	1 (0; 2)	13,5 (7,5; 20,75)	0,000*	6 (3; 9,5)	0,000*	0,008*	6 (3; 21)	0,002*	3,5 (2; 8)	0,000*	0,306	0,080	0,003*
Опросник Спилб.-Ханина: реакт. тревога	45 (44; 47)	47 (46; 52,25)	0,019*	46 (43; 47)	0,818	0,076	47 (47; 49)	0,011*	44,5 (42,75; 46)	0,054	0,002*	0,799	0,027*
ИЛ-6, пг/мл	1,3 (1,2; 1,5)	6,32 (4,43; 9,19)	0,003*	2,99 (1,32; 4,27)	0,048*	0,012*	12,61 (6,74; 18,47)	0,302	3,03 (0,64; 5,62)	0,537	0,034*	0,465	0,237
ИЛ-10, пг/мл	0,06 (0,04; 0,08)	0,45 (0,41; 0,52)	0,003*	0,54 (0,39; 0,77)	0,000*	0,967	0,49 (0,32; 0,54)	0,011*	0,6 (0,48; 0,84)*	0,000*	0,155	0,534	0,415
Альфа-ФНО, пг/мл	0,07 (0,05; 0,1)	0,08 (0,01; 0,11)	0,724	0,49 (0,16; 1,95)	0,004*	0,000*	0,09 (0,05; 0,12)	0,926	0,13 (0,06; 0,81)	0,257	0,309	0,285	0,203
НСЕ, нг/мл	6,1 (5,7; 6,9)	6,93 (4,69; 7,45)	0,855	4,7 (4,2; 5,7)	0,075	0,227	10,95 (9,23; 12,52)	0,105	5,45 (4,81; 5,95)	0,129	0,006*	0,049*	0,144
hsCRP, мг/л	0,2 (0,1; 0,4)	9,4 (8,1; 9,5)	0,001*	4,4 (2,8; 9,2)	0,000*	0,000*	8,99 (5,38; 9,33)	0,014*	1,57 (0,85; 3,03)	0,000*	0,014*	0,285	0,028*

Примечание: P1 – достоверность различий между больными с паралитической формой в период разгара и контрольной группой; P2 – достоверность различий между больными с паралитической и непаралитической формами в период разгара; P3 – достоверность различий между больными с паралитической формой в период ранней реconvalesценции и контрольной группой; P4 – достоверность различий между больными с паралитической формой в период ранней реconvalesценции и контрольной группой; P5 – достоверность различий между больными с паралитической и непаралитической формами в период ранней реconvalesценции; P6 – достоверность различий между больными с паралитической формой в динамике; P7 – достоверность различий между больными с непаралитической формой в динамике; P8 – достоверность различий между больными с паралитической формой в динамике. * – p<0,05.

В процессе лечения у пациентов с КЭ отмечена положительная динамика изменения показателей психоэмоционального статуса, показателей астении, субъективных характеристик сна и вегетативных расстройств. По визуальной аналоговой шкале выраженность астении у больных в раннюю реконвалесценцию снизилась до 2,5 (2; 4) ($p=0,000$), но отличалась от медианы группы контроля ($p=0,000$). Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов снизился до 48 (34; 61) баллов ($p=0,000$), но также был выше контрольных значений ($p=0,000$). По шкалам опросника у больных отмечены изменения в сторону понижения показателей, однако их медианы по-прежнему превосходили значения у контрольной группы. По «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» показатель уменьшился до 17 (9; 28) баллов ($p=0,003$), хотя и отличался от значений контрольной группы ($p=0,003$). При анализе шкалы HADS по параметрам «тревога» и «депрессия» их уровни по-прежнему превышали значения у здоровых лиц ($p=0,001$ и $p=0,001$). Медиана показателя анкет балльной субъективной оценки нарушений сна в период ранней реконвалесценции не изменилась ($p=0,076$), также отличаясь от значений здоровых лиц ($p=0,000$). Общий показатель шкалы депрессии Бека и когнитивно-аффективной шкалы уменьшились, но превышали значения контроля (таблица 1). Уровень шкалы соматизации в динамике не изменился ($p=0,242$), оставаясь высоким. Анализ уровня реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что его изменения в периоды разгара и реконвалесценции достоверны в виде снижения до 45 (43; 47) баллов ($p=0,044$). В реконвалесценцию у больных с паралитической формой определяются в отличие от непаралитической более выраженные астенические расстройства по ВАШ-А ($p=0,038$) и MFI-20 ($p=0,004$), психоэмоциональные проявления в виде показателя тревоги по госпитальной шкале тревоги и депрессии ($p=0,012$) и уровня депрессии шкале депрессии Бека ($p=0,000$), реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина ($p=0,054$) (таблица 1).

Таким образом, у больных КЭ в период разгара инфекции объективно установлено наличие астенических расстройств с уровнем астении по ВАШ-А от умеренной до сильнейшей, выраженной астенией по шкале MFI-20, изменение субъективных характеристик сна от пограничных до выраженных, нарушения вегетативной регуляции от умеренной до выраженной, психоэмоциональные проявления в виде легкой степени депрессии по шкале Бека, субклинически и клинически выраженной депрессией по госпитальной шкале, умеренной и высокой степени реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина, в большей степени выраженные у пациентов с паралитическими формами заболевания. В период ранней реконвалесценции показатели изменялись в сторону улучшения, но не достигли значений здоровых лиц. Обследование

реконвалесцентов КЭ через 1 месяц после выписки из стационара выявило сохранение астенического синдрома, нарушений вегетативной регуляции и психоэмоциональных проявления. У 44,4% наблюдаемых уровень астении по ВАШ-А был 3 и более баллов. Через 3 месяца диспансерного наблюдения данные показатели изменялись в сторону нормализации, но сохранялись астенические расстройства с уровнем астении по ВАШ-А от очень слабой до умеренной и по шкале MFI-20, умеренные нарушениями вегетативной регуляции, психоэмоциональные проявления в виде повышенных показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале ($p=0,000$) и шкале депрессии Бека ($p=0,001$).

Нейрогуморальные факторы у больных клещевым энцефалитом в динамике инфекционного процесса

Исследование уровней цитокинов в сыворотке крови при всех формах КЭ в разгар заболевания показало достоверное повышение показателей в отличие от группы контроля: ИЛ-6 3,78 (2,88; 6,13) пг/мл и альфа-ФНО 0,16 (0,08; 0,39) пг/мл. В период ранней реконвалесценции уровни цитокинов не изменялись и составили: ИЛ-10 0,59 (0,45; 0,76) пг/мл ($p=0,224$), альфа-ФНО 0,12 (0,06; 0,29) пг/мл ($p=0,059$) и ИЛ-6 3,06 (0,72; 6,89) пг/мл ($p=0,345$). У пациентов с паралитической и непаралитической формами в разгар заболевания достоверно отличались уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и альфа-ФНО, заметно преобладая при очаговом поражении нервной системы (таблица 1). В период реконвалесценции сохранялось достоверное ($p=0,034$) повышение ИЛ-6 до 12,61 (6,74; 18,47) пг/мл при паралитической форме заболевания. Исследование уровней цитокинов в ликворе установило обратные взаимоотношения: количество ИЛ-10 при паралитической форме было выше, чем при непаралитической ($p=0,008$). Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и альфа-ФНО в ликворе больных с паралитическими формами были достоверно ниже, чем при непаралитических формах инфекции.

В первые дни болезни у всех пациентов КЭ концентрация НСЕ в сыворотке крови не отличалась от показателей контрольной группы. В реконвалесценцию уровень НСЕ увеличился при паралитической форме – 10,95 (9,23; 12,52) нг/мл ($p=0,049$) и не изменился при менингеальной – 4,69 (3,75; 5,84) нг/мл ($p=0,273$) и лихорадочной формах – 5,73 (5,43; 6,5) нг/мл ($p=0,482$). Концентрация енолазы в ликворе при паралитической форме была статистически достоверно выше – 0,97 (0,51; 2,25) нг/мл ($p=0,014$), чем при непаралитической. Анализ величины НСЕ в ликворе пациентов с различными исходами КЭ показал, что она более существенно ($p=0,020$) увеличивается в случаях заболевания, закончившихся летальностью – 4,95 (3,15; 8,19) нг/мл, чем при благоприятном исходе – 0,56 (0,5; 0,64) нг/мл.

В разгар нейроинфекции у всех больных КЭ концентрация hsCRP в сыворотке крови составила 7,27 (4,34; 9,34) мг/л, что достоверно выше, чем у здоровых лиц – 0,21 (0,04; 0,32) мг/л ($p=0,000$). К периоду выздоровления у пациентов обнаружено снижение концентрации hsCRP до 1,91 (1,08; 6,37) мг/л ($p=0,008$), однако не достигшее значений контроля ($p=0,000$). У пациентов с паралитическими формами концентрация hsCRP была выше, чем при непаралитических ($p=0,001$). В период ранней реконвалесценции у пациентов с непаралитической формой выявлено достоверное снижение уровня hsCRP в сыворотке крови до 1,57 (0,85; 3,03) мг/л ($p=0,028$). У больных с паралитической формой величина hsCRP не изменялась – 8,99 (5,38; 9,33) мг/л ($p=0,285$), оставаясь высокой по отношению к контрольной группе ($p=0,014$). Исследование концентрации hsCRP в ликворе в ранний период болезни показало, что она была значительно выше у пациентов с последующим развитием паралитической формы ($p=0,003$). Уровень hsCRP в ликворе у больных с паралитической формой и летальным исходом составил 2,6 (2,1; 5,12) мг/л, что также значительно выше его значения у больных с той же формой и благоприятным исходом – 0,5 (0,5; 0,88) ($p=0,049$).

Определение количественного содержания тромбоцитарного и сывороточного серотонина в остром периоде КЭ выявило значимое снижение данного показателя относительно величины у лиц группы контроля независимо от клинической формы (рисунок 3). Показатель ТС составил 182,9 (130,4; 261,4) нг/мл, что существенно ($p=0,000$) ниже, чем в контрольной группе (515,2 (403,6; 739,7) нг/мл). Медиана СС независимо от клинической формы была в пределах 84 (57,5; 142,1) нг/мл, более низкая ($p=0,003$), чем в контроле – 207,5 (188,3; 247,9) нг/мл. При наблюдении больных КЭ в период ранней реконвалесценции содержание серотонина в тромбоцитах и сыворотке крови пациентов в целом повышалось до 271,6 (166,9; 362, 1) и 128 (93; 196,2) нг/мл соответственно, но оставалось в два раза ниже, чем в группе контроля ($p=0,005$, $p=0,006$).

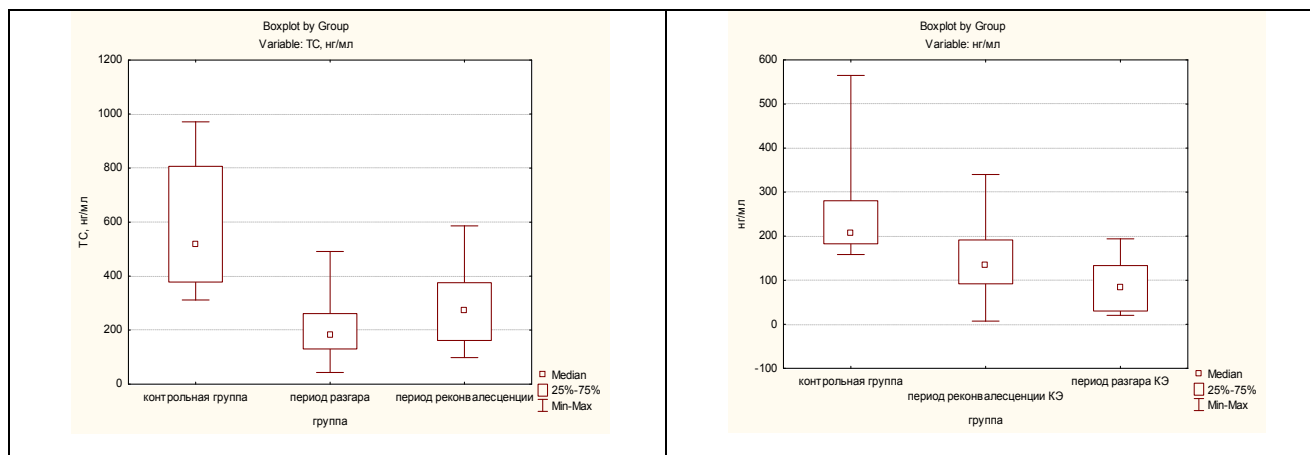


Рисунок 3 – Уровень серотонина в тромбоцитах и сыворотке крови у больных КЭ в динамике инфекционного процесса

Количество серотонина в ликворе у пациентов с различными клиническими формами КЭ составило 31,7 (21,8; 44,9) нг/мл.

Более низкий ($p=0,003$) показатель ТС установлен нами в остром периоде при паралитической форме заболевания – 120,1 (91,3; 140,6) нг/мл, чем при непаралитической – 213,9 (167,6; 296,1) нг/мл (рисунок 4). В реконвалесценцию при непаралитической форме он увеличился до 335,3 (220,2; 413,8) нг/мл, несущественно ($p=0,638$) относительно периода разгара инфекции и по-прежнему был ниже, чем у здоровых лиц ($p=0,024$). При очаговых формах количественное содержание ТС также сохранялось низким, составляя 122,5 (115,6; 135,8) нг/мл, что ниже контрольных значений ($p=0,007$).

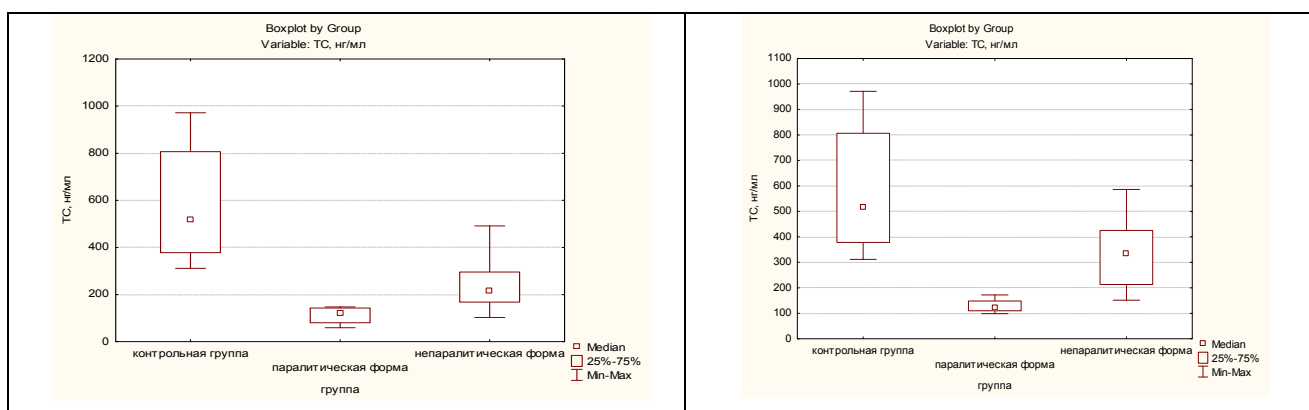


Рисунок 4 – Уровни серотонина в тромбоцитах крови у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ в динамике инфекционного процесса

В остром периоде заболевания у больных с КЭ установлен более низкий показатель ТС при двухволновом течении – 128,8 (68,6; 167,9) нг/мл, чем при одноволновом – 211,3 (200; 237,1) нг/мл ($p=0,002$). При анализе величины ТС в остром периоде у пациентов с различными исходами КЭ выявлена достоверно низкая его концентрация при последующем летальном исходе инфекции – 59,5 (59,5; 98,8) нг/мл, в сравнении с благоприятным течением заболевания – 185,5 (129,1; 263,9) нг/мл ($p=0,008$).

Внутригрупповой анализ количественных показателей СС в первые дни заболевания позволил установить его уменьшение при очаговой форме до 30 (29,6; 70) нг/мл, против значения СС при непаралитических формах – 100,8 (81,8; 170,2) нг/мл ($p=0,015$) (рисунок 5). Показатели серотонина сыворотки крови при менингеальной и лихорадочной формах составили соответственно – 129,7 (96,9; 172,7) нг/мл и 84 (66; 144,2) нг/мл, и, не отличаясь друг от друга ($p=0,196$). При паралитической форме в периоде ранней реконвалесценции уровень СС не изменился ($p=1,000$) и составил 93,1 (63,4; 110,2) нг/мл. При непаралитической форме заболевания, напротив, количество серотонина в сыворотке крови увеличилось до 175,6 (120,4; 240,4) нг/мл ($p=0,047$), но было все-таки ниже контрольных значений. Следует подчеркнуть, что у больных КЭ,

закончившимся летальным исходом, концентрация СС была значимо ниже – 29,6 (18,5; 29,8) нг/мл, чем при выздоровлении пациентов ($p=0,006$).

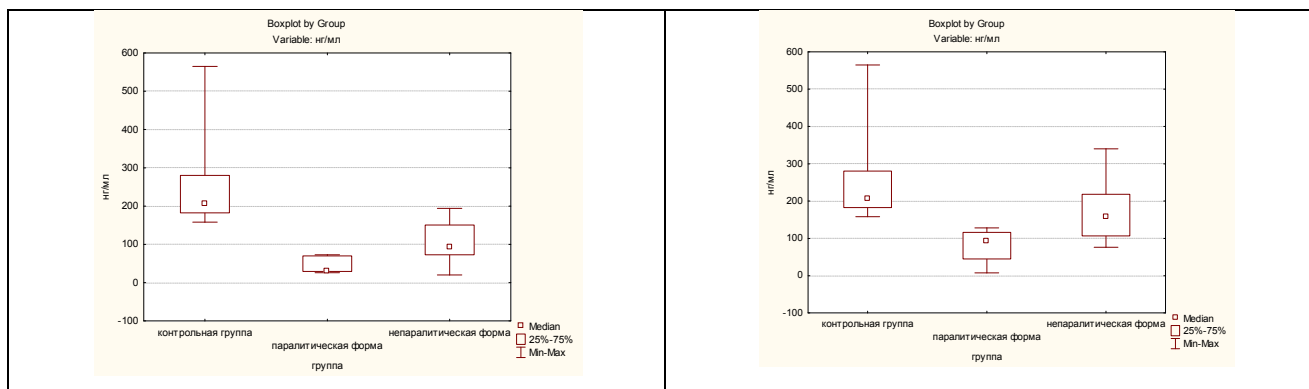


Рисунок 5 – Уровень СС у больных паралитической и непаралитической формами КЭ в разгар инфекционного процесса и в период реконвалесценции

Уровень серотонина в ликворе у больных с непаралитической (менингеальной) формой был 40 (26,7; 48,4) нг/мл и достоверно превышал его количество при паралитической форме – 13,8 (13,5; 15,3) нг/мл ($p=0,001$) (рисунок 6).

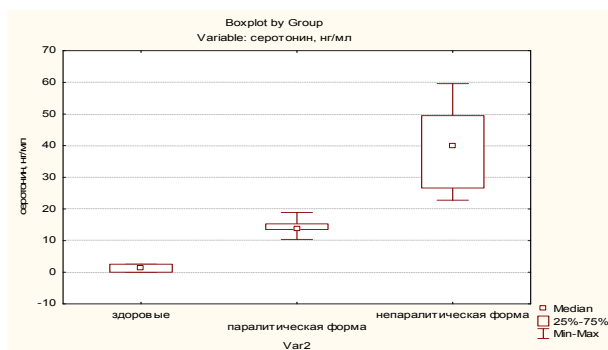


Рисунок 6 – Концентрация серотонина в ликворе у больных с разными формами КЭ в разгар инфекции

Корреляционный анализ между значениями серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови, ликворе и концентрациями альфа-ФНО, ИЛ-6, ИЛ-10, НСЕ и hsCRP, а также показателями психоэмоциональной сферы позволил установить наличие некоторых прямых и отрицательных зависимостей различной степени выраженности. На рисунках и в тексте представлены достоверные ($p<0,05$) корреляционные связи. В первую очередь, необходимо заметить, что получены прямые корреляционные связи провоспалительного цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови с уровнем белка в ликворе, степенью реактивной тревожности, депрессии по шкале Бека, астении. В то же время, НСЕ ликвора коррелировала с показателями воспаления (степенью цитоза, белка и hsCRP).

В острый период КЭ все звенья серотониновой системы активно включаются в инфекционный процесс, что подтверждается однонаправленным

снижением концентрации ТС, СС и серотонина в ликворе, а также наличием прямых корреляционных связей тромбоцитарного серотонина с сывороточным серотонином ($R=0,569$, $p=0,014$) и серотонином в ликворе ($R=0,750$, $p=0,019$). Показатель ТС в острый период КЭ располагает прямой корреляционной зависимостью с противовоспалительным цитокином ИЛ-10 ($R=0,509$) и отрицательной с ИЛ-6 ($R=-0,633$, $p=0,037$) (рисунок 7). Следовательно, у больных с КЭ дефицитность ТС сопровождается активацией воспалительных механизмов. Важными явились отрицательные связи количественного содержания ТС при КЭ с уровнем реактивной тревожности и степенью астении по различным шкалам.

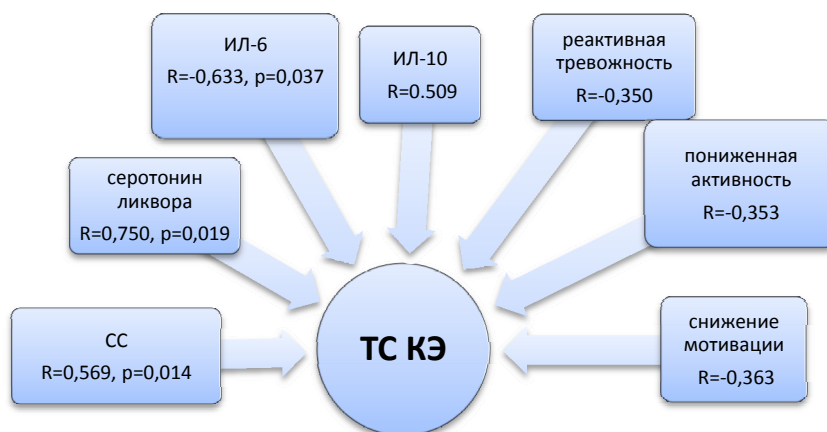


Рисунок 7 – Корреляционные связи тромбоцитарного серотонина при КЭ

СС при КЭ отрицательно коррелирует с высотой лихорадки ($R=-0,665$), уровнем цитоза ($R=-0,626$) и количеством белка в ликворе ($R=-0,548$), степенью депрессии по госпитальной шкале ($R=-0,496$); прямо коррелирует с нейтрофилезом крови ($R=0,986$), субъективной оценкой качества сна (рисунок 8).

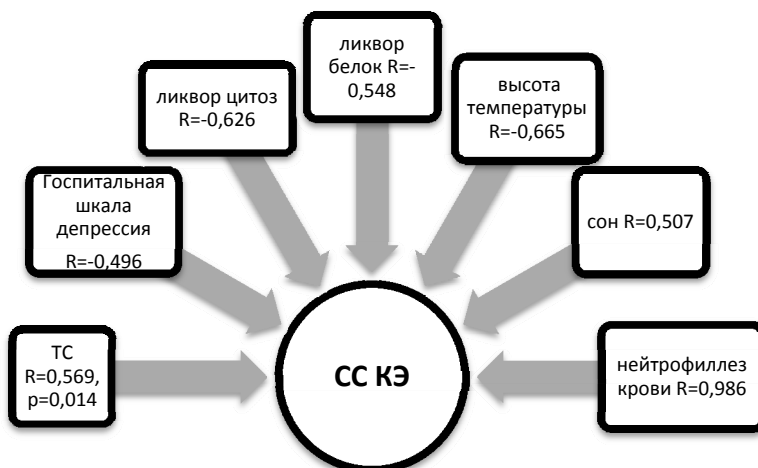


Рисунок 8 – Корреляционные связи сывороточного серотонина при КЭ

Показатель серотонина ликвора прямо коррелировал с количеством антител класса М к вирусу КЭ в сыворотке крови ($R=0,564$) и обратно с уровнем НСЕ в ликворе ($R=-0,435$). Следовательно, чем выше концентрация ликворного серотонина, тем активнее специфическая иммунологическая защита, менее выражено нейровоспаление и наоборот.

Обратно направленные взаимосвязи СС с гипертермией, цитозом и белком в ликворе вновь демонстрируют тот факт, что серотониновая система активно задействована в механизмах против воспаления и истощается при значительной активности процесса. Не исключено, что дефицитарность серотонина приводит к снижению иммунореактивности организма, выражаемое депрессией клеточного иммунитета, нейтропенией крови, снижением выработки защитных антител к вирусу КЭ и способствует более тяжелому течению нейроинфекции. В острый период КЭ у больных обнаружена отрицательная корреляционная зависимость концентрации серотонина в сыворотке крови и уровня депрессии, тревоги, астении, что подтверждает участие нейромедиатора в развитии астенических и психоэмоциональных проявлений на фоне инфекционного процесса. Изучение взаимосвязей показателей СС и hsCRP в период ранней реконвалесценции позволило выявить отрицательную корреляционную связь между ними ($r=0,721$, $p=0,019$), свидетельствующую о том, что чем ниже уровень СС, тем выше концентрация hsCRP.

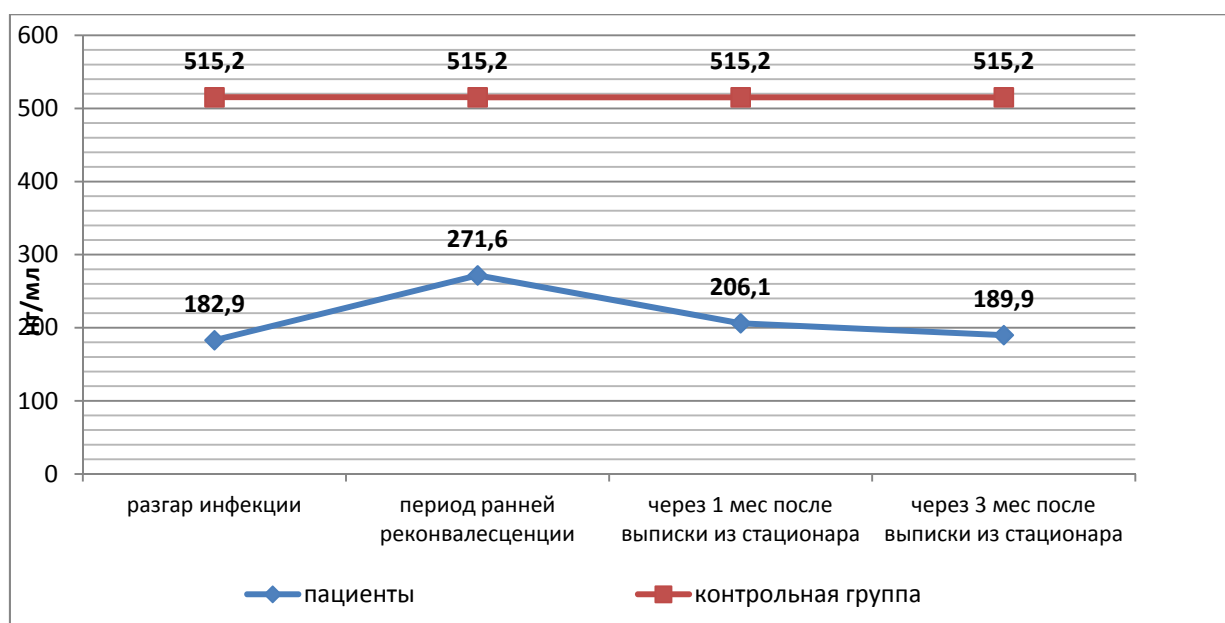


Рисунок 9 – Концентрация ТС у пациентов в разные периоды заболевания

Таким образом, нейромедиатор серотонин активно включается в процесс воспаления при КЭ. В остром периоде инфекционного процесса установлено снижение его количества (рисунок 9). Через 1 месяц после выписки из

стационара содержание серотонина в тромбоцитах крови у реконвалесцентов после КЭ составило 206,1 (162,6; 267,9) нг/мл, что было достоверно ниже значений у здоровых лиц ($p=0,008$), причем уровни ТС у пациентов после паралитической формы составили 215,3 (188,9; 241,6) нг/мл, после непаралитической – 206,1 (183,4; 277,7) нг/мл, не отличаясь между собой ($p=0,773$). Исследование ТС через 3 месяца у данных реконвалесцентов не установило достоверных изменений ($p=0,005$). Следовательно, в периоде реконвалесценции КЭ, в сроки через 1 и 3 месяца после выписки из стационара, у пациентов сохранялось дефицитарное состояние серотонинергической системы, что подтверждается достоверно низкими уровнями серотонина в тромбоцитах.

Клинико-неврологическая характеристика больных с ИКБ

В весенне-летний сезон 2011-2013 гг. на базе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» проведено клиническое наблюдение за 411 больными ИКБ: 285 чел. с эритемной и 126 чел. с безэритемной формами. В группе обследованных было 227 (55,2%) мужчин и 184 (44,8%) женщины. Медиана возраста у них составила 58 (48; 70,5) лет. У 383 пациентов (93% случаев) в анамнезе зарегистрировано присасывание клеща. Медиана инкубационного периода составила 10,5 (4; 16) дней. Заболевание протекало в легкой и среднетяжелой форме, у 176 (42,9%) и 235 (57,1%) человек соответственно. Эритемная форма боррелиоза характеризовалась появлением мигрирующей эритемы (МЭ) – основного патогномичного симптома заболевания. Эритема чаще была на туловище и конечностях, имела округлую форму с четкими границами диаметром 12 (8,1; 16) см. В 62,8% случаев (179 чел.) кожная эритема сопровождалась жжением, болевым синдромом. После начала этиотропной антибактериальной терапии через 2-3 дня наступало обратное развитие эритемы. У четверти больных ИКБ (71 чел., 24,9%) с появлением эритемы выявлено увеличение регионарных лимфатических узлов.

У 132 (46,3%) пациентов зарегистрирована температурная реакция преимущественно субфебрильного характера (121 чел.). Астеновегетативный синдром в виде общей слабости отмечали 193 чел. (67,7%). В неврологическом статусе при объективном обследовании у пациентов наблюдались общемозговые симптомы и нарушения со стороны черепно-мозговых нервов. Общемозговой синдром характеризовался развитием у 161 (56,5%) больных диффузной умеренной головной боли, у 39 (13,7%) – несистемного головокружения. Со стороны черепных нервов у 33 (11,6%) человек выявлен периферический парез лицевого нерва.

Безэритемная форма начиналась остро и сопровождалась системной патологией, включающей поражение кожи, сердечно-сосудистой и нервной систем, опорно-двигательного аппарата, печени. В 93,7% (118 чел.) случаев зарегистрирована лихорадка. Температура была от субфебрильной (37-38⁰С) у 32 больных (27,1%) до умеренно повышенной (38,1-39⁰С) – у 47 (39,8%) и высокой (39,1-40⁰С) – у 39 человек (33,1%). Длительность лихорадки у 74,4% составила 3-6 дней. Общеинфекционный синдром сопровождался вялостью, недомоганием, разбитостью, общей слабостью. У 110 пациентов (87,3%) отмечено поражение нервной системы в виде общемозговой симптоматики, нарушений функции периферических и черепных нервов. Общемозговой синдром проявлялся умеренной головной болью лобно-височной локализации и несистемным головокружением у 110 больных (87,3%). У 30 человек (23,8%) цефалгический синдром сопровождался тошнотой, реже однократной рвотой. Боль в глазных яблоках отмечали 30 больных (23,8%). Со стороны черепных нервов выявлен прозопарез у 18 человек (14,5%). У 17 человек (13,3%) при неврологическом осмотре определен полиневральный синдром, причем у всех пациентов выявлялась гипалгезия по периферическому типу в дистальном отделе конечностей, у 12 человек определялись двигательные расстройства со слабостью в стопах и снижением сухожильных рефлексов.

Психоэмоциональный статус у больных с иксодовым клещевым боррелиозом в динамике инфекционного процесса

Углубленное исследование психоэмоционального статуса, показателей астении, субъективных характеристик сна и вегетативных расстройств проведено у 60 пациентов ИКБ с разными формами (30 чел – с эритемной и 30 чел – с безэритемной). В разгар заболевания у больных со всеми формами боррелиоза уровень астении по ВАШ-А составил 4 (3; 5) балла, что достоверно выше значений в группе контроля 1 (1; 1) балл (p=0,000) (рисунок 10).

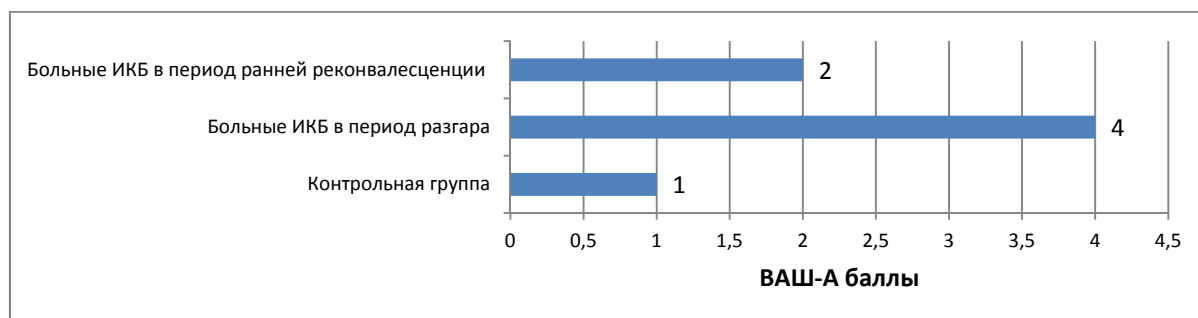


Рисунок 10 – Показатель ВАШ-А у больных ИКБ в динамике инфекционного процесса

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 был 60 (42; 69) баллов, что превышает контрольные значения- 21,5 (20; 28,75) ($p=0,000$). По всем шкалам данного опросника отмечены достоверно высокие уровни показателей относительно контрольных значений у здоровых лиц. Медиана показателя по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» у больных ИКБ в разгар инфекции составила 23 (13; 35) балла и отличалась от медианы контрольной группы – 7 (0; 14,5) баллов ($p=0,000$). При анализе параметра «депрессия» шкалы HADS установлено, что ее показатель составил 6 (3; 7) баллов и значительно превысил контрольные значения ($p=0,000$). По параметру «тревога» выявлено также повышение его до 5 (3; 8) баллов относительно контрольных показателей – 1 (0; 2) балл ($p=0,000$). По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна в начальном периоде наблюдения у пациентов его величина составила 19 (18; 22) баллов и была ниже значений у здоровых лиц ($p=0,008$). При рассмотрении данных шкалы депрессии Бека определено, что в разгар заболевания у больных боррелиозом показатели когнитивно-аффективной шкалы, шкалы соматизации и общий показатель опросника были достоверно выше значений контрольной группы. Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в разгар инфекции составил 46 (44; 47) баллов, что также выше контроля (45 (44; 47) баллов, $p=0,000$).

У пациентов с эритемной и безэритемной формами в разгар инфекционного процесса не выявлены различия по выраженности астенических расстройств по ВАШ-А ($p=0,197$) и MFI-20 ($p=0,771$), психоэмоциональным проявлениям по показателям тревоги ($p=0,328$) и депрессии ($p=0,633$) по госпитальной шкале, уровню депрессии по шкале депрессии Бека ($p=0,465$), реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина ($p=0,726$); субъективным показателям вегетативного статуса ($p=0,223$) и характеристик сна ($p=0,362$) (таблица 2).

В процессе лечения у всех пациентов с ИКБ отмечено изменение показателей психоэмоционального статуса, астении, субъективных характеристик сна и вегетативных расстройств. По визуальной аналоговой шкале выраженность астении в раннюю реконвалесценцию снизилась до 2 (1; 3) баллов ($p=0,000$), но не достигла значений контроля 1 (1; 1) ($p=0,000$). Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с ИКБ в период реконвалесценции уменьшился до 41 (36; 55) баллов ($p=0,000$), но был выше контрольных значений($p=0,000$). По всем шкалам данного опросника у больных отмечено снижение показателей в динамике ($p=0,000$), но они не достигли значений контроля.

Оценка вегетативных расстройств у больных в период реконвалесценции показала, что по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» медиана снизилась с 23 (13; 35) до 17 (6; 34) баллов ($p=0,000$)

Таблица 2 – Факторы нейрогуморальной регуляции у больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ в динамике

Показатель	Контрольная группа	Больные ИКБ										P7	P8
		Период разгара					Период ранней реконвалесценции						
		Эритемная форма	P1	Безэритемная форма	P2	P3	Эритемная форма	P4	Безэритемная форма	P5	P6		
ВАШ астении	1 (1; 1)	4 (2,5; 4,5)	0,000*	4 (3; 5)	0,000*	0,197	1 (1; 3)	0,001*	2 (1; 3)	0,001*	0,680	0,000*	0,000*
Показатель субъективных характеристик сна	27 (21; 29)	19 (18; 22,5)	0,000*	19 (18; 20)	0,000*	0,362	20 (18; 24)	0,000*	20 (18; 24)	0,002*	0,538	0,000*	0,000*
Показатель вегетативных расстройств	7 (0; 14,5)	21 (9,5; 34,5)	0,002*	27,5 (21; 35,5)	0,000*	0,223	17 (5,5; 29)	0,019*	20,5 (6,25; 39,75)	0,004*	0,342	0,000*	0,001*
Госпитальная шкала: тревога	1 (0; 2)	5 (2,5; 7)	0,000*	7 (3,25; 8)	0,000*	0,328	1 (0; 4,5)	0,105	3 (1; 5,75)	0,007*	0,312	0,000*	0,372
Госпитальная шкала: депрессия	1 (0; 2)	6 (4; 7,5)	0,000*	5,5 (3; 7)	0,000*	0,633	4 (2; 6,5)	0,000**	4 (1; 7,75)	0,001*	0,683	0,000*	0,554
Опросник Спилб-Ханина: реакт. тревога	45 (44; 47)	46 (44; 47)	0,467	45,5 (44; 47)	0,838	0,726	45 (43,25; 47)	0,775	45 (44; 45,75)	0,397	0,318	0,000*	0,000*
Общий показатель депрессии Бека	1 (0; 3)	9 (5,5; 14,5)	0,000*	5,5 (2; 17,5)	0,001*	0,465	7 (1,5; 10)	0,000*	4 (0,5; 12,25)	0,021*	0,726	0,000*	0,276
ИЛ-6, пг/мл	1,3 (1,2; 1,5)	6,8 (5,8; 7,2)	0,002*	4,2 (2,7; 6,1)	0,018*	0,153	5,2 (3,2; 10,6)	0,000*	2,8 (2,1; 4,1)	0,005*	0,125	0,500	0,465
ИЛ-10, пг/мл	0,06 (0,04; 0,08)	11,7 (6,0; 23,3)	0,001*	19,7 (16,6; 20,4)	0,002*	0,317	17,7 (14,6; 22,9)	0,001*	15,1 (12,5; 18,8)	0,002*	0,423	1,000	0,079
НСЕ, нг/мл	6,1 (5,7; 6,9)	6,8 (4,8; 8,2)	0,775	6,7 (6,0; 7,2)	0,855	0,886	5,4 (4,3; 6,5)	0,478	4,1 (4,0; 6,6)	0,076	0,143	0,079	0,109
hsCRP, мг/л	0,2 (0,1; 0,4)	23,7 (10,8; 25,5)	0,001*	24,1 (22,7; 25,6)	0,003*	0,661	6,4 (5,3; 9,5)	0,001*	8,2 (5,1; 10,9)	0,002*	0,886	0,138	0,068

Примечание: P1 – достоверность различий между больными с эритемной формой в период разгара и контрольной группой; P2 – достоверность различий между больными с эритемной и безэритемной формами в период разгара; P3 – достоверность различий между больными с эритемной и безэритемной формами в период ранней реконвалесценции и контрольной группой; P4 – достоверность различий между больными с эритемной формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой; P5 – достоверность различий между больными с эритемной формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой; P6 – достоверность различий между больными с эритемной и безэритемной формами в период ранней реконвалесценции; P7 – достоверность различий между больными с эритемной формой в динамике; P8 – достоверность различий между больными с безэритемной формой в динамике; достоверность * - p<0,05.

и отличалась от значений контрольной группы ($p=0,000$). При рассмотрении данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель в период ранней реконвалесценции не изменился, составив 4 (1; 7) ($p=0,839$), отличаясь от уровня у лиц контроля ($p=0,000$). По параметру «тревога» выявлено снижение данного показателя до 2 (0; 5) баллов ($p=0,027$), с достоверной разницей от группы контроля ($p=0,011$). По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна при повторном тестировании медиана показателя повысилась до 20 (18; 24) баллов ($p=0,000$), в то же время, отличаясь от уровня здоровых лиц ($p=0,000$). Общий показатель шкалы Бека в процессе лечения уменьшился до 7 (1; 11) баллов ($p=0,020$), но не достиг значений контрольной группы ($p=0,000$). Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в период реконвалесценции снизился до 45 (43,75; 47) баллов ($p=0,000$) и не различался с показателем здоровых лиц ($p=0,795$).

В период ранней реконвалесценции у пациентов с эритемной и безэритемной формами не выявлены различия по выраженности астенических расстройств по ВАШ-А ($p=0,680$) и MFI-20 ($p=0,965$), психоэмоциональным проявлениям по показателям тревоги ($p=0,312$) и депрессии ($p=0,683$) по госпитальной шкале, уровню депрессии по шкале депрессии Бека ($p=0,726$), реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина ($p=0,318$); субъективным показателям вегетативного статуса ($p=0,342$) и характеристик сна ($p=0,538$) (таблица 2).

Таким образом, у больных со всеми формами боррелиоза в период разгара инфекции объективно определяются астенические расстройства с уровнем астении по ВАШ-А от умеренной до сильной, выраженной астенией по шкале MFI-20; изменение субъективных характеристик сна от пограничных до выраженных; нарушения вегетативной регуляции от умеренной до выраженной; психоэмоциональные проявления в виде умеренной и высокой реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина, повышенных показателей тревоги ($p=0,000$) и депрессии ($p=0,000$) по госпитальной шкале, уровня депрессии по шкале депрессии Бека ($p=0,000$). В период ранней реконвалесценции показатели изменяются в сторону нормализации, но сохраняются астенические расстройства от очень слабых до умеренных по ВАШ-А и шкале MFI-20; умеренные нарушения вегетативной регуляции; изменение субъективных характеристик сна ($p=0,000$); психоэмоциональные проявления в виде повышенных относительно здоровых лиц показателей тревоги ($p=0,011$) и депрессии ($p=0,000$) по госпитальной шкале, уровня депрессии по шкале депрессии Бека ($p=0,000$). В динамике через 1 месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов ИКБ продолжали наблюдаться астенический синдром и психоэмоциональные нарушения. Уровень астении по ВАШ-А 3 и более баллов после выписки из стационара через 1 месяц

зарегистрирован у 64,2% реконвалесцентов, через 3 месяца – у 41,8%. Результаты диспансерного наблюдения через 3 месяца показали, что значения шкалы MFI-20 и уровень астении по ВАШ-А у реконвалесцентов не достигли цифр здоровых лиц. Исследование психоэмоционального статуса, показателей астении с использованием специальных методик и шкал позволяет выявлять и значительно объективнее оценивать их изменение и вносить ясность в понимание ряда клинических проявлений с целью дальнейшей коррекции выявленных нарушений.

Нейрогуморальные факторы при ИКБ в разгаре инфекционного процесса и в период реконвалесценции

Исследование количественного содержания ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у всех больных ИКБ в остром периоде, независимо от клинической формы, выявило значимое повышение данных показателей относительно контрольных значений (таблица 2). Медиана ИЛ-6 была 5,5 (4,2; 7,2) нг/мл, что выше значений группы контроля – 1,3 (1,2; 1,5) нг/мл ($p=0,002$). Медиана ИЛ-10 была 19,4 (8,5; 20,5) нг/мл, а в группе контроля – 0,06 (0,04; 0,08) нг/мл ($p=0,000$). Анализ концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10, проведенный в разгар заболевания у больных с разными формами боррелиоза, не установил отличий между их показателями.

В период ранней реконвалесценции уровень ИЛ-6 у всех больных ИКБ не изменялся – 4,2 (2,4; 6,1) нг/мл ($p=0,261$), однако оставался значительно выше контрольных значений ($p=0,000$). Различий в медианах ИЛ-6 в период ранней реконвалесценции при эритемной и безэритемной формах не выявлено ($p=0,125$). Концентрация ИЛ-10 в группе больных со всеми формами ИКБ была выше группы контроля ($p=0,006$). Различий в медианах ИЛ-10 в период ранней реконвалесценции при эритемной и безэритемной формах также не обнаружено ($p=0,423$).

Таким образом, в динамике инфекционного процесса у больных ИКБ установлены повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-10, причем они не различались у больных с эритемной и безэритемной формами и сохранялись высокими в период ранней реконвалесценции.

Исследование уровня НСЕ в сыворотке крови у больных со всеми формами ИКБ в период разгара инфекции не выявило достоверного изменения данного показателя относительно контрольных значений. Медиана НСЕ (6,8 (5,3; 7,4) нг/мл) не отличалась от показателя группы контроля (6,1 (5,7; 6,9) нг/мл). Далее, в периоде ранней реконвалесценции инфекции концентрация НСЕ достоверно снижалась до 4,6 (4,1; 6,1) нг/мл ($p=0,017$), но не отличалась от

величины группы контроля ($p=0,168$). Анализ концентрации НСЕ, проведенный в разгар заболевания у больных с разными формами не установил отличий между их показателями: 6,8 (4,8; 8,2) нг/мл при эритемной и 6,7 (6,0; 7,2) нг/мл при безэритемной формах боррелиоза ($p=0,886$). Медианы НСЕ у пациентов с различными формами в период ранней реконвалесценции также не отличались между собой ($p=0,143$) (таблица 2).

Исследование количества hsCRP в сыворотке крови у всех больных ИКБ в остром периоде болезни выявило существенное повышение данного показателя относительно контрольных значений ($p=0,000$). Медиана hsCRP составила 24,1 (10,9; 25,8) нг/мл, а в группе контроля – 0,2 (0,1; 0,4) нг/мл. В периоде ранней реконвалесценции уровень hsCRP снижался – 6,4 (4,9; 10,7) нг/мл ($p=0,015$), однако оставался значительно выше, чем в контроле ($p=0,000$). Анализ концентрации hsCRP, проведенный в разгар заболевания у больных с разными формами не установил отличий между их показателями: 23,7 (10,8; 25,5) нг/мл при эритемной и 24,1 (22,7; 25,6) нг/мл при безэритемной формах боррелиоза ($p=0,661$). При обеих формах инфекции в реконвалесценцию показатели hsCRP имели лишь тенденцию к снижению, составляя при эритемной – 6,4 (5,3; 9,5) нг/мл ($p=0,138$) и безэритемной – 8,2 (5,1; 10,9) нг/мл ($p=0,068$), не отличались между собой ($p=0,886$) и были значительно выше контрольных значений ($p=0,001$ и $p=0,002$ соответственно).

Таким образом, у больных ИКБ в динамике инфекционного процесса определяются высокие уровни hsCRP, которые не зависят от клинической формы. Исследование показателя hsCRP у больных боррелиозом является информативным, отражая активность воспалительного процесса в разгар инфекции и снижение его в период реконвалесценции.

Определение содержания ТС у всех больных ИКБ, независимо от клинической формы, в период разгара заболевания выявило существенное снижение данного показателя относительно значений в группе здоровых лиц. Медиана количественного содержания ТС составила 123,4 (83,1; 495,8) нг/мл, в группе контроля – 515,2 (378,2; 806,6) нг/мл ($p=0,005$) (рисунок 6). У 72,2% пациентов зафиксированы значения ТС ниже показателей здоровых лиц. В период ранней реконвалесценции уровень ТС в группе больных ИКБ имел тенденцию к повышению – 277,4 (147,8; 511,7) нг/мл ($p=1,000$), однако оставался значительно ниже, чем в контроле ($p=0,025$). У 69,2% реконвалесцентов отмечались показатели ТС ниже значений контрольной группы.

Исследование содержания серотонина в сыворотке крови у больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ в период разгара не выявило достоверного изменения данного показателя относительно контрольных значений. Количество серотонина в сыворотке крови составило 118,1 (76,8; 201,6) нг/мл, а в

группе контроля – 207,5 (188,3; 247,9) нг/мл ($p=0,101$) (рисунок 11). В период ранней реконвалесценции уровень СС не изменился – 151,4 (118,5; 193,5) нг/мл ($p=1,000$) и не отличался от группы контроля ($p=0,097$) (рисунок 11).

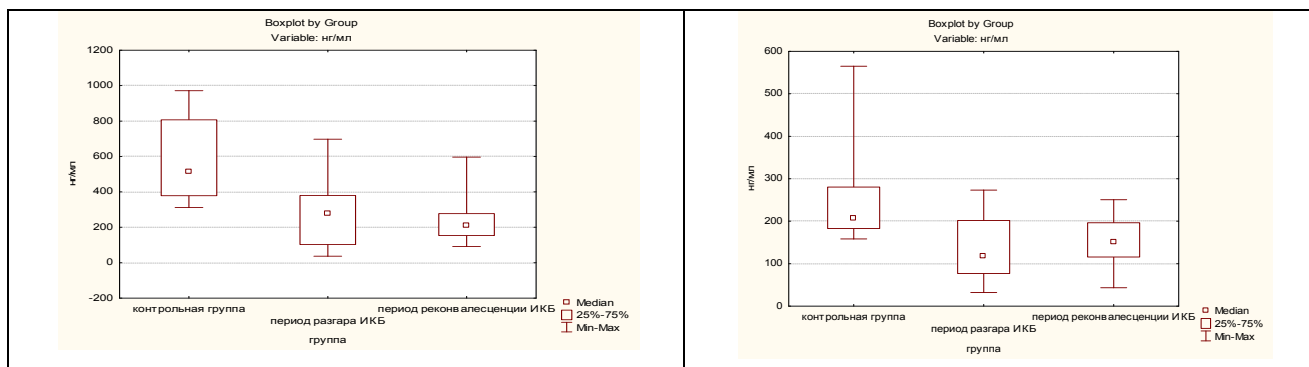


Рисунок 11 – Концентрация тромбоцитарного и сывороточного серотонина у больных ИКБ в динамике заболевания

Анализ концентрации ТС, проведенный в разгар заболевания у больных с разными формами не установил отличий между их показателями: 121,2 (51,3; 332,1) нг/мл при эритемной и 174,2 (84,9; 553,1) нг/мл при безэритемной формах боррелиоза ($p=0,289$) (рисунок 12).

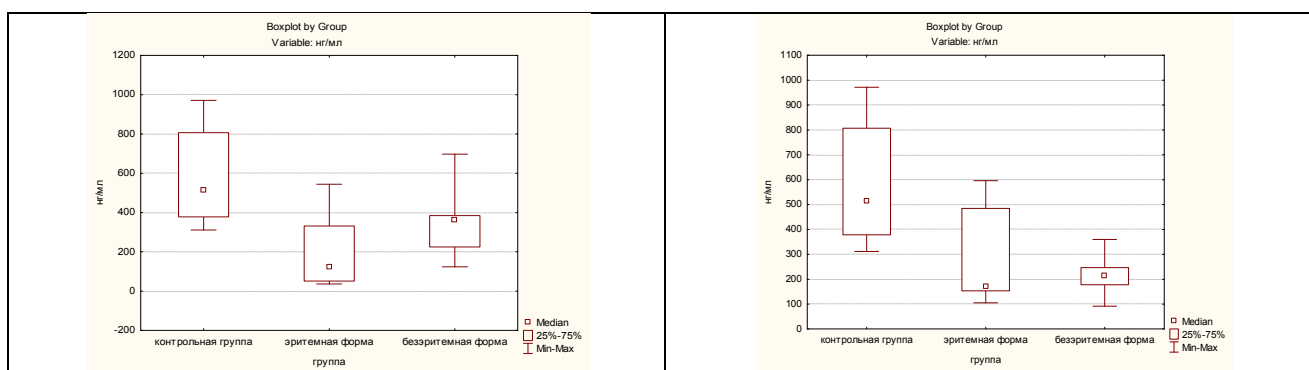


Рисунок 12 – Уровень серотонина в тромбоцитах у больных эритемной и безэритемной формами в период разгара и ранней реконвалесценции

В период ранней реконвалесценции показатели ТС при обеих формах не изменились и составили 171,2 (153,5; 485,0) нг/мл и 318,7 (147,8; 511,7) нг/мл соответственно. Отличий медиан ТС между эритемной и безэритемной формами в период ранней реконвалесценции не установлено ($p=0,083$).

Анализ концентрации СС, проведенный в разгар заболевания у больных с разными формами, также не выявил отличий между их показателями: 118,1 (76,7; 272,7) нг/мл при эритемной и 119,1 (81,1; 166,2) нг/мл при безэритемной формах боррелиоза ($p=0,807$). В период разгара медиана СС при эритемной и безэритемной формах не отличалась и от медианы у здоровых лиц ($p=0,242$ и $p=0,059$ соответственно) (рисунок 13).

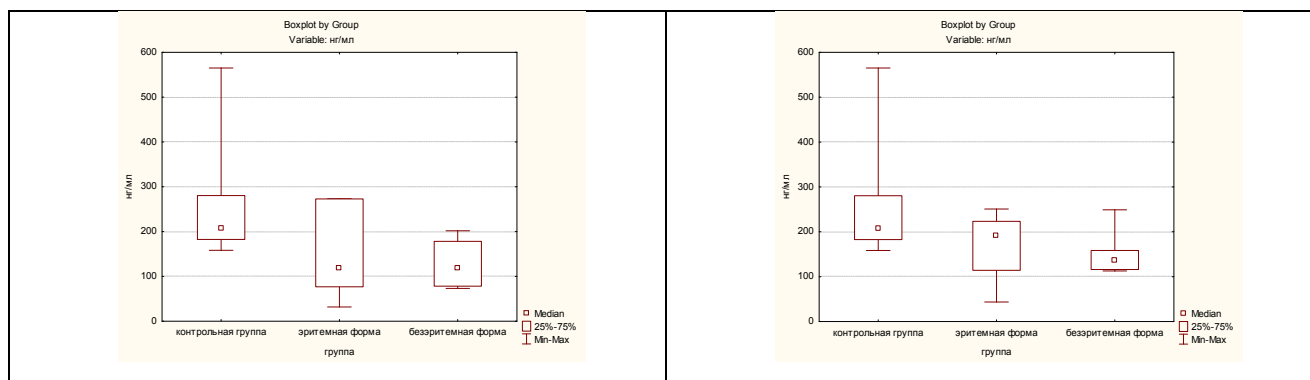


Рисунок 13 – Уровень серотонина в сыворотке крови у больных эритемной и безэритемной формами в периоды разгара и ранней реконвалесценции

В динамике показатели СС достоверно не изменялись при обеих формах, составляя в период ранней реконвалесценции при эритемной – 190,7 (149,7; 209,8) нг/мл ($p=1,000$) и безэритемной – 135,6 (118,5; 154,9) нг/мл ($p=0,593$).

Причем уровни СС при эритемной и безэритемной формах также не отличались между собой ($p=0,150$). При эритемной форме в данный период медиана по-прежнему не отличалась от контрольных значений ($p=0,606$), однако при безэритемной – медиана СС была ниже ($p=0,046$).

Таким образом, исследование уровня СС у больных ИКБ выявило его снижение только у пациентов с безэритемной формой инфекции в период ранней реконвалесценции.

Корреляционный анализ между значениями серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови, концентрациями альфа-ФНО, ИЛ-6, ИЛ-10, НСЕ и hsCRP, а также показателями психоэмоциональной сферы у больных ИКБ позволил установить наличие некоторых прямых и отрицательных зависимостей различной степени выраженности. На рисунках и в тексте представлены достоверные ($p<0,05$) корреляционные связи.

В острый период ИКБ установлена обратная корреляционная зависимость уровня тромбоцитарного серотонина с показателем шкалы MFI-20 – снижение мотивации ($r=-0,678$), то есть чем ниже уровень серотонина, тем выше один из показателей астении – снижение мотивации. Показатель ТС у больных со всеми формами ИКБ обнаружил наличие отрицательных корреляционных связей с уровнем тревоги по госпитальной шкале ($R=-0,488$, $p=0,009$), общим показателем шкалы депрессии Бека ($R=-0,416$, $p=0,031$) и когнитивно-аффективной шкалой депрессии Бека ($R=-0,391$, $p=0,048$) (рисунок 14).

Показатель СС в острый период ИКБ имеет отрицательную корреляционную зависимость с провоспалительным цитокином ИЛ-6 ($R=-0,442$, $p=0,049$). Следовательно, у больных с ИКБ дефицитность СС сопровождается активацией воспалительных механизмов: чем ниже серотонин, тем больше воспаление. Важными также явились отрицательная связь

количественного содержания СС при ИКБ с уровнем реактивной тревожности ($R=-0.759$) и положительная с субъективными показателями сна ($R=0,695$), то есть, чем ниже уровень серотонина, тем хуже показатели сна и выше реактивная тревожность.

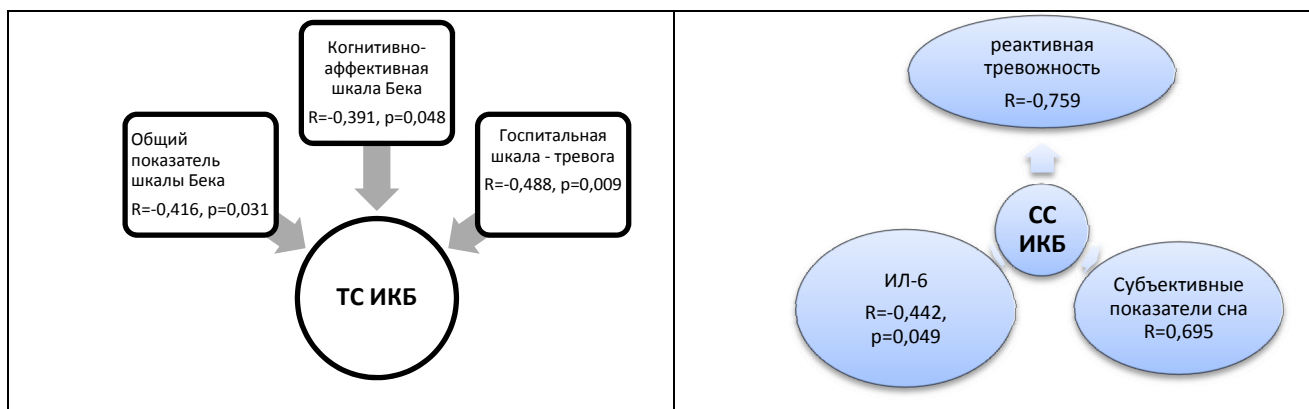


Рисунок 14 – Корреляционные зависимости показателя тромбоцитарного и сывороточного серотонина у больных ИКБ

Обращает на себя внимание наличие достоверных корреляционных зависимостей ТС у пациентов с безэритемной формой: отрицательной связи с уровнем реактивной тревожности ($R=-0,537$, $p=0,048$) и тревогой по госпитальной шкале ($R=-0.702$, $p=0.035$), а также положительной – с субъективными показателями сна ($R=0,765$, $p=0,027$).

Обнаруженные отрицательные корреляционные зависимости концентрации серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови с уровнями тревоги, реактивной тревожности, показателями депрессии в острый период ИКБ, подтверждает участие нейромедиатора серотонина в развитии психоэмоциональных проявлений на фоне инфекционного процесса. Следовательно, нейромедиатор серотонин включается в процесс воспаления и в формирование психоэмоциональных проявлений при ИКБ, что подтверждается наличием отрицательных корреляций с провоспалительным ИЛ-6 и показателями тревоги и депрессии.

Через 1 месяц после выписки из стационара содержание серотонина в тромбоцитах крови у реконвалесцентов с боррелиозом составило 151,4 (128,4; 236,3) нг/мл (рисунок 15), достоверно ниже значений здоровых лиц ($p=0,000$). Причем уровень ТС у больных с эритемной формой был 156,9 (123,8; 206,4) нг/мл и не отличался от его показателя при безэритемной форме – 155,3 (147,5; 252,6) нг/мл ($p=0,439$).

Исследование ТС через 3 месяца у данных реконвалесцентов установило тенденцию к его повышению до 298,8 (181,4; 386,1) нг/мл ($p=0,178$), но уровень серотонина в тромбоцитах крови в этот период оставался достоверно ниже нормальных показателей ($p=0,028$).

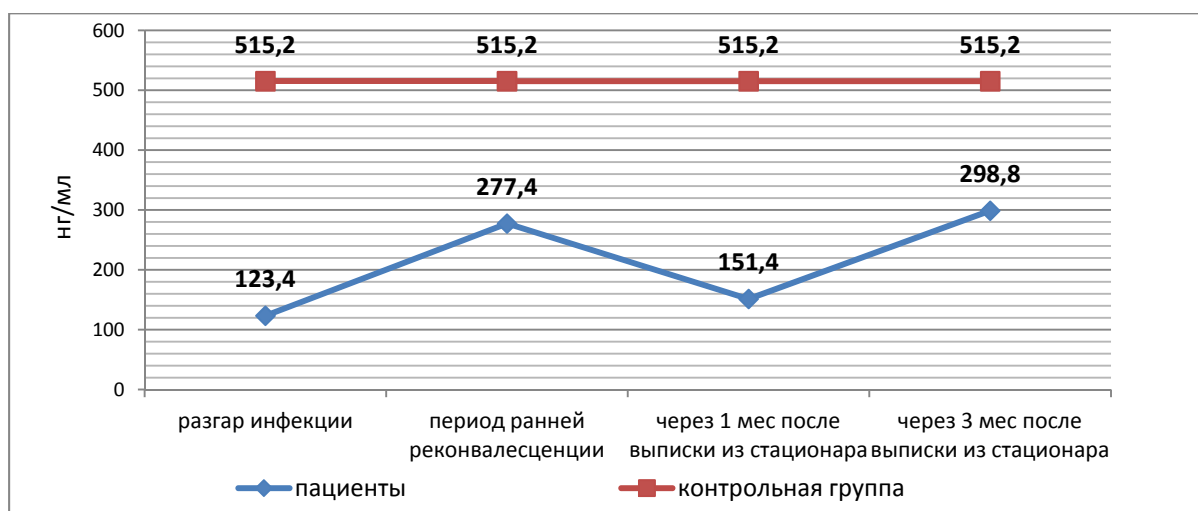


Рисунок 15 – Показатели уровня ТС у пациентов ИКБ в разные периоды заболевания

Таким образом, в период ранней реконвалесценции в сроки 1 и 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов после ИКБ сохранялось дефицитарное состояние серотонинергической системы, что подтверждается низкими уровнями серотонина в тромбоцитах относительно значений у здоровых лиц.

Результаты лечения реконвалесцентов клещевого энцефалита с постинфекционной астенией препаратом адамантилбромфениламин

Проведено открытое сравнительное клиническое рандомизированное исследование эффективности адамантилбромфениламина в двух параллельных группах больных с постэнцефалитической соматогенной астенией после КЭ. Первая группа наблюдения (основная) состояла из 34 лиц (из них 23 человека перенесли лихорадочную, 8 – менингеальную и 3 больных – паралитическую формы), получивших препарат адамантилбромфениламин в суточной дозе 100 мг в течение 25 дней. Вторая группа сравнения включала 30 реконвалесцентов (из них 20 человек перенесли лихорадочную, 8 – менингеальную и 2 – паралитическую формы), которые находились под наблюдением без назначения адамантилбромфениламина. Медиана возраста больных первой группы составила 53,5 (43,75; 63,75) года, второй – 57,5 (44,5; 67,25) лет. Различий по полу и возрасту в выделенных группах не было ($p=0,718$ и $p=0,594$ соответственно).

Анализ результатов выраженности астении по ВАШ свидетельствовал о том, что количество баллов на момент начала исследования в обеих группах не имело существенных различий- 5,5 (4,0; 6,9) и 5,5 (5; 8) баллов ($p=0,441$). После приема адамантилбромфениламина у пациентов отмечено значимое ($p=0,001$)

уменьшение баллов до 2 (1,6; 2,8) баллов. В группе сравнения наблюдалась схожая динамика и снижение показателя астении до 3,75 (3; 6,25) баллов ($p=0,007$). Однако в первой группе показатель ВАШ-А снизился существенно ($p=0,001$). Медианы суммарного группового балла по шкале оценки астении MFI-20 при первом осмотре в обеих группах были сопоставимы ($p=0,100$). После приема препарата адамантилбромфениламин у больных первой группы показатель достоверно уменьшился с 91,5 (80; 95,75) до 38 (25,3; 44,5) баллов ($p=0,001$). В группе сравнения отмечалась менее выраженная динамика: с 74 (70; 93) баллов до 69 (61; 78) ($p=0,005$). Медианы баллов в обеих группах по пяти субшкалам опросника MFI-20 исходно не отличались (таблица 2). После курса терапии достоверно снизились баллы по всем пяти шкалам ($p=0,000$). В группе сравнения при повторном осмотре установлено достоверное изменение медиан только по шкалам: общая астения ($p=0,015$), пониженная активность ($p=0,041$) и психическая астения ($p=0,019$).

На фоне приема препарата адамантилбромфениламин у всех пациентов с постэнцефалитической соматогенной астенией отмечено достоверное снижение показателей психоэмоциональной сферы. По параметру «тревога» выявлена положительная динамика в виде снижения данного показателя в обеих группах, но у пациентов первой группы на фоне приема адамантилбромфениламина уровень тревожности был достоверно ниже, чем у лиц второй группы ($p=0,001$). В процессе лечения уменьшались такие параметры депрессии по шкале Бека как общий показатель опросника с 21 (18,25; 22,75) до 4 (1,25; 7) баллов ($p=0,001$), показатели шкалы соматизации с 9 (8; 10,75) до 1,5 (0,25; 3) баллов, ($p=0,001$) и когнитивно-аффективной шкалы с 12 (10,25; 13,75) до 2,5 (1; 4) баллов ($p=0,001$). В группе сравнения достоверно снижался лишь показатель когнитивно-аффективной шкалы с 13,5 (9,5; 17) до 12 (7,75; 15,5) ($p=0,015$). Реактивная тревога по тесту Спилбергера-Ханина в первой группе больных к окончанию лечения достоверно ($p=0,002$) снизилась с 50 (49; 51,75) до 44 (42; 44,75) баллов в отличие от группы сравнения, где не наблюдалось изменения данного показателя – с 46 (44; 47,25) до 44 (43; 45,5) баллов ($p=0,132$).

За время терапии адамантилбромфениламином у реконвалесцентов КЭ уменьшилась степень выраженности вегетативных нарушений. Медианы «Опросника для выявления признаков вегетативных изменений» при первом обследовании до лечения были сопоставимы и составили в группах 39 (33; 54,25) и 34 (26,5; 45,25) балла ($p=0,214$). В динамике значимое ($p=0,001$) снижение показателей отмечено лишь в первой группе – до 13 (7,25; 19,75) баллов. Во второй группе значимых ($p=0,057$) изменений не выявлено 29 (23; 40) баллов. Средние значения баллов в обеих группах во время второго обследования различались достоверно ($p=0,000$).

При анализе анкеты балльной субъективной оценки нарушений сна установлено, что в начальном периоде наблюдения у реконвалесцентов КЭ обеих групп были сопоставимые показатели. После курса лечения, при повторном тестировании установлено достоверное ($p=0,001$) повышение данного показателя в обеих группах, но в первой значительно больше, чем во второй ($p=0,003$).

Оценка качества жизни по опроснику MOS SF-36 показала, что на момент первого осмотра в обеих группах данные не отличались ($p>0,05$) по всем шкалам физического и психического компонента (рисунок 16). При повторном обследовании после лечения в обеих группах наблюдался рост показателей по всем шкалам, однако, в первой группе более существенный: по физическому компоненту (физическое функционирование (PF2) ($p=0,04$), ролевая деятельность (RP2) ($p=0,004$), телесная боль (P2) ($p=0,003$), общее здоровье (GH2) ($p=0,000$)) и психическому (жизнеспособность (VT2) ($p=0,000$), социальное функционирование (SF2) ($p=0,002$), эмоциональное состояние (RE2) ($p=0,000$), психическое здоровье (MH2) ($p=0,000$)).

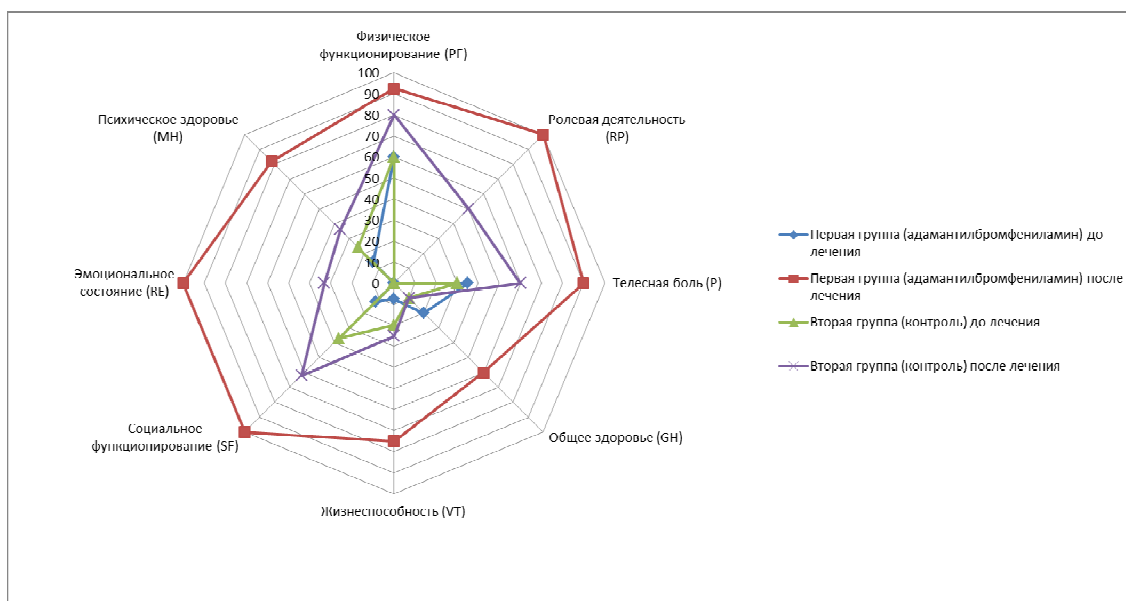


Рисунок 16 – Динамика показателей опросника качества жизни MOS SF-36 в группах реконвалесцентов КЭ, %

В ходе терапии адамантилбромфениламином у реконвалесцентов КЭ не установлено нежелательных явлений.

Количество ТС у реконвалесцентов после приема адамантилбромфениламина по-прежнему было сниженным – 162,6 (161,1; 312,7) нг/мл, не отличаясь от группы сравнения – 267,9 (206,1; 278,6) нг/мл ($p=0,855$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что адамантилбромфениламин является эффективным средством для лечения постэнцефа-

литической соматогенной астении. С помощью ВАШ-А и опросника MFI-20 отмечено его выраженное антиастеническое действие в виде уменьшения понижения активности и мотивации, общей, психической и физической астении. Также выявлено позитивное влияние данного препарата в отношении психовегетативного синдрома.

Результаты лечения реконвалесцентов клещевого боррелиоза с постинфекционной астенией препаратом адамантилбромфениламин

Проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в двух параллельных группах пациентов с постинфекционной соматогенной астенией после боррелиоза. Первая группа состояла из 50 реконвалесцентов ИКБ (25 человек перенесли эритемную, 25 – безэритемную формы), получившие препарат адамантилбромфениламин в суточной дозе 100 мг в течение 25 дней. Вторая группа сравнения состояла из 37 реконвалесцентов ИКБ (22 человека перенесли эритемную, 15 – безэритемную формы), которые находились под наблюдением без приема медикаментов. Возраст обследованных в первой группе наблюдения составил 57 (49; 64) лет, во второй группе сравнения – 62 (55; 71) года. Группы были сопоставимы по полу ($p=0,912$) и возрасту ($p=0,084$).

Анализ результатов выраженности астенического синдрома после ИКБ по ВАШ-А в группах показал отсутствие различий на момент начала исследования ($p=0,942$). После лечения препаратом адамантилбромфениламин у больных обеих групп отмечено достоверное уменьшение баллов по ВАШ-А ($p=0,000$). Медианы суммарного группового балла по шкале оценки астении MFI-20 в обеих группах реконвалесцентов боррелиоза при первом осмотре были выше 60 баллов, что соответствует наличию выраженной астении. После терапии адамантилбромфениламином у пациентов данный показатель уменьшился до 30 (23,5; 43,25) баллов ($p=0,000$). В группе сравнения медиана суммарного группового балла не изменилась ($p=0,938$). В обеих группах по пяти субшкалам опросника MFI-20 исходно медианы баллов были выше 12 (таблица 2). После курса терапии снизились баллы по всем пяти субшкалам ($p=0,000$). В группе сравнения при повторном осмотре установлено изменение медианы только по шкале психической астении ($p=0,019$).

Изучение качества жизни по опроснику MOS SF-36 у больных ИКБ показало, что на момент первого осмотра в обеих группах данные были сопоставимы по шести шкалам: физическое функционирование (PF1), ролевая деятельность (RP1), общее здоровье (GH1), жизнеспособность (VT1), социальное функционирование (SF1) и психическое здоровье (MH1) (рисунок

17). Оценка этих же показателей при обследовании после лечения в обеих группах выявила рост по всем шкалам, однако, в первой группе он был более существенным ($p=0,000$). В группе сравнения достоверные сдвиги получены только по трем шкалам: ролевая деятельность (RP2) ($p=0,001$), телесная боль (P2) ($p=0,006$), общее здоровье (GH2) ($p=0,000$).

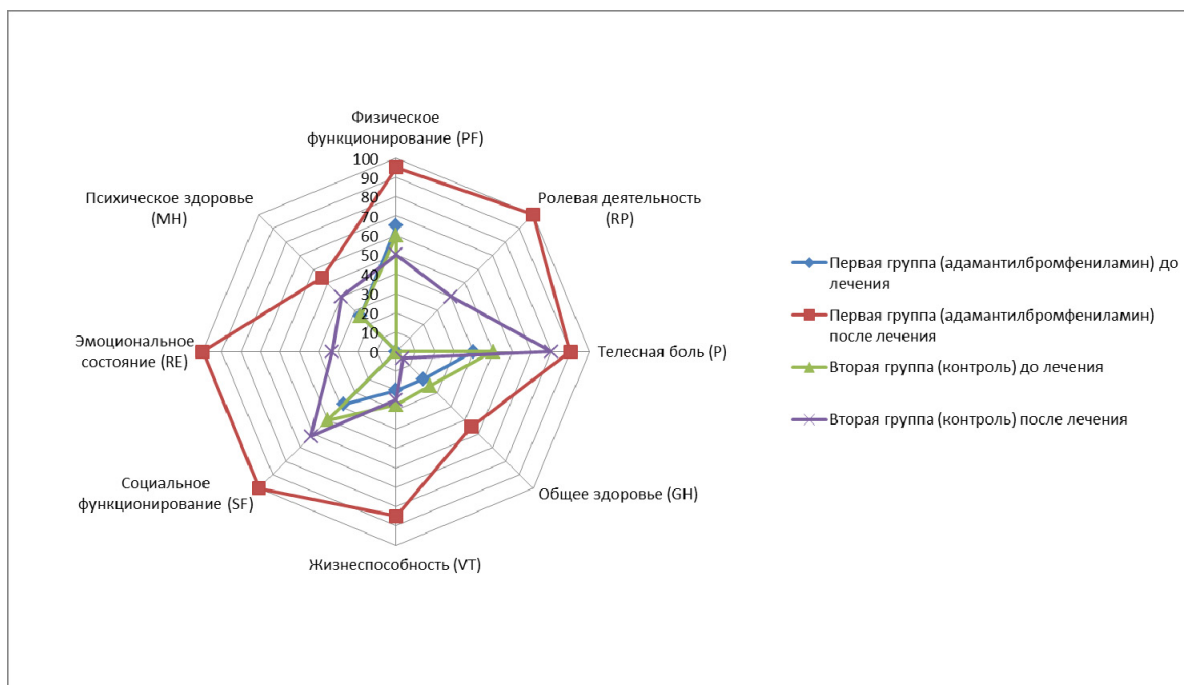


Рисунок 17 – Динамика показателей опросника качества жизни MOS SF-36 в группах реконвалесцентов ИКБ, %

После курса лечения препаратом адамантилбромфениламин у всех пациентов с постинфекционной соматогенной астенией после ИКБ отмечено достоверное снижение показателей эмоциональной сферы. Анализ параметра «депрессия» шкалы HADS в первой группе после лечения показал положительную динамику этого показателя ($p=0,001$), что не было зарегистрировано во второй группе ($p=0,931$). По параметру «тревога» выявлено снижение показателя в обеих группах ($p=0,000$).

После лечения препаратом адамантилбромфениламин у пациентов после ИКБ также уменьшилась степень выраженности вегетативных расстройств. По «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» на момент первого обследования показатели были сопоставимы и составили в первой группе 39 (32,75; 46) баллов, во второй – 37 (18; 54) баллов ($p=0,292$). В динамике лечения достоверное снижение показателей отмечено лишь в первой группе – до 11,5 (11; 16) баллов ($p=0,000$), а во второй значимых изменений не выявлено - 39 (32; 45) баллов ($p=0,231$).

На основании анкеты балльной субъективной оценки нарушений сна установлены одинаково сниженные показатели у пациентов обеих групп с ИКБ:

17 (13; 18) и 15 (12; 19) баллов ($p=0,728$) соответственно. После терапии у первой группы пациентов при повторном тестировании выявлена нормализация данного показателя – 24 (22; 25,25) балла ($p=0,000$), в отличие от группы сравнения, где он не изменялся – 15 (13; 17) ($p=0,146$). Реактивная тревога по тесту Спилбергера-Ханина в первой группе больных к окончанию лечения снизилась с 49 (47; 51) до 45 (43; 46) баллов ($p=0,000$), во второй – с 47 (44; 49) до 44 (43; 47) баллов ($p=0,002$) и показатели не отличались между собой ($p=0,808$). При анализе уровня депрессии по шкале Бека установлено, что после лечения уменьшались общий показатель опросника с 22 (19,75; 25,25) до 4 (2; 5,25) баллов ($p=0,000$), показатели шкалы соматизации с 9,5 (8; 11) до 1 (0; 2) баллов ($p=0,000$) и когнитивно-аффективной шкалы с 12 (11; 15) до 2,5 (1,75; 4) баллов ($p=0,000$). В группе сравнения достоверно снижался показатель шкалы соматизации с 10 (5; 12) до 10 (8; 12) баллов ($p=0,016$), а по общему показателю и когнитивно-аффективной шкале достоверных изменений не было – с 21 (12; 29) до 20 (18; 27) баллов ($p=0,289$) и с 12 (7; 17) до 11 (9; 14) баллов ($p=0,838$).

В ходе терапии адамантилбромфениламином у двух пациентов (2,7%) наблюдались нежелательные явления в виде кратковременных кардиалгий в течение 1-3 дней, которые купировались самостоятельно.

Количество ТС у реконвалесцентов после приема адамантилбромфениламина составило 263,7 (221,9; 342,4) нг/мл и не отличалось от группы сравнения – 187,3 (136,3; 219,9) нг/мл ($p=0,063$). По-прежнему уровень серотонина был ниже показателей у здоровых лиц – $p=0,011$ и $p=0,002$ соответственно.

Проведенное исследование показало, что клиническая эффективность лекарственного средства адамантилбромфениламин у реконвалесцентов после клещевых нейроинфекций проявляется антиастеническим, вегетостабилизирующим, анксиолитическим свойствами, улучшением показателей качества жизни и нормализацией сна. Адамантилбромфениламин в суточной дозе 100 мг может быть рекомендован в период реконвалесценции пациентам с постинфекционной соматогенной астенией, развивающейся после клещевых нейроинфекций. Вместе с тем, выявлена недостаточность серотонинпротективного влияния препарата как при КЭ, так и при ИКБ.

На основании нашего исследования была сформулирована **концепция** иммунонейромедиаторного участия серотонинергической системы в процессах воспаления и астении при клещевых нейроинфекциях в период разгара болезни и реконвалесценции. Согласно выдвинутой концепции независимо от вида возбудителя в остром периоде вирусного клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза серотониновая система активно включается в саногенетические защитные процессы при воспалении и истощается, что

подтверждается прямой корреляционной зависимостью с цитокином интерлейкином-10, титром антител к вирусу клещевого энцефалита и отрицательной связью с неспецифическими маркерами воспаления в крови и ликворе. При активном воспалительном энцефалитическом процессе при очаговых формах клещевого энцефалита и двухволновом течении в результате дисбаланса иммунонейромедиаторных процессов нарастает дефицитарность серотонинергической системы, нарушаются адаптивные механизмы нервной системы, снижается иммунологическая реактивность и титр защитных антител, что позволяет использовать показатель серотонина в тромбоцитах крови в клиническом дебюте заболевания как прогностический критерий течения заболевания.

Полученные корреляции показателей астении, депрессии и серотонина крови свидетельствуют о том, что снижение активности серотонинергической системы в остром периоде и в периоде реконвалесценции способствует формированию постинфекционной соматогенной астении, вегетативным и эмоциональным нарушениям. Применение препарата адамантилбромфениламин с антиастеническим действием, у пациентов с клещевыми нейроинфекциями в периоде ранней реконвалесценции способствует уменьшению астенического синдрома, степени тревоги и депрессии, улучшает субъективные характеристики сна и качество жизни.

Итогом нашего исследования было решение значительной научной проблемы на стыке нервных и инфекционных болезней, позволяющее раскрыть патобиохимические механизмы участия серотонинергической системы в процессах воспаления и формирования астении при клещевых нейроинфекциях, что открывает перспективы поиска новых методов диагностики, лечения и профилактики ранних и поздних осложнений данных заболеваний.

ВЫВОДЫ

1. При клещевом энцефалите в разгар инфекционного процесса у пациентов установлены тяжелая степень астении по визуально-аналоговой шкале астении и Multidimensional Fatigue Inventory – 20, тревожно-депрессивные и вегетативные нарушения умеренной степени, изменение субъективных характеристик сна, преобладающие при паралитической форме и сохраняющиеся в периоде реконвалесценции.

2. У пациентов с иксодовым клещевым боррелиозом в разгаре инфекционного процесса и в периоде ранней реконвалесценции выявлены астенические расстройства средней степени по визуально-аналоговой шкале астении и Multidimensional Fatigue Inventory – 20, субклинические

психоэмоциональные проявления по показателям тревоги и депрессии, нарушения субъективных характеристик сна и особенностей вегетативного реагирования, не различающиеся при эритемной и безэритемной формах заболевания.

3. У больных клещевым энцефалитом в остром периоде в сыворотке крови определяется повышение концентрации провоспалительных цитокинов альфа-фактора некроза опухоли и интерлейкина-6, причем более значительное при паралитической форме, как отражение процесса нейровоспаления; в ликворе наблюдается снижение уровня провоспалительных цитокинов и повышение концентрации противовоспалительного цитокина интерлейкина-10, которое сохраняется в периоде ранней реконвалесценции и свидетельствует об активации иммунных саногенетических реакций.

4. В периоде разгара исходного клещевого боррелиоза в сыворотке крови у больных всеми формами заболевания отмечается повышение концентрации провоспалительного цитокина интерлейкина-6, сохраняющееся в раннюю реконвалесценцию, что свидетельствует о более длительном течении инфекционного процесса, несмотря на купирование основных клинических проявлений.

5. Увеличение количественного содержания высокочувствительного С-реактивного белка отражает активность воспалительного процесса, коррелирует со степенью тяжести клещевых нейроинфекций в периоде разгара (в сыворотке крови и ликворе при клещевом энцефалите и в сыворотке крови при клещевом боррелиозе) и сохраняется в периоде ранней реконвалесценции.

6. В динамике течения клещевого энцефалита при паралитической форме определяется повышение концентрации нейронспецифической енолазы в ликворе, обусловленное структурным повреждением мозговой ткани, прямо коррелирующее с показателями цитоза, белка и высокочувствительного С-реактивного белка в спинномозговой жидкости, что отражает тяжесть воспалительного процесса и может быть ранним маркером формирования паралитических форм и неблагоприятного исхода.

7. У пациентов с клещевым энцефалитом в остром периоде имеет место достоверное снижение количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови, в большей степени выраженное при паралитической форме и двухволновом течении заболевания; сывороточный серотонин имеет отрицательную корреляционную связь с высотой лихорадки, уровнем цитоза и белка в ликворе, положительную корреляцию с уровнем противовоспалительного цитокина интерлейкина-10; тромбоцитарный серотонин показал прямую корреляционную зависимость с противовоспалительным цитокином интерлейкином-10 и обратную связь с провоспалительным цитокином

интерлейкином-6, что позволяет определить участие серотонина в системной воспалительной реакции.

8. При клещевом энцефалите установлены отрицательная корреляционная зависимость серотонина сыворотки крови с уровнем депрессии по госпитальной шкале и отрицательная связь тромбоцитарного серотонина со степенью реактивной тревожности, пониженной активности и снижения мотивации по шкалам астении, подтверждающие участие медиатора в развитии астенических и психоэмоциональных проявлений на фоне инфекционного процесса.

9. У всех больных иксодовым клещевым боррелиозом в течении инфекции зарегистрировано уменьшение концентрации тромбоцитарного серотонина, а также сывороточного серотонина при безэритемной форме в раннюю реконвалесценцию; выявлена отрицательная корреляционная связь серотонина сыворотки и тромбоцитов крови с уровнем реактивной тревожности, тромбоцитарного серотонина со степенью понижения мотивации пациентов в рамках астенического синдрома.

10. У реконвалесцентов клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза через 1 и 3 месяца после выписки из стационара сохраняется низкая концентрация серотонина в тромбоцитах, сопряженная со степенью астенических расстройств, повышенным уровнем тревоги и депрессии, что свидетельствует о дисфункции интегративных влияний лимбико-ретикулярного комплекса и нарушении процессов адаптации при сохраняющемся дисбалансе в серотонинергической системе.

11. Включение в комплекс лечения реконвалесцентов клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза препарата адамантилбромфениламин приводит к значительному улучшению субъективного состояния пациентов, снижению степени астении, улучшению субъективных характеристик сна, психоэмоционального статуса, физического и психического компонентов качества жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам в остром периоде клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза показано проведение комплексного обследования, включающего нейропсихологическое консультирование, исследование уровней серотонина в сыворотке крови, тромбоцитах и ликворе, а также цитокинов, нейронспецифической енолазы и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови и ликворе.

2. Для прогнозирования развития паралитической формы и двухволнового течения клещевого энцефалита пациентам в первые дни

заболевания рекомендовано определять уровень серотонина в тромбоцитах крови и ликворе методом иммуноферментного анализа.

3. В комплексную терапию реконвалесцентов клещевых нейроинфекций, имеющих клинические проявления соматогенной постинфекционной астении, рекомендуется включать антиастенический препарат адамантилбромфениламин.

4. Организация школы пациентов после клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза необходима для проведения комплексной индивидуальной программы реабилитации реконвалесцентов, перенесших клещевые нейроинфекции, повышения их приверженности к реабилитационным программам и мотивации на соблюдение здорового образа жизни.

Перспективы дальнейшей разработки темы. Работа имеет перспективы изучения изменений серотонинергической системы при хроническом течении клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз) и клещевых микст-инфекциях с разработкой методов коррекции нейромедиаторных нарушений.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Сумливая, О.Н. Оценка информативности изменения концентрации высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови и ликворе у больных в остром периоде клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая // Пермский медицинский журнал. – 2012. – Т.29. – №4. – С. 67-71.

2. Сумливая, О.Н. Оценка информативности определения нейронспецифической енолазы в сыворотке крови и ликворе у больных в остром периоде клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова // Здоровье семьи – 21 век. – 2012. – №3. – С. 19. <http://www.fh-21.perm.ru/download/2012-3-19.pdf>

3. Сумливая, О.Н. Влияние ладастена на качество жизни и степень астении у реконвалесцентов клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая // Здоровье семьи – 21 век. – 2013. – №2. – С. 187-199. <http://www.fh-21.perm.ru/download/2013-2-14.pdf>

4. Сумливая, О.Н. Состояние гуморального звена серотонинергической системы у больных клещевым энцефалитом / О.Н. Сумливая // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – Т.14. – №1 (73). – С. 56-58.

5. Сумливая, О.Н. Изменение уровня тромбоцитарного серотонина у больных клещевым энцефалитом / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева // Журнал инфектологии. – 2013. – Т.5. – №2. – С.63-66.

6. Сумливая, О.Н. Влияние ладастена на степень астении и качество жизни реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов / О.Н. Сумливая // Пермский медицинский журнал. – 2013. – Т.30. – №1. – С. 20-25.

7. Сумливая, О.Н. Эффективность лечения ладастеном пациентов с постинфекционной астенией после клещевых инфекций / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова // Лечение и профилактика. – 2013. – №4. – С. 23-28.

8. Сумливая, О.Н. Исследование уровня нейромедиатора серотонина для прогнозирования паралитических форм клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова, А.П. Неболсина, Л.С. Патракова, С.Г. Иванцова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №4. – С. 19-23.

9. Сумливая, О.Н. Клиническая эффективность производного адамантана в коррекции постэнцефалитической соматогенной астении / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова, Е.Л. Веселова, О.В. Шалаева, Е.В. Меркурьева // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. – №4. – С. 15-19.

10. Сумливая, О.Н. Роль нейромедиатора серотонина в патогенезе клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая, Ю.В. Каракулова // Фундаментальные исследования. – 2013. – №7-1. – С. 178-181.

11. Сумливая, О.Н. Диагностическое значение определения концентрации серотонина и высокочувствительного С-реактивного белка в крови у больных клещевым энцефалитом / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2014. – №2. – С.25-29. (входит в международную реферативную базу данных Scopus)

12. Сумливая, О.Н. Определение концентрации тромбоцитарного серотонина для прогнозирования двухволнового течения клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2014. – №4. – С. 31-35. (входит в международную реферативную базу данных Scopus)

13. Сумливая, О.Н. Участие серотонинергической системы в формировании церебрастенического синдрома при клещевом энцефалите и его коррекция / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова // Практическая медицина. – 2014. – №7 (83). – С. 68-71.

14. Селянина, Н.В. Серотонин периферической крови как маркер церебральных повреждений / Н.В. Селянина, О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова, М.А. Окишев // Пермский медицинский журнал. – 2014. – Т.31. – №1. – С. 38-43.

15. Сумливая, О.Н. Мониторинг нейромедиатора серотонина при иксодовых клещевых боррелиозах / О.Н. Сумливая, Ю.В. Каракулова, Н.Н. Воробьева // Неврологический журнал. – 2014. – Т.19. – №4. – С. 33-37.

16. Сумливая, О.Н. Постинфекционный синдром у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова // Журнал инфектологии. – 2014. – Т.6. – №4. – С. 27-32.

17. Сумливая, О.Н. Взаимосвязь изменений серотонина и цитокинов у больных клещевым энцефалитом / О.Н. Сумливая // Пермский медицинский журнал. – 2015. – Т.32. – №4. – С. 68-73.

18. Воробьева, Н.Н. Клинико-патогенетические особенности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая, М.А. Окишев, А.П. Неболсина // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т.33. – №4. – С. 6-11.

19. Сумливая, О.Н. Диагностическое значение определения нейромедиатора серотонина и нейронспецифической енолазы в остром периоде клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая // Пермский медицинский журнал. – 2016. – Т.33. – №1. – С. 42-47.

20. Сумливая, О.Н. Постинфекционная астения у реконвалесцентов после клещевого энцефалита и способы ее купирования / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова // Пермский медицинский журнал. – 2017. – Т. 34. – №5. – С. 41-48.

Публикации в других изданиях

21. Сумливая, О.Н. Концентрация высокочувствительного С-реактивного белка в ликворе у больных клещевым энцефалитом / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Л.А. Платова // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2012. – С. 367.

22. Сумливая, О.Н. Летальные исходы при клещевом энцефалите в Пермском крае / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, М.А. Окишев, Е.А. Солодникова // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2012. – С. 367.

23. Платова, Л.А. Интерлейкин-6 в ликворе и сыворотке крови больных клещевым энцефалитом / Л.А. Платова, Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая, Е.Л. Веселова // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2012. – С. 298-299.

24. Макарова, Е.А. Опыт применения амантадина сульфата в лечении больных клещевым энцефалитом / Е.А. Макарова, О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2012. – С. 232.

25. Сумливая, О.Н. Изменение уровня нейронспецифической енолазы в ликворе в остром периоде клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая, Ю.В. Каракулова, Н.Н. Воробьева, Л.А. Платова // Журнал инфектологии.

Материалы II конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. – Астана, 2012. – Т.4. – №3. – С. 94-95.

26. Платова, Л.А. Альфа-фактор некроза опухоли в сыворотке крови и ликворе в остром периоде клещевого энцефалита / Л.А. Платова, О.Н. Сумливая, Ю.В. Каракулова // Журнал инфектологии. Материалы II конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. – Астана, 2012. – Т.4. – №3. – С. 81.

27. Окишев, М.А. Факторы, способствующие развитию клещевого энцефалита / М.А. Окишев, О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева // Материалы IV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2012. – С. 284.

28. Сумливая, О.Н. Нейронспецифическая енолаза в сыворотке крови как диагностический маркер повреждения нервной системы в остром периоде клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая, Ю.В. Каракулова, Н.Н. Воробьева, Л.А. Платова // Материалы научной сессии ПГМА им. академика Е.А. Вагнера. – 2012. – С. 58-60.

29. Сумливая, О.Н. Вклад ученых Пермского края в изучение клиники клещевого энцефалита (к 75-летию открытия возбудителя) / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова // Материалы научной сессии ПГМА им. академика Е.А. Вагнера. – 2012. – С. 36-39.

30. Сумливая, О.Н. Опыт применения препарата ладастен у больных с постэнцефалитической соматогенной астенией / О.Н. Сумливая, Ю.В. Каракулова, Н.Н. Воробьева, Е.Л. Веселова // Сборник материалов XX юбилейного Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 2013. – С. 265.

31. Сумливая, О.Н. Применение ладастена у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов / О.Н. Сумливая, Ю.В. Каракулова, Н.Н. Воробьева, О.В. Шалаева // Сборник материалов XX юбилейного Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 2013. – С. 266.

32. Сумливая, О.Н. Концентрация серотонина в тромбоцитах крови у больных с лихорадочной и менингеальной формами клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова, Л.С. Патракова // Материалы V ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2013. – С. 386.

33. Сумливая, О.Н. Эффективность лечения производным адамантана пациентов с постинфекционной астенией после клещевых инфекций / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Л.М. Наумова, М.А. Окишев // Материалы V ежегодного всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2013. – С. 386.

34. Sumlivaya, O.N. Involvement of Peripheral Unit of Serotonin Energetic System in Brain Lesions of Different Types / O.N. Sumlivaya, U.V. Karakulova, N.V. Selyanina, N.N. Vorobyeva, M.A. Okishev // World Applied Sciences Journal. – 2013. – №26 (3). – P. 374-376.

35. Сумливая, О.Н. Состояние гуморального звена серотонинергической системы у больных клещевым энцефалитом / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова // Медицинская вирусология: материалы Российской научной конференции с международным участием «Актуальные проблемы клещевого энцефалита». – 2013. – Т. 27(1). – С. 45.

36. Сумливая, О.Н. Применение ладастена у реконвалесцентов после клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая, М.А. Окишев, Е.Л. Веселова, Л.С. Патракова // Сборник научных работ научной сессии ПГМА им. академика Е.А. Вагнера. – Пермь, 2013. – С. 99-102.

37. Сумливая, О.Н. Исследование концентрации серотонина и высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови у больных клещевым энцефалитом / О.Н. Сумливая, Ю.В. Каракулова, Н.Н. Воробьева // Вестник Новосибирского филиала Всероссийского Общества неврологов. – 2014. – С. 182.

38. Сумливая, О.Н. Состояние серотонинергической системы при остром клещевом энцефалите / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова, Г.Г. Катрецакая, М.А. Окишев // Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2014. – С. 301.

39. Сумливая, О.Н. Организация «Школы здоровья для пациентов, перенесших клещевые инфекции» / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Л.М. Наумова, Л.С. Патракова // Материалы VI Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. – М., 2014 – С. 302.

40. Сумливая, О.Н. Применение адамантилфениламина для лечения постэнцефалитической астении / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова, Л.М. Наумова // Журнал инфектологии. Материалы III Евро-Азиатского Общества по инфекционным болезням. – 2014. – Т.6. – №2. – С. 96.

41. Сумливая, О.Н. Изменение серотонинергической системы при клещевом энцефалите / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова, С.В. Артемчик // Журнал инфектологии. Материалы III Евро-Азиатского Общества по инфекционным болезням. – 2014. – Т.6. – №2. – С. 95-96.

42. Сумливая, О.Н. Концентрация тромбоцитарного серотонина у пациентов с различными формами острого клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая // Материалы научной сессии ПГМА им. академика Е.А. Вагнера. – 2014. – С. 145-147.

43. Сумливая, О.Н. Опыт работы школы здоровья для реконвалесцентов клещевых инфекций / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Л.М. Наумова // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: тезисы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Сочи, 2015. – С. 143-144.

44. Сумливая, О.Н. Постинфекционная астения у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Л.М. Наумова, Л.С. Патракова // Материалы VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2015. – С. 326.

45. Воробьева, Н.Н. Клинико-патогенетические закономерности и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Н.Н. Воробьева, О.Н. Сумливая // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания: тезисы III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Сочи, 2016. – С. 87-89.

46. Сумливая, О.Н. Изменение уровней серотонина и цитокинов у больных в остром периоде клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Л.М. Наумова, Л.С. Патракова // Материалы VIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням. – М., 2016. – С. 271.

47. Сумливая, О.Н. Показатели серотонина и высокочувствительного С-реактивного белка у больных клещевым энцефалитом / О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова, Л.С. Патракова // Материалы IX Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – М., 2017. – С. 270.

48. Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н., Каракулова Ю.В. Реабилитация реконвалесцентов клещевых инфекций в школе здоровья/ Неврологические чтения в Перми: сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции. – Уфа: Аэтерна, 2017. – с. 134-139.

Патенты на изобретение

49. Патент №2474819 РФ, МПК G01N. Способ прогнозирования развития очаговых форм клещевого энцефалита в остром периоде / О.Н. Сумливая, Ю.В. Каракулова, Н.Н. Воробьева – заявл. 19.04.2012; опубл. 10.02.2013.

50. Патент №2486514 РФ, МПК G01N. Способ прогнозирования развития двухволнового течения клещевого энцефалита / О.Н. Сумливая О.Н., Ю.В. Каракулова, Н.Н. Воробьева. – заявл. 13.06.2013; опубл. 27.06.2013.

51. Патент №2622016 РФ, МПК G01N. Способ прогнозирования тяжелого поражения центральной нервной системы при клещевом энцефалите / О.Н. Сумливая, Ю.В. Каракулова, Н.Н. Воробьева – заявл. 19.04.2016; опубл. 08.06.2017.

Рационализаторское предложение

Сумливая О.Н., Воробьева Н.Н. Образовательная программа для реконвалесцентов клещевых инфекций. Удостоверение на рационализаторское предложение №2690 от 24.03.2016 ГБОУ ВПО «ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Альфа-ФНО – альфа-фактор некроза опухоли
ВАШ-А – визуально-аналоговая шкала астении
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ИКБ – иксодовые клещевые боррелиозы
ИЛ – интерлейкин
ИФА – иммуноферментный анализ
КНИ – клещевые нейроинфекции
КЭ – клещевой энцефалит
МЭ – мигрирующая эритема
НСЕ – нейронспецифическая енолаза
СС – сывороточный серотонин
ТС – тромбоцитарный серотонин
ЦНС – центральная нервная система
ЭКГ – электрокардиограмма
HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии
hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок

Подписано в печать 27.02.2018. Формат 60×90/16.
Усл. печ. л. 2,0. Тираж 100 экз. Заказ № 91/2018.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии издательства «Книжный формат»
Адрес: 614000, г. Пермь, ул. Пушкина, 80.