

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. АКАДЕМИКА Е.А. ВАГНЕРА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

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

Диссертация на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научные консультанты:  
доктор медицинских наук,  
профессор Каракулова Ю.В.  
доктор медицинских наук,  
профессор Воробьева Н.Н.

Пермь - 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛЕЩЕВОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ И ИКСОДОВОМ КЛЕЩЕВОМ БОРРЕЛИОЗЕ (ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ)	18
1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевых инфекций	18
1.1.1. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и иксодовому клещевому боррелиозу в РФ и Пермском крае	18
1.1.2. Основные клинические проявления и исходы клещевого энцефалита	20
1.1.3. Основные клинические проявления и исходы иксодового клещевого боррелиоза	24
1.2. Патогенетические механизмы развития клещевых инфекций	31
1.2.1. Патогенетические механизмы воспаления при клещевом энцефалите	31
1.2.2. Патогенетические механизмы воспаления при иксодовом клещевом боррелиозе	34
1.3. Серотонинергическая нейромедиаторная система	35
1.3.1. Общие данные о серотонинергической системе головного мозга	36
1.3.2. Роль серотонинергической системы в соматической патологии	40
1.3.3. Значение серотонинергической системы в инфектологии	45
1.4. Реабилитация больных с постинфекционной астенией	49
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	56
2.1. Дизайн исследования	56
2.2. Объем наблюдений	57
2.3. Методы исследований	60
2.3.1. Клинико-неврологическое обследование	60

2.3.2. Психометрическое тестирование	60
2.3.3. Исследование качества жизни	64
2.3.4. Иммунологические методы исследования для диагностики клещевых инфекций	65
2.3.5. Иммунологические методы исследования нейрогуморальных факторов в биологических жидкостях	66
2.4. Методы лечения	71
2.5. Контрольная группа	73
2.6. Методы статистической обработки	73
<b>ГЛАВА III. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ</b>	<b>75</b>
3.1. Клинико-неврологическая характеристика больных клещевым энцефалитом	75
3.2. Психоэмоциональный статус больных клещевым энцефалитом в остром периоде в динамике инфекционного процесса	79
3.2.1. Психоэмоциональный статус у больных клещевым энцефалитом в сравнении с контрольной группой	79
3.2.2. Сравнительная характеристика психоэмоционального статуса у больных с паралитической и непаралитической формами клещевого энцефалита	84
3.3. Нейрогуморальные факторы у больных клещевым энцефалитом в остром периоде в динамике инфекционного процесса	95
3.3.1. Нейрогуморальные факторы при всех формах клещевого энцефалита по сравнению с контролем	95
3.3.2. Нейрогуморальные факторы при паралитической и непаралитической формах клещевого энцефалита	102
3.3.3. Корреляционный анализ	118

ГЛАВА IV. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ	123
4.1. Клинико-неврологическая характеристика больных с иксодовым клещевым боррелиозом	123
4.2. Психоэмоциональный статус у больных иксодовым клещевым боррелиозом в остром периоде в динамике инфекционного процесса	128
4.2.1. Психоэмоциональный статус у больных с иксодовым клещевым боррелиозом в сравнении с контрольной группой	128
4.2.2. Сравнительная характеристика психоэмоционального статуса у больных с эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза	133
4.3. Нейрогуморальные факторы у больных иксодовым клещевым боррелиозом в остром периоде в динамике инфекционного процесса	143
4.3.1. Нейрогуморальные факторы при всех формах иксодового клещевого боррелиоза по сравнению с контролем	143
4.3.2. Нейрогуморальные факторы при эритемной и безэритемной формах клещевого боррелиоза	150
4.3.3. Корреляционный анализ	158
ГЛАВА V. МОНИТОРИНГ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ	161
5.1. Психоэмоциональный статус у реконвалесцентов клещевого энцефалита через 1 и 3 месяца после выписки	161
5.1.1. Психоэмоциональный статус у реконвалесцентов клещевого энцефалита в сравнении с контрольной группой	161
5.1.2. Сравнительная характеристика психоэмоционального статуса у реконвалесцентов с паралитической и непаралитической формами клещевого энцефалита	166

5.2. Содержание серотонина тромбоцитов крови у реконвалесцентов клещевого энцефалита через 1 и 3 месяца после выписки	178
5.3. Психоэмоциональный статус реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза через 1 и 3 месяца после выписки	179
5.3.1. Психоэмоциональный статус у реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза в сравнении с контрольной группой	179
5.3.2. Сравнительная характеристика психоэмоционального статуса у реконвалесцентов с эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза	184
5.4. Содержание серотонина тромбоцитов крови у реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза через 1 и 3 месяца после выписки	196
<b>ГЛАВА VI. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ С ПОСТИНФЕКЦИОННОЙ АСТЕНИЕЙ</b>	<b>198</b>
6.1. Результаты лечения реконвалесцентов клещевого энцефалита с постинфекционной астенией препаратом адамантилбромфениламин	198
6.2. Результаты лечения реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза с постинфекционной астенией препаратом адамантилбромфениламин	211
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b>	<b>224</b>
<b>ВЫВОДЫ</b>	<b>240</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b>	<b>243</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b>	<b>244</b>

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

Альфа-ФНО – альфа-фактор некроза опухоли

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

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность проблемы.** История исследования клещевого энцефалита (КЭ) насчитывает более 80 лет, иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) - более 35 лет, но интерес к изучению этим инфекций сохраняется, вследствие их широкого распространения, часто тяжелого течения, возможности формирования резидуальных проявлений и хронических форм [10, 18, 31, 32, 47, 55, 59, 94, 98, 108, 113, 190, 207, 219, 226, 233, 254, 256, 260, 261, 267, 305]. Природные очаги клещевых нейроинфекций распространены в лесных ландшафтах умеренного климатического пояса [55, 96, 98, 179]. В связи с этим клещевой энцефалит и клещевой боррелиоз представляют для России, особенно регионов Урала, Сибири и Дальнего Востока одну из актуальнейших проблем инфекционной патологии [18, 32, 59, 60, 88, 94, 98, 108, 179, 193].

На территории Пермского края расположены активные природные очаги клещевых нейроинфекций. За последние 10 лет на Западном Урале показатели заболеваемости боррелиозом превышают среднероссийские в 3 раза, а клещевым энцефалитом в 5 раз. Высокий уровень заболеваемости, часто приводящей к инвалидизации, вероятность летальных исходов, обуславливают их высокую медико-социальную и экономическую значимость и делают необходимым дальнейшее изучение ряда патогенетических закономерностей, клинических особенностей и поиск новых методов лечения.

Серотонинергическая система мозга является одной из активно функционирующих нейротрансмиттерных систем, обеспечивающих множественные физиологические эффекты, принимает участие в патогенезе различных соматических и инфекционных заболеваний [9, 14, 25, 42, 58, 62, 76, 77, 78, 120, 154-160, 168, 169, 217, 232, 258, 277, 303]. Вопрос состояния серотонинергической системы в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции при КЭ и ИКБ является не изученным. Исследований, в которых одно-

временно исследовался ряд показателей иммунного воспаления, серотонина и психоэмоционального состояния у пациентов КЭ и ИКБ не проводилось. Диагностика и патогенетическая терапия клинических проявлений остаточных явлений в периоде реконвалесценции КЭ и боррелиоза остаются не решенными. При клещевых нейроинфекциях сложно предсказать исход заболевания, общероссийских рекомендаций по диагностике и лечению «синдрома усталости после перенесенной вирусной инфекции» (G93.3 в МКБ-10) в доступной литературе нет.

**Цель работы** – 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-ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-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-ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-10, нейрон-специфическая енолаза, высокочувствительный С-реактивный белок) при различных формах клещевых нейроинфекций.
6. Разработать корректирующую 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. Определено, что при клещевом энцефалите отмечается дефицитность серотонинергической системы в виде снижения уровней серотонина в тромбоцитах крови, сыворотке крови и ликворе в период разгара инфекции и в период 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 определено, что уровень тромбоцитарного серотонина у больных в остром периоде клещевого энцефалита может выступать прогностическим показателем формирования тяжелых паралитических форм инфекции и двух-

волнового 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 характеризуются увеличением концентрации НСЕ в ликворе 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 и более существенно выраженное при эритемной форме. 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.

На основании полученных результатов 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 пери-

оде 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 цитокином ИЛ-10, титром антител к вирусу КЭ и отрицательной связью с неспецифическими маркерами воспаления в крови и ликворе. В результате дисбаланса иммуонейромедиаторных 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 и способствует формированию выраженных астенических, психоэмоциональных клинических проявлений, что существенно ухудшает прогноз заболевания, качество жизни больных и обуславливает применение адамантилбромфениламина в период реконвалесценции заболеваний в качестве патогенетической терапии.

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

мощью анализа крови, отличающийся тем, что в тромбоцитах крови больного определяют уровень серотонина, при его значении более 200 нг/мл прогнозируют одноволновое течение заболевания, менее 200 нг/мл – прогнозируют двухволновое течение (патент на изобретение №2486514 от 27.06.2013). Определен способ прогнозирования развития тяжелого поражения головного мозга при клещевом энцефалите с помощью анализа ликвора, отличающийся тем, что в ликворе больного определяют уровень серотонина, при его значении более 20 нг/мл прогнозируют среднетяжелое поражение ЦНС с развитием непаралитической формы, менее 20 нг/мл – прогнозируют 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 нейроспецифической 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 в раннем периоде реконвалесценции пациентам клещевым энцефалитом и 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 проведению комплексной индивидуальной программы реабилитации, повышению приверженности пациентов к реабилитационным программам и мотивации на соблюдение здорового образа жизни.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Острый период клещевых нейроинфекций характеризуется наличием астенического синдрома, изменениями сна, психоэмоциональными нару-

шениями, 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 ИЛ-10 и высокочувствительного С-реактивного белка, выявляется достоверный 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 в отличие от непаралитической свидетельствует о сохранении патологического процесса в головном мозге.

У больных иксодовым клещевым боррелиозом при эритемной и безэритемной формах в период 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 диссертанта в исследование.** 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 «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» и на кафедрах инфекционных болезней и неврологии имени В.П. Первушина ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет 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.

**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 опубликовано 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 тяжело-

го 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 Galaxu» 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). Методика лечения больных с астеническим синдромом внедрена в работу ГБУЗ ПК «Городская больница г. Соликамска». На базе ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» организована школа здоровья для реконвалесцентов клещевых нейроинфекций. 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.

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, а также в лекционном курсе и практических занятиях с курсантами факультета усовершенствования врачей

кафедры инфекционных болезней Пермского государственного медицинского университета, на кафедре нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет».

**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.

# **ГЛАВА I. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КЛЕЩЕВОМ ЭНЦЕФАЛИТЕ И ИКСОДОВОМ КЛЕЩЕВОМ БОРРЕЛИОЗЕ (ОБЗОР ДАННЫХ ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевых инфекций**

Инфекции, возбудители которых передаются человеку иксодовыми клещами *Ixodes persulcatus* и *Ixodes ricinus*, составляют большую группу заболеваний, разнообразных по этиологии и клиническим проявлениям [41, 47, 179, 213, 254, 314]. Среди них наиболее актуальными для здравоохранения России, в том числе и Пермского края, являются клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ), что обусловлено их широким распространением, социально-экономической значимостью из-за высокой заболеваемости и нерешенности ряда вопросов диагностики, лечения и профилактики [10, 18, 55, 81, 86, 96, 98, 109, 113, 114, 134, 182, 193, 200, 216].

Отечественные и зарубежные исследователи также подчеркивают, что КЭ и ИКБ представляют серьезную проблему общественного здравоохранения в крупных районах Центральной и Восточной Европы, Америки и России [219, 226, 233, 242, 256, 260, 261, 288, 295, 299, 305, 313, 322, 325].

### **1.1.1. Эпидемиологическая ситуация по клещевому энцефалиту и иксодовому клещевому боррелиозу в РФ и Пермском крае**

За последние 15 лет в структуре природно-очаговых инфекций, зарегистрированных на территории Пермского края, преобладают клещевые инфекции, так в 2015 году доля ИКБ – 49,8% и КЭ – 14,4% [98, 133]. Показатели заболеваемости в Пермском крае КЭ в 1,9-5,7 раз, а ИКБ в 2,2-4,8 раза превышают показатели РФ (рис.1, 2).

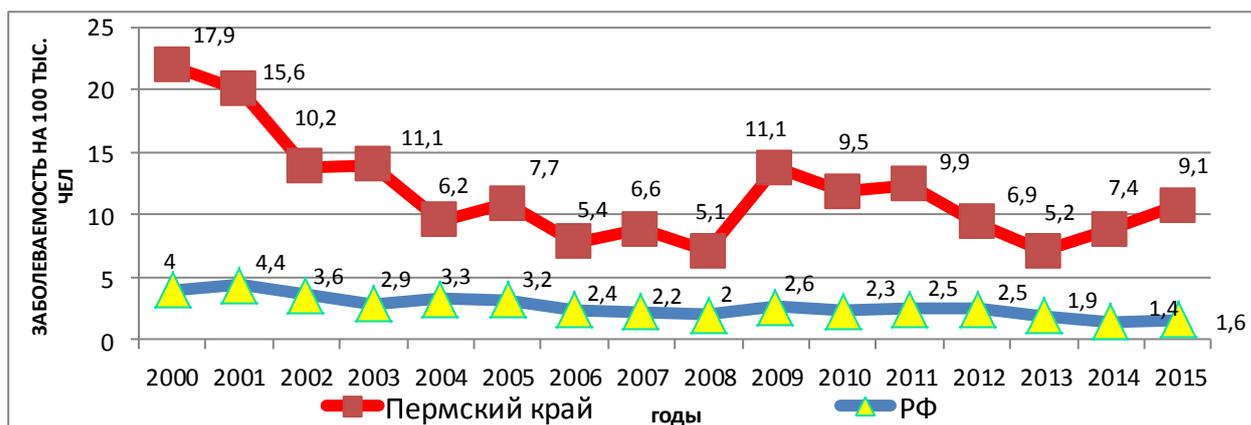


Рис. 1. Динамика заболеваемости КЭ в Пермском крае и РФ за 2000-2015 гг. (на 100 тыс. населения)



Рис. 2. Динамика заболеваемости ИКБ в Пермском крае и РФ за 2000-2015 гг. (на 100 тыс. населения)

Географические особенности Пермского края и высокая численность клещей способствуют распространению КЭ и ИКБ. По данным Роспотребнадзора по Пермскому краю [133], только в 2015 году было зарегистрировано 21411 случаев присасывания клещей. Чаще заражение происходит при посещении дачных участков (40,6%), а также при отдыхе в лесу, сборе грибов и ягод (56,8%).

В 2015 году в Пермском крае показатель инфицированности клещей боррелиями составил – 38,7%, вирусом КЭ – 4,7% [133]. Группами риска по

социально-профессиональному составу среди заболевших являются пенсионеры (29,5%), не работающие лица (15,4%), служащие и рабочие промышленных предприятий (21,5%).

Высокие показатели заболеваемости клещевыми инфекциями объясняются рядом причин: недостаточным объемом противоклещевых мероприятий, недостаточностью вакцинопрофилактики при КЭ и отсутствие ее при боррелиозе, несвоевременным обращением за медицинской помощью при обнаружении присасывания клеща, что приводит к отсутствию своевременных профилактических мер [98, 163, 164].

Таким образом, территория Пермского края является высокоэндемичной по КЭ и ИКБ, наибольшая заболеваемость регистрируется среди лиц трудоспособного возраста, активно посещающих лесные массивы.

### **1.1.2. Основные клинические проявления и исходы клещевого энцефалита**

Клинические проявления КЭ многообразны [59, 60, 260]. В ответ на внедрение вируса в организм человека развиваются как легкие лихорадочные формы, так и тяжелые с поражением оболочек и вещества мозга. Общепринятой классификации заболевания нет [206].

Клиническая классификация КЭ, включающая форму, тяжесть и характер течения заболевания, была опубликована в приложении №1 приказа Министерства здравоохранения СССР №141 от 09.04.1990 г. «О дальнейшем совершенствовании мероприятий по профилактике клещевого энцефалита». В ней выделяют лихорадочную, менингеальную, менингоэнцефалитическую, полиомиелитическую, полирадикулоневритическую формы инфекции [207]. Течение КЭ может быть стёртым, лёгким, средней тяжести, тяжёлым, острым, хроническим, двухволновым.

Известна также классификация КЭ, предложенная А.П. Иерусалимским (2001), где выделено 7 клинических форм: лихорадочная, менингеальная, менингоэнцефалитическая, полиоэнцефалитическая, полиоэнцефаломиелитиче-

ская, полиомиелитическая и двухволновое течение с указанием формы второй волны [59, 60]. Шаповал А.Н. (1980) включил в классификацию инаппарантную форму КЭ с отсутствием клинических проявлений, но с наличием в крови антигена вируса или специфических антител [59, 207].

Все клинические манифестные формы принято разделять на непаралитические (неочаговые) и паралитические (очаговые). К непаралитическим относят лихорадочную и менингеальную форму, к паралитическим – менингоэнцефалитическую, полиоэнцефалитическую, полиоэнцефалимиелитическую, полиомиелитическую.

Заболевание начинается остро. Лихорадочную форму КЭ регистрируют в половине всех случаев [31, 59, 113, 207]. Температура тела повышается до 38-40°C длительностью до 5-6 дней [177]. Больных беспокоят боль в глазных яблоках, озноб, потливость, головокружение, головная боль, слабость. Отмечают гиперемиию лица и шеи, инъекцию сосудов склер и конъюнктив.

Менингеальная форма встречается у 50-60% пациентов и характеризуется выраженным общемозговым синдромом [207]. Температура тела повышается до высоких значений. Характерны головная боль различной интенсивности, тошнота и рвота. Выражены мышечная слабость, боли в глазных яблоках, светобоязнь, тремор рук. При осмотре обнаруживают гиперемиию лица, шеи и верхней части туловища, инъекцию сосудов склер и конъюнктив, менингеальные симптомы.

Плеоцитоз, чаще лимфоцитарный, составляет от нескольких десятков до нескольких сотен клеток в 1 мкл спинномозговой жидкости [94, 95].

Менингоэнцефалитическая форма встречается в 5-15% случаев, отличается тяжёлым течением [160, 161]. Для острого периода болезни характерны высокая температура, выраженная интоксикация, общемозговые и менингеальные симптомы, признаки очагового поражения головного мозга, нарушение сознания вплоть до развития комы [114]. У больных наблюдаются двигательное возбуждение, судорожный синдром, фебрилярные подергивания. Характерно появление подкорковых гиперкинезов, гемипарезов, пора-

жение черепных нервов VII, IX, X, XI и XII пар. В ликворе обнаруживают лимфоцитарный плеоцитоз, повышение концентрации белка.

Полиомиелитическая форма наблюдается у 1-2% больных. На фоне общемозговых симптомов и лихорадки развиваются вялые парезы верхних конечностей и шейно-плечевой мускулатуры и, к концу второй недели - атрофии поражённых мышц. Течение болезни тяжёлое, лишь у половины больных восстанавливаются утраченные функции.

Полирадикулоневритическую форму диагностируют у 1-3% больных. В клинической картине преобладают невралгии, корешковые симптомы, болезненность мышц и нервов, периферические параличи или парезы. Ряд авторов не признает наличия полирадикулоневритической формы при КЭ, считая, что данные проявления характерны для боррелиоза [59].

Двухволновая лихорадка встречается при всех формах, но чаще при менингеальной. Хроническое прогрессирующее течение наблюдается у 1-3% больных, преимущественно после менингоэнцефалитической формы [128].

У пациентов пожилого возраста редко отмечается двухволновая лихорадка, боль в глазных яблоках и менингеальные симптомы, но часто - развитие микст-инфекции и высокая летальность [194].

КЭ имеет несколько исходов: выздоровление, остаточные явления, последствия, переход в хроническое течение и смерть больного. Исход инфекции зависит от ряда факторов: тяжести течения, состояния макроорганизма, свойств возбудителя [260]. После лечения более чем у половины пациентов формируется астеновегетативный синдром. После паралитических форм КЭ выздоровление с полным восстановлением трудоспособности наблюдается лишь у 4% переболевших; легкие остаточные явления с незначительным снижением качества жизни, наличием жалоб, без выраженных парезов - у 30%; стойкий органический синдром с инвалидизацией - у 66%. После непаралитических форм КЭ обычно наступает полное выздоровление, в единичных случаях возможен переход в прогрессирующее течение [59, 170].

Прогнозирование дальнейшей судьбы пациентов, перенесших инфекцион-

ное заболевание, представляется важным для врачей. Оно помогает оценить влияние инфекции на жизнедеятельность организма, продолжительность и обратимость изменений различных функций, степень нарушения трудоспособности [59, 60, 260].

Козлов В.Г. и соавт. (2009) подчеркивают, что значимость проблемы КЭ для здравоохранения определяется не только тяжестью течения острой формы, но и резидуальными явлениями, приводящими к психоэмоциональным и интеллектуально-мнестическим изменениям, нарушению социальной адаптации пациентов, повышению длительности и стоимости лечения, увеличению сроков временной нетрудоспособности, а иногда стойкой ее утрате [88]. Расчетное экономическое бремя КЭ в России по данным Колясникова Н.М. и соавт. (2013), обусловленное заболеваемостью за один календарный год (среднегодовая численность больных - 3123 человека), составляет 1,26 млрд. руб. При этом КЭ приводит к потере 4177 лет трудоспособной жизни [90].

Ряд авторов акцентирует внимание на том, что последствия КЭ могут быть в виде психовегетативных нарушений с психоэмоциональными, когнитивными и поведенческими изменениями, которые ведут к снижению качества жизни и социальной адаптации реконвалесцентов [18, 60, 91, 128, 253, 259].

По данным А.П. Иерусалимского (2001), у 59,3% переболевших бывает состояние «постинфекционной (постэнцефалитической) церебрастении» различной степени, причем в течение первого года после заболевания оно купируется у трети из них, в течение двух лет - у половины, а у остальных держится более длительный период [59, 60]. Астенические расстройства характеризуются развитием быстрой утомляемости, общей слабости, раздражительности, а также снижением памяти, головными болями, изменениями сна, вегетативными нарушениями.

Удинцева И.Н и соавт. (2009) обследовали группу лиц с резидуальными явлениями КЭ (через 6 месяцев после присасывания клеща) [189, 190, 191]. Ведущими жалобами у них были утомляемость, снижение работоспособности и физической выносливости, общая вялость. Большинство пациентов от-

мечали раздражительность (94,2%), рассеянность внимания (97,3%), что приводило к конфликтам на работе и проблемам в семье. У 98,8% больных наблюдались жалобы на головные боли, плохо купирующиеся анальгетиками. Половина (51,7%) пациентов отмечала бессонницу. Определялись бледность кожи у 94,1% лиц, повышенная потливость – у 89,9%, гипергидроз конечностей – у 80,5%.

Надеждина М.В. и соавт. (2009) показали, что наличие нейропсихологических изменений у пациентов, снижение памяти и концентрации внимания отражается на качестве жизни [128]. Коньковой-Рейдман А.Б. (2014) установлено, что у 60 % больных КЭ, ИКБ и микст-инфекцией в резидуальном периоде верифицирован астено-депрессивный синдром, у 26 % тяжелая степень депрессии [94, 95].

Kaiser R. (2012) подчеркивает, что в европейских странах КЭ остается одной из важных инфекций ЦНС, при которой отмечается неблагоприятный прогноз у 40-50% пациентов в течение последующих нескольких месяцев и лет [260, 261].

### **1.1.3. Основные клинические проявления и исходы иксодового клещевого боррелиоза**

Для ИКБ характерна политопность поражения органов и систем, что существенно затрудняет клиническую диагностику инфекции [108, 231, 305, 306, 307, 309]. Общепринятой классификации ИКБ нет. Зарубежные и отечественные клиницисты пользуются классификацией клинических форм, предложенной Asbrink E., Novmark A., где выделены ранний, поздний периоды инфекции и три стадии: локализованная, диссеминированная и хроническая [18, 108, 267]. Воробьевой Н. Н. предложена классификация [183, 184], где выделяют ранний (до 6 мес.), поздний (свыше 6 мес.) и резидуальный (остаточные явления перенесенного боррелиоза) периоды заболевания. Локализованная стадия характеризуется поражением кожи в месте присасывания клеща – мигрирующей эритемой (МЭ). При диссеминированной стадии проис-

ходит генерализация инфекции, что соответствует развитию безэритемной или эритемной формы с клиническими проявлениями со стороны внутренних органов и общеинфекционным синдромом. Персистирующая стадия возникает при длительном присутствии боррелий в организме, имеет хроническое течение с органной патологией. В течении ИКБ выделяют манифестную форму, где указывается доминирующая органная патология (поражения кожи, нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, печени) и латентную, которая диагностируется лишь на основании специфических иммунологических или молекулярно-биологических показателей.

В клинико-патогенетической классификации Лобзина Ю.В. и соавт. (2010) отражены клинические формы (эритемная и безэритемная) и стадийность инфекции [108]. Тетерин В.Ю. и соавт. (2012) предлагают дополнительно выделять серонегативный и серопозитивный варианты боррелиоза [184].

Случаи заболеваний регистрируются среди всех возрастных групп, но чаще болеет трудоспособное население [43]. Инкубационный период составляет в среднем 14 дней, варьируя от 2 до 35 дней [108]. В начальном периоде заболевания у 60-80% больных в месте присасывания клеща развивается МЭ, которая является главным клиническим маркером болезни [18, 98]. МЭ, начинаясь с небольшого участка гиперемии, быстро распространяется от центра к периферии, диаметр ее достигает в среднем 10-15 см, в редких случаях увеличивается до 50 см и более. Локализуется МЭ на любом участке кожи, чаще в подмышечных и паховых областях, на нижних конечностях, животе. Может сопровождаться болезненностью, зудом [18, 98, 108, 296]. У одной трети больных наблюдается регионарный лимфаденит. На фоне антибиотикотерапии эритема бледнеет в течение 3-4 дней.

Обычно спустя несколько дней или одновременно с МЭ возникает общеинфекционный синдром, который проявляется у 80% больных лихорадочной реакцией. Температура может быть субфебрильной, реже повышается до 39<sup>0</sup>С, держится короткое время (3-7 дней). Наряду с температурной реакцией

появляются утомляемость, слабость, головная боль, тошнота, рвота, мышечные боли, артралгии, радикулоалгии [18, 60, 81, 98]. При адекватном этиотропном лечении симптомы интоксикации быстро регрессируют [18, 98].

Вторая стадия возникает чаще спустя три, четыре недели. Ее развитие обусловлено гематогенным распространением инфекции и поражением ряда систем и органов. Для России характерно более раннее развитие диссеминации, чем для стран Америки и Европы [18, 296].

У 20-45% больных ИКБ протекает без развития МЭ [98]. В этом случае клинические симптомы полисистемны и включают в себя проявления диссеминации инфекции в виде поражения сердечно-сосудистой, нервной системы и опорно-двигательного аппарата. Возможны появление вторичных эритем вне места присасывания клеща, развитие головных болей, слабости, болей в мышцах шеи, конъюнктивита, анорексии, тошнота, трахеобронхит, лабильности пульса и давления. При этом отсутствие патогномичного признака ИКБ – эритемы приводит к ошибочной диагностике, больным не проводится специфическая антибактериальная терапия, что способствует персистенции возбудителя в организме и развитию хронического течения [18, 98].

К довольно типичным проявлениям ИКБ относится доброкачественная лимфоцитоза кожи в области мочки уха, соска молочной железы. Пораженные участки кожи отечные, болезненные при пальпации, ярко малиновые [98, 296].

Неврологические расстройства наиболее характерны для II стадии болезни и наблюдаются у 10 - 15% больных ИКБ, иногда достигая 40% [18]. Они включают менингиты, невриты черепно-мозговых нервов (преимущественно лицевого нерва), менингоградикулоневриты (синдром Баннварта) и радикулоневриты [13, 18, 98]. Развитие двустороннего неврита лицевых нервов у большинства больных ИКБ расценивается, как патогномичный признак и вместе с эпидемиологическим анамнезом позволяет поставить правильный диагноз. Данный синдром имеет благоприятный исход и быстро регрессирует под влиянием антибактериальной терапии [18].

В России поражение нервной системы при ИКБ описано многими исследователями [18, 98, 121]. Неврологические нарушения выявлялись в остром периоде заболевания одновременно с развитием МЭ и в более поздней стадии. Нейроборрелиоз характеризуется полиморфизмом поражения нервной системы, чаще сопровождается безэритемную форму и ее сочетание с клещевым энцефалитом [13, 122, 123, 124].

У лиц с ИКБ, проживающих в регионе Западного и Среднего Урала, спектр клинических проявлений поражения нервной системы был представлен теми же синдромами, что и на других территориях России. Доминирующими являлись нарушения со стороны периферической нервной системы - у 83,0% больных, довольно редко встречался менингит - у 2,6% [108].

Многочисленные наблюдения зарубежных и отечественных клиницистов свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс сердечно-сосудистой системы в виде миокардитов, кардиомиопатий, нарушений ритма сердца [18, 108, 291, 293].

Патология печени в ранний период болезни у трети больных характеризуется развитием безжелтушного гепатита, который отличается доброкачественным течением [18].

Появление миалгий и артралгий в острый период указывает на раннее вовлечение костно-суставной системы. Миалгии являются частым симптомом, сопровождающим проявления раннего и позднего периодов заболевания [108, 305].

Третья стадия формируется приблизительно у 10% больных через 6 месяцев – 2 года после острого периода. Она связана с персистенцией возбудителя в организме. Наблюдаются прогрессирующие артралгии, сменяющиеся хроническим олиго- или полиартритом; хронический атрофический акродерматит [323, 298], спастические парезы, атаксия, деменция, хронический энцефаломиелит [18, 108, 193].

В Кировской области процент хронизации ИКБ составляет 16-28%, группой риска являются лица в возрасте 45-59 лет. Чаще всего у пациентов

регистрируется поражение нервной системы, на втором месте стоит поражение суставов, на третьем - сердца [193].

Патогенетические механизмы хронического течения боррелиозов связаны с воспалительным процессом и иммуноопосредованными реакциями организма, характеризуются наличием клеточного иммунодефицита, несостоятельностью фагоцитоза, подавлением синтеза интерлейкина-4 и интенсивной продукцией интерлейкина-8 [125, 304]. Наблюдаются прогрессирующие артралгии, сменяющиеся хроническим олиго - или полиартритом; хронический атрофический акродерматит [323, 298], хронический энцефаломиелит, спастические парезы, атаксия, деменция [18, 108].

Не у каждого заболевшего ИКБ наблюдаются все стадии заболевания. У одних болезнь проявляется только поражением кожи, у других имеются сердечно-сосудистые и неврологические расстройства [18, 291]. Наряду с клинически манифестными формами ИКБ выделяют бессимптомные формы с серопозитивным иммунным ответом, которые выявляются при массовом серологическом обследовании жителей эндемичных районов [184].

Ряд исследователей отмечает, что у 15-53% реконвалесцентов ИКБ в первые два-три месяца формируется постлаймский синдром [18, 238, 259, 301]. Он не ассоциируется с лабораторными признаками боррелиозной инфекции и может сохраняться в течение нескольких лет. В работе Воробьевой Н.Н. (1998) представлены данные о том, что прекращение инфекционного процесса у части больных (до 37%) не означает полного клинического выздоровления, вследствие наличия остаточных симптомов – так называемого «резидуального боррелиоза» [32, 242]. Одной из частых жалоб у реконвалесцентов боррелиозов является слабость, которая по данным Добкиной М.Н. (2003) встречается в течение первого года после лечения у 30% пациентов [46]. Многих реконвалесцентов беспокоят раздражительность, апатия, колебания настроения, плохой сон, снижение трудоспособности, памяти [238, 301]. Нередко имеет место патология со стороны нервной системы в виде по-

ражения вегетативной нервной системы (35%), рассеянной неврологической симптоматики по типу рефлекторных парезов (26%) [46].

Подобные состояния часто наблюдаются после перенесенной инфекционной патологии и рассматриваются как проявление развития соматогенной постинфекционной астении, которая обуславливает формирование различной степени дезадаптаций пациентов после ИКБ, снижает качество их жизни и затрудняет процессы реабилитации.

Właut-Jurkowska J. (2016) подчеркивает, что дифференциальный диагноз постлаймского синдрома должен включать неврологические, ревматические и психические заболевания. Неспецифические симптомы, о которых сообщают пациенты с постлаймским синдромом, могут вызывать подозрение на другую патологию, привести к ошибочному диагнозу и неправильной терапии [226, 301].

Постлаймский синдром проявляется усталостью, скелетно-мышечными болями, а также когнитивными жалобами, которые сохраняются после завершения терапии антибиотиками в течение 6 месяцев или дольше [219, 245, 280]. Факторами риска его развития Aucott J.N. (2015) называет несвоевременность диагностики боррелиоза, тяжелое течение инфекции, а также наличие неврологических симптомов [219, 220].

Moniuszko A., Czupryna P. (2009) полагают, что постлаймский синдром является новой клинической, диагностической и терапевтической проблемой. Его симптомы могут присутствовать на протяжении нескольких месяцев или даже лет. К ним относятся: усталость, костно-мышечные боли, дисмнезия, трудности с концентрацией внимания. Предполагают, что основными факторами развития постлаймского синдрома являются медленная регрессия инфекции, превращение ее в хронический процесс, постоянное разрушение тканей, индукция иммунного ответа против *B. Burgdorferi* [280].

Некоторые исследователи считают, что при ИКБ развивается церебрас-тенический синдром, который можно расценивать как начало формирующейся психоорганической патологии [124, 128, 284, 301]. Степень выраженности

этих симптомов зависит от возраста, соматоневрологического фона пациентов и оказывает влияние на длительность восстановительного периода. Надеждина Н.В. и соавт. (2011) отмечают, что до 54% реконвалесцентов ИКБ беспокоит снижение концентрации внимания и памяти [128].

Weitzner E. et al. (2016) изучали особенности клинических проявлений постлаймского синдрома у мужчин и женщин, страдающих данной патологией более 10 лет, но им не удалось выявить достоверных гендерных отличий [319].

Синдром хронической утомляемости - наиболее частое проявление заболевания в восстановительном периоде Лайм-боррелиоза. Наблюдаемые изменения электролитного и микроэлементного состава крови в процессе заболевания свидетельствуют об их участии в патогенетическом процессе [35].

Также необходимо отметить длительный курс этиотропного лечения у пациентов боррелиозом в стационаре (доксциклин по 0,2 в сутки в течение 10-14 дней), который приводит к подавлению кишечной флоры как участника кишечно-мозговой оси, оказывающей влияние не только на функции желудочно-кишечного тракта, но и на ЦНС [135]. Исследование избыточного бактериального роста в тонком кишечнике у пациентов с эритемной формой боррелиоза после курса приема доксициклина позволило диагностировать у 42% синдром раздраженного кишечника [137].

Таким образом, острый период ИКБ протекает в эритемной и безэритемной формах, клинические проявления которых подробно описаны в многочисленных исследованиях отечественных и зарубежных ученых, причем большинство из них отмечают нередкое развитие резидуальных явлений боррелиоза значительно снижающих качество жизни пациентов.

## **1.2. Патогенетические механизмы развития клещевых инфекций**

### **1.2.1. Патогенетические механизмы воспаления при клещевом энцефалите**

КЭ - заболевание, характеризующееся вовлечением в патологический процесс нервной и иммунной систем организма [181, 287, 311]. Черницыной Л.О. (2009) показана определенная подверженность заболеванию в зависимости от пола, возраста, групп крови и антигенов HLA [201].

Течение инфекции состоит из двух фаз – висцеральной и невральной [145]. После внедрения вирус размножается в клетках кожи и на месте присасывания клеща развиваются дегенеративно-воспалительные изменения. При алиментарном пути заражения фиксация вируса происходит в эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта. Первая волна вирусемии обусловлена проникновением вируса в кровь из мест первичной локализации [200]. В конце инкубации возникает вторая волна вирусемии, совпадающая с началом размножения вируса во внутренних органах. Заключительная фаза - внедрение и репликация вируса в клетках ЦНС и периферической нервной системы.

Вирусом КЭ в ЦНС поражается преимущественно серое вещество и развивается полиоэнцефалит [145, 182]. Прогрессирующие формы КЭ связывают с длительным сохранением вируса в активной форме в клетках ЦНС. В развитии персистирующей инфекции значительную роль отводят мутантным формам вируса.

Печенкина Н.В. и соавт. (2014) показали, что при КЭ наблюдается дисрегуляция в иммунной системе, сопровождающаяся выраженным изменением Т-звена иммунитета [139].

Черницына Л.О. (2008) отмечает, что патогенез развития двухволнового течения КЭ изучен недостаточно, считается, что он чаще вызывается штаммами с низкой вирулентностью и большей висцеротропностью [201].

Бедарева Т.Ю. и соавт.(2008) наблюдали повышение содержания ИЛ-6, ИФН- $\alpha$  и  $\alpha$ -дефенсинов при паралитических формах инфекции, что позволи-

ло рассматривать дефенсины в качестве острофазных показателей воспаления при КЭ [16, 24].

В литературе также есть указания на наличие нарушений церебральной гемодинамики в остром периоде КЭ; гипометаболизма глюкозы у 7 из 10 больных КЭ, отражающего дисфункцию; снижение уровня селена и активности антиоксидантной системы у пациентов с паралитической формой [34, 87, 240].

Система цитокинов представляет собой универсальную, полиморфную регуляторную сеть медиаторов, предназначенных для контроля пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функциональной активности клеточных элементов в иммунной и других системах [118, 173б 181]. На уровне организма цитокины осуществляют связь между иммунной, нервной, эндокринной, кроветворной и другими системами и служат для их вовлечения в организацию и регуляцию единой защитной реакции. Цитокины являются той организующей системой, которая формирует и регулирует весь комплекс защитных реакций организма при внедрении патогенов. Изучению изменений цитокинов при КЭ посвящено большое количество работ.

Palus M., Formanová P. (2015) установили значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-12 в сыворотке крови больных КЭ при снижении нейромедиаторов дофамина и норадреналина. Также они наблюдали повышенные уровни фактора роста гепатоцитов и фактора роста эндотелия сосудов и сделали предположение о том, что эти белки могут быть новыми важными воспалительными биомаркерами КЭ [229, 286].

Grygorczuk S. et al. (2015) показали, что при менингеальной форме КЭ повышаются уровни ИЛ-10, ИФН- $\beta$  и ИФН- $\lambda$  в отличие от менингоэнцефалитической формы и высказали предположение о защитной роли данных показателей при КЭ, способствующих развитию благоприятных форм инфекции [251].

В литературе значительное внимание уделяется изучению цитокинов у больных в острый период КЭ и констатируется наличие дисбаланса провоспалительных цитокинов (ИФН- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-6), приводящего к развитию иммунологических реакций и тяжелого течения инфекций [4, 100, 187].

Большое количество работ посвящено изучению нарушений проницаемости гематоэнцефалического барьера при КЭ: определение повышения уровней матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора металлопротеиназы в сыворотке крови больных КЭ; выявление повышения уровней нейронспецифической енолазы и белка S100 в крови и ликворе [33, 49, 50, 51, 79, 119, 246, 270; 289, 311].

В работе Венгерова Ю.Я. и соавт. (2011) изучена в динамике концентрация D-димера фибрина как показателя активности фибринолиза в ликворе и крови у больных с вирусными менингитами, в том числе и при КЭ, установлена роль фибринолиза в рассасывании воспалительного экссудата в субарахноидальном пространстве [29].

Доказано, что у пациентов в резидуальном периоде КЭ формируется стойкий иммунный ответ. Сохранение высоких титров антител класса IgM рассматривается как прогностически неблагоприятный признак, указывающий на персистенцию вируса КЭ и вероятность развития хронического прогрессирующего течения [56, 59, 182].

Таким образом, по КЭ на сегодняшний день проведено большое количество исследований, детально изучены этиология и эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика и профилактика инфекции. Но роль серотонинергической системы при КЭ до настоящего времени не исследована. Можно лишь полагать, что она включается в инфекционный процесс, оказывают влияние на течение и исход болезни. Дальнейшие изыскания должны восполнить этот пробел и прояснить роль серотонинергической системы в патогенезе КЭ.

## **1.2.2. Патогенетические механизмы воспаления при иксодовом клещевом боррелиозе**

ИКБ относится к спирохетозам, для которых характерно системное поражение органов, длительная персистенция в организме, развитие хронических форм [32, 127, 170, 264]. В месте внедрения возбудителя развивается неспецифическое кожное воспаление, в виде МЭ у 60-80% больных [32]. Далее боррелии распространяются по кровеносным и лимфатическим сосудам [241]. В ранний период заболевания при спирохетемии, возбудитель через ГЭБ может проникнуть в ЦНС и другие органы и ткани [164, 264], наблюдается генерализация инфекции, проявляющаяся развитием симптомов диссеминированной стадии. Боррелии поражают ретикулоэндотелиальные и мезенхимальные ткани, в результате чего развиваются васкулиты [32]. Для возникновения клинических проявлений любой стадии заболевания требуется обязательное присутствие живого возбудителя. Подтверждением этого является возможность получения культуры боррелий в различные периоды инфекции [32, 223].

Важная роль в патогенезе ИКБ отводится провоспалительному медиатору иммунной системы - ИЛ-1, который, участвуя в формировании острофазового ответа, дает локальный и системный эффект [164]. Доказано повреждающее влияние на суставной хрящ цитокинов ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-12 при боррелиозе [19, 32]. Боррелии стимулируют продукцию ИЛ-6, что показано в ряде работ в виде возрастания его уровня в ликворе больных нейроборрелиозом [170].

Известно, что СРБ является острофазным белком, отражающим наличие воспаления [28, 244, 312, 316, 293], иммуномодулятором, активирующим моноцитарно-макрофагальную систему [217, 252, 265, 281]. Значительный уровень СРБ у больных ИКБ отражает выраженность иммунного ответа организма и способствует элиминации боррелий из кровотока и тканей [28, 217, 252].

Strle K. et al. (2014), Kera L. et al. (2015) обнаружили повышение ИЛ-23 и низкие концентрации серотонина у пациентов с постлаймовским синдромом при наличии у них выраженных депрессивных и когнитивных нарушений и указали на важность исследования данных показателей для объективной оценки клинического состояния у больных [263, 310].

Bransfield R.C. et al. (2008), Omura Y. et al. (2011) доказали, что *Borrelia burgdorferi* способствует развитию расстройств аутистического спектра, провоцируя иммунные реакции, приводящие к воспалению, снижению серотонина, оксидативному стрессу, митохондриальной дисфункции, что ухудшает развитие нервных структур и нейронных сетей [230, 285].

Cerar T. et al. (2013) было обнаружено, что пациенты с нейроборрелиозом имели более высокие концентрации CXCL13 и более низкие концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови в отличие от пациентов с подозрением на боррелиоз. Концентрации ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и CXCL13 в ликворе были также выше у пациентов с нейроборрелиозом, чем только с подозрением на инфекцию [19, 21, 169, 234, 279].

Несмотря на обилие информации, в иммунопатогенезе ИКБ много неясного. Преобладают исследования на экспериментальных моделях животных, и ощущается недостаток исследований в клинике [169, 223]. Значение серотонинергической системы организма при ИКБ до настоящего времени полностью не выяснено, можно лишь предполагать, что она включается в течение инфекционного процесса уже в начальный период болезни, оказывает влияние на течение и исход болезни. Дальнейшие изыскания должны восполнить этот пробел и прояснить роль серотонинергической системы в патогенезе боррелиозной инфекции.

### **1.3. Серотонинергическая нейромедиаторная система**

Со времени открытия нейромедиатора серотонина прошло более 75 лет, но интерес ученых к нему не снизился, о чем свидетельствуют многочисленные исследования. Однако меньшее внимание уделяется выяснению

его роли в патогенезе инфекционной патологии. Хотя не подлежит сомнению, что серотонин играет важную роль в патогенезе воспалительных процессов. В главе изложены общие данные о серотонинергической системе, а также об ее участии в патогенезе ряда соматических и инфекционных болезней.

### **1.3.1. Общие данные о серотонинергической системе головного мозга**

Актуальным направлением неврологии является изучение нейротрансмиттерных систем головного мозга, которое открывает новые перспективы в понимании патогенеза и симптомообразования патологических состояний.

В 1930 году при изучении клеток шкуры и кишечника животных итальянский ученый Витторио Erspamer обнаружил неизвестное вещество и назвал его enteramine. В 1948 году Maurice Rapport, Arda Green и Irvine Page в кровеносных сосудах нашли нейромедиатор и дали ему название «серотонин». Через 20 лет ученые пришли к выводу, что enteramine и серотонин по химической структуре идентичны. Betty Twarog в 1953 году обнаружила серотонин в человеческом мозгу.

Серотонин (5-гидрокситриптамин, 5-НТ) - биогенный амин, нейромедиатор центральной и периферической нервной системы, влияет на познавательную способность, возникновение тревоги, агрессии, боли, регулирует пищевое поведение, сексуальную активность, сон, принимает участие в деятельности антиноцицептивной системы [120, 126]. Серотонин также рассматривается как гормон, цитокин, биологический модификатор, фактор роста, регулятор тонуса сосудов и кишечной активности [7, 11, 120,126,163]. Около 80% серотонина содержится в энтерохромаффинных клетках кишечника, где он используется для регулирования кишечной моторики. Остальные 20% серотонина синтезируются в серотонинергических нейронах ЦНС, где он выполняет различные функции [22, 215]. В организме серотонин присутствует во всех иммунокомпетентных тканях, ЦНС, селезенке, печени, почках. В тромбоцитах серотонин накапливается, затем

поступает в кровяное русло и с потоком крови направляется в головной мозг, кожу, кости, внутренние органы и эндокринные железы [166].

Серотонинергическая система мозга представлена многочисленными нейронами ядер центрального серого вещества, шва ствола, среднего мозга и широкой сетью аксонов, проецирующихся в различные структуры головного и спинного мозга. К настоящему времени описано более 14 рецепторов к серотонину [11, 14, 58, 126, 258, 294]. Функции серотонина в иммунной системе начали изучаться еще в 60-х годах прошлого столетия представителями отечественной школы Л.В. Девойно [58].

Предшественником серотонина служит 5-гидрокси-1-триптофан (5-НТР), его метаболизм включает два пути: первый - генерацию нейромедиатора серотонина с участием тетрагидробиптеринзависимых триптофан-5-гидролаз; второй - образование производных кинуренина и никотинамидаденин-динуклеотидов при участии триптофан пирролазы и индоламин-2,3-диоксигеназы. Данные процессы находятся в состоянии баланса.

Огромную роль в регуляции состояния кинуренина/серотонина играет ИФН- $\gamma$ , под влиянием которого активируется индоламин-2,3-диоксигеназа, что приводит к деградации триптофана и накоплению его метаболита кинуренина. Установлено, что деградация триптофана и сопутствующее ей нарушение образования серотонина сопровождается инфекционные, аутоиммунные и опухолевые заболевания, а также беременность. Продукты деградации триптофана, благодаря цитостатическим и антипролиферативным эффектам в отношении Т-лимфоцитов, в отличие от серотонина, осуществляют негативную регуляцию в иммунной системе и способствуют хронизации патологических процессов.

За последние 20 лет появилось много сведений о способности серотонина выступать в качестве Т-клеточного модулятора. Было показано, что через 5-НТ1А рецептор серотонин может стимулировать пролиферацию этих клеток, а агонисты данного рецептора индуцируют активацию Т-лимфоцитов, опосредованную ИЛ-2 и ИФН- $\gamma$ .

Серотонин – критический регулятор основных процессов в развитии нейронов и нейроглии в мозге млекопитающих: клеточной пролиферации, дифференциации, миграции, апоптоза и синаптогенеза [15, 217, 262]. В ряде работ выявлен ингибирующий эффект серотонина и сделано предположение, что увеличение его концентрации может оказывать влияние на процесс апоптоза [88, 176, 177, 249].

Нейромедиатор серотонин оказывает выраженное модулирующее действие на иммунную систему: влияет на подвижность и пролиферацию лимфоцитов, фагоцитоз, цитолитические свойства, синтез хемокинов и цитокинов [163, 217, 250]. Развитие воспаления, тромбоза, ишемии способствует вовлечению серотонина в процессы активации Т-клеток и естественных киллеров, его участию в механизмах гиперчувствительности замедленного типа, регуляции продукции хемотаксических факторов, цитокинов макрофагами и дендритными клетками [83, 151]. Сепиашвили Р.И. и соавт. (2013), подчеркивают, что современный уровень знаний о роли серотонина в регуляции иммунных процессов является свидетельством взаимосвязи между нервной и иммунной системами организма, которая с успехом реализуется в форме воздействия этого нейромедиатора на лимфоциты и антигенпрезентирующие клетки как в физиологических условиях, так и при патологических состояниях [163].

Снижение уровня серотонина приводит к понижению болевых порогов и усилению боли, при этом изменяется плотность рецепторов и функциональная активность других нейротрансмиттеров антиноцицептивной системы. Серотониновая система имеет непосредственное отношение к формированию депрессивных состояний и контролирует деятельность ГАМК-эргической и моноаминергической [25]. Серотонин участвует в формировании аффективных компонентов поведенческих актов, самообладании и эмоциональной устойчивости [26].

Выявлена высокая антиоксидантная активность серотонина адипината в опытах *in vitro*. Применение серотонина адипината у пациентов с раневыми процессами показало его эффективность в виде снижения воспаления, нарушений микроциркуляции, ускорения репаративных процессов [210, 211, 240].

Одной из моделей изучения функционирования гуморального звена серотониновой системы является исследование серотонина в тромбоцитах крови. Экспериментальным путем установлено, что содержание серотонина в плазме весьма лабильно и быстро реагирует на введение агентов, влияющих на его метаболизм. Вместе с тем доказано, что уровень серотонина в тромбоцитах более стабилен и может изменяться лишь в результате длительных воздействий [17, 169]. Проведенные генетические исследования показали кодирование структуры тромбоцитарного и мозгового серотонинового транспортера одним и тем же геном, что связано с общим их эмбриональным происхождением [303]. Изложенные факты, а также идентичность рецепторов тромбоцитов и серотонинергических нейронов легли в основу теории о сходстве системы «тромбоциты - плазма» с системой «пресинаптические окончания - экстрацеллюлярная жидкость». Идентичность морфоцитологических, биохимических и фармакологических свойств серотонинергических нейронов и тромбоцитов дает возможность использовать тромбоциты в качестве периферической модели 5-НТ-серотонинергического нейрона [169, 243, 303].

Для измерения концентрации серотонина используется ряд современных иммунохимических, биохимических и иммуноферментных способов, пришедших на смену недостаточно чувствительному колориметрическому определению [85]. В большинстве исследований концентрация серотонина измеряется с помощью хроматографических методов, точных и высокочувствительных, однако дорогостоящих и предъявляющих высокие требования к персоналу, что ограничивает внедрение их в практику. Появление нового метода ИФА, не уступающего по чувствительности и специфичности, рутинным тестам, создало возможность проводить исследование концентрации се-

ротонина, используя уже существующую инструментальную базу и опыт сотрудников, владеющих этой техникой [52].

### **1.3.2. Роль серотонинергической системы в соматической патологии**

Одной из гипотез формирования депрессии является моноаминовая теория, которая связывает ее развитие с дисбалансом церебральных нейротрансмиттерных систем, в первую очередь серотониновой и норадреналиновой [3, 17, 23, 71, 208, 269]. При депрессии может быть повышена скорость инактивации серотонина, уменьшение его уровня в ядрах шва людей с депрессией, снижение концентрации в крови триптофана [40, 92, 274]. Острый и хронический стресс вызывает в структурах мозга изменение уровня серотонина, числа серотониновых рецепторов, особенно в участках мозга, связанных с контролем страха и тревожности. Лица с расстройствами адаптации с преобладанием депрессии характеризуются снижением уровня серотонина крови за счет разрушения и истощения запасов серотонина в период выраженного напряжения стресс-протективных систем [71, 103, 186].

Анализ зарубежной и российской литературы показал, что депрессивные расстройства сопровождаются уменьшением активности серотонинергической системы, а также взаимодействиями полиморфных локусов генов серотонинового обмена, детерминирующими предрасположенность к развитию аффективных расстройств [62, 92, 103, 268, 277, 308].

Постмортальные исследования мозга больных депрессией обнаружили пониженное содержание серотонина и подтвердили значение его дефицита в ЦНС для развития депрессий [186, 308].

Достоверная связь между склонностью к агрессии и состоянием серотонинергической иннервации установлена в многочисленных исследованиях, причем наследуемость агрессивного поведения в значительной степени реализуется генетическими факторами, ответственными за состояние серотониновой иннервации [141].

Фактором риска развития отсроченных аффективных расстройств у больных с ишемическим инсультом может служить низкий уровень тромбоцитарного серотонина в первые дни инсульта [138, 168, 169].

Увеличение концентрации серотонина у больных с сахарным диабетом 2 типа ассоциируется с усилением апоптоза фагоцитов и дислипидемией [140, 177].

Анализ данных литературы указывает на участие серотониновой системы в формировании и поддержании повышенного артериального давления [143, 166]. Показано, что серотонин обладает двояким воздействием на просвет сосуда, что обусловлено гетерогенностью серотониновых рецепторов: 5-НТ2В- и 5-НТ7-рецепторы сосудистой стенки обеспечивают вазодилатацию, а 5-НТ1В/1D-, 5-НТ2А- и 5-НТ2В-рецепторы – вазоконстрикцию [7, 153].

В литературе, посвященной изучению патологии нервной системы, значительное место отводится обсуждению вовлеченности серотонинергической системы в ее патогенез. Доказано, что нейрохимия рассеянного склероза характеризуется серотонинергической недостаточностью [2, 8, 9], установлена связь между развитием болезни Альцгеймера и нарушением обмена серотонина [232], показана вовлеченность его в развитие идиопатической генерализованной эпилепсии [42].

Выявлено повышение серотонина в зависимости от степени тяжести черепно-мозговой травмы, коррелирующее с цитокиновыми маркерами [12, 77]. Установлено, что количественное содержание серотонина сыворотки крови может служить дифференциальным методом диагностики сотрясения и ушиба головного мозга [154, 155, 156, 157, 158, 159, 160].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется и исследованию серотониновой системы у больных с терапевтической патологией. У пациенток с ожирением выявлены эмоционально-личностные нарушения в виде депрессии на фоне низкого уровня серотонина [6, 290]. У больных с бронхиальной астмой установлено снижение содержания тромбоци-

тарного серотонина [89, 104]. У пациентов с язвенными гастродуоденальными кровотечениями выявили повышение уровня серотонина сыворотки крови, который коррелировал со степенью кровопотери [22, 150, 189]. Bosak-Versic A. et al. (2016) указали, что у больных с аппендицитом резко возрастает активность серотонинергической системы, что подтверждается повышением его метаболитов в моче [228].

Влияние серотонина на почки изучено Лычковой А.Э. с соавт. (2016), экспериментальным путем установлено, что введение серотонина в условиях ваготомии способствует восстановлению кровоснабжения почек, а избыточная активация серотонинергической системы приводит к развитию их фиброза [110, 112]. Лычкова А.Э. с соавт. в эксперименте на крысах также доказали панкреатопротективное действие серотонина [111].

Доказана роль серотонина в регуляции внутриклеточных метаболических процессов восстановительного характера, обусловленных его антигипоксическими свойствами, а также его способностью ингибировать процессы свободно-радикального окисления, приводящие к повреждению клеточных мембран и являющиеся одной из причин гибели клетки при стрессе [39, 71, 115, 188, 210].

Ряд отечественных ученых предложили концепцию синдрома серотониновой недостаточности, основанную на роли серотонина и чувствительных к нему рецепторов в развитии дисфункции гладкой мускулатуры, коррекцию которой предлагается осуществлять экзогенным введением серотонина адипината. Клиническое применение серотонина оправдано его цитопротекторным и прорегенераторным эффектами, обусловленными способностью серотонина ингибировать процессы свободно-радикального окисления и регулировать интенсивность внутриклеточного метаболизма. Авторы доказывают эффективность применения серотонина адипината при функциональной кишечной непроходимости, сосудистой недостаточности, расстройствах микроциркуляции, раневых процессах, нарушениях иммунного статуса, острых отравлениях, обморожениях [39, 166, 210, 211, 235].

Рядом исследователей разработана серотониновая гипотеза развития мигрени, согласно которой мигрень представляет собой одну из форм асептического нейрогенного воспаления, при котором триггер активирует периваскулярные афферентные терминалы тройничного нерва, вызывая деполяризацию нервных окончаний и выделение из них вазодилатирующих веществ, в итоге возникает боль как результат нейрогенного воспаления [61, 149]. Кроме того, доказано, что трансформация головной боли напряжения и мигрени в хроническую форму сопровождается снижением концентрации серотонина в сыворотке крови [61, 62, 80, 93]. Нарастающий дефицит серотонина на уровне его периферических транспортных систем при увеличении частоты приступов головной боли напряжения был описан Каракуловой Ю.В. (2008) [78].

Существенное значение в центральной регуляции болевой чувствительности и деятельности антиноцицептивной системы придается серотонину, снижение содержания которого приводит к ослаблению анальгетического эффекта, понижению болевых порогов и усилению боли [76, 78].

Известно, что при хроническом болевом синдроме содержание серотонина в мозговых структурах, ликворе и крови истощается [212]. Нарушение обмена серотонина является важным биохимическим фактором формирования и поддержания длительно существующих и персистирующих болевых синдромов, коморбидных, как правило, с эмоциональными и вегетативными нарушениями, которые поддерживают болевую доминанту в надсегментарных структурах ЦНС [115, 180, 212].

При исследовании патогенетических параметров восприятия боли при фибромиалгии установлено, что оно в определенной мере обусловлено низким уровнем серотонина и для купирования боли применяются ингибиторы обратного захвата серотонина [204]. Изучение гуморальной серотонинтранспортной системы у женщин с генитальным эндометриозом выявило снижение сывороточного серотонина, а также корреляцию его с выраженностью болевого синдрома [203]. У больных люмбагией установлена связь боли с

дефицитом серотонина, что является одной из причин хронизации и поддержания болевой доминанты [74].

Исследование уровня серотонина у больных с псориазом показало, что у лиц с наименьшим уровнем серотонина регистрировалось более тяжелое течение заболевания и нарастание уровня альфа-ФНО [116]. При атипичном дерматите также наблюдалось подавление серотониновой ветви метаболизма в сыворотке крови [142]. Уровень серотонина достоверно снижен в крови больных экземой женщин при давности заболевания от 7 до 24 мес, при рецидивирующем течении заболевания [132].

Значительный интерес представляют также работы по изучению состояния серотониновой системы у больных с экстрапирамидными заболеваниями, дистонией, аутизмом, ожирением и нарушениями пищевого поведения, беременных с высоким риском невынашивания беременности [44, 101, 106, 285].

Goeden N. et al. (2016) установили, что при воспалительном процессе у беременных повышается активность серотонина в плаценте, который оказывает влияние на мозг плода и впоследствии является причиной развития психических расстройств [249].

Wu X. et al. (2017) констатировали, что дефицит серотонина вносит вклад в развитие обструктивного апноэ сна [321].

Miller A.H. et al. (2013) установили связь между воспалительной реакцией, повышением уровней провоспалительных цитокинов со снижением концентрации серотонина, приводящих к тревоге, депрессии и нарушению мотивации [278].

В литературе описаны также и примеры развития серотонинового синдрома с летальным исходом при передозировке окскарбазепина и на фоне приема линезолида [237, 238, 244].

Таким образом, на сегодняшний день доказано, что серотониновая система играет определенную роль в развитии депрессий, инсультов, эпилепсии, головной боли напряжения, аутизма, развития хронической боли, пато-

логии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, старении.

### **1.3.3. Значение серотонинергической системы в инфектологии**

Установлена роль серотонина в регуляции иммунных процессов при развитии ряда бактериальных, протозойных и вирусных инфекций, гельминтозах [255].

Серотонин воздействует через клеточные рецепторы на миграцию, пролиферацию, фагоцитоз, генерацию супероксидных анионов, цитокинную продукцию, цитотоксические эффекты, обеспечивая такие осложнения инфекционных заболеваний, как синдром хронической усталости и раздраженного кишечника [11, 215]. Развитие воспаления способствует вовлечению серотонина в активацию Т-клеток и естественных киллеров, в механизмы гиперчувствительности замедленного типа, в регуляцию продукции хемотаксических факторов [11].

Как показали исследования Ставинской О.А. (2009), серотонин снижает содержание в крови провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и альфа-ФНО и повышает концентрацию противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [176, 177].

В литературе значительное внимание уделяется изменению серотониновой системы при патологии печени [11, 173, 181, 243, 248]. Балмасова И.П. и соавт. (2014) установили его регуляторную роль в иммунной системе при формировании фиброза печени у больных с хроническими гепатитами В и С: основным механизмом такой регуляции служит серотонин крови и серотонин естественных киллеров [11]. При циррозе печени отмечено резкое падение уровня серотонина. Franke L.F. et. al. (2014), Gerber L. et. al. (2016) изучена связь между наличием депрессии и уровнем тромбоцитарного серотонина у больных с хроническим вирусным гепатитом С [243, 248].

Mehraj V. et al. (2015) установили причастность серотонина к патогенетическим процессам при ВИЧ - и цитомегаловирусной инфекциях [275]. Greeson J.M. et al. (2016) наблюдали, что при ВИЧ-инфекции серотонин по-

давляет рецепторы вирусов, снижает восприимчивость иммунных клеток к вирусу и тем самым уменьшает воспаление [250].

В последнее время в литературе значительное внимание уделяется изучению триггерных молекулярных механизмов взаимодействия патогена с организмом хозяина, в том числе возможности использования микроорганизмами серотонина макроорганизма для ускорения своего развития на начальных этапах инфекционного процесса [135, 271, 272].

В многочисленных работах подчеркивается стимулирующее действие серотонина на накопление биомассы чумного микроба в питательных средах и показана возможность использования возбудителем чумы в качестве триггера ускоренного развития серотонина, являющегося компонентом микроокружения в месте входных ворот инфекции [215]. Доказано также, что серотонин ускоряет рост культур *E. coli*, *Rhodospirillum rubrum*, *Candida guilliermondii*, *Streptococcus faecalis*, стимулирует формирование биопленки у *E. coli* [135].

Олескин А.В. и соавт. (2013) доказали действие нейромедиаторов, производимых микробиотой человека, на его психику, поведение, а также возможность создания пробиотиков с прицельным нейрхимическим воздействием на головной мозг [135].

Наличие инфекционного процесса в головном мозге человека приводит к изменению биохимических процессов [14, 257]. В частности, при токсоплазмозе с поражением ЦНС, снижается уровень серотонина, развивается депрессия и нередко попытки суицида [222, 255]. Couch Y. et al. (2015) отмечают, что серотонин имеет значение в развитии депрессии после инфекционных заболеваний с поражением головного мозга [236].

Vincent I.M. et al. (2016) доказали, что изменение уровня серотонина в ликворе у больных африканским трипаносомозом имеет причастность к развитию основного клинического проявления - сонливости [315].

Jackson A.C. (2016) экспериментально на сунсах установил, что агрессия при бешенстве у животных связана с низкой активностью серотонинергической системы в головном мозге [257]

Liechti F.D. et al. (2015) на крысах с пневмококковым менингитом был показан нейропротективный эффект серотонина в виде уменьшения воспалительной реакции и апоптоза в головном мозге на фоне приема флюоксетина [273].

Morales-Montor J. et al (2014) на фоне экспериментального цистицеркоза у мышей выявили снижение серотонина и взаимосвязь с развитием агрессивного поведения [282].

Latorre E. et al. (2016) изучили способность листерий вызывать снижение синтеза серотонина [271]. Ohkawara T. et al. (2015) показали, что вирусная инфекция при беременности нарушает серотонинергическую систему и впоследствии может привести к развитию аутизма у ребенка [284]

В литературе есть работы, посвященные исследованию концентрации серотонина в плазме крови и ликворе у больных гнойными, серозными менингитами и менингоэнцефалитами [62, 167, 257, 273, 286]. При их развитии происходят глубокие функциональные и морфологические изменения в стволовых структурах мозга, обусловленные воздействием возбудителя и его токсинов, что приводит к активизации метаболизма серотонина и изменению функциональной активности серотонинергических нейронов [62, 167, 257, 273].

Siwak E.B., Pawlak D. констатировали повышение концентрации серотонина в ликворе в острой фазе гнойного менингита, а также его повышение у пациентов с КЭ в остром периоде инфекции независимо от формы [62, 300, 301]. Исследования количественного содержания серотонина в ликворе у больных с КЭ при различных формах инфекции (паралитической и непаралитической) до сих пор не проводились.

По подсчетам ученых, уровень серотонина у пациентов с менингитами (как гнойными, так и серозными) выше, чем у пациентов с острой респира-

торной вирусной инфекцией с менингеальным синдромом, что может быть использовано для дифференциальной диагностики [105].

Установлено, что при генерализованном пародонтите накопление серотонина в соединительнотканых структурах пародонта приводит к изменениям цитоархитектоники и микроциркуляции в зависимости от глубины поражения тканей пародонта [175].

Согласно результатам Кириченко С.А. и соавт. (2014), у больных опоясывающим герпесом отмечается повышение количественного содержания серотонина и его связь с интенсивностью нейропатического болевого синдрома [84].

При геморрагической лихорадке с почечным синдромом концентрация серотонина повышена и коррелирует с тяжестью инфекции, увеличение концентрации серотонина в плазме в начале заболевания служит пусковым фактором для развития ряда симптомов и осложнений [196].

По наблюдениям Ишутиной Н.А. (2013), при обострении герпесвирусной инфекции в крови беременных увеличивается циркуляция серотонина и провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИНФ- $\gamma$ ), способствуя активации процессов перекисного окисления липидов и нарушению трансплацентарного барьера [72, 174].

У беременных, перенесших КЭ и ИКБ, показана высокая вероятность рождения детей с симптомами аутизма вследствие воспаления, запускающего увеличение хинолиновой кислоты и снижения серотонина, что в последующем приводит к развитию психических нарушений у ребенка [230].

Бондаренко В.М. и соавт.(2013), Patterson E et al. (2014), изучив нейрогуморальные и иммуновоспалительные механизмы развития заболеваний, связанных с патологией кишечно-мозговой оси отметили, что воспалительное поражение желудочно-кишечного тракта является признаком вегетативной недостаточности и одну из его причин составляет стресс с изменениями в гипоталамо-гипофизарно-адреналовом пути, повышением синтеза кортизола и усилением воспаления. Депрессия как результат хронического стресса

ведет к биохимическим изменениям мозга, вызывая нарушение продукции серотонина и других нейромедиаторов, воздействующих на желудочно-кишечный тракт. Снижение серотонинергической и дофаминергической нейротрансмиссии не только усиливает воспаление, но, действуя в тандеме с провоспалительными цитокинами, может привести к необратимым последствиям, нарушая нейропластичность и нейрорегенерацию [20, 292]. Spiller R. et al. (2012), Kim J.J. et al. (2015) доказали, что воспаление слизистой оболочки кишечника сопровождается снижением уровня серотонина, в том числе после приема антибиотиков [266, 302].

Bialowas S. et al. (2016) отметили, что ротавирус стимулирует секрецию серотонина у человека в энтерохромаффинных клетках и способствует развитию диареи [225].

Meier M.A. et al. (2017) установили, что низкий уровень серотонина является прогностическим признаком неблагоприятных исходов у пациентов с внебольничной пневмонией [276].

Li Y. et al. (2016) считают, что при сепсисе определенный вклад в нарушение проницаемости эндотелиального барьера вносит серотонин [272].

Проведенный анализ данных литературы свидетельствует о том, что серотонинергическая нейромедиаторная система является одной из активно функционирующих нейротрансмиттерных систем, обеспечивающих множественные физиологические эффекты, и принимает участие в патогенезе различных соматических и инфекционных заболеваний. Вопрос состояния серотонинергической системы в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции при КЭ и ИКБ является неизученным. Исследований, в которых одновременно исследовался ряд показателей иммунного воспаления, серотонина и психоэмоционального состояния у пациентов КЭ и ИКБ не проводилось.

#### **1.4. Реабилитация больных с постинфекционной астенией**

Одним из приоритетов Государственной программы развития здравоохранения России, утвержденной Распоряжением Правительства РФ №2511-

р от 24 декабря 2012 года, является медицинская реабилитация. Целью реабилитации является восстановление самостоятельности и трудоспособности, повышение качества жизни пациента, уменьшение ограничений его активности, повышение резервов участия в жизни [107]. Реабилитация как метод активного воздействия на больного представляет собой систему последовательных медицинских и социально-экономических мероприятий, направленных на скорейшее и полное восстановление нарушенной болезнью адаптированности больного, установление между ним и окружающей средой динамического равновесия, определяющего оптимальную жизнедеятельность в данных условиях. Таким образом, целью реабилитации является восстановление не только здоровья, но и трудоспособности переболевшего [107].

Реабилитация, основанная на концепции саногенеза, предусматривает коррекцию функциональных нарушений экзогенным воздействием природных лечебных факторов, при этом параллельно осуществляется борьба с факторами риска, провоцирующими возникновение и прогрессирование патологических изменений в организме [57, 82]. Концепция саногенеза сформировалась в России в 60 годах XX века, в ее основу положена необходимость обоснованных приемов реабилитации для поддержания здоровья человека, которое должно стать важнейшей мерой качества жизни [82].

В реализации саногенеза принимают участие и физиологические, и патофизиологические механизмы. Саногенез и патогенез протекают параллельно, они взаимосвязаны между собой, но противоположны по своей биологической направленности [57, 129]. Саногенные реакции позволяют организму как не войти в стресс, так и благополучно выйти из него [136, 197].

В процессе реабилитации можно выделить следующие этапы: реконвалесценция, реадаптация, ресоциализация. По мнению Лобзина Ю.В. (2013), реабилитации, так же как и лечению, подлежат все больные. Необходимо разрабатывать индивидуальные планы реабилитации для конкретных пациентов. В них подробно излагать общереабилитационные методы (диета, режим, лечебная физкультура) и специфические (актопротекторы, адаптогены,

нейропептиды). Проводить реабилитацию должен специалист по данной патологии [107].

Несмотря на то, что распространенность астенических расстройств в популяции до 5% в первичной медицинской сети обращаемость по поводу данных нарушений составляет от 16 до 64% [1, 5, 48, 53, 102, 206]. В МКБ-10 в разделе неврологических заболеваний есть самостоятельная диагностическая единица «Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции» (Postviral Fatigue Syndrome G93.3). Однако общероссийских рекомендаций по диагностике и лечению «синдрома усталости после перенесенной вирусной инфекции» (G93.3 в МКБ-10) в доступной литературе нет.

Снижение настроения, депрессия имеют меньшее значение по сравнению с другими последствиями клещевых нейроинфекций, поэтому на депрессивные нарушения у реконвалесцентов клещевых нейроинфекций часто не обращают внимание. В рутинной практике врачи редко проводят скрининг на наличие депрессии, хотя известно, что она снижает качество жизни пациентов и их родственников, больные с депрессией менее привержены к реабилитационным мероприятиям [48].

Течение заболевания в резидуальном периоде зависит не только от вирулентных свойств штаммов вируса КЭ, но и от состояния макроорганизма, поэтому акцент в системе реабилитации должен быть сделан на укрепление адаптационных биологических и эмоционально-личностных характеристик организма лиц, перенесших КЭ [91].

Врачи расценивают астению как вторичное расстройство и предпочитают не заниматься терапией астенических состояний [144, 214, 205]. Ситуация осложняется также тем, что у докторов нет объективных методов диагностики астении и оценка состояния больных часто основана лишь на их жалобах, которые трактуются врачами субъективно [40, 99].

Представляется важным применять способы диагностики астении, которые могут объективизировать данные. Для этого часто используют шкалу оценки астении MFI – 20 (The Multidimensional Fatigue Inventore), разрабо-

танную группой нидерландских учёных [40, 206]. Шкала состоит из 20 утверждений, отражающих составляющие астении: общую астению, физическую астению, пониженную активность, снижение мотивации и психическую астению.

Дискомфорт от астенических симптомов велик и комплексная терапия способствует ускорению нормализации состояния [144]. Понятие антиастенической терапии на сегодняшний день является весьма собирательным, так как антиастенический эффект заявлен у большого числа препаратов [205]. Традиционно использование анксиолитиков, фитопрепаратов, витаминотерапии [40, 73].

В настоящее время отсутствует концепция реабилитационной терапии последствий нейроинфекции [94, 192, 202]. Więdocha M. (2015) подчеркивает необходимость мультидисциплинарного подхода к пациентам после клещевых нейроинфекций вследствие развития множества психопатологических симптомов как в процессе инфекции, так и в период реконвалесценции [320]. Диагностика и патогенетическая терапия клинических проявлений остаточных явлений в периоде реконвалесценции КЭ и боррелиоза остаются нерешенными. В каждом клиническом случае клещевой нейроинфекции врач не может точно предсказать исход заболевания.

Нелекарственное лечение астений преследует цели активировать восстановительные функции организма, нормализовать режим труда и включает: лечебную физкультуру, физиотерапию, санаторно-курортное лечение, психотерапию [102].

Реабилитация больных боррелиозом и КЭ физическими санаторно-курортными факторами является слабо освещенной проблемой [148]. Исследования группы авторов в Томске у пациентов после ИКБ и КЭ показали, что использование физиобальнеотерапевтических факторов способствовали купирование болевого синдрома, седативному эффекту, регуляции состояния вегетативного тонуса, адаптационных механизмов, улучшению периферической гемодинамики. Отдаленные результаты свидетельствовали о стойком

результате, нежели данные больных, получивших лечение только медикаментозными средствами в инфекционном стационаре. Это обосновывает целесообразность двухэтапного лечения назначением комплекса физических факторов в виде второго постбольничного этапа восстановительного лечения больных ИКБ и КЭ [35, 148].

Применение реконвалесцентам боррелиоза с нейропатией лицевого нерва в восстановительном периоде метода «альгинатной маски» позволило получить клинический эффект и в 95% случаях исключить прогрессирование [37]. Использование в реабилитационной терапии Шадринской минеральной воды реконвалесцентам КЭ и боррелиоза приводило к нормализации электролитного обмена и исчезновению астении [35, 38]. Для восстановления нарушений церебральной гемодинамики и свертывающей системы в раннем восстановительном периоде при КЭ и ИКБ показал свою эффективность метод гирудотерапии [36].

Учитывая многофакторный патогенез астенических состояний, для их лечения используются различные группы лекарственных препаратов: ноотропы, психостимуляторы, актопротекторы, общеукрепляющие средства, транквилизаторы и антидепрессанты [30].

Удинцева И.Н. и соавт. (2010) обосновали целесообразность нейромодулирующей терапии фенотропилом и мексидолом в периоде последствий КЭ [191]. Их применение у больных с отдаленными последствиями КЭ приводит к уменьшению выраженности когнитивных нарушений, улучшению концентрации внимания и памяти [191, 192].

В процессе поиска новых средств терапии астенических расстройств в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН был разработан препарат адамантилбромфениламин [5, 75, 97, 130]. В спектре его действия сочетаются анксиолитический, психостимулирующий, иммуностимулирующий и ангиопротекторный эффекты. Механизм антиастенического действия препарата связан с усилением выброса дофамина из пресинаптических терминалей, блокадой его обратного захвата и усилением синтеза,

обусловленного экспрессией гена тирозин-гидроксилазы. Анксиолитический эффект связан с модулирующим влиянием на ГАМК-бензодиазепиновый-хлорионоформный рецепторный комплекс, устраняющий снижение бензодиазепиновой рецепции, развивающейся при стрессе [130].

Исследования по изучению эффективности адамантилбромфениламина выполнялись у больных с астеническими расстройствами, возникшими на фоне различных соматических заболеваний [5, 30, 97]. Многоцентровое исследование эффективности, безопасности и переносимости противоастенического препарата адамантилбромфениламина при лечении астенических расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией показало его высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность [97]. Терапия с его использованием способствовала быстрой редукции не только астенических расстройств, но также легких соматоформных и тревожно-депрессивных проявлений. Своевременное лечение астенических нарушений обуславливало комплексное повышение качества жизни больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [97]. Без специализированной терапии редукция астенических нарушений замедлена, что влияет на общее состояние, препятствует реабилитационному процессу и затрудняет восстановление привычного уровня функционирования [5, 97].

Результаты проведенного исследования по изучению эффективности адамантилбромфениламина у больных с неврастенией подтвердили данные о сочетании в спектре психотропной активности его психостимулирующего и анксиолитического действия. По скорости редукции основных проявлений астенического синдрома, а также по терапевтической эффективности препарат превосходил действие плацебо [130, 172].

Оценивая действие адамантилбромфениламина с позиций перспективности его применения в качестве антиастенического средства, можно полагать, что гармоничная сбалансированность в его спектральных характеристиках психостимулирующего и анксиолитического эффектов, хорошая переносимость и практическое отсутствие побочных эффектов дают возможность

широкого использования препарата для терапии астенических расстройств различной этиологии и структуры [75, 130, 152,172].

Определение клинической эффективности адамантилбромфениламина у пациентов после перенесенных КЭ и ИКБ не проводилось. Следовательно, исследование действия данного препарата у реконвалесцентов с астенией после клещевых нейроинфекций является актуальным и перспективным.

Но основании проведенного обзора нами показано, что КЭ и ИКБ являются актуальными инфекционными заболеваниями для России и Пермского края. К настоящему времени подробно рассмотрены вопросы этиологии, эпидемиологии, клиники данных нейроинфекций. Однако ряд немаловажных патогенетических закономерностей не нашли отражения в работах отечественных и зарубежных ученых. Исследование серотонинергической системы в совокупности с механизмами воспаления при клещевых инфекциях, а также вовлеченность этих изменений в развитие постинфекционного синдрома, возможность коррекции данных изменений мало изучены, что и послужило целью нашей работы.

## ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Дизайн исследования включал проведение научных исследований в три этапа (рис.3).

*На первом этапе* работы проведено клинико-неврологическое и лабораторное обследование больных КЭ (n=157) и ИКБ (n=411 чел) в остром периоде. Углубленное комплексное обследование у группы больных КЭ (n=70 чел) и ИКБ (n=70 чел): психоvegetативное тестирование, исследование нейрогуморальных факторов (серотонин, интерлейкины, hsCRP, HSE) в остром периоде инфекции. Обследование группы здоровых лиц (n=30).

Во время *второго этапа* выполнено клинико-неврологическое и лабораторное обследование больных КЭ и ИКБ в период ранней реконвалесценции. Проведена рандомизация реконвалесцентов с астеническим синдромом после КЭ (n=34) и ИКБ (n=50) для лечения препаратом адамантилбромфениламин в течение 25 дней; группа сравнения - реконвалесценты КЭ (n=30) и ИКБ (n=37) без применения антиастенического препарата.

На *третьем этапе* осуществлена оценка эффективности терапии препаратом адамантилбромфениламин через 1 месяц, диспансерное наблюдение реконвалесцентов после клещевых инфекций через 1 и 3 мес: психоvegetативное тестирование, определение уровня нейромедиатора серотонина.

После всех этапов были проанализированы результаты работы с последующими выводами.

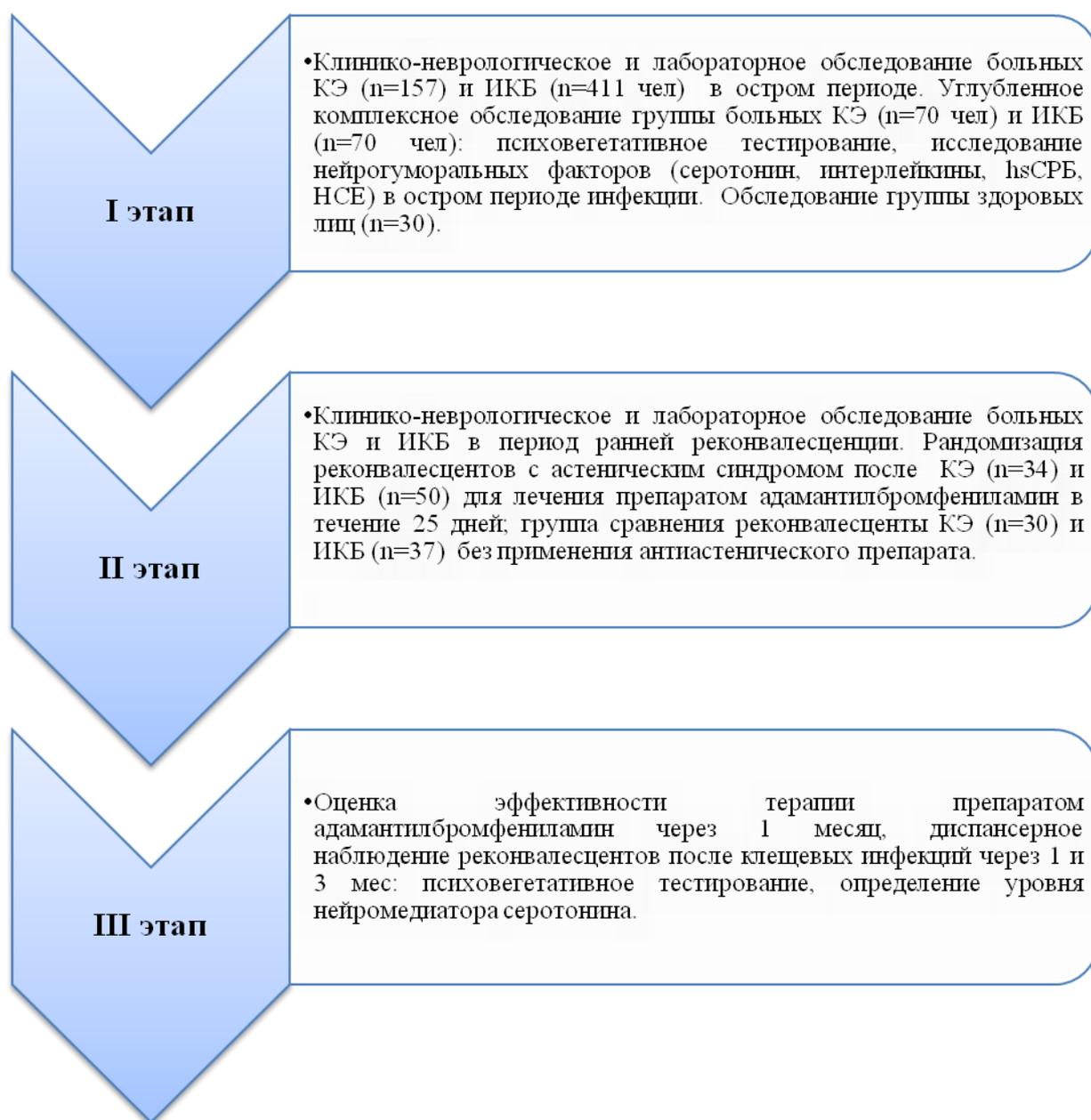


Рис. 3. Этапы научно-исследовательской работы (дизайн исследования).

## 2.2. Объем наблюдений

Работа основана на анализе эпидемиологических данных, клинических наблюдениях, результатах инструментального и лабораторного обследования 568 пациентов с острым течением КЭ и ИКБ, находившихся в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» в 2011-2014 гг. Клинические исследования проведены с учетом требований Положения «Об

юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека».

Диагноз клещевых инфекций установлен на основании совокупности клинико-anamnestических, эпидемиологических и серологических данных. При сборе эпидемиологического анамнеза у обследованных нами пациентов обращали внимание на присасывание клещей или пребывание с лесу в сроки инкубационного периода заболевания, в большинстве случаев (93%, 545 чел.) было зарегистрировано присасывание клеща.

Распределение больных КЭ (табл. 1) произведено по классификации, представленной в приложении 1 к приказу Министерства Здравоохранения СССР от 09.04.1990 №141.

Таблица 1

Распределение больных по формам КЭ

Клиническая форма		Количество больных	
		Абс.	%
Непаралитическая форма (неочаговая)	Лихорадочная	85	54,1
	Менингеальная	52	33,1
Паралитическая форма (очаговая)	Менингоэнцефалитическая	12	7,6
	Менингоэнцефалополиомиелитическая	8	5,1
Всего		157	100

Для анализа клинической картины ИКБ (n=311 чел) использовали классификацию, предложенную E. Asbrink, A. Novmark в модификации Н.Н. Воробьевой, Ю.В. Лобзина, Ускова [32]. Согласно ей выделяли эритемную (локализованная стадия) и безэритемную формы (диссеминированная стадия). Распределение больных ИКБ по формам представлено в табл. 2.

Критериями тяжести служили выраженность и длительность синдрома интоксикации, наличие органной и системной патологии боррелиоза. У пациентов с эритемной формой наблюдалось легкое течение заболевания, с безэритемной - среднетяжелое течение.

Таблица 2

## Распределение больных по стадиям и формам ИКБ

Формы ИКБ	Количество обследованных	
	Абс.	%
Эритемная форма	285	69
Безэритемная форма	126	31

Углубленное комплексное обследование проведено у 140 пациентов, распределение больных в группах представлено в табл. 3.

Таблица 3

## Группы пациентов, прошедших комплексное обследование

Группы обследованных	Количество обследованных (чел)
Больные с клещевым энцефалитом	
• лихорадочная форма	30
• менингеальная форма	30
• очаговая форма	20
Больные ИКБ	
• эритемная форма	30
• безэритемная форма	30
Всего обследовано	140

*Критериями включения в группы 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
- Наличие информированного согласия пациента

*Критерии исключения:*

- Тяжелые, декомпенсированные или нестабильные сопутствующие соматические заболевания
- Органическое психическое расстройство (деменция или эпилепсия)
- Злоупотребление алкоголем

- Беременность

## **2.3. Методы исследований**

### **2.3.1. Клинико-неврологическое обследование**

Клинико-неврологическое обследование включало получение данных анамнеза и физикального статуса, проведение общеклинических лабораторных исследований (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови с определением показателей функционального состояния печени, люмбальная пункция по показаниям, микроскопическое и биохимическое исследование ликвора, серологическое исследование крови, ЭКГ). Осмотр проводили совместно с неврологом, целенаправленно, с последующим контролем в динамике.

### **2.3.2. Психометрическое тестирование**

Для оценки психоэмоционального состояния, вегетативной дисфункции, нарушений сна, выраженности болевого синдрома, астении, уровня психологического стресса использованы следующие опросники и шкалы:

- Шкала Бека для определения степени депрессии
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) для выявления тревоги и депрессии в общесоматической практике
- Тест Спилбергера-Ханина для нейропсихологического исследования личностной и ситуационной тревоги
- Опросник для выявления признаков вегетативных изменений (Вейн А.М., 1998 г.)
- 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 SF-36

**Опросник депрессии Бека (BDI – Beck Depression Inventory)** был предложен А.Т. Беком в 1961 году и относится к субъективным тестам, предназначенным для скринингового выявления депрессии [54, 209]. Он отличается простотой обработки и применения (заполнение опросника не вызывает затруднений у пациентов и не требует много времени). Больным предлагалось ответить на 21 вопрос, выбрав одно из предложенных утверждений. Интерпретация суммарного показателя представлялась в баллах: 0 - 9 - «отсутствие депрессии»; 10 – 15 - «легкая депрессия»; 16- 19 - «умеренная депрессия»; 20 - 29 - «выраженная депрессия», 30 – 63 – «тяжелая депрессия». В опроснике депрессии Бека также выделяют для интерпретации отдельные субшкалы: пункты 1-13 соответствуют когнитивно-аффективной субшкале (С-А), пункты 14-21 – субшкале соматических проявлений депрессии (S-P).

**Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, A.S. Zigmond, R.P. Snath, 1983)** тоже относится к субъективным шкалам и предназначена для скринингового выявления признаков депрессии и тревоги [325]. Шкала составлена из 14 утверждений, сгруппированных в две подшкалы: «тревога» (нечетные пункты – 1-13) и «депрессия» (четные пункты – 2-14). Каждому утверждению соответствовали 4 варианта ответа по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). При интерпретации результатов учитывался суммарный показатель по каждой подшкале, с выделением 3 областей его значений: 0-7 - «норма» (отсутствие достоверно выраженных тревоги и депрессии); 8-10 - «субклинически выраженная тревога/депрессия»; 11 и выше - «клинически выраженная тревога/депрессия» [209, 325].

Характеристику уровня реактивной тревоги выполняли тестированием по **шкале реактивной тревожности Спилбергера-Ханина (State-Trait Anxiety Inventory)** [54, 198, 209]. Шкала состоит из 20 высказываний, относящихся к тревожности как реакции (реактивная или ситуативная тревож-

ность). Опросник заполняли сами пациенты после краткого инструктажа, что занимало у них не более 10 минут. Показатель ситуативной (реактивной) тревожности подсчитывали:

$$PT = \sum_1 - \sum_2 + 35, \text{ где}$$

$\sum_1$  - сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18

$\sum_2$  - сумма зачеркнутых цифр по пунктам шкалы 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19, 20

Если реактивная тревожность не превышает 30, то, следовательно, испытуемый не испытывает особой тревоги, т.е. у него в данный момент низкая тревожность. Если сумма находится в интервале 31–45, то это означает умеренную тревожность. При 46 и более - тревожность высокая.

Очень высокая тревожность ( $> 46$ ) прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и с психосоматическими заболеваниями.

Низкая тревожность ( $< 12$ ), наоборот, характеризует состояние как депрессивное, ареактивное, с низким уровнем мотиваций. Но иногда очень низкая тревожность в показателях теста является результатом активного вытеснения личностью высокой тревоги с целью показать себя в «лучшем свете» [45].

Для изучения степени нарушения вегетативной регуляции применялась анкета, разработанная в Республиканском Центре вегетативной патологии: «**Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений**» [26, 27, 54]. Он заполняется обследуемым и являет собой субъективную оценку вегетативного статуса. Наличие синдрома вегетативной дистонии (СВД) определялось при получении общей суммы 15 и более баллов по «Вопроснику...» (субъективная оценка).

**Шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20)** (Smets E.M., Garssen B.J., Vonke B., DeHaes J.C., 1994) применяется для полу-

чения субъективной количественной оценки общей тяжести астении и ее проявлений [209]. Шкала содержит 20 утверждений, входящих в структуру 5 субшкал: общая астения, физическая астения, пониженная активность, снижение мотивации и психическая астения. Каждая из перечисленных субшкал построена так, чтобы исключить влияние субъективного фактора и содержит пункты, подтверждающие астению и пункты, исключаящие ее. Максимальный балл означает наивысшую тяжесть астении. Оценка субшкалы складывается из суммы баллов отдельных ее пунктов в диапазоне от 4 до 20 баллов. При наличии итоговой суммы свыше 12 баллов хотя бы по одной субшкале, а также при общем балле свыше 60 диагностируется клинически выраженная астения. Астенические нарушения считаются отсутствующими при общем балле менее 24.

Для оценки выраженности астении использовалась **визуально-аналоговая шкала астении (ВАШ-А) или VAS-A** (a Visual Analogue Scale measuring fatigue), которая является простым способом, позволяющим количественно оценить субъективную тяжесть усталости [209]. Шкала ранжирована от 0 (отсутствие усталости) до 10 (наиболее труднопереносимая усталость), следовательно, более высокому баллу соответствует большая выраженность усталости – ведущий критерий астении. Уровень испытываемой астении, выражаемый в баллах, пациент показывал на линейке. Начальная точка 0 см соответствует отсутствию астении; точка 2 - очень слабой; 4 – умеренной; 6 - сильной, 8 - сильнейшей астении и конечная точка 10 см (баллов) – невыносимой астении.

Для выявления нарушений сна использовали **анкету балльной оценки субъективных характеристик сна** [54, 209]. В анкете больной самостоятельно оценивал (от 0 до 5 баллов) шесть показателей: время засыпания, продолжительность сна, количество ночных пробуждений, качество сна, количество сновидений и качество утреннего пробуждения. Варианты ответов представлены по убыванию тяжести симптома от одного балла (очень долго, очень короткий, множественные, очень плохо) до пяти (мгновенно, очень

долгий, нет, отлично). При интерпретации результатов рассчитывалась суммарная оценка субъективных характеристик сна. Выделялись три области значений: 22 балла и выше – нормальный сон, 18 баллов и менее – сон нарушен, 19-21 балл – пограничные значения [27].

### **2.3.3. Исследование качества жизни**

Исследование качества жизни проведено по *опроснику качества жизни Medical outcomes study short form-36*. Опросник MOS SF-36 является инструментом для количественной оценки качества жизни [70, 131, 318]. В работе использована русская версия, валидизированная кампанией «Эвиденс-Клинико-фармакологические исследования» [131]. Перевод на русский язык, валидизация и апробация методики были осуществлены «Институтом клинико-фармакологических исследований» (С-Пб) (Ware J.J., Sherbourne C.D., 1992).

Всего в методике 36 пунктов, из которых 35 используются для обработки по 8 шкалам, при этом каждый пункт используется в обработке баллов только для одной из шкал [319]. Один из 36 не используется в обработке, а позволяет определить «переходную точку здоровья». Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье, все шкалы формируют 2 показателя: душевное и физическое благополучие.

Результаты представляются в виде оценок в баллах по 8 шкалам, в которых более высокая оценка указывает на более высокий уровень качества жизни. Шкалы группируются в 2 показателя «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья». Физический компонент здоровья составляют шкалы: Физическое Функционирование, Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, Интенсивность боли, Общее состояние здоровья. Психологический компонент здоровья составляют шкалы: Психическое здоровье, Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, Социальное функционирование, Жизненная активность.

Шкалирование (перекодировка) и обработка опросника проведена по защищенным авторским правам процедурам, согласно договору о праве использования русской тест-версии опросника (табл. 4).

Таблица 4

Методика вычисления основных показателей по опроснику SF-36

Показатели	Вопросы	Минимальное и максимальное значения	Возможный диапазон значений
Физическое функционирование (PF).	3а, 3б, 3в, 3г, 3д, 3е, 3ж, 3з, 3и, 3к.	10 – 30	20
Ролевое (физическое) функционирование (RP).	4а, 4б, 4в, 4г.	4 – 8	4
Боль (P)	7, 8.	2 – 12	10
Общее здоровье (GH)	1, 11а, 11б, 11в, 11г.	5 – 25	20
Жизнеспособность (VT)	9а, 9д, 9ж, 9и.	4 – 24	20
Социальное функционирование (SF)	6, 10.	2 – 10	8
Эмоциональное функционирование (RE)	5а, 5б, 5в.	3 - 6	3
Психологическое здоровье (MH)	9б, 9в, 9г, 9е, 9з.	5 – 30	25

В пунктах 6, 9а, 9д, 9г, 9з, 10, 11 – производится обратный счет значений. Формула вычисления значений: [(реальное значение показателя) – (минимально возможное значение показателя)]: (возможный диапазон значений) □ 100.

#### **2.3.4. Иммунологические методы исследования для диагностики клещевых инфекций**

Исследование крови, ликвора методом ИФА на КЭ, ИКБ проведено в динамике заболеваний (при поступлении, через 10-14 дней, через 1 мес и 3 мес после выписки) в иммунологической лаборатории ГБУЗ ПК «ПККИБ» (заведующая лабораторией – к.м.н. Катрецкая Г.Г.).

В работе использовали следующие наборы реагентов для ИФА: «ВектоВКЭ-IgM» Набор реагентов D-1152, «ВектоВКЭ-IgG» Набор реагентов D-

1156, «ЛаймБест – IgM» Набор реагентов D-1454, «ЛаймБест – IgG» Набор реагентов D-1452.

Наборы реагентов «ВектоВКЭ-IgM» и «ВектоВКЭ-IgG» предназначены для выявления иммуноглобулинов класса М (IgM) и класса G (IgG) к вирусу клещевого энцефалита (ВКЭ) в сыворотке (плазме) крови человека методом твердофазного иммуноферментного анализа. Метод определения основан на твердофазном иммуноферментном анализе. Результат анализа считается положительным, если  $KП \geq 1$ .

«ЛаймБест – IgM» и «ЛаймБест – IgG» представляют собой наборы, основой которых являются рекомбинантные антигены *Borrelia burgdorferi s.l.*, иммобилизованные на поверхности лунок полистиролового разборного планшета. Предназначены для выявления иммуноглобулинов класса М и класса G к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов (болезни Лайма) в сыворотке или плазме крови человека и рекомендуются для диагностики ИКБ в клинической практике.

Исследуемый образец расценивается как положительный, если значение ОП в соответствующей лунке равно или превышает  $ОП_{крит}$ .

### **2.3.5. Иммунологические методы исследования нейругуморальных факторов в биологических жидкостях**

**Определение уровня серотонина в тромбоцитах крови методом ИФА.** У больных с КЭ или ИКБ утром натощак забирали 5 мл крови из вены в пластиковую пробирку, содержащую цитрат. Далее для получения плазмы крови, обогащенной тромбоцитами (ПОТ), образцы центрифугировали в течение 10 минут при комнатной температуре при 200 x g. Переносили надосадочную жидкость в другую пробирку и проводили подсчет тромбоцитов. Осадок тромбоцитов получали путем добавления 800 мкл физиологического раствора к 200 мкл ПОТ и центрифугирования (4500 x g, 10 минут). Надосадочную жидкость удаляли. К осадку тромбоцитов добавляли 200 мкл дистиллированной воды и тщательно перемешивали на

вортексе. Полученную суспензию затем можно было хранить замороженной при температуре минус  $20^{\circ}\text{C}$  в течение нескольких недель. Замороженный образец после размораживания центрифугировали при  $10\,000 \times g$  в течение 2 минут при комнатной температуре. Для реакции ацилирования использовали 25 мкл надосадочной жидкости. До проведения ИФА проводили количественное ацилирование серотонина.

Набор SerotoninELISA<sup>FastTrack</sup> (LDN, Германия) основан на твердофазном конкурентном варианте иммуноферментного анализа [63]. На поверхности лунок планшета (твердой фазе) иммобилизованы молекулы антигена. Молекулы ацилированного серотонина, содержащиеся в стандартах, контролях и исследуемых образцах, и молекулы, иммобилизованные на твердой фазе, конкурируют за ограниченное число центров связывания специфических антител. После того, как реакция связывания достигнет равновесия, несвязавшиеся с твердой фазой антигены и комплексы «антиген-антитело» удаляют промывкой. Антитела, связавшиеся с иммобилизованным на твердой фазе антигеном, выявляют с помощью конъюгата – антител к IgG кролика, меченных пероксидазой. В качестве субстрата используют тетраметилбензидин (ТМБ). Интенсивность цветовой реакции измеряют при длине волны 450 нм. Количество серотонина в исследуемых образцах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной по известным концентрациям в стандартах. Содержание серотонина в тромбоцитах выражали отношением к  $10^9$  тромбоцитов.

#### ***Определение уровня серотонина в сыворотке крови методом ИФА.***

Исследование гуморального серотонина в сыворотке периферической крови проводилось методом иммуноферментного твердофазного анализа с использованием набора «Serotonin ELISA» [63]. У больного утром натощак забирали 5 мл крови из вены в пластиковую пробирку. Сыворотку центрифугировали при 1000 оборотах в течение 10 минут. Отделенную сыворотку хранили в эппендорфах при  $-20^{\circ}\text{C}$  до постановки анализа. Интенсивность цветовой реакции измеряли при длине волны 450 нм.

Количество серотонина в исследуемых образцах рассчитывали по калибровочной кривой и выражали в нг/мл.

***Определение уровня серотонина в ликворе методом ИФА.***

Количество серотонина в ликворе определяли с помощью ультрачувствительного иммуноферментного теста *Serotonin Research ELISA* (номер по каталогу ВА Е-5900) [64]. На первом этапе проводили количественное ацилирование серотонина. Второй этап – твердофазный конкурентный ИФА. Использовали следующее оборудование и материалы: откалиброванные автоматические пипетки переменного объема (например, 10-100 мкл/ 100-1000 мкл); устройство для промывки планшетов; планшетный спектрофотометр, способный измерять оптическую плотность при длине волны 450 нм; орбитальный шейкер (со скоростью около 600 об/мин; амплитуда встряхивания 3 мм); абсорбирующий материал (фильтровальная бумага, бумажные полотенца); дистиллированная вода; вортекс.

Интенсивность цветовой реакции измеряли при длине волны 450 нм. Количество серотонина в исследуемых образцах рассчитывали по калибровочной кривой, построенной по известным концентрациям в стандартах.

***Исследование цитокинов в сыворотке крови и ликворе.*** Уровни ФНО, ИЛ-6, ИЛ-10 в сыворотке крови и ликворе методом ИФА определяли следующими наборами реагентов: «ИНТЕРЛЕЙКИН-10 – ИФА – БЕСТ» набор реагентов А-8774, «ИНТЕРЛЕЙКИН-6 – ИФА – БЕСТ» набор реагентов А-8768, «Альфа-ФНО – ИФА – БЕСТ» набор реагентов А-8756 [65, 66, 67]

Метод определения основан на твердофазном «сэндвич»-варианте ИФА. Специфическими реагентами набора являлись моноклональные антитела к ИЛ-6, ИЛ-10 и альфа-ФНО, сорбированные на поверхности лунок разборного полистирольного планшета, конъюгат поликлональных антител к ИЛ-6, ИЛ-10 и альфа-ФНО с биотином и калибровочные образцы, содержащие ИЛ-6, ИЛ-10 и альфа-ФНО,

Для работы с набором необходимо следующее дополнительное оборудование и материалы: спектрофотометр вертикального сканирования, позво-

ляющий проводить измерения оптической плотности растворов в лунках стрипов в двухволновом режиме: при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620-655 нм; ил при длине волны 450 нм; термостатируемый шейкер орбитального типа, позволяющий производить встряхивание при температуре  $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$  и 700 об/мин; устройство для промывки планшет; дозаторы полуавтоматические одноканальные и многоканальные с переменным или фиксированным объемом со сменными наконечниками, позволяющие отбирать объемы жидкости от 5 до 1000 мкл; фильтровальная бумага; флаконы стеклянные вместимостью 10-15 мл; цилиндр мерный вместимостью 500 мл; колба вместимостью 1000 мл; вода дистиллированная. Оптическую плотность измеряли при 450 нм/референсная длина волны 620-655 нм. По результатам измерения вычисляли среднее арифметическое значение оптической плотности (ОП) в лунках с анализируемыми образцами. Строили калибровочный график зависимости оптической плотности (ось ординат) от концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 и альфа-ФНО (ось абсцисс) в калибровочных образцах. Затем определяли концентрацию ИЛ-6, ИЛ-10 и альфа-ФНО в контрольном образце и анализируемых образцах по калибровочному графику.

***Определение уровня нейронспецифической енолазы в сыворотке крови и ликворе.*** Набор реагентов Т-8476 «NSE – ИФА – Бест» предназначен для количественного определения концентрации нейронспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови человека методом твердофазного ИФА [69]. На один анализ потребуется 50 мкл сыворотки крови человека. Метод определения основан на твердофазном ИФА с применением двух типов моноклиальных антител с различной эпитопной специфичностью к молекуле NSE. Оптическую плотность растворов измеряли спектрофотометром в лунках планшета в двухволновом режиме: при основной длине волны 450 нм и длине волны сравнения в диапазоне 620-655 нм.

По результатам измерения вычисляли среднее арифметическое значение оптической плотности (ОП) в лунках с анализируемыми образцами. Строили

калибровочный график зависимости оптической плотности (ось ординат) от концентрации NSE (ось абсцисс) в калибровочных образцах. Определяли концентрацию NSE в контрольном образце и анализируемых образцах по калибровочному графику.

**Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка в сыворотке крови и ликворе.** Набор реагентов А-9002 «СРБ – ИФА – Бест» (высокочувствительный) предназначен для количественного определения С-реактивного белка в сыворотке крови человека методом ИФА в клинических, диагностических и научно-исследовательских лабораториях [68]. Используемый твердофазный метод иммуноанализа основан на принципе «сэндвича». Анализ проводится в одну стадию. В лунки стрипированного планшета с иммобилизованными моноклональными антителами (МКАТ<sub>1</sub>) вносятся калибровочные образцы с известными концентрациями СРБ или исследуемые образцы сыворотки крови и пероксидазный конъюгат антител к СРБ (МКАТ<sub>2</sub>).

Образовавшиеся иммунные комплексы «иммобилизованные МКАТ<sub>1</sub> – СРБ – конъюгат» выявляют ферментативной реакцией с раствором тетраметилбензидина. Интенсивность желтого окрашивания пропорциональна концентрации СРБ в анализируемом образце. Концентрацию СРБ в анализируемых пробах определяют по калибровочному графику зависимости оптической плотности от содержания СРБ в калибровочных образцах. На один анализ потребуется 10 мкл сыворотки (плазмы) крови человека. Оптическую плотность измеряли с помощью спектрофотометра в двухволновом режиме: основной фильтр – 450 нм, референс-фильтр – в диапазоне 620-655 нм.

По результатам измерения вычисляли среднее арифметическое значение оптической плотности (ОП) в лунках с анализируемыми образцами. Строили калибровочный график зависимости оптической плотности (ось ординат) от концентрации СРБ (ось абсцисс) в калибровочных образцах. Определяли концентрацию СРБ в контрольном образце и анализируемых образцах по калибровочному графику.

## 2.4. Методы лечения

Лечение пациентов с КЭ и ИКБ в остром периоде проведено согласно федеральным медико-экономическим стандартам оказания медицинской помощи. Программа лечения предусматривала назначение базового курса всем пациентам при поступлении в стационар: специфической этиотропной антибиотикотерапии при боррелиозе и специфического противоязвенного иммуноглобулина при КЭ. Симптоматическая терапия проводилась по показаниям.

Программа лечения в восстановительный период после ИКБ и КЭ предусматривала назначение антиастенической терапии. Проведено открытое рандомизированное клиническое исследование эффективности препарата адамантилбромфениламин в дозе 100 мг в течение 25 дней для лечения постинфекционной соматогенной астении. В исследование был включен 151 реконвалесцент после КНИ, имеющих астению по ВАШ более 3 баллов. Рандомизация проводилась методом конвертов. Первая группа - группа наблюдения состояла из 34 реконвалесцентов КЭ и 50 реконвалесцентов боррелиозов получавших адамантилбромфениламин в дозе 100 мг в течение 25 дней. Вторая группа - группа сравнения включала 30 человек, перенесших КЭ и 37 лиц, находившихся в периоде ранней реконвалесценции после ИКБ без лекарственной терапии.

Исследование выполнено на базе «Пермского краевого центра профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов», где после выписки из стационара проводилось диспансерное наблюдение за реконвалесцентами с полным физикальным осмотром и оценкой критериев включения/исключения в исследование.

### *Критерии включения в исследование:*

- Установленный диагноз КЭ, ИКБ на основании клинико-эпидемиологических и серологических данных (методом иммуноферментного анализа).

- Астенические расстройства в соответствии с диагностическими критериями по МКБ-10.
- Оценка выраженности астении по визуальной аналоговой шкале астении (ВАШ-А) – более 3 баллов.
- Возраст больных от 18 до 75 лет.
- Информированное согласие на участие в исследовании.

#### **Критерии исключения:**

- Соматические и неврологические заболевания в стадии обострения.
- Стойкие, упорные и длительные нарушения ночного сна, требующие фармакологической коррекции.
- Наличие функциональной недостаточности печени и почек.
- Наличие признаков хронического алкоголизма, лекарственной и наркотической зависимости.
- Беременность, период кормления ребенка грудью.
- Индивидуальная непереносимость препарата.
- Отказ больного от участия в испытаниях.

Обследование проводилось в 2 визита: первый - после выписки из стационара (1-й день), второй - после проведенного курса терапии препаратом адамантилбромфениламин (28-30-й день). При первичном осмотре осуществлялся контроль соответствия критериям включения/исключения, затем - рандомизация пациентов методом конвертов с целью обеспечения подбора лиц, при котором основная группа отличалась от группы сравнения только приемом препарата.

Адамантилбромфениламин назначался курсом 25 дней в таблетках по 50 мг x 2 раза в день. До и после лечения всем реконвалесцентам применяли: визуальную аналоговую шкалу астении (ВАШ-А), вопросник для выявления признаков вегетативных изменений (Вейн А.М., 1998 г.), анкету балльной субъективной оценки нарушений сна, опросник качества жизни

MOS-SF-36, госпитальную шкалу (HADS) тревоги и депрессии. В динамике наблюдения проведено исследование уровня серотонина в тромбоцитах.

Клиническое исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации 2000 г., с правилами Качественной Клинической Практики Международной Конференции по Гармонизации (ICHGCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001 г. и требованиями Российского законодательства [199]. Протокол клинического исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике ГБОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол №138 от 23 мая 2012 г.); процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства.

## **2.5. Контрольная группа**

Контрольная группа (n=30 человек) состояла из здоровых 15 (50%) мужчин и 15 (50%) женщин, не имевших клещевых инфекций в анамнезе. Средний возраст лиц контрольной группы составил 36,0 [28,0; 46,0] лет. Критериями включения в группу контроля были: отсутствие указаний на перенесенные клещевые инфекции, отсутствие жалоб на состояние здоровья, возраст от 18 до 75 лет, отсутствие соматических, неврологических и психических заболеваний. Все обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании [199]. У здоровых лиц группы контроля изучен психовегетативный статус, субъективные характеристики сна, показатели астении, а также определялось количественное содержание серотонина в тромбоцитах крови; серотонина, цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-10, hsCRP, HSE в сыворотке крови.

## **2.6. Методы статистической обработки**

Статистический анализ полученных данных проводился на IBM-совместимом компьютере с применением интегрированных программ

Microsoft Excel 7.0, пакета прикладных программ Statistica 8.0 (Stat soft Inc, USA). Статистический анализ включал описательную и сравнительную статистику [118, 146, 147].

Перед проведением анализа выполнялись тесты на нормальность для каждой из количественных выборок согласно W-критерию Шапиро-Уилка [147]. В связи с тем, что сравниваемые выборки имели небольшой размер и не удовлетворяли критерию нормального распределения, сравнительный анализ проводился с использованием непараметрических критериев [118].

Количественные признаки представлены в виде медианы - значения признака, которое делит весь ряд значений пополам (половина значений признака больше медианы, другая половина – меньше) и интерквартильного размаха, представляющего собой интервал 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 [147]. При использовании коэффициента ранговой корреляции условно оценивали тесноту связи между признаками, считая значения коэффициента равные 0,3 и менее - показателями слабой тесноты связи; значения более 0,4, но менее 0,7 - показателями умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более - показателями высокой тесноты связи. Различия между группами считались достоверными при значении  $p < 0,05$ .

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО ПГМА им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, протокол №153 от 14 сентября 2012 г.

## ГЛАВА III. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КЛЕЩЕВЫМ ЭНЦЕФАЛИТОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

### 3.1. Клинико-неврологическая характеристика больных клещевым энцефалитом

В период с 2011 по 2013 гг. на лечении в ГБУЗ «ПККИБ» с диагнозом клещевой энцефалит находилось 157 человек, из них мужчин - 94 (59,9%), женщин - 63 (40,1%).

Медиана возраста была 49 (35; 61) лет. Среди заболевших доминировали лица старше 40 лет (106 чел. - 67,5%), распределение по возрасту представлено в табл. 5.

Таблица 5

Распределение больных КЭ по возрасту

возраст	абс	%
18-20	8	5,1
21-30	19	12,1
31-40	25	15,8
41-50	29	18,5
51-60	34	21,7
61-70	19	12,1
71 и старше	23	14,7

Основная доля приходилась на лиц трудоспособного возраста до 60 лет - 115 чел. (73,2%). Жители города составили 138 чел. (87,9%), сельской местности – 19 чел. (12,1%).

Распределение по социальному статусу показало, что преобладали работающие лица - 83 чел. (52,9%), безработные составили 28 чел. (17,8%), пенсионеры 40 чел. (25,5%) и студенты 6 чел. (3,8%).

Сопутствующая соматическая патология отсутствовала только у 42 (26,8%) пациентов с КЭ. У остальных больных регистрировались: заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (ИБС, АГ) – 57 чел. (36,3%), дыхательной (ХОБЛ) – 14 чел. (8,9%) и мочеполовой систем (хронический

пиелонефрит) – 14 чел. (8,9%), желудочно-кишечного тракта - 16 чел. (10,2%).

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 у 20 чел. (12,8%) (табл.6).

Таблица 6

Клинические формы КЭ

Клиническая форма		Количество больных	
		Абс.	%
Непаралитическая форма (неочаговая)	Лихорадочная	85	54,1
	Менингеальная	52	33,1
Паралитическая форма (очаговая)	Менингоэнцефалитическая	11	7,1
	Менингоэнцефалополиомиелитическая	9	5,7
Всего		157	100

Превалировали среднетяжелые– 47,1% (74 чел.) и легкие формы - 35,7% (56 чел.), тяжелые зарегистрированы у 17,2% (27 чел.). Летальность составила 3,2% (5 чел.).

При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что присасывание клеща было у 105 человек (65,9%). В остальных случаях (34,1%) больные указывали на пребывание в лесу, парке, сельской местности, даче.

Медиана инкубационного периода составила 9 (5; 15,5) дней. Заболевание начиналось остро. В первые 3 дня от начала заболевания поступило 57 пациентов (36,3%), на 4-7 дни – 59 чел. (37,6%), на 8-14 дни – 20 чел. (12,7%) и с 15 дня и позже 21 чел. (13,4%). У всех больных с КЭ выявлен выраженный общеинфекционный синдром (табл. 7).

## Клинические проявления общеинфекционного синдрома у больных КЭ

Симптомы	Абс.	%
Головная боль	157	100
Слабость	157	100
Лихорадка	157	100
Головокружение	54	34,4
Озноб	83	52,9
Артралгии, миалгии	53	33,8
Тошнота	85	54,1
Рвота	53	33,8
Боли в глазных яблоках	35	22,3

Головная боль, слабость, лихорадка, наблюдались у всех больных. Температурная реакция сопровождалась ознобом (52,9%), болями в глазных яблоках (22,3%), тошнотой (54,1%), рвотой (33,8%). Больные жаловались на головокружение (34,4%), боли в суставах и мышцах (33,8%).

Повышение температуры до субфебрильной (до 38<sup>0</sup>С) отмечена у 74 чел (47,1 %), высокая температура (выше 39<sup>0</sup>С) - у 47 чел. (29,9%), умеренная (38<sup>0</sup>С-39<sup>0</sup>С) – у 36 чел. (22,9%). Лихорадка держалась 4 (2; 6) дня. Двухволновое течение отмечено у 39 чел. (24,8%). Первая волна протекала с общеинфекционным синдромом, вторая - с выраженным общеинфекционным синдромом и поражением нервной системы.

При осмотре обнаруживали инъекцию склер 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 ригидности мышц тыла шеи, симптомов Кернига, Брудзинского. Очаговая неврологическая симптоматика отмечалась у 53 обследованных пациентов (33,8%). Кратковременные проявления в виде нарушения конвергенции, асимметрии сухожильных рефлексов зарегистрированы у 27 больных (17,2%) с менингеальной формой.

При паралитической форме у 15 чел. отмечались глазодвигательные нарушения в виде двоения, разных видов страбизма, пареза взора, тотальной офтальмоплегии; у 10 - центральный тип недостаточности лицевого нерва. Признаки нарушения сознания от оглушенности до комы отмечались у половины больных с паралитической формой. Двигательные расстройства развились у 14 чел., имели место центральные геми- и тетрапарезы, подкорковые гиперкинезы, генерализованный эпилептический синдром. Поражения каудальной группы черепных нервов наблюдалось у 10 чел. в виде девиации языка, нарушения глотания, кашлевого рефлекса, дыхания, речи.

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, был преимущественно лимфоцитарный (60 %), реже нейтрофильный (28%) или смешанный (12%). Количество белка в ликворе составило 740 (577,5; 787,5) мг/л.

В общем анализе крови в разгар инфекции количество лейкоцитов составляло 6,8 (4,7; 8,8) $\times 10^9$ /л, лейкоцитоз отмечался у 48 чел. (30,6%), лейкопения – у 25 чел. (15,9%), у остальных 84 чел. (53,5%) сохранялось нормальное число лейкоцитов. У 95 чел. (60,5%) наблюдался сдвиг лейкоформулы влево (45,6%). Медиана СОЭ - 13 (7; 22) мм/час, повышенная СОЭ (от 15 до 53 мм/час) зарегистрирована у 62 чел. (39,5%). Тромбоциты были 212,5 (181,8; 246) $\times 10^9$ /л, тромбоцитопения имела место у 12 чел. (7,7%).

## **3.2. Психоэмоциональный статус больных клещевым энцефалитом в остром периоде в динамике инфекционного процесса**

### **3.2.1. Психоэмоциональный статус у больных клещевым энцефалитом в сравнении с контрольной группой**

В динамике инфекционного процесса проведено углубленное обследование 70 пациентов с разными формами КЭ (20 чел - с паралитической и 50 чел – с непаралитической): оценка психоэмоционального и вегетативного статусов, показателей сна и астении с использованием специальных методик тестирования (табл. 8, 9).

В разгар инфекционного процесса у больных уровень астении по ВАШ-А составил 6 (4,3; 7) балла, что достоверно выше значений в группе контроля 1 (1; 1) балла ( $p=0,000$ ).

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 контрольной группы.

Таблица 8

## Показатели психоэмоционального статуса больных со всеми формами КЭ в динамике инфекционного процесса

Показатель (баллы)	Контрольная группа	Больные КЭ в период разгара	P1	Больные КЭ в период ранней реконвалесценции	P2	P3
ВАШ астении	1 (1; 1)	6 (4,3; 7)	0,000	2,5 (2; 4)	0,000	0,000
Показатель сна	27 (21; 29)	19 (15; 22)	0,000	19 (18; 24)	0,000	0,076
Показатель вегетативных расстройств	7 (0; 14,5)	25 (14; 34)	0,000	17 (9; 28)	0,003	0,003
Госпитальная шкала: показатель тревоги	1 (0; 2)	5 (4; 7)	0,000	2 (0; 5)	0,008	0,000
Госпитальная шкала: показатель депрессии	1 (0; 2)	6 (3; 12)	0,000	4 (2; 8)	0,000	0,001
Опросник Спилбергера-Ханина: показатель реактивной тревожности	45 (44; 47)	46 (43; 48)	0,409	45 (43; 47)	0,310	0,044
Опросник Спилбергера-Ханина: показатель личностной тревожности	28 (23; 38,5)	41 (35; 47)	0,000	33 (30,5; 41)	0,001	0,025
Когнитивно-аффективная шкала Бека (СА)	1 (0; 2)	4 (1; 7)	0,000	2 (0; 6)	0,003	0,009
Шкала соматизации Бека (SP)	0 (0; 1,25)	4 (1; 9)	0,000	3 (0; 7,25)	0,000	0,242
Общий показатель шкалы Бека	1 (0; 3)	9 (3; 14)	0,000	6 (1; 12)	0,000	0,047

P1 – достоверность различий между больными в период разгара и контрольной группой

P2 - достоверность различий между больными в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными в период разгара и больными в период ранней реконвалесценции

Примечание: достоверность \*- $p \leq 0,05$

Таблица 9

## Показатели шкалы MFI-20 у пациентов КЭ в динамике острого периода

Показатель (баллы)	Контрольная группа	Больные КЭ в период разгара	P1	Больные КЭ в период ранней реконвалесценции	P2	P3
Общая астения	5 (4; 8)	16 (12; 20)	0,000	9 (6; 12)	0,000	0,000
Пониженная активность	4 (4; 5,25)	15 (11; 18)	0,000	11 (8; 13)	0,000	0,000
Снижение мотивации	4 (4; 5)	12 (8; 15)	0,000	9 (7; 12)	0,000	0,000
Физическая активность	4 (4; 6)	15 (12; 20)	0,000	10 (6; 12)	0,000	0,000
Психическая активность	4 (4; 5)	12 (9; 18)	0,000	8 (6; 12)	0,000	0,000
Сумма	21,5 (20; 28,75)	69 (54; 86)	0,000	48 (34; 61)	0,000	0,000

P1 – достоверность различий между больными в период разгара и контрольной группой

P2 - достоверность различий между больными в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными в период разгара и больными в период ранней реконвалесценции

Примечание: достоверность \*- $p \leq 0,05$

Оценка вегетативных расстройств у больных в разгар заболевания показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» составила 25 (14; 34) баллов и отличалась от значений контрольной группы – 7 (0; 14,5) баллов ( $p=0,000$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель составил 6 (3; 12) баллов и был достоверно выше контрольных показателей 1 (0; 2) балла ( $p=0,000$ ). По параметру «тревога» также выявлены достоверные отличия – 5 (4; 7) баллов относительно контрольных значений –1 (0; 2) баллов ( $p=0,000$ ).

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 –27 (21; 29) ( $p=0,000$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что в разгар заболевания общий показатель опросника, а также его составляющие – показатели когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации были достоверно выше контрольных показателей.

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в разгар инфекции у больных составил 46 (43; 48) баллов и не отличался от контрольных показателей 45 (44; 47) ( $p=0,409$ ). Показатель личностной тревожности по данному опроснику был 41 (35; 47) баллов, что выше контрольных показателей 28 (23; 38,5) ( $p=0,000$ ).

В процессе лечения у пациентов с КЭ отмечена положительная динамика показателей психоэмоционального и вегетативного статусов, показателей сна и астении. 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 1 (1; 1) ( $p=0,000$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов снизился до 48 (34; 61) баллов ( $p=0,000$ ), но был также выше контрольных значений – 21,5 (20; 28,75) ( $p=0,000$ ). По шкалам опросника у больных отмечены изменения в

сторону понижения показателей, но медианы по-прежнему превосходили значения у контрольной группы.

Оценка вегетативных расстройств у больных показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» уменьшилась до 17 (9; 28) баллов ( $p=0,003$ ) и отличалась от значений контрольной группы – 7 (0; 14,5) баллов ( $p=0,003$ ).

При анализе шкалы HADS по параметрам «тревога» и «депрессия» (табл.10) установлены изменения ( $p=0,000$  и  $p=0,079$ ), 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 ( $p=0,076$ ).

После лечения общий показатель шкалы депрессии Бека и значения когнитивно-аффективной шкалы уменьшились, но превышали значения у здоровых лиц (табл.12). Уровень шкалы соматизации в динамике не изменился ( $p=0,242$ ) и также отличался от группы контроля.

Анализ уровня реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что его изменения в периоды разгара и реконвалесценции достоверны в виде снижения с 46 (43; 48) до 45 (43; 47) баллов ( $p=0,044$ ) и достигли показателя группы контроля 43,5 (43; 45,75) ( $p=0,310$ ). Изменения значения личностной тревожности в динамике были достоверны ( $p=0,025$ ), но показатель отличался от уровня контрольной группы ( $p=0,001$ ).

Таким образом, при КЭ в разгар инфекционного процесса у пациентов определяются астенические расстройства с уровнем астении по ВАШ-А от умеренной до сильнейшей (6 (4,3; 7) баллов), выраженной астенией по шкале MFI-20 - 69 (54; 86) баллов; изменение субъективных характеристик сна от пограничных до выраженных (19 (15; 22) баллов); нарушения вегетативной регуляции от умеренной до выраженной (25 (14; 34) баллов); психоэмоциональные проявления в виде легкой степени депрессии по шкале Бека (9 (3; 14) баллов), субклинически и клинически выраженной депрессией по госпитальной шкале тревоги и депрессии (6 (3; 12) баллов), умеренной и высокой

степенью реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина (46 (43; 48) баллов).

В период ранней реконвалесценции у больных КЭ сохраняются астенические расстройства от слабых до умеренных по ВАШ-А (2,5 (2; 4) баллов) и шкале MFI-20 (48 (34; 61) баллов); изменение субъективных характеристик сна в виде пограничных значений (19 (18; 24) баллов); умеренные нарушения вегетативной регуляции (17 (9; 28) баллов); психоэмоциональные проявления в виде повышенных относительно здоровых лиц показателей депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии ( $p=0,000$ ) и шкале депрессии Бека ( $p=0,000$ ).

### **3.2.2. Сравнительная характеристика психоэмоционального статуса у больных с паралитической и непаралитической формами клещевого энцефалита**

Учитывая отличия клинических проявлений при разных формах КЭ, далее в нашем исследовании мы отдельно проанализировали показатели психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна при паралитической и непаралитической формах в динамике инфекционного процесса (табл.10).

В разгар инфекционного процесса у больных с паралитической формой уровень астении по ВАШ-А составил 8,4 (6,35; 9) балла, что достоверно выше значений в группе контроля 1 (1; 1) балла ( $p=0,000$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с паралитической формой был 89,5 (65,75; 100) 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 контрольной группы (табл.11).

Таблица 10

## Показатели психоэмоционального статуса больных с паралитической и непаралитической формой КЭ в динамике инфекционного процесса

Показатель	Контрольная группа	Больные КЭ										P7	P8
		Период разгара					Период ранней реконвалесценции						
		Паралитическая форма	P1	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
сон	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
Вегетативные расстройства	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 Спилбергера-Ханина: реактивная тревожность	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
Опросник Спилбергера-Ханина: личностная тревожность	28 (23; 38,5)	42 (39; 47)	0,003	40 (34; 47)	0,000		32,5 (32; 39)	0,120	34 (29; 41)	0,018		0,043	0,165

P1 – достоверность различий между больными с паралитической формой в период разгара и контрольной группой

P2 – достоверность различий между больными с непаралитической формой в период разгара и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными с паралитической и непаралитической формами в период разгара

P4 – достоверность различий между больными с паралитической формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P5 – достоверность различий между больными с непаралитической формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P6 - достоверность различий между больными с паралитической и непаралитической формами в период ранней реконвалесценции

P7 - достоверность различий между больными с паралитической формой в динамике

P8 - достоверность различий между больными с непаралитической формой в динамике

Примечание: достоверность \*- $p \leq 0,05$

Таблица 11

## Показатели шкалы MFI-20 у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ в динамике инфекционного процесса

Показатель	Контрольная группа	Больные КЭ										P7	P8
		Период разгара					Период ранней реконвалесценции						
		Паралитическая форма	P1	Непаралитическая форма	P2	P3	Паралитическая форма	P4	Непаралитическая форма	P5	P6		
Общая астения	5 (4; 8)	19 (13,25; 20)	0,000	14 (12; 19)	0,000	0,147	12 (11; 20)	0,000	8 (6; 12)	0,000	0,014	0,225	0,000
Пониженная активность	4 (4; 5,25)	20 (13,5; 20)	0,000	14 (9,5; 17,5)	0,000	0,031	15 (12; 20)	0,000	9 (7; 12)	0,000	0,003	0,584	0,000
Снижение мотивации	4 (4; 5)	17 (12,25; 20)	0,000	12 (8; 13)	0,000	0,008	14 (10; 18)	0,000	8 (6; 12)	0,000	0,006	0,272	0,000
Физическая активность	4 (4; 6)	20 (13,5; 20)	0,000	14 (12; 17,5)	0,000	0,099	14 (11; 20)	0,000	8 (5,75; 12)	0,000	0,008	0,500	0,000
Психическая активность	4 (4; 5)	16,5 (12,5; 20)	0,000	12 (6,5; 17)	0,000	0,025	13 (11; 20)	0,000	8 (6; 12)	0,000	0,005	0,787	0,000
сумма	21,5 (20; 28,75)	89,5 (65,75; 100)	0,000	68 (48,5; 81,5)	0,000	0,021	65 (54; 98)	0,000	45 (32,75; 60)	0,000	0,004	0,398	0,000

P1 – достоверность различий между больными с паралитической формой в период разгара и контрольной группой

P2 – достоверность различий между больными с непаралитической формой в период разгара и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными с паралитической и непаралитической формами в период разгара

P4 – достоверность различий между больными с паралитической формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P5 – достоверность различий между больными с непаралитической формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P6 - достоверность различий между больными с паралитической и непаралитической формами в период ранней реконвалесценции

P7 - достоверность различий между больными с паралитической формой в динамике

P8 - достоверность различий между больными с непаралитической формой в динамике

Примечание: достоверность \*- $p \leq 0,05$

Оценка вегетативных расстройств у больных с паралитической формой в разгар заболевания показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» составила 25,5 (18; 54,5) баллов и отличалась от значений контрольной группы – 7 (0; 14,5) баллов ( $p=0,000$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель составил 13,5 (7,5; 20,8) баллов и был достоверно выше контрольных показателей 1 (0; 2) балла ( $p=0,000$ ). По параметру «тревога» также выявлены достоверные отличия – 11 (6; 21) баллов относительно контрольных значений – 1 (0; 2) баллов ( $p=0,000$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна в начальном периоде наблюдения у пациентов с паралитической формой показатель составил 14,5 (11,3; 21,8) баллов и отличался от значений у здоровых лиц – 27 (21; 29) ( $p=0,000$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что в разгар заболевания общий показатель опросника, а также его составляющие – показатели когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации были достоверно выше контрольных показателей (табл. 12).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в разгар инфекции у больных с паралитической формой составил 47 (46; 52,3) баллов, что выше контрольных показателей 45 (44; 47) ( $p=0,019$ ). Показатель личностной тревожности по данному опроснику был 42 (39; 47) баллов, что также выше контрольных показателей 28 (23; 38,5) ( $p=0,003$ ).

Таблица 12

Показатели шкалы депрессии Бека у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ в динамике инфекционного процесса

Показатель	Контрольная группа	Больные КЭ										P7	P8
		Период разгара					Период ранней реконвалесценции						
		Паралитическая форма	P1	Непаралитическая форма	P2	P3	Паралитическая форма	P4	Непаралитическая форма	P5	P6		
Когнитивно-аффективная шкала Бека (CA)	1 (0; 2)	9,5 (4,3; 17,8)	0,000*	3 (1; 6)	0,000*	0,008*	3 (1; 19)	0,019*	2 (0; 4)	0,009*	0,198	0,208	0,024*
Шкала соматизации Бека (SP)	0 (0; 1,25)	7,5 (3,3; 18)	0,000*	4 (1; 8)	0,000*	0,087	2 (1; 21)	0,030*	4 (0; 7)	0,000*	0,686	0,575	0,321
Общий показатель шкалы Бека	1 (0; 3)	16 (7,5; 33,8)	0,000*	8 (3; 14)	0,000*	0,029*	6 (3; 40)	0,012*	6 (1; 11,3)	0,000*	0,552	0,398	0,079

Примечание: достоверность  $*-p \leq 0,05$

P1 – достоверность различий между больными с паралитической формой в период разгара и контрольной группой

P2 – достоверность различий между больными с непаралитической формой в период разгара и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными с паралитической и непаралитической формами в период разгара

P4 – достоверность различий между больными с паралитической формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P5 – достоверность различий между больными с непаралитической формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P6 - достоверность различий между больными с паралитической и непаралитической формами в период ранней реконвалесценции

P7 - достоверность различий между больными с паралитической формой в динамике

P8 - достоверность различий между больными с непаралитической формой в динамике

В процессе лечения у пациентов с паралитической формой отмечена положительная динамика значений личностной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина и уровню астении по ВАШ-А, по другим шкалам наметилась только тенденция в сторону нормализации.

По визуальной аналоговой шкале выраженность астении у больных с паралитической формой в раннюю реконвалесценцию снизилась до 4 (2; 5) ( $p=0,008$ ), но отличалась от медианы группы контроля 1 (1; 1) ( $p=0,000$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с паралитической формой в период реконвалесценции имел лишь тенденцию к снижению - 65 (54; 98) баллов ( $p=0,398$ ) и был выше контрольных значений -21,5 (20; 28,8) ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у больных не зарегистрировано изменений и медианы по-прежнему превосходили значения у контрольной группы.

Оценка вегетативных расстройств у больных с паралитической формой в период реконвалесценции показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» не изменилась - 17 (12; 61) баллов ( $p=0,499$ ) и отличалась от значений контрольной группы - 7 (0; 14,5) баллов ( $p=0,031$ ).

При анализе данных шкалы HADS по параметрам «тревога» и «депрессия» (табл.10) не установлено изменений ( $p=0,173$  и  $p=0,079$ ), их уровни по-прежнему превышали значения у здоровых лиц ( $p=0,001$  и  $p=0,002$ ).

Медиана показателя анкет балльной субъективной оценки нарушений сна в период ранней реконвалесценции не изменилась ( $p=0,249$ ) и отличалась от значений здоровых лиц ( $p=0,002$ ).

В процессе лечения общий показатель шкалы депрессии Бека, значения шкалы соматизации и когнитивно-аффективной шкалы не изменились и превышали значения у здоровых лиц (табл. 12).

Анализ уровня личностной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что его изменения в периоды разгара и реконвалесценции были достоверны в виде снижения с 42 (39; 47) до 32,5 (32; 39) баллов

( $p=0,043$ ) и достигли показателя группы контроля 43,5 (43; 45,8) ( $p=0,119$ ). Достоверных изменений значений реактивной тревожности в динамике не наблюдалось ( $p=0,799$ ) и показатель по-прежнему был выше уровня контрольной группы ( $p=0,011$ ).

Таким образом, у больных с паралитической формой КЭ в период разгара инфекции объективно установлено наличие астенического синдрома и психоэмоциональные нарушения. В период ранней реконвалесценции достоверно улучшились лишь показатели астении по ВАШ-А и уровню личностной тревожности. Показатели астении по шкалы MFI-20, ВАШ-А, значения сна, тревоги и депрессии по госпитальной шкале и шкале депрессии Бека были выше показателей здоровых лиц.

В разгар инфекционного процесса у больных с непаралитической формой уровень астении по ВАШ-А составил 5,2 (4,1; 6,85) балла, что достоверно выше значений в группе контроля 1 (1; 1) балла ( $p=0,000$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с непаралитической формой был 68 (48,5; 81,5) баллов, что выше контрольных значений 21,5 (20; 28,8) ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у больных отмечены достоверно высокие уровни показателей относительно значений контрольной группы (табл.11).

Оценка вегетативных расстройств у больных с непаралитической формой в разгар заболевания показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» составила 24 (13; 32) баллов и отличалась от значений контрольной группы – 7 (0; 14,5) баллов ( $p=0,000$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель составил 6 (3; 9,5) баллов и был достоверно выше контрольных показателей 1 (0; 2) балла ( $p=0,000$ ). По параметру «тревога» также выявлены достоверные отличия - 5 (4; 7) баллов относительно контрольных значений –1 (0; 2) баллов ( $p=0,000$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна в начальном периоде наблюдения у пациентов с непаралитической формой показатель со-

ставил 19 (16; 21,5) баллов и отличался от значений у здоровых лиц –27 (21; 29) ( $p=0,000$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что в разгар заболевания общий показатель опросника, а также его составляющие – показатели когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации были достоверно выше контрольных показателей (табл.12).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в разгар инфекции у больных с непаралитической формой составил 46 (43; 47) баллов и не отличался от контрольных показателей 45 (44; 47) ( $p=0,818$ ). Показатель личностной тревожности по данному опроснику был 40 (34; 47) баллов, что выше контрольных значений 28 (23; 38,5) ( $p=0,000$ ).

В процессе лечения у пациентов с непаралитической формой отмечена положительная динамика значений астении по ВАШ-А и всем шкалам опросника MFI-20, вегетативных расстройств, реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина, уровней тревоги и депрессии по госпитальной шкале, а также показатели когнитивно-аффективной шкалы Бека.

По визуальной аналоговой шкале выраженность астении у больных с паралитической формой в раннюю реконвалесценцию снизилась до 2 (2; 3) ( $p=0,000$ ), но отличалась от медианы группы контроля 1 (1; 1) ( $p=0,000$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с непаралитической формой в период реконвалесценции уменьшился до 45 (32,8; 60) баллов ( $p=0,000$ ), но отличался от контрольных значений –21,5 (20; 28,8) ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у больных отмечены изменения в сторону уменьшения, но медианы по-прежнему превосходили значения у контрольной группы.

Оценка вегетативных расстройств у больных с непаралитической формой в период реконвалесценции показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» изменилась – 16,5 (8,75; 25,8) баллов ( $p=0,006$ ), но отличалась от значений контрольной группы – 7 (0; 14,5) баллов ( $p=0,003$ ).

При анализе данных шкалы HADS по параметрам «тревога» и «депрессия» (табл.10) установлено изменения ( $p=0,000$  и  $p=0,003$ ), но их уровни по-прежнему превышали значения у здоровых лиц ( $p=0,027$  и  $p=0,000$ ).

Медиана показателя анкет балльной субъективной оценки нарушений сна в период ранней реконвалесценции не изменилась ( $p=0,128$ ) и отличалась от значений здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

В процессе лечения общий показатель шкалы депрессии Бека и значение шкалы соматизации не изменились и превышали значения у здоровых лиц ( $p=0,000$ ) (табл.12), уровень когнитивно-аффективной шкалы снизился ( $p=0,024$ ), но не достиг контрольных цифр ( $p=0,009$ ).

Анализ уровня реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что его изменения в периоды разгара и реконвалесценции были достоверны в виде снижения с 46 (43; 47) до 44,5 (42,8; 46) баллов ( $p=0,027$ ) и достигли показателя группы контроля 43,5 (43; 45,8) ( $p=0,054$ ). Достоверных изменений значений личностной тревожности в динамике не наблюдалось ( $p=0,165$ ).

Таким образом, у больных с непаралитической формой в период разгара инфекции установлено наличие астенического синдрома, изменение сна и психоэмоциональные нарушения. В динамике инфекционного процесса у пациентов к периоду ранней реконвалесценции определялась положительная динамика, но сохранялся астенический синдром по данным шкалы MFI-20.

Следующим этапом нашего исследования было сравнение показателей психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ в период разгара инфекционного процесса.

В разгар инфекционного процесса уровни астении по ВАШ-А у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ отличались между собой и составили 8,4 (6,35; 9) и 5,2 (4,1; 6,9) балла соответственно ( $p=0,002$ ). Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с паралитической и непаралитической формами был 89,5 (65,8; 100) и 68 (48,5; 81,5) баллов и от-

личался между собой ( $p=0,021$ ), по трем шкалам опросника (пониженная активность, снижение мотивации, психическая активность) показатели были выше у больных с паралитической формой (табл. 11).

Оценка вегетативных расстройств у больных в разгар заболевания показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» при паралитической форме составила 25,5 (18; 54,5) балла, при непаралитической - 24 (13; 32) балла и не отличалась между собой ( $p=0,215$ ). При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» и «тревога» установлены различия между паралитической и непаралитической формами ( $p=0,008$  и  $p=0,008$  соответственно).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна в начальном периоде наблюдения у пациентов с паралитической и непаралитической формами их величины не отличались и составили 14,5 (11,3; 21,8) и 19 (16; 21,5) баллов ( $p=0,164$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что в разгар заболевания у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ медианы общего показателя шкалы Бека и когнитивно-аффективной достоверно отличались (табл.12). Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в разгар инфекции у больных с паралитической формой составил 47 (46; 52,3) балла, при непаралитической - 46 (43; 47) балла и не отличался между собой ( $p=0,076$ ).

Далее в процессе изучения мы сравнили показатели психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна у больных паралитической и непаралитической формами КЭ в период ранней реконвалесценции.

В период ранней реконвалесценции у больных с паралитической и непаралитической формами уровни астении по ВАШ-А также достоверно отличались и составили 4 (2; 5) и 2 (2; 3) баллов соответственно ( $p=0,038$ ). Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с паралитической и непаралитической формами был 65 (54; 98) и 45 (32,75; 60) баллов и различался между собой ( $p=0,004$ ). По всем шкалам данного опросника у больных

с разными формами КЭ в период ранней реконвалесценции также отмечены различия (табл. 12).

Оценка вегетативных расстройств у больных в период реконвалесценции показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» при паралитической форме составила 17 (12; 61) балла, при непаралитической - 16,5 (8,8; 25,8) балла и не отличалась между собой ( $p=0,469$ ). При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» не установлено различий между паралитической и непаралитической формами ( $p=0,306$ ), а по параметру «тревога» отличие обнаружено ( $p=0,012$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна в период реконвалесценции у пациентов с паралитической и непаралитической формами их величины не отличались и составили 19 (12; 24) и 19,5 (18; 24) баллов ( $p=0,625$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что в период ранней реконвалесценции у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ медианы общего показателя шкалы Бека, когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации достоверно не отличались (табл. 12). Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина после лечения у больных с паралитической формой составил 47 (47; 49) балла, при непаралитической ниже - 44,5 (42,75; 46) балла и не отличался между собой ( $p=0,002$ ).

Таким образом, у пациентов с паралитической формой КЭ в разгар инфекционного процесса в отличие от непаралитической определяются 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 ( $p=0,029$ ). В период ранней реконвалесценции у пациентов с паралитической формой в отличие от непаралитической также отмечаются более выраженные астенические расстройства по ВАШ-А ( $p=0,038$ ) и MFI-20 ( $p=0,004$ ), пси-

хоэмоциональные 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 ( $p=0,054$ ).

### **3.3. Нейрогуморальные факторы у больных клещевым энцефалитом в остром периоде в динамике инфекционного процесса**

Следующим этапом работы было исследование ряда нейрогуморальных факторов (альфа-ФНО, интерлейкин – 6, интерлейкин – 10, нейронспецифическая енолаза, высокочувствительный СРБ, серотонин) в крови и ликворе у больных с КЭ в остром периоде, изучение данных показателей при различных формах, исследование их взаимосвязей.

#### **3.3.1. Нейрогуморальные факторы при всех формах клещевого энцефалита по сравнению с контролем**

Исследование уровней цитокинов в сыворотке крови при всех формах КЭ в разгар заболевания показало достоверное в отличие от группы контроля повышение показателей: ИЛ-6 3,78 (2,88; 6,13) пг/мл и альфа-ФНО 0,16 (0,08; 0,39) пг/мл (табл. 13).

В динамике наблюдения (рис. 4) уровни цитокинов у пациентов с КЭ в период ранней реконвалесценции практически не изменялись и составили: ИЛ-6 3,06 (0,72; 6,89) пг/мл ( $p=0,345$ ), ИЛ-10 0,59 (0,45; 0,76) пг/мл ( $p=0,224$ ) и альфа-ФНО 0,12 (0,06; 0,29) пг/мл ( $p=0,059$ ).

Таблица 13

Факторы нейрогуморальной регуляции у больных КЭ (все формы) в динамике инфекционного процесса

Показатель	Контрольная группа	Больные КЭ (все формы)				P3
		Период разгара	P1	Период ранней реконвалесценции	P2	
Интерлейкин-6, пг/мл	1,3 (1,2; 1,5)	3,78 (2,88; 6,13)	0,005 *	3,06 (0,72; 6,89)	0,322	0,345
Интерлейкин-10, пг/мл	0,06 (0,04; 0,08)	0,49 (0,4; 0,59)	0,000 *	0,59 (0,45; 0,76)	0,000 *	0,224
Альфа-ФНО, пг/мл	0,07 (0,05; 0,1)	0,16 (0,08; 0,39)	0,049 *	0,12 (0,06; 0,29)	0,342	0,059
Нейронспецифическая енолаза, нг/мл	6,1 (5,7; 6,9)	4,74 (4,32; 6,93)	0,208	5,92 (5,23; 7,94)	0,869	0,017*
hsCRP, мг/л	0,2 (0,1; 0,4)	7,27 (4,34; 9,34)	0,000 *	1,91 (1,08; 6,37)	0,000 *	0,008*
Сывороточный серотонин, нг/мл	207,5 (188,3; 247,9)	84 (57,5; 142,1)	0,003 *	128 (93; 196,2)	0,006 *	0,018*
Тромбоцитарный серото- нин, нг/мл	515,2 (378,2; 806,6)	182,9 (130,4; 261,4)	0,000 *	271,6 (166,9; 362, 1)	0,005 *	0,057

Примечание: достоверность \*- $p \leq 0,05$ 

P1 – достоверность различий между больными в период разгара и контрольной группой

P2 - достоверность различий между больными в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными в период разгара и больными в период ранней реконвалесценции

Таблица 14

Факторы нейрогуморальной регуляции у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ в динамике  
инфекционного процесса

Показатель	Контрольная группа	Больные КЭ										P7	P8
		Период разгара					Период ранней реконвалесценции						
		Паралитическая форма	P1	Непаралитическая форма	P2	P3	Паралитическая форма	P4	Непаралитическая форма	P5	P6		
Интерлейкин-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
Интерлейкин-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
Нейронспецифическая енолаза, 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*
Сывороточный серотонин, нг/мл	207,5 (188,3; 247,9)	30 (29,6; 70)	0,003*	100,8 (81,8; 170,2)	0,000**	0,015*	93,1 (63,4; 110,2)	0,007*	175,6 (120,4; 240,4)	0,076	0,052	1,000	0,047*
Тромбоцитарный серотонин, нг/мл	515,2 (378,2; 806,6)	120,1 (91,3; 140,6)	0,000*	213,9 (167,6; 296,1)	0,000*	0,003*	122,5 (115,6; 135,8)	0,007*	335,3 (220,2; 413,8)	0,024*	0,004*	0,715	0,638

Примечание: достоверность \*- $p \leq 0,05$

P1 – достоверность различий между больными с паралитической формой в период разгара и контрольной группой

P2 – достоверность различий между больными с непаралитической формой в период разгара и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными с паралитической и непаралитической формами в период разгара

P4 – достоверность различий между больными с паралитической формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P5 – достоверность различий между больными с непаралитической формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P6 - достоверность различий между больными с паралитической и непаралитической формами в период ранней реконвалесценции

P7 - достоверность различий между больными с паралитической формой в динамике

P8 - достоверность различий между больными с непаралитической формой в динамике

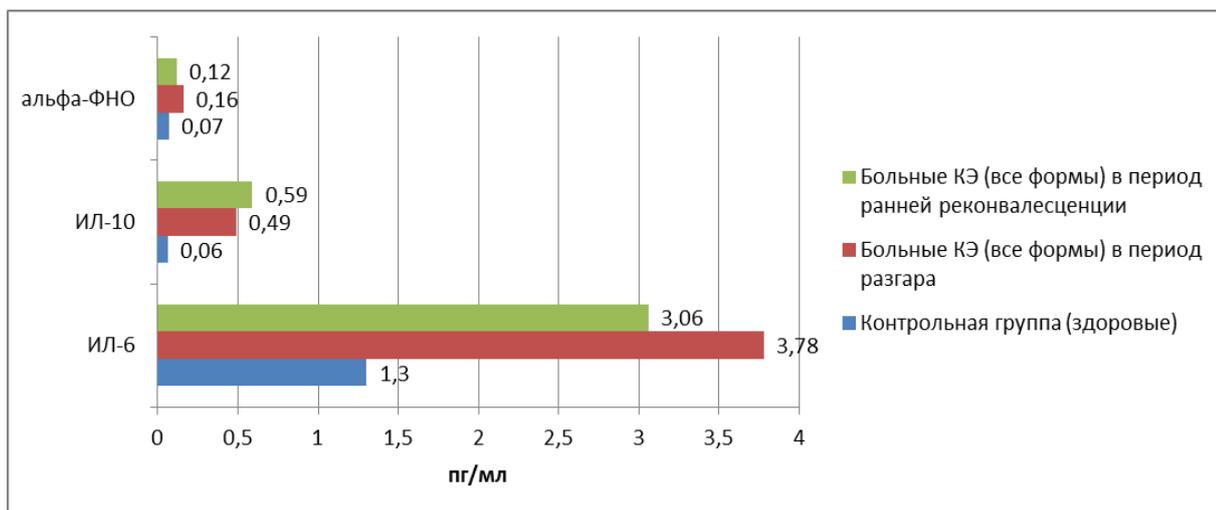


Рис. 4. Показатели альфа-ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у больных КЭ в динамике инфекционного процесса

Исследование уровней цитокинов в ликворе при всех формах КЭ в разгар инфекции показало достоверное отличие от значений здоровых лиц (по данным литературы не определяются или выявляются «следовые» показатели) в сторону повышения показателей: ИЛ-6 – 198,2 (89,3; 202,0 пг/мл, ИЛ-10 0,97 (0,4; 7,45) пг/мл и альфа-ФНО 0,13 (0,1; 0,16) пг/мл.

В первые дни болезни концентрация НСЕ в сыворотке крови у больных со всеми клиническими формами КЭ определялась на уровне 4,74 (4,32; 6,93) нг/мл и не превышала показатели контрольной группы - 6,09 (5,65; 6,96) нг/мл ( $p=0,208$ ) (рис. 5).

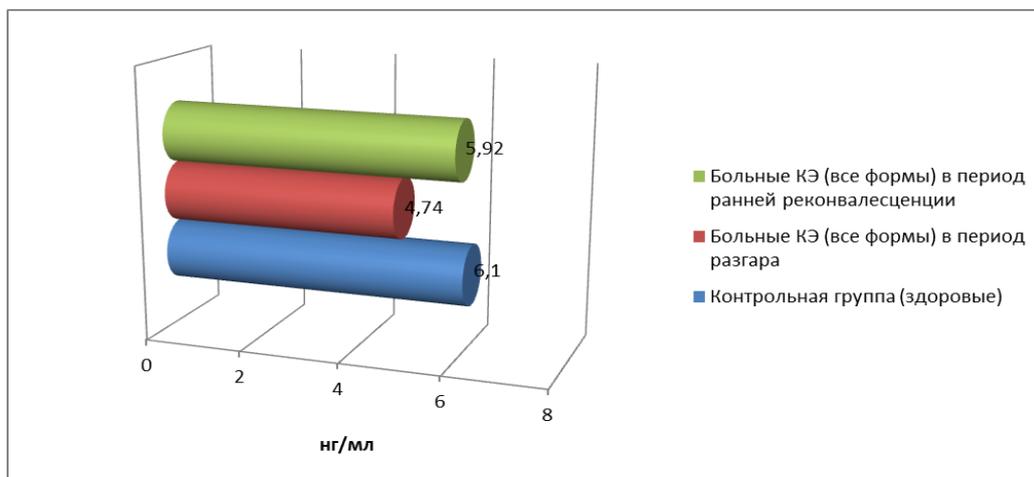


Рис.5. Показатель НСЕ в сыворотке крови у больных КЭ в динамике инфекционного процесса

В динамике патологического процесса (рис.5) у пациентов со всеми клиническими формами КЭ достоверных изменений не установлено – 5,92 (5,23; 7,94) нг/мл ( $p=0,017$ ) и медиана енолазы не отличалась от значений группы контроля ( $p=0,869$ ).

В первые 2-4 дня от начала заболевания у всех больных КЭ концентрация hsCRP в сыворотке крови составила 7,27 (4,34;9,34) мг/л, что достоверно выше, чем в контрольной группе у здоровых лиц - 0,21 (0,04;0,32) мг/л ( $p=0,000$ ) (рис. 6).

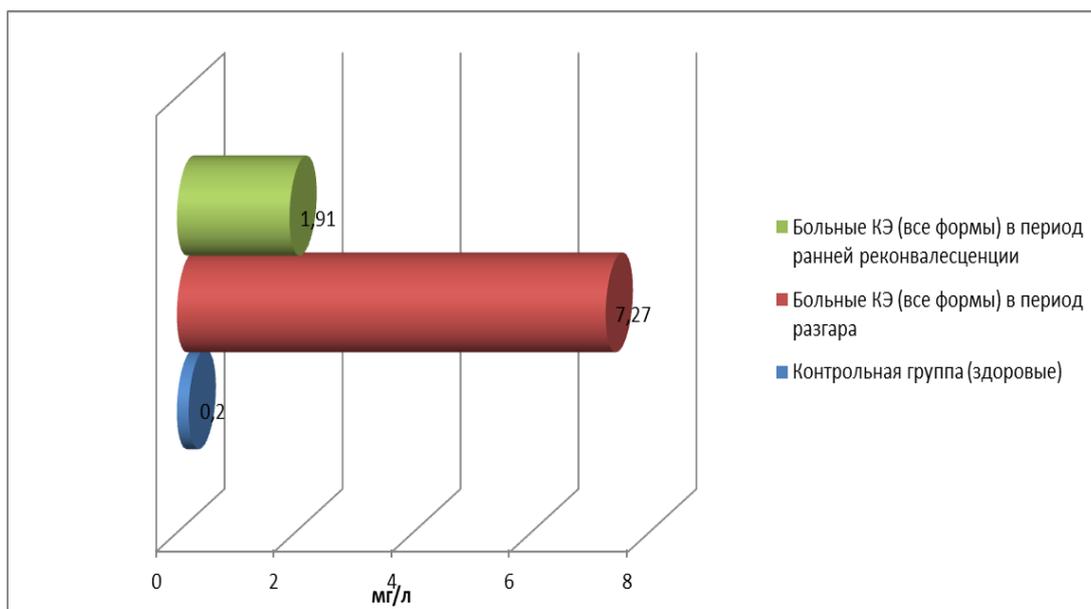


Рис. 6. Показатель hsCRP в сыворотке крови у больных КЭ в динамике инфекционного процесса

В динамике заболевания к периоду выздоровления у пациентов со всеми формами КЭ обнаружено снижение концентрации hsCRP до 1,91 (1,08; 6,37) мг/л ( $p=0,008$ ), но показатель не достиг значений контрольной группы ( $p=0,000$ ).

Таким образом, в остром периоде КЭ в сыворотке крови у больных со всеми формами определяется повышение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов альфа-ФНО ( $p=0,049$ ), ИЛ-6 ( $p=0,005$ ) и ИЛ-10 ( $p=0,000$ ) в сравнении с уровнем здоровых лиц. В периоде ранней реконвалесценции в сыворотке крови у больных КЭ определяется повышенный уро-

вень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ( $p=0,000$ ), а концентрация провоспалительных цитокинов альфа-ФНО ( $p=0,342$ ) и ИЛ-6 ( $p=0,322$ ) не отличается от уровня у здоровых лиц. В ликворе у больных КЭ показатели альфа-ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-10 были повышенными относительно концентраций у здоровых лиц. В остром периоде КЭ в сыворотке крови у больных со всеми формами определяется высокий уровень hsCRP в сравнении с уровнем здоровых лиц ( $p=0,000$ ), что отражает активность воспалительного процесса. В периоде ранней реконвалесценции у больных КЭ в сыворотке крови концентрация hsCRP снижается ( $p=0,008$ ), но сохраняется повышенной относительно показателей здоровых лиц ( $p=0,000$ ). Концентрация HSE в сыворотке крови у больных со всеми формами в КЭ не отличается от значений здоровых лиц ( $p=0,208$ ) как в остром периоде, так и в периоде ранней ( $p=0,869$ ).

Определение количественного содержания серотонина тромбоцитов крови у всех больных независимо от клинической формы в остром периоде КЭ выявило достоверное снижение показателя относительно контрольных значений (рис. 7). Медиана ТС в целом составила 182,9 (130,4; 261,4) нг/мл, что достоверно ниже, чем в группе контроля – 515,2 (403,6; 739,7) нг/мл ( $p=0,000$ ).

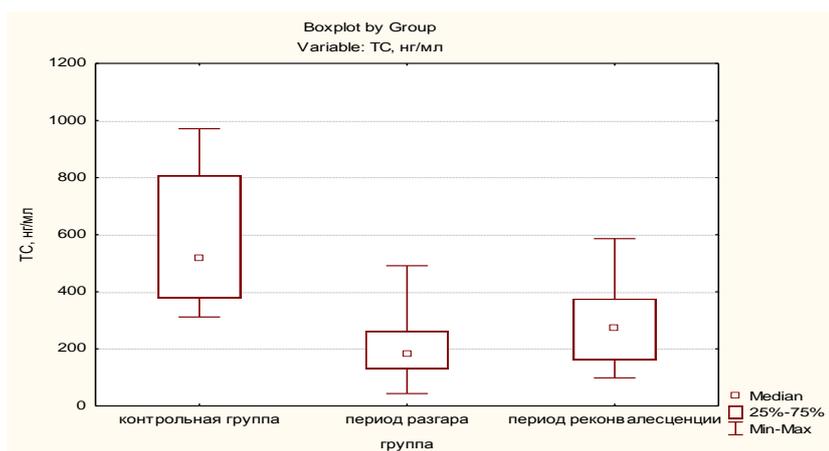


Рис. 7. Уровень тромбоцитарного серотонина у больных КЭ в динамике инфекционного процесса.

В период ранней реконвалесценции уровень ТС в группе больных КЭ в целом повышался до 271,6 (166,9; 362, 1) нг/мл, но оставался в два раза ниже, чем в группе контроля ( $p=0,005$ ).

Определение содержания серотонина в сыворотке крови у больных в период разгара КЭ выявило достоверное снижение показателя относительно контроля (рис. 8). Медиана СС у пациентов, независимо от клинической формы болезни, составила 84 (57,5; 142,1) нг/мл, что значительно ниже, чем у здоровых лиц – 207,5 (188,3; 247,9) нг/мл ( $p=0,003$ ).

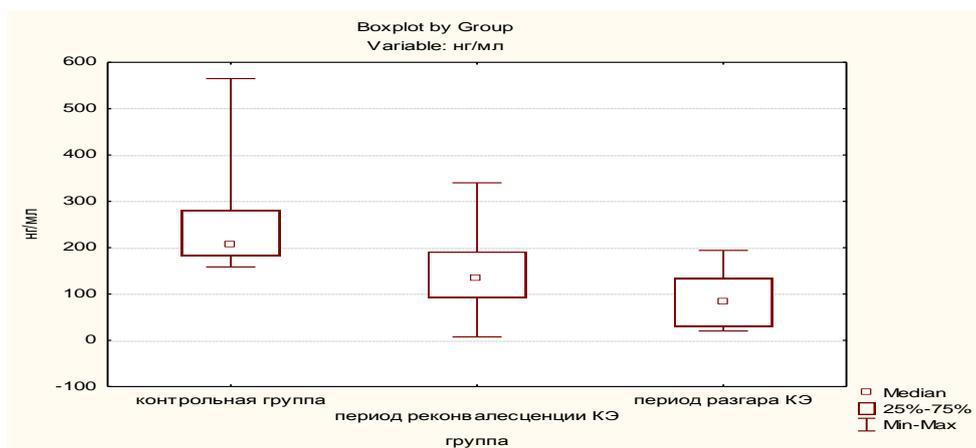


Рис. 8. Содержание серотонина в сыворотке крови у больных КЭ в динамике инфекционного процесса

В период ранней реконвалесценции уровень СС у всех больных КЭ повышался до 128 (93; 196,2) нг/мл, но был ниже, чем в группе контроля ( $p=0,006$ ).

Исследование количества серотонина в ликворе у пациентов с различными клиническими формами КЭ показало его уровень - 31,7 (21,8; 44,9) нг/мл.

Таким образом, в остром периоде КЭ серотонин в тромбоцитах крови у больных со всеми формами составил 182,9 (130,4; 261,4), что значительно ниже уровня здоровых лиц ( $p=0,000$ ); в периоде ранней реконвалесценции показатель серотонина в тромбоцитах крови не изменился ( $p=0,057$ ) и был ниже относительно показателей здоровых лиц ( $p=0,005$ ). В сыворотке крови у больных КЭ также определяется снижение концентрации серотонина в срав-

нении с уровнем здоровых лиц ( $p=0,003$ ), в период ранней реконвалесценции концентрация серотонина повышается ( $p=0,018$ ), но остается пониженной относительно показателей здоровых лиц ( $p=0,006$ ).

### **3.3.2. Нейрогуморальные факторы при паралитической и непаралитической формах клещевого энцефалита**

Уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и альфа-ФНО достоверно отличались у пациентов с паралитической и непаралитической формами в разгар заболевания (табл. 14): 6,32 (4,43; 9,19) пг/мл против 2,99 (1,32; 4,27) пг/мл ( $p=0,012$ ) и 0,08 (0,01; 0,11) пг/мл против 0,13 (0,06; 0,81) пг/мл ( $p=0,000$ ). А показатель противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в этот же период не отличался у больных с этими же формами КЭ: 0,45 (0,41; 0,52) пг/мл и 0,54 (0,39; 0,77) пг/мл ( $p=0,967$ ).

В период ранней реконвалесценции при паралитической и непаралитической формах достоверно отличался лишь ИЛ-6: 12,61 (6,74; 18,47) пг/мл и 3,03 (0,64; 5,62) пг/мл соответственно ( $p=0,034$ ). Показатели ИЛ-10 в период ранней реконвалесценции у больных с непаралитической и паралитической формами были выше контрольных значений ( $p=0,011$  и  $0,000$  соответственно), а концентрация альфа-ФНО не отличалась от уровня у здоровых ( $p=0,926$  и  $p=0,257$  соответственно).

Количество ИЛ-10 в ликворе при паралитической форме определялось на уровне 18,9 (5,21; 32,4) пг/мл и было выше, чем при непаралитической форме -0,45(0,26; 0,97) пг/мл ( $p=0,008$ ). Уровень ИЛ-6 в ликворе больных с паралитической формой составил 95,4 (57,7; 119,8) пг/мл, а с непаралитической – 201,4 (197,2; 202,2) пг/мл, что статистически достоверно выше ( $p=0,034$ ).

Уровень ФНО в ликворе больных с паралитической формой был 0,1 (0,08; 0,1) пг/мл, а с непаралитической – 0,15 (0,14; 0,18) пг/мл) что статистически достоверно выше ( $p=0,037$ ).

У пациентов с паралитической формой медиана НСЕ в сыворотке крови составила 6,93 (4,69; 7,45) нг/мл и не отличалась от количества енолазы в контрольной группе ( $p=0,856$ ) (рис. 9).

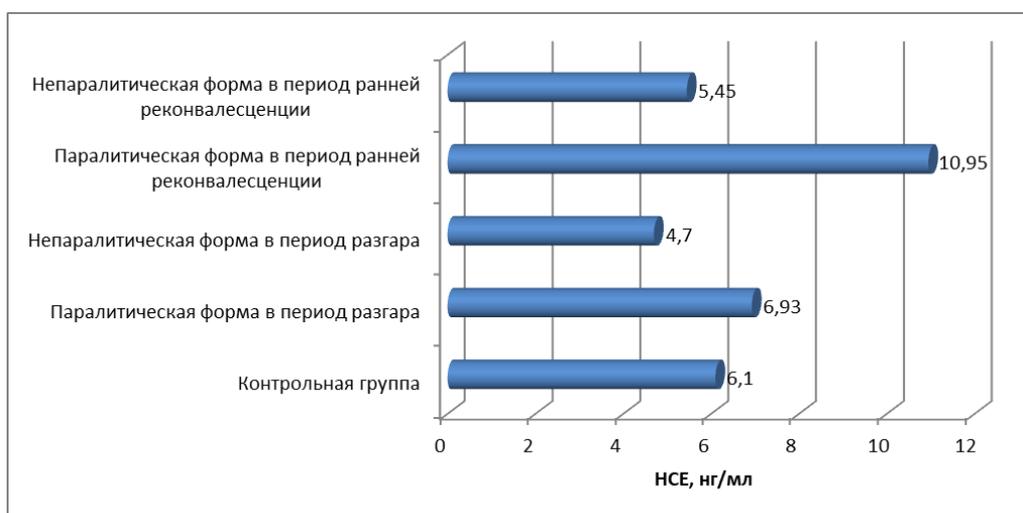


Рис. 9. Показатель НСЕ в сыворотке крови у больных паралитической и непаралитической формами КЭ в динамике инфекционного процесса

При непаралитической форме медиана НСЕ была 4,66 (4,23; 5,66) нг/мл и также не различалась с контрольными значениями ( $p=0,075$ ): при лихорадочной – 4,58 (3,8; 5,78) нг/мл ( $p=0,116$ ) и менингеальной формах – 4,74 (4,35; 6,83) нг/мл ( $p=0,253$ ). Причем показатели при лихорадочной и менингеальной формах не отличались между собой ( $p=0,482$ ). Значения енолазы у больных с паралитической формой не отличались от значений у пациентов с непаралитической ( $p=0,227$ ).

У больных с непаралитической формой достоверных изменений в динамике не установлено – 5,45 (4,81; 5,95) ( $p=0,144$ ) и не выявлено отличий от контрольной группы ( $p=0,129$ ). В период ранней реконвалесценции уровень НСЕ не изменился при лихорадочной – 5,73 (5,43; 6,5) нг/мл ( $p=0,482$ ) и менингеальной форме – 4,69 (3,75; 5,84) нг/мл ( $p=0,273$ ).

Напротив, при паралитической форме выявлено достоверное ( $p=0,049$ ) увеличение концентрации НСЕ – 10,95 (9,23; 12,52) нг/мл, свидетельствующее о развитии более выраженного патологического процесса в ЦНС и о нарушении проницаемости ГЭБ. Значения енолазы у больных с паралитиче-

ской формой были достоверно выше значений у пациентов с непаралитической ( $p=0,006$ ) и здоровых лиц ( $p=0,105$ ).

У 45 больных (25 человек с непаралитической и 20 человек с паралитической формами) в первые четыре дня от начала инфекции была исследована концентрация НСЕ в ликворе. Уровень енолазы при непаралитической (менингеальной) форме составил 0,25 (0,2; 0,44) нг/мл (рис.10), а при паралитической был статистически достоверно выше – 0,97 (0,51; 2,25) нг/мл ( $p=0,014$ ) (рис. 10).

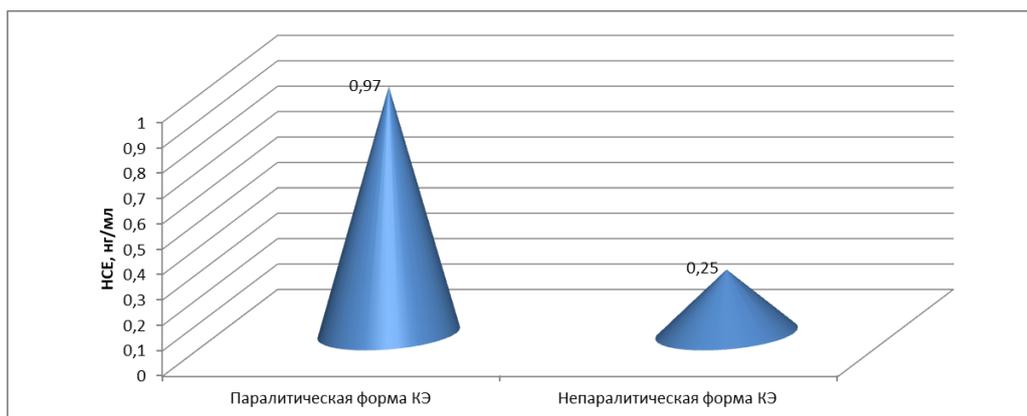


Рис. 10. Показатель НСЕ в ликворе у больных паралитической и непаралитической формами КЭ в разгар инфекционного процесса

Анализ величины НСЕ в ликворе пациентов с различными исходами КЭ показал, что ее концентрация достоверно выше при заболеваниях, закончившихся летальностью - 4,95 (3,15; 8,19) нг/мл, чем при благоприятном течении - 0,56 (0,5; 0,64) нг/мл ( $p=0,020$ ).

В первые 2-4 дня от начала заболевания уровень hsCRP в сыворотке крови у пациентов с паралитическими формами (рис.11) превышал его концентрацию у больных с непаралитическими формами КЭ ( $p=0,001$ ). Показатели при лихорадочной и менингеальной формах находилась в одних пределах ( $p=0,638$ ).

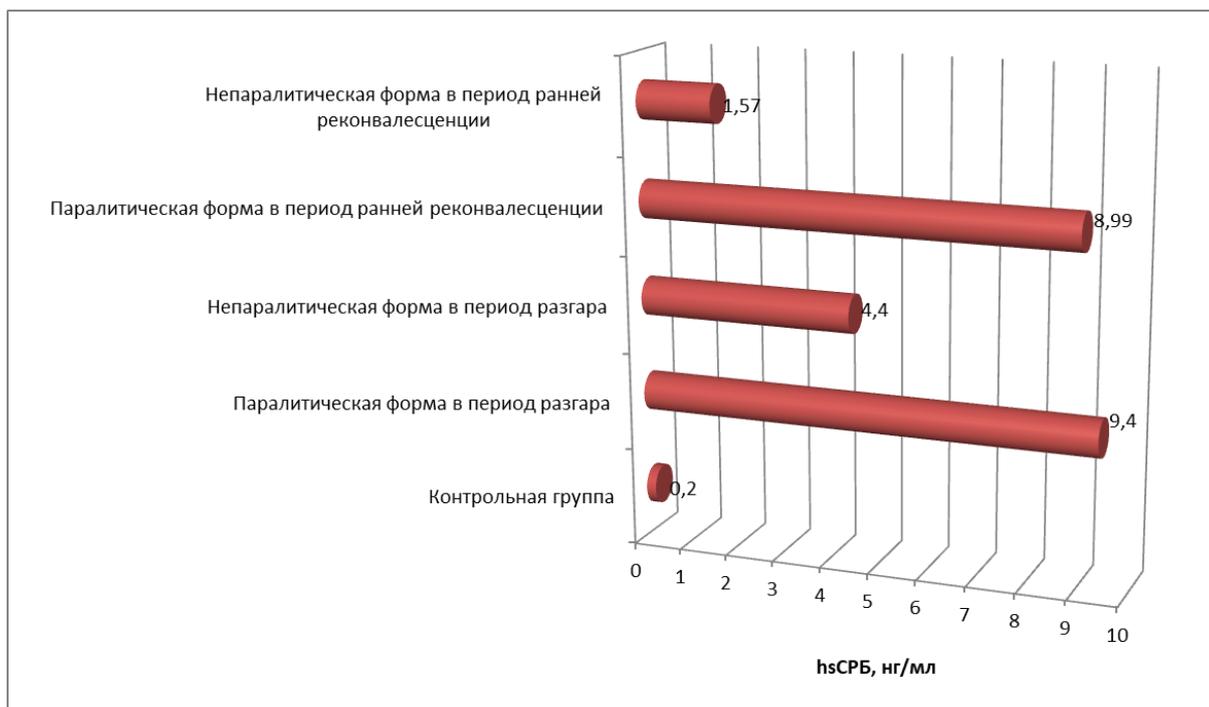


Рис. 11. Показатель hsCRP в сыворотке крови у больных паралитической и непаралитической формами КЭ в динамике инфекционного процесса

У пациентов с непаралитической формой в период ранней реконвалесценции выявлено достоверное снижение концентрации hsCRP – 1,57 (0,85; 3,03) мг/л ( $p=0,028$ ). Причем значения при лихорадочной и менингеальной формах не различались между собой ( $p=0,890$ ). У больных с паралитической формой величина hsCRP в сыворотке крови не изменялась- 8,99 (5,38; 9,33) мг/л ( $p=0,285$ ) и оставалась высокой по отношению контрольной группы ( $p=0,014$ ).

Исследование концентрации hsCRP в ликворе в ранний период болезни показало, что она была значительно выше у пациентов с последующим развитием паралитической формы КЭ – 2,6 (2,1; 4,93) мг/л (рис. 12), чем при непаралитической (менингеальной) форме – 0,3 (0,24; 0,4) мг/л ( $p=0,003$ ).

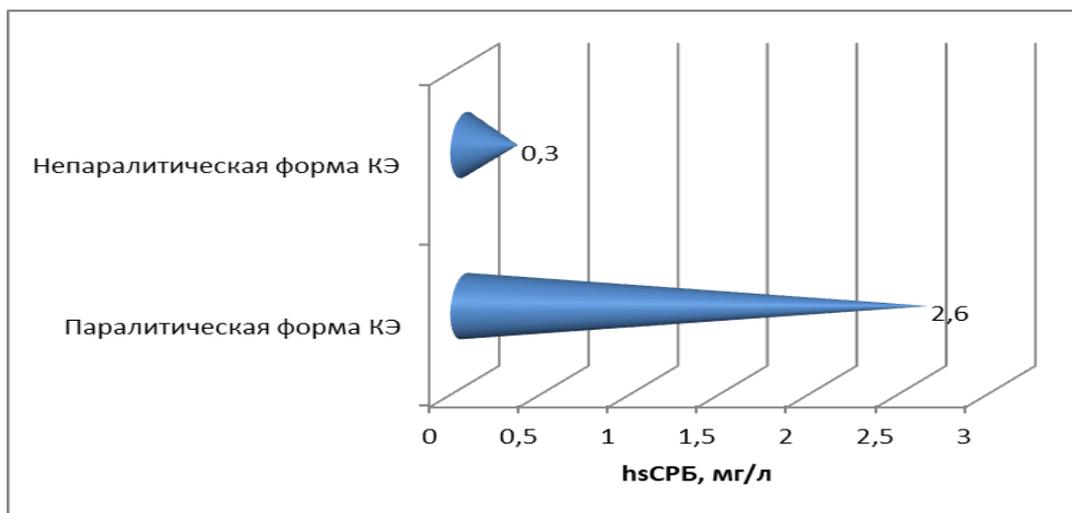


Рис. 12. Показатель hsCRP в ликворе у больных паралитической и непаралитической формами КЭ в разгар инфекционного процесса

Уровень hsCRP в ликворе у больных с паралитической формой и летальным исходом составил 2,6 (2,1; 5,12) мг/л, что значительно выше значения у больных с паралитической формой и благоприятным исходом – 0,5 (0,5; 0,88) (p=0,049).

Резюмируя результаты этой части работы, можно сделать вывод, что в остром периоде КЭ в сыворотке крови у больных паралитической формой значительно выше концентрации провоспалительных цитокинов альфа-ФНО и ИЛ-6, чем при непаралитической. В периоде ранней реконвалесценции КЭ уровень ИЛ-6 выше при паралитической форме. В остром периоде КЭ в ликворе больных с паралитической формой показатели провоспалительных цитокинов альфа-ФНО и ИЛ-6 ниже, а уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (p=0,008) выше, чем при непаралитической.

В остром периоде КЭ у больных с паралитической формой в ликворе концентрация НСЕ выше, чем при непаралитической. В период ранней реконвалесценции концентрация НСЕ в сыворотке крови увеличивается при паралитической форме и превышает показатель при непаралитической.

В остром периоде КЭ в сыворотке крови определяется повышенный уровень hsCRP у больных с паралитической и непаралитической формами в сравнении с уровнем здоровых лиц, причем при паралитической форме кон-

центрация hsCRP достоверно выше ( $p=0,000$ ). В период ранней реконвалесценции КЭ показатель hsCRP не изменяется у пациентов с паралитической формой, но уменьшается у больных с непаралитической. В ликворе пациентов с паралитической формой установлена более высокая концентрация hsCRP, чем при непаралитической.

Анализ концентрации ТС, проведенный в разгар заболевания, позволил установить более низкий показатель при паралитической форме – 120,1 (91,3; 140,6) нг/мл, чем при непаралитической - 213,9 (167,6; 296,1) нг/мл ( $p=0,003$ ) (рис. 13).

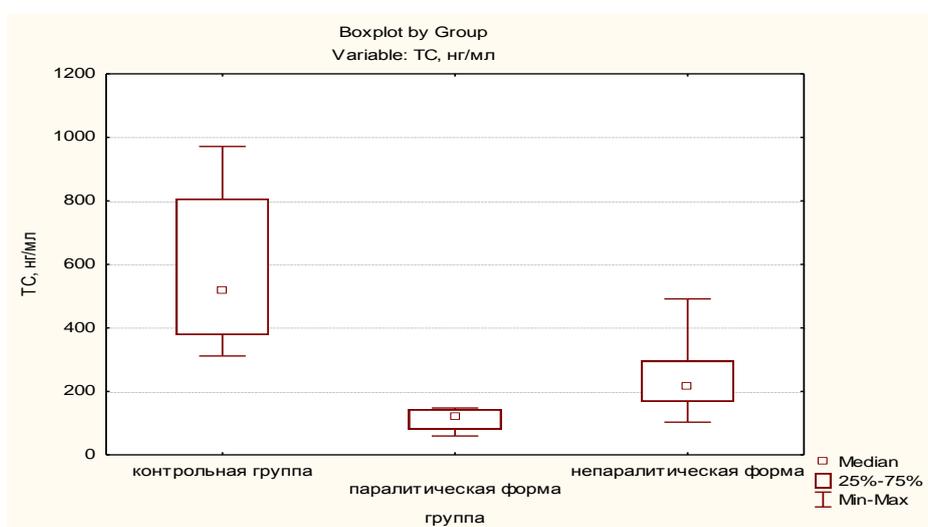


Рис. 13. Уровни ТС у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ в период разгара

В качестве примера приводим выписки из истории болезни. *Больная П., 35 лет, история №4434, служащая, поступила в инфекционную больницу на второй день болезни с жалобами на высокую температуру, боли при движении глазных яблок, сильную головную боль, слабость. Эпидемиологический анамнез – 7 дней назад была в лесу, отмечала присасывание клеща. От КЭ не вакцинирована. Заболела остро, повысилась температура тела до  $38,0^{\circ}\text{C}$ , озноб, головная боль, миалгии, тошнота, рвота на высоте головной боли. При объективном обследовании в стационаре: состояние средней тяжести,*

температура тела  $38,2^{\circ}\text{C}$  гиперемия лица и ротоглотки, инъекция сосудов склер, пульс – 88 в мин, АД 110/70 мм рт.ст. Со стороны внутренних органов патологии не обнаружено. Отмечалась легкая ригидность затылочных мышц, симптом Кернига отрицательный, очаговых неврологических симптомов нет. В общем анализе крови: эр. –  $4,0 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин - 122 г/л, тромбоциты –  $252 \times 10^9/\text{л}$ , лейкоциты –  $4,1 \times 10^9/\text{л}$ , э- 1%, п.- 2%, с-53%, л – 38%, м- 6%, СОЭ – 2 мм/час. Проведена люмбальная пункция, ликвор прозрачный, реакция Панди отрицательная, лимфоцитарный плеоцитоз 3 клетки/мкл, белок 330 мг/л, сахар – 3,7 ммоль/л. В сыворотке крови с помощью ИФА обнаружены антитела класса IgM к антигену вируса КЭ. Концентрация ТС методом ИФА – 325,7 нг/мл. Диагноз: Клещевой энцефалит, лихорадочная (непаралитическая) форма. После проведенного лечения выписана на 12 день заболевания в удовлетворительном состоянии.

Определение незначительно сниженного уровня ТС, позволило уже в первые дни заболевания с высокой вероятностью предполагать отсутствие поражения вещества головного мозга у данной пациентки и с учетом клинических и лабораторных данных диагностировать лихорадочную форму заболевания.

Выявлено достоверное различие значений ТС между паралитической и лихорадочной (непаралитической) 211,2 (161,3; 312,2) ( $p=0,003$ ), паралитической и менингеальной (непаралитической) формами – 237,1 (185,5; 278,8) ( $p=0,005$ ). Причем при паралитической форме заболевания имело место наиболее резкое снижение ТС.

Наличие достоверной разницы величины ТС при КЭ с паралитической и непаралитической формами, расчет оптимального значения величины порога отсечения (точки cut off) позволило нам использовать данный показатель в качестве прогностического критерия для выявления тяжести течения заболевания: при значении серотонина в тромбоцитах более 150 нг/мл прогнозируется благоприятное течение заболевания с развитием непаралитических форм КЭ (лихорадочной и менингеальной), а менее 150 нг/мл - неблаго-

приятное с формированием паралитических очаговых форм (патент на изобретение РФ №2474819 «Способ прогнозирования развития очаговых форм клещевого энцефалита в остром периоде»).

В качестве примера приводим выписку из истории болезни. *Больная В., 52 лет, история №4688, поступила на второй день болезни с жалобами на сильную головную боль, повышение температуры тела, слабость. Эпидемиологический анамнез – посещала лес за 14 дней до заболевания, было присасывание клеща в область живота, клещ исследован - вирусофорность + + + +. Против КЭ не вакцинирована. С профилактической целью на второй день после присасывания клеща введен противэнцефалитный иммуноглобулин 3,0 мл внутримышечно в титре 1:160. Заболела остро, повысилась температура до 39,0° С, беспокоили слабость, головная боль, миалгии. Объективно: состояние средней тяжести, температура тела 39,0° С. Гиперемия лица, инъекция сосудов склер, гиперемия ротоглотки. Пульс – 100 в мин. АД 120/70 мм рт.ст. Ригидность затылочных мышц умеренно выражена, очаговых неврологических симптомов нет. В общем анализе крови: эритроциты –  $4,3 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 135 г/л, тромбоциты –  $340 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $8,8 \times 10^9$ /л, п - 4 %, с - 76%, л - 16%, м - 4%, СОЭ – 11 мм/час. Проведена люмбальная пункция, ликвор прозрачный, реакция Панди положительная, плеоцитоз лимфоцитарный - 52 клетки/мкл, белок 470 мг/л, сахар – 3,2 ммоль/л. Методом ИФА в сыворотке крови обнаружены IgM к антигену вируса КЭ. Концентрация ТС методом ИФА – 174,7 нг/мл. Диагноз: Клещевой энцефалит, менингеальная форма.*

Незначительно сниженный уровень ТС в первые дни заболевания свидетельствовал о том, что у данной пациентки поражение вещества головного мозга отсутствует и с учетом клинических и лабораторных данных позволили диагностировать менингеальную (непаралитическую) форму заболевания.

Анализ концентрации ТС, проведенный в разгар заболевания у больных с различным течением КЭ дал возможность установить более низкий по-

казатель при двухволновом течении – 128,8 (68,6; 167,9) нг/мл, чем при одноволновом – 211,3 (200; 237,1) нг/мл ( $p=0,002$ ) (рис. 14).

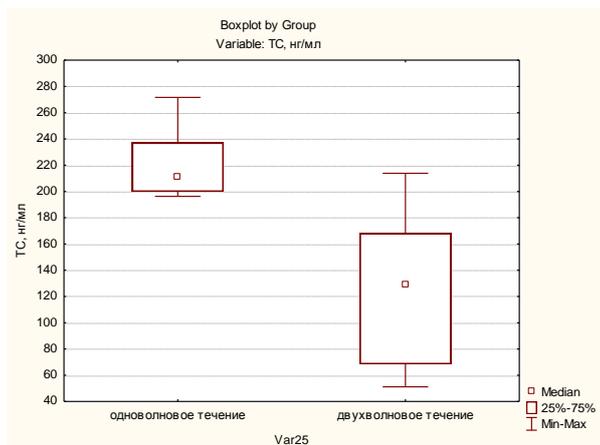


Рис. 14. Уровни ТС у больных с одно- и двухволновым течением КЭ в период разгара.

Наличие достоверной разницы величины ТС при КЭ с одноволновым и двуволновым течением, расчет оптимального значения величины порога отсечения (точки cut off) позволило нам использовать данный показатель в качестве прогностического критерия для выявления течения заболевания: при значении серотонина в тромбоцитах более 200 нг/мл прогнозируется одноволновое течение заболевания, а менее 200 нг/мл - двухволновое течение (патент на изобретение РФ №2486514 «Способ прогнозирования развития двухволнового течения клещевого энцефалита»).

В качестве примера приводим выписки из историй болезни.

*Б-я Я., 36 лет, история №4407, служащая. Поступила на второй день болезни с жалобами на повышение температуры, сильную головную боль в лобно-височной области, боли при движении глазных яблок, слабость. Эпидемиологический анамнез – 7 дней назад была на сплаве по реке Вишера, где имело место присасывание клеща в область правого бедра. От КЭ не вакцинирована, с профилактической целью противэнцефалитный иммуноглобулин не получала. Заболела остро, повысилась температура тела до 38,0<sup>0</sup>С, беспокоили слабость, озноб, головная боль, миалгии, боли в глазных яблоках. При объективном обследовании в стационаре: состояние средней тяжести, температура 37,5<sup>0</sup> С. Отмечалась гиперемия лица, ротоглотки, инъекция*

сосудов склер, АД 120/70 мм рт.ст., пульс – 86 в мин. Со стороны внутренних органов патологии не обнаружено. Менингеальные и очаговые неврологические симптомы отсутствуют. В общем анализе крови: эр. –  $4,1 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 132 г/л, тромбоциты –  $205 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $3,7 \times 10^9$  /л, э - 1%, п - 6%, с - 43%, л – 41%, м - 9%, СОЭ – 17 мм/час. Общий анализ мочи и биохимический анализ крови без отклонений от нормы. С помощью ИФА в сыворотке крови обнаружены антитела класса IgM к антигену вируса КЭ. Антитела к боррелиям, анаплазмам, эрлихиям не выявлены. Концентрация ТС методом ИФА - 231,87 нг/мл. Пациентка получила курс стандартной терапии. Выписана в удовлетворительном состоянии с диагнозом: клещевой энцефалит, лихорадочная форма, средней степени тяжести, одноволновое течение.

Определение умеренно сниженного уровня ТС позволило с высокой вероятностью спрогнозировать одноволновое течение КЭ.

Б-й В., 30 лет, история №4003, служащий. Поступил на второй день болезни с жалобами на лихорадку, боли в глазных яблоках, сильную головную боль в лобной и височной областях, ломоту в теле, слабость. Эпидемиологический анамнез: за 10 дней до болезни посещал лес, снял с себя 2 присосавшихся клещей. От КЭ не вакцинирован, противэнцефалитный иммуноглобулин с профилактической целью не вводился. Заболел остро, повысилась температура тела до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , боль в глазных яблоках, озноб, головная боль, миалгии, слабость. При объективном обследовании в стационаре: состояние средней тяжести, температура  $38,5^{\circ}\text{C}$ , гиперемия лица, инъекция сосудов склер, АД 140/90 мм рт. ст., пульс – 80 в мин. Менингеальных, очаговых неврологических симптомов нет. Лихорадка держалась 3 дня, затем спустя 7 дней нормальной температуры вновь возник ее подъем до  $39,0^{\circ}\text{C}$  в течение 4 дней. Во время второй волны появилась умеренно выраженная ригидность затылочных мышц. В анализе крови - эр. –  $4,8 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 165 г/л, тромбоциты –  $215 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $3,5 \times 10^9$ /л, п - 5 %, с - 56%, л – 33%, м - 6%, СОЭ – 6 мм/час. Проведена люмбальная пункция, ликвор прозрачный,

плеоцитоз 151 кл. в 1 мкл, лимфоцитарный, белок 790 мг/л, сахар – 3,2 ммоль/л. Общий анализ мочи и биохимический анализ крови без отклонений от нормы. С помощью ИФА в сыворотке крови обнаружены антитела класса IgM к антигену вируса КЭ. Антитела к боррелиям, анаплазмам, эрлихиям не выявлены. Концентрация ТС методом ИФА – 196,28 нг/мл. Пациент получил курс стандартной терапии. Выписан в удовлетворительном состоянии с диагнозом: клещевой энцефалит, менингеальная форма, тяжелый, двухволновое течение.

Установление значительно сниженного уровня ТС позволило уже в первые дни заболевания полагать, что у данного пациента заболевание может иметь двухволновое течение.

На основании детального исследования установлено, что при паралитической форме показатель ТС достоверно не изменялся, составляя 122,5 (115,6; 135,8) нг/мл ( $p=0,715$ ) (рис. 15), что в 5 раз ниже контрольных значений ( $p=0,007$ ); при непаралитической форме он имел тенденцию к увеличению до 335,3 (220,2; 413,8) нг/мл ( $p=0,638$ ), но был в 2 раза ниже, чем у здоровых лиц ( $p=0,024$ ).

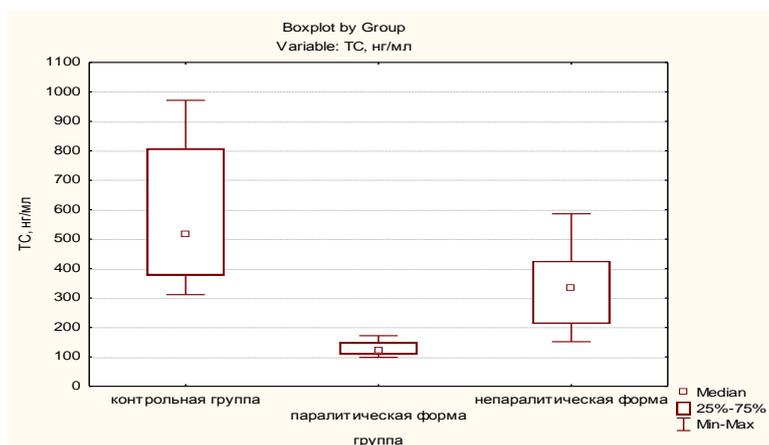


Рис. 15. Уровни ТС у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ в период ранней реконвалесценции

Анализ величины ТС у пациентов с различными исходами КЭ показал, что его концентрация достоверно ниже при заболеваниях, закончившихся ле-

тально – 59,5 (59,5; 98,8) нг/мл, чем при благоприятном течении инфекции – 185,5 (129,1; 263,9) нг/мл ( $p=0,008$ ) (рис. 16).

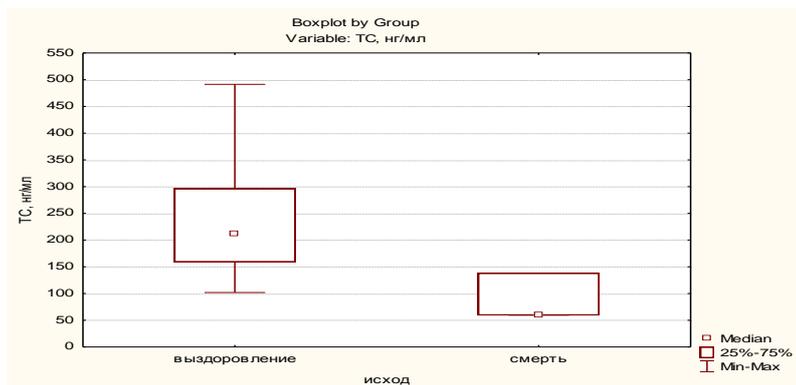


Рис. 16. Уровни ТС у больных с различными исходами КЭ в период разгара инфекции

В качестве иллюстрации приводим наблюдение.

*Больная X., 61 года, история №5133, пенсионерка, поступила на 3 день болезни с жалобами на сильную головную боль в затылочной области, высокую температуру, слабость, боли в мышцах и суставах. Эпиданамнез – за 12 дней до заболевания в область шеи было присасывание клеща. Клещ не исследован, от КЭ не вакцинирована. Заболела остро, температура 38,8°C, озноб, артралгии, миалгии, головная боль, рвота. Объективно: состояние средней тяжести, температура 39,3°C, больная в сознании, инъекция сосудов склер, гиперемия лица, легкая гиперемия ротоглотки. АД 160/100 мм рт.ст. Пульс – 96 в мин. Ригидность затылочных мышц и симптом Кернига умеренно выражены. В общем анализе крови: эритроциты –  $3,5 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин - 106 г/л, тромбоциты –  $240 \times 10^9$ /л, лейкоциты –  $8,0 \times 10^9$  /л, п - 3%, с - 86%, л – 7%, м - 4%, СОЭ – 32 мм/час. Проведена люмбальная пункция, ликвор прозрачный, реакция Панди резко положительная, лимфоцитарный плеоцитоз 725 клеток/мкл, белок 1240 мг/л, сахар – 1,72 ммоль/л. В ИФА сыворотки крови обнаружены IgM к вирусу КЭ. Концентрация ТС методом ИФА – 59,4 нг/мл. Диагноз: Клещевой энцефалит. В последующие дни состояние ухудшилось, появились очаговые симптомы, больная была переведена для лечения в реанимационное отделение, где через 14 дней наступил ле-*

тальный исход. Заключительный диагноз: Клещевой энцефалит, менингоэнцефалитическая форма.

Обнаружение резко сниженного содержания ТС у данной пациентки на 3 день заболевания (в день поступления в стационар) позволило с высокой степенью вероятности предполагать развитие тяжелого поражения ЦНС с возможностью неблагоприятного исхода заболевания, что подтвердилось в последующем наблюдении.

Более детальный анализ концентрации СС в исследуемых группах позволил установить ее уменьшение в первые дни заболевания при паралитической (очаговой) форме –30 (29,6; 70) нг/мл (рис.17), против – 100,8 (81,8; 170,2) нг/мл при непаралитической ( $p=0,015$ ). Показатели СС при лихорадочной и менингеальной формах не отличались друг от друга и составили соответственно – 129,7 (96,9; 172,7) нг/мл и 84 (66; 144,2) нг/мл ( $p=0,196$ ). Однако их уровень был ниже, чем у здоровых лиц.

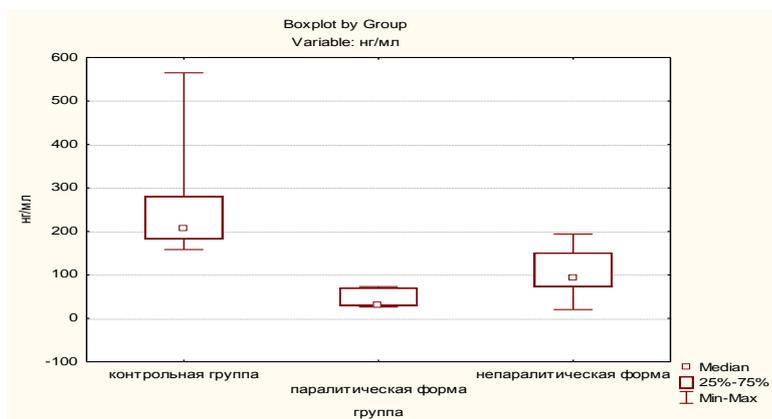


Рис. 17. Уровень СС у больных паралитической и непаралитической формами КЭ в разгар инфекционного процесса

Сравнение значений СС у больных с разными формами КЭ в разгар заболевания выявило достоверные различия между очаговой и лихорадочной ( $p=0,006$ ), а также очаговой и менингеальной формами ( $p=0,048$ ).

В период ранней реконвалесценции при паралитической форме он не изменялся и составил 93,1 (63,4; 110,2) нг/мл ( $p=1,000$ ) (рис. 18). Напротив,

при непаралитической форме концентрация СС увеличивалась до 175,6 (120,4; 240,4) нг/мл ( $p=0,047$ ), но была ниже контрольных значений.

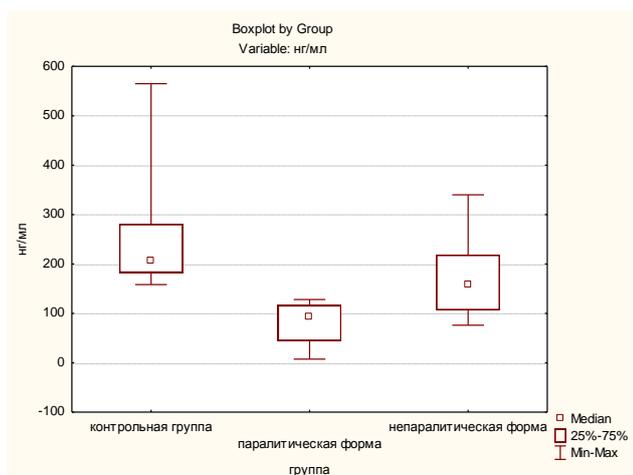


Рис. 18. Уровень СС у больных паралитической и непаралитической формами КЭ в период ранней реконвалесценции

Следует отметить, что у пациентов с летальным исходом КЭ концентрация СС была достоверно ниже – 29,6 (18,5; 29,8) нг/мл, чем в случаях заболеваний, закончившихся выздоровлением ( $p=0,006$ ).

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 ( $p=0,001$ ) (рис. 19).

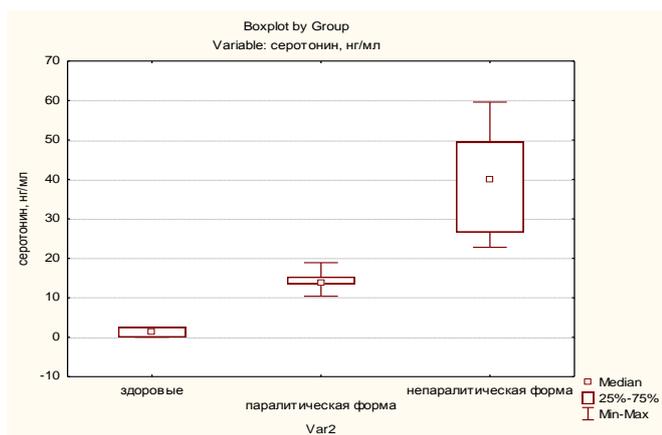


Рис. 19. Концентрация серотонина в ликворе у больных с разными формами КЭ в период разгара

По методике «отрезающей» мы установили границу между значениями серотонина при паралитической и непаралитической формами – 20 нг/мл с вероятностью 80%, что в дальнейшем стало основополагающим в прогнозировании развития тяжелых форм КЭ. При величине серотонина в ликворе более 20 нг/мл прогнозируется среднетяжелое поражение ЦНС с развитием непаралитической менингеальной формы КЭ. В случае, если величина серотонина будет менее 20 нг/мл можно прогнозировать тяжелое поражение ЦНС с формированием паралитических форм (патент на изобретение РФ №2622016 от 08.06.2017 «Способ прогнозирования тяжелого поражения головного мозга при клещевом энцефалите»).

Факторы нейрогуморальной регуляции в ликворе у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ  
в разгар инфекции

Показатель	Паралитическая форма КЭ	Непаралитическая форма	p
Интерлейкин-6, пг/мл	95,4 (57,7; 119,8)	201,4 (197,2; 202,2)	0,034*
Интерлейкин-10, пг/мл	18,9 (5,21; 32,4)	0,45(0,26; 0,97)	0,008*
Альфа-ФНО, пг/мл	0,1 (0,08; 0,1)	0,15 (0,14; 0,18)	0,037*
Нейронспецифическая енолазы, нг/мл	0,97 (0,51; 2,25)	0,25 (0,2; 0,44)	0,014*
hsCRP, мг/л	2,6 (2,1; 4,93)	0,3 (0,24; 0,4)	0,003*
Серотонин, нг/мл	13,8 (13,5; 15,3)	40 (26,7; 48,4)	0,001*

P - - достоверность различий между больными с паралитической и непаралитической формами

Таким образом, в острый период КЭ уровень ТС при паралитической форме значительно ниже уровня при непаралитической форме. В период ранней реконвалесценции концентрация ТС также сохранялась сниженной, причем при паралитической форме значительно ниже, чем при непаралитической. В остром периоде КЭ определяется низкий уровень серотонина и в сыворотке крови при паралитической и непаралитической формах, причем при паралитической значительно ниже. В период ранней реконвалесценции показатель серотонина в сыворотке крови у пациентов КЭ не изменяется при паралитической форме, но повышается при непаралитической. В остром периоде КЭ показатель серотонина в ликворе значительно ниже при паралитической форме в сравнении с непаралитической.

### 3.3.3. Корреляционный анализ

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 отображены достоверные корреляции.

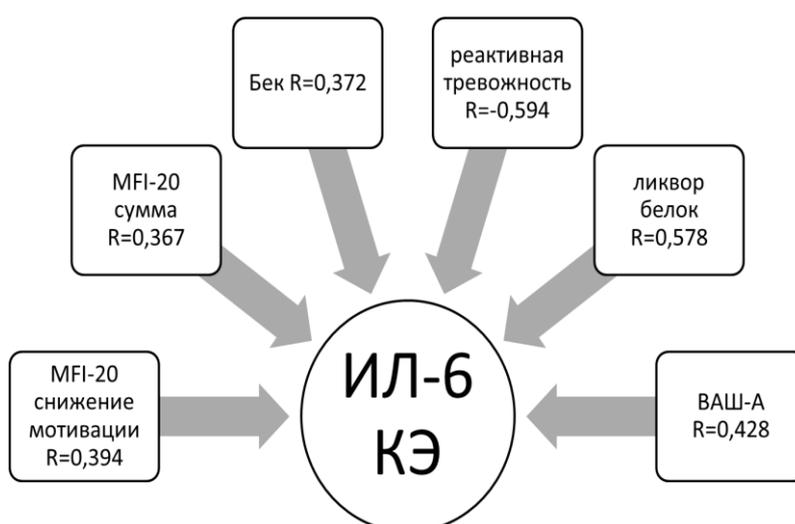


Рис. 20. Корреляционные связи количественного показателя ИЛ-6 при КЭ

В первую очередь, необходимо сказать, 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 у пациентов с КЭ (рис. 20). В то же время, НСЕ ликвора (рис. 21) коррелировала с показателями воспаления (степенью цитоза, белка и СРБ).

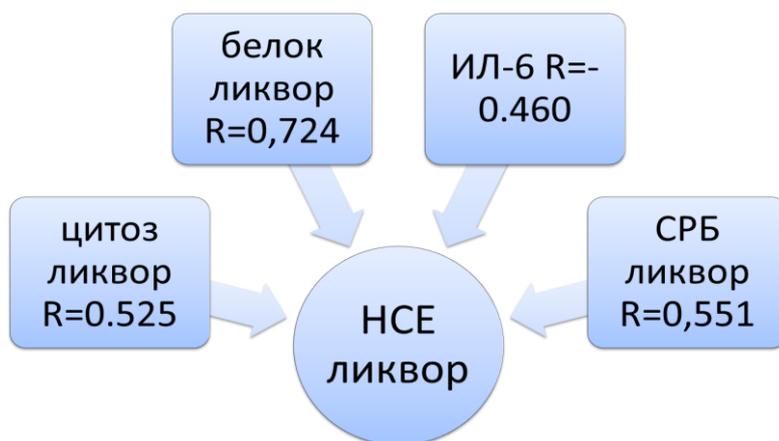


Рис. 21. Корреляционные связи НСЕ ликвора при КЭ

В острый период КЭ все звенья серотониновой системы активно включаются в инфекционный процесс, что подтверждается однонаправленным снижением концентрация ТС и СС, 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 ( $R=-0,633$ ,  $p=0,037$ ). Следовательно, у больных с КЭ дефицитарность ТС сопровождается активацией воспалительных механизмов (рис.22). Чем ниже серотонин, тем больше воспаление. Важными явились отрицательные связи количественного содержания ТС при КЭ с уровнем реактивной тревожности, степенью астении по различным шкалам.

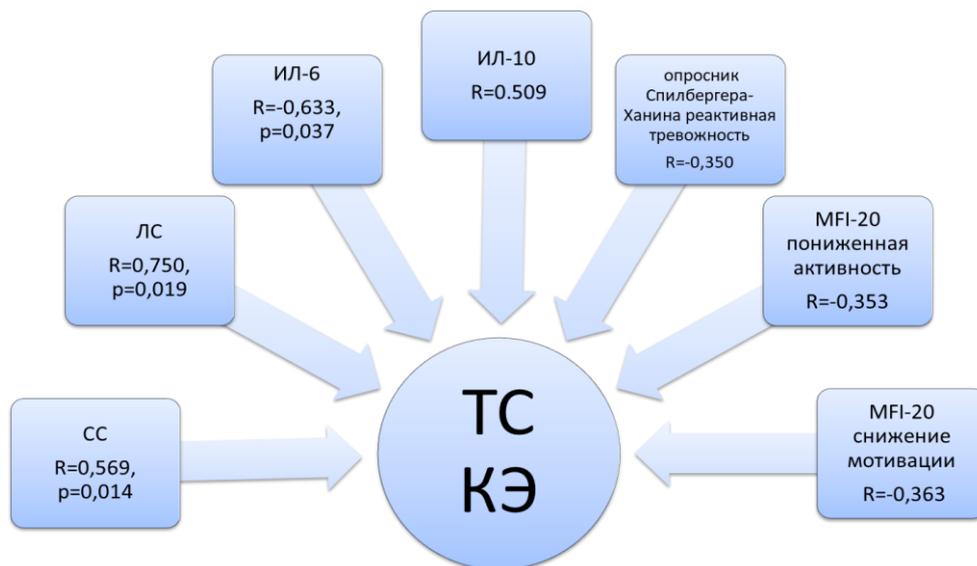


Рис. 22. Корреляционные связи серотонина тромбоцитов при КЭ

СС при КЭ отрицательно коррелирует с высотой лихорадки ( $R=-0,665$ ), уровнем цитоза в ликворе ( $R=-0,626$ ), количеством белка в ликворе ( $R=-0,548$ ), степенью депрессии по госпитальной шкале ( $R=-0,496$ ); прямо коррелирует с нейтрофиллезом крови ( $R=0,986$ ), субъективной оценкой качества сна (рис. 23).

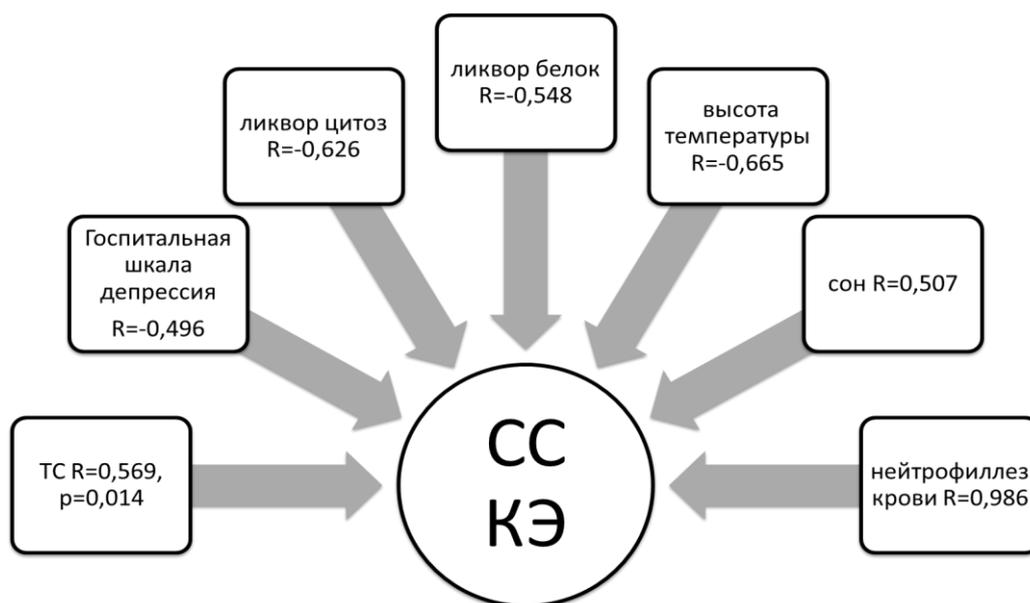


Рис. 23. Корреляционные связи серотонина сыворотки при КЭ

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 и меньше нейровоспаление и наоборот (рис. 24).

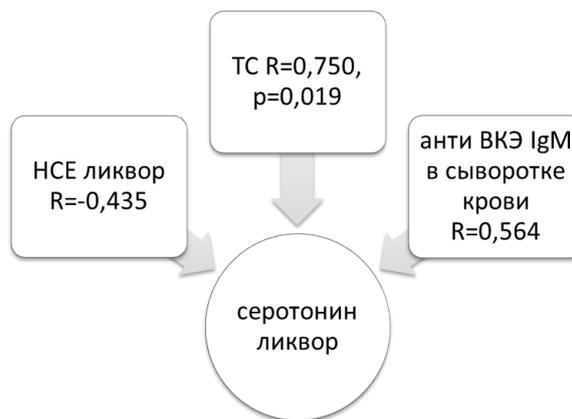


Рис. 24. Корреляционные связи серотонина ликвора при КЭ

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 активности воспаления. Не исключено, что дефицитарность серотонина приводит к снижению иммунореактивности организма, что выражается в депрессии клеточного иммунитета, нейтропении в крови и снижении выработки защитных АТ 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 и 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.

Таким образом, нейромедиатор серотонин включается в процесс воспаления при клещевом энцефалите. В остром периоде инфекционного процесса установлено снижение количества серотонина. Выявлена прямая зависимость снижения уровня серотонина в зависимости от тяжести клинических форм при клещевом энцефалите. СС при КЭ имеет отрицательную корреляционную связь с уровнем депрессии по госпитальной шкале и положительную связь с субъективными характеристиками сна.

## ГЛАВА IV. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ

### *4.1. Клинико-неврологическая характеристика больных с иксодовым клещевым боррелиозом*

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. Диагноз пациентам был поставлен на основании эпидемиологических, клинико-anamnestических и серологических данных.

В группе обследованных было 227 (55,2%) мужчин и 184 (44,8%) женщины. Возраст больных варьировал от 18 до 85 лет, медиана возраста у них составила 58 (48; 70,5) лет (табл.16).

Таблица 16

Распределение больных с боррелиозом по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18-19	4	1,8	3	1,6	7	1,7
20-29	21	9,3	7	3,8	28	6,8
30-39	31	13,6	6	3,3	37	9,0
40-49	31	13,6	12	6,6	43	10,7
50-59	54	23,8	44	23,9	98	23,8
60-69	40	17,6	49	26,9	89	21,7
70 и старше	46	20,3	62	33,9	108	26,3
Итого:	227	100	184	100	411	100

Большинство обследованных составили лица трудоспособного возраста от 18 до 59 лет - 213 чел. (51,8%). Жителями города Перми явились 380 чел. (92,5%), остальные 31 (7,5%) – жители Пермского края.

При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что у всех больных заболеванием предшествовало посещение леса, отдых в парке, работа на дачных участках. У 383 пациентов (93% случаев) зафиксировано присасывание клеща.

Длительность 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. 285 больным была установлена эритемная форма, которая характеризовалась появлением мигрирующей эритемы (МЭ), как патогномоничного симптома заболевания. Эритема чаще была на туловище и конечностях, овальной формы с четкими границами диаметром 12 (8,1; 16) см. В 62,8% случаев (179 чел.) эритема сопровождалась жжением, болевым синдромом, зудом. Выраженность болевого синдрома по ВАШ колебалась от 0,5 до 7 баллов, медиана составила 1 (0,5; 3). После начала антибактериальной терапии через 2-3 дня происходило обратное развитие эритемы, она бледнела, оставляя у половины пациентов легкую пигментацию (127 человек - 44,6%).

У четверти больных ИКБ с появлением эритемы выявлено увеличение регионарных лимфатических узлов до размеров 1 – 2 см. Они были безболезненные, плотноэластической консистенции, кожа над ними не изменялась.

Изолированная МЭ наблюдалась у 153 чел. (53,7%). У остальных 132 чел. (46,3%) кожные поражения сопровождались признаками общеинфекционного синдрома (табл. 17). У половины больных он развивался либо одновременно с появлением эритемы либо чаще после нее. Температурная реакция зарегистрирована у 132 (46,3%) пациентов. Чаще она имела субфебрильный характер (у 121 чел. – 42,5%), реже достигала 38-39<sup>0</sup>С (11 чел. – 3,9%). У каждого пятого больного лихорадка сопровождалась умеренным ознобом. Длительность повышенной температуры у подавляющего большинства была непродолжительной – до 3 дней у 119 человек (90,2%), 4 - 6 дней у 13 человек (9,8%), медиана составила 2 (1; 3) дня.

Поражение опорно-двигательной системы наблюдалось в виде артралгического и миалгического синдромов, которые обычно развивались в первые дни заболевания. Артралгический синдром зафиксирован у 43 (15,1%) больных. Боли чаще локализовались в крупных суставах конечностей: локтевых, коленных, реже лучезапястных и голеностопных. Они возникали уже в первые дни болезни и держались в течение 1 - 5 дней. При осмотре суставов воспалительных изменений, ограничений в движениях выявлено не было. Миалгический синдром проявлялся развитием болей в мышцах шеи, поясницы, бедер, плечевого пояса у 71 человек (24,9%).

Таблица 17

Клинические проявления у больных эритемной формой боррелиоза

Клинические проявления	Число случаев	
	Абс.	%
Лихорадка	127	44,6
Озноб	55	19,2
Слабость и недомогание	193	67,7
Головная боль	161	56,5
Головокружение	39	13,7
Недостаточность лицевого нерва	33	11,6
Миалгии	69	24,2
Артралгии	44	15,5
Кардиалгии	12	4,2
Артериальная гипертензия	28	9,8
Увеличение печени	74	25,9

Поражение нервной системы проявлялось общемозговой симптоматикой и нарушениями со стороны черепных нервов. Общемозговые симптомы включали в себя развитие умеренной головной боли диффузного характера у 161 (56,5%) больных, головокружения у 39 (13,7%). При неврологическом обследовании черепных нервов у 33 (11,6%) человек выявлен прозопарез легкой степени, проявляющийся асимметрией лица при мимических движениях.

Со стороны сердечно-сосудистой системы 12 человек (4,2%) отметили колющие боли в сердце, сердцебиения, дискомфорт за грудиной, у 28 чело-

век (9,8%) зарегистрировано повышение артериального. У 74 (25,9 %) пациентов определялось умеренное увеличение печени. При исследовании функциональных проб печени у 10 (3,5%) больных выявлено незначительное повышение активности АлАТ (в 1,5 - 2 раза) в сыворотке крови, медиана АлАТ составила 25 (18; 39) МЕ/л. Выявленные нарушения расценены как проявления безжелтушного гепатита. В гемограмме у большинства (205 больных – 71,9%) выявлен нормоцитоз. У 83 (29,1%) регистрировался нейтрофиллез, повышение СОЭ - у 112 (39,2%), у каждого пятого лейкопения (64 чел. – 22,5%), у 21 человека (7,4%) - лейкоцитоз.

После установления диагноза больным проводилась антибактериальная терапия: доксициклин в дозе 100 мг х 2 раза в день внутрь, курсом 10 дней.

Заболевание безэритемной формой (126 человек) начиналось с развития общеинфекционного синдрома, органная патология включала поражение сердечно-сосудистой и нервной систем, опорно-двигательного аппарата, кожи, печени (табл. 18).

Таблица 18

Клинические проявления безэритемной формы боррелиоза

Клинические проявления	Число случаев	
	Абс.	%
Лихорадка	118	93,7
Озноб	71	56,4
Катаральный синдром	36	28,6
Поражение опорно-двигательного аппарата	74	58,7
Поражение нервной системы:		
головная боль	110	87,3
тошнота, рвота	30	23,8
боли в глазных яблоках	30	23,8
парез лицевого нерва	18	14,3
полинейропатии	17	13,5
Поражение сердечно-сосудистой системы:		
кардиалгии	15	11,9
артериальная гипертензия	11	8,7
изменение ЭКГ	57	45,2
Увеличение печени с синдромом цитолиза	39	30,9

Лихорадка зарегистрирована у 118 человек (93,7%), из них субфебрильная температура (37-38<sup>0</sup>С) наблюдалась у 32 больных (27,1%), умеренно повышенная (38-39<sup>0</sup>С) - у 47 (39,8%), высокая (39-40<sup>0</sup>С) у 39 (33,1%). Длительность лихорадочной реакции чаще была 3-6 дней – 74,4%.

Общеинфекционный синдром, проявлявшийся общей слабостью, недомоганием, вялостью, разбитостью, имел место у 114 человек (90,5%). Катаральный синдром отмечался у 36 больных (28,6%) в виде кашля, першения в горле, заложенности носа. Появление вторичных элементов эритемы наблюдалось у 28 (22,2 %) человек. Они возникали вне места присасывания клещей, до назначения антибактериальной терапии, в количестве от 2 до 15, диаметром от 1 до 5 см. Поражение опорно-двигательного аппарата у 74 больных (58,7%) проявлялось появлением кратковременных болей в мышцах и крупных суставах.

Поражение нервной системы отмечено в виде нарушений со стороны черепных и периферических нервов, общемозговой симптоматики. Общемозговые симптомы включали в себя появление умеренной головной боли в височной и лобной областях и головокружения 110 больных (87,3%). У 30 человек (23,8%) головная боль сопровождалась тошнотой, реже однократной рвотой. Боль в глазных яблоках отмечали 30 больных (23,8%). При неврологическом обследовании черепных нервов выявлен легкий периферический парез лицевого нерва у 18 человек (14,5%) в виде асимметрии лица при мимических движениях. У 17 человек (13,3%) при неврологическом осмотре определен полиневралный синдром. При объективном обследовании у всех 17 пациентов выявлялась гипалгезия по периферическому типу в дистальном отделе конечностей, у 12 человек определялись двигательные расстройства со слабостью в стопах и снижением сухожильных рефлексов.

Поражение сердечно-сосудистой системы протекало в виде повышения артериального давления, кардиалгий и изменений на ЭКГ. Дискомфорт за грудиной отмечали 15 больных (11,9%). Повышение артериального давления отмечалось у 11 больных (8,7%). Выявленные нарушения носили кратковре-

менный характер и исчезали в процессе лечения. При ЭКГ-обследовании установлены нарушения ритма и проводимости у 57 человек (45,2%).

Острый безжелтушный гепатит выявлен у 39 больных (30,9%), проявлявшийся увеличением печени и повышением активности АлАТ в сыворотке крови до 50-280 МЕ/л. В общем анализе крови у большинства (90 больных – 71,4%) выявлен нормоцитоз, медиана лейкоцитов составила  $5,6 (4,5; 6,5) \times 10^9$  /л; увеличение СОЭ отмечено у 49 человек (38,9%), медиана СОЭ – 13 (6; 16) мм/час. Все больные получали специфическую антибактериальную терапию (доксциклин или цефтриаксон) в течение 14-21 дней.

Таким образом, ранний период ИКБ характеризуется развитием эритемной и безэритемной форм инфекции. При эритемной форме основным маркером является развитие МЭ в месте присасывания клеща, отсутствуют трудности ранней диагностики, при безэритемной форме наблюдается выраженный полиморфизм клинических симптомов.

## **4.2. Психоэмоциональный статус у больных иксодовым клещевым боррелиозом в остром периоде в динамике инфекционного процесса**

### **4.2.1. Психоэмоциональный статус у больных с иксодовым клещевым боррелиозом в сравнении с контрольной группой**

В динамике инфекционного процесса проведено углубленное обследование 60 пациентов ИКБ с разными формами (30 чел - с эритемной и 30 чел – с безэритемной): оценка психоэмоционального и вегетативного статусов, показателей сна и астении с использованием специальных методик тестирования.

В разгар инфекционного процесса 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) балла ( $p=0,000$ ) (табл. 19).

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 (табл. 20) .

Медиана показателя по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» у больных ИКБ в разгар инфекции составила 23 (13; 35) баллов и отличалась от медианы контрольной группы – 7 (0,14,5) баллов ( $p=0,000$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель составил 6 (3; 7) баллов и значительно превысил контрольные значения 1 (0; 2) балла ( $p=0,000$ ). По параметру «тревога» выявлено также повышение до 5 (3; 8) баллов относительно контрольных показателей – 1 (0; 2) баллов ( $p=0,000$ ).

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 – 27 (21; 29) баллов ( $p=0,008$ ).

При рассмотрении данных шкалы депрессии Бека определено, что в разгар заболевания у больных боррелиозом общий показатель опросника, а также его составляющие – показатели когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации были достоверно выше значений у контрольной группы (табл. 19).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в разгар инфекции составил 46 (44; 47) баллов, что выше контрольных показателей (45 (44; 47) баллов,  $p=0,000$ ).

Таблица 19

Показатели психоэмоционального статуса больных со всеми формами ИКБ в динамике инфекционного процесса

Показатель (баллы)	Контрольная группа	Больные ИКБ в период разгара	P1	Больные ИКБ в период ранней реконвалесценции	P2	P3
ВАШ астении	1 (1; 1)	4 (3; 5)	0,000*	2 (1; 3)	0,000*	0,000*
Субъективный показатель нарушений сна	27 (21; 29)	19 (18;22)	0,008*	20 (18; 24)	0,000*	0,000*
Показатель вегетативных расстройств	7 (0; 14,5)	23 (13; 35)	0,000*	17 (6; 34)	0,000*	0,000*
Госпитальная шкала: показатель тревоги	1 (0; 2)	5 (3; 8)	0,000*	2 (0; 5)	0,011*	0,027*
Госпитальная шкала: показатель депрессии	1 (0; 2)	6 (3; 7)	0,000*	4 (1; 7)	0,000*	0,839
Опросник Спилбергера-Ханина: показатель реактивной тревожности	45 (44; 47)	46 (44; 47)	0,000*	45 (43,75; 47)	0,795	0,000*
Когнитивно-аффективная шкала Бека (СА)	1 (0; 2)	4 (1; 9,25)	0,007*	3 (0; 6)	0,002*	0,329
Шкала соматизации Бека (SP)	0 (0; 1,25)	5 (1; 7)	0,000*	3 (0; 5)	0,000*	0,112
Общий показатель шкалы Бека	1 (0; 3)	8 (3; 16)	0,000*	7 (1; 11)	0,000*	0,020*

Примечание: достоверность  $*-p \leq 0,05$ 

P1 – достоверность различий между больными в период разгара и контрольной группой

P2 - достоверность различий между больными в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными в период разгара и больными в период ранней реконвалесценции

Таблица 20

## Показатели шкалы MFI-20 у пациентов ИКБ в динамике острого периода

Показатель (баллы)	Контрольная группа	Больные ИКБ в период разгара	P1	Больные ИКБ в период ранней реконвалесценции	P2	P3
Общая астения	5 (4; 8)	13 (10; 16)	0,000*	9 (7; 11)	0,000*	0,000*
Пониженная активность	4 (4; 5,25)	12 (9; 15)	0,000*	9 (8; 12)	0,000*	0,000*
Снижение мотивации	4 (4; 5)	11 (8; 13)	0,000*	9 (8; 12)	0,000*	0,000*
Физическая активность	4 (4; 6)	12 (9; 15)	0,000*	9 (7; 12)	0,000*	0,000*
Психическая активность	4 (4; 5)	10 (6; 13)	0,000*	8 (6; 10)	0,000*	0,000*
Сумма	21,5 (20; 28,75)	60 (42; 69)	0,000*	41 (36; 55)	0,000*	0,000*

Примечание: достоверность  $*-p \leq 0,05$

P1 – достоверность различий между больными в период разгара и контрольной группой

P2 - достоверность различий между больными в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными в период разгара и больными в период ранней реконвалесценции

В процессе лечения у всех пациентов с ИКБ отмечено изменение показателей эмоционально-личностных нарушений, астении, вегетативных нарушений и сна (табл. 19).

По визуальной аналоговой шкале выраженность астении в раннюю реконвалесценцию снизилась до 2 (1; 3) баллов ( $p=0,000$ ), но не достигла значений группы контроля 1 (1; 1) ( $p=0,000$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с ИКБ в период реконвалесценции снизился 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 у контрольной группы (табл. 20).

Оценка вегетативных расстройств у больных боррелиозом в период реконвалесценции показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» снизилась с 23 (13; 35) до 17 (6; 34) баллов ( $p=0,000$ ), но отличалась от значений контрольной группы ( $p=0,000$ ) (табл. 19).

При рассмотрении данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель в период ранней реконвалесценции не изменился, составил 4 (1; 7) ( $p=0,839$ ) и отличался от уровня у лиц контрольной группы ( $p=0,000$ ). По параметру «тревога» выявлено снижение данного показателя до 2 (0; 5) баллов ( $p=0,027$ ), но он отличался от значений группы контроля ( $p=0,011$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна при повторном тестировании медиана показателя повысилась до 20 (18; 24) баллов ( $p=0,000$ ), но отличалась от уровня здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

Общий показатель шкалы Бека в процессе лечения уменьшился до 7 (1; 11) баллов ( $p=0,020$ ), но отличался от значений контрольной группы ( $p=0,000$ ) (табл.). Медиана когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации достоверно не изменились в динамике и составили 3 (0; 6) балла

( $p=0,329$ ) и 3 (0; 5) балла ( $p=0,112$ ) и также отличались от группы контроля ( $p=0,002$  и  $p=0,000$  соответственно).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в период реконвалесценции снизился до 45 (43,75; 47) баллов ( $p=0,000$ ) и не отличался от показателя здоровых лиц ( $p=0,795$ ).

Таким образом, при ИКБ в разгар инфекционного процесса у пациентов выявляются астенические расстройства с уровнем астении по ВАШ-А от умеренной до сильной (4 (3; 5)) баллов, выраженной астенией по шкале MFI-20 (60 (42; 69) баллов); изменение субъективных характеристик сна от пограничных до выраженных (19 (18; 22) баллов); нарушения вегетативной регуляции от умеренной до выраженной (23 (13; 35) баллов); психоэмоциональные проявления в виде умеренной и высокой реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина (46 (44; 47) баллов), повышенных относительно здоровых лиц показателей тревоги ( $p=0,000$ ) и депрессии ( $p=0,000$ ) по госпитальной шкале тревоги и депрессии, уровня депрессии по шкале депрессии Бека ( $p=0,000$ ). В период ранней реконвалесценции у больных ИКБ сохраняются астенические расстройства от очень слабых до умеренных по ВАШ-А (2 (1; 3) баллов) и шкале MFI-20 (41 (36; 55) баллов); умеренные нарушения вегетативной регуляции (17 (6; 34) баллов); изменение субъективных характеристик сна ( $p=0,000$  баллов) относительно здоровых лиц; психоэмоциональные проявления в виде повышенных относительно здоровых лиц показателей тревоги ( $p=0,011$ ) и депрессии ( $p=0,000$ ) по госпитальной шкале тревоги и депрессии, уровня депрессии по шкале депрессии Бека ( $p=0,000$ ).

#### **4.2.2. Сравнительная характеристика психоэмоционального статуса у больных с эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза**

Учитывая отличия клинических проявлений при различных формах боррелиоза, далее в нашем исследовании мы отдельно проанализировали по-

казатели психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна при эритемной и безэритемной формах ИКБ в динамике инфекционного процесса.

В разгар инфекционного процесса у больных с эритемной формой боррелиоза уровень астении по ВАШ-А составил 4 (2,5; 4,5) балла, что достоверно выше значений в группе контроля 1 (1; 1) балла ( $p=0,000$ ) (табл. 21). Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с эритемной формой был 59 (39; 69,5) баллов, что выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у больных отмечены достоверно высокие уровни показателей относительно значений контрольной группы (табл. 22).

Оценка вегетативных расстройств у больных с эритемной формой в разгар заболевания показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» составила 21 (9,5; 34,5) балл и отличалась от значений контрольной группы ( $p=0,002$ ) (табл. 21).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель составил 6 (4; 7,5) баллов и был выше контрольных показателей ( $p=0,000$ ). Параметр «тревога» также превышал контрольные значения – 5 (2,5; 7) баллов ( $p=0,000$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна в начальном периоде наблюдения у пациентов с эритемной формой его величина составила 19 (18; 22,5) баллов и отличалась от значений у здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что в разгар заболевания общий показатель опросника, а также его составляющие – показатели когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации были значительно выше контрольных показателей ( $p=0,000$ ) (табл. 21).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в разгар инфекции у больных с эритемной формой боррелиоза составил 46 (44; 47) баллов и не отличался от контрольных показателей ( $p=0,467$ ).

Таблица 21

Факторы психоэмоционального статуса у больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ в динамике инфекционного процесса

Показатель (баллы)	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*
Субъективный показатель нарушения 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 Спилберг.-Ханина: реакт. тревожность	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*
Когн.-аффект. шкала Бека (СА)	1 (0; 2)	4 (2,25; 8)	0,000*	2 (0; 10,5)	0,054*	0,435	3 (1; 6)	0,002*	2,5 (0; 6,75)	0,094	0,707	0,001*	0,433
Шкала соматизации Бека (SP)	0 (0; 1,25)	5 (2,5; 6,5)	0,000*	3,5 (1; 7,5)	0,000*	0,607	3 (0; 5,5)	0,000*	2,5 (0; 5)	0,006*	0,841	0,000*	0,281
Общий показатель шкалы 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

Примечание: достоверность \* -  $p \leq 0,05$

P1 – достоверность различий между больными с эритемной формой в период разгара и контрольной группой

P2 – достоверность различий между больными с безэритемной формой в период разгара и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными с эритемной и безэритемной формами в период разгара

P4 – достоверность различий между больными с эритемной формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P5 – достоверность различий между больными с безэритемной 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

Таблица 22

## Показатели шкалы MFI-20 у больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ в динамике инфекционного процесса

Показатель, баллы	Контрольная группа	Больные ИКБ										P7	P8
		Период разгара					Период ранней реконвалесценции						
		Эритемная форма	P1	Безэритемная форма	P2	P3	Эритемная форма	P4	Безэри- темная форма	P5	P6		
Общая астения	5 (4; 8)	11 (9; 16)	0,000*	14,5 (12; 16,5)	0,000*	0,181	8 (6; 10,5)	0,002*	9 (7,25; 11,75)	0,001*	0,550	0,000*	0,000*
Пониженная активность	4 (4; 5,25)	12 (9; 14,5)	0,000*	12,5 (9,25; 15,75)	0,000*	0,650	9 (7; 12)	0,000*	9 (8; 12)	0,000*	0,751	0,000*	0,000*
Снижение моти- вации	4 (4; 5)	11 (8,5; 12)	0,000*	11 (8,25; 13,75)	0,000*	0,658	8 (8; 11)	0,000*	9 (8; 12)	0,000*	0,659	0,000*	0,000*
Физическая ак- тивность	4 (4; 6)	12 (7,5; 15)	0,000	12,5 (9,25; 14,75)	0,000*	0,560	9 (7,5; 12)	0,000*	8,5 (6,25; 11,75)	0,001*	0,528	0,000*	0,001*
Психическая активность	4 (4; 5)	10 (6; 12,5)	0,000*	8,5 (6,5; 12,75)	0,000*	0,861	8 (5,5; 10)	0,000*	8 (6,25; 11,75)	0,000*	0,267	0,000*	0,000*
Сумма	21,5 (20; 28,75)	59 (39; 69,5)	0,000*	61 (45; 69)	0,000*	0,711	41 (36,5; 53,5)	0,000*	41 (35,5; 58,75)	0,000*	0,965	0,003*	0,001*

Примечание: достоверность  $*-p \leq 0,05$

P1 – достоверность различий между больными с эритемной формой в период разгара и контрольной группой

P2 – достоверность различий между больными с безэритемной формой в период разгара и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными с эритемной и безэритемной формами в период разгара

P4 – достоверность различий между больными с эритемной формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P5 – достоверность различий между больными с безэритемной 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

В процессе лечения у пациентов с эритемной формой отмечена достоверно положительная динамика в сторону нормализации показателей эмоционально-личностных нарушений.

По визуальной аналоговой шкале выраженность астении у больных в раннюю реконвалесценцию снизилась до 1 (1; 3) ( $p=0,000$ ), но отличалась от медианы группы контроля 1 (1; 1) ( $p=0,001$ ) (табл. 21). Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с в период реконвалесценции снизился до 41 (36,5; 53,5) баллов ( $p=0,003$ ), но был выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у больных отмечено достоверное уменьшение показателей в динамике ( $p=0,000$ ), но они не достигли значений у контрольной группы (табл. 22).

Оценка вегетативных расстройств у больных показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» снизилась с 21 (9,5; 34,5) до 17 (5,5; 29) баллов ( $p=0,000$ ), но отличалась от значений контрольной группы ( $p=0,019$ ) (табл. 21).

При анализе данных шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель снизился с 6 (4; 7,5) баллов в период разгара до 4 (2; 6,5) баллов в период ранней реконвалесценции ( $p=0,000$ ) и отличался от уровня контрольной группы ( $p=0,000$ ). По параметру «тревога» выявлено также снижение показателя с 5 (2,5; 7) до 1 (0; 4,5) ( $p=0,000$ ), но не установлено его отличий в период ранней реконвалесценции от значений здоровых лиц ( $p=0,105$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна у пациентов отмечается повышение показателей с 19 (18; 22,5) до 20 (18; 24) баллов ( $p=0,000$ ). Медиана показателя анкет балльной субъективной оценки нарушений сна в период ранней реконвалесценции различалась от значений здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

Общий показатель шкалы депрессии Бека в процессе лечения (табл.21) уменьшился с 9 (5,5; 14,5) до 7 (1,5; 10) баллов ( $p=0,000$ ), но не достиг показателей контрольной группы ( $p=0,000$ ). Значения шкалы соматизации в ди-

намике уменьшились с 5 (2,5; 6,5) до 3 (0; 5,5) ( $p=0,000$ ), но также различались от контрольных ( $p=0,000$ ). Показатель когнитивно-аффективной шкалы Бека снизился с 4 (2,25; 8) до 3 (1; 6) ( $p=0,000556$ ), но в период ранней реконвалесценции отличался от значений у здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

Анализ уровня реактивной тревоги по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что его изменения в периоды разгара и реконвалесценции были достоверны в виде снижения с 46 (44; 47) до 45 (43,25; 47) баллов ( $p=0,000$ ) и достигли показателя группы контроля ( $p=0,775$ ).

Таким образом, у больных с эритемной формой боррелиоза в период разгара инфекции объективно установлено наличие астенического синдрома и психоэмоциональные нарушения. В период ранней реконвалесценции данные показатели нормализовались, но значения шкалы MFI-20 и шкалы депрессии Бека у реконвалесцентов ИКБ с эритемной формой не достигли значений у здоровых лиц.

В разгар инфекционного процесса у больных с безэритемной формой боррелиоза уровень астении по ВАШ-А составил 4 (3; 5) балла, что достоверно выше значений в группе контроля 1 (1; 1) балла ( $p=0,000$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с безэритемной формой был 61 (45; 69) баллов, что выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у больных отмечены достоверно высокие уровни показателей относительно значений контрольной группы ( $p=0,000$ ) (табл. 22).

Оценка вегетативных расстройств у больных с безэритемной формой в разгар заболевания показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» составила 27,5 (21; 35,5) балла и отличалась от значений контрольной группы ( $p=0,000$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель составил 5,5 (3; 7) баллов и был достоверно выше контрольных показателей ( $p=0,000$ ). По параметру «тревога»

также выявлено достоверное отличие относительно контрольных значений- 7 (3,25; 8) ( $p=0,000$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна в начальном периоде наблюдения у пациентов с безэритемной формой его величина составила 19 (18; 20) и была ниже значений у здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что в разгар заболевания у больных с безэритемной формой достоверно отличалась от контрольных значений только медианы шкалы соматизации ( $p=0,000$ ) и общего показателя шкалы Бека ( $p=0,001$ ) (табл. 21). Медиана когнитивно-аффективной шкалы не отличалась от показателей здоровых лиц ( $p=0,054$ ).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в разгар инфекции у больных с безэритемной формой боррелиоза составил 45,5 (44; 47) и не отличался от контрольных показателей ( $p=0,838$ ).

В процессе лечения у пациентов с безэритемной формой ИКБ отмечена положительная динамика в сторону нормализации исследуемых показателей.

По визуальной аналоговой шкале выраженность астении у больных в раннюю реконвалесценцию снизилась до 2 (1; 3) ( $p=0,000$ ), но не достигла медианы группы контроля ( $p=0,001$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с безэритемной формой в период реконвалесценции снизился до 41 (35,5; 58,75) баллов ( $p=0,001$ ), но был выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у больных отмечено достоверное уменьшение показателей в динамике ( $p=0,000$ ), но они не достигли значений у контрольной группы (табл. 22).

Оценка вегетативных расстройств у больных с безэритемной формой в период реконвалесценции показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» снизилась с 27,5 (21; 35,5) до 20,5 (6,25; 39,75) баллов ( $p=0,001$ ), но различалась от значений контрольной группы ( $p=0,004$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель достоверно не изменился и составил в период реконвалесценции 4 (1; 7,75) баллов ( $p=0,554$ ) и отличался медианы контрольной группы ( $p=0,001$ ). По параметру «тревога» в динамике достоверных изменений не выявлено - 3 (1; 5,75) ( $p=0,372$ ) и также установлено его отличие в период ранней реконвалесценции от значений здоровых лиц ( $p=0,007$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна у пациентов отмечается повышение до 20 (18; 24) ( $p=0,000$ ). Медиана показателя анкет балльной субъективной оценки нарушений сна в период ранней реконвалесценции также отличалась от значений здоровых лиц ( $p=0,002$ ).

Общий показатель шкалы депрессии Бека у больных с безэритемной формой в процессе лечения не изменился - 4 (0,5; 12,25) ( $p=0,276$ ) и отличался от значений контрольной группы ( $p=0,021$ ). Значения шкалы соматизации и когнитивно-аффективной шкалы Бека в динамике тоже не изменились - 2,5 (0; 5) балла ( $p=0,281$ ) и 2,5 (0; 6,75) балла ( $p=0,433$ ) соответственно, но шкала соматизации отличалась от показателей у здоровых лиц ( $p=0,006$ ) в отличие от когнитивно-аффективной шкалы ( $p=0,094$ ).

Анализ уровня реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что он достоверно изменился в динамике, составил в период ранней реконвалесценции 45 (44; 45,75) балла ( $p=0,000$ ) и не отличался от медианы группы контроля ( $p=0,397$ ).

Таким образом, у больных с безэритемной формой боррелиоза в период разгара инфекции объективно установлено наличие астенического синдрома, изменение сна и психоэмоциональные нарушения. В динамике инфекционного процесса у пациентов к периоду ранней реконвалесценции определялась положительная динамика, но сохранялся астенический синдром по данным шкалы MFI-20 и визуально-аналоговой шкале астении, нарушения сна, вегетативные проявления, повышенные значения госпитальной шкалы тревоги и

депрессии, а также общий показатель шкалы депрессии Бека и показатель его шкалы соматизации.

Следующим этапом наших исследований послужило сравнение полученных показателей психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна между эритемной и безэритемной формами ИКБ в период разгара инфекционного процесса.

В разгар инфекционного процесса уровни астении по ВАШ-А у больных с эритемной и безэритемной формами боррелиоза достоверно не отличались и составили 4 (2,5; 4,5) и 4 (3; 5) балла соответственно ( $p=0,197$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с эритемной и безэритемной формами был 59 (39; 69,5) и 61 (45; 69) баллов и не отличался между собой ( $p=0,711$ ). По всем шкалам данного опросника у больных с разными формами ИКБ также не отмечено различий (табл. 22).

Оценка вегетативных расстройств у больных в разгар заболевания показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» при эритемной форме составила 21 (9,5; 34,5) балла, при безэритемной - 27,5 (21; 35,5) балла и не отличалась между собой ( $p=0,223$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» и «тревога» не установлено различия между эритемной и безэритемной формами ( $p=0,633$  и  $p=0,328$  соответственно).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна в начальном периоде наблюдения у пациентов с эритемной и безэритемной формами их величины не отличались и составили 19 (18; 22,5) и 19 (18; 20) баллов ( $p=0,362$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что в разгар заболевания у больных эритемной и безэритемной формами ИКБ медианы общего показателя шкалы Бека, когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации достоверно не отличались (табл. 21).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в разгар инфекции у больных с эритемной форме составил 46 (44; 47) балла, при безэритемной - 45,5 (44; 47) балла и не отличался между собой ( $p=0,726$ ).

Далее в процессе нашего исследования мы сравнили полученные показатели психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна между эритемной и безэритемной формами ИКБ в период ранней реконвалесценции.

В период ранней реконвалесценции у больных с эритемной и безэритемной формами боррелиоза уровни астении по ВАШ-А достоверно не отличались и составили 1 (1; 3) и 2 (1; 3) баллов соответственно ( $p=0,680$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у пациентов с эритемной и безэритемной формами был 41 (36,5; 53,5) и 41 (35,5; 58,75) баллов и не отличался между собой ( $p=0,965$ ). По всем шкалам данного опросника у больных с разными формами ИКБ в период ранней реконвалесценции также не отмечено различия (табл. 22).

Оценка вегетативных расстройств у больных в период реконвалесценции показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» при эритемной форме составила 17 (5,5; 29) балла, при безэритемной - 20,5 (6,25; 39,75) балла и не отличалась между собой ( $p=0,342$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» и «тревога» не установлено различий между эритемной и безэритемной формами ( $p=0,683$  и  $p=0,312$  соответственно).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна в период реконвалесценции у пациентов с эритемной и безэритемной формами их величины не отличались и составили 20 (18; 24) и 20 (18; 24) баллов ( $p=0,342$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что в период ранней реконвалесценции у больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ медианы общего показателя шкалы Бека, когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации не отличались (табл. 21).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина после лечения у больных с эритемной формой составил 45 (43,25; 47) балла, при безэритемной - 45 (44; 45,75) балла и не отличался между собой ( $p=0,318$ ).

Таким образом, несмотря на различие клинических проявлений у пациентов с эритемной и безэритемной формами ИКБ в разгар инфекционного процесса и в период ранней реконвалесценции не выявлены различия по выраженности астенических расстройств по ВАШ-А и MFI-20, психоэмоциональным проявлениям по показателям тревоги и депрессии по госпитальной шкале, уровню депрессии по шкале депрессии Бека, реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина; субъективным показателям вегетативного статуса и характеристикам сна.

### **4.3. Нейрогуморальные факторы у больных иксодовым клещевым боррелиозом в остром периоде в динамике инфекционного процесса**

#### **4.3.1. Нейрогуморальные факторы при всех формах иксодового клещевого боррелиоза по сравнению с контролем**

Исследование количественного содержания ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови у всех больных ИКБ в период разгара заболевания, независимо от клинической формы, выявило достоверное повышение данных показателей относительно контрольных значений (табл. 23, рис. 25).

Медиана ИЛ-6 составила 5,5 (4,2; 7,2) нг/мл, а в группе контроля – 1,3 (1,2; 1,5) нг/мл ( $p=0,002$ ) (рис.25). Медиана ИЛ-10 была 19,4 (8,5; 20,5) нг/мл,

а в группе контроля – 0,06 (0,04; 0,08) нг/мл ( $p=0,000$ ) (рис.25).

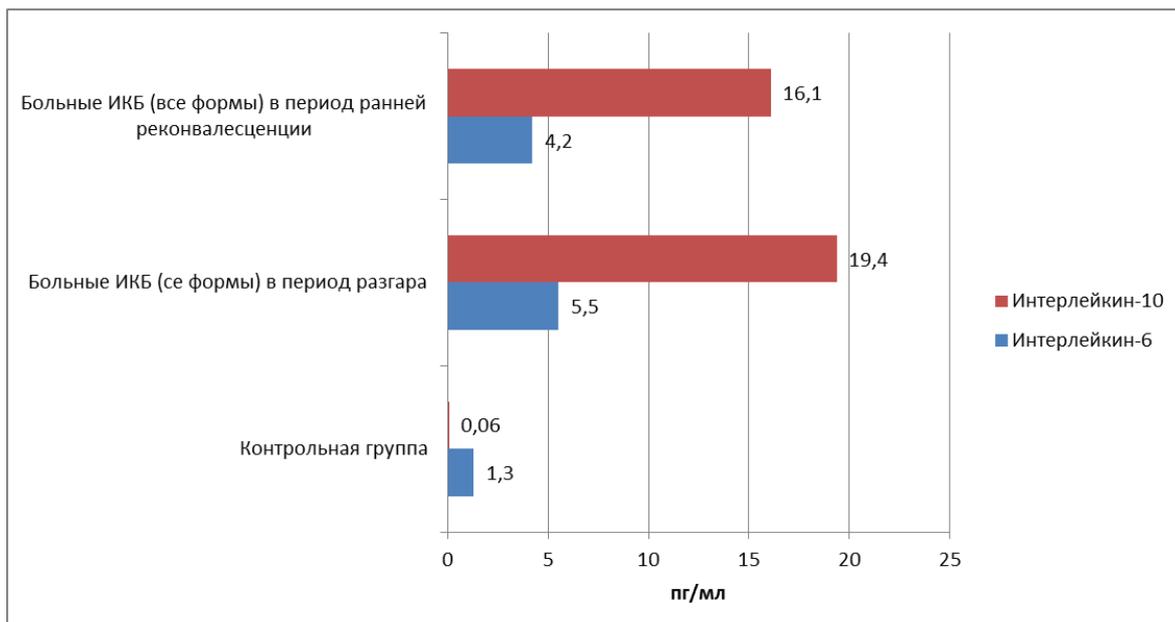


Рис. 25. Показатели цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных ИКБ в динамике инфекционного процесса

В период ранней реконвалесценции уровень ИЛ-6 в группе больных со всеми формами ИКБ не изменялся – 4,2 (2,4; 6,1) нг/мл ( $p=0,261$ ), однако оставался значительно выше, чем в группе контроля ( $p=0,000$ ).

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 составила 6,8 (5,3; 7,4) нг/мл, а в группе контроля – 6,1 (5,7; 6,9) нг/мл ( $p=0,805$ ) (табл. 23, рис. 26).

В период ранней реконвалесценции уровень НСЕ в группе больных со всеми формами ИКБ достоверно снижался до 4,6 (4,1; 6,1) нг/мл ( $p=0,017$ ), но не отличался от группы контроля ( $p=0,168$ ).

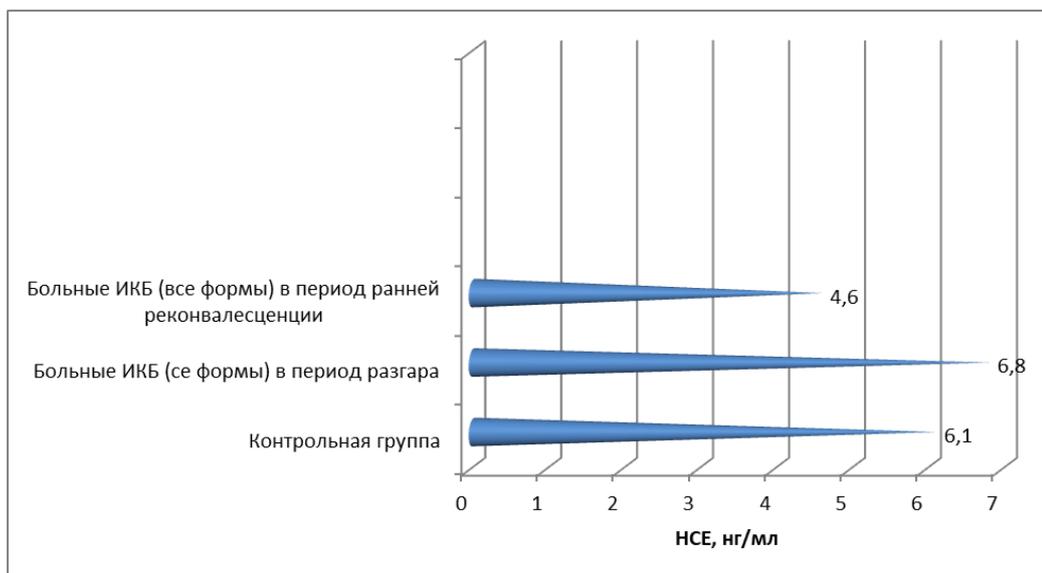


Рис. 26. Показатель НСЕ сыворотки крови у больных ИКБ в динамике инфекционного процесса

Исследование количества hsCRP в сыворотке крови у больных со всеми клиническими формами ИКБ в период разгара инфекции выявило достоверное повышение данного показателя относительно контрольных значений. Средний уровень hsCRP составил 24,1 (10,9; 25,8) нг/мл, а в группе контроля – 0,2 (0,1; 0,4) нг/мл ( $p=0,000$ ) (рис.27, табл. 23).

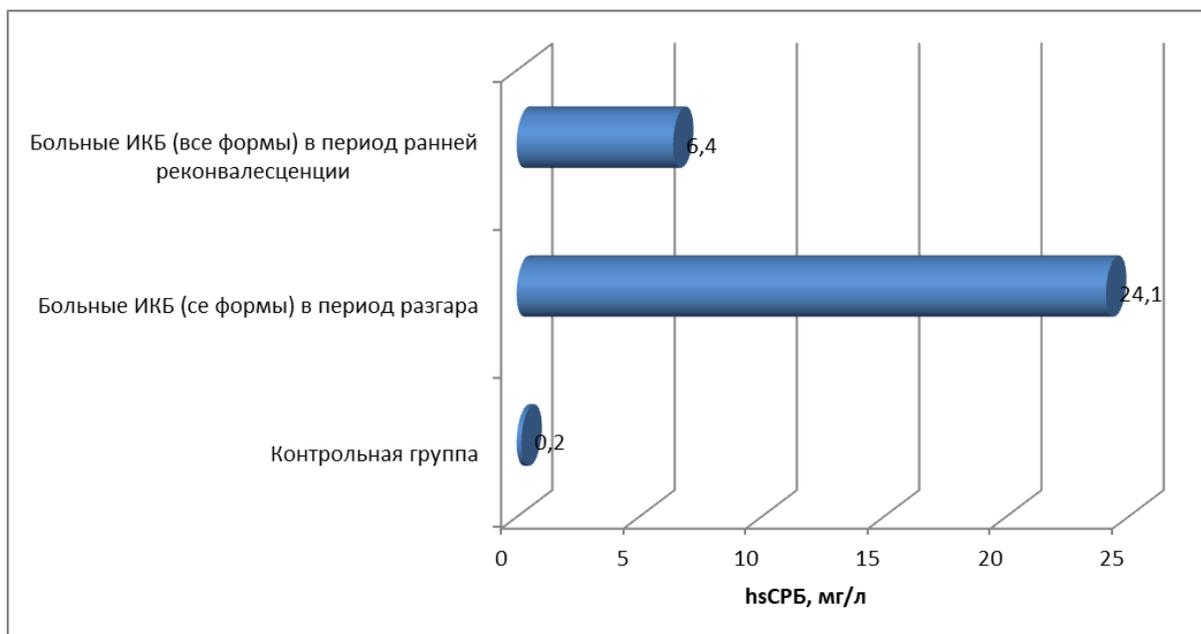


Рис. 27. Показатель hsCRP сыворотки крови у больных ИКБ в динамике инфекционного процесса

В период ранней реконвалесценции уровень hsCRP в группе больных ИКБ со всеми формами снижался – 6,4 (4,9; 10,7) нг/мл ( $p=0,015$ ), однако оставался значительно выше, чем в группе контроля ( $p=0,000$ ).

Следовательно, в остром периоде ИКБ в сыворотке крови у больных со всеми формами определяется повышение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ-6 ( $p=0,002$ ) и ИЛ-10 ( $p=0,000$ ) в сравнении с уровнем здоровых лиц, в период ранней реконвалесценции сохраняются повышенными показатели ИЛ-6 ( $p=0,000$ ) и ИЛ-10 ( $p=0,006$ ), что свидетельствует об отсутствии прекращения инфекционного процесса. В остром периоде ИКБ в сыворотке крови у больных со всеми формами концентрация НСЕ не отличается от значений здоровых лиц ( $p=0,805$ ), в период ранней реконвалесценции этот показатель уменьшается ( $p=0,017$ ), но по-прежнему не отличается от уровня у здоровых ( $p=0,168$ ). В остром периоде ИКБ в сыворотке крови у больных со всеми формами определяется высокий уровень hsCRP в сравнении с уровнем здоровых лиц ( $p=0,000$ ), что отражает активность воспалительного процесса. В периоде ранней реконвалесценции ИКБ в сыворотке крови у больных со всеми формами концентрация hsCRP снижается ( $p=0,015$ ), но сохраняется повышенной относительно показателей здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

Таблица 23

Факторы нейрогуморальной регуляции у больных ИКБ со всеми формами в динамике инфекционного процесса

Показатель	Контрольная группа	Больные ИКБ (все формы)				P3
		Период разгара	P1	Период ранней реконвалесценции	P2	
Интерлейки-6, пг/мл	1,3 (1,2; 1,5)	5,5 (4,2; 7,2)	0,002*	4,2 (2,4; 6,1)	0,000*	0,260
Интерлейкин-10, пг/мл	0,06 (0,04; 0,08)	19,4 (8,5; 20,5)	0,000*	16,1 (13,7; 20,8)	0,006*	0,161
Нейрон-пептифическая енолаза, нг/мл	6,1 (5,7; 6,9)	6,8 (5,3; 7,4)	0,805	4,6 (4,1; 6,1)	0,168	0,017*
hsCRP, мг/л	0,2 (0,1; 0,4)	24,1 (10,9; 25,8)	0,000*	6,4 (4,9; 10,7)	0,000*	0,015*
Сывороточный серотонин, нг/мл	207,5 (188,3; 247,9)	118,1 (76,8; 201,6)	0,101	151,4 (118,5; 193,5)	0,097	1,000
Тромбоцитарный серотонин, нг/мл	515,2 (378,2; 806,6)	123,4 (83,1; 495,8)	0,005*	277,4 (147,8; 511,7)	0,025*	1,000

Примечание: достоверность \*-  $p \leq 0,05$ 

P1 – достоверность различий между больными в период разгара и контрольной группой

P2 - достоверность различий между больными в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными в период разгара и больными в период ранней реконвалесценции

Таблица 24

Факторы нейрогуморальной регуляции у больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ со всеми формами в динамике инфекционного процесса

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		
Интерлейки-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
Интерлейкин-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
Нейронспецифическая енолаза, 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
Сывороточный серотонин, нг/мл	207,5 (188,3; 247,9)	118,1 (76,7; 272,7)	0,242	190,7 (149,7; 209,8)	0,606	0,807	190,7 (149,7; 209,8)	0,606	135,6 (118,5; 154,9)	0,046*	0,149	1,000	0,593
Тромбоцитарный серотонин, нг/мл	515,2 (378,2; 806,6)	121,2 (51,3; 332,1)	0,012*	174,2 (84,9; 553,1)	0,257	0,289	171,2 (153,5; 485,0)	0,014*	318,7 (147,8; 511,7)	0,040*	0,083	0,225	0,052

Примечание: достоверность \*-  $p \leq 0,05$

P1 – достоверность различий между больными с эритемной формой в период разгара и контрольной группой

P2 – достоверность различий между больными с безэритемной формой в период разгара и контрольной группой

P3 - достоверность различий между больными с эритемной и безэритемной формами в период разгара

P4 – достоверность различий между больными с эритемной формой в период ранней реконвалесценции и контрольной группой

P5 – достоверность различий между больными с безэритемной 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

Исследование количественного содержания серотонина тромбоцитов крови у всех больных ИКБ в период разгара заболевания, независимо от клинической формы, выявило достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений. Средний уровень ТС составил 123,4 (83,1;495,8) нг/мл, а в группе контроля – 515,2 (378,2; 806,6) нг/мл ( $p=0,005$ ) (рис.28). У 72,2% пациентов зафиксированы значения ТС ниже показателей у здоровых лиц.

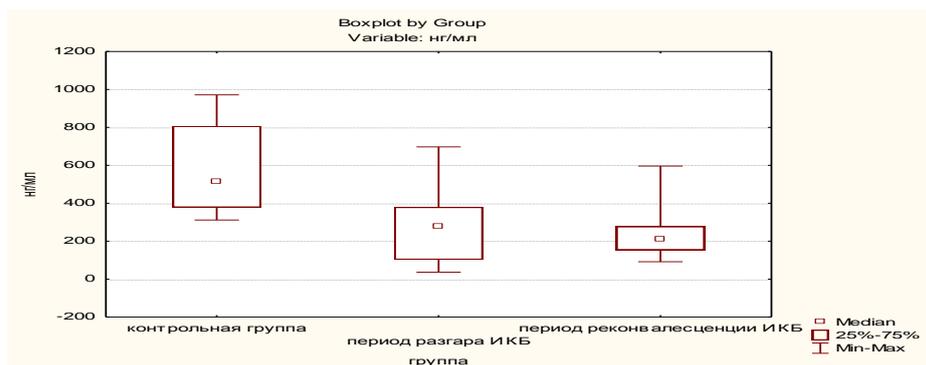


Рис. 28. Концентрация тромбоцитарного серотонина у больных ИКБ в динамике заболевания.

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 группе контроля ( $p=0,025$ ). У 69,2% реконвалесцентов зафиксированы показатели ТС ниже значений у контрольной группы.

Исследование содержания серотонина в сыворотке крови у больных с ИКБ в период разгара не выявило достоверного изменения данного показателя относительно контрольных значений. Уровень СС составил 118, 1 (76,8; 201,6) нг/мл, а в группе контроля – 207,5 (188,3; 247,9) нг/мл ( $p=0,101$ ) (рис. 29).

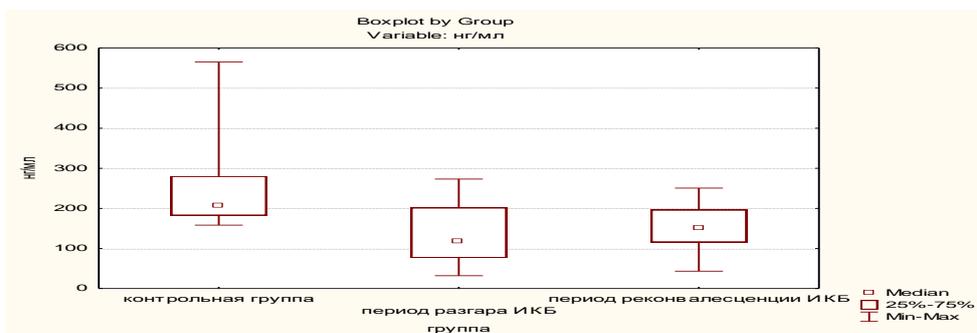


Рис. 29. Концентрация сывороточного серотонина у больных ИКБ в динамике заболевания

В период ранней реконвалесценции уровень СС в группе больных со всеми формами не изменился - 151,4 (118,5; 193,5) нг/мл ( $p=1,000$ ) и не отличался от группы контроля ( $p=0,097$ ) (рис.29).

Таким образом, в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции ИКБ в сыворотке крови показатель серотонина не отличается от здоровых ( $p=0,101$  и  $p=0,097$ ). В остром периоде ИКБ у больных со всеми формами установлено уменьшение концентрации серотонина в тромбоцитах крови ( $p=0,005$ ) относительно здоровых, в периоде ранней реконвалесценции у больных со всеми форма иксодового клещевого боррелиоза обнаружено уменьшение количества серотонина в тромбоцитах ( $p=0,025$ ) относительно здоровых.

#### 4.3.2 Нейрогуморальные факторы при эритемной и безэритемной формах клещевого боррелиоза

Уровень ИЛ-6 в разгар инфекции у больных с эритемной формой составил 6,8 (5,8; 7,2) нг/мл (рис. 30), что достоверно выше значений у здоровых лиц - 1,3 (1,2; 1,5) нг/мл ( $p=0,002$ ); медиана ИЛ-10 -11,7 (6,0; 23,3) нг/мл, что также превышало показатели контрольной группы - 0,06 (0,04; 0,08) нг/мл ( $p=0,001$ ).

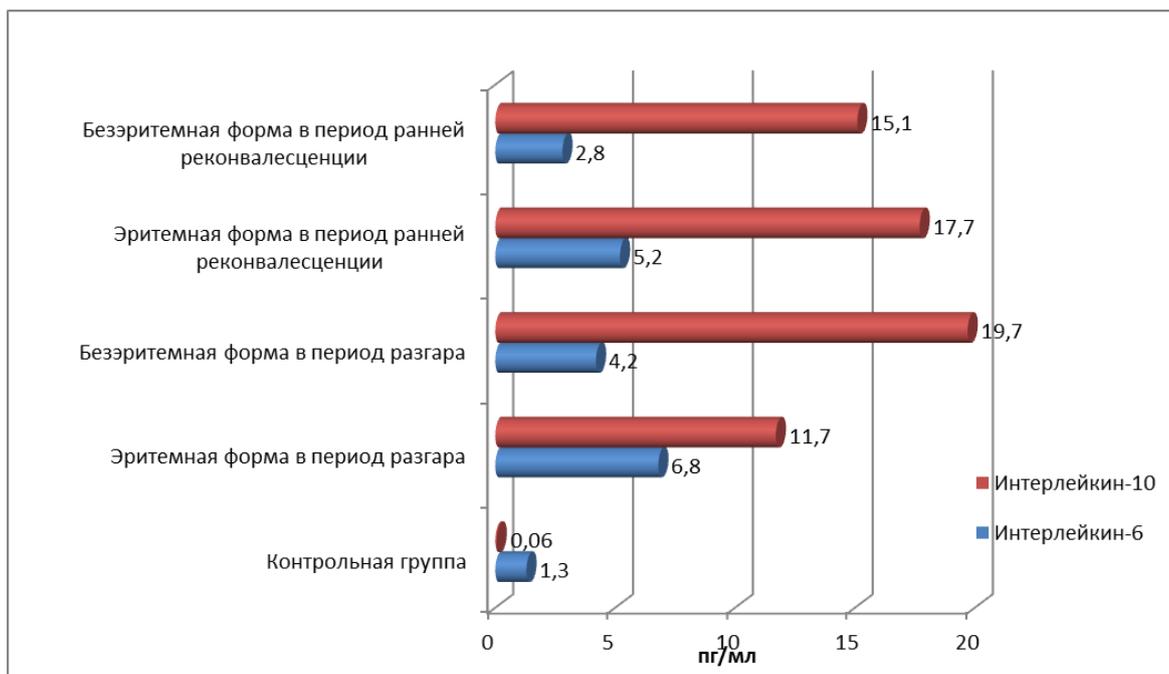


Рис. 30. Концентрация в сыворотке крови цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных эритемной и безэритемной формами ИКБ в динамике инфекционного процесса

Показатель ИЛ-6 в разгар инфекции у больных с безэритемной формой был 4,2 (2,7; 6,1) нг/мл, что достоверно выше значений у здоровых лиц - 1,3 (1,2; 1,5) нг/мл ( $p=0,018$ ); медиана ИЛ-10 - 19,7 (16,6; 20,4) нг/мл, что также превышало показатели контрольной группы - 0,06 (0,04; 0,08) нг/мл ( $p=0,002$ ).

Анализ концентрации ИЛ-6, проведенный в разгар заболевания у больных с разными формами боррелиоза не установил отличий между их показателями: 6,8 (5,8; 7,2) нг/мл при эритемной и 4,2 (2,7; 6,1) нг/мл при безэритемной формах ( $p=0,153$ ). Различий в медианах ИЛ-10 в разгар инфекции при эритемной и безэритемной формах также не выявлено ( $p=0,317$ ).

При обеих формах болезни в динамике (табл.26) показатели ИЛ-6 достоверно не изменялись, составляя при эритемной - 5,2 (3,2; 10,6) ( $p=0,500$ ) и безэритемной - 2,8 (2,1; 4,1) нг/мл ( $p=0,465$ ), но были выше контрольных значений ( $p=0,001$  и  $p=0,005$  соответственно). Различий в медианах ИЛ-6 в пе-

риод ранней реконвалесценции при эритемной и безэритемной формах не выявлено ( $p=0,125$ ).

В динамике концентрация ИЛ-10 в группе больных со всеми формами ИКБ имела тенденцию к снижению – 16,1 (13,7; 20,8) нг/мл ( $p=0,161$ ), однако оставалась выше, чем в группе контроля ( $p=0,006$ ). При обеих формах болезни в динамике показатели ИЛ-10 достоверно также не изменялись, составляя при эритемной - 17,7 (14,6; 22,9) нг/мл ( $p=1,000$ ) и безэритемной - 15,1 (12,5; 18,8) нг/мл ( $p=0,079$ ), но были выше контрольных значений ( $p=0,001$  и  $p=0,002$  соответственно). Различий в медианах ИЛ-10 в период ранней реконвалесценции при эритемной и безэритемной формах не обнаружено ( $p=0,423$ ).

Анализ концентрации НСЕ (рис. 31), 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 ( $p=0,886$ ).

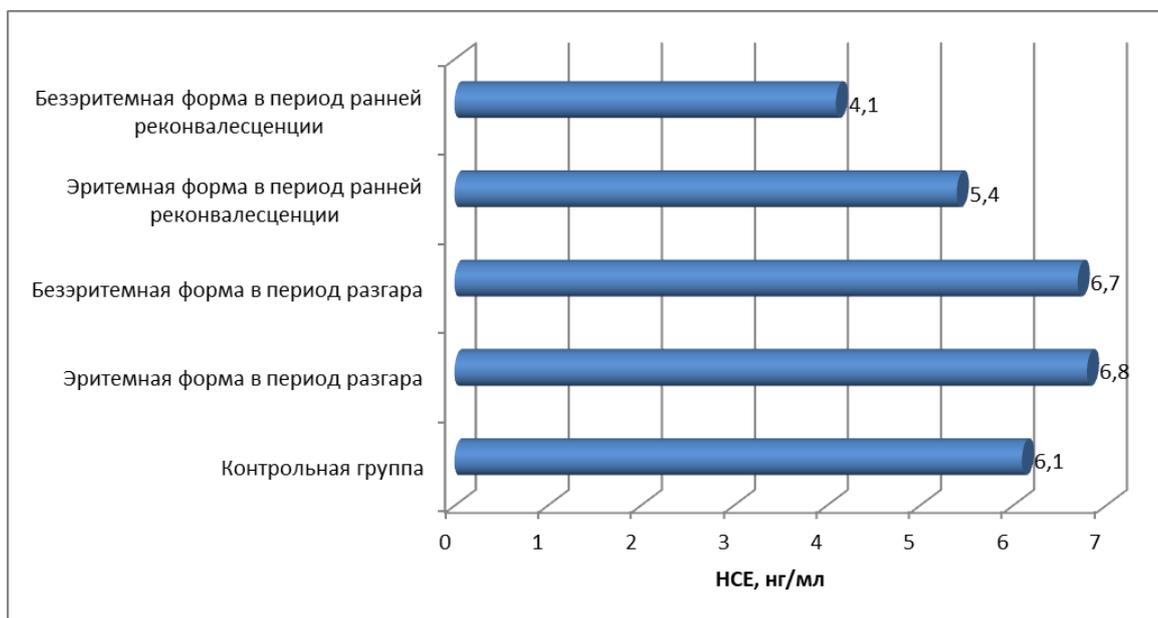


Рис. 31. Уровень НСЕ в сыворотке крови у больных эритемной и безэритемной формами в динамике инфекционного процесса

Медианы НСЕ в разгар инфекции также не отличались от контрольной группы при эритемной ( $p=0,775$ ) и безэритемной формах ( $p=0,855$ ) (табл. 24).

При обеих формах в динамике показатели НСЕ достоверно не изменялись, составляя при эритемной - 5,4 (4,3; 6,5) нг/мл ( $p=0,079$ ), безэритемной - 4,1 (4,0; 6,6) нг/мл ( $p=0,109$ ) и не отличались от контрольных значений ( $p=0,478$  и  $p=0,076$  соответственно).

Медианы НСЕ у пациентов с эритемной и безэритемной формами в период ранней реконвалесценции также не отличались между собой ( $p=0,143$ ) (табл. 24).

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 ( $p=0,661$ ).

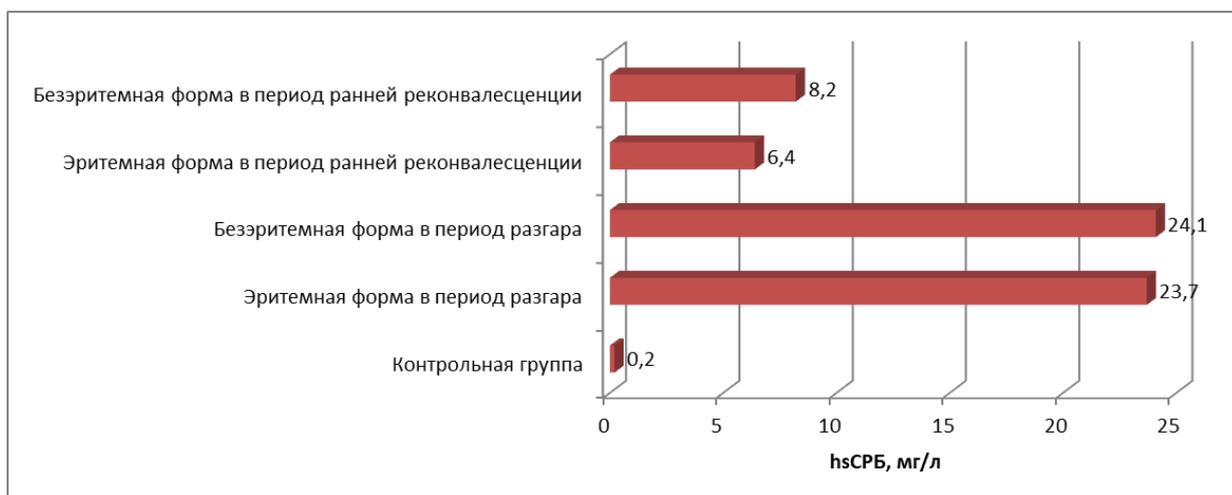


Рис. 32. Показатель hsCRP у больных эритемной и безэритемной формами ИКБ в динамике инфекционного процесса

Но медианы hsCRP были достоверно выше значений у здоровых лиц в разгар инфекции у пациентов с эритемной ( $p=0,001$ ) и безэритемной формами ( $p=0,003$ ) (табл. 24)

При обеих формах инфекции 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 ( $p=0,068$ ), но друг от друга в данный период также не отличались ( $p=0,886$ ) и были значительно выше контрольных значений ( $p=0,001$  и  $p=0,002$  соответственно).

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 повышенными в период ранней реконвалесценции.

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 ( $p=0,289$ ) (рис.33).

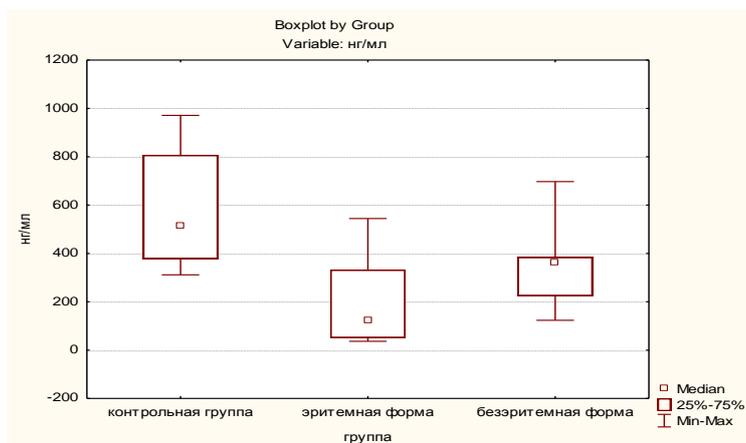


Рис. 33. Уровень серотонина в тромбоцитах у больных эритемной и безэритемной формами в период разгара инфекционного процесса

В период ранней реконвалесценции (рис. 34) при обеих формах показатели ТС не изменялись, составляя 171,2 (153,5; 485,0) нг/мл ( $p=0,225$ ) и 318,7 (147,8; 511,7) нг/мл ( $p=0,052$ ) соответственно, но были в 2 раза ниже контрольных значений ( $p=0,014$  и  $p=0,040$  соответственно). Отличий медиан ТС между эритемной и безэритемной формами в период ранней реконвалесценции также не установлено ( $p=0,083$ ).

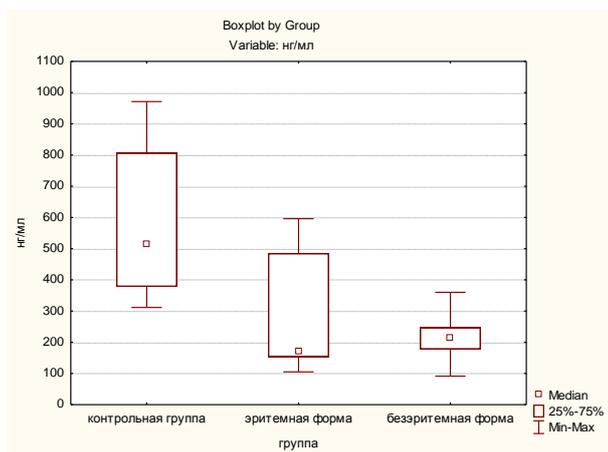


Рис. 34. Уровень серотонина в тромбоцитах у больных эритемной и безэритемной формами ИКБ в период ранней реконвалесценции

В качестве примера приводим выписку из истории болезни.

*Больная М., 60 лет, история №4177, пенсионерка, поступила в краевую клиническую инфекционную больницу на 2-й день болезни, с жалобами на слабость, появление красного пятна и чувства жжения на коже в месте присасывания клеща, которое произошло за 9 дней до заболевания. Заболела остро: в области левого плеча (в месте присасывания клеща) появился участок гиперемии, постепенно увеличивающийся в диаметре, температура тела не повышалась. При объективном обследовании: состояние удовлетворительное, в области левого плеча определялась эритема с четко очерченными границами, диаметром 15 см. Тоны сердца ритмичные, пульс 72 в мин, АД – 140/90 мм рт.ст. Менингеальные симптомы отсутствовали. Печень не увеличена. Общий анализ крови: эр. –  $4,6 \times 10^{12}/л$ , гемоглобин – 150 г/л, лейкоциты –  $3,7 \times 10^9/л$ , э – 1%, н – 3%, с – 55%, л – 33%, м – 8%, СОЭ – 18 мм/час. В биохимическом анализе крови: АлАТ – 36 ЕД/л, АсАТ – 30 ЕД/л. ТС методом ИФА – 171,2 нг/мл. Анализ мочи без патологии. На ЭКГ: синусовая брадикардия. Поставлен диагноз: иксодовый клещевой боррелиоз, эритемная форма. Проведена антибактериальная терапия доксициклином по 100 мг 2 раза в день курсом 10 дней, симптоматическое лечение. Через 4 дня после начатого лечения эритема исчезла, оставив после себя незначительную пиг-*

ментацию. На 12 день заболевания уровень ТС оставался сниженным – 332,1 нг/мл. Выписана в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, у больных с эритемной и безэритемной формами ИКБ выявлено снижение уровня ТС в разгар инфекции и в период ранней реконвалесценции. Низкий уровень ТС определялся у 72,2% пациентов в разгар инфекции и у 69,2% - после курса лечения, перед выпиской из стационара.

Анализ концентрации СС, проведенный в разгар заболевания у больных с разными формами, не установил 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 ( $p=0,807$ ) (рис. 35). В период разгара медиана СС при эритемной и безэритемной формах не отличалась также и от медианы у здоровых лиц ( $p=0,242$  и  $p=0,059$  соответственно).

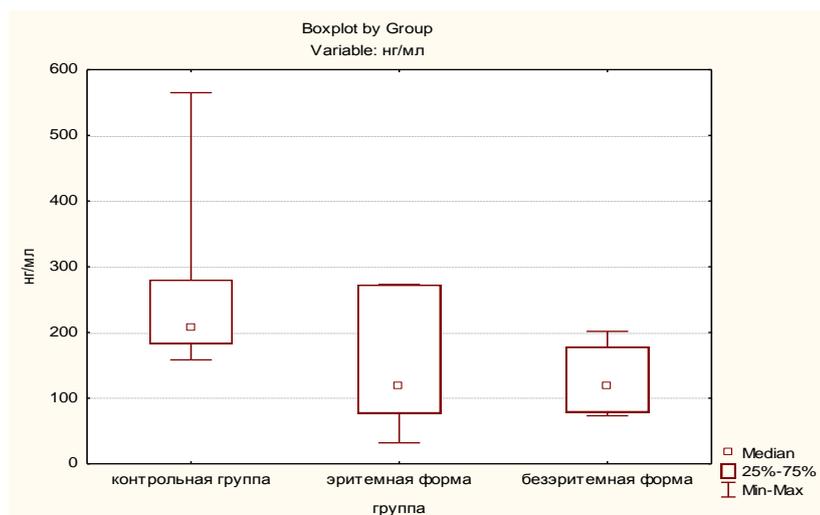


Рис. 35. Уровень серотонина в сыворотке крови у больных эритемной и безэритемной формами в период разгара инфекционного процесса

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 ( $p=0,593$ ) (рис.36). 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

( $p=0,606$ ), а при безэритемной - медиана СС была ниже контрольной группы ( $p=0,046$ ).

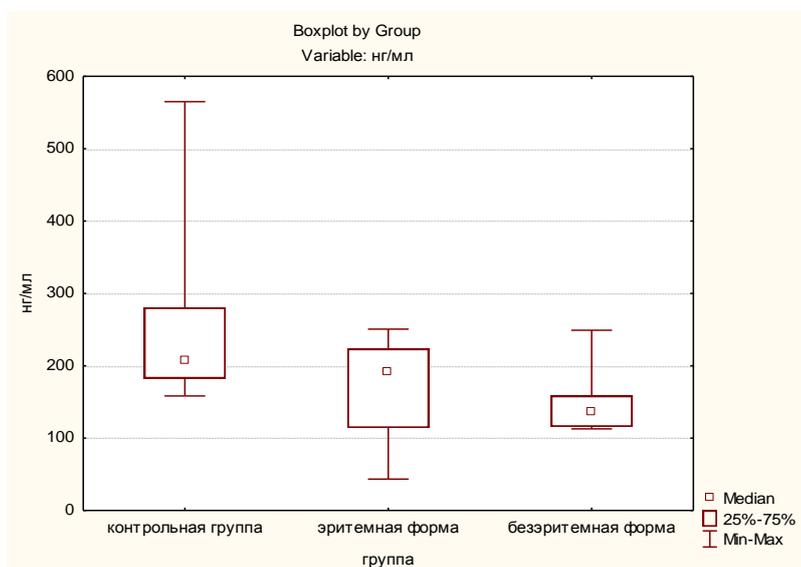


Рис. 36. Уровень серотонина в сыворотке крови у больных эритемной и безэритемной формами в период ранней реконвалесценции

В остром периоде ИКБ у больных установлено уменьшение концентрации серотонина в тромбоцитах крови относительно здоровых при эритемной форме ( $p=0,012$ ). В периоде ранней реконвалесценции у больных ИКБ обнаружено уменьшение количества серотонина в тромбоцитах при эритемной ( $p=0,014$ ) и безэритемной формах ( $p=0,040$ ). В сыворотке крови показатель серотонина не отличается от здоровых ( $p=0,101$ ), показатели не отличаются у больных с эритемной и безэритемной формами ( $0,807$ ). В период ранней реконвалесценции в сыворотке крови показатель серотонина не отличается от здоровых ( $p=0,097$ ), но концентрация при безэритемной форме достоверно ниже уровня у здоровых ( $p=0,046$ ). Исследование уровня СС у больных ИКБ позволило обнаружить его снижение только у пациентов с безэритемной формой инфекции в период ранней реконвалесценции.

### 4.3.3. Корреляционный анализ

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 (рис. 37) 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 ( $R = -0,391$ ,  $p = 0,048$ ).

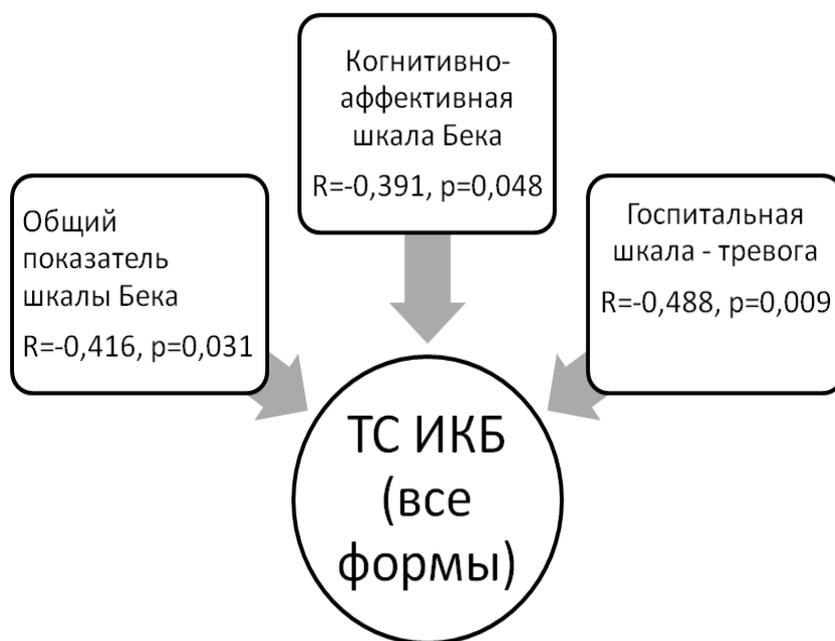


Рис. 37. Корреляционные зависимости показателя тромбоцитарного серотонина у больных ИКБ

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 дефицитарность 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 (рис. 38).



Рис. 38. Корреляционные зависимости показателя сывороточного серотонина у больных ИКБ

Обращает на себя внимание наличие достоверных корреляционных зависимостей ТС у пациентов с безэритемной формой (рис. 39): 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 ( $R=0,765, p=0,027$ ).

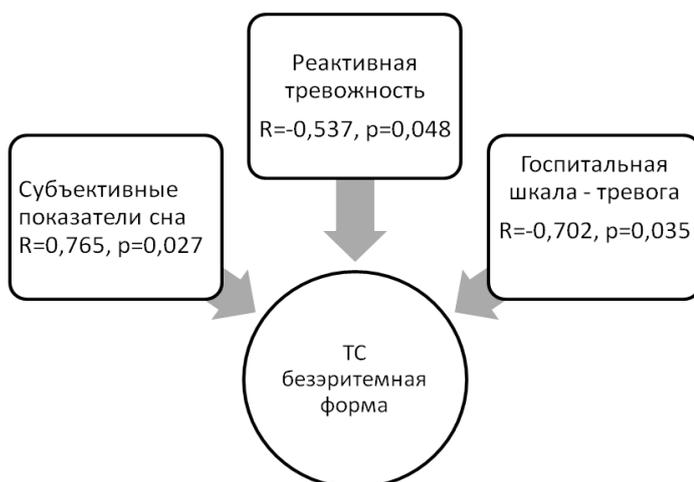


Рис. 39. Корреляционные зависимости показателя тромбоцитарного серотонина у больных с безэритемной формой ИКБ

Обнаруженные отрицательные корреляционные зависимости в острый период ИКБ концентрации серотонина в сыворотке и тромбоцитах крови с уровнями тревоги, реактивной тревожности, показателями депрессии, подтверждает участие нейромедиатора серотонина в развитии психоэмоциональных проявлений на фоне инфекционного процесса.

Таким образом, нейромедиатор серотонин включается в процесс воспаления и при ИКБ, что подтверждается отрицательной корреляционной зависимостью с провоспалительным ИЛ -6, а также благодаря наличию отрицательных корреляций с показателями тревоги и депрессии и в формирование психоэмоциональных проявлений.

## ГЛАВА V. МОНИТОРИНГ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ КЛЕЩЕВЫХ НЕЙРОИНФЕКЦИЙ

### 5.1. Психоэмоциональный статус у реконвалесцентов клещевого энцефалита через 1 и 3 месяца после выписки

#### 5.1.1. Психоэмоциональный статус у реконвалесцентов клещевого энцефалита в сравнении с контрольной группой

Через 1 месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов после всех форм КЭ уровень астении по ВАШ-А составил 2 (1; 4) балла, что достоверно выше значений в группе контроля 1 (1; 1) балла ( $p=0,000$ ) (рис. 40, табл. 25). Причем у 44,4% наблюдаемых уровень астении по ВАШ-А был 3 и более баллов.

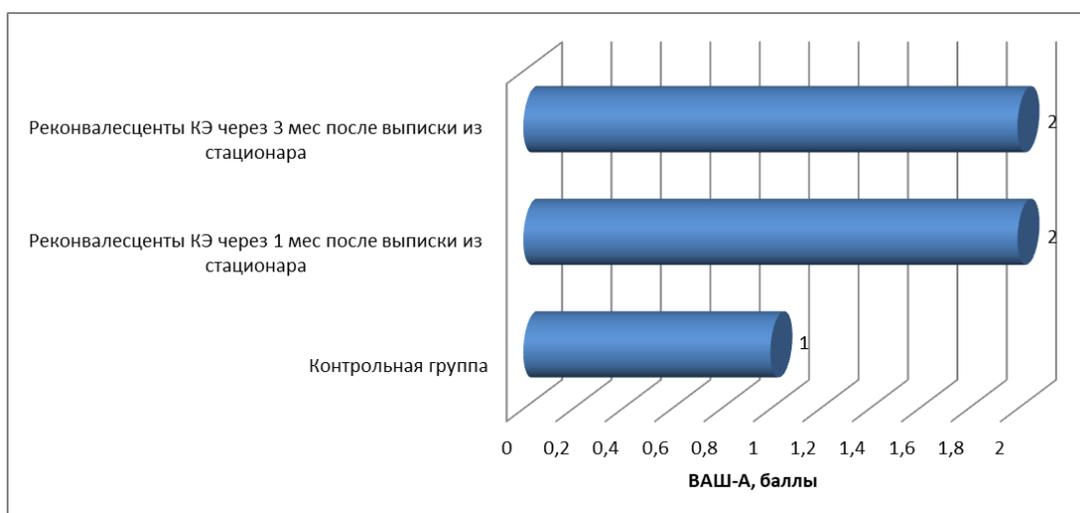


Рис. 40. Показатель ВАШ-А у реконвалесцентов КЭ через 1 и 3 мес после выписки из стационара

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у реконвалесцентов КЭ через 1 месяц был 53,5 (37,75; 61,5) баллов, что выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у больных отмечены высокие

уровни показателей относительно значений контрольной группы ( $p=0,000$ ) (табл. 26).

Оценка выраженности вегетативных расстройств у реконвалесцентов КЭ через 1 месяц после выписки показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» составила 17 (10; 28,25) баллов, что выше значений контрольной группы ( $p=0,000$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель составил 5 (2; 8) баллов и различался от контрольных показателей ( $p=0,000$ ). По параметру «тревога» также выявлено отличие относительно контрольных значений - 3,5 (1; 7) баллов ( $p=0,000$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов КЭ его величина составила 19 (18; 23,25) баллов, что ниже значений у здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что общий показатель опросника, а также его составляющие – показатели когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации отличались от контрольных значений ( $p=0,000$ ) (табл. 25). Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов КЭ составил 44 (42; 46) баллов и отличался от контрольных показателей ( $p=0,015$ ).

В процессе диспансерного наблюдения через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов со всеми формами КЭ отмечена положительная динамика показателей эмоционально-личностных и астенических нарушений. По визуальной аналоговой шкале выраженность астении у реконвалесцентов КЭ через 3 месяца наблюдения снизилась до 2 (1; 4) баллов ( $p=0,003$ ), но была выше медианы группы контроля ( $p=0,000$ ). Причем у 41,7% наблюдаемых уровень астении по ВАШ-А был 3 и более баллов.

Таблица 25

Показатели психоэмоционального статуса реконвалесцентов со всеми формами КЭ через 1 и 3 мес после выписки из стационара

Показатель (баллы)	Контрольная группа	Реконвалесценты КЭ через 1 мес после выписки из стационара	P1	Реконвалесценты КЭ через 3 мес после выписки из стационара	P2	P3
ВАШ астении	1 (1; 1)	2 (1; 4)	0,000*	2 (1; 4)	0,000*	0,003*
Субъективный показатель нарушений сна	27 (21; 29)	19 (18; 23,25)	0,000*	20 (18; 24)	0,000*	0,039*
Показатель вегетативных расстройств	7 (0; 14,5)	17 (10; 28,25)	0,000*	17 (8,75; 28)	0,001*	0,049
Госпитальная шкала: показатель тревоги	1 (0; 2)	3,5 (1; 7)	0,000*	3 (1; 6)	0,000*	0,115
Госпитальная шкала: показатель депрессии	1 (0; 2)	5 (2; 8)	0,000*	4 (2; 7)	0,000*	0,023*
Опросник Спилбергера-Ханина: показатель реактивной тревожности	45 (44; 47)	44 (42; 46)	0,015*	45 (43; 47)	0,486	0,082
Когнитивно-аффективная шкала Бека (СА)	1 (0; 2)	3 (0; 6)	0,000*	2,5 (0; 5)	0,000*	0,001*
Шкала соматизации Бека (SP)	0 (0; 1,25)	6,5 (0,75; 10)	0,000*	5 (0,25; 9)	0,000*	0,008*
Общий показатель шкалы Бека	1 (0; 3)	5 (0,75; 10)	0,000*	4 (0,75; 10)	0,001*	0,721

Примечание: достоверность \* -  $p \leq 0,05$

P1 – достоверность различий между реконвалесцентами КЭ через 1 мес после выписки и контрольной группой

P2 - достоверность различий между реконвалесцентами КЭ через 3 мес после выписки и контрольной группой

P3 - достоверность различий между реконвалесцентами КЭ через 1 мес и 3 мес после выписки

Таблица 26

Показатели шкалы MFI-20 у реконвалесцентов со всеми формами КЭ через 1 и 3 мес после выписки из стационара

Показатель (баллы)	Контрольная группа	Реконвалесценты КЭ через 1 мес после выписки из стационара	P1	Реконвалесценты КЭ через 3 мес после выписки из стационара	P2	P3
Общая астения	5 (4; 8)	12 (8; 13)	0,000*	11 (8; 13)	0,000*	0,033*
Пониженная активность	4 (4; 5,25)	12 (9; 13)	0,000*	12 (8; 13)	0,000*	0,502
Снижение мотивации	4 (4; 5)	10,5 (7; 12)	0,000*	10 (7; 12)	0,000*	0,151
Физическая активность	4 (4; 6)	10,5 (7; 12)	0,000*	11 (8; 13)	0,000*	0,819
Психическая активность	4 (4; 5)	11 (6,75; 12)	0,000*	11 (6,75; 13)	0,000*	0,419
Сумма	21,5 (20; 28,75)	53,5 (37,75; 61,5)	0,000*	56 (38; 62)	0,000*	0,530

Примечание: достоверность \* -  $p \leq 0,05$ 

P1 – достоверность различий между реконвалесцентами КЭ через 1 мес после выписки и контрольной группой

P2 - достоверность различий между реконвалесцентами КЭ через 3 мес после выписки и контрольной группой

P3 - достоверность различий между реконвалесцентами КЭ через 1 мес и 3 мес после выписки

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 не изменился - 56 (38; 62) баллов ( $p=0,530$ ) и был выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). Достоверное снижение показателей отмечалось только по шкале общей астении - 11 (8; 13) баллов ( $p=0,033$ ). Через 3 месяца у реконвалесцентов КЭ показатели общей астении, пониженной активности, снижения мотивации, физической активности психической активности не достигли значений у здоровых лиц ( $p=0,000$ ) (табл. 26).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов КЭ через 3 месяца показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» снизилась ( $p=0,049$ ), но отличалась от значений контрольной группы ( $p=0,001$ ).

При анализе данных шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель снизился с 5 (2; 8) баллов в период через 1 месяц после выписки из стационара до 4 (2; 7) баллов через 3 месяца после выписки из стационара ( $p=0,023$ ), не достиг уровня контрольной группы ( $p=0,000$ ). Параметр «тревога» в динамике не изменился -3 (1; 6) баллов ( $p=0,115$ ) и был выше контрольных значений ( $p=0,000$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна у реконвалесцентов отмечается повышение с 19 (18; 23,25) до 20 (18; 24) ( $p=0,039$ ). Медиана показателя анкет балльной субъективной оценки нарушений сна в этот период отличалась от значений здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

Общий показатель шкалы депрессии Бека в процессе наблюдения не изменился и составил 4 (0,75; 10) ( $p=0,721$ ), что выше показателей контрольной группы ( $p=0,001$ ). Значения шкалы соматизации в динамике уменьшились с 6,5 (0,75; 10) до 5 (0,25; 9) ( $p=0,007$ ), но отличались от контрольных ( $p=0,000$ ). Показатель когнитивно-аффективной шкалы Бека снизился с 3 (0; 6) до 2,5 (0; 5) ( $p=0,001$ ), но не достиг через 3 месяца после выписки из стационара уровня здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

Анализ уровня реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что его изменений через 3 месяца не произошло ( $p=0,082$ ) и показатель не отличался от значений у группы контроля ( $p=0,486$ ).

Таким образом, через 1 месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов после всех форм КЭ установлено наличие астенического синдрома, нарушения сна и психоэмоциональные нарушения. У 44,4% наблюдаемых через 1 месяц уровень астении по ВАШ-А был 3 и более баллов. Через 3 месяца диспансерного наблюдения выявлено, что данные показатели изменились в сторону нормализации, но значения шкалы MFI-20 и депрессии Бека, ВАШ-А, показатели сна и вегетативного статуса у реконвалесцентов КЭ не достигли значений у здоровых лиц. Уровень астении по ВАШ-А был 3 и более баллов и через 3 месяца наблюдения сохранялся у 41,7% реконвалесцентов.

### **5.1.2. Сравнительная характеристика психоэмоционального статуса у реконвалесцентов с паралитической и непаралитической формами клещевого энцефалита**

Учитывая отличия клинических проявлений, тяжести течения и исходов при разных формах КЭ, далее в нашем исследовании мы отдельно проанализировали показатели психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна при паралитической и непаралитической формах КЭ в динамике периода реконвалесценции (через 1 и 3 месяца после выписки).

Через 1 месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов паралитической формы КЭ уровень астении по ВАШ-А составил 4 (3; 4) балла, что достоверно выше значений в группе контроля ( $p=0,000$ ). Причем у 80% наблюдаемых уровень астении по ВАШ-А был 3 и более баллов (табл.29).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у реконвалесцентов с паралитической формой был 51,5 (38; 64) баллов, что выше контрольных значе-

ний ( $p=0,000$ ). По всем шкалам опросника у больных отмечены высокие уровни показателей относительно значений контрольной группы (табл.30).

Оценка выраженности вегетативных расстройств у реконвалесцентов с паралитической формой через 1 месяц после выписки показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» составила 17 (12,75;24) балл и отличалась от значений контрольной группы ( $p=0,029$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель составил 5,5 (4; 6,75) баллов и был выше контрольных показателей 2,5 (1; 4) балла ( $p=0,001$ ). По параметру «тревога» также выявлены отличия- 5 (2,25; 7,5) баллов относительно контрольных значений ( $p=0,001$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов после паралитической формы его величина составила 21,5 (18; 23,5) баллов и отличалась от значений у здоровых лиц ( $p=0,004$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека через 1 месяц после выписки из стационара установлено (табл. 27), что общий показатель опросника, а также его составляющая – показатель когнитивно-аффективной шкалы не отличались от контрольных значений ( $p=0,175$  и  $p=0,069$  соответственно). Значения шкалы соматизации были выше уровня контрольной группы ( $p=0,035$ ).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов паралитической формы КЭ составил 47 (45,25; 47) баллов и отличался от контрольных показателей ( $p=0,015$ ).

В процессе диспансерного наблюдения через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов паралитической формы КЭ не отмечена положительная динамика показателей эмоционально-личностных нарушений, сна, вегетативных проявлений и астении.

Таблица 27

## Показатели психоэмоционального статуса реконвалесцентов через 1 и 3 мес после выписки из стационара

Показатель ль (баллы)	Кон- трольная группа	Реконвалесценты КЭ										P7	P8
		Через 1 мес после выписки из стационара					Через 3 мес после выписки из стационара						
		Паралитическая форма	P1	Непаралити- ческая форма	P2	P3	Паралитиче- ская форма	P4	Непаралит. Форма	P5	P6		
ВАШ астении	1 (1; 1)	4 (3; 4)	0,000*	2 (1; 4)	0,000*	0,000*	4 (3; 5)	0,000*	2 (1; 4)	0,000*	0,000*	0,590	0,001*
Субъективный пока- затель нарушений сна	27 (21; 29)	21,5 (18; 23,5)	0,004*	19 (18; 23)	0,000*	0,000*	21,5 (18; 24)	0,004*	20 (18; 24)	0,000*	0,000*	0,201	0,089
Показатель вегета- тивных расстройств	7 (0; 14,5)	17 (12,75;24)	0,029*	17 (10; 29)	0,001*	0,002*	17 (12,75; 20,75)	0,033*	16,5 (8,25; 28)	0,001*	0,001*	0,480	0,023*
Госпитальная шкала: тревога	1 (0; 2)	5 (2,25; 7,5)	0,001*	3 (1; 7)	0,002*	0,261	3,5 (2,25; 5,5)	0,001*	3 (1; 5,75)	0,001*	0,321	0,402	0,205
Госпитальная шкала: депрессия	1 (0; 2)	5,5 (4; 6,75)	0,001*	4,5 (2; 8)	0,000*	0,000*	4,5 (3,25; 5,75)	0,001*	4 (2; 7,75)	0,000*	0,000*	0,068	0,070
Опросник Спилберг.- Ханина: реакт. тре- вожность	45 (44; 47)	47 (45,25; 47)	0,167	44 (42; 45)	0,002*	0,002*	46 (43,5; 47)	0,746	45 (43; 46,75)	0,380	0,001*	0,590	0,038*
Когнитивно- аффективная шкала Бека (СА)	1 (0; 2)	2,5 (0,25; 5)	0,069	3 (0; 6)	0,000*	0,097	0 (0,25; 3)	0,126	3 (0; 5,75)	0,000*	0,558	0,225	0,002*
Шкала соматизации Бека (SP)	0 (0; 1,25)	1,5 (0,25; 7,25)	0,035*	7 (1; 10)	0,000*	0,839	1,5 (1; 3,5)	0,029*	6 (0,25; 10)	0,000*	0,000*	0,138	0,018*
Общий показатель шкалы Бека	1 (0; 3)	3 (1,5; 4,5)	0,175	5 (0,25; 10,75)	0,000*	0,213	2 (1; 3)	0,461	5 (0,25; 11)	0,000*	0,053	0,109	0,920

Примечание: достоверность \* -  $p \leq 0,05$

P1 – достоверность различий между реконвалесцентами после паралитической формы через 1 мес после выписки и контрольной группой

P2 – достоверность различий между реконвалесцентами после непаралитической формы через 1 мес после выписки и контрольной группой

P3 - достоверность различий между реконвалесцентами после паралитической и непаралитической форм через 1 мес после выписки

P4 – достоверность различий между реконвалесцентами после паралитической формы через 3 мес после выписки и контрольной группой

P5 – достоверность различий между реконвалесцентами после непаралитической формы через 3 мес после выписки и контрольной группой

P6 - достоверность различий между реконвалесцентами после паралитической и непаралитической форм через 3 мес после выписки

P7 - достоверность различий между реконвалесцентами после паралитической формы в динамике

P8 - достоверность различий между реконвалесцентами после непаралитической формы в динамике

По визуальной аналоговой шкале выраженность астении у реконвалесцентов после паралитической КЭ через 3 месяца наблюдения не изменилась - 4 (3; 5) ( $p=0,590$ ) и отличалась от медианы группы контроля 1 (1; 1) ( $p=0,000$ ). По-прежнему у 80 % наблюдаемых уровень астении по ВАШ-А был 3 и более баллов.

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 не изменился - 59 (50,25; 63,5) баллов ( $p=1,000$ ) и был выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). В динамике наблюдения у реконвалесцентов после паралитической формы КЭ через 3 месяца достоверных изменений по всем шкалам опросника не зафиксировано и показатели не достигли значений у контрольной группы ( $p=0,000$ ) (табл. 28).

Оценка выраженности вегетативных расстройств у реконвалесцентов паралитической формы через 3 месяца показала (табл. 27), что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» не изменилась - 17 (12,75; 20,75) баллов ( $p=0,480$ ) и различалась от значений контрольной группы ( $p=0,033$ ).

При анализе данных шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель не изменился - 4,5 (3,25; 5,75) баллов ( $p=0,068$ ), но отличался от уровня контрольной группы ( $p=0,001$ ). По параметру «тревога» также не выявлено изменений - 3,5 (2,25; 5,5) ( $p=0,402$ ) и установлена его разница через 3 месяца от значений здоровых лиц ( $p=0,001$ ).

Таблица 28

Показатели шкалы MFI-20 у реконвалесцентов после паралитической и непаралитической форм КЭ через 1 и 3 месяца после выписки из стационара

Показатель	Контрольная группа	Реконвалесценты КЭ										P7	P8
		Через 1 мес после выписки из стационара					Через 3 мес после выписки из стационара						
		Паралитическая форма	P1	Непаралитическая форма	P2	P3	Паралитическая форма	P4	Непаралитическая форма	P5	P6		
Общая астения	5 (4; 8)	11 (8; 13,5)	0,002*	12 (8; 13)	0,000*	0,225	11 (8,25; 12,75)	0,001*	11 (8; 12,75)	0,000*	0,213	0,225	0,072
Пониженная активность	4 (4; 5,25)	13 (9,25; 13,75)	0,000*	12 (8,25; 12,75)	0,000*	0,341	12 (10; 13,75)	0,000*	12 (8; 13)	0,000*	0,961	0,465	0,526
Снижение мотивации	4 (4; 5)	9 (6; 13,25)	0,000*	11 (7; 12)	0,000*	0,515	10,5 (7,25; 14)	0,000*	10 (7; 12)	0,000*	0,272	0,893	0,071
Физическая активность	4 (4; 6)	9 (6; 11)	0,000*	11 (8; 12)	0,000*	0,602	11 (10,25; 12,75)	0,000*	11 (8; 12)	0,000*	0,345	0,225	0,355
Психическая активность	4 (4; 5)	11 (7; 14,5)	0,000*	11 (7; 12)	0,000*	0,000*	12 (10; 13,75)	0,000*	11 (6,25; 12)	0,000*	0,000*	0,917	0,363
Сумма	21,5 (20; 28,75)	51,5 (38; 64)	0,000*	54 (38; 61)	0,000*	0,000*	59 (50,25; 63,5)	0,000*	52,5 (38; 61,75)	0,000	0,000*	1,000	0,324

Примечание: достоверность \*-  $p \leq 0,05$

- P1 – достоверность различий между реконвалесцентами после паралитической формы через 1 мес после выписки и контрольной группой  
P2 – достоверность различий между реконвалесцентами после непаралитической формы через 1 мес после выписки и контрольной группой  
P3 - достоверность различий между реконвалесцентами после паралитической и непаралитической форм через 1 мес после выписки  
P4 – достоверность различий между реконвалесцентами после паралитической формы через 3 мес после выписки и контрольной группой  
P5 – достоверность различий между реконвалесцентами после непаралитической формы через 3 мес после выписки и контрольной группой  
P6 - достоверность различий между реконвалесцентами после паралитической и непаралитической форм через 3 мес после выписки  
P7 - достоверность различий между реконвалесцентами после паралитической формы в динамике  
P8 - достоверность различий между реконвалесцентами после непаралитической формы в динамике

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна у реконвалесцентов паралитической формы через 3 месяца изменений не выявлено - 21,5 (18; 24) ( $p=0,201$ ). Медиана показателя анкет балльной субъективной оценки нарушений сна в этот период отличалась от значений здоровых лиц ( $p=0,004$ ).

Общий показатель шкалы депрессии Бека, а также его составляющие шкала соматизации и когнитивно-аффективная шкала в процессе наблюдения через 3 месяца не изменились. Только шкала соматизации по-прежнему отличалась от медиан контрольной группы ( $p=0,029$ ) (табл. 27).

Анализ уровня реактивной тревоги по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что его изменений через 3 месяца не произошло - 46 (43,5; 47) баллов ( $p=0,590$ ), показатель не отличался от медианы группы контроля ( $p=0,746$ ).

Через 1 месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов непаралитической формы КЭ уровень астении по ВАШ-А составил 2 (1; 4) балла, что достоверно выше значений в группе контроля ( $p=0,000$ ). Причем у 38,7% наблюдаемых уровень астении по ВАШ-А был 3 и более баллов.

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у реконвалесцентов с непаралитической формой был 54 (38; 61) баллов, что выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у больных отмечены высокие уровни показателей относительно значений контрольной группы ( $p=0,000$ ) (табл. 28).

Оценка выраженности вегетативных расстройств у реконвалесцентов с непаралитической формой через 1 месяц после выписки показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» составила 17 (10; 29) балл и различалась от значений контрольной группы ( $p=0,000$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель составил 4,5 (2; 8) баллов и был выше

контрольных показателей ( $p=0,000$ ). По параметру «тревога» также выявлены различия от контрольных значений ( $p=0,002$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов после непаралитической формы его величина составила 19 (18; 23) баллов и различалась от значений у здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что общий показатель опросника, а также его составляющие – показатели когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации были выше медиан у здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов непаралитической формы КЭ составил 44 (42; 45) баллов и отличался от контрольных показателей ( $p=0,002$ ).

В процессе диспансерного наблюдения через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов непаралитической формы КЭ отмечена положительная динамика показателей эмоционально-личностных нарушений, вегетативных расстройств, астении.

По визуальной аналоговой шкале выраженность астении у реконвалесцентов КЭ через 3 месяца наблюдения снизилась до 2 (1; 4) ( $p=0,001$ ), но была выше медианы группы контроля ( $p=0,000$ ). При этом астения 3 и более баллов сохранялась у 33,9% наблюдаемых.

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 не изменился - 52,5 (38; 61,75) баллов ( $p=0,324$ ) и был выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у реконвалесцентов через 3 месяца наблюдения не отмечено изменений, все показатели были выше значений в группе контроля ( $p=0,000$ ).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов непаралитической формы через 3 месяца показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» снизилась с 17 (10; 29) до 16,5

(8,25; 28) баллов ( $p=0,023$ ), но различалась от значений контрольной группы ( $p=0,001$ ).

При анализе данных шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель не изменился - 4 (2; 7,75) баллов ( $p=0,070$ ), но был выше уровня контрольной группы ( $p=0,000$ ). По параметру «тревога» не выявлено его изменения - 3 (1; 5,75) ( $p=0,205$ ), но установлено его различие через 3 месяца наблюдения от значений здоровых лиц ( $p=0,001$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна у реконвалесцентов не отмечено изменений - 20 (18; 24) баллов ( $p=0,089$ ). Медиана показателя анкет балльной субъективной оценки нарушений сна в этот период отличалась от значений здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

Общий показатель шкалы депрессии Бека в процессе наблюдения не изменился - 5 (0,25; 11) баллов ( $p=0,920$ ) и отличался от показателей контрольной группы балла ( $p=0,000$ ). Значения шкалы соматизации в динамике уменьшились с 7 (1; 10) до 6 (0,25; 10) ( $p=0,018$ ), но отличались от контрольных ( $p=0,000$ ). Показатель когнитивно-аффективной шкалы Бека снизился с 3 (0; 6) до 3 (0; 5,75) ( $p=0,002$ ), но не достиг через 3 месяца после выписки из стационара уровня здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

Анализ уровня реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что его изменения через 3 месяца были достоверны 45 (43; 46,75) баллов ( $p=0,038$ ) и не отличались от показателя группы контроля 43,5 (43; 45,75) ( $p=0,380$ ).

Таким образом, у реконвалесцентов с КЭ через 1 месяц после выписки из стационара объективно установлено наличие астенического синдрома, психоэмоциональные нарушения, расстройства сна и вегетативные проявления. Через 3 месяца диспансерного наблюдения данные показатели астении по ВАШ-А, вегетативных расстройств, психоэмоциональные проявления изменялись в сторону улучшения, но значения шкалы MFI-20, ВАШ-А, сна, вегетативных расстройств, показатели депрессии и тревоги по шкале HADS,

показатели шкалы депрессии Бека у реконвалесцентов с КЭ не достигли значений у здоровых лиц.

Следующим этапом наших исследований послужило сравнение показателей психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна у реконвалесцентов с паралитической и непаралитической формами КЭ через 1 месяц после выписки из стационара.

Через 1 месяц после выписки из стационара уровни астении по ВАШ-А у реконвалесцентов после паралитической и непаралитической форм КЭ достоверно отличались и составили 4 (3; 4) и 2 (1; 4) баллов соответственно ( $p=0,000$ ) (рис. 41). Значение астении по ВАШ-А 3 и более баллов было после паралитической формы у 80% пациентов, а после непаралитической - у 38,7%.

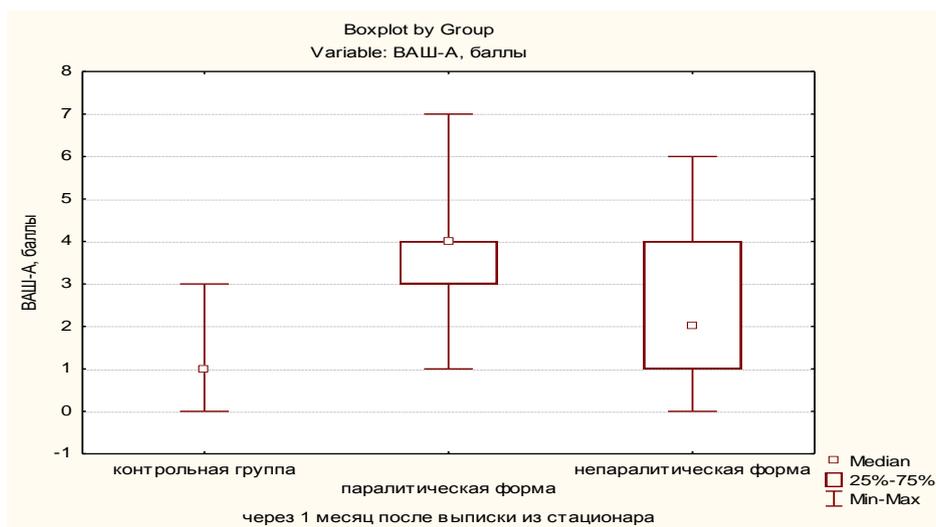


Рис. 41. Уровень астении по ВАШ-А у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ через 1 месяц после выписки из стационара

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у реконвалесцентов (табл. 28) после паралитической и непаралитических форм КЭ был 51,5 (38; 64) и 54 (38; 61) баллов, причем показатели отличались между собой ( $p=0,000$ ). По всем шкалам общей астении, пониженной активности, снижения мотивации, физической активности данного опросника у больных с разными формами

КЭ также не отмечено достоверных различий. По шкале психической активности отличия были достоверны ( $p=0,000$ ).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов через 1 месяц после выписки из стационара показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» после паралитической формы составила 17 (12,75;24) балла и была достоверно выше, чем при непаралитической - 17 (10; 29) балла ( $p=0,002$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «тревога» не установлено различий между реконвалесцентами после паралитической и непаралитической форм ( $p=0,261$ ). По параметру «депрессия» медиана при паралитической форме - 5,5 (4; 6,75) была достоверно выше, чем при непаралитической - 4,5 (2; 8) баллов ( $p=0,000$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна через 1 месяц после выписки из стационара обнаружено, что показатели отличались у реконвалесцентов после паралитической и непаралитической форм ( $p=0,000$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что через 1 месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов после паралитической и непаралитической форм КЭ медианы общего показателя шкалы Бека, а также когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации достоверно не отличались между собой (табл. 27).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина через 3 месяца у реконвалесцентов с паралитической формой составил 47 (45,25; 47) балла и был выше, при непаралитической - 44 (42; 45) балла ( $p=0,002$ ).

Затем в процессе нашего исследования мы сравнили полученные показатели психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна у реконвалесцентов после паралитической и непаралитической форм КЭ через 3 месяца после выписки из стационара.

Через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов после паралитической формы уровень астении по ВАШ-А составил 4 (3; 5) и был

достоверно выше, чем после непаралитической - 2 (1; 4) баллов ( $p=0,000$ ) (рис. 42). Значение астении по ВАШ-А 3 и более баллов после паралитической формы через 3 месяца наблюдения сохранялось у 80% пациентов, а после непаралитической - у 37,1%.

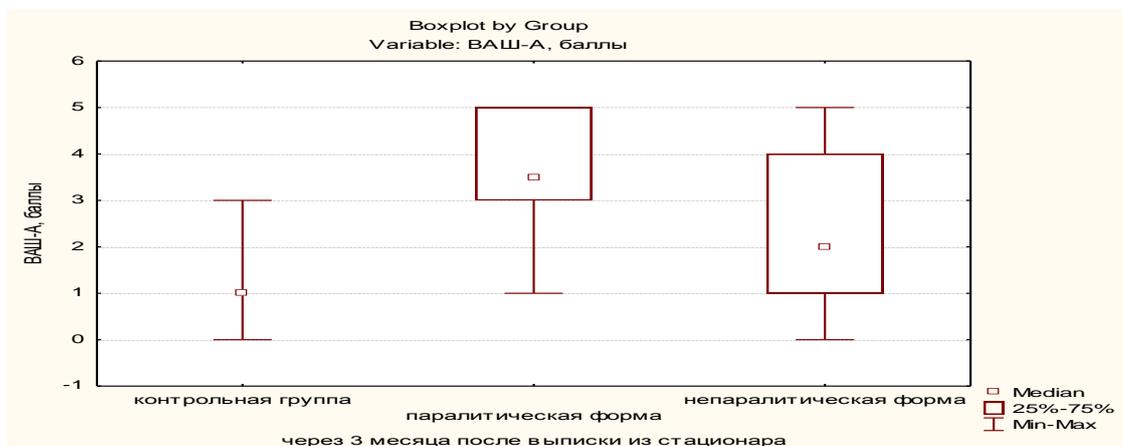


Рис. 42. Уровень астении по ВАШ-А у больных с паралитической и непаралитической формами КЭ через 3 месяца после выписки из стационара

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у реконвалесцентов после паралитической формы был выше, чем после непаралитической - 59 (50,25; 63,5) и 52,5 (38; 61,75) баллов соответственно ( $p=0,000$ ). По шкале психическая астения также зафиксированной достоверно отличия. По шкалам общая астения, пониженная активность, снижение мотивации, физическая активность у реконвалесцентов после паралитической и непаралитической форм через 3 месяца после выписки из стационара не отмечено достоверных различий (табл. 28).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов через 3 месяца показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» после паралитической формы составила 17 (12,75; 20,75) баллов и отличалась от медианы при паралитической - 16,5 (8,25; 28) баллов ( $p=0,001$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия через 3 месяца обнаружено различие между группами реконвалес-

центов после паралитической и непаралитической форм ( $p=0,000$ ), а по параметру «тревога» отличий не выявлено ( $p=0,321$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов после паралитической и непаралитической форм их величины составили 21,5 (18; 24) и 20 (18; 24) баллов и отличались между собой ( $p=0,000$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека определено, что через 3 месяца у реконвалесцентов после паралитической и непаралитической форм медианы общего показателя шкалы Бека и когнитивно-аффективной шкалы достоверно не отличались (табл. 27), в отличие от показателя шкалы соматизации ( $p=0,000$ ).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина через 3 месяца наблюдения был выше у реконвалесцентов после паралитической формы - 46 (43,5; 47) баллов в отличие от непаралитической - 45 (43; 46,75) баллов ( $p=0,001$ ).

Таким образом, через 1 месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов после паралитической формы КЭ определяются в отличие от непаралитической более выраженные астенические расстройства по ВАШ-А и MFI-20, изменения субъективных характеристик сна; нарушения вегетативной регуляции; психоэмоциональные проявления в виде тревоги и депрессии по госпитальной шкале, депрессия по шкале депрессии Бека, реактивная тревожность по опроснику Спилбергера-Ханина. Значение астении по ВАШ-А 3 и более баллов через 1 месяц было после паралитической формы у 80% пациентов, после непаралитической - у 38,7%.

Через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов после паралитической формы КЭ сохраняются в отличие от непаралитической более выраженные астенические расстройства по ВАШ-А и MFI-20, изменения субъективных характеристик сна; нарушения вегетативной регуляции; психоэмоциональные проявления в виде показателя тревоги и депрессии по госпитальной шкале, реактивная тревожность по опроснику Спилбергера-

Ханина. Показатель астении по ВАШ-А 3 и более баллов после паралитической формы через 3 месяца сохранялся у 80% пациентов, а после непаралитической - у 37,1%.

## 5.2. Содержание серотонина тромбоцитов крови у реконвалесцентов клещевого энцефалита через 1 и 3 месяца после выписки

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 – 515,2 (403,6; 739,7) нг/мл ( $p=0,008$ ) (рис. 43). Причем уровни ТС через 1 месяц после выписки из стационара у пациентов после паралитической формы составили 215,3 (188,9; 241,6) нг/мл, после непаралитической – 206,1 (183,4; 277,7) нг/мл и не отличались между собой ( $p=0,773$ ).

Исследование ТС через 3 месяца у данных реконвалесцентов не установило достоверных изменений в динамике процесса – 189,9 (145,6; 234,3) нг/мл ( $p=0,715$ ), уровень серотонина в тромбоцитах крови в этот период также был достоверно ниже показателей у здоровых лиц ( $p=0,005$ ).

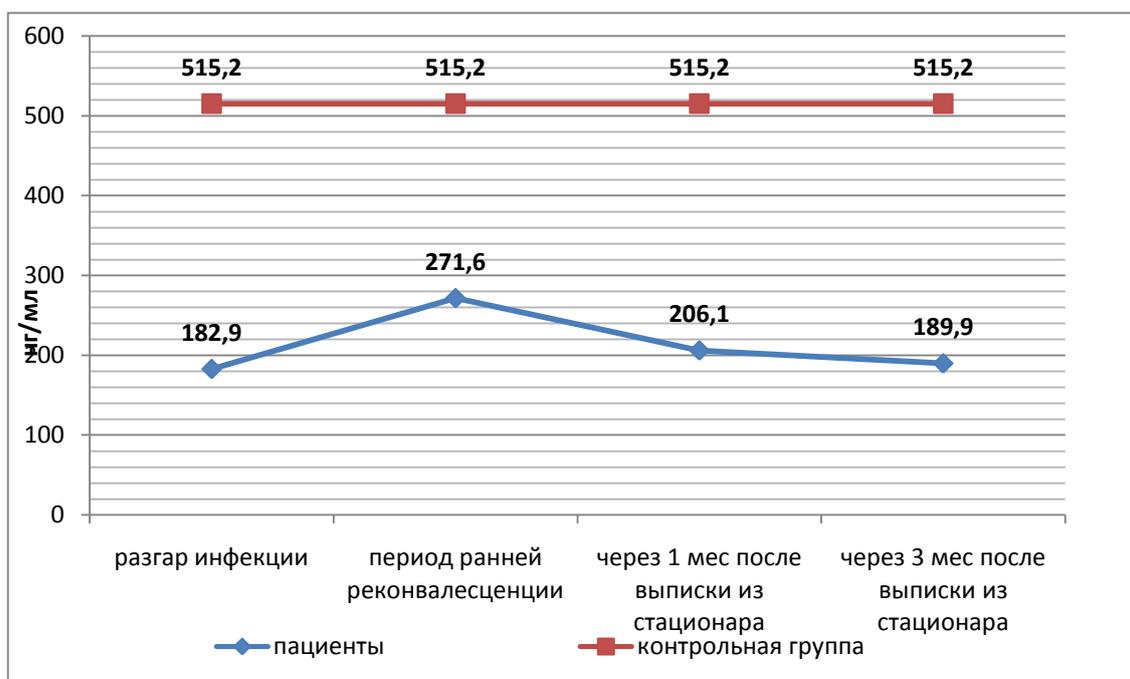


Рис. 43. Концентрация ТС у пациентов КЭ в динамике инфекционного процесса

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

### **5.3. Психоэмоциональный статус реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза через 1 и 3 месяца после выписки**

#### **5.3.1. Психоэмоциональный статус у реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза в сравнении с контрольной группой**

У 64,2% реконвалесцентов ИКБ со всеми формами через 1 месяц после выписки из стационара регистрировался уровень астении по ВАШ-А 3 и более баллов. Как показано на рис. 44, среднее значение ВАШ-А составило у них 3 (2; 3) балла, что достоверно выше контрольных показателей – 1 (1; 1) ( $p=0,000$ ).

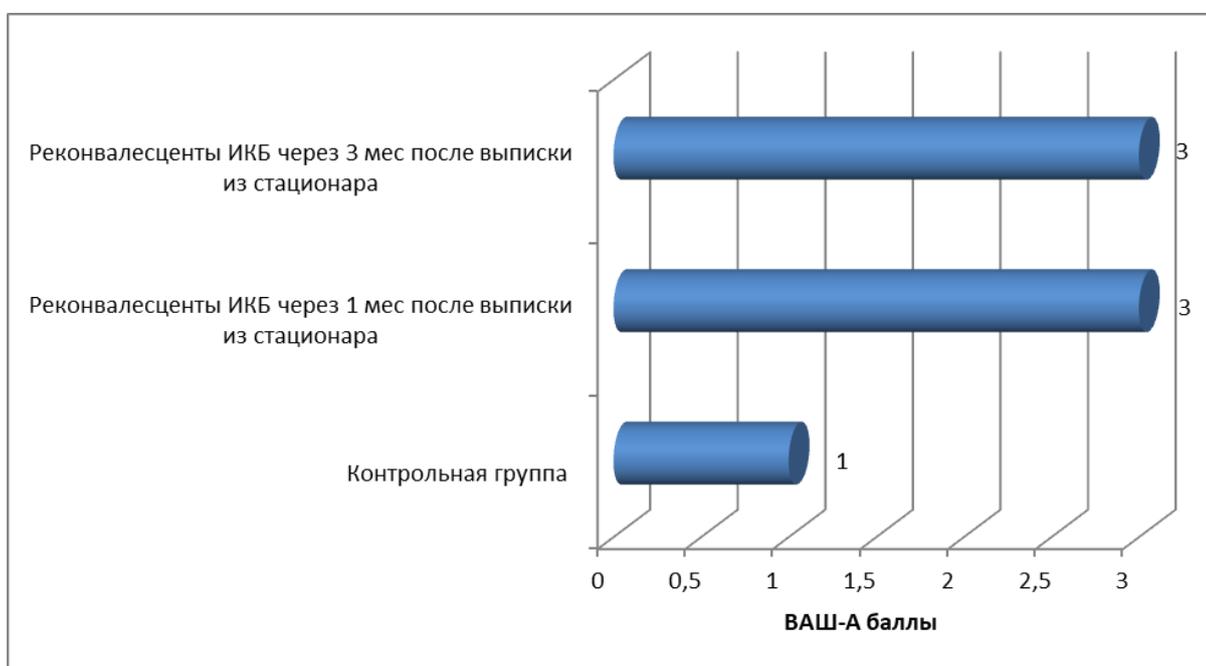


Рис. 44. Показатель ВАШ-А у реконвалесцентов ИКБ через 1 и 3 месяцев после выписки из стационара.

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у реконвалесцентов со всеми формами боррелиоза был 60 (42,5; 63) баллов, что выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у больных отмечены высокие уровни показателей относительно значений контрольной группы ( $p=0,000$ ) (табл. 30).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов после ИКБ через 1 месяц после выписки показала (табл. 29), что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» составила 17 (10,5; 30,5) баллов и различалась от значений контрольной группы ( $p=0,000$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «тревога» установлено, что показатель составил 4 (2; 6) балла и был выше контрольных показателей ( $p=0,000$ ). По параметру «депрессия» также выявлены отличия относительно контрольных значений ( $p=0,000$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов ИКБ его величина составила 22 (18; 24) баллов и была ниже значений у здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека у реконвалесцентов ИКБ через 1 месяц установлено, что общий показатель, значения когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации были выше контрольных значений (табл. 29).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов боррелиозом составил 45 (43; 47) баллов и не отличался от контрольных показателей ( $p=0,731$ ).

В процессе диспансерного наблюдения через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов ИКБ отмечена положительная динамика показателей эмоционально-личностных нарушений, астении, сна и вегетативных расстройств. Через 3 месяца уровень астении по ВАШ-А 3 и более баллов встречался реже - у 41,8% реконвалесцентов. Средний показатель ВАШ-А в этот период снижался и составил 3 (1,5; 3) балла ( $p=0,000$ ), но оставался выше контрольных значений ( $p=0,000$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 снизился до 56 (38; 60,5) баллов ( $p=0,000$ ), но был выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у реконвалесцентов отмечено уменьшение показателей в динамике ( $p=0,000$ ), но их значения не достигли уровня контрольной группы ( $p=0,000$ ) (табл. 30).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов ИКБ через 3 месяца показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» снизилась с 17 (10,5; 30,5) до 14(6; 24) баллов ( $p=0,000$ ), но была выше значений контрольной группы ( $p=0,003$ ).

При анализе данных шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель снизился с 4 (2; 6) баллов через 1 месяц до 3 (1; 4) баллов в период через 3 месяца ( $p=0,000$ ) и различался от уровня контрольной группы ( $p=0,002$ ). По параметру «тревога» выявлено также снижение показателя с 4 (2; 6) до 2 (1; 4) ( $p=0,000$ )( $p=0,000$ ), но и через 3 месяца после выписки из стационара они отличались от значений здоровых лиц ( $p=0,001$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна у реконвалесцентов через 3 месяца отмечается повышение с 22 (18; 24) до 24 (20; 25) ( $p=0,000$ ). Медиана показателя анкет балльной субъективной оценки нарушений сна в этот период по-прежнему отличалась от значений здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

Общий показатель шкалы депрессии Бека в процессе наблюдения уменьшился с 3 (0,5; 8) до 2 (0; 6) баллов ( $p=0,000$ ) и не отличался от показателя контрольной группы ( $p=0,239$ ). Значения шкал соматизации и когнитивно-аффективной в динамике уменьшились с 5 (2; 10) до 3 (0; 8) ( $p=0,000$ ) и с 4 (0,5; 6) до 3 (0; 5) ( $p=0,001$ ), но не достигли через 3 месяца после выписки из стационара показателей здоровых лиц( $p=0,000$  и  $p=0,003$  соответственно).

Таблица 29

Показатели психоэмоционального статуса реконвалесцентов со всеми формами ИКБ через 1 и 3 мес после выписки из стационара

Показатель (баллы)	Контрольная группа	Реконвалесценты ИКБ через 1 мес после выписки из стационара	P1	Реконвалесценты ИКБ через 3 мес после выписки из стационара	P2	P3
ВАШ астении	1 (1; 1)	3 (2; 3)	0,000*	3 (1,5; 3)	0,000*	0,000*
Показатель субъективных характеристик сна	27 (21; 29)	22 (18; 24)	0,000*	24 (20; 25)	0,000*	0,000*
Показатель вегетативных расстройств	7 (0; 14,5)	17 (10,5; 30,5)	0,000*	14(6; 24)	0,003*	0,000*
Госпитальная шкала: показатель тревоги	1 (0; 2)	4 (2; 6)	0,000*	2 (1; 4)	0,001*	0,000*
Госпитальная шкала: показатель депрессии	1 (0; 2)	4 (2; 6)	0,000*	3 (1; 4)	0,002*	0,000*
Опросник Спилбергера-Ханина: показатель реактивной тревожности	45 (44; 47)	45 (43; 47)	0,731	45 (42,5; 46)	0,163	0,189
Когнитивно-аффективная шкала Бека (СА)	1 (0; 2)	4 (0,5; 6)	0,000*	3 (0; 5)	0,003*	0,001*
Шкала соматизации Бека (SP)	0 (0; 1,25)	5 (2; 10)	0,000*	3 (0; 8)	0,000*	0,000*
Общий показатель шкалы Бека	1 (0; 3)	3 (0,5; 8)	0,011*	2 (0; 6)	0,239	0,000*

Примечание: достоверность \*-  $p \leq 0,05$

P1 – достоверность различий между реконвалесцентами ИКБ через 1 мес после выписки и контрольной группой

P2 - достоверность различий между реконвалесцентами ИКБ через 3 мес после выписки и контрольной группой

P3 - достоверность различий между реконвалесцентами ИКБ через 1 мес и 3 мес после выписки

Таблица 30

Показатели шкалы MFI-20 у реконвалесцентов со всеми формами ИКБ через 1 и 3 мес после выписки из стационара

Показатель (баллы)	Контрольная группа	Реконвалесценты ИКБ через 1 мес после выписки из стационара	P1	Реконвалесценты ИКБ через 3 мес после выписки из стационара	P2	P3
Общая астения	5 (4; 8)	12 (9; 12)	0,000*	11 (7,25; 12)	0,000*	0,000*
Пониженная активность	4 (4; 5,25)	12 (8; 12)	0,000*	10 (7; 12)	0,000*	0,000*
Снижение мотивации	4 (4; 5)	11 (7; 12)	0,000*	10 (5,5; и12)	0,000*	0,003*
Физическая активность	4 (4; 6)	12 (8; 12)	0,000*	11 (7; 13)	0,000*	0,043*
Психическая активность	4 (4; 5)	11 (7; 12,5)	0,000*	10 (5; 12)	0,000*	0,002*
Сумма	21,5 (20; 28,75)	60 (42,5; 63)	0,000*	56 (38; 60,5)	0,000*	0,000*

Примечание: достоверность \*-  $p \leq 0,05$ 

P1 – достоверность различий между реконвалесцентами ИКБ через 1 мес после выписки и контрольной группой

P2 - достоверность различий между реконвалесцентами ИКБ через 3 мес после выписки и контрольной группой

P3 - достоверность различий между реконвалесцентами ИКБ через 1 мес и 3 мес после выписки

Анализ уровня реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что его изменений через 3 месяца не произошло - 45 (42,5; 46) баллов ( $p=0,189$ ) и он не отличался от показателя у группы контроля ( $p=0,163$ ).

Таким образом, у реконвалесцентов ИКБ через 1 месяц после выписки из стационара выявляются астенические расстройства с уровнем астении по ВАШ-А от очень слабой до умеренной, выраженной астенией по шкале MFI-20; умеренными нарушениями вегетативной регуляции; изменения субъективных характеристик сна, повышенных относительно здоровых лиц показателей тревоги и депрессии по госпитальной шкале и шкале депрессии Бека. Уровень астении по ВАШ-А 3 и более баллов через 1 месяц после выписки из стационара был 64,2% реконвалесцентов.

Через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов ИКБ сохраняются астенические расстройства с уровнем астении по ВАШ-А от очень слабой до умеренной, астенией по шкале MFI-20; нарушения вегетативной регуляции, повышенные относительно здоровых лиц показатели тревоги и депрессии по госпитальной шкале и шкале депрессии Бека. Уровень астении по ВАШ-А 3 и более баллов через 3 месяца после выписки из стационара сохранялся у 41,8% реконвалесцентов.

### **5.3.2. Сравнительная характеристика психоэмоционального статуса у реконвалесцентов с эритемной и безэритемной формами иксодового клещевого боррелиоза**

Учитывая отличия клинических проявлений, тяжести течения и исходов при разных формах ИКБ, в нашем исследовании мы отдельно проанализировали показатели психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна после эритемной и безэритемной форм боррелиоза в динамике (через 1 и 3 месяца после выписки) (табл. 31, 32)

Через 1 месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов после эритемной формы боррелиоза уровень астении по ВАШ-А составил 3 (2; 3)

балла, что достоверно выше значений в группе контроля 1 (1; 1) балла ( $p=0,000$ ) (рис. 45). Причем уровень астении по ВАШ-А 3 и более баллов был 65% наблюдаемых.

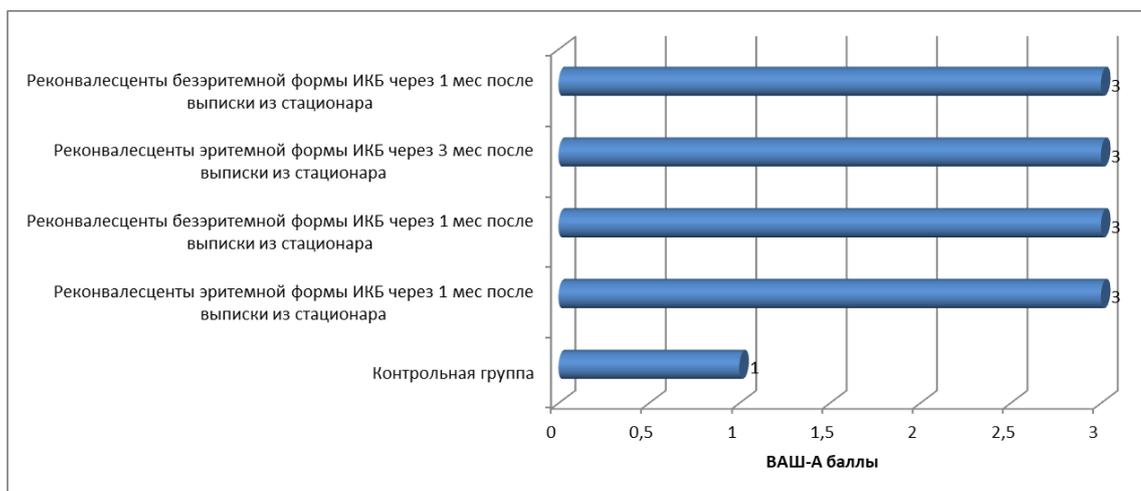


Рис. 45. Показатель ВАШ-А у реконвалесцентов эритемной и безэритемной формами ИКБ через 1 и 3 мес после выписки из стационара

Таблица 31

## Показатели психоэмоционального статуса реконвалесцентов ИКБ через 1 и 3 мес после выписки из стационара

Показатель (баллы)	Контрольная группа	Реконвалесценты ИКБ										P7	P8
		Через 1 мес после выписки из стационара					Через 3 мес после выписки из стационара						
		Эритемная форма	P1	Безэритемная форма	P2	P3	Эритемная форма	P4	Безэритемная форма	P5	P6		
ВАШ астении	1 (1; 1)	3 (2; 3)	0,000*	3 (2; 3)	0,000*	0,432	3 (1; 3)	0,000*	3 (2; 3)	0,000*	1,000	0,006*	0,005*
Субъективный показатель нарушений сна	27 (21; 29)	22 (18; 24)	0,001*	22 (18; 24)	0,000*	0,083	23,5 (20; 25)	0,005*	24 (20; 25)	0,001*	0,298	0,007*	0,033*
Показатель вегетативных расстройств	7 (0; 14,5)	16 (9,75; 27,75)	0,004*	17,5 (10,25; 30,75)	0,000*	0,019*	13 (6; 23,25)	0,155	14 (6; 24)	0,000*	0,002*	0,000*	0,382
Госпитальная шкала: тревога	1 (0; 2)	4 (2; 6,25)	0,000*	4 (2; 6)	0,000*	0,167	2 (1; 4)	0,047*	2 (1; 4)	0,000*	0,024*	0,000*	0,017*
Госпитальная шкала: депрессия	1 (0; 2)	4 (2; 6,25)	0,000*	4 (2; 6)	0,000*	0,201	3 (1; 4)	0,012*	3 (1; 4)	0,008*	0,995	0,019	0,003*
Опросник Спилберг.-Ханина: реакт. тревожность	45 (44; 47)	45 (43; 47)	0,773	45 (43; 47)	0,771	0,989	45 (43; 46)	0,516	45 (42,25; 46)	0,062	0,261	0,726	0,082
Когнит.-аффект. шкала Бека (CA)	1 (0; 2)	4 (0; 6,25)	0,002*	4 (0,25; 6)	0,000*	0,105	3 (0; 5)	0,049*	3 (0; 5)	0,001*	0,319	0,058	0,006*
Шкала соматизации Бека (SP)	0 (0; 1,25)	5 (1,75; 11)	0,000*	5 (2; 10,5)	0,000*	0,064	3 (0; 8)	0,002*	3 (0; 8)	0,000*	0,142	0,003*	0,006*
Общий показатель шкалы Бека	1 (0; 3)	2,5 (0; 8)	0,292	3 (0,25; 8)	0,000*	0,043*	2 (0; 6)	0,720	2 (0; 6)	0,070	0,229	0,003*	0,022*

Примечание: достоверность \* -  $p \leq 0,05$ 

P1 – достоверность различий между реконвалесцентами после эритемной формы через 1 мес после выписки и контрольной группой

P2 – достоверность различий между реконвалесцентами после безэритемной формы через 1 мес после выписки и контрольной группой

P3 - достоверность различий между реконвалесцентами после эритемной и безэритемной форм через 1 мес после выписки

P4 – достоверность различий между реконвалесцентами после эритемной формы через 3 мес после выписки и контрольной группой

P5 – достоверность различий между реконвалесцентами после безэритемной формы через 3 мес после выписки и контрольной группой

P6 - достоверность различий между реконвалесцентами после эритемной и безэритемной форм через 3 мес после выписки

P7 - достоверность различий между реконвалесцентами после эритемной формы в динамике

P8 - достоверность различий между реконвалесцентами после безэритемной формы в динамике

Таблица 32

Показатели шкалы MFI-20 у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм ИКБ через 1 и 3 месяца после выписки из стационара

Показатель	Контрольная группа	Реконвалесценты ИКБ										P7	P8
		Через 1 мес после выписки из стационара					Через 3 мес после выписки из стационара						
		Эритемная форма	P1	Безэритемная форма	P2	P3	Эритемная форма	P4	Безэритемная форма	P5	P6		
Общая астения	5 (4; 8)	12 (9; 12)	0,000*	12 (9; 12)	0,000*	0,255	11 (7; 12)	0,000*	11 (7; 12)	0,000*	0,637	0,001*	0,003*
Пониженная активность	4 (4; 5,25)	11,5 (8; 12)	0,000*	12 (8; 12)	0,000*	0,764	10 (7; 12)	0,000*	10 (7; 12)	0,000*	0,478	0,000*	0,140
Снижение мотивации	4 (4; 5)	11 (7; 12)	0,000*	11 (7,25; 12)	0,000*	0,939	10 (5; 12)	0,000*	10 (5,25; 12)	0,000*	0,893	0,003*	0,254
Физическая активность	4 (4; 6)	11 (8; 12)	0,000*	12 (8; 12)	0,000*	0,354	11 (7; 13)	0,000*	11 (7; 13)	0,000*	0,934	0,180	0,151
Психическая активность	4 (4; 5)	11 (7; 12)	0,000*	11,5 (7; 12,75)	0,000*	0,818	10 (5; 12)	0,000*	10 (5; 12)	0,000*	0,774	0,007*	0,151
Сумма	21,5 (20; 28,75)	60 (42;62,25)	0,000*	60 (43,5; 63)	0,000*	0,595	57 (38,5; 61)	0,000*	56,5 (37,5; 60,75)	0,000*	0,829	0,000*	0,012

Примечание: достоверность \*-  $p \leq 0,05$

P1 – достоверность различий между реконвалесцентами после эритемной формы через 1 мес после выписки и контрольной группой

P2 – достоверность различий между реконвалесцентами после безэритемной формы через 1 мес после выписки и контрольной группой

P3 - достоверность различий между реконвалесцентами после эритемной и безэритемной форм через 1 мес после выписки

P4 – достоверность различий между реконвалесцентами после эритемной формы через 3 мес после выписки и контрольной группой

P5 – достоверность различий между реконвалесцентами после безэритемной формы через 3 мес после выписки и контрольной группой

P6 - достоверность различий между реконвалесцентами после эритемной и безэритемной форм через 3 мес после выписки

P7 - достоверность различий между реконвалесцентами после эритемной формы в динамике

P8 - достоверность различий между реконвалесцентами после безэритемной формы в динамике

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у реконвалесцентов после эритемной формы боррелиоза был 60 (42;62,25) баллов, что выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у реконвалесцентов отмечены достоверно высокие уровни показателей относительно значений контрольной группы ( $p=0,000$ ) (табл. 32).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов после эритемной формы через 1 месяц после выписки показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» составила 16 (9,75; 27,75) баллов и различалась от значений контрольной группы ( $p=0,004$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «тревога» установлено, что показатель составил 4 (2; 6,25) баллов и был выше контрольных показателей ( $p=0,000$ ). По параметру «депрессия» также выявлены отличия - 4 (2; 6,25) баллов относительно контрольных значений ( $p=0,000$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов после эритемной формы его величина составила 22 (18; 24) баллов и была ниже значений у здоровых лиц ( $p=0,001$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека у реконвалесцентов после эритемной формы через 1 месяц после выписки установлено, что общий показатель составил 2,5 (0; 8) и не отличался от контрольных значений ( $p=0,292$ ), а показатели когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации были выше значений группы контроля ( $p=0,002$  и  $p=0,000$  соответственно) (табл.33).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов после эритемной формы боррелиоза составил 45 (43; 47) баллов и не отличался от контрольных показателей ( $p=0,773$ ).

В процессе диспансерного наблюдения через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов после эритемной формы ИКБ после очередного тестирования отмечена положительная динамика показателей астении, сна, вегетативных проявлений и психоэмоциональных нарушений.

Через 3 месяца (табл.33) уровень астении по ВАШ-А уменьшился и составил 3 (1; 3) баллов ( $p=0,006$ ), но оставался выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). При этом астения 3 и более баллов по ВАШ-А сохранялась у 57,5% реконвалесцентов.

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 снизился до 57 (38,5; 61) баллов ( $p=0,000$ ), но был выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у реконвалесцентов отмечено достоверное уменьшение показателей в динамике, кроме шкалы физическая активность ( $p=0,180$ ) (табл.34).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов после эритемной формы через 3 месяца показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» снизилась с 16 (9,75; 27,75) до 13 (6; 23,25) баллов ( $p=0,000$ ) и не отличалась от значений контрольной группы ( $p=0,155$ ).

При анализе данных шкалы HADS по параметру «депрессия» установлено, что показатель снизился с 4 (2; 6,25) баллов через 1 месяц до 3 (1; 4) баллов в период через 3 месяца ( $p=0,0191$ ), но отличался от уровня контрольной группы ( $p=0,012$ ). По параметру «тревога» выявлено также снижение показателя с 4 (2; 6,25) до 2 (1; 4) ( $p=0,000$ ), но также отличался через 3 месяца после выписки из стационара от значений здоровых лиц ( $p=0,047$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна у реконвалесцентов через 3 месяца отмечено повышение с 22 (18; 24) до 23,5 (20; 25) ( $p=0,007$ ). Медиана показателя анкет балльной субъективной оценки нарушений сна в этот период по-прежнему отличалась от значений здоровых лиц ( $p=0,005$ ).

Значения общего показателя шкалы Бека и показателя соматизации в динамике уменьшились с 2,5 (0; 8) до 2 (0; 6) баллов ( $p=0,003$ ) и с 5 (1,75; 11) до 3 (0; 8) ( $p=0,003$ ), но только общий показатель достиг уровня здоровых лиц 3 месяца после выписки из стационара ( $p=0,720$ ). Показатель когнитивно-аффективной шкалы депрессии Бека в процессе наблюдения не изменился – 3

(0; 5) баллов ( $p=0,058$ ) и отличался от значений контрольной группы ( $p=0,049$ ).

Анализ уровня реактивной тревоги по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что его изменений через 1 и 3 месяца не произошло - 45 (43; 47) и 45 (43; 46) соответственно ( $p=0,726$ ). Через 3 месяца данный показатель не отличался от показателя у группы контроля ( $p=0,516$ ).

Таким образом, у реконвалесцентов после эритемной формы ИКБ через 1 месяц после выписки из стационара объективно установлено наличие астенического синдрома, нарушения сна, психоэмоциональные изменения. Через 3 месяца диспансерного наблюдения данные показатели изменялись в сторону улучшения, но значения шкалы MFI-20, уровень астении по ВАШ-А, нарушения сна, психоэмоциональные проявления по госпитальной шкале тревоги и депрессии у реконвалесцентов после эритемной формы боррелиоза не достигли значений здоровых лиц.

Через 1 месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов после безэритемной формы боррелиоза уровень астении по ВАШ-А составил 3 (2; 3) балла, что достоверно выше значений в группе контроля 1 (1; 1) балла ( $p=0,000$ ) (рис. 46). Значение астении 3 и более баллов сохранялось у 70,4% наблюдаемых.

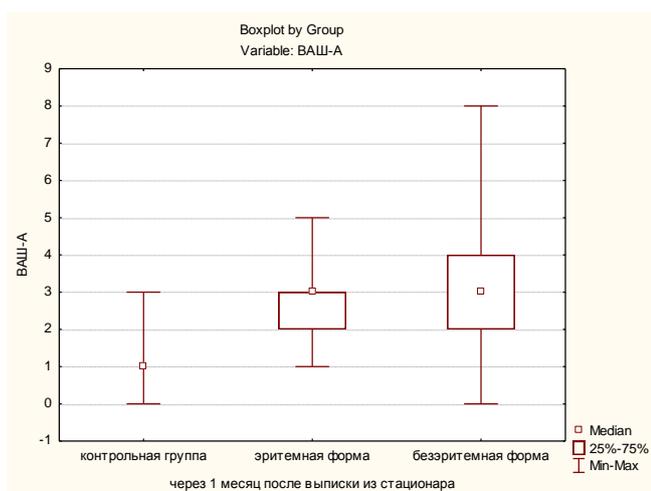


Рис. 46. Уровень астении по ВАШ-А у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм через 1 месяц после выписки из стационара

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у реконвалесцентов после безэритемной формы боррелиоза был 60 (43,5; 63) баллов, что выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). По всем шкалам данного опросника у реконвалесцентов отмечены высокие уровни показателей относительно значений контрольной группы ( $p=0,000$ ) (табл. 32).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов после безэритемной формы через 1 месяц после выписки показала (табл. 31), что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» составила 17,5 (10,25; 30,75) баллов и превышала значения контрольной группы ( $p=0,000$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «тревога» установлено, что показатель составил 4 (2; 6) балла и отличался от контрольных показателей ( $p=0,000$ ). По параметру «депрессия» значения составили - 4 (2; 6) балла, что выше контрольных значений ( $p=0,000$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов после безэритемной формы ИКБ его величина составила 22 (18; 24) баллов и различалась от значений у здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека у реконвалесцентов после безэритемной формы через 1 месяц после выписки установлено, что общий показатель шкалы Бека, а также значения его когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации были выше значений группы контроля ( $p=0,000$ ) (табл. 31).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина через 1 месяц после выписки у реконвалесцентов после безэритемной формы боррелиоза составил 45 (43; 47) баллов и не отличался от контрольных показателей ( $p=0,771$ ).

В процессе диспансерного наблюдения через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов после безэритемной формы ИКБ отмечена

положительная динамика некоторых показателей астении, психоэмоционального состояния, сна.

Через 3 месяца уровень астении по ВАШ-А уменьшился и составил 3 (2; 3) балла ( $p=0,005$ ), но оставался выше контрольных значений ( $p=0,000$ ) (рис. 47). Уровень астении 3 и более баллов по ВАШ-А сохранялся у 51,2 % реконвалесцентов.

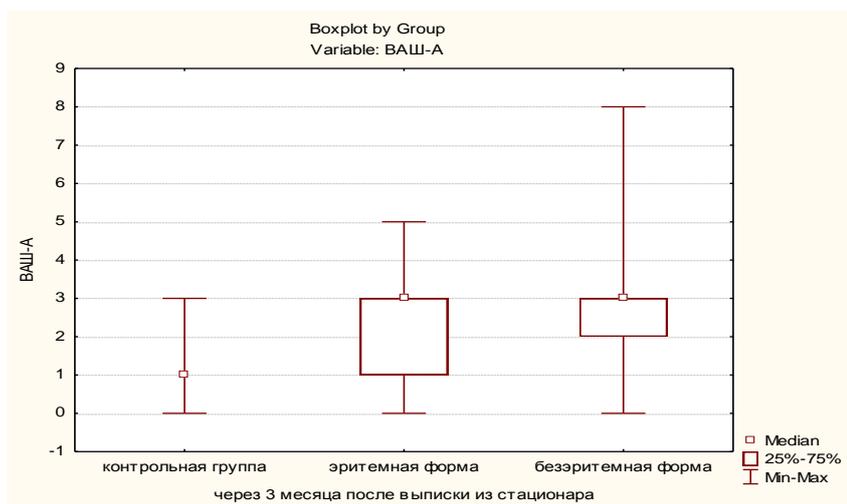


Рис. 47. Уровень астении по ВАШ-А у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм через 3 месяца после выписки из стационара

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 снизился до 56,5 (37,5; 60,75) баллов ( $p=0,012$ ), но был выше контрольных значений ( $p=0,000$ ). При анализе шкал опросника выявлены изменения только шкалы общей астении в динамике – 11 (7; 12) баллов ( $p=0,003$ ). Через 3 месяца ни одна из шкал не достигла показателей здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов после безэритемной формы через 3 месяца показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» не изменилась - 14 (6; 24) баллов ( $p=0,382$ ) и по-прежнему отличалась от значений контрольной группы баллов ( $p=0,000$ ).

При анализе параметра «депрессия» шкалы HADS установлено, что показатель снизился с 4 (2; 6) баллов через 1 месяц до 3 (1; 4) баллов в период через 3 месяца ( $p=0,003$ ), но отличался от уровня контрольной группы

( $p=0,008$ ). По параметру «тревога» выявлено также снижение показателя с 4 (2; 6) до 2 (1; 4) ( $p=0,017$ ) и выявлено его отличие через 3 месяца после выписки из стационара от значений здоровых лиц ( $p=0,000$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна у реконвалесцентов через 3 месяца отмечается повышение с 22 (18; 24) до 24 (20; 25) баллов ( $p=0,033$ ). Медиана показателя анкеты балльной субъективной оценки нарушений сна в этот период все-равно отличалась от значений здоровых лиц ( $p=0,001$ ).

Общий показатель шкалы депрессии Бека в процессе наблюдения снизился до 2 (0; 6) баллов ( $p=0,022$ ) и не отличался от показателя контрольной группы ( $p=0,070$ ). Значения шкалы соматизации и когнитивно-аффективной шкалы в динамике уменьшились с 5 (2; 10,5) до 3 (0; 8) баллов ( $p=0,006$ ) и с 4 (0,25; 6) до 3 (0; 5) ( $p=0,006$ ), но не достигли через 3 месяца после выписки из стационара показателей здоровых лиц ( $p=0,000$  и  $p=0,001$  соответственно).

Анализ уровня реактивной тревоги по опроснику Спилбергера-Ханина показал, что его изменений через 1 и 3 месяца не произошло - 45 (43; 47) и 45 (42,25; 46) баллов соответственно ( $p=0,082$ ). Через 3 месяца данный показатель не отличался от показателя у группы контроля ( $p=0,062$ ).

Таким образом, у реконвалесцентов после безэритемной формы ИКБ через 1 месяц после выписки из стационара объективно установлено наличие астенического синдрома, ряд психоэмоциональных и вегетативных нарушений, изменения сна. Через 3 месяца диспансерного наблюдения данные показатели изменялись в сторону улучшения, но значения шкалы MFI-20, уровень астении по ВАШ-А, нарушение сна, вегетативные проявления и психоэмоциональные проявления у реконвалесцентов после безэритемной формы боррелиоза не достигли значений у здоровых лиц. Только показатель реактивной тревожности Спилбергера-Ханина и общий показатель депрессии Бека достигли уровня у здоровых лиц.

Следующим этапом наших исследований послужило сравнение показателей психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна у ре-

конвалесцентов эритемной и безэритемной формами ИКБ через 1 месяц после выписки из стационара (табл. 31, 32).

Через 1 месяц после выписки из стационара уровни астении по ВАШ-А у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм боррелиоза достоверно не отличались и составили 3 (2; 3) и 3 (2; 3) баллов соответственно ( $p=0,432$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм был 60 (42;62,25) и 60 (43,5; 63) баллов и не отличался между собой ( $p=0,595$ ). По всем шкалам данного опросника у больных с разными формами ИКБ также не отмечено достоверных различий (табл. 32).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов через 1 месяц после выписки из стационара показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» после эритемной формы составила 16 (9,75; 27,75) 21 (9,5; 34,5) балла и была достоверно ниже, чем при безэритемной - 27,5 (21; 35,5) балла ( $p=0,019$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «депрессия» и «тревога» не установлено различий между реконвалесцентами после эритемной и безэритемной формами ( $p=0,167$  и  $p=0,201$  соответственно).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна через 1 месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм отличий не установлено ( $p=0,083$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено, что через 1 месяц после выписки из стационара у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм ИКБ медианы когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации достоверно не отличались - соответственно  $p=0,105$  и  $p=0,064$ , в отличие от общего показателя шкалы Бека –  $p=0,043$  (табл. 31).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина в разгар инфекции у реконвалесцентов эритемной формой составил 45 (43; 47)

балла, при безэритемной - 45 (43; 47) балла и не отличался между собой ( $p=0,990$ ).

Затем мы сравнили полученные показатели психоэмоционального статуса, уровня астении, показателей сна у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм ИКБ через 3 месяца после выписки из стационара.

Через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм боррелиоза уровни астении по ВАШ-А достоверно не отличались и составили 3 (1; 3) и 3 (2; 3) баллов соответственно ( $p=1,000$ ).

Суммарный балл астении по шкале MFI-20 у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм был 57 (38,5; 61) и 56,5 (37,5; 60,75) баллов и не отличался между собой ( $p=0,829$ ). По всем шкалам данного опросника у реконвалесцентов с разными формами ИКБ через 3 месяца после выписки из стационара также не отмечено достоверных различий (табл. 32).

Оценка вегетативных расстройств у реконвалесцентов через 3 месяца показала, что медиана по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» после эритемной формы составила 13 (6; 23,25) баллов и была достоверно ниже, чем при безэритемной - 14 (6; 24) баллов ( $p=0,002$ ).

При анализе данных госпитальной шкалы HADS по параметру «тревога» через 3 месяца обнаружено различие между групп реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм ( $p=0,024$ ), а по параметру «депрессия» отличий не выявлено ( $p=0,995$ ).

По анкетам балльной субъективной оценки нарушений сна через 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм их величины составили 23,5 (20; 25) и 24 (20; 25) баллов и не отличались между собой ( $p=0,342$ ).

При анализе данных шкалы депрессии Бека определено, что через 3 месяца у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм ИКБ медианы общего показателя шкалы Бека, когнитивно-аффективной шкалы и шкалы соматизации достоверно не отличались (табл. 31).

Уровень реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина после лечения у больных с эритемной формой составил 45 (43; 46) балла, при безэритемной - 45 (43; 46) балла и не отличался между собой ( $p=0,261$ ).

Таким образом, несмотря на существенное различие клинических проявлений большинство показателей психовегетативного статуса, сна, уровня астении у реконвалесцентов после эритемной и безэритемной форм ИКБ через 1 и 3 месяца после выписки из стационара не отличались между собой. Но некоторые показатели тестирования были более значительными после безэритемной формы. Через 1 месяц у реконвалесцентов с безэритемной формой наблюдались более выраженные вегетативные нарушения по данным тестирования и более высокий общий показатель шкалы депрессии Бека. Уровень астении 3 и более баллов по ВАШ-А был у 65% реконвалесцентов после эритемной и у 70,4% - после безэритемной форм. Через 3 месяца уровень астении 3 и более баллов по ВАШ-А сохранялся у 57,5% реконвалесцентов после эритемной и у 51,2% - после безэритемной форм боррелиоза.

#### **5.4. Содержание серотонина тромбоцитов крови у реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза через 1 и 3 месяца после выписки**

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 (рис. 48), что было достоверно ниже значений у здоровых лиц – 515,2 (403,6; 739,7) нг/мл ( $p=0,000$ ). 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 ( $p=0,439$ ).

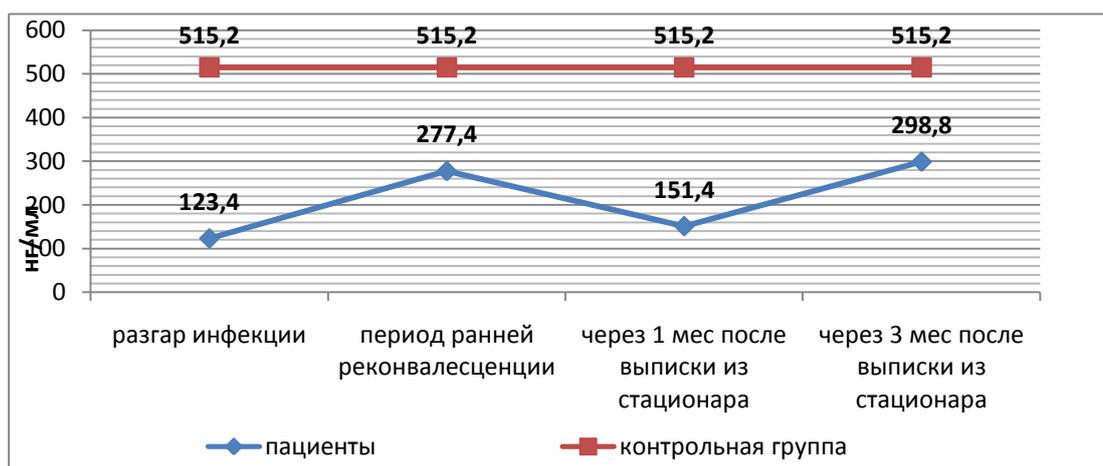


Рис. 48. Показатели уровня ТС у пациентов ИКБ в динамике инфекционного процесса.

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 также был достоверно ниже нормальных показателей ( $p=0,028$ ).

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.

## **ГЛАВА VI. РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ КЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ С ПОСТИНФЕКЦИОННОЙ АСТЕНИЕЙ**

В 2012-2014 гг. на базе «Пермского краевого центра профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов» при ГБУЗ ПК «Пермская краевая инфекционная больница» выполнено углубленное диспансерное наблюдение за 151 реконвалесцентом КЭ и ИКБ в течение 1 месяца, включающее полный физикальный осмотр и оценку критериев включения/исключения в исследование клинической эффективности препарата адамантилбромфениламин для купирования астенического синдрома после клещевых нейроинфекций.

### **6.1. Результаты лечения реконвалесценто́в клещевого энцефалита с постинфекционной астенией препаратом адамантилбромфениламин**

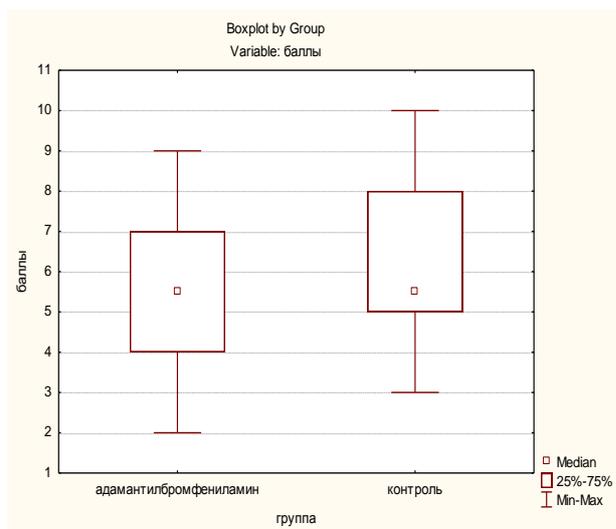
Проведено открытое сравнительное клиническое рандомизированное исследование эффективности адамантилбромфениламина в двух параллельных группах больных с постэнцефалитической соматогенной астенией после КЭ.

Первая группа- 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.

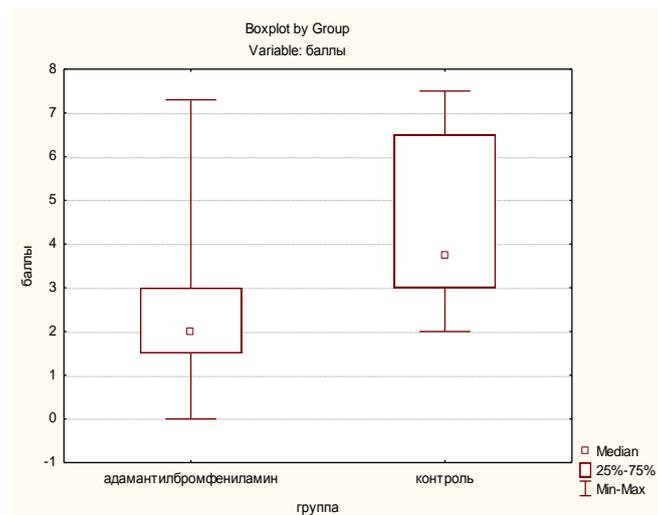
Вторая группа сравнения (контрольная) включала 30 реконвалесценто́в (из них 20 человек перенесли лихорадочную, 8 - менингеальную и 2 – паралитическую формы), которые находились под наблюдением без назначения адамантилбромфениламина.

Возраст пациентов в первой группе составил 53,5 (43,75; 63,75) года, во второй - 57,5 (44,5; 67,25) года. Достоверных различий по возрасту и полу в выделенных группах не было ( $p=0,718$  и  $p=0,594$  соответственно).

Анализ результатов выраженности астении по визуальной аналоговой шкале свидетельствовал о том, что количество баллов ВАШ-А в группах на момент начала исследования (рис. 49) не различалось- 5,5 (4,0; 6,9) и 5,5 (5; 8) баллов ( $p=0,441$ ).



**Рис. 49.** Показатель ВАШ-А в группах реконвалесцентов КЭ до лечения адамантилбромфениламином



**Рис. 50.** Показатель ВАШ-А в группах реконвалесцентов КЭ после лечения адамантилбромфениламином

После приема адамантилбромфениламина у пациентов отмечено достоверное уменьшение баллов до 2 (1,6; 2,8) баллов ( $p=0,001$ ) (рис. 50). Подобная динамика наблюдалась и в группе сравнения – 3,75 (3; 6,25) баллов ( $p=0,007$ ). Однако в первой группе показатель ВАШ-А снизился в 2,5 раза, а во второй – лишь в 1,4 раза ( $p=0,001$ ).

Средние значения суммарного группового балла по шкале оценки астении MFI-20 в обеих группах при первом осмотре были сопоставимы ( $p=0,100$ ). После терапии адамантилбромфениламином у пациентов первой группы (табл. 33) данный показатель достоверно уменьшился с 91,5 (80;

95,75) до 38 (25,3; 44,5) баллов ( $p=0,001$ ). В группе сравнения также отмечалась положительная динамика: 74 (70; 93) баллов исходно и 69 (61; 78) – при повторном осмотре ( $p=0,005$ ). Медианы баллов в обеих группах по пяти субшкалам опросника MFI-20 исходно не отличались (табл.35). После курса терапии достоверно снизились баллы по всем пяти шкалам ( $p=0,0001$ ). 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 эмоционально-личностных нарушений (табл.34).

При анализе данных шкалы HADS по параметру «депрессия» в первой группе отмечалась выраженная положительная динамика показателей (рис. 51, 52) после лечения ( $p=0,0001$ ), что не обнаружено у 2-й группы больных ( $p=0,658$ ).

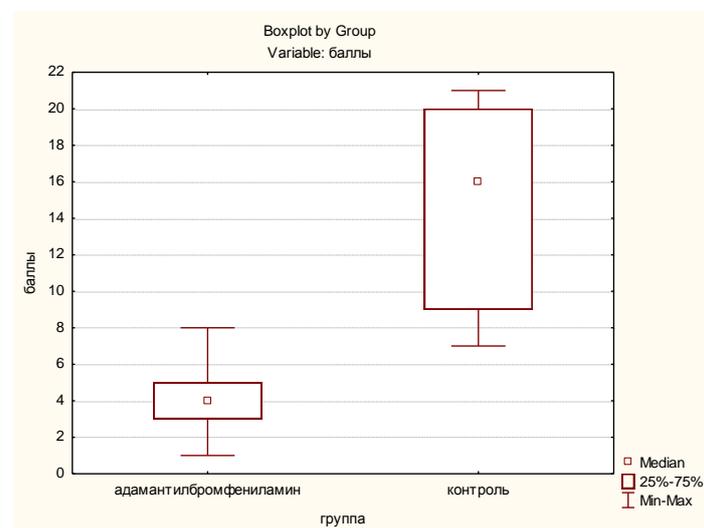
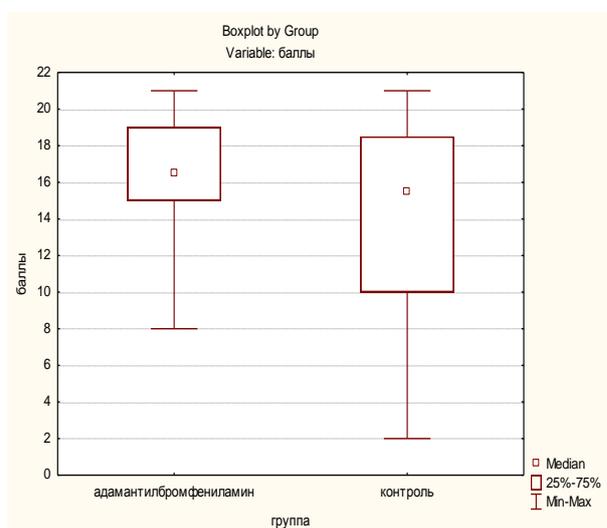


Рис.51. Показатель «депрессия» в группах реконвалесцентов КЭ до лечения

Рис. 52. Показатель «депрессия» в группах реконвалесцентов КЭ после лечения

Динамика показателей шкалы субъективной астении MFI-20 в группах реконвалесцентов КЭ

Показатель	Первая группа (адамантилбром-фениламин)		Вторая группа (контроль)		P1	P2	P3	P4
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения				
Общая астения	19,5 (17,25; 20)	7,5 (5,25; 9)	17 (14; 19)	14 (14; 17)	0,045*	0,000*	0,001*	0,015*
Пониженная активность	19,5 (16,5; 20)	7,5 (5; 9,75)	16 (15; 20)	15 (13; 17)	0,127	0,000*	0,001*	0,041*
Снижение мотивации	16 (14,25; 18)	7 (4,25; 8)	14 (13,2; 17)	13 (11; 15)	0,284	0,000*	0,001*	0,064
Физическая астения	19,5 (18,5; 20)	8 (6,25; 9,75)	17 (14; 20)	13 (14; 18)	0,054	0,000*	0,001*	0,124
Психическая астения	17 (13; 18)	6 (4; 7,75)	13 (11; 15)	12 (10; 14)	0,054	0,000*	0,001*	0,019*
Сумма	91,5 (80; 95,75)	38 (24,25; 44,5)	74 (70; 93)	69 (61; 78)	0,100	0,000*	0,001*	0,005*

Примечание: достоверность \* -  $p \leq 0,05$

- P1 – достоверность различий между группами до лечения  
P2 – достоверность различий между группами после лечения  
P3 – достоверность различий в первой группе в динамике  
P4 - достоверность различий во второй группе в динамике

Таблица 34

## Динамика показателей в группах реконвалесцентов КЭ

Показатель (баллы)	Первая группа (адамантилбромфениламин)		Вторая группа (контроль)		P1	P2	P3	P4
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения				
ВАШ астении	5,5 (4,0; 6,9)	2 (1,6; 2,75)	5,5 (5; 8)	3,75 (3; 6,25)	0,441	0,001*	0,002*	0,001*
Субъективный показатель нарушений сна	14,5 (10; 17,75)	24 (21,25; 24,75)	13 (12; 15,25)	18 (14; 18)	0,847	0,000*	0,001*	0,004*
Показатель вегетативных расстройств	39 (33; 54,25)	13 (7,25; 19,75)	34 (26,5; 45,25)	29 (23; 40)	0,214	0,000*	0,001*	0,047*
Госпитальная шкала: тревога	10 (8; 11,75)	0,5 (0;1)	10 (6,75; 14,25)	3,5 (3; 8,5)	0,713	0,000*	0,001*	0,000*
Госпитальная шкала: депрессия	16,5 (15; 18,75)	4 (3; 5)	15,5 (10; 18,25)	16 (9; 20)	0,462	0,000*	0,001*	0,658
Опросник Спилбергера-Ханина: реактивная тревожность	50 (49; 51,75)	44 (42; 44,75)	46 (44; 47,25)	44 (43; 45,5)	0,004*	0,372	0,002*	0,133
Когнитивно-аффективная шкала депрессии Бека(СА)	12 (10,25; 13,75)	2,5 (1; 4)	13,5 (9,5; 17)	12 (7,75; 15,5)	0,517	0,000*	0,001*	0,015*
Шкала соматизации Бека (SP)к	9 (8; 10,75)	1,5 (0,25; 3)	11 (8,5; 15,5)	9 (8,75; 15)	0,363	0,000*	0,001*	0,554
Общий показатель шкалы Бека	21 (18,25; 22,75)	4 (1,25; 7)	25 (17; 32)	20,5 (16; 28,25)	0,310	0,000*	0,001*	0,067

P1 – достоверность различий между группами до лечения

P2 – достоверность различий между группами после лечения

P3 – достоверность различий в первой группе в динамике

P4 - достоверность различий во второй группе в динамике

Примечание: достоверность \*- $p \leq 0,05$

По параметру «тревога» выявлена положительная динамика в виде снижения данного показателя в обеих группах (рис. 53, 54), но у пациентов первой группы на фоне приема адамантилбромфениламина уровень тревожности был достоверно ниже, чем у лиц второй группы – ( $p=0,001$ ).

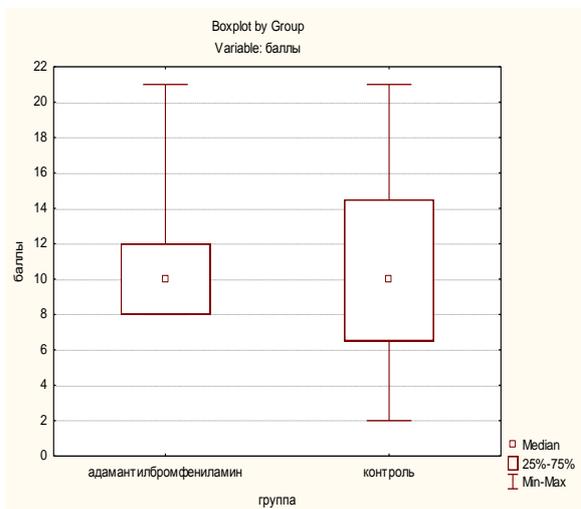


Рис. 53. Показатель «тревога» в группах реконвалесцентов КЭ до лечения

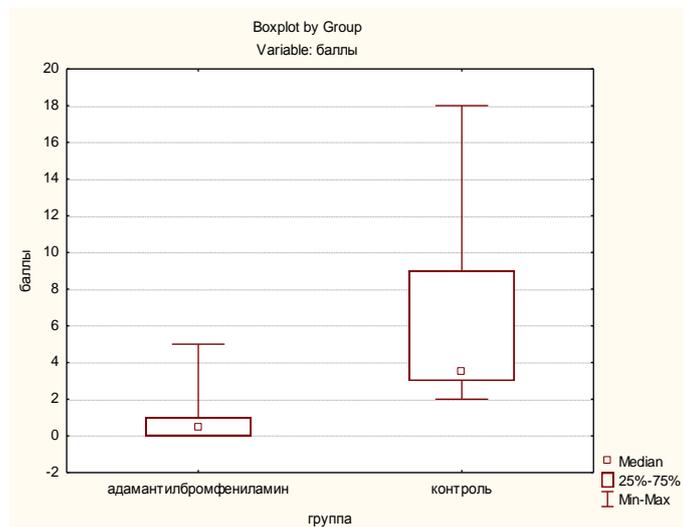


Рис. 54. Показатель «тревога» в группах реконвалесцентов КЭ после лечения

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено (табл. 33, рис. 55, 56), что в процессе лечения уменьшались как общий показатель опросника с 21 (18,25; 22,75) до 4 (1,25; 7) баллов ( $p=0,001$ ), так и его составляющие – показатели когнитивно-аффективной шкалы с 12 (10,25; 13,75) до 2,5 (1; 4) баллов ( $p=0,001$ ) и шкалы соматизации с 9 (8; 10,75) до 1,5 (0,25; 3) баллов, ( $p=0,001$ ).

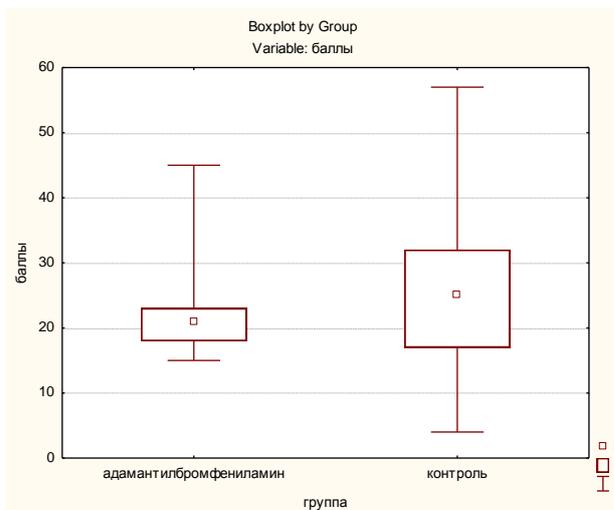


Рис. 55. Общий показатель шкалы депрессии Бека в группах реконвалесцентов КЭ до лечения

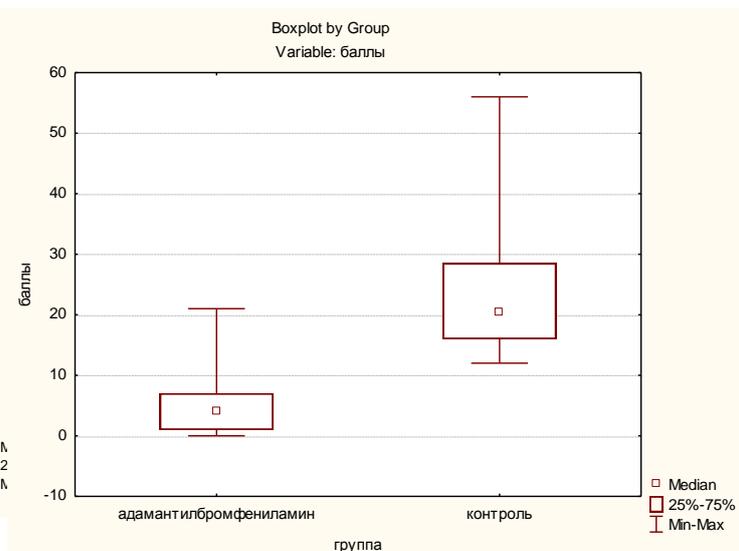


Рис. 56. Общий показатель шкалы депрессии Бека в группах реконвалесцентов КЭ после лечения

В группе сравнения достоверно снижался показатель когнитивно-аффективной шкалы с 13,5 (9,5; 17) до 12 (7,75; 15,5) ( $p=0,015$ ), а по общему показателю и шкале соматизации достоверных изменений не было - с 25 (17; 32) до 20,5 (16; 28,25) баллов ( $p=0,067$ ) и с 11 (8,5; 15,5) до 9 (8,75; 15) баллов ( $p=0,554$ ).

Ситуационная тревога по тесту Спилбергера-Ханина к окончанию лечения в первой группе больных достоверно ( $p=0,002$ ) снизилась с 50 (49; 51,75) до 44 (42; 44,75) баллов в отличие от группы сравнения (рис. 57, 58), где не наблюдалось изменения данного показателя – с 46 (44; 47,25) до 44 (43; 45,5) баллов ( $p=0,132$ ).

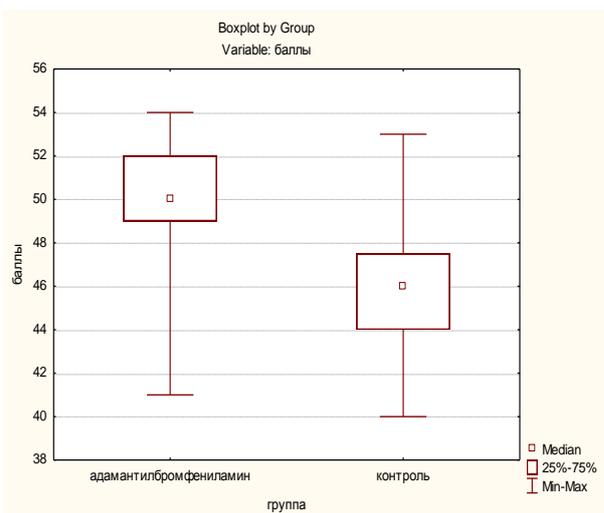


Рис. 57. Показатель ситуационной тревоги по тесту Спилбергера-Ханина в группах реконвалесцентов КЭ до лечения

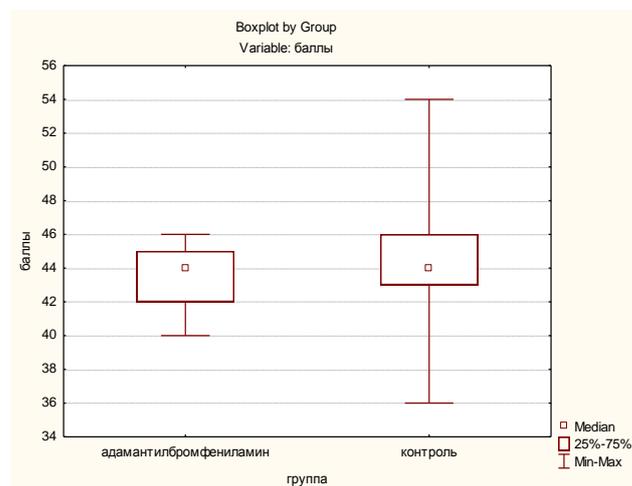


Рис. 58. Показатель ситуационной тревоги по тесту Спилбергера-Ханина в группах реконвалесцентов КЭ после лечения

За время терапии адамантилбромфениламином у реконвалесцентов КЭ уменьшилась степень выраженности вегетативных расстройств (рис. 59, 60). Средние значения по «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» на момент первого обследования были сопоставимы и составили в первой группе 39 (33; 54,25) баллов, во второй – 34 (26,5; 45,25) балла ( $p=0,214$ ).

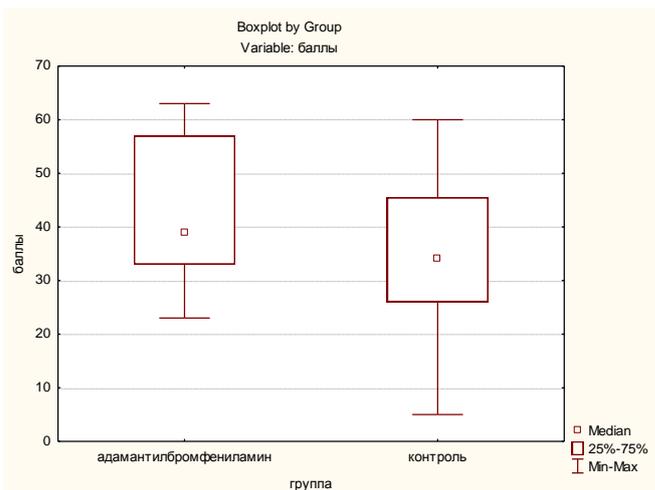


Рис. 59. Показатель «Опросника для выявления признаков вегетативных изменений» в группах реконвалесцентов КЭ до лечения

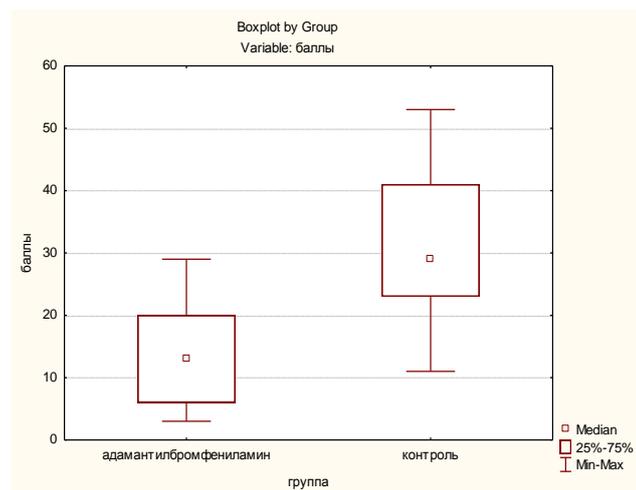


Рис. 60. Показатель «Опросника для выявления признаков вегетативных изменений» в группах реконвалесцентов КЭ после лечения

В динамике достоверное снижение показателей отмечено лишь в первой группе – до 13 (7,25; 19,75) баллов ( $p=0,001$ ), а во второй - значимых изменений не выявлено 29 (23; 40) баллов ( $p=0,047$ ). 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 показатели были сопоставимы и составили 14,5 (10; 17,75) и 13 (12; 15,25) баллов ( $p=0,847$ ) соответственно (рис. 61).

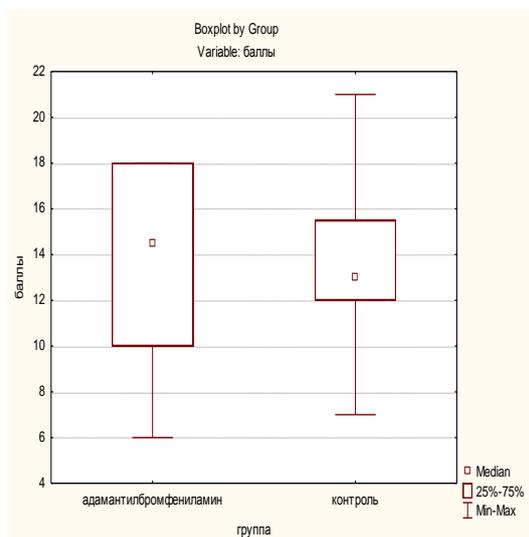


Рис. 61. Показатель анкеты балльной субъективной оценки нарушений сна в группах реконвалесцентов КЭ до лечения

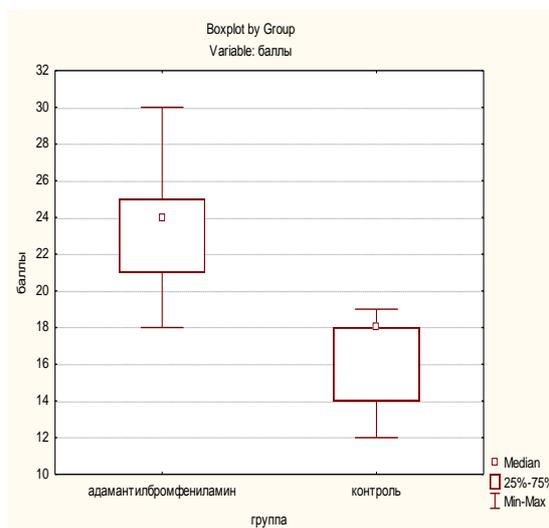


Рис. 62. Показатель анкеты балльной субъективной оценки нарушений сна в группах реконвалесцентов КЭ после лечения

После курса лечения, при повторном тестировании установлено повышение и нормализация данного показателя - 24 (21,25; 24,75) балла ( $p=0,001$ ), в отличие от группы сравнения (рис. 62), где наблюдалось только повышение до 18 (14; 18) ( $p=0,003$ ).

Таблица 35

Динамика показателей опросника качества жизни SF-36 в группах реконвалесцентов КЭ, %

Показатель	Первая группа (адамантилбромфениламин)		Вторая группа (контроль)		P1	P2	P3	P4
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения				
Физическое функционирование (PF)	60(42,5; 70)	92,5 (81,25; 95)	60 (15; 80)	80 (15; 90)	0,874	0,043*	0,001*	0,108
Ролевая деятельность (RP)	0 (0; 0)	100 (100; 100)	0 (0; 0)	50 (0; 100)	0,858	0,004*	0,001*	0,003*
Телесная боль (P)	35 (10; 47,5)	90 (90; 90)	30 (20; 50)	60 (40; 80)	0,475	0,003*	0,001*	0,016*
Общее здоровье (GH)	20 (10;37,5)	60 (40; 76,25)	10(5; 50)	10(5; 30)	0,592	0,000*	0,001*	0,196
Жизнеспособность (VT)	7,5 (0; 18,75)	75 (65; 80)	20 (5; 20)	25 (20; 30)	0,190	0,000*	0,001*	0,025*
Социальное функционирование (SF)	12,25 (0; 34)	100 (100; 100)	37 (13; 50)	62 (25; 63)	0,059	0,000*	0,001*	0,019*
Эмоциональное состояние (RE)	0 (0; 0)	100 (100; 100)	0 (0; 0)	33 (0; 67)	0,968	0,000*	0,001*	0,008*
Психическое здоровье (MH)	14 (9; 23)	82 (75,25; 84)	24 (12; 32)	36 (24; 44)	0,137	0,000*	0,001*	0,047*

Примечание: достоверность \*- $p \leq 0,05$ 

- P1 – достоверность различий между группами до лечения  
P2 – достоверность различий между группами после лечения  
P3 – достоверность различий в первой группе в динамике  
P4 - достоверность различий во второй группе в динамике

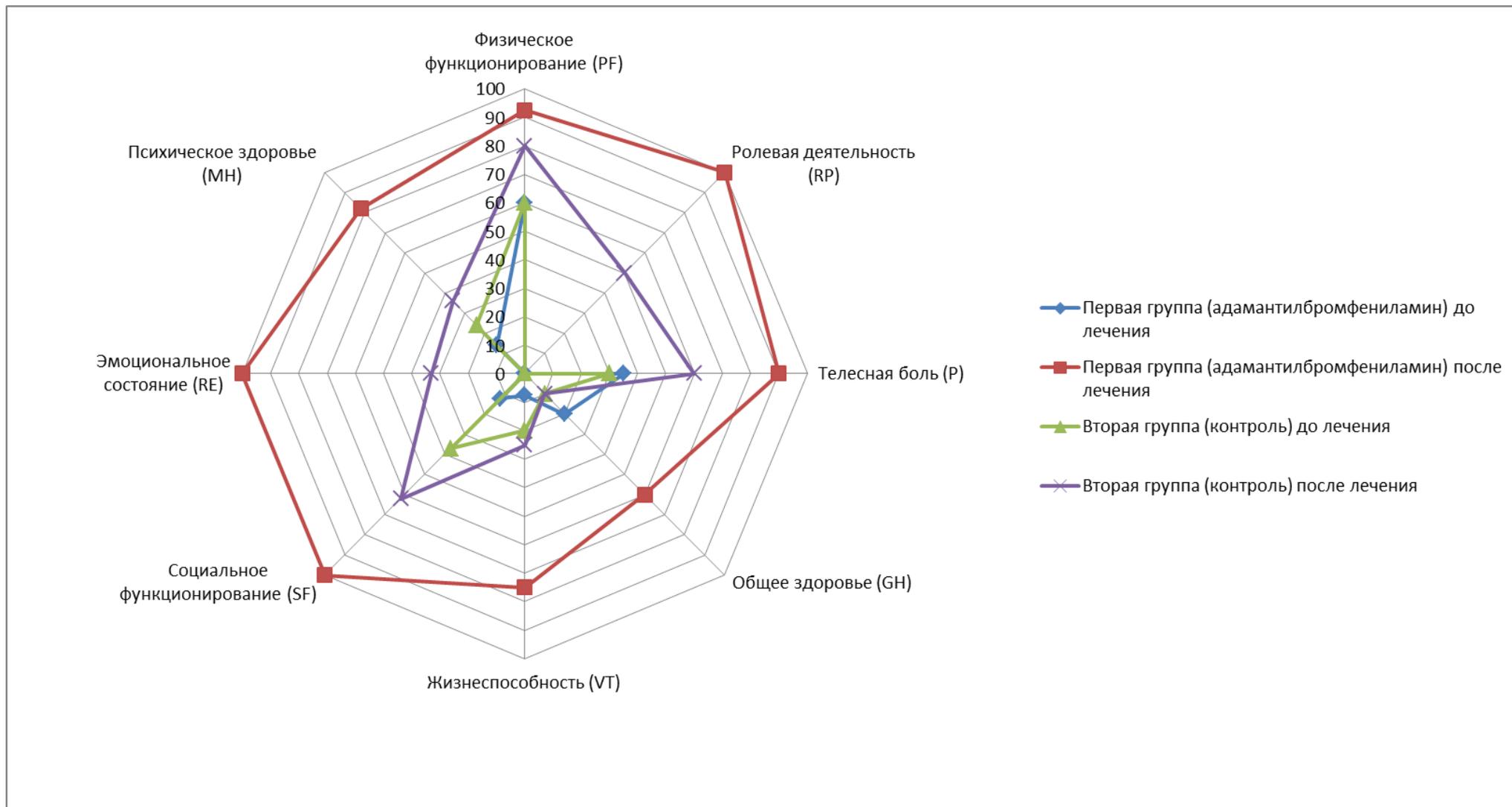


Рис. 63. Динамика показателей опросника качества жизни SF-36 в группах реконвалесцентов КЭ, %

Оценка качества жизни по опроснику SF-36 (табл. 35, рис. 63) показала, что на момент первого осмотра в обеих группах данные были сопоставимы по восьми шкалам: физическое функционирование (PF1), ролевая деятельность (RP1), телесная боль (P1), общее здоровье (GH1), жизнеспособность (VT1), социальное функционирование (SF1), эмоциональное состояние (RE1), психическое здоровье (MH1).

Оценка этих же показателей при втором обследовании в обеих группах позволила выявить их рост по всем шкалам (рис. 63). Однако в первой группе наблюдалось более значительное, статистически достоверное увеличение показателей по сравнению со второй: физическое функционирование (PF2) ( $p=0,04$ ), ролевая деятельность (RP2) ( $p=0,004$ ), телесная боль (P2) ( $p=0,003$ ), общее здоровье (GH2) ( $p=0,0001$ ), жизнеспособность (VT2) ( $p=0,0001$ ), социальное функционирование (SF2) ( $p=0,002$ ), эмоциональное состояние (RE2) ( $p=0,0001$ ), психическое здоровье (MH2) ( $p=0,0001$ ).

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

Количество ТС у реконвалесцентов после приема адамантилбромфениламина по-прежнему было пониженным, составило 162,6 (161,1; 312,7) нг/мл и не отличалось от группы сравнения – 267,9 (206,1; 278,6) нг/мл ( $p=0,855$ ). В обеих группах показатели отличались от здоровых –  $p=0,009$  и  $p=0,008$  соответственно.

В качестве иллюстрации эффективности терапии адамантилбромфениламином приводим наблюдение.

*Больной X., 40 лет, № истории 7822, в июле 2012 года перенес клещевой энцефалит, менингеальную форму, средней тяжести. Получил курс этиотропного (противоэнцефалитный иммуноглобулин), патогенетического и симптоматического лечения, выписан под наблюдение врача невролога и инфекциониста «Пермского краевого центра профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов». При выписке из стационара сохранялись жалобы на слабость, вялость, снижение трудоспособности,*

головные боли, тревожность, плохой сон. При тестировании после выписки из стационара: ВАШ-А – 7 баллов; показатели шкалы MFI-20: общая астения - 20 баллов, пониженная активность - 20 баллов, снижение мотивации - 16 баллов, физическая активность - 20 баллов, психическая активность – 17 баллов, сумма - 93 балла; сон – 1 балл; вегетативные расстройства -33 балла; госпитальная шкала тревога - 9 баллов, депрессия - 17 баллов; опросник Спилбергера-Ханина, реактивная тревожность – 54 балла; когнитивно-аффективная шкала Бека – 12 баллов, шкала соматизации - 8 баллов, общий показатель шкалы Бека – 2 балла. Уровень тромбоцитарного серотонина – 173,9 нг/мл. Получил курс адамантилбромфениламина в течение 25 дней. Прием препарата перенес хорошо. Тестирование через 1 мес после выписки из стационара и приема адамантилбромфениламина: ВАШ-А – 2 балла; показатели шкалы MFI-20: общая астения - 5 баллов, пониженная активность - 4 балла, снижение мотивации - 4 балла, физическая активность - 6 баллов, психическая активность – 4 балла, сумма - 23 баллов; сон - 24 балла; вегетативные расстройства - 3 балла; госпитальная шкала тревога - 2 балла, депрессия – 3 балла; опросник Спилбергера-Ханина, реактивная тревожность – 45 баллов; когнитивно-аффективная шкала Бека – 1 балл, шкала соматизации - 0 баллов, общий показатель шкалы Бека – 1 балл. Уровень тромбоцитарного серотонина – 362,7 нг/мл.

Клиническое наблюдение демонстрирует положительную динамику показателей астении, психовегетативного статуса у реконвалесцентов КЭ с постинфекционной астенией, обусловленную приемом препарата адамантилбромфениламина, однако влияние на показатели серотонина тромбоцитов было недостаточным.

Проведенное исследование показало, что адамантилбромфениламин является эффективным средством для реабилитационной терапии пациентов с постэнцефалитической соматогенной астенией. С помощью ВАШ-А и опросника MFI-20 отмечено его выраженное антиастеническое действие в виде уменьшения общей, физической и психической астении, понижения ак-

тивности и мотивации. Также выявлено позитивное влияние данного препарата в отношении вегетативных и тревожно-депрессивных расстройств у реконвалесцентов КЭ.

## **6.2. Результаты лечения реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза с постинфекционной астенией препаратом адамантилбромфениламин**

Проведено открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в двух параллельных группах пациентов с постинфекционной соматогенной астенией. Первая группа состояла из 50 реконвалесцентов ИКБ (25 человек перенесли эритемную форму, 25 – безэритемную форму), получившие препарат адамантилбромфениламин в суточной дозе 100 мг в течение 25 дней. Вторая группа сравнения состояла из 37 реконвалесцентов ИКБ (22 человека перенесли эритемную форму, 15 - безэритемную форму), 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 астении после ИКБ по визуальной аналоговой шкале (рис. 64) свидетельствовал о том, что количество баллов ВАШ-А в группах на момент начала исследования не различалось ( $p=0,942$ ). После терапии адамантилбромфениламином у пациентов отмечено достоверное уменьшение баллов по ВАШ-А ( $p=0,000$ ) (рис. 65). Подобная динамика наблюдалась и в группе сравнения ( $p=0,000$ ), но в первой группе показатель ВАШ-А снизился в 4,5 раза, а во второй – лишь в 1,4 раза.

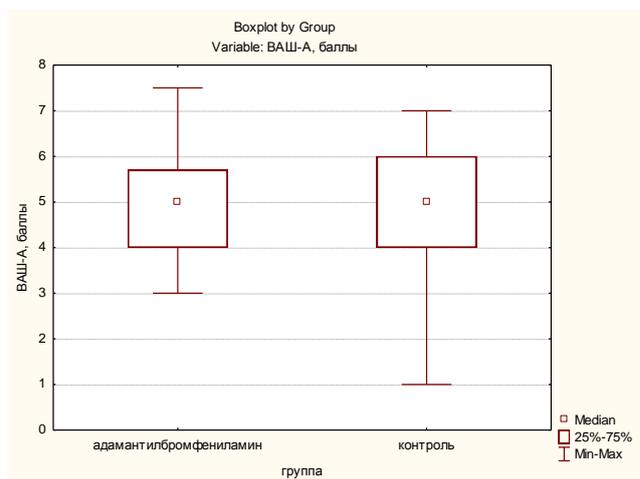


Рис. 64. Показатель ВАШ-А в группах реконвалесцентов ИКБ до лечения

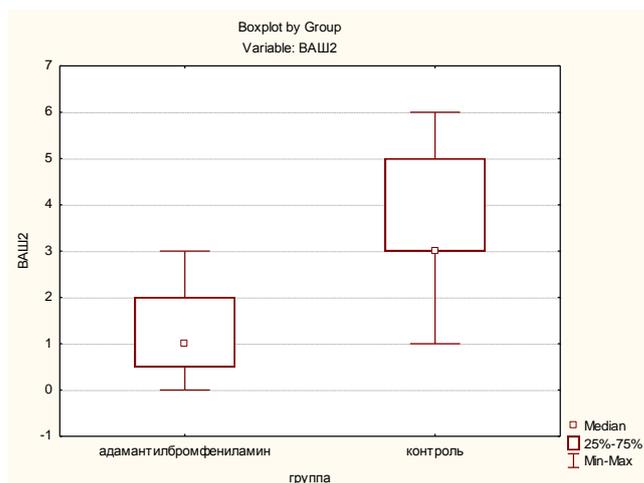


Рис. 65. Показатель ВАШ-А в группах реконвалесцентов ИКБ после лечения

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 (табл. 37). 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. После курса терапии снизились баллы по всем пяти субшкалам ( $p=0,000$ ). В группе сравнения обнаружено изменение медианы только по шкале психической астении ( $p=0,019$ ).

Таблица 36

## Динамика показателей в группах реконвалесцентов ИКБ

Показатель (баллы)	Первая группа (адамантилбромфениламин)		Вторая группа (контроль)		P1	P2	P3	P4
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения				
ВАШ астении	5 (4; 5,5)	1 (0,75; 2)	5 (4; 6)	3 (3; 5)	0,942	0,000*	0,000*	0,000*
Субъективный показатель нарушений сна	17 (13; 18)	24 (22; 25,25)	15 (12; 19)	15 (13; 17)	0,728	0,000*	0,000*	0,146
Показатель вегетативных рас- стройств	39 (32,75; 46)	11,5 (11; 16)	37 (18; 54)	39 (32; 45)	0,292	0,000*	0,000*	0,231
Госпитальная шкала: тревога	8 (8; 11)	0 (0; 1)	11 (7; 15)	5 (3; 9)	0,098	0,000*	0,000*	0,000*
Госпитальная шкала: депрессия	16 (12,75; 19)	3 (2; 3)	13 (9; 20)	13 (10; 19)	0,280	0,000*	0,000*	0,931
Опросник Спилбергера-Ханина: реактивная тревожность	49 (47; 51)	45 (43; 46)	47 (44; 49)	44 (43; 47)	0,009*	0,808	0,000*	0,002*
Когнитивно-аффективная шкала Бека (СА)к	12 (11; 15)	2,5 (1,75; 4)	12 (7; 17)	11 (9; 14)	0,978	0,000*	0,000*	0,838
Шкала соматизации Бека (SP)	9,5 (8; 11)	1 (0; 2)	10 (5; 12)	10 (8; 12)	0,399	0,000*	0,000*	0,016*
Общий показатель шкалы Бека	22 (19,75; 25,25)	4 (2; 5,25)	21 (12; 29)	20 (18; 27)	0,860	0,000*	0,000*	0,289

P1 – достоверность различий между группами до лечения  
P2 – достоверность различий между группами после лечения  
P3 – достоверность различий в первой группе в динамике  
P4 - достоверность различий во второй группе в динамике

Примечание: достоверность \*- $p \leq 0,05$

Таблица 37

## Динамика показателей шкалы субъективной астении MFI-20 в группах реконвалесцентов ИКБ

Показатель	Первая группа (адамантилбромфениламин)		Вторая группа (контроль)		P1	P2	P3	P4
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения				
Общая астения	17 (16; 19,25)	5 (4,75; 9,25)	13 (12; 16)	14 (13; 15)	0,000*	0,000*	0,000*	0,943
Пониженная активность	17 (15; 19)	7 (4,75; 10)	14 (12; 16)	14 (12; 16)	0,000*	0,000*	0,000*	0,727
Снижение мотивации	14 (12; 16)	6 (5; 9)	13 (11; 12)	13 (11; 15)	0,088	0,000*	0,000*	0,909
Физическая астения	18 (15,75; 19)	6 (4,75; 10,25)	16 (12; 18)	15 (14; 17)	0,001*	0,000*	0,000*	0,204
Психическая астения	12 (12; 14)	5 (4; 8)	12 (11; 14)	11 (10; 13)	0,782	0,000*	0,000*	0,019*
Сумма	77 (69,5; 85,5)	30(23,5; 43,25)	66 (60; 76)	67 (61; 75)	0,003*	0,000*	0,000*	0,938

Примечание: достоверность \*- $p \leq 0,05$

P1 – достоверность различий между группами до лечения

P2 – достоверность различий между группами после лечения

P3 – достоверность различий в первой группе в динамике

P4 - достоверность различий во второй группе в динамике

Оценка качества жизни по опроснику SF-36 у пациентов после ИКБ (табл. 38, рис. 6б) показала, что на момент первого осмотра в обеих группах данные были сопоставимы по шести шкалам: физическое функционирование (PF1) ( $p=0,424$ ), ролевая деятельность (RP1) ( $p=0,068$ ), общее здоровье (GH1) ( $p=0,414$ ), жизнеспособность (VT1) ( $p=0,080$ ), социальное функционирование (SF1) ( $p=0,105$ ) и психическое здоровье (MH1) ( $p=0,770$ ).

Оценка этих же показателей при втором обследовании в обеих группах позволила выявить их рост по всем шкалам. Однако в первой группе наблюдалось более значительное, статистически достоверное увеличение показателей по всем восьми шкалам ( $p=0,000$ ), а в группе сравнения только по трем шкалам: ролевая деятельность (RP2) ( $p=0,001$ ), телесная боль (P2) ( $p=0,006$ ), общее здоровье (GH2) ( $p=0,000$ ).

Таблица 38

Динамика показателей опросника качества жизни SF-36 в группах реконвалесцентов ИКБ, %

Показатель	Первая группа (адамантилбромфениламин)		Вторая группа (контроль)		P1	P2	P3	P4
	До лечения	После лече- ния	До лечения	После лече- ния				
Физическое функционирование (PF)	65 (50; 75)	95 (90; 100)	60 (45; 75)	50 (45; 71,25)	0,424	0,000 *	0,000*	0,258
Ролевая деятельность (RP)	0 (0; 0)	100 (100; 100)	0 (0; 6,25)	40 (0; 50)	0,068	0,000 *	0,000*	0,001*
Телесная боль (P)	40 (40; 50)	90 (90; 90)	50 (40; 82,5)	80 (50; 90)	0,006*	0,000 *	0,000*	0,006*
Общее здоровье (GH)	20 (8,75; 35)	55 (45; 75,25)	25 (5; 55)	5 (0; 15)	0,414	0,000 *	0,000*	0,000*
Жизнеспособность (VT)	20 (15; 25)	85 (75; 95)	27,5 (10; 51,25)	25 (20; 30)	0,080	0,000 *	0,000*	0,080
Социальное функционирование (SF)	38,5 (25; 50)	100 (100; 100)	50 (25; 75)	62 (50; 75)	0,105	0,000 *	0,000*	0,382
Эмоциональное состояние (RE)	0 (0; 0)	100 (100; 100)	0 (0; 33)	33 (0; 33)	0,005*	0,000 *	0,000*	0,163
Психическое здоровье (MH)	26 (20; 36)	54 (80; 93)	26 (12; 60)	40 (28; 44)	0,770	0,000 *	0,000*	0,632

Примечание: достоверность \*- $p \leq 0,05$ 

- P1 – достоверность различий между группами до лечения  
P2 – достоверность различий между группами после лечения  
P3 – достоверность различий в первой группе в динамике  
P4 – достоверность различий во второй группе в динамике

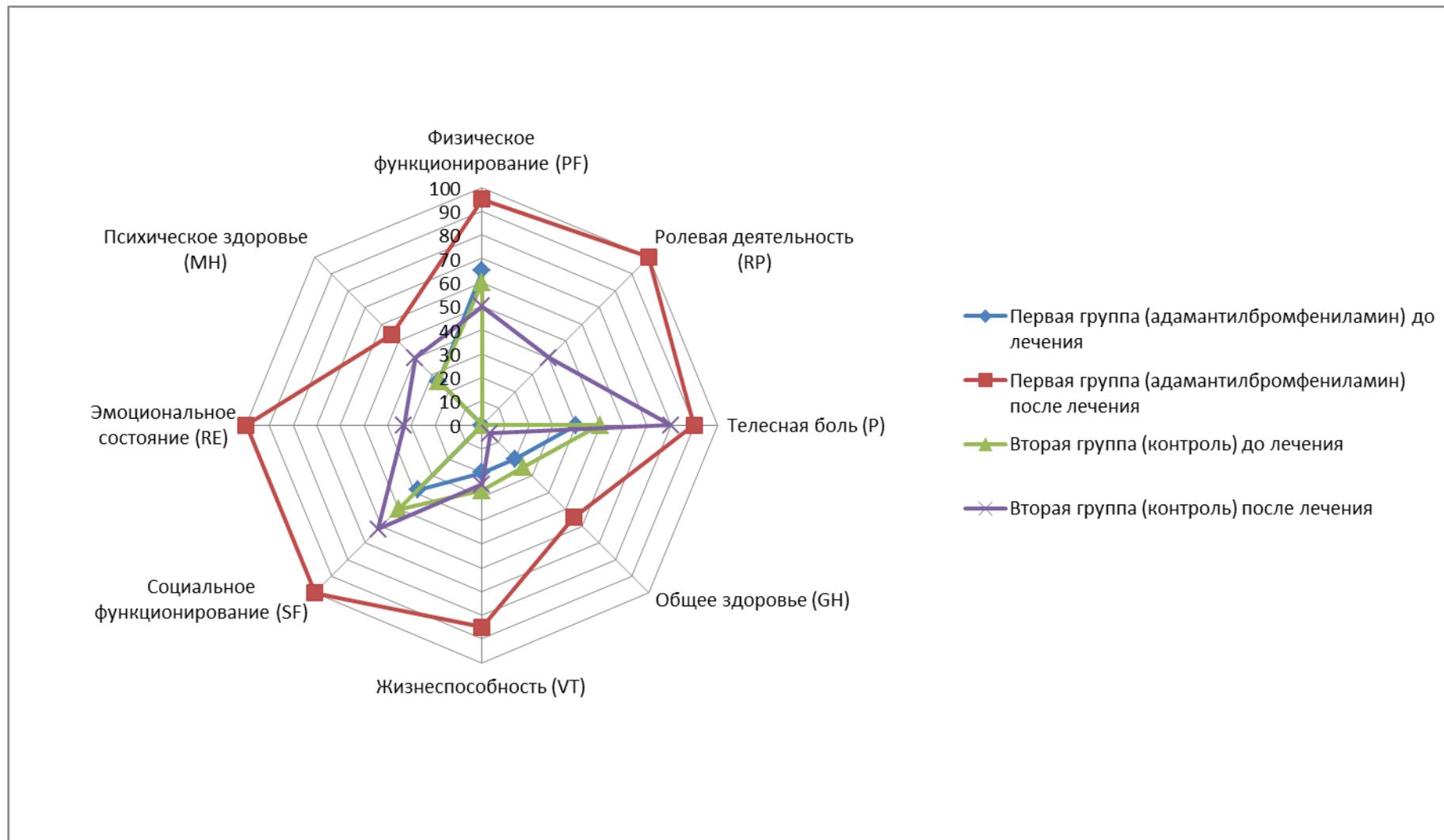


Рис. 66. Динамика показателей опросника качества жизни SF-36 в группах реконвалесцентов ИКБ, %

На фоне приема адамантилбромфениламина у всех пациентов с постинфекционной соматогенной астенией после ИКБ отмечено достоверное снижение показателей эмоционально-личностных нарушений. По параметру «тревога» шкалы HADS (рис. 67, 68) выявлено снижение показателя в обеих группах ( $p=0,000$ ). Анализ данных шкалы HADS по параметру «депрессия» (рис. 69, 70) в первой группе позволил установить выраженную положительную динамику этого показателя после лечения ( $p=0,001$ ), что не было зарегистрировано во второй группе ( $p=0,931$ ).

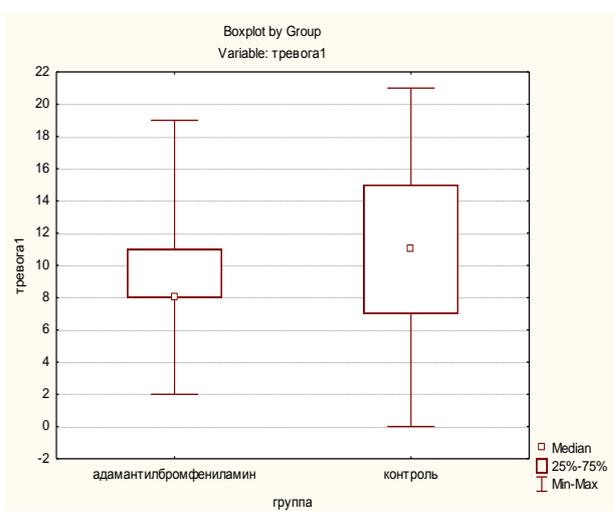


Рис. 67. Показатель «тревога» в группах реконвалесцентов ИКБ до лечения

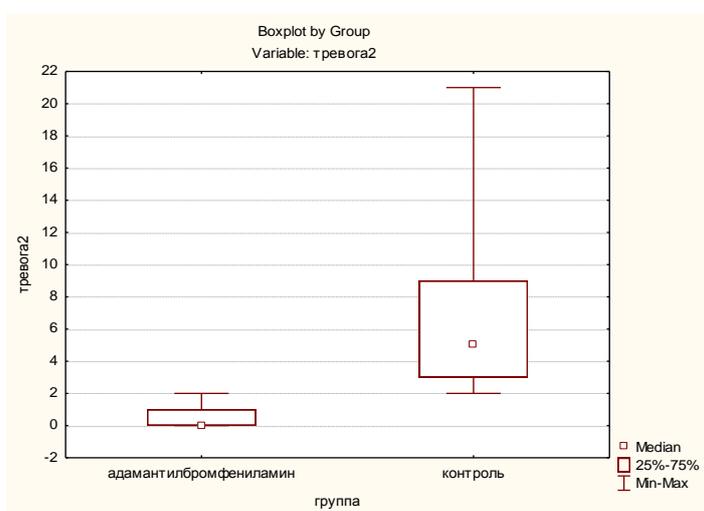


Рис. 68. Показатель «тревога» в группах реконвалесцентов ИКБ после лечения

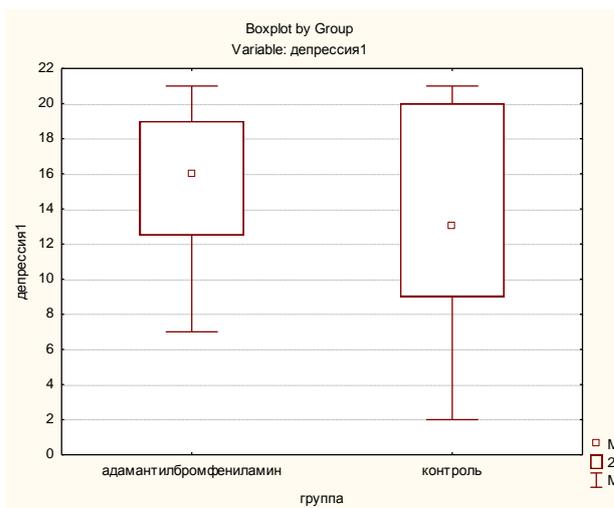


Рис. 69. Показатель «депрессия» в группах реконвалесцентов ИКБ до лечения

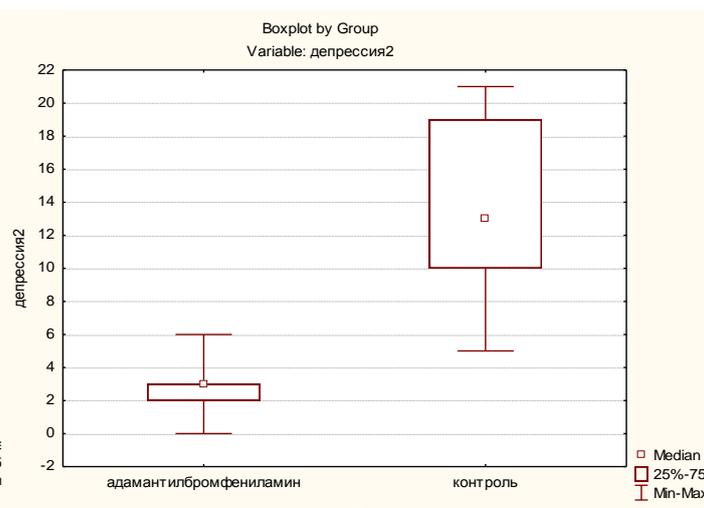


Рис. 70. Показатель «депрессия» в группах реконвалесцентов ИКБ после лечения

После курса лечения адамантилбромфениламином 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) ( $p=0,292$ ) (рис. 71). В динамике лечения достоверное снижение показателей (рис. 72) отмечено лишь в первой группе – до 11,5 (11; 16) ( $p=0,000$ ), а во второй - значимых изменений не выявлено 39 (32; 45) ( $p=0,231$ ).

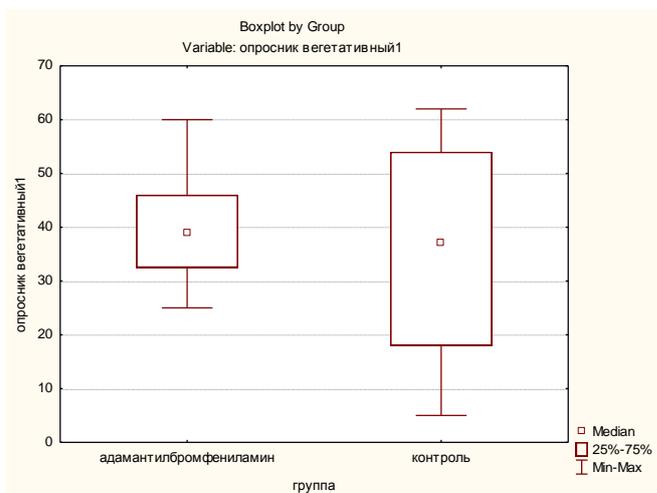


Рис. 71. Показатель «Опросника для выявления признаков вегетативных изменений» в группах реконвалесцентов ИКБ до лечения

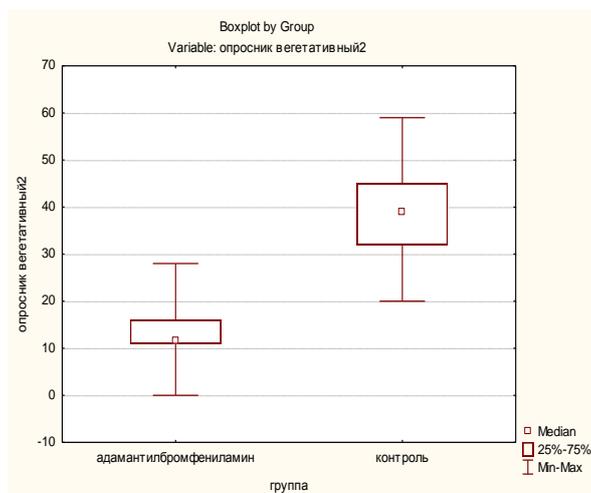


Рис. 72. Показатель «Опросника для выявления признаков вегетативных изменений» в группах реконвалесцентов ИКБ после лечения

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 (рис. 73). После терапии у первой группы пациентов при повторном тестировании выявлена нормализация данного показателя – 24 (22; 25,25) балла ( $p=0,000$ ) (рис. 74), в отличие от группы сравнения, где он не изменялся – 15 (13; 17) ( $p=0,146$ ).

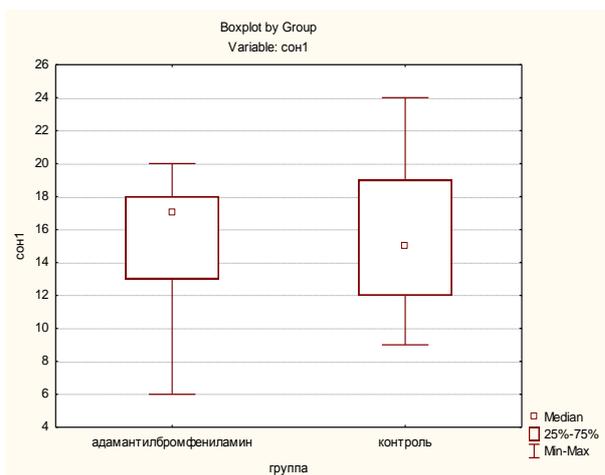


Рис. 73. Показатель анкеты балльной субъективной оценки нарушений сна в группах реконвалесцентов ИКБ до лечения

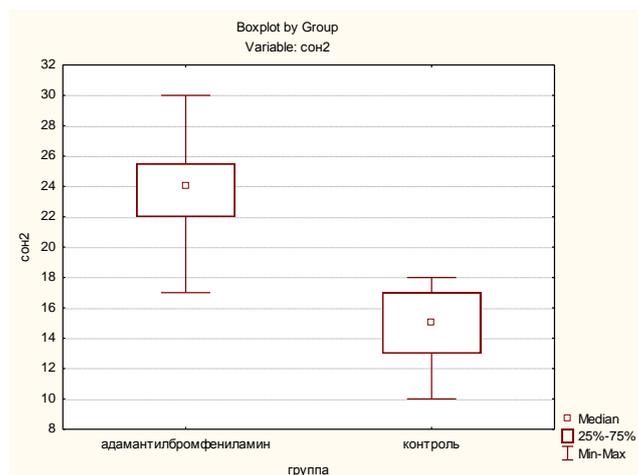


Рис. 74. Показатель анкеты балльной субъективной оценки нарушений сна в группах реконвалесцентов ИКБ после лечения

Ситуационная тревога по тесту Спилбергера-Ханина к окончанию лечения (рис. 75, 76) в первой группе больных 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 ( $p=0,808$ ).

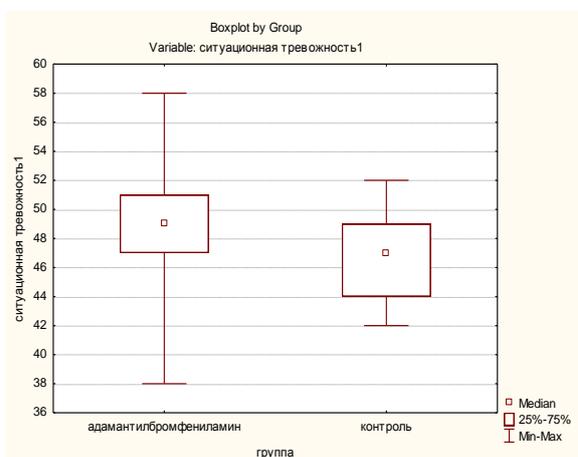


Рис. 75. Показатель ситуационной тревоги по тесту Спилбергера-Ханина в группах реконвалесцентов ИКБ до лечения

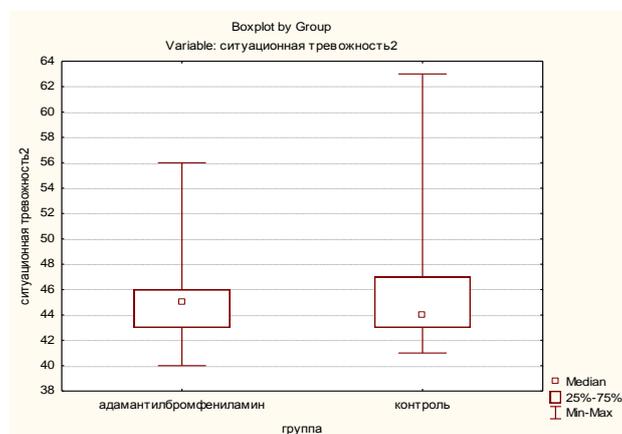


Рис. 76. Показатель ситуационной тревоги по тесту Спилбергера-Ханина в группах реконвалесцентов ИКБ после лечения

При анализе данных шкалы депрессии Бека установлено (рис. 77, 78), что в процессе лечения уменьшались как общий показатель опросника с 22 (19,75; 25,25) до 4 (2; 5,25) баллов ( $p=0,000$ ), так и его составляющие – пока-

затели когнитивно-аффективной шкалы с 12 (11; 15) до 2,5 (1,75; 4) баллов ( $p=0,000$ ) и шкалы соматизации с 9,5 (8; 11) до 1 (0; 2) 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 ( $p=0,838$ ).

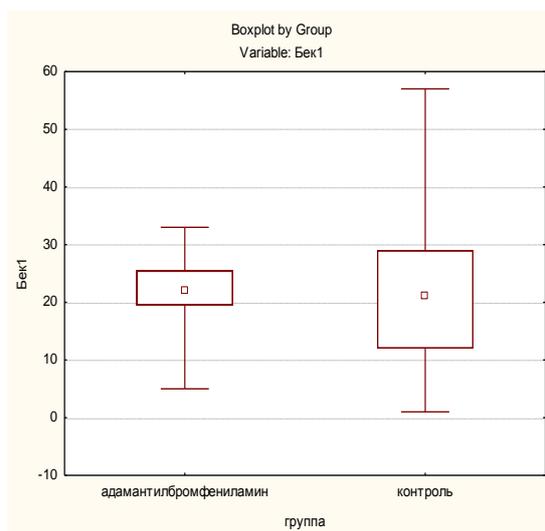


Рис. 77. Общий показатель шкалы депрессии Бека в группах реконвалесцентов ИКБ до лечения

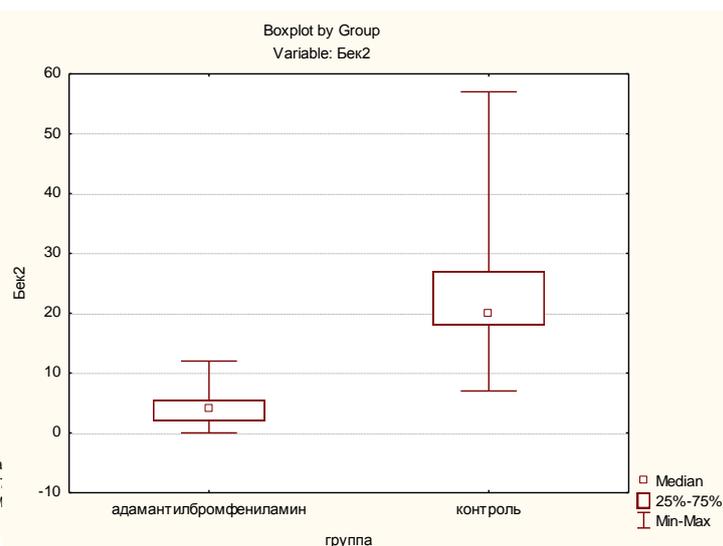


Рис. 78. Общий показатель шкалы депрессии Бека в группах реконвалесцентов ИКБ после лечения

В ходе лечения адамантилбромфениламином после боррелиоза 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 –  $p=0,011$  и  $p=0,002$  соответственно.

В качестве иллюстрации эффективности терапии адамантилбромфениламином приводим наблюдение.

*Больная С., 59 лет, № истории 7812, в июле 2012 г перенесла иксодовый клещевой боррелиоз, безэритемную форму, средней тяжести. Получила*

курс антибактериальной терапии (цефотаксим), симптоматического и патогенетического лечения, была выписана под наблюдение врача инфекциониста и невролога «Пермского краевого центра профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов». При выписке из стационара сохранялись жалобы на слабость, снижение трудоспособности, плохой сон.

При тестировании после выписки из стационара: ВАШ-А - 6 баллов; показатели шкалы MFI-20: общая астения - 19 баллов, пониженная активность - 20 баллов, снижение мотивации - 18 баллов, физическая активность - 19 баллов, психическая активность - 14 баллов, сумма - 90 баллов; сон - 13 баллов; вегетативные расстройства - 45 баллов; госпитальная шкала тревога - 11 баллов, депрессия - 21 балл; опросник Спилбергера-Ханина, реактивная тревожность - 50 баллов; когнитивно-аффективная шкала Бека - 16 баллов, шкала соматизации - 15 баллов, общий показатель шкалы Бека - 31 баллов. Уровень тромбоцитарного серотонина - 133,5 нг/мл. Получила курс адамантилбромфениламина по 50 мг x 2 раза в день в течение 25 дней. Прием препарата перенесла хорошо. Тестирование через 1 мес: ВАШ-А - 2 балла; показатели шкалы MFI-20: общая астения - 6 баллов, пониженная активность - 6 баллов, снижение мотивации - 5 баллов, физическая активность - 7 баллов, психическая активность - 4 балла, сумма - 28 баллов; сон - 22 балла; вегетативные расстройства - 16 баллов; госпитальная шкала тревога - 1 балл, депрессия - 3 балла; опросник Спилбергера-Ханина, реактивная тревожность - 46 баллов; когнитивно-аффективная шкала Бека - 5 баллов, шкала соматизации - 2 балла, общий показатель шкалы Бека - 7 баллов. Уровень тромбоцитарного серотонина - 181,1 нг/мл.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует положительную динамику уровня астении, психовегетативного у реконвалесцентов ИКБ с постинфекционной астенией, обусловленную приемом препарата адамантилбромфениламина.

Таким образом, клиническая эффективность препарата у реконвалесцентов ИКБ проявляется антиастеническим, анксиолитическим, вегетостаби-

лизирующим действиями, нормализацией субъективных показателей сна, улучшением показателей качества жизни.

В целом, проведенное исследование показало, что адамантилбромфениламин является результативным средством реабилитационной терапии пациентов с постинфекционной соматогенной астенией, развивающейся после клещевых нейроинфекций. С помощью ВАШ-А выявлено выраженное антиастеническое действие препарата. Отмечалась его эффективность при купировании вегетативных и тревожно-депрессивных расстройств. Происходила нормализация субъективных показателей сна, показателей качества жизни - улучшение физической (ролевое функционирование, боль) и психической (жизнеспособность, социальное и эмоциональное функционирование) компоненты здоровья. Адамантилбромфениламин в суточной дозе 100 мг является эффективным, хорошо переносимым, безопасным препаратом с широким спектром клинического действия и может быть рекомендован в реабилитационной период пациентам, перенесшим клещевые нейроинфекции с остаточными явлениями в виде постинфекционной соматогенной астении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пермский край является активным природным очагом клещевых нейроинфекций (клещевой энцефалит и иксодовый клещевой боррелиоз). Ежегодно в лечебные учреждения Пермского края обращаются несколько десятков тысяч человек, пострадавших от присасывания иксодовых клещей. Показатели заболеваемости КЭ в крае в 2015 году составили 9,1 на 100 000 населения, а ИКБ – 15,1, что превышает среднероссийские значения.

Работа основана на анализе клинических данных, показателей психоэмоционального статуса, результатах лабораторного и инструментального обследования 568 больных с острым течением КЭ и ИКБ, находившихся на лечении в ГБУЗ ПК «Пермская краевая клиническая инфекционная больница» в 2011-2014 гг.

С диагнозом КЭ было 157 человек. Среди заболевших доминировали 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 (33,1%); паралитическая (очаговая) – менингоэнцефалитическая и менингоэнцефалополиомиелитическая у 20 чел. (12,8%). Преобладали среднетяжелые формы – 47,1% (74 чел.), легкие составляли 35,7% (56 чел.), тяжелые – 17,2% (27 чел.). У всех больных имел место выраженный общеинфекционный синдром, который у 85 больных (54,1%) сочетался с общемозговыми и у 82 (52,2%) – с менингеальными симптомами, у 53 пациентов (33,8%) с очаговой неврологической симптоматикой. Двухволновое течение отмечено у 39 чел. (24,8%).

Клиническое наблюдение проведено за 411 больными ИКБ: 285 чел с эритемной и 126 чел с безэритемной формами. Большинство из них были лица трудоспособного возраста от 18 до 59 лет - 213 чел. (51,8%). Инфекция протекала в легкой форме у 176 (42,9%) и среднетяжелой – у 235 (57,1%) человек. Заболевание при эритемной форме характеризовалось появлением патогномичного симптома - мигрирующей эритемы в месте присасывания клеща, сопровождающейся у половины пациентов непродолжительным об-

щеинфекционным синдромом. Безэритемная форма характеризовалась развитием общеинфекционного синдрома и органной патологии, включающей поражение нервной и сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, кожи, печени.

Проведенный комплексный клинико-лабораторный анализ течения КЭ и ИКБ позволил установить основные особенности различных форм этих инфекций, но они не отличались от описанных исследователями ранее.

На сегодняшний день многими отечественными и зарубежными авторами подробно изучены клинические проявления клещевых нейроинфекций, позволяющие заподозрить заболевание и поставить правильный диагноз. Менее изученными при клещевых нейроинфекциях остаются некоторые патогенетические закономерности, генез ряда клинических проявлений в остром и реконвалесцентом периодах, а также вопросы патогенетического лечения.

К настоящему времени известно, что серотонинергическая нейромедиаторная система является одной из активно функционирующих нейротрансмиссивных систем, которая принимает участие в патогенезе различных соматических и инфекционных заболеваний, отвечая в определенной мере за формирование астенических проявлений, болевых синдромов, психоэмоциональных нарушений, изменений вегетативной регуляции. Однако роль серотонина при клещевых нейроинфекциях не исследована.

Поэтому целью работы явилось 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.

В динамике инфекционного процесса проведено углубленное обследование 140 больных с клещевыми нейроинфекциями: 80 пациентов с КЭ (20 чел - с паралитической и 60 чел – с непаралитической формами) и 60 – с ИКБ (30 чел – с эритемной и 30 чел – с безэритемной формами).

В процессе исследования мы провели изучение показателей психоэмоционального статуса, астении, вегетативной регуляции, субъективных характеристик сна у больных с разными клиническими формами клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза в разгар инфекции и в период реконвалесценции. Установлено, что у пациентов КЭ в разгар инфекционного процесса выявляются астенические расстройства 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, субклинический и клинически выраженной депрессией по госпитальной шкале тревоги и депрессии, умеренной и высокой степенью реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина. Причем у пациентов с паралитической формой в отличие от непаралитической определяются 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 ( $p=0,029$ ).

В период ранней реконвалесценции у больных КЭ сохраняются астенические расстройства от слабых до умеренных по ВАШ-А и шкале MFI-20; изменение субъективных характеристик сна в виде пограничных значений; умеренные нарушения вегетативной регуляции; психоэмоциональные проявления в виде повышенных относительно здоровых лиц показателей депрессии по госпитальной шкале тревоги и депрессии ( $p=0,000$ ) и шкале депрессии Бека ( $p=0,000$ ). У пациентов с паралитической формой в отличие от непаралитической определяются 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 ( $p=0,054$ ).

У реконвалесцентов КЭ через 1 и 3 месяца после выписки из стационара выявляются астенические расстройства с уровнем астении по ВАШ-А от очень слабой до умеренной, выраженной астенией по шкале MFI-20; пограничными изменениями субъективных характеристик сна; умеренными нарушениями вегетативной регуляции; психоэмоциональные проявления в виде умеренной степени реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина. При этом психоэмоциональные и астенические нарушения значимо больше проявлялись у пациентов с паралитическими формами заболевания. Значение астении по ВАШ-А 3 и более баллов через 1–3 месяца не изменялось, после паралитической формы было у 80% пациентов, а после непаралитической - у 37,1%.

При ИКБ в разгар инфекционного процесса у пациентов также 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 относительно здоровых лиц показателей тревоги ( $p=0,000$ ) и депрессии ( $p=0,000$ ) по госпитальной шкале тревоги и депрессии, уровня депрессии по шкале депрессии Бека ( $p=0,000$ ). Причем у пациентов с эритемной и безэритемной формами в разгар инфекционного процесса различия не выявлены.

Далее в период ранней реконвалесценции у больных боррелиозом отмечается положительная динамика, но сохраняются астенические расстройства от очень слабых до умеренных по ВАШ-А и шкале MFI-20; умеренные нарушения вегетативной регуляции; изменение субъективных характеристик сна ( $p=0,000$  баллов) относительно здоровых лиц; психоэмоциональные проявления в виде повышенных показателей тревоги ( $p=0,011$ ) и депрессии ( $p=0,000$ ) по госпитальной шкале тревоги и депрессии, уровня депрессии по

шкале депрессии Бека ( $p=0,000$ ). В этот период у пациентов с эритемной и безэритемной формами также не обнаружены различия.

Затем через 1 и 3 месяца после выписки из стационара у реконвалесцентов ИКБ сохраняются астенические расстройства с уровнем астении по ВАШ-А от очень слабой до умеренной, умеренные нарушения вегетативной регуляции, изменения субъективных характеристик сна, повышенные показатели тревоги и депрессии по госпитальной шкале и шкале депрессии Бека. В этот период также не выявлены между эритемной и безэритемной формами различия, кроме более выраженных при безэритемной форме нарушений вегетативной регуляции ( $p=0,019$ ) и уровня депрессии по шкале депрессии Бека ( $p=0,043$ ). Через 1 мес уровень астении 3 и более баллов по ВАШ-А был у 65% реконвалесцентов после эритемной и у 70,4% - после безэритемной форм; через 3 месяца уровень астении 3 и более баллов по ВАШ-А сохранялся у 57,5% реконвалесцентов после эритемной и у 51,2% - после безэритемной форм.

Таким образом, исследование психоэмоциональных и вегетативных показателей с использованием специальных методик и шкал позволяет выявлять и объективнее оценивать изменения, что вносит ясность в понимание ряда клинических проявлений и возможностей их лечения. Анализ психоэмоционального состояния пациентов клещевых нейроинфекций позволил выявить ряд клинических проявлений, к которым в значительной мере имеет отношение серотонинергическая система.

Следующей задачей нашего исследования было изучение воспалительных реакций при клещевых нейроинфекциях, для этого мы определяли уровни цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-10, НСЕ и hsCRP в сыворотке крови и ликворе у больных с КЭ, уровни цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, НСЕ и hsCRP в сыворотке крови у пациентов с боррелиозом в остром периоде инфекций, а также исследование количественного содержания тромбоцитарного серотонина, серотонина в ликворе и сыворотке крови у пациентов с КЭ, ИКБ в динамике заболеваний, что позволило выявить следующие данные.

Установлено, что при всех формах КЭ в сыворотке крови у больных определяется повышение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов альфа-ФНО ( $p=0,049$ ), ИЛ-6 ( $p=0,005$ ) и ИЛ-10 ( $p=0,000$ ) в сравнении с уровнем здоровых лиц, причем при паралитической форме значительно выше концентрации провоспалительных цитокинов альфа-ФНО ( $p=0,000$ ) и ИЛ-6 ( $p=0,012$ ), чем при непаралитической. В периоде ранней реконвалесценции КЭ в сыворотке крови определяется повышенный уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 ( $p=0,000$ ), а концентрация провоспалительных цитокинов альфа-ФНО ( $p=0,342$ ) и ИЛ-6 ( $p=0,322$ ) не отличается от уровня у здоровых лиц.

В остром периоде ИКБ в сыворотке крови у всех больных определяется повышение концентрации про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ-6 ( $p=0,002$ ) и ИЛ-10 ( $p=0,000$ ) в сравнении с уровнем здоровых лиц, причем при эритемной и безэритемной формах показатели не отличаются ( $p=0,153$  и  $p=0,317$ ). В периоде ранней реконвалесценции у пациентов сохраняются повышенными уровни про- и противовоспалительных интерлейкинов ИЛ-6 ( $p=0,000$ ) и ИЛ-10 ( $p=0,006$ ), также не отличающиеся при эритемной и безэритемной формах ( $p=0,125$  и  $p=0,423$ ), свидетельствуя о длительности инфекционного процесса.

В остром периоде КЭ в сыворотке крови у больных со всеми формами определялся более высокий уровень hsCRP в сравнении с уровнем здоровых лиц ( $p=0,000$ ), что отражает активность воспалительного процесса. В периоде ранней реконвалесценции КЭ концентрация hsCRP снижается ( $p=0,008$ ), но не достигает показателей здоровых лиц ( $p=0,000$ ). В остром периоде КЭ уровень hsCRP у больных с паралитической формой в сравнении с непаралитической достоверно выше ( $p=0,000$ ). В период ранней реконвалесценции показатель hsCRP не изменяется у пациентов с паралитической формой ( $p=0,285$ ), но уменьшается при непаралитической ( $p=0,028$ ). В ликворе пациентов с паралитической формой установлена более высокая концентрация hsCRP ( $p=0,003$ ), чем при непаралитической.

В результате исследования концентрации hsCRP в сыворотке крови и ликворе у больных в остром периоде КЭ установлена ее зависимость от тяжести воспалительного процесса в мозге. При незначительном воспалении, которое наблюдается у пациентов с непаралитической формой КЭ, уровень hsCRP в сыворотке крови увеличивается в 20 раз, а при паралитической, протекающей с выраженной воспалительной реакцией, отеком мозга и резким повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера – в 40 раз и более. Количество hsCRP в ликворе у больных с паралитической формой в 8 раз превышает его концентрацию в сравнении с непаралитической.

Учитывая разность показателей hsCRP в крови и ликворе у больных с различными формами, возможно уже в ранний период заболевания прогнозировать характер развития различных форм КЭ (паралитической и непаралитической) для дифференцированной коррекции тактики дальнейшего лечения. Следовательно, определение уровня hsCRP может служить прогностическим критерием развития тяжелого течения болезни. Высокий уровень hsCRP при паралитической форме в период выздоровления свидетельствует о развитии более выраженного патологического процесса в ЦНС, указывает на незавершенность воспаления, возможность неблагоприятного течения заболевания и требует коррекции лечения.

В остром периоде КЭ и в реконвалесценцию в сыворотке крови у больных со всеми формами концентрация НСЕ не отличается от значений здоровых лиц ( $p=0,208$  и  $p=0,869$ ). В раннюю реконвалесценцию концентрация НСЕ увеличивается при паралитической форме ( $p=0,049$ ), превышая показатель при непаралитической ( $p=0,006$ ). В ликворе происходят более существенные сдвиги НСЕ: в остром периоде у больных с паралитической формой концентрация НСЕ существенно выше ( $p=0,014$ ), чем при непаралитической. Наиболее высокий показатель НСЕ наблюдается у пациентов с летальными исходами заболевания. Кроме того, НСЕ в ликворе имеет прямую корреляционную связь с цитозом, белком и CRP ликвора, причем, чем выше воспаление, тем более тяжелое поражение структур нервной системы происходит.

Таким образом, повышенный уровень нейронспецифической енолазы в ликворе больных с КЭ характеризует структурное повреждение мозговой ткани, отражает тяжесть воспалительного процесса и может выступать ранним маркером формирования паралитических форм и неблагоприятного исхода заболевания.

В остром периоде ИКБ в сыворотке крови у больных со всеми формами определяется высокий уровень hsCRP ( $p=0,000$ ), что отражает активность воспалительного процесса. В периоде ранней реконвалесценции боррелиоза концентрация hsCRP снижается ( $p=0,015$ ), но сохраняется повышенной относительно показателей здоровых лиц ( $p=0,000$ ). Отличий в показателях между эритемной и безэритемной формами не выявлено ( $p=0,661$ ). Концентрация НСЕ в течение всего заболевания у всех обследованных не отличается от значений здоровых лиц.

В остром периоде КЭ серотонин в тромбоцитах крови у больных со всеми формами составил 182,9 (130,4; 261,4), что значительно ниже уровня здоровых лиц ( $p=0,000$ ), причем при паралитической форме его концентрация составила 120,1 (91,3; 140,6) нг/мл, что значительно ниже, чем при непаралитической – 213,9 (167,6; 296,1) нг/мл ( $p=0,003$ ). Наличие достоверной разницы величины ТС при КЭ с паралитической и непаралитической формами, расчет оптимального значения величины порога отсечения (точки cut off) позволило нам использовать данный показатель в качестве прогностического для выявления неблагоприятного течения с формированием более тяжелых паралитических форм (патент на изобретение РФ №2474819 «Способ прогнозирования развития очаговых форм клещевого энцефалита в остром периоде»).

Кроме того, анализ концентрации ТС, проведенный в разгар заболевания у больных с различным течением КЭ, дал возможность установить более низкий показатель при двухволновом течении – 128,8 (68,6; 167,9) нг/мл, чем при одноволновом – 211,3 (200; 237,1) нг/мл ( $p=0,002$ ). Наличие достоверной разницы величины ТС, расчет оптимального значения величины по-

рога отсечения (точки cut off) позволило нам использовать данный показатель в качестве прогностического критерия для выявления особенностей течения заболевания (патент на изобретение РФ №2486514 «Способ прогнозирования развития двухволнового течения клещевого энцефалита»).

В период ранней реконвалесценции концентрация тромбоцитарного серотонина сохранялась сниженной, причем при паралитической форме значительно ниже - 122,5(115,6;135,8) нг/мл, чем при непаралитической - 335,3 (220,2; 413,8) нг/мл ( $p=0,004$ ).

Исследование количества серотонина в ликворе у пациентов с различными клиническими формами КЭ показало, что его уровень составил 31,7 (21,8; 44,9) нг/мл, превышающий данный показатель у здоровых лиц. Причем у больных с непаралитической формой его уровень был 40 (26,7; 48,4) нг/мл, достоверно больше, чем при паралитической – 13,8 (13,5; 15,3) нг/мл ( $p=0,001$ ). Используя методику «отрезающей», мы с вероятностью 80% определили границу между значениями серотонина при паралитической и непаралитической формами, что в дальнейшем стало основополагающим в прогнозировании развития тяжелых форм КЭ (патент на изобретение РФ №2622016 «Способ прогнозирования тяжелого поражения головного мозга при клещевом энцефалите»).

В остром периоде КЭ в сыворотке крови у больных со всеми формами определяется снижение концентрации серотонина в сравнении с уровнем здоровых лиц ( $p=0,003$ ), причем при паралитической форме значительно ниже, чем при непаралитической ( $p=0,015$ ). В периоде ранней реконвалесценции у всех больных концентрация серотонина повышается ( $p=0,018$ ), но остается пониженной относительно показателей здоровых лиц ( $p=0,006$ ). При этом показатель серотонина в сыворотке крови не изменяется при паралитической форме – 93,1 (63,4; 110,2) нг/мл ( $p=1,000$ ), но увеличивается при непаралитической – 175,6 (120,4; 240,4) нг/мл ( $p=0,047$ ).

Таким образом, в остром периоде клещевого энцефалита и в период ранней реконвалесценции у пациентов отмечается снижение уровней серото-

нина в тромбоцитах и сыворотке крови, в большей степени выраженное при паралитической форме, что позволяет оценить степень возможного повреждения нервной ткани при воспалительном процессе и прогнозировать двухволновое течение, исход и выраженность соматогенной астении.

В течении ИКБ у больных при всех формах заболевания установлено уменьшение концентрации серотонина в тромбоцитах крови в острый период ( $p=0,005$ ) и в реконвалесценцию ( $p=0,025$ ). В сыворотке крови показатель серотонина у всех пациентов ИКБ не отличается от уровня здоровых людей ( $p=0,101$ ), как при эритемной, так и при безэритемной формах. В период ранней реконвалесценции концентрация при безэритемной форме достоверно ниже уровня у здоровых лиц ( $p=0,046$ ). Данный результат мы можем объяснить более тяжелым и длительным течением безэритемной формы, для которой характерно развитие диссеминированного процесса и частое поражение нервной системы. У реконвалесцентов иксодового клещевого боррелиоза через 1 и 3 месяца после выписки из стационара сохранялось дефицитное состояние серотониновой системы: концентрация серотонина в тромбоцитах была ниже уровня здоровых лиц ( $p=0,000$  и  $p=0,027$ ).

Таким образом, исследование нейротрансмиттера серотонина в остром периоде ИКБ представляет теоретическое и практическое значение, поскольку позволяет оценить возможную степень потенциального повреждения нервной ткани при воспалительном процессе, вовлеченность в формирование тревожно-депрессивных проявлений и требует дальнейшего изучения.

Далее мы сопоставили содержание полученных показателей ТС, СС, НСЕ, hsCRP, альфа-ФНО, ИЛ-6 и ИЛ-10 в динамике различных форм КЭ и ИКБ.

В острый период КЭ все звенья серотониновой системы активно включаются в инфекционный процесс, что подтверждается их однонаправленными изменениями в виде снижения уровня серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови, ликворе, а также наличием прямых корреляционных связей тромбоцитарного серотонина с сывороточным серотином ( $R=0,569$ ,

$p=0,014$ ) и серотонином в ликворе ( $R=0,750$ ,  $p=0,019$ ). СС при КЭ отрицательно коррелирует с высотой лихорадки ( $R=-0,665$ ,  $p=0,023$ ), уровнем цитокина в ликворе ( $R=-0,626$ ,  $p=0,031$ ), количеством белка в ликворе ( $R=-0,548$ ,  $p=0,014$ ).

Показатель ТС имеет прямую корреляционную зависимость с ИЛ-10 ( $R=0,509$ ,  $p=0,01$ ) и отрицательную с ИЛ-6 ( $R=-0,633$ ,  $p=0,037$ ). Серотониновая система задействована в механизмах противовоспалительных реакций и обладает противовоспалительной активностью. Дефицитарность ТС сопровождается активацией воспалительных механизмов: чем ниже серотонин, тем больше воспаление. Изучение взаимосвязей показателей СС и hsCRP позволило выявить отрицательную корреляционную связь между ними в период ранней реконвалесценции ( $r=0,721$ ,  $p=0,019$ ), свидетельствующую о том, что чем ниже уровень СС, тем выше концентрация hsCRP. В остром периоде клещевого энцефалита показатель серотонина ликвора прямо коррелировал с количеством антител класса М к антигену вируса КЭ в сыворотке крови ( $R=0,564$ ,  $p=0,021$ ) и обратно с уровнем НСЕ в ликворе ( $R=-0,435$ ,  $p=0,013$ ).

Таким образом, для пациентов в остром периоде КЭ характерно повышение в крови и ликворе концентрации цитокинов альфа-ФНО, ИЛ-6, высокочувствительного СРБ, которые обратно коррелируют с тяжестью заболевания и уровнем серотонина в тромбоцитах и сыворотке крови, что позволяет использовать данные показатели в качестве прогностических критериев.

В острый период КЭ у больных обнаружена отрицательная корреляционная зависимость концентрации серотонина в сыворотке крови и уровня депрессии по госпитальной шкале ( $R=-0,496$ ,  $p=0,002$ ) и прямая с субъективными характеристиками сна ( $R=0,507$ ,  $p=0,013$ ), то есть, чем ниже уровень серотонина, тем выше показатель депрессии и хуже характеристики сна. найдены отрицательные корреляционные зависимости тромбоцитарного серотонина с опросником Спилбергера-Ханина ( $R=-0,350$ ,  $p=0,030$ ), показателями опросника MFI-20 пониженной активностью ( $R=-0,353$ ,  $p=0,041$ ) и

снижением мотивации ( $R=-0,363$ ,  $p=0,043$ ), что подтверждает участие нейромедиатора в развитии астенических и психоэмоциональных проявлений.

При ИКБ в острый период определена прямая корреляционная зависимость уровня сывороточного серотонина с субъективными показателями сна ( $R=0.695$ ) и обратная - с уровнем реактивной тревожности ( $r=-0.759$ ), то есть чем ниже уровень серотонина, тем хуже показатели сна и выше реактивная тревожность. Показатели тромбоцитарного серотонина коррелируют с цифрами шкалы снижение мотивации ( $r=-0.678$ ,  $p=0,001$ ) MFI-20, то есть чем ниже уровень серотонина, тем выше один из показателей астении – снижение мотивации.

В период ранней реконвалесценции при ИКБ установлена отрицательная корреляционная зависимость ИЛ-6 с суммарным показателем астении ( $R=-0,971$ ) и ИЛ-10 с показателями вегетативного статуса  $R=-0,739$ , то есть чем активнее включена иммунная система (выше цитокины), тем меньше астенические и вегетативные проявления.

Исходя из результатов нашего исследования, можно предположить, что одним из механизмов развития резидуального синдрома астении у ряда пациентов после перенесенных клещевых нейроинфекций является истощение серотониновой системы, приводящее к дискоординации работы головного мозга и запуску соматогенной симптоматики.

Поскольку серотониновая система является одной из важнейших систем головного мозга, поддерживающих интегративные механизмы адаптации и вегетативного реагирования со стороны лимбико-ретикулярного комплекса, при нейровоспалении происходит активное участие серотониновой нейромедиации в саногенетических механизмах и ее последующее истощение. При этом однонаправленное снижение количественных показателей серотонина в тромбоцитах, сыворотке крови и в ликворе при вирусном КЭ и бактериальном ИКБ свидетельствует о системной интегральной модели реагирования данного нейротрансммиттера на процессы воспаления. Полученные обратные корреляции тромбоцитарного и сывороточного серотонина с коли-

чественными показателями тревоги, депрессии, снижения мотивации подтверждают существенный вклад серотонинергической нейромедиации в формировании психоэмоциональных нарушений, депрессии и астении, что было показано в многочисленных работах Ю.В. Каракуловой при других патологических процессах в нервной системе.

Следовательно, для восстановления ее активности и, потенциально, для профилактики развития выраженной соматогенной астении реконвалесцентам клещевых нейроинфекций необходимо назначение нейромодуляторов с антиастеническим и серотонинпротективным влиянием.

В рутинной практике считается, что при выписке из стационара после КЭ и ИКБ пациент здоров и подлежит диспансеризации в основном для серологического контроля с целью исключения хронизации процесса. Также в обычной практике не применяется тестирование психоэмоционального состояния, которое может объективно указать на изменения в этой сфере и поставить диагноз. Вследствие чего будет скорректировано лечение, что приведет в конечном итоге к улучшению показателей качества жизни у пациентов.

В ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН был разработан препарат адамантилбромфениламин, который обладает психостимулирующим, анксиолитическим, иммуностимулирующим и актопротекторным действиями. Механизм активности препарата связан с увеличением выброса дофамина из пресинаптических терминалей, блокадой его обратного захвата и усилением биосинтеза, снижением бензодиазепиновой рецепции [5, 30].

Исследования по изучению эффективности адамантилбромфениламина выполнялись у больных с астеническими расстройствами, возникшими на фоне различных соматических болезней, а также после острых респираторных заболеваний. Определение клинической эффективности адамантилбромфениламина у пациентов после клещевых нейроинфекций не проводилось. Поэтому следующим этапом нашего исследования было исследование влияния препарата адамантилбромфениламин на степень постинфекционной астении у реконвалесцентов КЭ и ИКБ.

В 2012-2014 гг. на базе «Краевого центра клещевых инфекций» после выписки из стационара выполнено углубленное диспансерное наблюдение за 151 реконвалесцентом КЭ и ИКБ в течение 1 месяца, включающее полный физикальный осмотр и оценку критериев включения/исключения в исследование клинической эффективности препарата адамантилбромфениламин для купирования астенического синдрома после клещевых нейроинфекций.

Открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование проведено в двух параллельных группах пациентов с постинфекционной соматогенной астенией после клещевых нейроинфекций. 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.

Установлена клиническая эффективность адамантилбромфениламина у реконвалесцентов КЭ и ИКБ проявляющаяся антиастеническим, анксиолитическим, вегетостабилизирующим свойствами, которые способствуют нормализации сна и улучшению показателей качества жизни. Серотонинпротективного действия при лечении нами получено не было, что на наш взгляд связано с коротким периодом лечения. Известны такие факты, что изменения в гуморальном звене серотонинергической системы при лечении хронических болевых синдромов или депрессии антидепрессантами наступают через 2 месяца терапии. Однако, клинический эффект препарата высоко оценен пациентами.

Таким образом, адамантилбромфениламин в суточной дозе 100 мг является высокоэффективным, хорошо переносимым препаратом с широким спектром клинического действия и может быть рекомендован в реабилитационной период пациентам, перенесшим клещевые нейроинфекции с резидуальными явлениями в виде постинфекционной соматогенной астении.

Пациенты после клещевых нейроинфекций нередко делят свою жизнь «до и после присасывания клеща и развития инфекции. Не всегда они в процессе диспансеризации получают ответы на вопросы, появляющиеся в реконвалесцентный период. Поэтому для данного периода нами разработана образовательная программа проведения реабилитации реконвалесцентов после клещевых инфекций. Программа основана на положениях организации школ по неинфекционной патологии, представленных в ряде приказов Минздрава России. Целями школы здоровья были: проведение комплексной индивидуальной программы реабилитации для пациентов, перенесших клещевые инфекции, повышение приверженности пациентов к реабилитационным программам, повышение мотивации на соблюдение здорового образа жизни. В 2013-2014 гг. на базе Пермской краевой инфекционной больницы была открыта «Школа здоровья для пациентов, перенесших клещевые инфекции». Образовательная программа проведена у 78 реконвалесцентов. На первом занятии тестирование по определению уровня знаний показало, что реконвалесценты правильно отвечают в среднем лишь на 40% вопросов. Программа включала 6 групповых занятий, на которых были освещены вопросы клиники, диагностики, последствий клещевых инфекций; цели диспансеризации; вопросы питания, занятий физкультурой, профилактике клещевых инфекций. Занятия проходили 1 раз в неделю. Пациенты активно включались в проведение учебы. Анализ через 6 месяцев показал, что все участники школы соблюдают график диспансерных осмотров и выполняют рекомендации врачей. Следовательно, опыт создания школы реабилитации пациентов показал, что она востребована и должна продолжить свою работу в центрах клещевых инфекций в Пермском крае и других регионах Урала, Сибири и Дальнего Востока.

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 ИЛ-10, титром антител к вирусу КЭ и отрицательной связью с неспецифическими маркерами воспаления в крови и ликворе. При активном воспалительном эцефалитическом процессе при очаговых формах КЭ 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 период реконвалесценции способствует формированию постинфекционной соматогенной астении, вегетативным и эмоциональным нарушениям. Применение препарата адамантилбромфениламин с антиастеническим действием, у пациентов с клещевыми нейроинфекциями в период 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 нейровоспаления 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 ВАШ-А и MFI-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 разгар инфекционного процесса и в период ранней реконвалесценции выявлены астенические расстройства средней степени по ВАШ-А и MFI-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-ФНО и ИЛ-6, причем более значительное при паралитической форме, как отражение процесса нейровоспаления; в ликворе наблюдается снижение уровня провоспалительных цитокинов и повышение концентрации противовоспалительного цитокина ИЛ-10, которое сохраняется в периоде ранней реконвалесценции и свидетельствует об активации иммунных саногенетических реакций.
4. В периоде разгара иксодового клещевого боррелиоза в сыворотке крови у больных всеми формами заболевания отмечается повышение концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-6 ( $p=0,002$ ), сохраняющееся в раннюю реконвалесценцию, что свидетельствует о более длительном течении инфекционного процесса, несмотря на купирование основных клинических проявлений.
5. Увеличение количественного содержания высокочувствительного СРБ отражает активность воспалительного процесса и 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 ИЛ-10; тромбоцитарный серотонин показал прямую корреляционную зависимость с противовоспалительным цитокином ИЛ-10 и обратную связь с провоспалительным цитокином ИЛ-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 исходным 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 развития двухволнового течения клещевого энцефалита пациентам в первые дни заболевания рекомендовано определять уровень серотонина в тромбоцитах и ликворе крови 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 повышения мотивации на соблюдение здорового образа жизни.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аведисова, А.С. Оценка диагностики и терапии астенических расстройств по результатам анкетирования врачей общей практики / А.С. Аведисова, Д.В. Ястребов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2010. - №2. - С. 56-60.
2. Акинцева, Ю.В. Тромбоцитарный серотонин и его роль в формировании синдрома усталости у больных с рассеянным склерозом / Ю.В. Акинцева, Т.В. Байдина // Бюллетень медицинских Интернет- конференций. - 2012.- Т.2.- №9.- С. 615-616.
3. Александровский, Ю.А. Психоиммунологические исследования в современной психиатрии / Ю.А. Александровский, К.В. Казанцева, Р.В. Ахапкин // Фарматека: медицинский журнал. - 2009. - №7. - С. 8-12.
4. Алексеева, Л.А. Цитокины в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей / Л.А. Алексеева, Е.М. Мазаева, Н.В. Скрипченко, Н.Е. Монахова, Т.В. Бессонова // Журнал инфектологии. - 2014. - Т.6. - №1. - С. 54-59.
5. Андриющенко, А.В. Терапия астенических расстройств у больных с сердечно-сосудистой патологией препаратом Ладастен (итоги многоцентрового исследования «Эталон») / А.В. Андриющенко, А.Б. Смулевич, А.Л. Сыркин, Д.А. Бескова, Ф.Ю. Копылов, М.А. Арипов, Д.В. Романов // Психические расстройства в общей медицине. – 2011. - №1. - С. 4-14.
6. Аникина, Н.В. Психоэмоциональный статус и уровень серотонина у женщин с ожирением / Н.В. Аникина, Е.Н. Смирнова // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - №3. - С. 113.
7. Ахметзянов, В.Ф. Современные представления о роли серотонинергической системы регуляции сердечно-сосудистой деятельности в норме

- и патологии / В.Ф. Ахметзянов, И.А. Латфуллин, Р.Р. Нигматуллина // Казанский медицинский журнал. - 2006. - №2. - С. 119-121.
8. Байдина, Т.В. Патогенетические и клинические особенности рассеянного склероза / Т.В. Байдина, Е.М. Куклина, Т.Н. Трушникова, Ю.А. Пичкалева, Н.В. Сурсякова, И.Ю. Данченко, Е.Л. Медведева, А.В. Фотеева // Пермский медицинский журнал. - 2016. - Т.33. - №4. - С. 17-22.
  9. Байдина, Т.В. Тромбоцитарный серотонин при рассеянном склерозе и его связь с синдромом усталости / Т.В. Байдина, Ю.В. Акинцева, Т.Н. Трушникова // Нейрохимия. - 2013.- Т.30. - №3. - С. 254.
  10. Балахонов, С.В. Эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Российской Федерации в 2012г. и прогноз на 2013г. / С.В. Балахонов, Н.Д. Пакскина, А.Я. Никитин, А.К. Носков, Е.К. Андаев, М.В. Чеснокова, Н.И. Шишина, О.М. Германт, Е.А. Сидорова // Проблемы особо опасных инфекций. - 2013. - С. 34-37.
  11. Балмасова, И.П. Серотонин и естественные киллеры: значение в иммунорегуляции инфекционных процессов / И.П. Балмасова, Л.Н. Стауринна, О.Л. Тимченко, О.Ф. Еремина, М.М. Гульятяев // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2014. - №3(49). - С. 10-11.
  12. Банецкий, М.В. Содержание противовоспалительных цитокинов в цереброспинальной жидкости при черепно-мозговой травме [Электронный ресурс] / М.В. Банецкий // Medical Marketing Group. - 2013. - Режим доступа: <http://www.lechenie-sustavov.ru> 12(09)2014/5.html (дата обращения: 29.04.17).
  13. Баранова, Н.С. Поражение нервной системы на отдаленных стадиях Лайм-боррелиоза / Н.С. Баранова, Н.Н. Спиринов, Е.Г. Шипова, И.О. Степанов // Журнал неврологии и психиатрии. - 2010. - №2. - С. 90-96.

14. Бархатова, В.П. Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного мозга в норме и патологии / В.П. Бархатова, И.А. Завалишин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2004. - №8. - С. 77-80.
15. Барыльник, Ю.Б. Серотонин как нейрохимический биомаркер расстройств аутистического спектра / Ю.Б. Барыльник, Н.В. Филиппова // Академический журнал Западной Сибири. - 2013. - №5(48). - С. 38-39.
16. Бедарева, Т.Ю. Изменение цитокинового статуса и уровня антимикробных пептидов при клещевых нейроинфекциях у детей / Т.Ю. Бедарева, Т.В. Попонникова, Т.Н. Вахрамеева // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №7. - С. 22-25.
17. Безруков, М.В. Биологическая оценка выраженности депрессии – новый метод определения концентрации тромбоцитарного серотонина / М.В. Безруков, Ю.Е. Шилов, Н.В. Шестакова, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии. - 2014. - №8. - С. 51-87.
18. Бондаренко, А.Л. Клещевые нейроинфекции: монография / А.Л. Бондаренко, О.Н. Любезнова, Е.Л. Контякова. – Киров: 2013. - 274 с.
19. Бондаренко, А.Л. Система провоспалительных и противовоспалительных интерлейкинов сыворотки крови больных с III стадией иксодового клещевого боррелиоза / А.Л. Бондаренко, В.В. Сапожникова // Вестник службы крови России. - 2015. - №1. - С. 81-84.
20. Бондаренко, В.М. Патогенетические механизмы и принципы терапии заболеваний, связанных с нарушением взаимосвязи кишечно-мозговой оси / В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко // Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. - 2013. - №4. - С. 1-15.
21. Бургасова, О.А. Особенности содержания цитокинов в сыворотке крови больных иксодовым клещевым боррелиозом с различными клиниче-

- скими проявлениями / О.А. Бургасова, А.Н. Усков, Н.Е. Гринченко, Г.Я. Ценева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2010. - №3. - С. 67-71.
- 22.Быстрова, Д.А. Взаимосвязь серотонина и параметров психологического профиля личности у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Д.А. Быстрова, И.А. Гришечкина, Д.И. Трухан // Дневник казанской медицинской школы. -2014. - №1(4). - С. 16-19.
- 23.Вахнина, Н.В. Депрессия после инсульта: причины, диагностика и лечение / Н.В. Вахнина // Эффективная фармакотерапия. - 2013. - №7. - С. 40-48.
- 24.Вахрамеева, Т.Н. Состояние кислород зависимой функциональной активности лейкоцитов периферической крови и регуляторных свойств дефенцинов при различных клинических формах клещевых инфекций / Т.Н. Вахрамеева, Т.В. Попонникова, Г.В. Вавин, Т.Ю. Бедарева // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №7. - С. 25-29.
- 25.Вашадзе, Ш.В. Серотонин и депрессия / Ш.В. Вашадзе // Клиническая лабораторная диагностика. - 2006. - №10. - С. 19-21.
- 26.Вейн, А.М. Депрессия в неврологической практике (клиника, диагностика, лечение) / А.М. Вейн, Т.Г. Вознесенская, В.Л. Голубев, Г.М. Дюкова. - 3-е изд. - М.: МИА, 2007. - 208 с.
- 27.Вейн, А.М. Синдром апноэ во сне и другие расстройства дыхания, связанные со сном: клиника, диагностика, лечение / А.М. Вейн, Т.С. Елигулашвили, М.Г. Полуэктов.- М.: Эйдос Медиа, 2002. - Гл. 8. - С. 127-138.
- 28.Вельков, В.В. С-реактивный белок – структура, функции, методы определения, клиническая значимость / В.В. Вельков // Лабораторная медицина. - 2006. - №8. - С. 1-7.

29. Венгеров, Ю.Я. Клинико-патогенетическое значение уровня D-димера фибрина у больных менингитами / Ю.Я. Венгеров, Е.П. Михалинова, Т.Н. Молотилова, В.Б. Ченцов, Т.Ю. Смирнова, Г.В. Крючкова // Инфекционные болезни. - 2011. - Т.9. - №3. - С.77-80.
30. Вознесенская, Т.Г. Лечение астенических расстройств у пациентов с психовегетативным синдромом (результаты многоцентрового исследования эффективности и переносимости Ладастена®) / Т.Г. Вознесенская, Н.М. Фокина, Н.Н. Яхно // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2010. - №5. - С. 17-26.
31. Волкова, Л.И. Клиника острых и хронических форм клещевого энцефалита на Среднем Урале / Л.И. Волкова, О.П. Ковтун, А.Б. Галунова // Вестник Уральской государственной медицинской академии. - 2010. - №21. - С. 59-69.
32. Воробьева, Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Н.Н. Воробьева. - Пермь: Урал-Пресс, 1998. - 136 с.
33. Галиева, Г.Ю. Изменения нейронспецифической енолазы и белка S100 в крови и ликворе в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей / Г.Ю. Галиева, Т.В. Попонникова, Т.Ю. Бедарева // Бюллетень сибирской медицины. - 2010. - №4. - С. 38-44.
34. Галюков, И.А. Особенности церебральной гемодинамики в остром периоде клещевого энцефалита и Лайм-боррелиоза / И.А. Галюков // Вестник ЧГПУ. - 2009. - №12. - С. 310-318.
35. Галюков, И.А. Показатели электролитного и минерального состава крови при синдроме хронической утомляемости у больных с Лайм-боррелиозом / И.А. Галюков // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. - 2009. - №3. - С. 293-301.

- 36.Галюков, И.А. Применение гирудотерапии в восстановительном этапе при клещевом энцефалите и клещевом боррелиозе / И.А. Галюков, Н.И. Галюкова // Современные проблемы здоровья Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием . - 2014. - С. 27-29.
- 37.Галюков, И.А. Применение метода «альгинатной маски» в восстановительном периоде клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза / И.А. Галюков, Н.И. Галюкова // В сборнике: Современные проблемы здоровья Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием. - 2014. - С. 29-31.
- 38.Галюков, И.А. Применение шадринской минеральной воды в восстановительном этапе при клещевом энцефалите и клещевом боррелиозе / И.А. Галюков, Н.И. Галюкова // в сборнике: Современные проблемы здоровья Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием. - 2014. - С. 19-26.
- 39.Горячева, А.А. Воздействие экзогенного серотонина на системные реакции живого организма / А.А. Горячева, В.Н. Морозов, Е.М. Пальцева, А.А. Хадарцев, А.К. Хетагурова // Вестник новых медицинских технологий. - 2007. - Т.14. - №3. - С. 28-30.
- 40.Гречко, Т.Ю. Основные патогенетические механизмы депрессий / Т.Ю. Гречко, Е.А. Семенова // Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья. - 2010. - №39-1. С. 61-66.
- 41.Громова, О.А. Диагностика смешанной инфекции клещевого энцефалита и клещевого боррелиоза на ранних этапах заболевания / О.А. Громова, Д.А. Этенко, В.А. Семенов, А.В. Субботин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2013. - №4. - С. 9-12.

42. Губанова, Н.Б. Роль серотонинергической нейротрансмиттерной системы в патогенезе и лечении идиопатической генерализованной эпилепсии / Н.Б. Губанова, Ю.В. Каракулова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - №10. - С. 20-22.
43. Гузницева, Н.Г. Возрастные особенности иксодового клещевого боррелиоза в активном природном очаге / Н.Г. Гузницева, И.Г. Закиров // Инфекционные болезни. - 2011. - Т.9. - №3. - С.41-44.
44. Дедов, И.И. Роль нейротрансмиттеров в регуляции энергетического гомеостаза и возможности медикаментозной коррекции его нарушений при ожирении / И.И. Дедов, Е.А. Трошина, Н.В. Мазурина, М. Галиева, О.В. Логвинова // Ожирение и метаболизм. - 2016. - Т.13. - №1. - С. 9-15.
45. Дерманова, И.Б. Диагностика эмоционально-нравственного развития / И.Б. Дерманова. - СПб.: Речь, 2002. - 176 с.
46. Добкина, М.Н. Катамнез результатов лечения больных с острым иксодовым клещевым боррелиозом / М.Н. Добкина, А.В. Лепехин, Н.Г. Жукова, Л.В. Лукашова, Г.Н. Завьялова, Т.А. Киюцина // Бюллетень сибирской медицины. - 2003. - №4. - С. 21-30.
47. Дружинина, Т.А. Клещевой вирусный энцефалит в Ярославской области: особенности эпидемиологии, клиники, профилактики / Т.А. Дружинина, Н.С. Баранова // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - №4. - С. 85-88.
48. Елинов, Н.П. Синдром хронической усталости макроорганизма, или астения, - его признанные реальность; симптоматика, диагноз и лечение (обзор) / Н.П. Елинов // Проблемы медицинской микологии. - 2012. - Т.14. - №2. - С. 10-17.

- 49.Ермакова, Н.В. Перспективы иммунохимического определения нейронспецифической енолазы у больных клещевым энцефалитом / Н.В. Ермакова, Л.И. Ратникова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. - 2013. - №2. - С. 120-124.
- 50.Железникова, Г.Ф. Иммунопатогенез инфекционно-воспалительных заболеваний центральной нервной системы / Г.Ф. Железникова, Н.В. Скрипченко // Журнал инфектологии. - 2011. - Т.3. - №2. - С. 28- 32.
- 51.Жукова, И.А. Нейронспецифическая енолаза как неспецифический маркер нейродегенеративного процесса / И.А. Жукова, В.М. Алифирова, Н.Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. - 2011. - №2 - С. 15-21.
- 52.Зайко, С.Д. Определение биогенных аминов в лабораторной практике / С.Д. Зайко // Клинико-лабораторный консилиум. - 2009. - №4. - С. 54-60.
- 53.Зарудский, А.А. Старческая астения и сердечно-сосудистые болезни как факторы взаимоотношения / А.А. Зарудский, К.И. Прощаев // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - №1. - С. 131.
- 54.Захаров, В.В. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты / В.В. Захаров, Т.Г. Вознесенская. – 2-е изд. – М.: МЕД пресс-информ, 2013. - 320 с.
- 55.Захарычева, Т.А. Дальневосточный клещевой энцефалит и его лечение в современных условиях / Т.А.Захарычева, Т.В. Мжельская // Журнал инфекционной патологии. - 2013. - № 1-4. - С. 25.
- 56.Иванов, В.Г. Взаимоотношения между содержанием циркулирующих иммунных комплексов, концентрацией сывороточных иммуноглобулинов и титров специфических антител у больных клещевым энцефали-

- том / В.Г. Иванов, Г.Г. Иванов, А.К. Барсуков, А.И. Кузнецова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2002. - №3. - С. 93-95.
- 57.Иванов, Д.В. Клеточные технологии - в саногенезе и патогенезе / Д.В. Иванов, О.А. Митюшкина, О.А. Седова, М.С. Троицкий // Клиническая медицина и фармакология. - 2016. - Т.2. - №2. - С. 20-25.
- 58.Идова, Г.В. Психонейроиммунотерапия. Важная роль центральных серотонинергических механизмов / Г.В. Идова, С.М. Давыдова, Е.М. Жукова // Бюллетень со РАМН. - 2006. - №3(121). - С. 141-144.
- 59.Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит: руководство для врачей / А.П. Иерусалимский. - Новосибирск.: Государственная медицинская академия МЗ РФ, 2001. - 360 с.
- 60.Иерусалимский, А.П. Клещевые инфекции с позиции клинициста-невролога / А.П. Иерусалимский // Журнал неврологии и психиатрии. - 2006. - №2. - С. 71-74.
- 61.Иззати-Заде, К.Ф. Морфометрический анализ гранул серотонина тромбоцитов при мигрени / К.Ф. Иззати-Заде, В.А. Четвертных, А.А. Шутов // Журнал неврологии и психиатрии. - 2011. - №10. - С. 58-61.
- 62.Иззати-Заде, К.Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы / К.Ф. Иззати-Заде, А.В. Баша, Н.Д. Демчук // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2004. - №9. - С. 62-70.
- 63.Инструкция к набору Серотонин ИФА (Serotonin ELISA<sup>Fast Track</sup>) для определения серотонина в сыворотке крови, моче, тромбоцитах, номер по каталогу ВА Е-8900. - Germany: Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG., 2010. - 6 с.
- 64.Инструкция к набору Серотонин ультрачувствительный ИФА (Serotonin Research ELISA<sup>TM</sup>) для определения серотонина в различных

- биологических жидкостях, номер по каталогу ВА E-5900. Germany: Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG., 2011. - 6 с.
65. Инструкция к применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей-альфа в биологических жидкостях. - Новосибирск: Вектор-БЕСТ, 2009. - 25 с.
66. Инструкция к применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации человеческого интерлейкина -10 в биологических жидкостях человека и культуральных средах. - Новосибирск: Вектор-БЕСТ, 2009. - 28 с.
67. Инструкция к применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации интерлейкина-6 в биологических жидкостях человека и культуральных средах. - Новосибирск: Вектор-БЕСТ, 2009. - 28 с.
68. Инструкция к применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации С-реактивного белка в сыворотке крови (высококочувствительный) - Новосибирск: Вектор-БЕСТ, 2009. - 24 с.
69. Инструкция к применению набора реагентов для иммуноферментного определения концентрации нейронспецифической енолазы (NSE) в сыворотке крови - Новосибирск: Вектор-БЕСТ, 2009. – 26 с.
70. Ионова, Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине /Т.И. Ионова, А.А. Новик. - М.: «ОЛМА-Пресс Звездный мир», 2002. - 320 с.
71. Исмаилов, Ю.Б. Влияния физической нагрузки различной интенсивности на активность серотонина в крови у волейболисток / Ю.Б. Исмаилов, С.Я. Алиев // Вестник МГОУ. Серия «Естественные науки». - 2014. - №1. - С. 57-62.

- 72.Ишутина, Н.А. Влияние серотонина и цитокинов на жирнокислотный состав периферической крови беременных с герпесвирусной инфекцией / Н.А. Ишутина // Сибирский медицинский журнал. - 2013. - №2. - С. 50-52.
- 73.Кадыков, А.С. Больной после инсульта / А.С. Кадыков, Н.В. Шахпаронова // Медицинский совет. - 2013. - №6. - С. 76-83.
- 74.Калинина, С.М. Опыт применения плазменного серотонина в изучении динамики болевого синдрома у пациентов с люмбалгией / С.М. Калинина, Т.В. Зуевская, В.В. Леонов, И.А. Булатов // Медицинская наука и образование Урала. - 2016. - Т.17. - №1(85). - С. 90-92.
- 75.Караваева, Т.А. Применение препарата Ладастен® в терапии постинфекционных астенических расстройств / Т.А. Караваева, С.В. Полторак, А.Ю. Поляков // Русский медицинский журнал. – 2009. - №17(4). – С. 276-281.
- 76.Каракулова, Ю.В. Изучение гуморального звена серотонинергической системы при хронических болевых синдромах / Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов // Российский журнал боли. - 2011. - №2. - С. 10.
- 77.Каракулова, Ю.В. Нейроиммунологические нарушения у больных в остром периоде ушиба головного мозга / Ю.В. Каракулова, Н.В. Селянина // Неврология и нейрохирургия Восточная Европа. - 2013. - №1(17). - С. 102-109.
- 78.Каракулова, Ю.В. Характеристика болевого статуса и количественного содержания сывороточного и тромбоцитарного серотонина крови у больных с головной болью напряжения / Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов // Международный неврологический журнал. - 2008. - №1(17). - С. 39-42.

- 79.Карпова, Л.Н. Содержание нейроспецифических белков у новорожденных детей с церебральной ишемией в сочетании с анемическим синдромом / Л.Н. Карпова, Т.Е. Таранушенко, А.Б. Салмина, С.И. Устинова, Л.А. Соловьева, Т.Н. Меньшикова, С.М. Лобанова // Детская больница. - 2011. - №4. - С. 26-30.
- 80.Карпова, М.И. Уровень серотонина в сыворотке крови у больных с различными клиническими вариантами головной боли / М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, А.В. Зуева, Е.А. Мезенцева, В.В. Маркова // Клинический медицинский журнал. - 2011. - Т.92. - №3. - С. 341- 344.
- 81.Кашуба, Э.А. Иксодовые клещевые боррелиозы (обучающий модуль) / Э.А. Кашуба, Т.Г. Дроздова, Л.В. Ханипова, О.А. Любимцева, Н.В. Огошкова, М.В. Антонова, А.А. Бельтикова // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2014. - №4(9). - С. 57-81.
- 82.Кидалов, В.Н. Саногенез и саногенные реакции эритрона. Проблемы медицины и общее представление о саногенезе / В.Н. Кидалов, А.А. Хадарцев, Г.Н. Якушина // Вестник новых медицинских технологий. - 2005. - Т.12. - №3-4. - С. 5-9.
- 83.Кириллов, Н.А. Клеточные структуры органов иммунитета при действии стрессового фактора / Н.А. Кириллов, А.И. Волкова // Вестник Томского государственного педагогического университета. -2009. - №11(89). - С. 213-216.
- 84.Кириченко, С.А. Влияние препарата ПК-мерц на нейропатическую боль и гуморальный серотонин в остром периоде опоясывающего герпеса / С.А. Кириченко, Ю.В. Каракулова // Уральский медицинский журнал. - 2014. - №1. - С. 29-31.
- 85.Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики / А.А. Кишкун. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 800 с.

- 86.Ковалев, Д.Д. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого энцефалита на современном этапе / Д.Д.Ковалев, Н.О. Феоктистова // Medicus. - 2016. - №6(12). - С. 46-47.
- 87.Ковальский, Ю.Г. Содержание селена и состояние антиоксидантной системы у больных клещевым энцефалитом на дальнем востоке российской федерации / Ю.Г. Ковальский, О.А. Лебедько, Т.А. Захарычева, О.А. Сенькевич, Т.В. Мжельская, С.П. Сапунцова, Е.Г. Рябцева // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. - 2013. - №22. - С. 18-22.
- 88.Козлов, В.Г. Экономические аспекты лечения клещевого энцефалита / В.Г. Козлов, Л.А. Малышева, Н.Н. Бартфельд, Т.Э. Ильченко, Л.Д. Быстрицкий // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - №4. - С. 56-60.
- 89.Кокосов, А.Н. Разгрузочно-диетическая терапия - реальный метод лечения и оздоровления организма / А.Н. Кокосов // Медицинский альманс. - 2016. - №2. - С. 59-61.
- 90.Колясникова, Н.М. Социально-экономическое бремя клещевого энцефалита в Российской Федерации / Н.М. Колясникова, Н.А. Авксентьев, М.В. Авксентьева, Е.В. Деркач, А.Е. Платонов // Медицинские технологии. Оценка и выбор. - 2013. - №3(13). - С. 56-69.
- 91.Команденко, Н.И. Некоторые дискуссионные вопросы проблемы клещевого энцефалита / Н.И. Команденко, Н.Г. Жукова // Бюллетень сибирской медицины. - 2006. - №1. - С.57- 62.
- 92.Комиссарова, Р.А. Серотонинергические механизмы тревоги и действия транквилизаторов / Р.А. Комиссарова, И.В. Комиссаров // Журнал неврологии и психиатрии. - 1990. - №5. - С. 140- 144.

93. Кондратьев, А.В. Предикторы первичной головной боли / А.В. Кондратьев, Н.А. Шнайдер, А.В. Шульмин, А.И. Ломакин // Проблемы женского здоровья. - 2016. - Т.11. - №1. - С. 32-44.
94. Конькова-Рейдман, А.Б. Клещевые нейроинфекции: клиническая характеристика, иммунопатогенез и новые фармакотерапевтические стратегии / А.Б. Конькова-Рейдман // Терапевтический архив. - 2016. - Т.88. - №11. - С. 55-61.
95. Конькова-Рейдман, А.Б. Особенности патоморфоза клещевого энцефалита на Южном Урале / А.Б. Конькова-Рейдман, В.И. Злобин, Л.В. Тер-Багдасарян // Инфекционные болезни. - 2014. - Т.12. - №3. - С. 24-31.
96. Конькова-Рейдман, А.Б. Современные аспекты эпидемиологии инфекций, передающихся иксодовыми клещами / А.Б. Конькова-Рейдман, Л.В. Тер-Багдасарян // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2014. - Т.19. - №5. - С. 26-31.
97. Копылов, Ф.Ю. Изучение эффективности и безопасности терапии Ладастеном® у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / Ф.Ю. Копылов, Ю.М. Никитина, Е.А. Макух, А.Л. Сыркин // Кардиосоматика. - 2010. - №1. - С. 49-53.
98. Коренберг, Э.И. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг, В.Г. Помелова, Н.С. Осин; под редакцией А.Л. Гинцбурга, В.Н. Злобина. – М.: Наука, 2013. - 463 с.
99. Крамарь, Л.В. Астеновегетативные расстройства при инфекционном мононуклеозе у детей / Л.В. Крамарь, О.А. Корпухина // Волгоградский научно- медицинский журнал. - 2013. - №2. - С. 34-37.
100. Кутманова, А.З. Показатели провоспалительных цитокинов при острой форме клещевого энцефалита / А.З. Кутманова, Б.И. Омуркулова // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. - 2014. - №3. - С. 55-57.

101. Кухарчик, Ю.В. Прогнозирование невынашивания беременности в I триместре / Ю.В. Кухарчик // Здоровоохранение (Минск). - 2013. - №2. - С. 50-52.
102. Лебедев, М.А. Астения - симптом, синдром, болезнь / М.А. Лебедев, С.Ю. Палатов, Г.В. Ковров, Е.П. Щукина, Х.Т. Биняминов // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - №1. - С.30-31.
103. Левчук, Л.А. Серотонинэргическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств / Л.А. Левчук, М.В. Шмиголь, С.А. Иванова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2012. - №2(71). - С. 75-79.
104. Лемешевская, З.П. Уровни серотонина и продуктов обмена биогенных аминов плазмы крови больных бронхиальной астмой / З.П. Лемешевская, В.П. Водоевич, А.В. Наумов, Е.М. Дорошенко // Журнал ГрГМУ. - 2010. - №4. - С. 42-45.
105. Лиопо, Т.В. Значение биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в дифференциальной диагностике менингеального синдрома / Т.В. Лиопо, Е.М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2013. - №2. - С. 84-87.
106. Лобзин, С.В. Некоторые показатели дисфункции нейротрансмиттерных систем при дистонии и эссенциальном треморе / С.В. Лобзин, Л.А. Сайкова, В.И. Головкин, В.В. Беленький // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. - 2014. - Т.6. - №2. - С. 38-42.
107. Лобзин, Ю.В. Медицинская реабилитация: перспективы системного развития и практической реализации / Ю.В. Лобзин // Медицинский академический журнал. - 2013. - Т.13. - №1. - С. 39-51.

108. Лобзина, Ю.В. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: методические рекомендации / под ред. академика РАМН Ю.В. Лобзина. - СПб, 2010. - 50 с.
109. Лубова, В.А. Иксодовые клещевые боррелиозы (вопросы истории) / В.А. Лубова, Г.Н. Леонова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2016. - №2(65). - С. 43-49.
110. Лычкова, А.Э. Влияние серотонина на структурно-функциональное состояние почек (обзор литературы и собственные данные) / А.Э. Лычкова, Ю.А. Хощенко, П.Г. Осипов, В.В. Фентисов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2016. - Т.34. - №12(233). - С. 22-26.
111. Лычкова, А.Э. Серотонин и панкреатит / А.Э. Лычкова, А.М. Пузиков // Доктор.Ру. - 2015. - №2-2(103). - С. 3-3а.
112. Лычкова, А.Э. Физиологическое влияние серотонина на нижние мочевыводящие пути (обзор литературы) / А.Э. Лычкова, Ю.А. Хощенко, П.Г. Осипов, В.В. Фентисов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2016. - Т.33. - №5(226). - С. 10-14.
113. Любезнова, О.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в эндемичном регионе европейской части России / О.Н. Любезнова, А.Л. Бондаренко // Журнал инфектологии. -2016. - Т.8. - №2. - С. 32-39.
114. Любезнова, О.Н. Клинико-эпидемиологические особенности очаговых форм клещевого энцефалита / О.Н.Любезнова, А.Л. Бондаренко, Е.Л. Контякова, Е.Г. Тихомолова, Н.М. Попонин // Медицинский альманах. - 2015. - №5(40). - С. 156-158.

115. Магамаева, С.В. Психонейроиммунология как область психосоматики / С.В. Магамаева, С.Г. Морозов, И.Е. Грибова // Нейроиммунология. - 2006. - Т.4. - №3-4. - С. 4-9.
116. Макурина, Г.И. Клиническое значение нарушения обмена серотонина у пациентов с псориатической болезнью / Г.И. Макурина // Дерматология та венерология. - 2016. - №1(71). - С. 34-42.
117. Мамаев, А.Н. Основы медицинской статистики / А.Н. Мамаев. - М.: Практическая медицина, 2011. - 128 с.
118. Маркелова, Е.В. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях / Е.В. Маркелова, А.В. Костюшко, В.Е. Красников // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2008. - №3. - С. 24-29.
119. Мерзенюк, З.А. Состояние гематоэнцефалического барьера у больных клещевым энцефалитом / З.А. Мерзенюк, В.А. Куксинский, О.Ф. Лыков, Т.В. Коньшева // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2011. - №6. - С. 44- 45.
120. Метелица, Т.В. Серотонин и его физиологическая и патофизиологическая роль. Кетансерин / Т.В. Метелица // Кардиология. - 1989. - №9. - С. 120-124.
121. Миноранская, Н.С. Клинико-диагностические аспекты нейроборрелиоза / Н.С. Миноранская // Сибирское медицинское обозрение. - 2014. - №1(85). - С. 62-66.
122. Миноранская, Н.С. Значение воспалительных маркеров для дифференциальной диагностики различных форм острых иксодовых клещевых боррелиозов / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская // Современные проблемы науки и образования. - 2014. - №1. - С. 156.

123. Миноранская, Н.С. Значение иммунного статуса для прогноза хронизации боррелиозной инфекции / Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, П.В. Сарап // Журнал инфектологии. - 2014. - Т.6. - №1. - С. 35- 40.
124. Миноранская, Н.С. Клиническое течение и адаптационные реакции при остром течении иксодовых клещевых боррелиозов в красноярском крае / Н.С. Миноранская //Инфекционные болезни. - 2014. - Т.12. - №1. - С. 39-44.
125. Миноранская, Н.С.Хроническое течение иксодовых клещевых боррелиозов в красноярском крае / Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, Е.И. Миноранская //Журнал инфектологии. - 2014. - Т.6. - №2. - С. 36-42.
126. Мирзоян, Р.С. Тропоксин и цереброваскулярные эффекты серотонина / Р.С. Мирзоян, А.В. Топчян, Т.С. Ганьшина, Л.М. Косточка // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2000. - Т.63. - №3. - С. 21-23.
127. Мошкова, Д.Ю. Клинико-иммунологические особенности воспалительного процесса при клещевом боррелиозе / Д.Ю. Мошкова, М.Г. Авдеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2016. - Т.21. - №2. - С. 86-92.
128. Надеждина, М.В. Клинико-патогенетические особенности хронического клещевого энцефалита / М.В. Надеждина // Журнал неврологии и психиатрии. - 2011. - №4. - С. 10-15.
129. Наумова, Э.М. Саногенез и фрактально-модульное строение геммоиммунной системы (обзор литературы) / Э.М. Наумова, О.Н. Борисова, Е.А. Беляева, Д.В. Иванов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2016. - Т.10. - №2. - С. 262-273.
130. Незнамов, Г.Г. Новый препарат со стимулирующими и анксиолитическими свойствами ладастен при лечении неврастении (результаты

- сравнительного клинического исследования с плацебо) / Г.Г. Незнамов, С.А. Сюняков, Е.С. Телешева, Д.В. Чумаков, М.А. Реутова, Т.С. Сюняков, Л.Э. Маметова, О.А. Дорофеева, С.А. Гришин // Журнал неврологии и психиатрии. - 2009. - №5. - С. 20-26.
131. Новик, А.А. Исследование качества жизни в клинической медицине / А.А. Новик, Т.И. Ионова // Вестн. НМХЦ. - 2006. - №1. - С. 91–99.
132. Новоселецкая, А.И. Характеристика серотонинергической системы у больных экземой / А.И. Новоселецкая // Клиническая дерматология и венерология. - 2009. - №4. - С. 10-14.
133. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Пермском крае в 2015 году: Государственный доклад.— П.: Управление Роспотребнадзора по Пермскому краю, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», 2016. — 269 с.
134. Оборин, М.С. Теоретические аспекты анализа научных работ по изучению клещевых инфекций / М.С. Оборин, О.А. Артамонова // Антропогенная трансформация природной среды. - 2015. - №1. - С. 51-57.
135. Олескин, А.В. Биополитический подход к реабилитологии: потенциальная роль микробной нейрохимии: обзор / А.В. Олескин, Б.А. Шендеров // Вестник восстановительной медицины. - 2013. - №1. - С. 60-67.
136. Пальцев, А.И. Вопросы саногенеза в клинике внутренних болезней / А.И. Пальцев // Сибирский научный медицинский журнал. -2016. - Т.36. - №5. - С. 113-117.
137. Пасична, И.А. Частота выявления синдрома раздраженной кишки после антибиотикотерапии Лайм-боррелиоза / И.А. Пасична // Клиническая инфектология и паразитология. - 2014. - №4. - С. 14-18.

138. Петрова, Е.А. Патогенетические аспекты развития депрессивных и тревожных расстройств у больных с церебральным инсультом / Е.А. Петрова, О.С. Брусов, И.В. Кичук // Нервные болезни. - 2014. - №1. - С. 26-31.
139. Печенкина, Н.В. Значение иммунологических особенностей для прогнозирования течения клещевого энцефалита и обоснования патогенетической терапии / Н.В. Печенкина, Л.В. Тер-Багдасарян // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. - 2014. - №2. - С. 128-131.
140. Позднякова, Н.Н. Метаболический синдром как предиктор старческой астении (на примере сахарного диабета 2-го типа) / Н.Н. Позднякова, К.И. Прощаев, А.Н. Ильницкий, Т.В. Павлова // Healtheducationmillennium. - 2014. - №3. - С. 36-37.
141. Полунина, А.Г. Антисоциальное поведение: нейропсихологические корреляты и роль нейробиологических факторов / А.Г. Полунина, Е.А. Брюн // Социальная и клиническая психиатрия. - 2013. - Т.23. - №4. - С. 88-90.
142. Попович, Ю.А. Роль триптофана и его метаболитов в патогенезе атопического дерматита у больных различных возрастных групп / Ю.А. Попович, В.П. Федотов // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. - 2015. - Т.1-2. - С. 16-19.
143. Поскотинова, Л.В. Роль серотонина в изменении нейровегетативных показателей при биоуправлении параметрами variability сердечного ритма у лиц с различным уровнем артериального давления / Л.В. Поскотинова, Л.В. Хасанова, М.Н. Диева, Е.В. Кривоногова, Д.Б. Демин, О.А. Ставинская, С.Н. Якушкина // Фундаментальные исследования. - 2012. - №2. - С. 827- 830.

144. Путилина, М.В. Особенности терапии астенических расстройств / М.В. Путилина // Приложение к журналу CONSILIUM MEDICUM. - 2010. - №1. - С. 30-35.
145. Ратникова, Л.И. Современные представления о патогенезе клещевого энцефалита / Л.И. Ратникова, Л.В. Тер-Багдасарян, И.Л. Миرونнов // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2002. - №5. - С. 41-46.
146. Реброва, О.Ю. Описание статистического анализа данных в оригинальных статьях. Типичные ошибки / О.Ю. Реброва // Журн. неврол. и психиат. - 2010. - №11. – С. 71-74.
147. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва. - М.: Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
148. Решетова, Г.Г. Физические факторы на этапе восстановительного лечения больных Лайм-боррелиозом / Г.Г. Решетова, Е.В. Тицкая, Т.Н. Зарипова, Т.Б. Перова, Н.М. Шевцова, С.С. Шахова, О.В. Достовалова, О.В. Шевцова // Бюллетень сибирской медицины. – 2003. - №3. - С. 86-93.
149. Рогожина, И.Е. Роль серотониновой системы в проявлении предменструального синдрома / И.Е. Рогожина, В.Б. Игнатова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2016. - Т.12. - №2. - С. 136-138.
150. Родионова, О.Н. Особенности нарушения нейрогуморальной регуляции цитокинового и тиреоидного статуса у больных с функциональными расстройствами желудочно-кишечного тракта / О.Н. Родионова, Н.Б. Трубин, Э.Ю. Реутова, Р.В. Видикер, А.Е. Бабаева // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2011. - №1. - С. 51-57.

151. Самотруева, М.А. Пути реализации нейро-иммунных-эндокринных взаимодействий / М.А. Самотруева, Д.Л. Теплый, И. Н. Тюренков // Естественные науки. - 2009. - №4(29). - С. 112-130.
152. Сарычева, Т.Н. Применение ладастена для коррекции немоторных проявлений болезни Паркинсона / Т.Н. Сарычева, В.А. Рыбак, О.В. Курушина // Журнал неврологии и психиатрии. - 2011. - №1. - С. 85-87.
153. Свешников, Д.С. Серотонинергические механизмы регуляции просвета сосудов большого круга кровообращения / Д.С. Свешников, А.В. Кучук, В.М. Смирнов, Г.В. Черепанова // Казанский медицинский журнал. - 2016. - Т.97. - №1. - С. 89-94.
154. Селянина, Н.В. Взаимодействие серотонина и цитокинов в патогенезе ушиба головного мозга / Н.В.Селянина, Ю.В. Каракулова // Фундаментальные исследования. - 2013. - №7-3. - С. 638-641.
155. Селянина, Н.В. Значение гуморального серотонина в патогенезе травматического повреждения головного мозга / Н.В.Селянина, О.А. Ерошина // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2012. - Т.2. - №9. - С. 634-636.
156. Селянина, Н.В. Значение иммуноферментного определения содержания серотонина крови и ликвора в дифференциальной диагностике черепно-мозговой травмы / Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова, О.Ю. Ненашева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2013. - №5. - С. 11-13.
157. Селянина, Н.В. Клиническое и прогностическое значение гуморального серотонина при черепно-мозговой травме легкой степени тяжести / Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова // Клиническая неврология. - 2014. - №3. - С. 7-11.

158. Селянина, Н.В. Роль гуморального звена серотониновой системы в патогенезе и диагностике черепно-мозговой травмы легкой и средней степени тяжести / Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - №2. - С. 524.
159. Селянина, Н.В. Роль нейромедиаторов и цитокинов в патогенезе острой черепно-мозговой травмы / Н.В. Селянина, Ю.В. Каракулова, О.А. Ерошина // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2013. - Т.77. - №6. - С. 22-27.
160. 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.
161. Семенов, А.В. Комплексный подход к прогнозированию клещевых нейроинфекций / А.В. Семенов, А.В. Субботин, И.Ю. Торшин, О.А. Громова, Е.В. Федорова, Н.Н. Башев // Бюллетень сибирской медицины. - 2008. - №5. - С.164-168.
162. Семенов, В.А. Прогнозирование неблагоприятного течения клещевых нейроинфекций / В.А. Семенов // Медицина в Кузбассе. - 2014. - №4. - С. 28-31.
163. Сепиашвили, Р.И. Серотонин и его иммунофизиологические эффекты / Р.И. Сепиашвили, И.П. Балмасова, Л.Н. Стаурина // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. - 2013. - Т.99. - №1. - С. 17-32.
164. Сергевнин, В.И. Современные эпидемиологические особенности антропоургических очагов природно-очаговых инфекций (на примере Пермского края) / В.И. Сергевнин, Е.В. Сармометов, Л.Г. Кудрявцева,

- Л.С. Удавихина, Э.С. Горовиц // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2009. - №4(47). - С. 9-11.
165. Симакова, А.И. Цитокиновый профиль у больных с иксодовым клещевым боррелиозом / А.И. Симакова, М.В. Мандракова, Е.В. Маркелова, В.А. Иванис // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т.3.- №4. - С. 21-24.
166. Симоненков, А.П. Современная теория старения с учетом новых данных о роли серотонина в организме человека и животных / А.П. Симоненков // Профилактическая медицина. - 2010. - №4. - С.48-53.
167. Сирина, Л.К. Состояние обмена серотонина в ЦНС при гнойных менингитах и менингоэнцефалитах / Л.К. Сирина, В.К. Смирнова, А.П. Куцемилова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 1984. - №4. - С. 209-211.
168. Скворцова, В.И. Патогенетические особенности развития постинсультных аффективных расстройств / Е.А. Петрова, О.С. Брусов, М.А. Савина, Н.В. Шаклунова, Т.П. Ключник, Н.А. Георгиевская, М.И. Фактор // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2010. - Т.110. - №7. - С. 35-40.
169. Скворцова, В.И. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: соотношение с депрессией, факторы риска, влияние на восстановление утраченных функций, патогенез, лечение / В.И. Скворцова, В.А. Концевой, М.А. Савина, Е.И. Петрова, И.А. Серпуховитина, Т.В. Шанина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2010. - №10. - С. 4-7.
170. Скрипченко, Н.В. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н.В. Скрипченко, А.А. Балинова // Журнал инфектологии. - 2012. - Т.4. - №2. - С. 5-14.

171. Скрипченко, Н.В. Тактика реабилитации и диспансеризации больных, перенесших острые нейроинфекции: пособие для врачей / под ред. Н.В. Скрипченко. - СПб, 2005. - 40 с.
172. Смулевич, А.Б. Новый подход к терапии неврастении и соматогенной астении (результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности Ладастена®) / А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д.А. Бескова // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2009. - №1. С. 18-26.
173. Соболевская, О.Л. Динамика показателей цитокинового статуса больных хроническим сочетанным гепатитом В+С при проведении противовирусной терапии / О.Л. Соболевская // Журнал инфектологии. - 2011. - Т.3. - №2. - С. 68-73.
174. Соловьева, А.С. Нейро-гуморально-гормональная регуляция иммунного ответа у беременных с герпесвирусной инфекцией / А.С. Соловьева // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2012. - №45. - С. 69-73.
175. Сперанская, Е.М. Накопление биогенных аминов в тканях пародонта: особенности диагностики при воспалительно-деструктивных поражениях / Е.М. Сперанская, Л.И. Никитина, Н.Н. Голубцова, Л.Р. Мухамеджанова, Р.Г. Кузнецова // Практическая медицина. - 2014.- №4-1(80). - С. 122-124.
176. Ставинская, О.А. Серотониновая депривация как фактор регуляции иммунологической реакции / О.А. Ставинская // Экология человека. - 2008. - №1. - С. 22-25.
177. Ставинская, О.А. Содержание серотонина в крови у жителей Ненецкого автономного округа и Архангельской области в сравнении с

- показателями иммунологической реактивности / О.А. Ставинская // Экология человека. - 2010. - №10. - С. 53-56.
178. Субботин, А.В. Клиническая характеристика синдрома эндогенной интоксикации при клещевом энцефалите / А.В. Субботин, Н.В. Чебаненко, С.Ф. Зинчук // Журнал неврологии и психиатрии. - 2011. - №4. - С. 16-18.
179. Субботин, А.В. Проблемы современных смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами / А.В. Субботин, В.А. Семенов, Д.А. Этенко // Архив внутренней медицины. - 2012. - №2(4). - С. 35-39.
180. Суркина, И.Д. Некоторые аспекты аминокислотного обмена при нервных и психических заболеваниях (метаболизм триптофана) / И.Д. Суркина, К.Г. Гуревич // Журнал неврологии и психиатрии. - 2001. - №8. - С. 65-69.
181. Сысоев, К.А. Профиль цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с хроническим гепатитом С / К.А. Сысоев, А.Б. Чухловин, Д.М. Шахманов, К.В. Жданов, А.А. Тотолян // Инфекция и иммунитет. - 2013. - Т.3. - №1. - С. 49-58.
182. Тер-Багдасарян, Л.В. К вопросу об особенностях висцеральной фазы иммунопатогенеза клещевого энцефалита / Л.В. Тер-Багдасарян // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. - 2014. - №1. - С. 126-131.
183. Тер-Багдасарян, Л.В. Некоторые показатели клеточного иммунитета при клещевом энцефалите / Л.В. Тер-Багдасарян, Н.В. Печенкина, Л.И. Ратникова // Известия высших учебных заведений. Уральский регион. - 2014. - №4. - С. 133-137.

184. Тетерин, В.Ю. Клинико-лабораторная диагностика инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в Пермском крае / В.Ю. Тетерин, Э.И. Коренберг, В.В. Нефедова, Н.Н. Воробьева, В.И. Фризен, В.Г. Помелова, Т.И. Кузнецова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2013. - №4. - С. 11-15.
185. Тетерин, В.Ю. Серонегативный вариант эритемной формы иксодовых клещевых боррелиозов / В.Ю. Тетерин, Э.И. Коренберг, В.В. Нефедова, Н.Н. Воробьева, В.И. Фризен // Здоровье населения и среда обитания. - 2012. - №1. - С. 6-8.
186. Тиганов, А.С. Новые в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии / А.С. Тиганов, Г.И. Копейко, О.С. Брусов, Т.П. Ключник // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - №11. - С. 65-72.
187. Тимофеев, А.В. Изучение связи тяжести течения заболевания с концентрацией интерлейкина-2 и интерлейкина-6 в сыворотках крови больных клещевым энцефалитом / А.В. Тимофеев, Я. Ю. Кондратьева, В.Г. Орловский, Г.П. Куржуков, В.Б. Локтев, Г.Г. Карганова // Аналитический архив. - 2002. - №11. - С. 22- 23.
188. Толстых, М.П. Теоретическое обоснование применение серотонина в клинической практике / М.П. Толстых, С.В. Будневский, А. И. Гаджиев, В.Г. Ширинский, А.А. Авагян, Э.А. Галлямов, Ю.В. Климов, Ф.Е. Шин, Е.В. Прусов, А.П. Симоненков, Е.О. Медышева // Альманах клинической медицины. - 2006. - №11. - С. 133-138.
189. Трофимов, Н.В. Динамика уровня серотонина сыворотки крови больных кровотокающей язвой желудка и двенадцатиперстной кишки / Н.В. Трофимов // Медицина в Кузбассе. - 2015. - №1. - С. 40-44.

190. Удинцева, И.Н. Клещевой вирусный энцефалит в томской области в эпидемические сезоны 2007-2008гг. / И.Н. Удинцева, А.М. Попонина, Н.Г. Жукова, С.А. Першина, Л.В. Лукашова, Л.А. Малышева, А.В. Шихин, Т.Н. Полторацкая, С.В. Истраткина, Т.М. Панкина, Н.В. Редькина // Сибирский медицинский журнал. - 2009. - №2. - С. 80-86.
191. Удинцева, И.Н. Когнитивные и тревожно-депрессивные расстройства у больных с отдаленными последствиями клещевого энцефалита / И.Н. Удинцева, Н.Г. Жуков, Л.В. Лукашова, А.М. Попонина, Л.А. Малышева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2010. - №2(59). - С. 78-81.
192. Удинцева, И.Н. Мексидол в комплексной терапии пациентов в остром периоде клещевого энцефалита / И.Н. Удинцева, Н.Н. Барфельт, Н.Г. Жукова, А.М. Попонина // Журнал неврологии и психиатрии. - 2012. - №8. - С. 34-38.
193. Усков, А.Н. Современные представления о диагностике клещевых инфекций / А.Н. Усков, К.Д. Байгеленов, О.А. Бургасова, Н.Е. Гринченко // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - №7. - С. 148-152.
194. Утенкова, Е.О. Исходы иксодовых клещевых боррелиозов / Е.О. Утенкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2013. - №1. - С. 31-35.
195. Утенкова, Е.О. Течение клещевого энцефалита у лиц пожилого возраста / Е.О. Утенкова // Неврологический журнал. - 2014. - Т.19. - №3. - С. 32-35.
196. Федорченко, Ю.Л. Динамика общего, свободного и тромбоцитарного серотонина в плазме крови больных геморрагической лихорадкой

- с почечным синдромом / Ю.Л. Федорченко, И.М. Давидович // Клиническая медицина. - 1990. - №6. - С. 62-64.
197. Фудин, Н.А. Саногенез с клеточных позиций / Н.А. Фудин, В.Н. Кидалов, Э.М. Наумова, Б.Г. Валентинов // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. - 2015. - Т.9. - №4. - С. 24.
198. Ханин, Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера / Ю.Л. Ханин. - Л.: ЛНИИТЕК, 1976. - 74 с.
199. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта/ Принята 18-й сессией Генеральной Ассамблеи Всемирной медицинской ассоциации. Хельсинки, июнь, 1964 г. [Электронный ресурс] /АОКИ. - режим доступа: [actorrussia.org/12\(26\)2014/1.html](http://actorrussia.org/12(26)2014/1.html) (дата обращения: 29.04.17).
200. Хохлова, З.А. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Кемеровской области и Новокузнецке / З.А. Хохлова, Р.А. Гилёва, Т.В. Середа, З.А. Клинова, Н.С. Колобова, А.И. Осокина // Журнал инфектологии. - 2015. - Т.7. - №3. - С. 72-78.
201. Черникова, А.А. Клинико-патогенетическая картина клещевых инфекций у детей / А.А. Черникова, А.В. Гордеец, В.А. Шаркова, В.И. Спицин // Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии. - 2012. - №20. - С. 38-41.
202. Черницына, Л.О. Клещевой энцефалит: гуморальный ответ при различных формах и вариантах течения нейроинфекции / Л.О. Черницына // Бюллетень СО РАМН. - 2008. - №6. - С. 52-60.
203. Чернышова, И.В. Состояние серотонинтранспортной системы у больных генитальным эндометриозом / И.В. Чернышова, Е.А. Санда-

- кова, А.А. Шутов //Уральский медицинский журнал. - 2013. -№4(109). - С. 70-75.
204. Чичасова, Н.В. Терапия синдрома фибромиалгии на современном этапе / Н.В. Чичасова, Е.В. Иголкина // Современная ревматология. - 2014. - №2. - С. 65-71.
205. Шавловская, О.А. Терапия астенических расстройств / О.А. Шавловская // Медицинский совет. - 2013. - №12. - С. 66-71.
206. Шакирова, И.Н. Астения - междисциплинарная проблема / И.Н. Шакирова, Г.М. Дюкова // Трудный пациент. - 2012. - Т.10. - №5. - С.14-16.
207. Шестакова, И.В. Клещевой вирусный энцефалит у взрослых. Клинические рекомендации. Москва, ННОИ, 2015. - 85 с.
208. Шилов, Ю.Е. Кинуренины в патогенезе эндогенных психических заболеваний / Ю.Е. Шилов, М.В. Безруков // Вестник РАМН. - 2013. - №1. - С. 35-41.
209. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников / под общ. ред. А.Н.Беловой, О.Н. Щепетовой. - М.: Антидор, 2002. - 440 с.
210. Шур, В.Ю. Адаптивное значение серотонинергической модуляции клеточных метаболических процессов / В.Ю. Шур, Н.Н. Тризно // Астраханский медицинский журнал. - 2013. - Т.8. - №3. - С. 97-103.
211. Шур, В.Ю. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения / В.Ю. Шур, М.А. Самотруева, М.В. Мажитова, Н.Н. Тризно, Р.М. Файзиев, Л.В. Петренко, Ю.В. Шур // Фундаментальные исследования. - 2014. - №7. - С. 621-629.
212. Шутов, А.А. Место серотонинергической системы в патогенезе хронических болевых синдромов / А.А. Шутов, Ю.В. Каракулова, Е.А.

- Батуева, Л.И. Борисова, С.А. Кириченко, Н.В. Новикова, Т.В. Завалина, М.С. Казакова, Е.А. Третьякова // Пермский медицинский журнал. - 2011. - Т.28. - №6. - С. 5-10.
213. Шучникова, Л.Д. Социальные факторы, определяющие заболеваемость клещевым энцефалитом в республике Алтай / Л.Д. Шучникова, В.И. Злобин // Сибирский медицинский журнал. - 2014. - №1. - С. 78-80.
214. Щукин, И.А. Астения у пациентов с хроническими неврологическими заболеваниями / И.А. Щукин, А.В. Лебедева, В.И. Чубыкин, С.М. Сороколетов, М.А. Солдатов // Клиницист. - 2013. - №2. - С. 64-71.
215. Щуковская, Т. Н. Влияние биогенного амина серотонина на рост и профиль белков чумного микроба в условиях культивирования на плотных питательных средах / Т.Н. Щуковская, С.Н. Ключева, А.Л. Кравцов, О.А. Волох, Ю.А. Алешина, В.В. Кутырев // Проблемы особо опасных инфекций. - 2008. - № 96. - С. 35-39.
216. Этенко, Д.А. Комплексная терапия очаговой формы смешанной клещевой энцефалит-боррелиозной инфекции / Д.А. Этенко, О.А. Громова, А.В. Субботин, В.А. Семенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2016. - Т.8. - №3. - С. 26-30.
217. Adell, A. Origin and functional role of the extra cellular serotonin in the midbrain raphe nuclei /A. Adell, P.Celada, M.T. Abellanet // Brain. Res. Rev. – 2002. – Vol.39. – P. 154-180.
218. Anzai, T.C-reactive protein as a predictor of infact expansion and cardiac rupture after a first Q-wave acute myocardial infarction / T. Anzai// Circulation. – 1997. – Vol. 96. – P. 778-784.

219. Aslan Başbulut, E. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* and tick-borne encephalitis virus in a rural area of Samsun, Turkey / E. Aslan Başbulut, A. Gözalan, C. Sönmez, N. Cöplü, B. Körhasan, B. Esen, L. Akın, M. Ertek // *Mikrobiyol. Bul.* – 2012. – Vol. 46(2). – P. 247-256.
220. Aucott, J.N. Posttreatment Lyme disease syndrome/ J.N. Aucott // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2015. – Vol. 29 (2). – P. 309-323.
221. Aucott, J.N. Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: is there something here? / J.N. Aucott, A.W. Rebman, L.A. Crowder, K.B. Kortte // *Quality of Life Research.* – 2013. – Vol. 22 (1). – P. 75–84.
222. Ayaz, E. *Toxoplasma gondii* and Epilepsy / E. Ayaz, Ş.A. Türkoğlu, H. Orallar // *Turkiye Parazitol. Derg. – Omics* 2016. – Vol. 40(2). – P. 90-106.
223. Badawi, A. The Potential of Technologies in Lyme Disease Biomarker Discovery and Early Detection / A. Badawi // *Infect. Dis. There.* – 2017. – Vol. 6(1). – P. 85-102.
224. Bechtel, K.T. Standardized Symptom Measurement of Individuals with Early Lyme Disease Over Time / K.T. Bechtold, A.W. Rebman, L.A. Crowder, D. Johnson-Greene, J.N. Aucott // *Arch. Clin. Neuropsychol.* – 2017. – Vol. 32(2). – P. 129-141.
225. Bialowas, S. Rotavirus and Serotonin Cross-Talk in Diarrhoea [Электронный ресурс] / S. Bialowas, M. Hagbom, J. Nordgren, T. Karlsson, S. Sharma, K.E. Magnusson, L. Svensson // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(7). – Режим доступа:  
URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4961431/> (дата обращения: 29.04.2017)

226. Bingsohn, L. Prevalences of tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* populations of the Rhine-Main region, Germany / L. Bingsohn, A. Beckert, R. Zehner, U. Kuch, R. Oehme, P. Kraiczky, J. Amendt // *Ticks Tick-Borne Dis.* – 2013. – Vol. 4(3). – P. 207-213.
227. Błaut-Jurkowska, J. Post-Lyme disease syndrome / J. Błaut-Jurkowska, M. Jurkowski // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2016. – Vol. 40 (236). – P. 129-133.
228. Bosak Versic, A. Does elevated urinary 5-hydroxyindole acetic acid level predict acute appendicitis in children? / A. BosakVersic, N. Glavan, N. Bukvic, Z. Tomasic, H. Nikolic // *Emerg. Med. J.* – 2016. – Vol. 33(12). –P. 848-852.
229. Boulanger, N. Protection against tick bites /N. Boulanger, D. Lipsker // *Ann Dermatol Venereol.* – 2015. –Vol. 142(4). – P. 245-251.
230. Bransfield, R.C. The association between tick-borne infections, Lyme borreliosis and autism spectrum disorders / R.C. Bransfield, J.S. Wulfman, W.T. Harvey, A.I. Usman // *Med. Hypotheses.* – 2008. – Vol. 70(5). – P. 967-974.
231. Briciu, V. T. A Lyme borreliosis diagnosis probability score - no relation with antibiotic treatment response / V.T. Briciu, M. Flonta, D. Leucuța, D. Cârstina, D. F. Țățulescu, M. Lupșe // *Infect Dis (Lond).* – 2017. – Vol. 49 (5). – P. 1-7.
232. Butzlaff, M. The role of serotonin receptors in alzheimer's disease / M. Butzlaff, E. Ponimaskin // *Opera Medica et Physiologica.* – 2016. – №1 (2). – P. 91-100.
233. Capelli, G. Occurrence and identification of risk areas of *Ixodes ricinus*-borne pathogens: a cost-effectiveness analysis in north-eastern Italy / G.

- Capelli, S. Ravagnan, F. Montarsi, S. Ciocchetta, S. Cazzin, E. Porcellato, A. M. Babiker, R. Cassini, A. Salviato, G. Cattoli, D. Otranto //Parasit. Vectors. –2012. –Vol. 5. – P. 61.
234. Cerar, T. Diagnostic value of cytokines and chemokines in lyme neuroborreliosis / T. Cerar, K. Ogrinc, S. Lotric-Furlan, J. Kobal, S. Levicnik-Stezinar, F. Strle, E. Ruzić-Sabljić //Clin. Vaccine Immunol. – 2013. – Vol. 20(10). – P. 1578-1584.
235. Chigunadze, A.L. Experimental justification of new way of pharmacological correction for contact frostbite using dslet opioid peptide and serotonin adipinate to enhance surgycal treatment /A. L. Chigunadze, E. B. Artyushkova, V. N. Mishustin, G. N. Goryainova, E. V. Artyushkova //Research Result: Pharmacology and Clinical. Pharmacology. – 2016. – Vol. 2. – №2 (3). – P. 3-19.
236. Couch, Y. A Model of Post-Infection Fatigue Is Associated with Increased TNF and 5-HT2A Receptor Expression in Mice [Электронный ресурс] / Y. Couch, Q. Xie, L. Lundberg, T. Sharp, D. C. Anthony //PLoS One. – 2015. – Vol. 10(7). – Режим доступа: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26147001> (дата обращения: 29.04.17).
237. Dardis, Ch. Fatal serotonin syndrome precipitated by oxcarbazepine in a patient using an selective serotonin reuptake inhibitor /Ch. Dardis, E. Omoregie, V. Ly // Neurologist. – 2012. – Vol. 18. – №4. – P. 204-205.
238. Deardorff, O. G. Serotonin Syndrome: Prophylactic Treatment WithCuproheptadine [Электронный ресурс] / O. G. Deardorff, T. Khan, G. Kulkarni, R. Doisy, C. Loehr // Prim. Care Companion CNS Disord. –2016. – Vol. 18(4). – Режим доступа: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27828700> (дата обращения: 29.04.17).

239. Dersch, R. Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis / R. Dersch, A. A. Sarnes, M. Maul, T. Hottenrott, A. Baumgartner, S. Rauer, O. Stich // *J. Neurol.* – 2015. – Vol. 262(11). – P. 2572-2577.
240. Devereux, D. Hypothesis: the regulation of the partial pressure of oxygen by the serotonergic nervous system in hypoxia / D. Devereux, J. Ikomi-Kumm // *Med. Hypotheses.* – 2013. – Vol. 80(3). – P. 292-296.
241. Dietmann, A. Cerebral glucose hypometabolism in Tick-Borne Encephalitis, a pilot study in 10 Patients / A. Dietmann, D. Putzer, R. Beer, R. Helbok, B. Pfausler, A.J. Nordin, I. Virgolini, A. E. Grams, E. Schmutzhard // *Int. J. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 51. – P. 73-77.
242. Feng, J. Activity of Sulfa Drugs and Their Combinations against Stationary Phase *B. burgdorferi* In Vitro [Электронный ресурс] / J. Feng, S. Zhang, W. Shi, Y. Zhang // *Antibiotics (Basel)*. – 2017. – Vol. 6(1). – Режим доступа: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28327498> (дата обращения: 29.04.17).
243. Franke, L. A Preliminary Study on the Relationship between Platelet Serotonin Transporter Functionality, Depression, and Fatigue in Patients with Untreated Chronic Hepatitis C / L. Franke, E. Therstappen, B. Schlosser, M. Biermer, T. Berg, M. Schäfer, P. Arck, R. Uebelhack, A. Friebe // *Depress. Res. Treat.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 821- 881.
244. Frykberg, R. G. Linezolid-Associated Serotonin Syndrome. A Report of Two Cases / R. G. Frykberg, S. Gordon, E. Tierney, J. Banks // *Journal of the American Podiatric Medical Association.* – 2015. – Vol. 105(3). – P. 244-248.

245. Gabay, C. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation / C. Gabay, I. Kushner // *N. England Journal of Medicine*. – 1999. – Vol.340. – P. 448 - 454.
246. Garakani, A. New-onset panic, depression with suicidal thoughts, and somatic symptoms in a patient with a history of lyme disease [Электронный ресурс] / A. Garakani, A. G. Mitton // *Case Rep. Psychiatry*. – 2015. – Режим доступа: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25922779>. (дата обращения: 29.04.17).
247. Georgiadis, D. Predictive value of S-100 and neuron specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery / D. Georgiadis, A. Berger, E. Kowatschev, C. Lautenschläger, A. Börner, A. Lindner, W. Schulte-Mattler, H. R. Zerkowski, S. Zierz, T. Deufel // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* –2000. – V. 119. – P. 138-147.
248. Gerber, L. Effects of Viral Eradication With Ledipasvir and Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, on Measures of Fatigue in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection / L. Gerber, M. Estep, M. Stepanova, C. Escheik, A. Weinstein, Z. M. Younossi // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2016. – Vol. 14(1). –P. 156-164.
249. Goeden, N. Maternal Inflammation Disrupts Fetal Neurodevelopment via Increased Placental Output of Serotonin to the Fetal Brain / N. Goeden, J. Velasquez, K. A. Arnold, Y. Chan, B. T. Lund, G. M. Anderson, A. Bonnin // *J. Neurosci.* – 2016. – Vol. 36(22). – P. 6041-6049.
250. Greeson, J. M. The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Citalopram Decreases Human Immunodeficiency Virus Receptor and Coreceptor Expression in Immune Cells / J. M. Greeson, D. R. Gettes, S. Spitsin, B. Dubé, T. D. Benton, K. G. Lynch, S. D. Douglas, D. L. Evans // *Biol. Psychiatry*. – 2016. – Vol. 80(1). – P. 33-39.

251. Grygorczuk, S. Increased concentration of interferon lambda-3, interferon beta and interleukin-10 in the cerebrospinal fluid of patients with tick-borne encephalitis / S. Grygorczuk, M. Parczewski, A. Moniuszko, R. Świerzbńska, M. Kondrusik, J. Zajkowska, P. Czupryna, J. Dunaj, A. Boroń-Kaczmarek, S. Pancewicz // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 71(2). – P. 125-131.
252. Hansson, L. C-reactive protein: its role in the diagnosis and follow-up of infectious diseases / L. Hansson, L. Lindquist // *Current Opinion Infect. Diseases*. – 1997. – Vol. 10. – P. 196-201.
253. Hermanowska-Szpakowicz, T. Mental disorders in patients after tick-borne encephalitis (TBE) / T. Hermanowska-Szpakowicz, S. Pancewicz, A. Szulc, R. Popławska // *Psychiatr. Pol.* – 1997. – Vol. 31(2). – P. 223-230.
254. Hönig, V. Ticks and tick-borne pathogens in South Bohemia (Czech Republic)--Spatial variability in *Ixodes ricinus* abundance, *Borrelia burgdorferi* and tick-borne encephalitis virus prevalence / V. Hönig, P. Svec, P. Halas, Z. Vavruskova, H. Tykalova, P. Kilian, V. Vetiskova, V. Dornakova, J. Sterbova, Z. Simonova, J. Erhart, J. Sterba, M. Golovchenko, N. Rudenko, L. Grubhoffer // *Ticks and Tick-Borne Dis.* – 2015. – Vol. 6(5). – P. 559-567.
255. Hsu, P. C. New findings: depression, suicide, and *Toxoplasma gondii* infection / P. C. Hsu, M. Groer, T. Beckie // *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* – 2014. – Vol. 26(11). – P. 629-637.
256. Inci, A. Tick-Borne Diseases in Turkey: A Review Based on One Health Perspective [Электронный ресурс] / A. Inci, A. Yildirim, O. Duzlu, M. Doganay, S. Aksoy // *PLoS Negl. Trop. Dis.* – 2016. – Vol. 10(12). – Режим доступа: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27977689> (дата обращения: 29.04.17).

257. Jackson, A. C. Diabolical effects of rabies encephalitis / A. C Jackson // *J. Neurovirol.* – 2016. – Vol. 22(1). – P. 8-13.
258. Jacobs, B.L. Structure and Function of the Brain serotonin System / B. L. Jacobs, E. C. Azmitia // *Physiological Reviews.* – 1992. – №72. – P. 165-216.
259. Juchnowicz, D. Mental disorders in the course of lyme borreliosis and tick borne encephalitis / D. Juchnowicz, I. Rudnik, A. Czernikiewicz, J. Zajkowska, S. A. Pancewicz // *Przegl. Epidemiol.* – 2002. – Vol. 56. – P. 37-50.
260. Kaiser, R. Tick-borne encephalitis / R. Kaiser // *Nervenarzt.* – 2016. – Vol. 87(6). – P. 667-680.
261. Kaiser, R. Tick-borne encephalitis: Clinical findings and prognosis in adults / R. Kaiser // *Wien Med Wochenschr.* – 2012. – Vol. 162(11-12). – P. 239-243.
262. Karakulova, U. V. Involvement of peripheral unit of serotonin energetic system in brain lesions of different types / U. V. Karakulova, N. V. Selyanina, O. N. Sumlivaya, N. N. Vorobyeva, M. A. Okishev // *World Applied Sciences Journal.* – 2013. – Vol. 26. – №3. – P. 374-376.
263. Kepa, L. Evaluation of cerebrospinal fluid serotonin (5-HT) concentration in patients with post-Lyme disease syndrome--preliminary study / L. Kepa, B. Oczko-Grzesik, T. Badura-Glombik // *Przegl. Epidemiol.* – 2008. – Vol. 62(4). – P. 793-800.
264. Kęпка, A. Serum carnitine concentration is decreased in patients with Lyme borreliosis / A. Kęпка, S. A. Pancewicz, R. M. Janas, R. Świerzbńska // *Postepy. Hig. Med. Dosw. (Online).* – 2016. – Vol. 70(0). – P. 180-185.
265. Khreiss, T. Conformational Rearrangement in C-Reactive Protein Is Required for Proinflammatory Actions on Human Endothelial Cells / T.

- Khreiss, L. Jo' zsef, L. Potempa, J. Filep // *Circulation*. – 2004. – Vol. 9. – P. 2016–2022.
266. Kim, J. J. Blocking peripheral serotonin synthesis by telotristatetiprate (LX1032/LX1606) reduces severity of both chemical- and infection-induced intestinal inflammation / J. J. Kim, H. Wang, J. D. Terc, B. Zambrowicz, Q. M. Yang, W. I. Khan // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2015. – Vol. 309(6). – P.455-465.
267. Koedel, U. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management / U. Koedel, V. Fingerle, H. W. Pfister // *Nat. Rev. Neurol.* – 2015. – Vol. 11(8). – P.446-456.
268. Krishnadas, R. Circulating tumour necrosis factor is highly correlated with brainstem serotonin transporter availability in humans / R. Krishnadas, A. Nicol, J. Sassarini, N. Puri, A. D. Burden, J. Leman, E. Combet, S. Pimlott, D. Hadley, I. B. McInnes, J. Cavanagh // *Brain Behav. Immun.* – 2016. – Vol. 51. – P. 29-38.
269. Kroeze, W. K. The molecular biology of serotonin receptors' therapeutic implication for the interface of mood and psychosis / W. K. Kroeze, B. L.Roth // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 44. – P. 1128-1142.
270. Lamers, K.J. B.Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders / K. J. B. Lamers, B. G. M. van Engelen, F. J. M. Gabreëls, O. R. Hommes, G. F. Borm, R. A. Wevers // *Acta Neurol. Scand.* –1995. –V. 92. – P. 247-251.
271. Latorre, E. *Listeria monocytogenes* Inhibits Serotonin Transporter in Human Intestinal Caco-2 Cells / E. Latorre, A. Pradilla, B. Chueca, R. Pagán, E. Layunta, A. I. Alcalde, J. E. Mesonero // *Microb. Ecol.* – 2016.– Vol. 72(3). – P. 730-739.

272. Li, Y. Sepsis-induced elevation in plasma serotonin facilitates endothelial hyperpermeability / Y. Li, C. Hadden, A. Cooper, A. Ahmed, H. Wu, V. V. Lupashin, P. R. Mayeux, F. Kilic // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol.6. – P. 227-247.
273. Liechti, F. D. The antidepressant fluoxetine protects the hippocampus from brain damage in experimental pneumococcal meningitis / F. D. Liechti, D. Grandgirard, S. L. Leib // *Neuroscience.* – 2015. – Vol. 297. – P. 89-94.
274. Maes, M. The serotonin hypothesis of major depression / M. Maes, H. Y. Meltzer // *Psychopharmacol: The fourth generation of progress - New York: Raven Press.* – 1995. – P. 933-944.
275. Mehraj, V. Tryptophan Catabolism in Chronic Viral Infections: Handling Uninvited Guests / V. Mehraj, J. P. Routy. // *Int. J. Tryptophan Res.* – 2015. – Vol. 8. – P. 41-48.
276. Meier, M. A. Activation of the tryptophan/serotonin pathway is associated with severity and predicts outcomes in pneumonia: results of a long-term cohort study [Электронный ресурс] / M. A. Meier, M. Ottiger, A. Vögeli, C. Steuer, L. Bernasconi, R. Thomann, M. Christ-Crain, C. Henzen, C. Hoess, W. Zimmerli, A. Huber, B. Mueller, P. Schuetz // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2017. – Режим доступа: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28076309> (дата обращения: 29.04.17).
277. Meyniel, F. A specific role for serotonin in overcoming effort cost [Электронный ресурс] / F. Meyniel, G. M. Goodwin, J. W. Deakin, C. Klinge, C. MacFadyen, H. Milligan, E. Mullings, M. Pessiglione, R. Gaillard // *Elife.* – 2016. – Vol. 5. – Режим доступа: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27824554> (дата обращения: 29.04.17).

278. Miller, A. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits / A. H. Miller, E. Haroon, C. L. Raison, J. C. Felger // *Depress. Anxiety.* – 2013. – Vol. 30(4). – P. 297-306.
279. Moniuszko, A. ssICAM-1, IL-21 and IL-23 in patients with tick borne encephalitis and neuroborreliosis / A. Moniuszko, S. Pancewicz, P. Czupryna, S. Grygorczuk, R. Świerzbńska, M. Kondrusik, P. Penza, J. Zajkowska // *Cytokine.* – 2012. – Vol. 60(2). – P. 468-472.
280. Moniuszko, A. Post Lyme syndrome as a clinical problem / A. Moniuszko, P. Czupryna, J. Zajkowska, S. A. Pancewicz, S. Grygorczuk, M. Kondrusik // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2009. – Vol. 26 (153). – P. 227-230.
281. Mora, S. The Clinical Utility of high sensitivity C-reactive protein in cardiovascular disease and potential implication of JUPITER on current practice guidelines / S. Mora // *Clinical Chemistry.* – 2009. – Vol. 55. – P. 2219-2228.
282. Morales-Montor, J. Helminth infection alters mood and short-term memory as well as levels of neurotransmitters and cytokines in the mouse hippocampus / J. Morales-Montor, O. Picazo, H. Besedovsky, R. Hernández-Bello, L. López-Griego, E. Becerril-Villanueva, J. Moreno, L. Pavón, K. Nava-Castro, I. Camacho-Arroyo // *Neuroimmunomodulation.* – 2014. – Vol. 21(4). – P. 195-205.
283. Oczko-Grzesik, B. Estimation of cognitive and affective disorders occurrence in patients with Lyme borreliosis / B. Oczko-Grzesik, L. Kępa, M. Puszcz-Matlińska, R. Pudło, A. Żurek, T. Badura-Głębik // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2017. – Vol. 24(1). – P. 33-38.
284. Ohkawara, T. Maternal viral infection during pregnancy impairs development of fetal serotonergic neurons / T. Ohkawara, T. Katsuyama, M. Ida-Eto, N. Narita, M. Narita // *Brain Dev.* – 2015. – Vol. 37(1). – P. 88-93.

285. Omura, Y. Early Detection of Autism (ASD) by a Non-invasive Quick Measurement of Markedly Reduced Acetylcholine & DHEA and Increased  $\beta$ -Amyloid (1-42), Asbestos (Chrysotile), Titanium Dioxide, Al, Hg & often Coexisting Virus Infections (CMV, HPV 16 and 18), Bacterial Infections etc. in the Brain and Corresponding Safe Individualized Effective Treatment / Omura Y, Lu D, Jones MK, Nihrane A, Duvvi H, Shimotsuura Y, Ohki M // *Acupunct. Electrother. Res.* – 2015. – Vol. 40(3). – P. 157-187.
286. Palus, M. Analysis of serum levels of cytokines, chemokines, growth factors, and monoamine neurotransmitters in patients with tick-borne encephalitis: identification of novel inflammatory markers with implications for pathogenesis / M. Palus, P. Formanová, J. Salát, E. Žampachová, J. Elsterová, D. Růžek // *J. Med. Virol.* – 2015. – Vol. 87(5). – P. 885-892.
287. Palus, M. Infection and injury of human astrocytes by tick-borne encephalitis virus / M. Palus, T. Bílý, J. Elsterová, H. Langhansová, J. Salát, M. Vancová, D. Růžek // *J. Gen. Virol.* – 2014. – Vol. 95 (11). – P. 2411-2426.
288. Palus, M. Mice with different susceptibility to tick-borne encephalitis virus infection show selective neutralizing antibody response and inflammatory reaction in the central nervous system / M. Palus, J. Vojtíšková, J. Salát, J. Kopecký, L. Grubhoffer, M. Lipoldová, P. Demant, D. Růžek // *J. Neuroinflammation.* – 2013. – Vol. 10. – P. 77.
289. Palus, M. Serum matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 levels in patients with tick-borne encephalitis / M. Palus, E. Zampachová, J. Elsterová, D. Růžek // *J. Infect.* – 2014. – Vol. 68(2). – P. 165-169.
290. Park, H. S. Physical exercise ameliorates mood disorder-like behavior on high fat diet-induced obesity in mice / H. S. Park, J. M. Lee, H. S. Cho, S. S. Park, T. W. Kim // *Psychiatry Res.* – 2017. – Vol. 250. – P. 71-77.

291. Patel, L. D. Lyme Carditis: A Case Involving the Conduction System and Mitral Valve / L. D. Patel, J. S. Schachne // R. I. Med. J. (2013). – 2017. – Vol. 100(2). – P. 17-20.
292. Patterson, E. Gut microbiota, the pharmabiotics they produce and host health / E. Patterson, J. F. Cryan, G. F. Fitzgerald, R. P. Ross, T. G. Dinan, C. Stanton // Proc. Nutr. Soc. – 2014. – Vol. 73(4). – P. 477-489.
293. Ridker, P. M. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men / P. M. Ridker, M. Cushman, M. J. Stampfer, R. P. Tracy, C. H. Hennekens // New England Journal of Medicine. – 1997. – Vol. 336. – P. 973-978.
294. Rilstone, J. J. Brain dopamine-serotonin vesicular transport disease and its treatment / J. J. Rilstone, R. A. Alkhater, B. A. Minassian // New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 368. – № 6. – P. 543-550.
295. Růžek, D. Tick-borne encefalitis - pathogenesis and -therapeutic approaches / D. Růžek // Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. – 2015. – Vol. 64(4). – P. 204-209.
296. Sanchez, J. L. Clinical Manifestations and Treatment of Lyme Disease / J. L. Sanchez // Clin. Lab. Med. – 2015. – Vol. 35(4). – P. 765-778.
297. Sarrias, M. J. Relationship Between Serotonergic Measures in Blood and Cerebrospinal Fluid Simultaneously Obtained in Humans / M. J. Sarrias, P. Cabre, E. Martínez, F. Artigas // Journal of Neurochemistry. – 1990. – №3. – P. 783-786.
298. Sipe, J.D. Acute-phase proteins in osteoarthritis / J. D. Sipe // Semin. Arthritis Rheum. – 1995. – Vol. 25. – P. 75-86.
299. Sirmarová, J. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and tick-borne encephalitis virus in zoo animal species in the Czech Republic / J. Sirmarová, L. Tichá, M. Golovchenko, J. Salát, L. Grubhoffer, N. Rudenko,

- N. Nowotny, D. Růžek //Ticks and Tick-Borne Diseases. – 2014. – Vol. 5(5). –P. 523-527.
300. Siwak, E. B. Cerebrospinal fluid serotonin concentration in pyogenic and tick-borne encephalomyelitis / E. B. Siwak, D. Pawlak, W. Buczek, M. Kondrusik, T. Hermanowska-Szpakowicz // Neurol. Neurochir. Pol. – 1999. – Vol. 33(2). – P. 339-349.
301. Sno, H. N. Signs and significance of a tick-bite: psychiatric disorders associated with Lyme disease / H. N. Sno // Tijdschr. Psychiatr. – 2012. – Vol. 54(3). – P. 235-243.
302. Spiller, R. An Update on Post-infectious Irritable Bowel Syndrome: Role of Genetics, Immune Activation, Serotonin and Altered Microbiome / R. Spiller, C. Lam //J. Neurogastroenterol. Motil. – 2012. –Vol. 18(3). – P. 258-268.
303. Stahl, S.M. Platelets as pharmacological models for the receptors and biochemistry of monoaminergic neurons the platelets / S. M. Stahl // Physiology and Pharmacology. – Academic Press, INC. – 1985. – P. 308-334.
304. Stanek, G. Intrathecally produced IgG and IgM antibodies to recombinant VlsE, VlsE peptide, recombinant OspC and whole cell extracts in the diagnosis of Lyme neuroborreliosis / G. Stanek, L. Lusa, K. Ogrinc, M. Markowicz, F. Strle // Med. Microbiol. Immunol. – 2014. –Vol. 203(2). –P. 125-132.
305. Stanek, G. Lyme borreliosis / G. Stanek, G. P. Wormser, Gray J, F. Strle // Lancet. – 2012. – Vol. 379 (9814). – P. 461-473.
306. Steere, A. C. Lyme borreliosis / A. C. Steere, F. Strle, G. P. Wormser, L. T. Hu, J. A. Branda, J. W. Hovius, X. Li, P. S. Mead //Nat. Rev. Dis. Primers. –2016. – Vol. 2. – P. 160 - 190.

307. Stefanoff, P. Cross-border surveillance differences: tick-borne encephalitis and lyme borreliosis in the Czech Republic and Poland, 1999-2008 / P. Stefanoff, H. Orliková, V. Příkazský, C. Bene, M. Rosińska // *Cent. Eur. J. Public Health.* – 2014. – Vol. 22(1). – P. 54-59.
308. Strekalova, T. Deuterium content of water increases depression susceptibility: the potential role of a serotonin-related mechanism / T. Strekalova, M. Evans, A. Chernopiatko, Y. Couch, J. Costa-Nunes, R. Cespuglio, L. Chesson, Ju. Vignisse, H. W. Steinbusch, D. C. Anthony, I. Pomytkin, K. P. Lesch // *Behavioural Brain Research.* – 2015. – Vol. 277. – P. 237-244.
309. Strle, F. Are patients with erythema migrans who have leukopenia and/or thrombocytopenia coinfecting with *Anaplasma phagocytophilum* or tick-borne encephalitis virus? [Электронный ресурс] / F. Strle, P. Bogovič, J. Cimperman, V. Maraspin, K. Ogrinc, T. Rojko, D. Stupica, L. Lusa, T. Avšič-Županc, K. S. Smrdel, M. Jelovšek, S. Lotrič-Furlan // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(7). – Режим доступа: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25057802> (дата обращения: 29.04.17).
310. Strle, K. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-lyme disease symptoms following erythema migrans / K. Strle, D. Stupica, E. E. Drouin, A. C. Steere, F. Strle // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 58(3). – P. 372-380.
311. Studahl, M. Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1 encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction / M. Studahl, L. Rosengren, G. Gunther, L. Hagberg // *J. Neurol.* – 2000. – Vol. 247(8). – P. 636-642.

312. Tsimikas, S. C-reactive protein and other emerging blood biomarkers to vulnerable patients / S. Tsimikas, J. T. Willerson, P. M. Ridker // *Journal Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 47 (8). – P. 19-31.
313. Valarcher, J. F. Tick-borne encephalitis / J. F. Valarcher, S. Häggglund, M. Juremalm, G. Blomqvist, L. Renström, S. Zohari, M. Leijon, J. Chirico // *Rev. Sci. Tech.* – 2015. – Vol. 34(2). – P. 453- 466.
314. Varis, A. Central nervous system infection--tick-borne encephalitis, neuroborreliosis or both? / A. Varis, J. Oksi, H. Järveläinen // *Duodecim.* – 2011. – Vol. 127(1). – P. 75-79.
315. Vincent, I. M. Metabolomics Identifies Multiple Candidate Biomarkers to Diagnose and Stage Human African Trypanosomiasis[Электронный ресурс] / I. M. Vincent, R. Daly, B. Courtioux, A. M. Cattanach, S. Biéler, J. M. Ndung'u, S. Bisser, M. P. Barrett // *PLoS. Negl. Trop. Dis.* – 2016. – Vol. 10(12). – Режим доступа: URL:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27941966> (дата обращения: 29.04.17).
316. Volanakis, J. Human C-reactive protein: expression, structure and function / J. Volanakis // *Mol. Immunol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 189-197.
317. Ware, J. The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36)/ J. Ware // *Medical Care.* – 1992. – №3. – P. 473-483.
318. Ware, J.E. Interpreting SF-36 Summary Health Measures: A Response/ J.E. Ware, M. Kosinski // *Quality of Life Research.* –2001. – №5. – P. 405-413.
319. Weitzner, E. Comparison of males versus females with culture-confirmed early Lyme disease at presentation and at 11-20 years after diagnosis / E. Weitzner, P. Visintainer, G. P. Wormser // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 85(4). – P. 493-495.

320. Więdłocha, M. Psychiatric aspects of herpes simplex encephalitis, tick-borne encephalitis and herpes zoster encephalitis among immunocompetent patients / M. Więdłocha, P. Marcinowicz, B. Stańczykiewicz // *Adv. Clin. Exp. Med.* – 2015. – Vol. 24(2). – P. 361-371.
321. Wu, X. Chronic intermittent hypoxia affects endogenous serotonergic inputs and expression of synaptic proteins in rat hypoglossal nucleus / X. Wu, H. Lu, L. Hu, W. Gong, J. Wang, C. Fu, Z. Liu, S. Li.// *Am. J. Transl. Res.* – 2017. –Vol. 9(2). – P. 546-557.
322. Yang, Y. Progress in research of tick-borne encephalitis / Y. Yang, Y. D. Du // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* – 2016. – Vol. 37(10). –P. 1435-1438.
323. Zajkowska, J. Acrodermatitis chronica atrophicans / J. Zajkowska, P. Czupryna, S. A. Pancewicz, M. Kondrusik, A. Moniuszko // *Lancet Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11(10). – P. 800.
324. Zigmond, A.S. The Hospital Anxiety and Depression Scale/ A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – Vol.67. – P.361-370.
325. Zöldi, V. Tick-borne encephalitis and Lyme disease in Hungary: the epidemiological situation between 1998 and 2008 / V. Zöldi, A. Juhász, C. Nagy, Z. Papp, L. Egyed // *Vector-Borne and Zoonotic Diseases.* – 2013. – Vol. 13(4). – P. 256-265.