

**НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
УКРАЇНИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

МАЛИШ ТЕТЯНА ЮРІЇВНА

УДК: 616.89-008.45/47-06:616.98:579.834.1]-037-039

**ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ТА ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ
РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ З ЛАЙМ БОРЕЛІОЗОМ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело. _____ Т.Ю. Малиш (підписано ЕЦП)

Науковий керівник: Тріщинська Марина Анатоліївна, доктор медичних наук, професор

КИЇВ – 2024

АНОТАЦІЯ

Малиш Т. Ю. Прогностичне значення та особливості когнітивних розладів у хворих з Лайм бореліозом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 – «Медицина». – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2024.

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі неврології – визначенню частоти, структури та прогностично значущих факторів розвитку когнітивних порушень у хворих із Лайм-бореліозом, їх взаємозв'язку з клінічними характеристиками захворювання, психоемоційними порушеннями та якістю життя.

До даного дослідження було включено 69 (47 жінки, 22 чоловіків) пацієнтів із верифікованим діагнозом Лайм-бореліозу віком від 23 до 77 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $(49,9 \pm 16,26)$ років), які обстежувалися та лікувалися на базі Центру інфекційних уражень нервової системи Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського Національної Академії медичних наук України» та Комунального некомерційного підприємства Київської обласної Ради «Київська обласна клінічна лікарня» протягом 2014-2022 рр. Тривалість захворювання становила від 1,5 місяця до 20 років (в середньому – $3,06 \pm 3,95$ роки). Для вирішення завдань дисертаційної роботи, а саме реалізації дослідження за методом «випадок – контроль», для кожного хворого з Лайм-бореліозом нами були підібрані 69 «парних» контролів, співставних за статтю, віком, місцем проживання і т.п.. Використовували результати анкетування здорових осіб, студентів, співробітників клініки.

Для лабораторної верифікації діагнозу Лайм-бореліозу проводили двоетапне серологічне дослідження, яке включало визначення титрів імуноглобулінів класу М та G методом імуноферментного аналізу та визначення IgM та IgG до специфічних антигенів борелій за допомогою реакції

імунного блотингу. Окрім визначення антитіл класів IgM та IgG до борелій, також проведено дослідження ліквору на специфічні антитіла до борелій.

Всім пацієнтам із Лайм-бореліозом проводилася специфічна антибіотикотерапія згідно з рекомендаціями сучасних клінічних настанов.

Проводилася оцінка загальносоматичного стану пацієнтів, аналіз даних анамнезу, результатів лабораторного дослідження, магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного та спинного мозку. У план обстеження респондентів було включено анкетування для визначення наявності та оцінки ступеня виразності когнітивних розладів, тривожно-депресивних порушень, втоми, а також оцінку якості життя. Для оцінки наявності та ступеня тяжкості когнітивних порушень використовували Коротку шкалу оцінки психічного статусу (MMSE) та Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (MoCA), психоемоційних розладів – Госпітальну шкалу тривоги та депресії (HADS), наявності та вираженості втоми - шкалу тяжкості втоми (FSS). Для оцінки якості життя учасники дослідження заповнювали опитувальник – Коротка версія Опитувальника здоров'я – 36 (SF-36).

На першому етапі дослідження була виявлена наявність, оцінка ступеню вираженості когнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом, а також їх зв'язок із клінічними характеристиками захворювання. На другому етапі оцінювали якість життя пацієнтів цієї категорії та вивчення предикторів її негативної динаміки.

Лайм-бореліоз відноситься до інфекційних захворювань, зумовлених інвазійним втручанням іксодових кліщів, уражених бактерією *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*). Незважаючи на значні зусилля для вирішення цієї проблеми, уявлення про важкість захворювання, патофізіологію, віддалені наслідки зараження та оптимальне ведення хворих на Лайм-бореліоз, залишаються суперечливими. При цьому це захворювання є мультисистемним, характеризується враженням шкіри, суглобів, серця, в рідкісних випадках – очей, але типовими є ураження нервової системи. Останнє обумовлює вірогідний ризик розвитку когнітивних та психоемоційних

порушень. Дані про поширеність, ступінь вираженості котрих, а також їх зв'язок із клінічними характеристиками захворювання є нечисельними і суперечливими.

Результати нашого дослідження підтвердили значний поліморфізм захворювання з ураженням різних органів і систем. Встановлено, що у структурі нейробореліозу переважають синдроми хронічної радикулопатії (29,0%), енцефалопатії (24,6%), моно- та поліневропатії (15,9%), та хронічного бореліозного енцефаломієліту (4,3%). У 15,9% пацієнтів виявлено поєднане ураження центральної та периферичної нервової системи. За даними нейровізуалізації зміни на МРТ виявляються у 28,9% хворих: у 10,1% осіб спостерігалися вогнищеві зміни в черепних нервах, у 21,7% – дрібновогнищеві зміни в білій речовині головного мозку, у 29% – атрофічні зміни різної локалізації.

Встановлено, що згідно з оцінкою за MMSE Лайм-бореліоз асоціюється з дворазовим підвищенням ризику розвитку когнітивних порушень (СШ 2,3; 95% ДІ [1,16-4,56]), збільшенням ймовірності розвитку клінічно вираженої тривоги (СШ 7,67; 95% ДІ [3,37-17,45]) та депресії (СШ 12,73; 95% ДІ [2,83-57,18]). Частота виникнення когнітивної дисфункції у пацієнтів із Лайм-бореліозом згідно з оцінкою за MMSE склала 65,2%, за MoCA – 56,5%.

Вперше з'ясовано, що у пацієнтів з Лайм бореліозом, порівняно зі здоровими респондентами групи порівняння, відбувається порушення концентрації уваги, короткострокової пам'яті, виконавчих навичок та абстрактного мислення.

Наукова новизна полягає в тому, що вперше визначені фактори ризику розвитку когнітивної дисфункції, котрими є: встановлення діагнозу Лайм-бореліозу у віці 45,5 років і більше, тривалість захворювання ≥ 2 роки, наявність нейробореліозу, пізня стадія хвороби, артеріальна гіпертензія, захворювання печінки, наявність тривожних розладів та втоми. Доведено наявність достовірного зв'язка між наявністю клінічно виражених

психоемоційних розладів із нейробореліозом та Лайм-артритом, а також втомі різного ступеня тяжкості з Лайм-артритом.

Вперше проаналізовано поширеність і ступінь вираженості когнітивних розладів у хворих на Лайм-бореліоз в залежності від клінічних характеристик захворювання. Виявлено, що на пізніх стадіях Лайм-бореліозу когнітивні порушення згідно з оцінкою за MMSE мали 80% пацієнтів, за MoCA – 71,4%, що було достовірно більше, ніж у пацієнтів із ранньою стадією захворювання ($p=0,009$ та $p=0,011$ відповідно).

Когнітивна дисфункція наростає із збільшенням стадії захворювання – у пацієнтів із пізньою стадією хвороби вдвічі більшою є частота помірних когнітивних розладів та легкої деменції ($p<0,05$). Збільшення когнітивного дефіциту на пізніх стадіях хвороби відбувалося за рахунок погіршення за такими субтестами MoCA: «Пам'ять», «Найменування та повторення речення» та «Копіювання малюнка». Когнітивні порушення згідно з оцінкою за MMSE діагностовано у 84,4% пацієнтів із нейробореліозом, у 90% з Лайм-кардитом і у 61,5% з Лайм-артритом, за MoCA – у 75,5%, 70% та 38,5% відповідно. Значущих відмінностей щодо розподілу за ступенем когнітивних порушень між підгрупами пацієнтів із різними клінічними формами Лайм-бореліозу не було виявлено.

Доведено, що якість життя хворих із Лайм-бореліозом знижена в порівнянні із здоровими респондентами, як за рахунок фізичного компонента здоров'я ($38,81\pm 6,42\%$ проти $49,33\pm 6,08\%$ відповідно; $p<0,001$), так і соціального функціонування й життєвої активності ($26,07\pm 6,75\%$ проти $31,39\pm 6,53\%$; $p<0,001$). Вперше з'ясовано, що на фізичний компонент якості життя в найбільшій мірі впливають втома, наявність Лайм-артриту, ураження декількох органів, вік, тривалість захворювання, меншою мірою – когнітивні розлади та депресія. Тоді як зменшення психологічного компоненту здоров'я асоціюється з наявністю нейробореліозу, когнітивних порушень, депресії, тривоги, втомі та пізньою стадією захворювання.

Вперше виявлено, що у жінок більшою мірою, ніж у чоловіків страждають фізичний стан здоров'я та соціальні функції. За відсутності достовірних відмінностей у частоті когнітивних та емоційних розладів між пацієнтами жіночої та чоловічої статі відмічається їх нерівноцінний вплив як на показники фізичного, так і психологічного здоров'я – у жінок ці розлади чинять більш несприятливий вплив. Наявність нейробореліозу, в тому, а також пізня стадія захворювання для жінок виявилася більш значущим фактором, адже на відміну від чоловіків виявлено їх негативний вплив на життєву активність, рольове фізичне та емоційне функціонування.

Практичне значення полягає в тому, що на підставі літературних даних та власних результатів дослідження виявлені предиктори негативної динаміки якості життя хворих із Лайм-бореліозом, що може стати підґрунтям для розробки рекомендацій щодо корекції модифікованих факторів, поліпшення фізичного компонента здоров'я, соціального функціонування, життєвої активності та їх впровадження в клінічну практику.

Ключові слова: Лайм-бореліоз, нейробореліоз, Лайм-кардит, Лайм-артрит, когнітивні порушення, тривога, депресія, в тому, якість життя.

ANNOTATION

Malysh T. Yu. Clinical and Neurological Characteristics of Lyme Borreliosis Course in Patients with Different Forms of the Disease. – Qualification scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for conferring the Doctor of Philosophy Degree (PhD) in the Field of study 22 Health care, Program Subject Area 222 – Medicine. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine, 2023.

The thesis focuses on a current issue in neurology, namely determining the frequency, structure and prognostically significant factors in the development of cognitive disorders in patients with Lyme borreliosis. It explores their interaction with the clinical characteristics of the disease, psycho-emotional disorders and quality of life.

The study involved 69 patients (47 women and 22 men) with a verified diagnosis of Lyme borreliosis, aged 23-77 years (mean age ($M\pm\sigma$) – 49.9 ± 16.26 years).

They underwent examination and treatment at the Center of Infectious Lesions of the Nervous System of the State Institution “Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” and Communal non-commercial enterprise of the Kyiv Regional Council «Kyiv Regional Clinical Hospital» in 2014-2022. The duration of the disease ranged from 1.5 months to 20 years (3.06 ± 3.95 years on average). To address the objectives of the thesis, namely to implement the research using the case-control method, 69 matched controls were selected, comparable in terms of gender, age, place of residence, etc. The survey results from healthy individuals, including students, and clinic employees, were used.

For laboratory verification of the diagnosis of Lyme borreliosis, a two-stage serological study was performed. This included determining the titers of immunoglobulins IgM and IgG using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method and identifying IgM and IgG to specific *Borrelia* antigens using immunoblotting. In addition to determining IgM and IgG antibody classes to *Borrelia*, cerebrospinal fluid was also tested for specific antibodies to *Borrelia*.

All patients with Lyme borreliosis underwent specific antibiotic therapy in accordance with the recommendations of modern clinical guidelines.

The research methodology was based on the assessment of the overall condition of patients, analysis of anamnestic data, laboratory results, and magnetic resonance imaging. The survey plan for respondents included a questionnaire to determine the presence and severity of cognitive disorders, anxiety-depressive disorders, fatigue, as well as an assessment of the quality of life. To assess the presence and severity of cognitive disorders, the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were used. For psychoemotional disorders, the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used, and the severity of fatigue was assessed using the Fatigue Severity Scale (FSS). The

study participants filled out the Short Form Health Survey – 36 (SF-36) to assess their quality of life.

The primary outcome of the study was the presence and severity of cognitive and psycho-emotional disorders in patients with Lyme borreliosis, as well as their correlation with clinical characteristics of the disease. As secondary outcomes, the quality of life of patients in this category was assessed, and predictors of its negative dynamics were studied.

Lyme borreliosis is an infectious disease caused by the bite of Ixodes ticks infected with the bacterium *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*). Despite significant efforts to address this problem, understanding the severity of the disease, its pathophysiology, long-term consequences of infection, and optimal management of Lyme borreliosis remain controversial. This disease is multisystemic, characterized by involvement of the skin, joints, heart, and, in rare cases, the eyes, and regularly, the nervous system. The latter contributes to the likely development of cognitive and psycho-emotional disorders. Data on the prevalence, severity of these disorders, as well as their correlation with clinical characteristics of the disease are limited.

The results of our study confirmed significant polymorphism of the disease with involvement of various organs and systems. It was found that in the structure of neuroborreliosis, chronic radiculopathy syndrome predominated (29%), followed by encephalopathy (24.6%), mono- and polyneuropathy (15.9%), and chronic borreliosis encephalomyelitis (4.23%). Combined central and peripheral nervous system involvement was identified in 15.9% of patients. Neurovisualization findings on MRI revealed changes in 28.9% of patients: focal changes in cranial nerves were observed in 10.1% of patients, focal changes in the white matter of the brain in 21.7%, and atrophic changes of various localization in 29%.

It was established that Lyme borreliosis is associated with a twofold increase in the risk of developing cognitive disorders, as assessed by MMSE, (HR 2.3; 95% CI [1.16-4.56]), an increase in the likelihood of developing clinically significant anxiety (HR 7.67; 95% CI [3.37-17.45]), and depression (HR 12.73; 95% CI [2.83-57.18]). The frequency of cognitive disorder in patients with Lyme borreliosis, as

assessed by MMSE, was 65.2%, and by MoCA, it was 56.5%. It has been revealed for the first time that patients with Lyme disease, compared to healthy respondents of the comparison group, have impaired concentration, short-term memory, executive skills and abstract thinking.

The scientific novelty is that the risk factors for the development of cognitive disorder have been identified for the first time, which include: diagnosis of Lyme borreliosis at the age of 45.5 years and older, duration of the disease ≥ 2 years, presence of neuroborreliosis, arterial hypertension, liver disease, presence of anxiety disorders and fatigue. It has been proven that there is a reliable connection between the presence of clinically expressed psycho-emotional disorders with neuroborreliosis and Lyme arthritis, as well as fatigue of varying degrees of severity with Lyme arthritis.

For the first time, the prevalence and severity of cognitive disorders in patients with Lyme borreliosis have been analyzed depending on the clinical characteristics of the disease. It was found that at the late stages of Lyme borreliosis, cognitive disorders were present in 80% of patients, as assessed by MMSE, and by MoCA – in 71.4%, which was significantly higher than in patients with an early stage of the disease ($p=0.009$ and $p=0.011$). Cognitive dysfunction increases with the progression of the disease stage. In patients with a late stage of the disease, the frequency of moderate cognitive disorders and mild dementia is twice as high ($p<0.05$). The increase in cognitive deficit at the late stages of the disease was associated with worsening in MoCA subtests such as "Memory", "Sentence Naming and Repetition", and "Picture Copying". Cognitive disorders, according to MMSE assessment, were diagnosed in 84.4% of patients with neuroborreliosis, 90% with Lyme carditis, and 61.5% with Lyme arthritis. According to MoCA assessment, cognitive disorders were present in 75.5%, 70%, and 38.5%, respectively. No significant differences were found in the distribution of the degree of cognitive disorder between subgroups of patients with different clinical forms of Lyme borreliosis.

It has been proven that the quality of life of patients with Lyme borreliosis is reduced compared to healthy respondents due to the physical component of health ($38.81\pm 6.42\%$ vs. $49.33\pm 6.08\%$, respectively; $p<0.001$) and social functioning and vitality suffer to a lesser extent ($26.07\pm 6.75\%$ vs. $31.39\pm 6.53\%$; $p<0.001$).

For the first time, it has been found that fatigue, the presence of Lyme arthritis, multiple organ involvement, age, and duration of the disease have the greatest impact on the physical component of quality of life. Cognitive disorders and depression have a lesser influence. On the other hand, a decrease in the psychological component of health is associated with the presence of neuroborreliosis, cognitive disorder, depression, anxiety, fatigue, and a late stage of the disease.

For the first time, it has been observed that women experience a greater impact on physical health and social functioning than men. Despite the absence of significant differences in the frequency of cognitive and emotional disorders between female and male patients, their unequal impact on both physical and psychological health is noted, with a more unfavorable effect in women. The presence of neuroborreliosis, fatigue, as well as the late stage of the disease were found to be more significant factors for women, as opposed to men, demonstrating their negative impact on vitality, role physical and role emotional.

The practical significance lies in the fact that based on evidence and the results of our own research, factors predicting negative dynamics in the quality of life of patients with Lyme borreliosis have been identified, which can serve as a foundation for developing recommendations for the correction of modifiable factors, improvement of the physical component of health, social functioning, vitality, and their implementation into clinical practice.

Key words: Lyme borreliosis, neuroborreliosis, Lyme carditis, Lyme arthritis, cognitive disorders, anxiety, depression, fatigue, quality of life.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Малиш ТЮ, Тріщинська МА. Когнітивні розлади та психоемоційні порушення у хворих із різними формами Лайм-бореліозу. Укр. мед. часоп, 2023;(1 Т 1):77-80. doi: 10.32471/umj.1680-3051.153.237674 (*Фахове видання України*).

2. Малиш ТЮ, Тріщинська МА, Панасюк ОЛ, Костюченко АВ, Титаренко НВ. Оцінка поширеності та клінічних особливостей когнітивних розладів у хворих на Лайм-бореліоз в залежності від стадії та форми захворювання. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2022;26(4):562-6. (*Фахове видання України*).

3. Малиш ТЮ, Тріщинська МА Вплив втоми на когнітивний статус та якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом. Клін. та профілакт. медицина. 2023;(2): 61-7. (*Фахове видання України*).

4. Malysh TYu, Trishchynska MA. Impact of clinical characteristics of Lyme borreliosis on patients' life quality. Wiadomości Lekarskie. 2023;76(9):1943-8. (*Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus*).

5. Малиш ТЮ. Роль клінічних характеристик Лайм-бореліозу у прогнозуванні когнітивних порушень. Міжнародний неврологічний журнал. 2024;20(1):68-74. (*Фахове видання України*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Тріщинська МА, Малиш ТЮ, Костюченко АВ, Титаренко НВ. Характеристика кореляційних зв'язків когнітивних порушень та клінічних особливостей захворювання у хворих на Лайм-бореліоз. Матеріали VI Подільської всеукраїнської міждисциплінарної науково – практичної конференції з міжнародною участю: Здобутки та втрати невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології в 2022 році?. Дата; Вінниця. Вінниця; 2022. с. 59-61. (*Тези*).

7. Тріщинська, М. А., Малиш, Т. Ю., Бевз, Г. В., Костюченко, А. В.,

Титаренко, Н. В. (2023). Прогнозування розвитку когнітивного дефіциту у хворих на Лайм-бореліоз. Матеріали VII Подільської всеукраїнської міждисциплінарної науково – практичної конференції з міжнародною участю: Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році. 2023 Жовт 06-07; Вінниця. Вінниця; 2023, с. 64-5. *(Тези)*.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	16
ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1 КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РІЗНИХ ФОРМ ПЕРЕБІГУ ЛАЙМ БОРЕЛІОЗУ (огляд літератури)	24
1.1. Клініко-епідеміологічні та етіопатогенетичні особливості Лайм бореліозу	24
1.2. Синтропічне ураження нервової системи у хворих на Лайм-бореліоз...28	28
1.2.1. Ураження центральної нервової системи в гострий період Лайм бореліозу.....	29
1.2.2. Ураження центральної нервової системи при хронічному перебігу Лайм бореліозу.....	33
1.2.3. Ураження периферичної нервової системи в гострий період Лайм бореліозу.....	35
1.2.4. Ураження периферичної нервової системи при хронічному перебігу нейробореліозу	39
1.3. Сучасні методи діагностики Лайм бореліозу.....	41
1.4. Профілактичні та лікувальні стратегії ведення хворих на нейробореліоз	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	52
2.1. Характеристика клінічного матеріалу.....	52
2.2. Методи дослідження	58
2.3. Метод статистичної обробки матеріалу	71
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНІТИВНОГО СТАТУСУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗОМ	74
3.1. Клінічні особливості і перебіг Лайм бореліозу	74

3.2. Нейровізуалізаційна характеристика хворих із Лайм-бореліозом (за результатами МРТ дослідження)	84
3.3. Особливості когнітивних і функціональних порушень у пацієнтів із Лайм бореліозом	89
РОЗДІЛ 4 ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕНOSTІ, СТУПЕНЯ ВИРАЖЕНОСТІ ТА ОСОБЛИВОСТЕЙ КОГНІТИВНИХ І ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ ІЗ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗАХВОРЮВАННЯ	99
4.1. Аналіз поширеності, ступеня вираженості та клінічних особливостей когнітивних і психо-емоційних розладів у хворих із Лайм-бореліозом в залежності від стадії та форми захворювання	99
4.2. Вивчення ролі клінічних характеристик Лайм-бореліозу у прогнозуванні когнітивних порушень	122
4.3. Прогнозування розвитку когнітивного дефіциту у хворих на Лайм-бореліоз	130
РОЗДІЛ 5 ВПЛИВ КЛІНІЧНИХ ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНИХ ФАКТОРІВ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ.	135
5.1. Загальна характеристика якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом та предиктори її зниження	135
5.2. Результати дослідження якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом в залежності від клініко-демографічних показників	143
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	163
ВИСНОВКИ	175
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	178

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	179
ДОДАТКИ.....	203

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ
ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ**

ДІ – довірчий інтервал

ІФА – імуноферментний аналіз

МРТ – магнітно-резонансна томографія

НРІФ – реакція непрямой імунофлюоресценції

ПЛІР – полімеразна ланцюгова реакція

СМР – спинномозкової рідини

СШ – співвідношення шансів

ТІА – транзиторною ішемічною атакою

ЦНС – центральна нервова система

ВР – Bodily Pain

FSS – Fatigue Severity Scale

GH – General Health

HADS – Hospital Anxiety and Depression Scale

Ig – імуноглобулінів

МН – Mental Health

MMSE – Mini-Mental State examination

PF – Physical Functioning

PTLDS – синдромом Лайм бореліозу після лікування

RE – Role Emotional

ROC – Receiver Operator Characteristic

RP – Role Physical

SF – Social Functioning

SF-36 – The MOS 36-item Short Form Health Survey

VT – Vitality

MoCA – Montreal Cognitive Assessment

ВСТУП

Актуальність теми. Лайм-бореліоз (кліщовий бореліоз або Лайм бореліоз) є інфекційним мультисистемним трансмісивним захворюванням, збудником якого є спірохета *Borrelia burgdorferi sensu lato* (рідше – *B. mayonii*), а переносником – іксодові кліщі (*Ixodes scapularis* та *I. pacificus*) [150]. Незважаючи на те, що на сьогодні Лайм-бореліоз є найпоширенішим серед природно-осередкових зоонозів, офіційна реєстрація бореліозу в Україні почала вестися лише з 2000 року [157]. Останнім часом спостерігається тривожна тенденція до щорічного зростання захворюваності у багатьох країнах світу [151] Україна не є виключенням [157,158]. Так, починаючи з 2000 року, рівень захворюваності збільшився в 35 разів. Існує думка, що офіційна статистика в Україні не відображує реальну картину, фактичні цифри можуть бути більшими в десятки разів, оскільки не всі заражені знають про укуси кліща, вчасно не звертаються до лікарів, хворобу не діагностують на ранніх стадіях, що призводить до збільшення кількості пізніх хронічних форм захворювання [152,155].

Лайм-бореліоз є хронічним захворюванням із широким поліморфізмом клінічних проявів ураження різних органів та впливом на загальну якість життя ймовірно на будь-якій стадії процесу [153, 202]. Ураження центральної та периферичної нервової системи [149,197] та асоційовані з ними нейропсихіатричні прояви (обсесивно-компульсивні порушення, емоційна лабільність, психопатичні особистісні порушення, когнітивна дисфункція і т.п.) [164,173,175,197] традиційно узагальнюють терміном «нейробореліоз». Поширеність останнього у хворих на Лайм-бореліоз, за різними даними, коливається в межах 15-64 % [148,149,197].

Останнім часом існує консенсус у відношенні того, що клініка нейробореліозу не обмежується симптомами моторних, сенсорних, координаторних та інших неврологічних порушень. Захворювання асоціюється з порушеннями у когнітивній та емоційній сфері (депресія,

тривога), що вважаються одними з найголовніших чинників втрати працездатності, зниження якості життя та падінням рівня соціального функціонування. Однак, на сьогодні дані про частоту та ступінь вираженості цих розладів у пацієнтів із Лайм-бореліозом є нечисельними та суперечливими, а в українській популяції взагалі не вивченим. Водночас, когнітивні та тривожно-депресивні порушення можуть бути асоційованими з низкою інших факторів, впливати на загальний стан та якість життя пацієнтів, а їх своєчасне виявлення, лікування та профілактика дозволять покращити надання допомоги цій категорії хворих.

Згідно з даними різних авторів, когнітивні розлади включають порушення пам'яті, розлади уваги, уповільнення процесів мислення та виконавчих функцій, у тому числі ефективності оперативної пам'яті [207]. У 86% пацієнтів із Лайм-бореліозом когнітивні порушення поєднуються з вестибулоатактичним синдромом та пірамідною недостатністю [148,149]. Проведений нами аналіз літератури показав, що механізми виникнення нейропсихологічних змін, асоційованих із Лайм-бореліозом, ще не повністю зрозумілі, а пізнавальна функція й досі рутинно не оцінюється під час обстеження пацієнтів і через це часто не діагностується. Що стосується тривожно-депресивних розладів на тлі соматичних захворювань, то їх прийнято трактувати як невдалу адаптацію до стресу. Адже хвороба, особливо якщо вона призводить до тривалого лікування, погіршення самопочуття та стану працездатності, призводить до максимального використання адаптаційних можливостей, що може стати причиною розвитку психоемоційних порушень у деяких людей [197]. Депресивні розлади можуть співіснувати, а також викликати когнітивні порушення з когнітивним дефіцитом. Пацієнти часто висловлюють численні скарги на підвищену сонливість, невідповідну навітаженню втомлюваність, негативний настрій, депресію, тривожність, роздратованість, рідше – на труднощі під час концентрації уваги, погіршення пам'яті.

Невизначеність більшості з перерахованих позицій у проблемі Лайм-бореліозу, необхідність подальшої систематизації клініко-неврологічних і нейровізуалізаційних проявів захворювання, пошуку закономірностей розвитку когнітивних і психоемоційних порушень, встановлення їх клінічних особливостей та взаємозв'язку з характеристиками Лайм-бореліозу і сформувало мету та завдання дослідження

Мета дослідження – визначити частоту, структуру та прогностичну значущість факторів ризику розвитку когнітивних порушень у хворих із Лайм-бореліозом, їх взаємозв'язок із клінічними характеристиками захворювання, психоемоційними порушеннями та якістю життя.

Завдання дослідження:

1. Вивчити та систематизувати клініко-неврологічні прояви у хворих з Лайм-бореліозом.
2. Оцінити розповсюдженість та клінічні особливості когнітивних і психоемоційних розладів у хворих на Лайм-бореліозом.
3. Вивчити поширеність і ступінь вираженості когнітивних порушень у хворих на Лайм-бореліоз в залежності від клінічних характеристик захворювання.
4. Вивчити та систематизувати клінічні та психосоціальні фактори, котрі впливають на якість життя хворих із Лайм-бореліозом.
5. Розробити прогностичну модель та виявити фактори ризику розвитку когнітивного дефіциту у хворих Лайм-бореліозом.

Об'єкт дослідження: когнітивні та психоемоційні порушення у хворих на Лайм-бореліоз.

Предмет дослідження: клініко-неврологічні прояви Лайм-бореліозу, когнітивні розлади, психоемоційні порушення, фактори ризику розвитку когнітивного дефіциту у хворих Лайм-бореліозом, клінічні та психосоціальні фактори, котрі впливають на якість життя хворих із Лайм-бореліозом.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, інструментальні, статистичний аналіз даних.

Наукова новизна одержаних результатів

В дисертаційній роботі на підставі комплексного клініко-інструментального дослідження вперше у вітчизняній науковій практиці отримано детальні дані стосовно структури ураження центральної та периферичної нервової системи в популяційній когорті хворих із Лайм-бореліозом. Доведено, що 28,9% хворих мають нейровізуалізаційні зміни на МРТ. Останні є неспецифічними: вогнищеві зміни в черепних нервах у 10,1%, а саме: вогнищеві зміни в n. facialis – 5,8% (n=4), n. trigeminus – 2,9% (n=2) та n. opticus – 1,4% (n=1), поодинокі (n=11) або множинні (n=4) вогнищеві зміни в T2/FLAIR-режимах в підкірковій області обох гемісфер – 21,7% (n=15), атрофічні зміни в мозочку та/або потиличних ділянках мозку, тім'яних та/або скроневих ділянках мозку – 29% (n=20).

Встановлено, що Лайм-бореліоз асоціюється з дворазовим підвищенням ризику розвитку когнітивних порушень, збільшенням ймовірності розвитку клінічно вираженої тривоги та депресії. Частота виникнення когнітивної дисфункції у пацієнтів із Лайм-бореліозом згідно з оцінкою за MMSE склала 65,2%, за MoCA – 56,5%.

Вперше досліджено клінічні особливості когнітивних порушень у пацієнтів цієї категорії. З'ясовано, що порівняно зі здоровими респондентами, відбувається порушення концентрації уваги, короткострокової пам'яті, виконавчих навичок та абстрактного мислення.

Новими є дані про взаємозв'язки між клінічними характеристиками Лайм-бореліозу та клінічними особливостями когнітивних і психоемоційних розладів. Виявлено, що когнітивна дисфункція наростає із збільшенням стадії захворювання. Вперше доведено, що збільшення когнітивного дефіциту на пізніх стадіях хвороби відбувається за рахунок погіршення за такими субтестами MoCA: «Пам'ять», «Найменування та повторення речення» та «Копіювання малюнка». Отримані докази на користь того, що когнітивні порушення виявляються не тільки у пацієнтів із нейробореліозом, але й при інших клінічних формах захворювання.

Визначено фактори ризику розвитку когнітивної дисфункції: встановлення діагнозу Лайм-бореліозу у віці 45,5 років і більше, тривалість захворювання ≥ 2 роки, наявність нейробореліозу, пізня стадія хвороби, артеріальна гіпертензія, захворювання печінки, наявність тривожних розладів та втоми. Вперше доведено наявність достовірного зв'язка між наявністю клінічно виражених психоемоційних розладів із нейробореліозом та Лайм-артритом, а також втоми різного ступеня тяжкості з Лайм-артритом.

Обґрунтовано доцільність приділення більшої уваги якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом. Отримано дані про негативний вплив захворювання на фізичний компонент здоров'я, соціальне функціонування та життєву активність. Встановлено, що на фізичний компонент якості життя в найбільшій мірі впливають втома, наявність Лайм-артриту, ураження декількох органів, вік, тривалість захворювання, меншою мірою – когнітивні розлади та депресія. Тоді як зменшення психологічного компоненту здоров'я асоціюється з наявністю нейробореліозу, когнітивних порушень, депресії, тривоги, втоми та пізньою стадією захворювання.

Вперше продемонстровано, що у жінок із Лайм-бореліозом більшою мірою, ніж у чоловіків страждає фізичний стан здоров'я та соціальні функції. За відсутності достовірних відмінностей у частоті когнітивних та емоційних розладів. Між пацієнтами жіночої та чоловічої статі відмічається їх неравноцінний вплив на показники показники якості життя.

Практичне значення отриманих результатів. Виявлені клінічні та інструментальні характеристики ураження центральної та периферичної нервової системи при Лайм-бореліозі сприятимуть більш точній та своєчасній діагностиці, що дозволить покращити наслідки захворювання та якість життя через максимально раннє призначення специфічного лікування.

Продемонстрована в роботі роль когнітивних і психоемоційних порушень в загальній клінічній картині Лайм-бореліозу має привернути увагу до необхідності проведення когнітивної реабілітації, як важливої складової покращення якості життя цих хворих. Зокрема, встановлення факторів ризику

розвитку когнітивної дисфункції може сприяти більш активному та свідомому веденню таких хворих із застосуванням широкого арсеналу реабілітаційних заходів.

Проведене дослідження продемонструвало необхідність впровадження оцінки показників якості життя у хворих на Лайм-бореліоз у клінічну практику, та доцільність розробки рекомендацій щодо корекції модифікованих факторів (вдома, когнітивні розлади, депресія, тривога), поліпшення фізичного компонента здоров'я, соціального функціонування, життєвої активності та їх впровадження в клінічну практику.

Отримані в науковій роботі результати використовуються у навчальному процесі кафедри неврології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика при викладанні студентам, інтернам та лікарям. Сформульовані на основі матеріалів дослідження теоретичні положення та практичні рекомендації можуть бути впроваджені у процес навчання студентів медичних ЗВО, а також включені у програми післядипломного навчання лікарів-неврологів.

Особистий внесок здобувача. Дисертанткою проаналізована наукова література, проведено інформаційно-патентний пошук за темою дисертаційної роботи. Разом із науковим керівником доктором медичних наук, професором Тріщинською Мариною Анатоліївною сформульовано мету та завдання дослідження, обговорені отримані результати.

Дисертанткою зібрано матеріал дослідження, виконано комплексне клініко-лабораторне обстеження пацієнтів із Лайм-бореліозом, проведено анкетування, визначення якості життя досліджуваних та статистичний аналіз отриманих результатів.

Здобувачкою власноруч написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки і практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в медичну практику, що відображено в опублікованих роботах.

Дисертанткою не запозичені результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на VI Подільській всеукраїнській міждисциплінарній науково - практичній конференції з міжнародною участю: «Здобутки та втрати невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології в 2022» (Вінниця, 2022), VII Подільській всеукраїнській міждисциплінарній науково - практичній конференції з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році» (Вінниця, 2023).

Публікації. За темою дисертаційного дослідження надруковано 6 наукових праць: 4 статті опубліковано в рекомендованих ДАК України наукових фахових виданнях, 1 – у виданні, що індексується в наукометричних базах даних Scopus, Copernicus International, Google Scholar), 2 – у матеріалах конгресів та конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 212 сторінках машинопису і складається із анотації, змісту, переліку умовних позначень та скорочень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 50 таблицями, 12 рисунками. Список використаної літератури містить 212 джерел літератури, з яких 26 – кирилицею, 186 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
КЛІНІКО-НЕВРОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РІЗНИХ ФОРМ
ПЕРЕБІГУ ЛАЙМ БОРЕЛІОЗУ
(огляд літератури)

1.1. Клініко-епідеміологічні та етіопатогенетичні особливості Лайм бореліозу

Лайм бореліоз (ЛБ) – це інфекційне захворювання, зумовлене присмоктанням іксодових кліщів, уражених бактерією *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*). Незважаючи на значні зусилля для вирішення цієї проблеми, уявлення про важкість захворювання, патофізіологію, віддалені наслідки зараження та оптимальне ведення хворих на ЛБ, залишаються суперечливими [1,2]. ЛБ є мультисистемним захворюванням, що вражає шкіру, суглоби, серце, в рідкісних випадках – очі та регулярно-нервову систему [40].

Перше згадування «мігруючої еритеми» і можливість її зв'язку з укусами кліщів пов'язують з доповіддю Afzelius на конференції Шведського товариства дерматологів, що була опублікована в 1921 р. [9]. У 1975-1978 рр. групою вчених на чолі з Steere було виявлено невідоме раніше захворювання у дітей з міста Лайм (США), що стало підставою для назви «хвороба Лайма», і зроблено припущення зв'язку захворювання з укусами кліщів [10]. Проте, кліщова спірохетова етіологія Лайм бореліозу була підтверджена лише в 1981 р., коли збудник був виділений Burgdorfer, спочатку з організму кліща-переносника, а згодом – з елементів шкірного висипу і з крові хворої людини [11]. На честь Burgdorfer спірохета пізніше дістала назву *Borrelia burgdorferi* [12].

B. burgdorferi – грамнегативний ДНК-вміщуючий мікроорганізм, що відноситься до порядку Spirochaetales, сімейству Spirochaetaceae, роду *Borrelia* [13]. У наш час ЛБ є найпоширенішим векторним (за участю біологічних переносників) захворюванням в Європі та США [15]. Зараження відбувається

трансмисивним шляхом при укусі кліща або у разі потрапляння фекалій кліща на шкіру з наступним їх втиранням. Можливе також зараження аліментарним шляхом при вживанні сирого козячого молока від зараженої тварини [121].

Борелії, що спричиняють це захворювання, представлені чисельними генотипами. Значення цього феномену полягає в існуванні кардинальних відмінностей клінічного перебігу Лайм бореліозу в залежності від генотипу збудника, а також у мозаїчності природних осередків за генотипами борелій. Найбільш патогенними для людини є *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii* і *Borrelia afzelii* [21]. Щорічно на території США, де вперше було виявлено ЛБ, реєструється до 20 тисяч нових випадків ЛБ, що викликається бореліями генотипу *B. burgdorferi sensu stricto* [23].

Strnad та співавт. (2017) встановили, що в Європі середній показник зараження кліщів *B. burgdorferi* досягає 15,6 %. Повідомляють про виявлення *B. burgdorferi* навіть у личинок іксодових кліщів (1,5 %). Найбільша поширеність заражених кліщів зареєстрована в Центральній Європі (19,3 %), найменша – на Британських островах (3,6 %), у Західній Європі *B. burgdorferi* виявлено у 10,2 % кліщів, у Південній Європі - 5,7 %. Східну Європу не було включено до аналізу [6]. Через зміну клімату, зміну моделей землекористування, чисельність та розподіл водоем, передбачається, що географічний ареал *B. burgdorferi* буде продовжувати розширюватися [43,44]. Так, наприклад, у Канаді кількість зареєстрованих випадків ЛБ за останнє десятиліття зросла в 6 разів [45].

В Україні офіційну реєстрацію ЛБ, що спостерігається в усіх регіонах нашої країни, розпочато з 2000 року. Щорічне зростання в Україні розповсюдженості іксодових кліщів створює несприятливу епідемічну ситуацію. Якщо у 2005 р. було офіційно зареєстровано 228 випадків ЛБ, що становило 48 на 100 тис. населення, то у 2011 р. кількість зареєстрованих випадків зросла в 5,8 разів і склала 1276 випадків (2,76 на 100 тис. населення) [8]. В останнє десятиріччя захворюваність на ЛБ в Україні продовжує зростати; його офіційно віднесено до групи інфекційних хвороб, що

спричиняють або потенційно можуть спричинити значний рівень захворюваності та смертності [3].

За оцінками Kříž та співавт. (2018), загальне співвідношення чоловіків та жінок, що хворіють Лайм-бореліоз становило 0,84 та 1,51. Вікові особливості захворюваності мають типову форму двох піків: перший пік у віковій групі 5-9 років і другий – у віковій групі 55-64 років [79].

Укус кліща безболісний. В зв'язку з чим, пацієнти не завжди можуть пов'язати розвиток захворювання з попереднім укусом кліща. Інкубаційний період Лайм-бореліозу триває від 1 до 36 днів (в середньому 9 днів) [16]. Клінічно під час гострої фази Лайм-бореліозу мають місце дерматологічні та/або вірусоподібні ознаки та симптоми, такі як періодична лихоманка, пітливість, озноб, нездужання, втома тощо. З місця укусу борелія дисемінує в шкірі, викликаючи місцевий запальний процес, потім вона проникає в інші органи і тканини. У початковому періоді хвороби спірохета може бути виявлена в шкірі, крові і лікворі, а також (у невеликій кількості) в міокарді, сітківці, м'язах, кістках, печінці, мозкових оболонках і головному мозку [46]. Друга стадія захворювання характеризується появою неврологічної симптоматики через 2-4 тижні від початку захворювання, інколи – через кілька місяців. На пізній стадії бореліозу, спостерігається мультифокальне ураження нервової системи, що може виникнути через кілька місяців або 1-2 роки після інфікування [121].

Таким чином, Лайм-бореліоз протікає стадійно без чітких меж, імітуючи ряд інших захворювань [18,33,61]:

Стадія 1 (стадія локальної інфекції): на місці укусу кліща у 80–90 % пацієнтів формується локальна інфекція у виді мігруючої еритеми, розвиваються грипоподібні симптоми, включаючи лихоманку, головний біль, артралгії, міалгії. Ці симптоми можуть виникати починаючи від кількох днів до тижнів після зараження. Мігруюча еритема є достовірним клінічним маркером Лайм-бореліозу. Водночас, про міграційну еритему повідомляється лише приблизно у 25-50 % гострих випадків Лайм-бореліозу;

Стадія 2 (стадія дисемінації) настає через кілька тижнів, іноді – місяців. Від місця укусу з током лімфи і крові збудник потрапляє у внутрішні органи, лімфатичні вузли та суглоби, з'являються симптоми ураження серцево-судинної та нервової систем;

Стадія 3 (стадія органних уражень): може маніфестувати через місяці та роки від початку зараження, розвивається стійкий артрит і хронічна неврологічна симптоматика. Це – хронічний перебіг Лайм-бореліозу. Хронічна стадія має рецидивуючий характер з чергуваннями загострення та безсимптомного перебігу захворювання, або має поступове прогресування [18,33,61].

Гострому періоду Лайм бореліозу відповідає проміжок часу від 1 до 3 місяців від маніфестації захворювання, підгострому – від 3 до 6 місяців, хронічному – збереження симптомів Лайм-бореліозу більше 6 місяців. Відзначається залежність ступеня тяжкості захворювання від його тривалості. Хронічна інфекція може характеризуватися як безперервним, так і рецидивуючим перебігом [24].

Встановлено, що Лайм-бореліоз часто має перебіг з синтропічним залученням у патологічний процес різних органів і систем організму хворого, тобто в процес можуть бути залучені шкіра, опорно-руховий апарат, нервова система, серце, печінка, очі [7]. Так, за висновками О. М. Зінчука (2013), серед хворих на Лайм-бореліоз (n=322) у ранньому періоді зафіксовано клінічні ознаки ураження серця (16,5 %), у 18,2 % хворих – електрокардіографічні зміни, що частіше виявляються у разі безеритемних форм захворювання; клінічно виражений міокардит у ранньому періоді Лайм-бореліозу спостерігався у 2,4 % хворих, що вимагає детального моніторингу серцевої діяльності в динаміці хвороби для вчасного виявлення уражень серцево-судинної системи і призначення адекватного лікування [4].

Таким чином, Лайм-бореліоз – це інфекційне природновогнищеве трансмісивне захворювання, збудником якого є спірохета *Borrelia burgdorferi sensu lato*, а переносником - іксодові кліщі. Лайм-бореліоз поширений у всьому

світі, але особливо велику проблему представляє для охорони здоров'я північної півкулі, у тому числі, України. Захворювання відрізняється стадійністю перебігу і системністю проявів. Клінічні прояви Лайм-бореліозу є множинними і демонструють поліорганний характер захворювання.

1.2. Синтропічне ураження нервової системи у хворих на Лайм-бореліоз

Ураження нервової системи, або нейробореліоз, залежно від географічної зони, спостерігається у 15-64 % хворих на Лайм-бореліоз. Такі істотні коливання в частоті розвитку, а також клінічних проявах ЛНБ, пов'язані передусім з генотиповими і антигенними відмінностями збудників [29]. Захворювання проявляється неврологічною тріадою: асептичний менінгіт (однобічний, інколи — двобічний), периферичний параліч лицьового нерву, різноманітні ураження периферичної нервової системи [122].

Якщо хворобу не лікувати, у 12–15 % осіб, інфікованих *B. Burgdorferi*, спостерігаються численні неврологічні прояви [145]. Ураження нервової системи при Лайм-бореліозі реєструють: у 24 % пацієнтів в Словенії [22], у 16 % ~ в Швеції [20], у 10-15 % ~ в США [23]. За даними, що наводять Ключ та співавт. (2017), серед населення України 18,3 % випадків захворювання на Лайм-бореліоз супроводжуються ураженням опорно-рухового апарату, 10,7 % – патологією серцево-судинної системи, близько 40 % – ураженням нервової системи [146].

Різні прояви гострого ЛНБ (3,3 %) були другим за частотою клінічним проявом після мігруючої еритеми (95,4%) в Німеччині, за даними Wilking та Stark [50]. Про мігруючу еритему повідомляється лише приблизно у 25-50 % випадків гострого ЛНБ [61].

ЛНБ – це найнебезпечніший прояв хвороби. Під час інфікування бактерії мігрують через тканини організму інфікованої людини, досягаючи

центральної нервової системи (ЦНС) через 2 тижні після укусу зараженого кліща [14].

Як відомо, різні генотипи *Borrelia* демонструють різні особливості тканинного тропізму, але з нейробореліозом найчастіше асоціюється *B. burgdorferi sensu stricto* і *B. garinii*. При цьому, *B. garinii* виявляють у 23,8 %; а *B. burgdorferi sensu stricto* – у 10,2 % заражених кліщів [5,6].

Borrelia burgdorferi s. може уражати усі відділи нервової системи, що проявляється широким спектром клінічних симптомів і синдромів. На ранніх стадіях ЛНБ симптоми ураження в 30-50 % випадків визначаються в сегментах, розташованих близько до мігруючої еритеми або місця укусу кліща. Загальні симптоми, такі як погане самопочуття, артралгія, міалгія, субфебрильна температура або нічне потовиділення можуть виникати через кілька днів або тижнів після зараження *B. burgdorferi* [61,118].

Ураження нервової системи на ранніх термінах захворювання характеризується переважно наступними синдромами: лімфоцитарним менінгітом, енцефалітом (енцефалопатією), радикулопатією, невропатією черепних нервів (частіше лицьового). Досить часто залучаються кілька рівнів нервової системи. Будь-який з симптомів ураження нервової системи може бути єдиним в клініці ЛНБ і проявлятися без еритеми і виражених ознак загальної інтоксикації [19]. Проте, наявність ізольованих неврологічних синдромів зустрічається лише у 8-10 % випадків [38].

1.2.1. Ураження центральної нервової системи в гострий період Лайм бореліозу.

На початку захворювання ураження нервової системи має переважно запальний характер [71]. Наявні загальноінфекційний та загально мозковий синдроми: запаморочення, сонливість, головний біль, нудота, підвищення

температури тіла до 40°C. З'являються раптова загальна слабкість, швидка стомлюваність, біль у м'язах і суглобах [121].

Основними формами ураження ЦНС у гострому періоді захворювання є менінгіт та менінгоенцефаліт [78].

Серед домінуючих ознак, характерних для клінічної картини менінгіту при гострому ЛНБ є: різної інтенсивності головний біль, нудота, блювота, підвищена чутливість до світлових та звукових подразників, відчуття болю при русі очей та помірною ригідністю потиличних м'язів [76]. В ендемічних регіонах будь-яка оптична нейропатія може розглядатися як наслідок ЛНБ [77].

У третини пацієнтів з ЛНБ в гострому періоді спостерігається вогнищева неврологічна симптоматика, як ознака енцефалітного процесу [96,99]. Ураження головного мозку проявляються у виді гострого чи підгострого енцефаліту: виникають сонливість, зниження пам'яті та уваги, парціальні або генералізовані епілептичні напади, атаксія в разі ураження мозочка, хорея при ураженні екстрапірамідної системи [121].

Прояви ураження центральної та периферичної нервової системи, пов'язані з Лайм-бореліозом, можуть виникати окремо або поєднано. Радикуліт або запалення нервових корінців можна спостерігати у 3-5 % випадків при гострому ЛНБ з ураженням периферичної нервової системи, а менінгіт спостерігається в 1 % випадків [82]. В Європі ізольований менінгіт (без корінцевих симптомів) при Лайм-бореліозі спостерігається переважно у дітей [65].

Біль є одним з симптомів, що проявляються при гострому ЛНБ. Больові характеристики досить відрізняються від інших форм невропатичного болю щодо динаміки, локалізації та терапевтичних реакцій [97,98]. Однією з характерних ознак Лайм-бореліозу в підгострій стадії захворювання є синдром

Баннварта, який проявляється поєднанням ураження мозкових оболонок і периферичної нервової системи (менінгорадикулоневропатія). Особливістю менінгеального синдрому є незначна вираженість клінічних менінгеальних симптомів. Синдром Баннварта є типовим проявом Лайм-бореліозу в Європі [42]. У дослідженні Ogrinc та співавт. (2016) взяли участь 77 пацієнтів (38 чоловіків, 39 жінок; середній вік 58 років) з діагнозом синдром Баннварта, яких спостерігали протягом одного року. Тривалість неврологічних симптомів до встановлення діагнозу становила 30 (інтерквартильний діапазон 14-50) днів. Найбільш частими симптомами/ознаками були корінцевий біль (100 %), порушення сну (75,3 %), мігруюча еритема (59,7 %), головний біль (46,8 %), втома (44,2 %), нездужання (39 %), парестезії (32,5 %), периферичний параліч м'язів обличчя (36,4 %), менінгеальні знаки (19,5 %) та парези (7,8 %) [89]. Близько 60 % пацієнтів з синдромом Баннварта мають дефіцит черепно-мозкових нервів. Можуть бути задіяні всі черепно-мозкові нерви, за винятком нюхового нерву [89].

Гурський та співавт. (2019) спостерігали гострий розвиток у пацієнта з ЛНБ з вираженим неврологічним дефіцитом у формі в'ялих парезів кінцівок, ураженням черепно-лицевих нервів у поєднанні з менінгеальним синдромом, виражену позитивну динаміку виявлених порушень при своєчасному призначенні етіотропної терапії. Іншими особливостями цього випадку була відсутність в анамнезі вказівок на укуси кліщів і/або кільцеподібну еритему, дебют захворювання проявлявся симптомами вертеброгенної люмбоішалгії [28].

Garkowski та співавт. (2017) відмічають, що в деяких випадках ЛНБ призводить до цереброваскулярних ускладнень [107]. Проведено систематичний огляд літератури (1987-2016) з аналізом зареєстрованих випадків ЛНБ (n=88), ускладнених васкулітом ЦНС та інсультом або транзиторною ішемічною атакою (ТІА). Середній інтервал від початку симптомів, що свідчать про Лайм бореліоз, до перших симптомів

цереброваскулярних проявів ЛНБ становив 3,5 місяці. Найбільш поширеним цереброваскулярним проявом ЛНБ був ішемічний інсульт (76,1 %), а потім – ТІА (11,4 %). Виключно задній сегмент мозкового кровообігу був порушений у 37,8 % пацієнтів, передній – у 24,4 % пацієнтів, а в 37,8 % випадків задній і передній сегменти мозкового кровообігу були порушені одночасно. Найпоширеніше, ураженими судинами були середня мозкова артерія – у 19 випадках, базилярна артерія – у 17 випадках та передня мозкова артерія – у 16 випадках. Хороша відповідь на лікування антибіотиками була досягнута у більшій кількості пацієнтів (75,3 %). Загальний рівень смертності становив 4,7 % [107]. За даними Вак та співавт. (2013), церебральний васкуліт складає 0,3 % усіх випадків в ендемічній зоні. У 10 з 11 пацієнтів (90,9 %), яким був діагностований церебральний васкуліт, асоційований з ЛНБ за клінічними, рентгенологічними та імунологічними критеріями, розвинувся ішемічний інсульт або ТІА, у 7 пацієнтів (70,0 %) інсульт повторився. У 7 (70,0 %) хворих розвинулися ішемічні ураження. Задній сегмент кровообігу був порушений у 8 (72,2 %) з 11 пацієнтів; тромбоз базилярної артерії виявлений у 2 (25,0 %) хворих, один пацієнт помер у гострій стадії. За висновками авторів, ЛНБ може спричинити повторний інсульт або ТІА на основі церебрального васкуліту. Раннє розпізнавання та адекватна терапія мають покращити результат [113].

Енцефалопатія, ідентична енцефалопатії, що спостерігається при багатьох системних запальних захворюваннях, не є характерною для Лайм бореліозу, і лише в деяких випадках є свідченнями інфікування нервової системи та може виникати у гострий період ЛНБ [41].

При прогресуванні хвороби чіткішими стають прояви дегенеративних змін у нервовій тканині [137].

1.2.2. Ураження центральної нервової системи при хронічному перебігу Лайм бореліозу.

Ураження ЦНС при Лайм-бореліозі описані переважно на ранніх стадіях захворювання, тоді як хронічний ЛНБ знаходиться на стадії вивчення. В цілому, частота розвитку хронічних форм ЛНБ відносно невисока і складає, за даними різних авторів, від 4 до 20 % хворих на Лайм-бореліоз. Водночас, існують дані, які показують, що реальний показник є значно вищим і після перенесеної безритемної форми захворювання може досягати 85 % [31].

Виділяють наступні форми хронічного ЛНБ з ураженням ЦНС: прогресуючий енцефаломієліт, церебральний васкуліт, енцефалопатію. Пізній ЛНБ може проявлятися ознаками, подібними до інсульту [67].

Енцефалопатія на хронічній стадії ЛНБ характеризується проявами пірамідної недостатності або розсіяною органічною симптоматикою, супроводжується мозочковими порушеннями, астеничним синдромом, пароксизмальними порушеннями свідомості та інтелектуально-мнестичними розладами. Можливі афективні та когнітивні розлади (пам'яті, уваги, швидка стомлюваність, розлади сну, мови). Рідко виявляють розлад екстрапірамідної системи у виді синдрому паркінсонізму. Протягом усієї стадії захворювання зберігаються загальна слабкість, мігруючий біль у кістках, суглобах і м'язах. Хронічна стадія перебігає з чергуванням ремісій та рецидивів [121,132,134].

Одним з пізніх проявів Лайм-бореліозу є прогресуючий енцефаломієліт. Уперше хронічний бореліозний енцефаломієліт був описаний в 1985 р. Askermann та співавт. у 8 хворих на Лайм-бореліоз [69]. Пізніше спостерігали хворих, у яких зустрічалися або переважно церебральні прояви, що нагадують мультифокальний енцефаліт, або спінальні симптоми, що нагадують спінальний розсіяний склероз. Сьогодні частота виявлення енцефаломієліту при Лайм-бореліозі складає в середньому 4-5 % усіх випадків ЛНБ [135,136].

З хронічним Лайм бореліозом пов'язаний широкий спектр психічних реакцій, включаючи параною, деменцію, шизофренію, біполярний розлад, панічні напади, депресію, нервову анорексію та obsесивно-компульсивний розлад. Депресивні стани серед пацієнтів з пізнім Лайм бореліозом є досить поширеними, коливаючись в межах від 26 до 66 %. При цьому, прояви порушення поведінки, як правило, відбуваються при відсутності об'єктивних неврологічних відхилень чи змін на магнітно-резонансній томограмі головного мозку [73].

Oczko-Grzesik та співавт. (2017) досліджували групу з 121 пацієнта (61 жінка, 60 чоловіків) у віці 18-65 років, у яких було діагностовано пізню стадію Лайм-бореліозу: 46 пацієнтів (38 %) – з лайм-артритом та 75 пацієнтів (62 %) – з ЛНБ. Когнітивні розлади спостерігались частіше у пацієнтів з ЛНБ (14,7 %), ніж у пацієнтів з Лайм-артритом (4,3 %). Жінки і чоловіки з ЛНБ демонстрували когнітивний дефіцит у 23,3 та 8,9 % випадків, відповідно. У 50,7 % пацієнтів з ЛНБ спостерігалися депресивні розлади. Симптоми депресії були особливо частими у жінок (60 %). Тяжкість депресії у більшості випадків була легкою або середньою. Пацієнти з ЛНБ (44 %), як жінки (36,7 %), так і чоловіки (48,9 %), продемонстрували тривожні розлади. Отже, невротичні розлади, головним чином адаптаційні, частіше зустрічалися у чоловіків з ЛНБ, тоді як депресивні розлади і когнітивний дефіцит частіше спостерігались у жінок [133].

У 60 % пацієнтів з хронічним ЛНБ діагностуються ознаки астено-вегетативного синдрому з вагоінсулярними, симпатикоадреналовими кризами [124].

Встановлено, що у 71 % хворих на Лайм-бореліоз в анамнезі був діагностований синдром хронічної втоми. Більше того, у пацієнтів із Лайм-бореліозом після симптоматичного лікування, рекомендованого при синдромі хронічної втоми, покращення було відзначено у 61 % випадків. Отримані дані

свідчать, що синдром хронічної втоми є частим явищем серед пацієнтів з Лайм-бореліозом в анамнезі [74,208].

1.2.3. Ураження периферичної нервової системи в гострій період Лайм бореліозу.

Прояви ураження периферичної нервової системи в гострому періоді Лайм-бореліозу спостерігаються в більшості випадків. Симптоматика периферичного ЛНБ надзвичайно багата і різноманітна. При цьому, спектр уражень периферичної нервової системи в гострому періоді ЛНБ можна описати двома синдромами – алгічним (невралгія, міалгія, плексалгія, полірадикулопатія) та аміотрофічним (сегментарний радикулоневрит, параліч черепно-мозкових нервів, найчастіше лицьового нерву, парез кінцівок, радікулопатія, плексопатія, моно- та поліневрит, корінцеві розлади в усіх відділах хребта) [25,81].

Wendling та співавт. (2009) повідомили про 4 пацієнтів, які перенесли синдром Parsonage-Turner (також відомий як гострий брахіальний неврит або невралгічна аміотрофія) як перший прояв Лайм-бореліозу. Клінічна картина була типовою: гострий біль у плечі супроводжувався швидкою слабкістю та виснаженням м'язів плечового поясу. Електрофізіологічне тестування показало денервацію. Один пацієнт повідомив про мігруючу еритему після укусу кліща. Серологічні тести були позитивними в сироватці крові у всіх пацієнтів, а у лікворі – у двох пацієнтів. Автори вважають, що синдром Parsonage-Turner слід додати до переліку проявів ЛНБ [125]. Аналогічної точки зору дотримується й інші автори [126,127].

Knudtzen та співавт. (2017) при дослідженні даних 431 пацієнта з ЛНБ встановили, що найбільш поширеними клінічними симптомами були радикуліт (65,9 %), параліч черепно-мозкових нервів (43,4 %) та головний біль (28,3 %) [34]. ЛНБ в гострому періоді проявляється найчастіше периферичним

паралічем м'язів обличчя, проте існують й інші клінічні форми, до яких відноситься гострий мієліт (4-5 % ЛНБ) [104], причому 20 % усіх випадків трапляється у пацієнтів молодше 18 років [103].

Результати більшості досліджень демонструють, що розлади черепної іннервації у хворих на ЛНБ спостерігається частіше інших уражень (50-90 % випадків). У більшості хворих уражено III-VII, рідше – IX-XII пари черепних нервів [25,86,91,93]. Лицьовий нерв уражається у понад 80 % випадків, коли відбувається ураження черепно-мозкових нервів. До 30 % усіх невритів пов'язують з ураженням VII пари черепних нервів [92]. Часто спостерігається двосторонній прояв (приблизно 1/3 випадків). На відчуття смаку це може не вплинути [119,120].

Парезу мимічних м'язів часто передуює оніміння та поколювання у відповідній частині обличчя [94]. Також, деякі пацієнти відмічають відчуття болю в області вуха або орофациальні болі [87,95].

Презентація влітку, укуси кліщів, конституційні симптоми та корінцеві болі, двобічне ослаблення м'язів обличчя та плеоцитоз ліквору дозволяють припустити бореліальну етіологію периферичного паралічу обличчя. Ураження мускулатури не досягають повного паралічу, та, як правило, відновлюються протягом 2-3 тижнів [105].

Віerman та співавт. (2019) частоту паралічу обличчя через ЛНБ оцінюють в 0,9/100 000 жителів на рік. Понад 70 % пацієнтів з паралічем м'язів обличчя не повідомляли про недавній укус кліща та/або мігруючу еритему. Пацієнти з паралічем м'язів обличчя через ЛНБ частіше зверталися в липні-вересні (69,2 %) і у 42,3 % мали виражений головний біль [106]. Аналогічні дані отримано Bremell та Hagberg (2011), які вказують, що параліч Белла (ідіопатична форма нейропатії лицьового нерву) та ЛНБ – це два найпоширеніші діагнози у пацієнтів з периферичним паралічем обличчя в

районах, ендемічних за *V. burgdorferi* [26]. Проаналізовано дані 102 пацієнтів; з них у 51 було діагностовано параліч Белла, у 34 – доведений ЛНБ, а у 17 – ймовірний ЛНБ. Пацієнти з встановленим ЛНБ хворіли протягом другої половини року, з піком у серпні, тоді як пацієнти з паралічем Белла хворіли більш рівномірно протягом року. У пацієнтів з встановленим ЛНБ спостерігалось значно більше неврологічних симптомів поза паретичною зоною обличчя та значно вищий рівень моноклеарних клітин та альбуміну в спинномозковій рідині. Повідомлялося про історію укусу кліща в обох групах. Автори виявили, що пора року, виражені неврологічні симптоми та моноклеарний плеоцитоз, є сильними прогностичними факторами для ЛНБ як причини периферичного паралічу обличчя в ендемічній зоні [26]. Водночас, непомічені укуси кліща призводять до зараження приблизно в 2/3 випадків [62].

Kindler та співавт. (2016) у 19 (чоловіків (m) = 14/жінок (f) = 5) з 278 пацієнтів (7 %) встановили діагноз ЛНБ. У 8 пацієнтів (3 %) виявлено вітряну віспу (VZV) (m=7/f=1) та у 13 пацієнтів (5 %) – діабетичну мононейропатію (m=5/f=8). У 207 пацієнтів (75 %) діагностовано параліч Белла (m=110/f= 97). Що стосується сезонної кластеризації, 74 % випадків ЛНБ було виявлено з червня по жовтень, тоді як в інші місяці виявлено лише 26 % випадків ЛНБ. Пацієнти з паралічем Белла розподілялися протягом року рівномірно. Що стосується неврологічних ознак та симптомів, радикулярні симптоми були зареєстровані лише у групі ЛНБ. Цих ознак не виявлено при VZV, паралічі Белла або діабетичній мононейропатії. Згідно з результатами дослідження, автори рекомендують тестувати ліквор у будь-якому випадку в пацієнтів з паралічем обличчя в ендемічній зоні з червня по жовтень, особливо за наявності корінцевих симптомів [27].

Слід нагадати, що аміотрофічний синдром при Лайм-бореліозі може проявлятися окремим симптомокомплексом лімфоцитарним менінгополірадикулоневритом Баннварта з головним болем, лихоманкою,

корінцевим болем, слабкістю та втратою чутливості, що розвивається приблизно у 15 % пацієнтів, які не отримували лікування [111,138]. Неврологічні порушення, як правило, виникають після зникнення еритеми та проявляються больовим синдромом, зумовленим ураженням корінців спінальних нервів, частіше шийно-грудного відділу хребта [112,114]. При цьому менінгіальні симптоми виражені слабо або можуть бути відсутніми взагалі [116].

Симптоми радикуліту розвиваються в середньому через 4-6 тижнів (максимум 1-18) після укусу кліща або після міграції еритеми [66]. Менінгордикуліт може дебютувати інтенсивним болем у місці укусу кліща або в спині, який через кілька днів, інколи тижнів, прогресує з появою асиметричних парезів верхніх або нижніх кінцівок і зниженими рефlekсами та розладами чутливості. Можливе також ураження сплетінь з розвитком плечової або попереково-крижової плексопатії [68,123]. Пацієнт відчуває пекучий, ниючий, колючий або розривний характер болю і незначно реагує на звичайні анальгетики. Часто біль досягає піку протягом кількох годин або днів. У 3/4 пацієнтів розвивається неврологічний дефіцит через 1-4 тижні, а парези розвиваються частіше, ніж порушення чутливості [68].

Інколи на гострій стадії ЛНБ розвивається гострий або підгострий поперековий мієліт з ознаками пара- або тетрапарезу, порушеннями функції тазових органів. Під час магнітно-резонансної томографії (МРТ) спостерігають мультифокальне ураження білої речовини спинного мозку. Неврологічні симптоми супроводжуються ураженням великих суглобів (ліктьового, гомілкового, кульшового) [129]. У разі ураження периферичної нервової системи може розвинути синдром зап'ясткового каналу [130]. Dumic та співавт. (2018) представили випадок з раніше здоровим 25-річним чоловіком, який мав мігруючу еритему, асептичний менінгіт та клінічні прояви поперекового мієліту, включаючи двосторонні рухові та сенсорні дефіцити нижніх кінцівок, що проявлялися як слабкість та оніміння,

затримкою сечі та закрепом. Після лікування метилпреднізолоном та цефтріаксоном пацієнт досяг повного одужання, крім нейрогенного сечового міхура. Автори наголошують на важливості врахування Лайм бореліозу при диференціальній діагностиці гострого поперекового мієліту, особливо у мешканців ендемічних районів [128].

Avanzi та співавт. (1998) описують випадок у пацієнта з Лайм-бореліозом з переважаючим ураженням сідничного нерву, підтвердженим електрофізіологічними та невропатологічними даними. Найбільш значущими результатами біопсії були дегенерація аксонів та периваскулярне запалення. Пошкодження окремого периферичного нерву як домінуючого клінічного прояву під час Лайм-бореліозу – це незвичайна знахідка, яка рідко описується в літературі [131].

Останнім часом в науковій літературі з'являються повідомлення про клінічні прояви ЛНБ у виді синдрому Гієна-Барре (Guillain-Barre) – гострої паралітичної нейропатії [109,110]. Schrestha та Kadkhoda (2022) повідомляють про 31-річного чоловіка, у якого діагностували Лайм-бореліоз та синдром Гієна-Барре з відповідною клінічною симптоматикою, включаючи прогресуюче двостороннє оніміння та слабкість рук та ніг протягом останнього тижня разом з арефлексією. Початок медикаментозної терапії внутрішньовенним імуноглобуліном та парентеральним цефтріаксоном призвело до зникнення цих симптомів [108].

1.2.4. Ураження периферичної нервової системи при хронічному перебігу нейробореліозу.

Ураження периферичної нервової системи при хронічному ЛНБ – це, переважно, хронічні радикулонейропатії, полінейропатії [139]. Через місяці і навіть роки від початку захворювання у деяких пацієнтів може розвинутися хронічна полірадикулонейропатія з сенсорними симптомами або корінцевим

болем. Патологія хронічної радикулонейропатії виявляє дегенерацію аксонів з периваскулярною мононуклеарною інфільтрацією [138].

При цьому часто спостерігаються болі в шийному, грудному, люмбосакральному відділах хребта, корінцеві болі, парестезії кінцівок, порушення чутливості як симетричні, так і однобічні [63-65]. У зонах іннервації уражених нервів спостерігається атрофія м'язів [66]. Хворі на хронічну радикулонейропатію часто скаржаться на корінцеві болі або дистальні парастезії в кінцівках, рідше – на болі в тулубі. Інколи ці прояви супроводжуються м'язовою слабкістю [65- 67].

Пізними симптомами ЛНБ є мультифокальні мононейропатії та сенсорно-моторні полінейропатії. Труднощі з встановленням правильного діагнозу виникають через тривалий проміжок часу між укусом кліща та появою неврологічних симптомів. ЛНБ як причину периферичної нейропатії завжди необхідно підозрювати у випадку неясних симптомів ураження периферичної нервової системи у пацієнтів з потенційно можливим укусом кліщів, нейропатії можуть виникати через значний проміжок часу і не завжди їм передують інші симптоми захворювання [25].

Colby та співавт. (2021) представили результати дослідження проявів хронічного Лайм-бореліозу (n=85). У переважної більшості хворих встановлено ураження периферичної нервової системи. Виявлені наступні неврологічні синдроми: периферичні полінейропатії (62,3 %), мононейропатії (19,9 %), радикулонейропатії (13,4 %), нейропатії черепномозкових нервів (5,5 %), енцефалопатії (32,1 %), астеновегетативний синдром (18,1 %), арахноїдити (2,4 %), енцефаломієліт (1,5 %), енцефаліт (1,5 %) [17].

Щоб з'ясувати відносну частоту та значення порушень периферичної нервової системи, J. Halperin та співавт. (1990) проспективно проаналізували дані 74 пацієнтів з пізнім Лайм-бореліозом: 53 % з них мали періодичні парестезії кінцівок, 25 % – синдром зап'ястного каналу, 8 % – болючу радикулопатію та 3 % – параліч Белла; 39 % мали дисеміновані

нейрофізіологічні відхилення. Оборотні аномалії дистальної провідності були найпоширенішими знахідками. Демієлізуюча нейропатія зустрічалася надзвичайно рідко. Автори дійшли до висновку, що (1) оборотні аномалії периферичної нервової системи зустрічаються у третини пацієнтів із пізнім Лайм-бореліозом, і (2) картина електрофізіологічних відхилень однакова при всіх синдромах і свідчить про широке ураження аксонів, тобто різні презентації ЛНБ відображають різні прояви одного і того ж патологічного процесу [88].

Отже, за даними літератури, ЛНБ, залежно від географічної зони, спостерігається у 15-64 % хворих на Лайм-бореліоз. Ураження нервової системи при Лайм-бореліозі описана в основному на ранніх стадіях захворювання, тоді як хронічний ЛНБ залишається остаточно не дослідженим. В цілому, частота розвитку хронічних форм ЛНБ невисока і складає, за даними різних авторів, від 4 до 20 % усіх хворих на Лайм-бореліоз. Залишається відкритим питання про патогенетичні механізми і чинники ризику розвитку патології нервової системи при хронічному Лайм-бореліозі. Аналіз літератури дозволяє стверджувати, що комплексне вивчення особливостей ураження нервової системи на всіх стадіях Лайм-бореліозу, визначає актуальність нашого дисертаційного дослідження.

1.3. Сучасні методи діагностики Лайм бореліозу.

Для діагностики ЛНБ рекомендується поєднання клініко-епідеміологічних та лабораторних результатів. Пацієнти з наявною мігруючою еритемою та епідеміологічним ризиком можуть отримати діагноз гострого ЛНБ і без лабораторних досліджень. Для підтвердження діагнозу для всіх інших пацієнтів необхідні лабораторні дослідження, але їх правильна інтерпретація залежить від симптомів та тривалості захворювання [48]. Сьогодні для класифікації ЛНБ на додаток до клінічної картини все частіше використовуються дані про тривалість захворювання [63]. Ознаки ураження

нервової системи з'являються через 7-15 днів від початку захворювання. Головним симптомом в гострій період Лайм-бореліозу є наявність корінцевих, більш інтенсивних вночі, болей. Спостерігається поступовий розвиток симптоматики – больовий синдром змінюється порушенням чутливості, потім настає парез. Відмічають багатоголищевість основних неврологічних дефіцитів з акцентом на периферичну нервову систему. Серед проявів інфекційної інтоксикації називають порушення сну, нудоту, ознаки менінгізму, втому. Ураження ЦНС (менінгіт) розвивається переважно з ураженням периферичних нервів [140].

При ЛНБ гострі черепно-мозкові неврити або радикулоневрити, як правило, досить характерні, але можуть викликати діагностичні труднощі, коли один синдром протікає без іншого, коли мігруюча еритема відсутня або пропущена, а менінгіальні ознаки мінімальні або відсутні. Їх визнання залежить від виявлення в анамнезі попередніх класичних проявів Лайм-бореліозу та лабораторних досліджень. Як при гострій, так і при хронічній радикулонейропатії електрофізіологічне дослідження часто доводить наявність сенсомоторної полірадикулонейропатії з ураженням аксонів. Як гостра, так і хронічна радикулонейропатії мають подібні патологічні ознаки і можуть бути класифіковані як неваскулітний множинний мононеврит [141,142]. Водночас, причинно-наслідковий зв'язок між неврологічними симптомами та бореліозною інфекцією не може бути легко встановлений для пацієнтів з полінейропатією/поліневритом, аналізи крові яких є позитивними до *Borrelia* [139], оскільки специфічні до *Borrelia* антитіла виявляються приблизно у 5-20 % здорових людей залежно від ендемічності регіону та вікової групи [143],

Отже, основними симптомами ЛНБ є корінцевий біль, парези кінцівок та лицьового нерву, менінгіт. Проте, існує велика кількість неврологічних симптомів, що зустрічаються менш часто і які можна віднести до бореліозної інфекції лише шляхом відповідних досліджень спинномозкової рідини (СМР) [63].

До теперішнього часу залишається невизначеною частота виявлення антитіл до *B. burgdorferi* в СМР у хворих із Лайм-бореліозом із ознаками ураження нервової системи. Поява *B. burgdorferi* в СМР є стимулом до інтратекальної імунної відповіді зазвичай з 2 тижня неврологічних проявів, що, на думку більшості авторів, є одним з основних діагностичних критеріїв ЛНБ [70]. Існує й інша точка зору, що відсутність плеоцитозу та інтратекального синтезу антитіл до *B. burgdorferi* не виключає ЛНБ навіть у віддалені терміни захворювання [75]. Клінічний досвід Van Gorkom (2023) також свідчить про можливість відсутності плеоцитозу і антитіл до борелії в лікворі при хронічних формах Лайм-бореліозу; плеоцитоз, якщо і виявляється, то зазвичай є низьким (6-20 клітин), антитіла до борелії також виявляються в низькому титрі або відсутні. Така ситуація є цілком логічною, враховуючи, що, як правило, хронічні форми Лайм-бореліозу розвиваються в умовах імунного дефіциту в пацієнтів і/або слабкої імуногенності визначених генотипів борелій [145].

Мета дослідження Ogrinc та співавт. (2013) полягала в отриманні даних про пацієнтів з мігруючою еритемою, які мають симптоми/ознаки, що свідчать про ураження нервової системи за аналізом СМР. Зі 161 пацієнта 31 (19 %) мав підвищений рівень, а 130 (81 %) – нормальну кількість клітин ліквору. На відміну від пацієнтів з нормальним рівнем клітин ліквору, пацієнти з плеоцитозом частіше повідомляли про корінцевий біль і частіше мали менінгеальні знаки, але рідше скаржились на нездужання [90].

Govil та співавт. (2023) досліджували симптоми у пацієнтів з підозрою на ЛНБ (n=140) з оцінкою, чи підтверджував чи виключав діагноз аналіз СМР. З досліджуваних, 78,6 % пацієнтів мали неспецифічні неврологічні симптоми (вдома, запаморочення та головний біль), проте, лише один з них отримав діагноз можливого ЛНБ. Тридцять пацієнтів (21,4 %) мали симптоми, характерні для цього захворювання (радикуліт або параліч лицьового нерву). У шести з них (20,0 %) діагностовано достовірний ЛНБ, а у одного – можливий ЛНБ. Жоден з пацієнтів, у кого був діагностований ЛНБ, не мав симптомів, що

тривали більше 6 місяців. Автори стверджують, що ймовірність ЛНБ є низькою за відсутності типових симптомів захворювання, навіть коли антиборелієві антитіла виявляються в сироватці крові [64].

В останні роки вимірювання концентрації хемокіну CXCL13 в лікворі було запроваджено як новий діагностичний інструмент для ЛНБ для доповнення до методів діагностики на основі антитіл. Деякі інші цитокіни також були проаналізовані як можливі діагностичні маркери [101,102]. За даними Pietikäinen та співавт. (2016), у 43 хворих на ЛНБ були підвищені концентрації в лікворі всіх основних типів цитокінів хелперних клітин Т (Th1, Th2, Th9, Th17 та Treg). IL-1ra також може бути корисним як маркер відповіді на лікування антибіотиками [100].

За рекомендаціями Європейської федерації неврологічних товариств, наступні 3 критерії повинні бути враховані для достовірного ЛНБ, і 2 з них – для ймовірного ЛНБ [83]: (I) неврологічні симптоми; (II) плеоцитоз СМР (ліквору); (III) борелій-специфічні антитіла, що продукуються інтратекально. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) може бути підтверджуючою, якщо тривалість симптомів <6 тижнів, коли антитіла до борелій можуть бути відсутніми. В іншому випадку ПЛР не рекомендується. Також недостатньо доказів, щоб рекомендувати наступні тести з діагностичною метою: мікроскопічні аналізи, дослідження хемокіну CXCL13, виявлення антигенів, імунних комплексів, проведення тесту трансформації лімфоцитів, утворення кіст, лімфоцитарні маркери [83].

Використання прямих тестів, таких як посів, ПЛР або виявлення антигенів *B. burgdorferi* обмежене. На сьогоднішній день жоден серологічний тест не може розрізнити минуле та активне захворювання на Лайм-бореліоз [84]. Чутливість ПЛР складає при ранньому Лайм-бореліозі 25-30 %, а при хронічному ЛНБ – 10 %. Головний недолік ПЛР – велика кількість хибнонегативних результатів [144]. Серологічні методи засновані на визначенні специфічної імунної відповіді на антигени *B. burgdorferi*.

Найчастіше використовується реакція непрямой імунофлюоресценції (НРІФ), імуноферментний аналіз (ІФА), а також імуноблот (Western-blot) [115].

Schneider та співавт. (2020) дали оцінку важливості титрів сироваткових IgG/IgM антитіл для диференціації ЛНБ від його імітаторів [117]. Це було ретроспективне поперечне дослідження, проведене у двох німецьких неврологічних центрах. Серологічні параметри (ІФА чи аналіз CLIA) та клінічні показники 28 пацієнтів з достовірним ЛНБ порівнювали з показниками 36 пацієнтів з неврологічними симптомами, що імітують ЛНБ. Підвищені титри IgG мали високу чутливість для ЛНБ в обох центрах (0,95 та 1,0). Оптимальні граничні значення були встановлені як 26,35 – у центрі А (ІФА) та 64,0 – у центрі В (CLIA). Діагностична специфічність становила 0,41 та 0,89, відповідно. Підвищені титри IgM показали високу діагностичну специфічність для граничного значення при 68,10 (А) та 47,95 (В) – 0,93 та 0,89, відповідно. Чутливість становила 0,45 та 0,5, відповідно. Отримані дані свідчать, що на додаток до клінічної картини пацієнтів з симптомами, що свідчать про прояви ураження центральної або периферичної нервової системи, титри IgG та IgM у сироватці крові допомагають ідентифікувати пацієнтів з ЛНБ [117].

Дворівневий тест на антитіла, що складається з ІФА або РІФ аналізу з подальшим імуноблотінгом, доступний і широко застосовується, незважаючи на значні обмеження чутливості, особливо при ранньому зараженні (30-40 %) та у фазі реконвалесценції після лікування антибіотиками раннього Лайм-бореліозу. Для дисемінованої стадії Лайм-бореліозу чутливість досягає 70-100 %. Специфічність тесту є високою (>95 %) на всіх стадіях захворювання [30,47].

Таким чином, у діагностиці ЛНБ ефективним є поєднання клініко-епідеміологічних та лабораторних методів дослідження. Клініко-епідеміологічний діагноз ґрунтується на вивченні епідеміологічного анамнезу, а також клінічної картини захворювання і підтверджується прямими або непрямими лабораторними методами визначення інфікованості *B. burgdorferi*.

Тести для виявлення антигенів борелій ще не знайшли широкого застосування в діагностичній практиці. ПЛР для дослідження СМР хворих на ЛНБ перевершує за чутливістю культуральний метод, але поступається серологічному тестуванню. Діагностика ЛНБ ускладнюється через недоступність для широкої практики методів ідентифікації інфекційного агента. При тривалому перебігу нерідко втрачається зв'язок розвитку ураження нервової системи з фактом укусу кліща, особливо у випадку безеритемних форм Лайм-бореліозу. Найбільші труднощі в діагностиці викликають випадки хронічного ЛНБ, що за клінічною картиною нагадують інші нозологічні форми. Також недостатньо даних про диференціально-діагностичні критерії основних проявів хронічного ЛНБ, таких як енцефаломієліт, радикулопатія, енцефалопатія.

1.4. Профілактика та лікувальні стратегії у хворих на нейробореліоз

Для профілактики Лайм-бореліозу дуже важливо видаляти кліщів раніше, ніж вони відпали. Ризик передачі борелії зростає із збільшенням часу присмокткування кліща. У лабораторних тварин рідко спостерігали передачу інфекції протягом перших 12 годин після укусу кліща [51]. Передача інфекції виникає не відразу, коли кліщі прикріплюються до шкіри господаря, включаючи людину. Спостерігається затримка, яка може залежати від того, який вид борелій заражає кліща. *B. afzelii* може передаватися протягом перших 24 годин, тоді як *B. burgdorferi* потрібно 48 годин після прикріплення кліща до початку передачі збудника. Про інші види борелій нічого не відомо, проте успіх передачі завжди зростає із збільшенням тривалості прикріплення кліща [51].

Тіло слід перевіряти на наявність кліщів після перебування у місцях, де може статися контакт з кліщем. Після відвідування ендемічної області рекомендуються ретельні візуальні огляди тіла протягом принаймні 2 днів поспіль [52].

Кліщів слід негайно видаляти за допомогою пінцета для запобігання передачі борелії. Якщо частини органу всмоктування залишаються в шкірі, їх можна пізніше видалити голкою або кюретажем [53]. Якщо головка або орган всмоктування залишаються в шкірі, ризик перенесення борелії не збільшується. Тіла німф та дорослих кліщів не слід стискати, коли вони наповнені кров'ю, щоб запобігти можливому переносу борелій. Після видалення кліща пацієнта слід повідомити про необхідність спостереження за місцем укусу кліща протягом наступних 6 тижнів [56].

У деяких дослідженнях повідомляється, що ризик зараження після укусу кліща можна зменшити шляхом одноразового профілактичного введення 200 мг доксицикліну (ефективність 87 %) [54,55]. При цьому, Yang та співавт. (2021) експериментально виявили, що лікування доксицикліном у день видалення потенційно інфікованого кліща захистило 75 % мишей. Коли лікування було відкладено до 24 годин після видалення кліща, менше 50 % мишей були захищені. Профілактичне лікування було абсолютно неефективним через ≥ 2 днів після видалення кліща. Як підкреслюють автори, динаміка профілактичного лікування антибіотиками у мишей може відрізнитися від лікування людей і враховуючи результати досліджень на тваринах, до ведення пацієнтів, все ж, слід підходити з обережністю. Отримані результати свідчать, що лікування антибіотиками для профілактики Лайм-бореліозу є більш ефективним, якщо проведено негайно після видалення. Тобто, існує лише дуже вузьке вікно для профілактичного лікування, що може бути ефективним після видалення кліща [55]. Через можливий вплив на кишкову флору та ризик розвитку резистентності через часту профілактику, пероральна профілактика доксицикліном в Європі не рекомендується.

Профілактичне застосування крему з антибіотиками також є суперечливим. Дослідження на тваринах з використанням крему азитроміцину виявляють хорошу профілактичну ефективність [57]. Плацебо-контрольоване дослідження щодо ефективності 10 % азитроміцину у людей не виявило профілактичного ефекту. Тому таке лікування також не рекомендується [58].

В даний час жодна вакцина не схвалена для профілактики Лайм-бореліозу, хоча вакцинація рекомбінантною вакциною LYMErix, яка зменшила кількість нових інфекцій у вакцинованих дорослих майже на 80 % була затверджена в США з 1999 року, проте згодом знята з ринку виробником через економічні причини. Ця одновалентна вакцина не підходить для Європи, оскільки захищає лише від *B. burgdorferi sensu stricto*, а не від генотипів *B. afzelii* та *B. garinii*, які частіше зустрічаються в Європі [59]. Для Європи зараз розробляється полівалентна вакцина OspA, однак її затвердження ще не очікується [60].

На сьогодні всі стадії Лайм-бореліозу лікуються антибіотиками: доксициклін, пеніцилін G, амоксицилін та цефтріаксон є антибіотиками вибору при лікуванні ЛНБ. У разі раннього ЛНБ доксициклін та бета-лактамі (пеніцилін G, цефтріаксон та цефотаксим) антибіотики однаково ефективні з точки зору регресу неврологічних симптомів і переносяться однаково [36]. Згідно настанови European Federation of Neurological Societies в Європі дорослим пацієнтам з достовірним або можливим гострим ЛНБ (тривалість симптомів <6 місяців) слід запропонувати єдиний 14-денний курс лікування антибіотиками [83]. Пероральний доксициклін (200 мг/добу) та внутрішньовенне введення цефтріаксону (2 г/добу) однаково ефективні у пацієнтів з симптомами, що відносяться до периферичної нервової системи, включаючи менінгіт. Пацієнтам з проявами ураження ЦНС призначають внутрішньовенне введення цефтріаксону (2 г/добу) протягом 14 днів; з пізнім ЛНБ (тривалість симптомів >6 місяців) – протягом 3 тижнів [83]. Повідомляється, що більшість пацієнтів мають добрі результати, і симптоми зникають протягом 12 місяців незалежно від використаного антибіотика. Існують докази, що доксициклін, пеніцилін G, цефтріаксон, та цефотаксим ефективні при лікуванні європейського ЛНБ.

Bremell та Dotevall (2014) оцінено ефективність перорального прийому доксицикліну при лікуванні ЛНБ з симптомами з боку ЦНС. Кількість моноклеарних клітин ліквору використовували як сурогатний маркер

результату лікування. У дослідження включено 26 пацієнтів з ураженням ЦНС і 115 пацієнтів – з симптомами ураження периферичної нервової системи. Лікування пероральним доксицикліном призвело до подібного зменшення кількості мононуклеарних клітин у лікворі пацієнтів з ЛНБ і симптомами ураження з боку ЦНС порівняно з пацієнтами з ЛНБ з симптомами ураження периферичної нервової системи.. У всіх пацієнтів з ураженням ЦНС після лікування спостерігалось помітне клінічне поліпшення, хоча 62 % мали залишкові симптоми в кінці спостереження. Отримані результати свідчать, що пероральний доксициклін є ефективним засобом лікування ЛНБ незалежно від тяжкості симптомів [72].

Статистично значущої різниці між доксицикліном та бета-лактамами антибіотиками щодо залишкових неврологічних симптомів через 4-12 місяців лікування у систематичному огляді 16 досліджень, проведеному Dersch та Rauer (2023), виявлено не було. Встановлено значно менше неврологічних симптомів після прийому цефотаксиму порівняно з пеніциліном. Водночас, побічних явищ було значно менше при призначенні пеніциліну [37]. Solheim та співавт. (2022) стверджують, що при лікуванні раннього ЛНБ пероральне призначення доксицикліну добре переноситься і його ефективність еквівалентна ефективності внутрішньовенно введених бета-лактамих антибіотиків (пеніцилін G, цефтріаксон та цефотаксим). При цьому, 14 днів достатньо для лікування раннього, а 14-21 днів – для лікування хронічного ЛНБ. Тривале введення антибіотиків протягом багатьох тижнів або навіть місяців при хронічному ЛНБ з неспецифічними симптомами не має додаткової користі та створює ризик серйозних побічних ефектів [35]. За висновками Leimer та співавт. (2021), ранній Лайм бореліоз майже завжди виліковується одним курсом антибіотиків, який також запобігає подальшому прогресуванню захворювання. Після антибіотикотерапії пізніх проявів ЛНБ симптоми зникають повільно, і ремісія зазвичай досягається через тижні або навіть місяці [39]. Комбінована антимікробна терапія або курси антибіотиків довше 4 тижнів при хронічному ЛНБ не рекомендуються [80].

Отже, раннє лікування антимікробними препаратами є ефективним у більшості випадків ЛНБ і більшість пацієнтів повертаються до свого передморбідного стану здоров'я після рекомендованого лікування. Тим не менш, незважаючи на цільову антибіотикотерапію, досить часто спостерігають стійкі форми ЛНБ з проявами так званих «суб'єктивних» симптомів, які можуть тривати протягом значного періоду часу після лікування (протягом щонайменше 6 місяців) [33,49]. Так, Maksimyan та співавт. (2021) підкреслюють існування неспецифічних симптомів ЛНБ, що залишаються, незважаючи на звичайну терапію: синдрому, що називається синдромом Лайм бореліозу після лікування (PTLDS). IDSA надав офіційне визначення PTLDS, але його патогенез і навіть його існування потребує подальшого з'ясування. PTLDS не асоціюється з певним генотипом *B. burgdorferi*. Автори зазначають, що ці пацієнти у більшості випадків не страждають на постійну інфекцію *B. burgdorferi* та не отримують користі від додаткової антибіотикотерапії [32]. В даний час не існує схвалених FDA методів лікування PTLDS, а безпека та ефективність nereкомендованих та/або додаткових методів лікування остаточно не вивчені та не узгоджені медичною спільнотою.

Як *in vitro*, так й *in vivo* було помічено, що антибіотикорезистентність та повторне виникнення Лайм-бореліозу пов'язані з біоплівкоподібними утвореннями *B. burgdorferi*, *B. afzelii* та *B. garinii*, що дозволяє *Borrelia spp.* протистояти несприятливим умовам оточення, і що свідчить про можливу роль утвореної біоплівки у розвитку різних проявів Лайм-бореліозу, включаючи ЛНБ [14].

Таким чином, профілактика Лайм-бореліозу полягає у використанні індивідуальних засобів захисту при відвідуванні природних вогнищ. Важливим є якомога раннє видалення кліщів. У деяких дослідженнях повідомляється про зменшення зараження шляхом екстреної профілактики. Методи вакцинації остаточно не розроблені. Основне лікування Лайм-бореліозу – це антибактеріальна терапія. Встановлено подібні

ефекти бета-лактамічних антибіотиків та доксицикліну щодо лікування неврологічних симптомів та побічних ефектів. Прогноз після терапії антибіотиками, як правило, сприятливий, а залишкові симптоми іноді можуть зберігатися. При помірному ураженні нервової системи доцільно призначати тривалий курс антибіотиків – 14 днів. При важких ураженнях нервової системи потрібна госпіталізація, а лікування в таких випадках рекомендується проводити в/в цефтриаксоном, напівсинтетичними пеніцилінами або високими дозами в/в пеніциліну. При лікуванні пізніх стадій Лайм-бореліозу сприятливі результати відзначаються лише у 65-75 % хворих [14], що свідчить про недостатню вивченість питань терапії цього захворювання і доцільність комплексного лікування з призначенням імуномодуляторів, судинних та метаболічних засобів. Ураження нервової системи при Лайм-бореліозі – актуальна проблема, яка потребує вдосконалення методів ранньої діагностики, лікування і профілактики.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика клінічного матеріалу

Дисертаційна робота спланована як проспективне когортне дослідження, котре було проведено на базі Центру інфекційних уражень нервової системи Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського Національної Академії медичних наук України» та Комунального некомерційного підприємства Київської обласної Ради «Київська обласна клінічна лікарня» протягом 2014-2022 рр.

Критеріями включення до дослідження були:

- 1) вік від 18 років;
- 2) верифікований діагноз Лайм-бореліозу;
- 3) інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії невключення:

- 1) вік до 18 років;
- 2) хибно-позитивні результати серологічних тестів на Лайм-бореліоз та наявність мікст-інфекції;
- 3) декомпенсована супутня соматична, онкологічна, психічна, неврологічна патологія, деменція різного генезу;
- 4) неповне заповнення анкети;
- 5) відмова від участі в дослідженні.

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Комісією з питань біомедичної етики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (протокол №11 від 26.12.2019 року)

встановлено, що дане наукове дослідження відповідає етичним та морально-правовим вимогам згідно наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. Від усіх пацієнтів було отримано інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для вирішення сформульованих завдань у дослідження нами були включені 69 (47 жінки, 22 чоловіків) пацієнтів із верифікованим діагнозом Лайм-бореліозу віком від 23 до 77 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $(49,9 \pm 16,26)$ років, медіана – 48,0 років, міжквартильний інтервал – 37,0-65,0 років). Співвідношення чоловіків до жінок в аналізованій когорті склало 1 : 2,1. Розподіл обстежених пацієнтів за статтю та віком подано в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на Лайм-бореліоз за віком та статтю

Вікова категорія	Обидві статі (n=69)		Чоловіки (n=22)		Жінки (n=47)	
	n	%	N	%	n	%
До 25 років	1	1,4	0	-	1	2,1
25-44 років	28	40,6	8	36,4	20	42,6
45-59 років	16	23,2	6	27,2	10	21,3
60-74 років	24	34,8	8	36,4	16	34,0
Середні значення, роки	49,9±16,26		51,18±16,38		49,34±16,35	

Примітка: В таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ).

Згідно з даними таблиці 2.1, можна зробити висновок, що пацієнти чоловічої та жіночої статті достовірно не відрізнялися за віком ($p > 0,05$), незалежно від статті, більшість пацієнтів мали вік від 25 до 44 років – 28 хворих що склало 40,6%, з них: 20 (42,6%) жінок і 8 (36,4%) чоловіків.

Соціальний статус включених у дослідження пацієнтів був наступним: особи з повною загальною середньою освітою – 7 (10,1%), професійною – 13 (18,8%), фаховою передвищою – 26 (37,7%), вищою – 23 (33,3%). Серед

обстежених пацієнтів було службовців – 16 (23,2%), робітників – 17 (24,6%), не працюючих – 13 (18,8%), пенсіонерів – 23 (33,3%). Міські мешканці – 57 (82,6%), особи, що проживають у сільській місцевості – 12 (17,4%).

Тривалість захворювання становила від 1,5 місяця до 20 років (в середньому – $3,06 \pm 3,95$ роки; медіана – 2,0 роки, міжквартильний інтервал – 1,0-3,75 років). Дані про тривалість захворювання у включених у дослідження пацієнтів подано в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Тривалість захворювання у пацієнтів із Лайм-бореліозом (n=69)

Тривалість захворювання	Кількість хворих	% хворих
< 1 року	15	21,7
1-4 років	38	55,1
5-9 років	12	17,4
> 10 років	4	5,8
До 1 року (n=15)	1-4 роки (n=38)	5 і більше років (n=16)

Слід зазначити, що Лайм-бореліоз може мати латентний початок із неспецифічними симптомами та ознаками і тому починається для пацієнтів непомітно. Отже, при визначенні тривалості захворювання ми керувалися не стільки вказівками пацієнтів, скільки датою верифікації діагнозу згідно з даними медичної документації пацієнтів. Як видно з таблиці 2.2, більше половини (55,1%) пацієнтів мають тривалість захворювання від 1 до 5 років, 21,7% – менше 1 року, 17,4% – від 5 до 9 років та 5,8% – більше 10 років.

Дані про вік пацієнтів, у якому був верифікований діагноз Лайм-бореліозу, подано в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Вік пацієнтів, у якому був верифікований діагноз Лайм-бореліозу (n=69)

Вік пацієнтів, у якому був верифікований діагноз	Кількість хворих	% хворих
До 25 років	1	1,4

25-44 років	28	40,6
45-59 років	16	23,2
60-74 років	24	34,8

Як видно з таблиці 2.3, в більшості випадків початок Лайм-бореліозу припадав на молодий вік (до 44 років) – 29 (42%), але із збільшенням віку хворих зростає частка осіб із тривалим перебігом хвороби (табл. 2.4), що є характерним для більшості хронічних захворювань.

Таблиця 2.4

Тривалість захворювання у пацієнтів із Лайм-бореліозом в залежності від віку (n=69)

Тривалість хвороби	Вік хворих, роки			
	До 25	25-44	45-59	60-74
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
≤ 1 років	1 (100%)	5 (17,9%)	2 (12,5%)	7 (29,2%)
1-4 років	-	20 (71,4%)	10 (62,5%)	8 (33,3%)
5-9 років	-	3 (10,7%)	4 (25%)	5 (20,8%)
> 10 років	-	-	-	4 (16,7%)
Всього	1	28	16	24

Супутня соматична патологія мала місце у 51 з 69 пацієнтів із Лайм-бореліозом, що склало 73,9%. На першому місці у цих хворих виявлена артеріальна гіпертензія – 46 (66,7%), на другому місці – атеросклероз - 44 хворих (63,8%). У кожного другого пацієнта була виявлена гіперліпідемія, яку мали 38 (56,3%) пацієнтів, та захворювання шлунково-кишкового тракту та печінки у 37 (54,2%) хворих (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Коморбідна соматична патологія у пацієнтів із Лайм-бореліозом в залежності від віку (n=69)

	Обидві	Вікова група <40 років	Вікова група
--	--------	------------------------	--------------

Категорія коморбідної патології	вікові категорії (n=69)		(n=22)		≥40 років (n=47)	
	n	%	n	%	n	%
1	2	3	4	5	6	7
1	2	3	4	5	6	7
Артеріальна гіпертензія	46	66,7	3	13,6	43	91,5*
Порушення ритму серця	3	4,3	-	-	3	6,4
Атеросклероз	44	63,8	2	9,1	42	89,4*
Стенокардія	28	40,6	1	4,5	27	57,4*
Гіперліпідемія	38	55,1	2	9,1	36	76,6*
Захворювання органів дихання	12	17,4	3	13,6	9	19,1
Захворювання ШКТ, печінки	37	53,6	7	31,8	30	63,8
Захворювання нирок	26	37,7	2	9,1	24	51,1
Захворювання ЦНС	1	1,4	-	-	1	2,1
Тривожно- депресивні розлади	13	18,8	3	13,6	10	21,3
Патологія щитовидної залози	4	5,8	-	-	4	8,5
Цукровий діабет	5	7,2	1	4,5	4	8,5
Ожиріння	3	4,3	1	4,5	2	4,3
Інше	12	17,4	4	18,2	8	17,0

Примітка: * – достовірність різниці $p < 0,001$.

Встановлено, що серед пацієнтів віком до 40 років у структурі соматичних захворювань найбільш часто траплялись захворювання шлунково-кишкового тракту – 7 (31,8%). У віковій категорії 40 і більше років найчастіше мали місце гіпертонічна хвороба – 43 (91,5%), атеросклероз – 42 (89,4%), гіперліпідемія – 36 (76,6%), стенокардія – 27 (57,4%), частота яких була достовірно вищою в порівнянні з пацієнтами віком до 40 років – відповідно: співвідношення шансів (СШ) 48,4; 95% довірчий інтервал (95% ДІ): [10,9-214,9], $p < 0,001$), СШ 84,0; 95% ДІ: [14,98-472], $p < 0,001$), СШ 32,7; 95% ДІ: [6,59-162,5], $p < 0,001$) та СШ 28,3; 95% ДІ: [3,52-228,7], $p < 0,001$).

При вивченні анамнезу виявлено 7 (10,1%) випадків перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу або транзиторних ішемічних атак та 12 (17,4%) випадків черепно-мозкової травми. Про вживання алкоголю повідомили 7 (10,1%) пацієнтів. Про постійне вживання лікарських засобів отримано відомості від 40 (57,9%) осіб.

Для вирішення завдань дисертаційного роботи, а саме реалізації дослідження за методом «випадок – контроль» для кожного хворого з Лайм-бореліозом нами були підібрані 69 «парних» контролів, співставних за статтю, віком (± 5 років), місцем проживання і т.п. (табл. 2.6). Використовували результати анкетування здорових осіб, студентів, співробітників клініки. Для контрольної групи критеріями невиключення в дослідження були наявність Лайм-бореліозу, деменції різного генезу, неповне заповнення анкети, відсутність відповідної пари за критеріями рандомізації.

Таблиця 2.6

Окремі характеристики пацієнтів із Лайм-бореліозом та групи порівняння

Показник	Пацієнти з Лайм-бореліозом (n=69)	Група порівняння (n=69)
1	2	3
Стать – n (%)		22 (31,9%)
Чоловіча	22 (31,9%)	47 (68,1%)

Жіноча	47 (68,1%)	
Вік – роки		
M±σ	49,9±16,26	45,43±13,82
Me	48,0	44,0
P ₂₅ -P ₇₅	37,0-65,0	36,0-56,0
1	2	3
Місце проживання – n (%)		
Місто	57 (82,6%)	55 (79,7%)
Сільська місцевість	12 (17,4%)	14 (20,3%)
Наявність коморбідної соматичної патології – n (%)	51 (73,9%)	46 (66,7%)

Примітка. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ) та медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) [P₂₅-P₇₅].

2.2. Методи дослідження

Для лабораторної верифікації діагнозу Лайм-бореліозу проводили двоетапне серологічне дослідження, яке включало визначення титрів імуноглобулінів (Ig) класу M та G методом імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA/ІІFT) та визначення IgM та IgG до специфічних антигенів борелій за допомогою реакції імунного блотингу. Окрім визначення антитіл класів IgM та IgG до борелій, також проведено дослідження ліквору на специфічні антитіла до борелій. Для диференціювання гліального походження антитіл з їх проникненням через субарахноїдальний простір використовували ліквор-сироватковий індекс (ЛСІ):

$$\text{ЛСІ} = \frac{\text{специфічні IgG (ліквор)} \times \text{загальні IgG (сироватка)}}{\text{загальні IgG (ліквор)} \times \text{специфічні IgG (сироватка)}}$$

2.1

При непрямій реакції імуофлуоресценції (НРІФ): ЛСІ > 4 – інтратекальний синтез Ig, ЛСІ < 2 – трансмісія Ig із крові; у разі використання ІФА: ЛСІ > 2 – інтратекальний синтез Ig, ЛСІ < 1,5 – трансмісія Ig із крові.

Початковою відповіддю організму на інфікування або реактивацію збудника є поява антитіл класів IgM, що дозволяє виявити гостру стадію первинної інфекції (коли ще немає IgG) або реактивацію хронічної (на тлі виявлення IgG) [147,154].

Ми визначали IgM до рекомбінантного високоочищеного антигену VlsE *B. burgdorferi*; до нативного флагеліну p41 (джгутикового, родоспецифічного антигену з молекулярною масою 41 kDa); до нативного p39 (Borrelial membrane protein A – BmpA, з молекулярною масою 39 kDa); до зовнішнього поверхневого білка С *B. afzelii* (OspC Ba); до зовнішнього поверхневого білка С *B. burgdorferi* (OspC Bb); до зовнішнього поверхневого білка С *B. garinii* (OspC Bg).

Антитіла IgG до *Borrelia burgdorferi* виявляються на 1-3 тижні після інфікування людини услід за антитілами IgM, їх пік спостерігається через 1,5-3 місяці та навіть після успішної антимікробної терапії і лікування інфекції антитіла цього класу циркулюють в крові тривалий термін (від кількох місяців до кількох років), але їх рівень не відображає активності процесу [177].

IgG визначали до рекомбінантного високоочищеного антигену VlsE *B. afzelii* (VlsE Ba); до рекомбінантного високоочищеного антигену VlsE *B. burgdorferi* (VlsE Bb); до рекомбінантного високоочищеного антигену VlsE *B. garinii* (VlsE Bg); до ліпиду *B. afzelii* (Lipid Ba); до ліпиду *B. burgdorferi* (Lipid Bb); до мембранного протеїну p83; до нативного флагеліну p41; до нативного p39 (BmpA, 39kDa); до зовнішнього поверхневого білка С *B. afzelii* (OspC Ba); до антигенів p58, p21, p20, p19, p18.

Антитіла до борелій можуть не виявлятися на ранній стадії захворювання або при рано призначеній антибіотикотерапії. Так, згідно даними літератури специфічність ІФА-тестування антитіл до *B. burgdorferi* на теперішній час сягає 95% (тобто неспецифічні реакції, перехресне реагування

з антигенами інших бактерій приблизно в 5% випадків можуть бути хибно-позитивними) [162]. В зв'язку з цим, верифікацію діагнозу Лайм-бореліозу ми проводили згідно з рекомендаціями Центрів з контролю та профілактики хвороб США (CDC), яка передбачає двоетапну схему обстеження [165,168, 201]. Так, на першому етапі за наявності анамнестичних даних, клінічних симптомів та ознак ми проводили тестування з використанням ІФА, як було зазначено вище. Зразки крові з проміжними й позитивними результатами першого етапу роботи досліджували методом імунного блотингу [154,195,199], що дозволило виділити низку борелійних антигенів, котрі характеризуються різною специфічністю.

Згідно з рекомендаціями CDC позитивні результати обох методик (ІФА та імуноблоту) можна оцінювати як підтверджуючі діагноз Лайм бореліозу. Позитивний результат імуноблотингу на тлі негативного ІФА не вважається діагностично значущим [167,168].

Імуноферментний аналіз (ELISA) для визначення IgM, IgG до *B. burgdorferi* здійснювали з використанням тест-системи «EQUI *Borrelia burgdorferi*» (виробник ТОВ «Еквітестлаб», Україна). Реакція імуноблотингу (Вестерн-блот) виконували з використанням тест-системи «Anti-*Borrelia* EUROLINE-WB (виробник EUROIMMUN, Німеччина). Отримані результати аналізували відповідно до рекомендацій виробника.

Всім пацієнтам із Лайм-бореліозом проводилася специфічна антибіотикотерапії згідно з рекомендаціями сучасних клінічних настанов (табл. 2.7) [189].

Таблиця 2.7

Антибіотикотерапія, призначена пацієнтам із Лайм-бореліозом

Форма захворювання	Кількість пацієнтів, абс. (%)	Антибактеріальний препарат	Дозування	Тривалість антибіотикотерапії, дні
1	2	3	4	5
Мігруюча еритема	25-36 (52,2%)	Доксициклін per os	100 мг двічі на	14–21

			день або 200 мг 1 раз на день	
1	2	3	4	5
Неврит (параліч) черепних нервів	6 (8,7%)	Доксициклін per os	100 мг двічі на день або 200 мг один раз на день	14–21
	3 (4,3%)	Аксетил цефуроксиму per os	500 мг двічі на день	14–21
Лайм-артрит (перше загострення)	2 (2,9%)	Амоксицилін per os	500-1000 мг тричі на день	14–28
	9 (13,0%)	Доксициклін per os	100 мг двічі на день або 200 мг один раз на день	14–28
	3 (4,3%)	Аксетил цефуроксиму per os	500 мг двічі на день	14–28
Нейробореліоз	33 (47,8%)	Цефтріаксон внутрішньовенно	2000 мг один раз на день	14–28
	10 (14,5%)	Цефотаксим внутрішньовенно	2000 мг тричі на день	14–28

	2 (2,9%)	Пеніцилін G внутрішньовенно	3–4 млн. ОД кожні 4 години	14–28
1	2	3	4	5
Лайм-артрит (рецидив)	13 (18,8%)	Цефтріаксон внутрішньовенно	2000 мг один раз на день	14–28
Лайм-кардит	7 (10,1%)	Цефтріаксон внутрішньовенно	2000 мг один раз на день	14–28
	2 (2,9%)	Цефотаксим внутрішньовенно	2000 мг тричі на день	14–28
	2 (2,9%)	Пеніцилін G внутрішньовенно	3–4 млн. ОД кожні 4 години	14–28

Пацієнтам із мігруючою еритемою та/або невритом (паралічем) черепних нервів та /або першим загостренням Лайм-артриту призначали пероральну антимікробну терапію доксицикліном, амоксициліном або цефуроксима аксетилом. У 4 (5,8%) із 69 пацієнтів через підвищену чутливістю до β -лактамних антибіотиків застосовували азитроміцин протягом 7–10 днів [189]. Пацієнтам із Лайм-артритом без відповіді або з мінімальною реакцією (набряк суглоба від помірного до сильного ступеня з мінімальним зменшенням суглобового випоту) на початковий пероральний курс антибіотика рекомендували 2-4-тижневий курс цефтріаксону внутрішньовенно [189].

Пацієнтам із нейробореліозом призначали внутрішньовенно цефтріаксон, цефотаксим або пеніциліну G. Рішення щодо пріоритетного вибору антибіотика і шляху його введення приймали з урахуванням

індивідуальних факторів, таких як профіль побічних ефектів, переносність пероральних лікарських засобів і т.п. [189].

Хворі із Лайм-кардитом в амбулаторному режимі приймали доксицилін, амоксицилін, цефуроксим аксетил або азитроміцин перорально, а госпіталізованим пацієнтам призначали цефтріаксон, цефотаксим або пеніцилін G внутрішньовенно [189].

Усім пацієнтам на момент включення в дослідження проводили повне клініко-лабораторне обстеження. Обстеження проводили за єдиною схемою з використанням стандартизованих карт, які заносили в комп'ютерну базу даних. У подальшому до бази даних ми вносили:

1) анамнестичні дані, у тому числі: рівень освіти, характер трудової діяльності, шкідливі звички, анамнез життя. Окремо з'ясовували дані про перенесені соматичні та інфекційні захворювання, оперативні втручання, застосування медикаментозної терапії, вживання алкоголю, наркотичних засобів і т. п. Особливу увагу приділяли даним анамнезу захворювання, тривалості захворювання, віку, в якому відбувалася клінічна маніфестація, деталізації скарги та часу їх появи;

2) загальні клінічні показники, результати детального неврологічного огляду;

3) результати загального аналізу крові та сечі, біохімічного дослідження крові;

4) результати магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного та спинного мозку;

5) інформацію про перебіг захворювання.

Залежно від клінічної ситуації призначали додаткові інструментальні методи досліджень (електрокардіографія, ультразвукова діагностика), консультації терапевта, дерматолога, ревматолога, кардіолога, невролога, психіатра, ендокринолога, хірурга.

Під час огляду пацієнтів реєстрували клінічні ознаки та симптоми Лайм-бореліозу, форму та стадію захворювання. На етапі клініко-анамнестичного

обстеження використовували класифікацію Ю.В. Лобзіна, В.С. Антонова (1996), у якій виділяють латентну (клінічні симптоми відсутні, є лабораторні ознаки інфікування) та маніфестну форму Лайм-бореліозу. До маніфестної належать:

- за клінічним маркером: еритемна, безеритемна;
- ступінь тяжкості: легкий, середньої тяжкості, тяжкий;
- перебіг: гострий, підгострий, хронічний;
- переважне ураження органів: шкіра, ЦНС, суглоби, серце та т.п.

Стадію захворювання встановлювали на підставі клініко-анамнестичних даних з урахуванням терміну, що пройшов після укусу кліща, та наявних клінічних симптомів та ознак:

- **рання локалізована стадія** – виникає через 1-30 днів після укусу кліща; та найчастіше характеризується наявністю протягом 2-3 тижнів так званої ізольованої мігруючої еритеми;

- **рання дисемінована стадія** – виникає через 3-10 тижнів після укусу кліща і є результатом гематогенного розповсюдження збудника з появою шкірної доброякісної лімфоцитомі, множинних мігруючих еритем та/або симптомів і ознак ураження центральної або периферичної нервової системи, кістково-м'язової артралгії, міалгії, серцево-судинних блоkad;

- **пізню (хронічну) стадію** – виникає через місяці або й роки після зараження. У цьому випадку з'являються неврологічні та ревматологічні прояви з переважним ураженням кістково-м'язової системи (артрити) чи нервової (нейробореліоз, хронічний атрофічний акродерматит).

Всім хворим проведено стандартне МРТ дослідження головного та спинного мозку. Дослідження проводили на апараті «*Siemens MAGNETOM Avanto 1.5T*» з напруженням магнітного поля 1,5 Тл («*Siemens*», Німеччина) з зрізами головного мозку в аксіальній, фронтальній та сагітальній площинах (товщина зрізу – 6 мм). Дослідження виконували за стандартною методикою з використанням імпульсних послідовностей в різних проекціях та режимах: в аксіальній – T₂ TSE (Turbo Spin Echo), TR/TE – 2231,8; T₁ FFE (Fast Field Echo),

TR/TE – 244,8\3,4; T₂ FLAIR – 6000\1200; в корональній – T₁ FFE – 234,7\3,4; в сагітальній проекції – T₁ TR\TE – 459,8\15; T₂ STE. В кожній серії отримали 20 зрізів. Визначали наявність та кількість вогнищ в режимах T₁ та T₂ в супра- та інфратенторіальних структурах мозку, оцінювали прямі та непрямі ознаки атрофії мозкової речовини з виміром ступеня вогнищевого навантаження та атрофії головного мозку та кори великих півкуль, а також параметрів лікворних просторів, розмірів голівок хвостатих ядер, гіпокампу із застосуванням індексів відношення розмірів структур до розмірів внутрішньочерепного простору в зв'язку з індивідуальною варіабельністю антропологічних параметрів.

У план обстеження респондентів було включено анкетування для визначення наявності та оцінки ступеня виразності когнітивних розладів, тривожно-депресивних порушень, втоми, а також оцінку якості життя. В анкетуванні за відповідними шкалами прийняли участь 48 пацієнтів із Лайм-бореліозом та співставимі за статтю і віком особи з групи порівняння (n=48).

Для оцінки наявності та ступеня тяжкості когнітивних порушень ми використовували Коротку шкалу оцінки психічного статусу (Mini-Mental State examination – MMSE) [176] та Монреальську шкалу оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment – MoCA) [196].

За допомогою MMSE (Додаток B1) лікар самостійно може зробити первинну оцінку стану когнітивних функцій та скринінг їх порушень, а також може використовувати цю шкалу для оцінки змін, що відбулися при розвитку захворювання або під впливом призначеної терапії. Ця шкала включає 30 пунктів, що згруповані в 5 когнітивних груп: орієнтацію оцінюють як суму 10 пунктів шкали, мову – 7 пунктів, відтворення слів – 3 пункти, інші 2 – моментальну пам'ять (запам'ятовування) та увагу.

Повна процедура тестування триває до 10 хв.

Можлива максимальна кількість балів 30 використовується для забезпечення повної картини дійсних когнітивних функцій окремої особи на основі безпосереднього спостереження за виконанням тестових завдань [208].

Результати тестування оцінювались наступним чином:

- 29-30 балів – відсутність когнітивного дефіциту;
- 28 балів – легкі когнітивні розлади;
- 25-27 балів – помірні когнітивні розлади;
- 20-24 бали – легка деменція;
- 11-19 балів – помірна деменція;
- 0-10 балів – важка деменція

Шкала MMSE широко застосовується в діагностичних і клінічних дослідженнях як скринінговий етап із метою переконатися в наявності когнітивних розладів, при наявності яких за потреби проводиться другий розгорнутий етап дослідження. При використанні цього методу слід мати на увазі, що його результати сильно варіюють залежно від рівня освіти, етнічної приналежності і соціального статусу обстежуваних [174,190]. Крім того, чутливість MMSE для віку в діапазоні 30-60 років для здорових осіб є низькою.

Окрім MMSE, для оцінки когнітивного статусу також використовували МоСА-тест (Додаток В2), який розроблявся як швидкий тест для визначення помірної когнітивної дисфункції [196] та на теперішній час є широко вживаним опитувальником для оцінки низки когнітивних функцій, а саме:

1) короткочасна пам'ять та згадка (5 балів) із двома тестами із запам'ятовування 5 іменників та відновленням їх з пам'яті приблизно через 5 хвилин;

2) просторово-зорові здібності за допомогою завдання малювання циферблату (3 бали) та копії тривимірного куба (1 бал);

3) множинні аспекти виконавчих функцій оцінюються завданням на зміни, адаптовані з частини В завдання на малювання лінії по пронумерованих точках (1 бал), завдання на фонемічну швидкість (1 бал) і вербальну абстракцію на два об'єкти (2 бали);

4) увага, концентрація та робоча пам'ять оцінюються за допомогою завдання на підтримку уваги (знаходження мети за допомогою натискання, 1 бал), послідовне віднімання (3 бали) та цифри вперед і назад (1 бал);

5) мовні функції оцінюються за допомогою завдання на назви малюнків малознайомих тварин (лев, верблюд, носоріг; 3 бали), повторення двох синтаксично складних речень (2 бали) та згадану задачу на швидкість;

6) абстрактне мислення оцінюється завданням на опис подібності (2 бали);

7) орієнтація у часі та просторі оцінюється шляхом питання про сьогоdnішню дату та місце проведення тесту (6 балів).

Час виконання тесту МОСА приблизно 10 хвилин. До результату тестування додається 1 бал, якщо обстежуваний має 12 чи менше років формальної освіти [196]. Максимально можливий результат МоСА-тесту – 30 балів. За кількістю балів шкали виділяють:

- 30-26 – відсутність когнітивних порушень;
- 25-19 – помірні когнітивні порушення;
- 18 і менше балів – виражені когнітивні порушення.

Дослідження [196] (2023 р) показало більш точні результати оцінки помірних когнітивних порушень порівняно з MMSE [196]. Так, згідно з дослідженням із валідації, чутливість та специфічність МоСА для визначення помірних когнітивних порушень склали 90% та 87% відповідно, порівняно з 18% та 100% для MMSE. Подальші дослідження показали менш переконливі результати, але загалом перевищували MMSE [172,198].

Для оцінки емоційно-вольової сфери усі учасники дослідження заповнювали Госпітальну шкалу тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS) (Додаток В3), запропоновану Zigmond та Snaith у 1983 році [212]. Згідно з даними літератури, ця шкала має високу дискримінантну валідність стосовно стану депресії, тривоги й емоційних розладів та широко використовується для цілей скринінгового обстеження [180].

Оцінка тяжкості психоемоційних розладів за HADS проводиться на основі самооцінки досліджуваного. Шкала містить 14 тверджень, за кожним з яких респондента просять позначити галочкою відповідді, які найточніше

відбивають його стан протягом останнього тижня. Кожному із цих тверджень відповідають 4 варіанти відповіді, що відображають ступінь наростання симптоматики, – градації вираженості ознаки, і кодуються за наростанням тяжкості симптому від 0 балів (відсутність) до 4 (максимальна вираженість).

Тривожні розлади оцінюють непарні пункти шкали 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13; (підшкала А – «тривога» (anxiety), депресивні – парні пункти парні пункти 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 (підшкала D – «депресія» (depression)). Обробка результатів полягає в підрахунку сумарного показника за кожною підшкалою.

Результат оцінюється за сумою балів:

- 0-7 – норма (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги і депресії);
- 8-10 – субклінічно виражена тривога/депресія;
- 11 і вище – клінічно виражена тривога/депресія.

Одним із частих симптомів хронічних захворювань є втома. Втома є дуже суб'єктивною і важко піддається вимірюванню. На теперішній час не існує жодного еталонного стандартного інструменту для оцінки втоми. Огляд літератури [210] показав, що для дослідницьких цілей є 4 методи оцінки, котрі демонструють здатність виявляти зміни з плином часу короткій опитувальник для оцінки втоми (BFI), шкала оцінки важкості втоми (FSS), опитувальник для оцінки симптомів втоми (FSI) та багатовимірна шкала оцінки втоми (MAF). Ми обрали для визначення наявності та вираженості втоми у пацієнтів з Лайм бореліозом шкалу тяжкості втоми (Fatigue Severity Scale – FSS) (Додаток В4) через її простоту використання, швидкість виконання, надійність, а також наявність відомостей про використання цієї шкали у пацієнтів із нейробореліозом [160,171]. Ця шкала є одною з найчастіше використовуваних шкал для оцінки втоми при хронічних захворюваннях. Вона складається з 9 тверджень і дозволяє оцінити можливі наслідки втоми (твердження №1), вірогідну причину втоми (твердження №2), та вплив втоми на здатність людей виконувати діяльність у повсякденному житті (решта тверджень) [188]. Кожне твердження оцінюється респондентом за семибальною шкалою у діапазоні від

1 («категорично не згодний») до 7 («повністю згодний»). Ступінь вираженості втоми встановлюють на підставі сумарного бала, поділеного на 9. У переважній більшості публікацій значення у 4 бали та вище свідчить про наявність втоми [188]. Однак більш пізні дослідження за участю пацієнтів із розсіяним склерозом використовували порогове значення 5 балів та вище для класифікації сильної втоми [183]. Різні порогові значення не були підтверджені клінічно.

Ми використовували три градації ступеня тяжкості втоми за FSS:

- низька втомлюваність (оцінка за FSS <4 балів),
- помірна втома (оцінка FSS 4-5 бали),
- сильна втома (оцінка FSS >5 балів).

Для оцінки якості життя учасники дослідження заповнювали опитувальник – Коротка версія Опитувальника здоров'я – котра була розроблена у США у рамках дослідження MPS (Вивчення медичних результатів) [209] та адаптовано українською мовою у 2003 році [156]. У країнах Європи та США були проведені дослідження окремих груп людей та отримані результати за нормами для здорового населення та для хворих з різними хронічними захворюваннями (з розподілом на групи відповідно до віку та статі). Цей опитувальник відображає загальний добробут і рівень задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, на які впливає стан здоров'я.

SF-36 включає 36 питань (параметрів), які згруповані в 8 шкал (концепцій) здоров'я: фізичне функціонування, роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності, фізичний біль, загальне сприйняття здоров'я, життєздатність, соціальна активність, роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності та психічне здоров'я. Чотири перші шкали характеризують фізичне здоров'я, наступні чотири – психічне.

Протокол SF-36 забезпечує кількісне визначення якості життя за вказаними шкалами від 0 до 100 балів (умовних одиниць): чим вище значення

показника (від 0 до 100), тим краще оцінка обраної шкали. 100 балів презентує повне здоров'я.

Одне запитання опитувальника (під номером 2), яке стосується порівняння стану здоров'я на даний момент часу з таким у минулому році, не відноситься до жодної шкали і оцінюється окремо.

Таблиця 2.8

Шкали здоров'я в короткій версії опитувальника здоров'я SF-36

Шкала	Число пунктів	Визначення
1. PF (Physical Functioning) – фізичне функціонування	10	Здатність переносити звичайне фізичне навантаження протягом дня
2. RP (Role Physical) – роль фізичних проблем у обмеженні життєдіяльності	4	Фізична здатність людини виконувати свою професійну роботу
3. BP (Bodily Pain) – фізичний біль	2	Інтенсивність болю
4. GH (General Health) – загальне сприйняття здоров'я	5	Суб'єктивна оцінка загального стану здоров'я
5. VT (Vitality) – життєздатність	4	Суб'єктивна оцінка настрою, енергійності, життєвих сил
6. SF (Social Functioning) – соціальна активність	2	Емоційна і фізична здатність спілкуватися з іншими людьми
7. RE (Role Emotional) – роль емоційних проблем у обмеженні життєдіяльності	3	Емоційна здатність людини займатися професійною працею
8. MH (Mental Health) – психічне здоров'я	5	Суб'єктивна оцінка емоційного стану

Максимальна оцінка за основними шкалами SF-36 становила 100, що відповідає найкращому рівню ЯЖ. Мінімальне (найгірше) значення шкал ЯЖ відповідало нульовій оцінці. Поряд із 8 загальноприйнятими шкалами SF-36 вираховували два інтегральних показники – «фізичний» (ФС) і «психічний» (ПС) компоненти здоров'я. Показник «фізичного компонента здоров'я» розраховували як суму оцінок за шкалами фізичне та рольове функціонування, біль, загальне здоров'я. «Психічний компонент здоров'я» обчислювали підсумовуванням показників життєздатності, соціального та емоційного функціонування, психологічного здоров'я.

Обробка результатів анкетування проводилась за спеціальним алгоритмом, розробленим для оцінки якості життя за SF-36 [158,156].

2.3. Метод статистичної обробки матеріалу

Статистичну обробку даних виконували із застосуванням електронних таблиць «Excel» і пакету статистичної обробки інформації «SPSS 23» (SPSS Inc.) версії 21.0.0 для Windows.

Всі отримані кількісні анамнестичні, клінічні та інструментальні дані оброблені методами варіаційної статистики.

Кількісні параметри представлені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє значення \pm середнє квадратичне відхилення) або Me [Q25-Q75] (медіана, інтерквартильний розмах (25-й та 75-й процентилі) в залежності від виду розподілу (параметричного або непараметричного), якісні дані – у вигляді частоти – n (%).

Перевірку кількісних даних на нормальний розподіл проводили за допомогою тестів Колмогорова – Смирнова та Шапіро – Вілка.

Після підтвердження відповідності закону нормального розподілу, кількісні параметричні дані порівнювали за допомогою здвобічного t -критерію Стьюдента для 2-х незалежних вибірок. При розподілі даних, що суперечать закону нормального розподілу, застосовували U -критерій Манна –

Уітні для 2-х груп незалежних сукупностей, а порівняння зв'язаних вибірок проводили за допомогою критерію Вілкоксона (для 2 груп).

Для знаходження відмінностей частот розраховували співвідношення шансів – СШ (Odds Ratio), відносний ризик (Relative Risk) та 95% довірчий інтервал (95% ДІ), використовували метод визначення χ -квадрат (Пірсона) з корекцією Йетса на безперервність, для обчислення якого будували сітку «2 x 2». СШ розраховували як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників співвідношення шансів розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Показник вважався достовірним, якщо в ДІ не входило значення співвідношення шансів, яке дорівнює 1.

Для дослідження кореляційних зв'язків між величинами досліджуваних показників використовували коефіцієнт рангової кореляції Пірсона (r) або Спірмена (R) в залежності від виду розподілу, а також регресійний аналіз (Linear regretion). Сила зв'язків оцінювалась за наступними значеннями коефіцієнту кореляції: значення $< 0,3$ розцінювали як відсутність зв'язку, $0,3 - 0,7$ – як помірний зв'язок та $> 0,7$ – як наявність сильної кореляції.

Для визначення ролі окремих факторів у розробленій прогностичній моделі застосовували метод логістичної регресії із визначенням критеріїв Hosmer-Lemeshov та Nagelkerke R^2 .

Для оцінки прогностичної значущості аналізованих показників проводили побудову та аналіз характеристичної кривої кривою (Receiver Operator Characteristic, ROC-аналіз) із використанням програмного забезпечення SPSS 20.0 для Windows (SPSS Inc.) Інформативність показників оцінювали за величиною площі під робочою характеристичною кривою (AUROC). Чим ближче крива до діагоналі (AUROC = 0,5), тим нижче діагностична цінність показника, чим ближче площа під кривою до 1, тим ефективнішим є діагностичний тест.

Для характеристики інформативності прогностичних параметрів дослідження використовували показники чутливості та специфічності. Чутливість розраховували як відношення кількості істинно позитивних

результатів методу до суми кількостей істинно позитивних і хибнонегативних результатів тестів, що разом складають кількість істинних випадків аналізованого явища. Для розрахунку чутливості методу використовували формулу:

$$Sp = \frac{TP}{TP + FN} \times 100 \% , \quad (2.1)$$

де Sp – чутливість;

TP – кількість істинно позитивних результатів;

FN – кількість хибнонегативних результатів.

Специфічність розраховували як відношення кількості істинно негативних результатів до суми кількостей істинно негативних і хибнопозитивних результатів, що разом складають кількість випадків, коли аналізоване явище було відсутнім. Для розрахунку специфічності застосовували формулу:

$$Se = \frac{TN}{TN + FP} \times 100 \% , \quad (2.2)$$

де Se – специфічність;

TN – кількість істинно негативних результатів;

FP – кількість хибнопозитивних результатів.

Результати досліджень вважалися Статистично достовірними при $p < 0,05$ (95%-й рівень значущості) та при $p < 0,01$ (99%-й рівень значущості).

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА КОГНІТИВНОГО СТАТУСУ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЛАЙМ- БОРЕЛІОЗОМ

3.1. Клінічні особливості перебігу Лайм бореліозу.

Анамнестичні відомості про причину захворювання та перші прояви кліщового бореліозу, мали діагностичну цінність у 79,7% пацієнтів. Так, із 69 хворих 55 (79,7%) із хронічним Лайм бореліозом повідомили про присмоктування кліща, решта 14 (20,3%) не могли вказати причину захворювання.

Найбільш часто укуси кліщів зафіксовані в ділянці грудей (34,8%), живота (14,5%), шиї (11,6%) та попереку (5,8%), рідше – в ділянку голови (4,3%), підпахвові ділянки, ліктювих і колінних суглобів по 2,9%. Час присмоктування кліща варіював від 2 годин до 4 діб, у середньому – $1,63 \pm 1,32$ доби.

У більшості хворих розвиток перших проявів захворювання проходив непомітно, поступово, а маніфестація Лайм-бореліозу відмічалася вже в підгостру або хронічну стадію. Гострий період захворювання мали 36 (52,1%) учасників дослідження після інкубаційного періоду (від укусу кліща до появи перших ознак Лайм бореліозу) тривалістю від 1 до 55 днів (у середньому – $22,5 \pm 17,05$ дня).

Розподіл перших проявів, на які вказували хворі, описані в таблиці 3.1. Як можна бачити, найчастішими симптомами були гарячка та мігруюча еритема. У переважної більшості хворих (72,5%) температура була субфебрильною тривалістю від 3 до 12 днів (у середньому – $6,43 \pm 2,74$ діб), а задокументовану мігруючу еритему мали 36 (52,1%) учасників дослідження. Її розмір, зі слів пацієнтів, становив від 2 до 50 см (у середньому – $18,51 \pm 15,13$ см).

Таблиця 3.1

Перші прояви Лайм бореліозу у досліджуваних пацієнтів (n=69)

Симптоми захворювання	Кількість випадків	
	абс.	%
Гарячка	50	72,5
Мігруюча еритема	36	52,1
Головний біль	14	20,3
Міалгії, артралгії	13	18,8
Кон'юнктивіт	3	4,3

Звертає увагу, що, не дивлячись на наявність гострого періоду захворювання у 52,1% (n=36) пацієнтів, діагноз був встановлений і розпочата антибіотикотерапія своєчасно лише у 15,9% (n=11) осіб. За нашими даними, тривалість від дебюту Лайм-бореліозу до початку курсу лікування антибіотиками сягали від 2-9 днів до 9 місяців (у середньому – $93,16 \pm 79,53$ діб).

Перші ознаки хронізації інфекції від моменту укусу кліща зареєстровано після 6 місяців до 13 років, в середньому через $4,34 \pm 3,22$ роки. У переважній більшості учасників дослідження дебют хронічних форм Лайм-бореліозу був моносимптомним – у 53 із 69 осіб, що склало 76,8%. В структурі симптомів, з яким починалася хронізація захворювання, переважали ураження нервової системи (у 43,4% пацієнтів), рідше – очей і шкіри (28,3%), суглобів і м'язів (15,1%) та серця (13,2%). При полісимптомному дебюті частіше зустрічалося поєднання нейробореліозу з ураженням опорно-рухової системи у 9 пацієнтів, рідше – ураження нервової системи із залученням шкіри, очей або серця у решти 7 пацієнтів.

На момент початку нашого дослідження тривалість захворювання на Лайм-бореліоз в аналізованій когорті хворих склала від 1,5 місяця до 20 років (в середньому – $3,06 \pm 3,95$ роки; медіана – 2,0 роки, міжквартильний інтервал – 1,0-3,75 років).

Ураження нервової системи було діагностовано у 45 пацієнтів, що склало 65,2%. Серед цих пацієнтів було 32 (71,1%) жінки та 13 (28,9%) чоловіків у віці від 25 до 77 років (у середньому – $46,82 \pm 16,37$ років) та тривалістю захворювання від 2 місяців до 20 років (у середньому – $2,86 \pm 3,56$ років). При цьому у 30 (66,7%) із 45 хворих нейробореліоз був ізольованим, а у 15/45 (33,3%) поєднувався з Лайм артритом у 7 випадках, Лайм-кардитом – в 2 випадку та ураженням інших органів – у решти 6 випадків.

Дані неврологічного стану є важливими характеристиками хворих на пізніх стадіях Лайм-бореліозу. Їх інтерпретація нерідко слугує підґрунтям для не завжди мотивованих етіологічних висновків, зокрема – для діагностики остеохондрозу, енцефалопатії змішанного генезу і т.п. У таблиці 3.2 показана частота знахідок відхилень у неврологічному статусі в аналізованій когорті хворих із Лайм-бореліозом.

Таблиця 3.2

Неврологічні симптоми та прояви Лайм бореліозу у досліджуваних пацієнтів (n=69)

Симптоми	Кількість випадків	
	абс.	%
1	2	3
Ізольоване ураження периферичної нервової системи, у тому числі:	23	33,3
нейропатії черепних нервів	3	4,3
полінейропатії	7	10,1
множинні мононейропатії	2	2,9
радикулопатії	11	15,9
Ізольоване ураження центральної нервової системи, у тому числі:	10	14,5
енцефалопатія	6	8,7
енцефаломієліт	3	4,3
церебральний васкуліт	1	1,4

1	2	3
Поєднання ураження центральної та периферичної нервової системи, у тому числі:		
енцефалопатія та радикулопатія	11	15,9
енцефалопатія та полінейропатія	9	13,0
	2	2,9

Як видно з таблиці 3.2, нейробореліоз у досліджуваних хворих був представлений клінічними ознаками ураження периферичної нервової системи – радикулопатією та/або полінейропатією, тоді як ураження центральної нервової системи – двома основними синдромами: енцефалопатією та енцефаломієлітом. У поодиноких випадках спостерігалися ізольовані нейропатії черепних нервів і церебральний васкуліт.

Найчастіше виявлялися симптоми та ознаки хронічної радикулопатії – у 20 з 69 хворих, що склало 29,0% (табл. 3.3), із багаторівневим ураженням та множинним залученням корінців та нервів у 42,0% пацієнтів.

Серед хворих із хронічною радикулопатією було 12 (60%) жінок та 8 (40%) чоловіків у віці від 27 до 72 років (у середньому – $48,1 \pm 15,16$ років) та тривалістю захворювання від 2 місяців до 7 років (у середньому – $2,33 \pm 1,97$ років).

Усі досліджувані пацієнти з ознаки хронічною радикулопатією мали больовий синдром різної інтенсивності. Оцінка останнього за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) на момент включення у дослідження варіювала від 3 до 7 балів (у середньому – $5,5 \pm 1,16$ балів). Згідно отриманих нами даних, пацієнти найчастіше (75%) мали больовий синдром помірної інтенсивності (ВАШ – 4-6 балів), у 4 (20%) випадках біль був сильним, в 1 (5%) – легким.

Було з'ясовано, що больовий синдром залежав від положення тіла та фізичного навантаження в 6 (30%) випадків і в переважній більшості випадків мав іррадіюючий характер (65%). При цьому іррадіація частіше (40%) була двобічною. Аналіз скарг пацієнтів виявив, що ефект від призначення нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) щодо купірування болю був

незначний (30%), регрес симптоматики спостерігався лише після курсу габапентину/прегабалінів у 14 (70%) пацієнтів, а також після специфічної антибіотикотерапії в 10 (50%) випадків (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Неврологічні симптоми та прояви хронічної радикулопатії у пацієнтів із Лайм-бореліозом (n=20)

Симптоми	Кількість випадків	
	абс.	%
1	2	3
Рівень ураження		
шийний	4	20
грудний	1	5
попереково-крижовий	6	30
багаторівневий	9	45
Тип перебігу		
інтермітуючо-рецидивуючий	6	30
прогресуючий	14	70
Наявність больового синдрому	20	100
Характеристики больового синдрому:		
інтенсивність за візуально-аналоговою шкалою (M±σ), бали	5,54±1,13	-
залежність від положення тіла, фізичного навантаження	6	30
наявність іррадіації	13	65
двобічна іррадіація	8	40
купірування прийомом НПЗЗ		
купірування прийомом габапентином/прегабаліном	6	30
купірування після курсу антибіотиків	14	70
купірування після курсу антибіотиків	10	50

1	2	3
Болючість по ходу нервових стовбурів	13	65
Тонічне напруження паравертебральних м'язів	17	85
Обмеження рухів у вражених відділах хребта	8	40
Симптоми натягу	10	50
Чутливі розлади по корінцевому типу	6	30
Парестезії в кінцівках	12	60
Рухові порушення в дистальних відділах кінцівок	3	15
Слабкість в дистальних відділах кінцівок	3	15

Як видно з таблиці 3.3, симптоми тонічне напруження паравертебральних м'язів, симптоми натягу та обмеження обсягу рухів у враженому відділі хребта мали 85%, 50% та 40% у пацієнтів відповідно. При цьому їхня вираженість була незначною.

Парестезії в кінцівках були діагностовані в більше половини (60%) випадків, при цьому найчастіше було поєднання корінцевих і поліневритичних розладів. Рухові порушення у вигляді легких та помірних дистальних парезів спостерігалися у поодиноких випадках (у 15% хворих). При аналізі анамнезу була з'ясована етапність у розвитку клінічних проявів хронічної радикулопатії, а саме розвиток корінцевого больового синдрому, порушення чутливості і з часом – парезів.

Як було зазначено вище, в 9 (13%) випадках Лайм-бореліозу радикулопатія поєднувалася з явищами енцефалопатії у вигляді легкого вестибулярного синдрому та пірамідної недостатності.

Ізольовані хронічні моно- або полінейропатії кінцівок були виявлені у 2 (2,9%) та 7 (10,1%) хворих відповідно, ще у 2 (2,9%) осіб мало місце поєднання полінейропатії з енцефалопатією. Серед цих пацієнтів було 8 (72,7%) жінок та 3 (27,3%) чоловік у віці від 25 до 77 років (у середньому – $48,55 \pm 17,1$ років) та

тривалістю захворювання від 3 місяців до 5 років (у середньому – $2,15 \pm 1,63$ років).

Всі ці пацієнти висловлювали скарги на парестезію у вигляді оніміння, поколювання, відчуття «повзання мурашок» і відчуття печіння в кінцівках, іноді – на болі та слабкість у кінцівках.

Таблиця 3.4

Неврологічні симптоми та прояви хронічної моно- або полінейропатії у пацієнтів із Лайм-бореліозом (n=11)

Симптоми	Кількість випадків	
	абс.	%
Порушення поверхневої чутливості за поліневритичним типом	9	81,8
гіпестезія за типом «рукавичок» та/або «шкарпеток»	7	63,6
гіперестезія за типом «рукавичок» та/або «шкарпеток»	2	18,2
Порушення глибокої чутливості	8	72,7
порушення суглобово-м'язового відчуття	8	72,7
порушення кінестезії шкірної складки	7	63,6
зниження вібраційної чутливості	5	45,5
Дистальні парези	1	9,1
Вегетативні порушення	4	36,4

Як представлено в таблиці 3.4, об'єктивне дослідження встановило у 81,8% пацієнтів із полінейропатією порушення поверхневої чутливості, зокрема, гіпестезія за типом «рукавичок» та/або «шкарпеток» у 63,6% випадків та гіперестезія за типом «рукавичок» та/або «шкарпеток» у 18,2%. З'ясовано, що глибока чутливість також була порушена у більшості (72,7%) хворих, причому частіше встановлено порушення суглобово-м'язового відчуття та кінестезія шкірної складки (72,7% та 63,6% випадків відповідно), в половині всіх випадків встановлено зниження вібраційної чутливості. Згідно з даними

опитування пацієнтів, скарги на слабкість у дистальних відділах кінцівок висловлювали майже половина хворих із поліневропатією, але об'єктивно наявність дистальних парезів зі зниженням сухожильних рефлексів виявлено лише у 1 (9,1%) пацієнта, причому легкого ступені. Сегментарні вегетативні порушення у вигляді порушення потовиділення, дистальної гіпотермії та/або акроціанозу встановлені у третини досліджуваних пацієнтів із поліневропатією.

У пацієнта з мононейропатією були виявлені порушення поверхневої та глибокої чутливості по невритичному типу з множинним ураженням нервових стовбурів.

До підгрупи хворих на Лайм-бореліоз із ураженням центральної нервової системи було включено 21 (30,4%), з них енцефалопатію мали 17 (24,6%) хворих, енцефаломієліт – 3.

Серед пацієнтів із ураження центральної нервової системи було 16 (76,2%) жінок та 5 (23,8%) чоловіків у віці від 25 до 77 років (у середньому – $46,24 \pm 16,83$ років) та тривалістю захворювання від 2 місяців до 20 років (у середньому – $3,0 \pm 4,42$ років).

Ізольована енцефалопатія була діагностована у 6 (8,7%) осіб, а сполучена з хронічною радикулопатією або полінейропатією – у 11 (15,9%).

З'ясовано, що пацієнти із енцефалопатією висловлювали скарги на зниження пам'яті – 14/17 (83,3%) пацієнтів, зниження концентрації уваги – 11/17 (66,7%), сну – 9/17 (58,3%), емоційні розлади – 11/17 (66,7%). На головний біль, переважно дифузного характеру, скаржилася половина пацієнтів із діагностованою енцефалопатією. При цьому у хворих із енцефалопатією в анамнезі не було встановлено інших причин ураження головного мозку (черепно-мозкова травма, інсульт і т.п.). За результатами неврологічного обстеження встановлено симптоми мікроогнищевої неврологічної патології, характеристика яких наведена в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Неврологічні симптоми та прояви ураження центральної нервової системи у пацієнтів із Лайм-бореліозом (n=21)

Симптоми	Кількість випадків	
	абс.	%
Пірамідна недостатність (парези)	12	57,1
Вестибуло-атактичний синдром	12	57,1
Ураження черепних нервів		
ністагм	5	23,8
окорухові порушення	1	4,8
невропатія лицьового нерву	1	4,8
Пірамідна недостатність без парезів	2	9,5
Сенсорні порушення	3	14,3

Зокрема, у 12 (57,1%) з 21 хворого з ураженням пірамідних шляхів виявлена гіперрефлексія, дифузна легка м'язова слабкість – у 3, патологічні стопні рефлекси – у 4 пацієнтів. Вестибуло-мозочковий синдром було діагностовано у 12/21 хворих, що становило 57,1%. Із них 9 осіб скаржилися на запаморочення, 7 відзначали напади запаморочення та 3 – постійне запаморочення. При неврологічному дослідженні ністагм виявлено у 5 хворих. Іntenція та легка атаксія при виконанні координаторних проб мала місце у 6 пацієнтів, у всіх – легка нестійкість у позі Ромберга.

Ураження черепних нервів діагностовано у 2 пацієнтів із енцефалопатією, які мали псевдобульбарний синдром у вигляді легкої дизартрії, дисфагії, аксіальних рефлексів з обох сторін.

Як видно з таблиці 3.5, у 2 хворих із діагностованим хронічним бореліозним енцефаломієлітом при неврологічному дослідженні виявлені симптоми багатоголищового ураження центральної нервової системи,

зокрема, симптоми ураження мозочка, пірамідні та провідникові чутливі порушення, ознаки ураження черепних нервів.

Ураження опорно-рухового апарату, а саме Лайм-артрит був діагностований у 13 (18,8%) із 69 хворих. Усі ці пацієнти були жіночої статі у віці від 27 до 77 років (у середньому – $53,08 \pm 17,27$ років) та тривалістю захворювання від 2 місяців до 20 років (у середньому – $4,89 \pm 5,88$ років). Із них моноартрит мали 9 пацієнтів, олігоартрит – у 3 та множинний, із ураженням дрібних суглобів кистей – у 1 респондента. У 8 із 13 випадків артрит мав безперервний перебіг, а у решти 5 – рецидивуючо-ремітуючий із помірно вираженим больовим синдромом та ознаками запалення в уражених суглобах.

Ураження серцево-судинної системи (Лайм-кардит) було діагностовано у 10 (14,5%) із 69 пацієнтів, з них у 8 жінок та 2 чоловіків у віці від 23 до 77 років (у середньому – $51,4 \pm 16,67$ років) та тривалістю захворювання від 2 місяців до 10 років (у середньому – $4,27 \pm 3,47$ років). Перебіг Лайм-кардиту був у вигляді кардіоміопатії з порушенням ритму, зокрема, з синусовою аритмією у 5 із 10 хворих, синусовою брадикардією у 2 пацієнта та порушенням внутрішньошлуночкової провідності у 3. У 5 із 10 пацієнтів виявлено підвищення артеріального тиску. Із цих 5 хворих 3 мали гіпертонічну хворобу в анамнезі, у них встановлено істотне погіршення перебігу гіпертензії з розвитком частих гіпертонічних кризів.

У 15 (21,7%) учасників дослідження 9 (60%) чоловіків і 6 (30%) жінок віком від 25 до 70 років (у середньому – $50,93 \pm 14,37$ років) та тривалістю захворювання від 4 місяців до 12 років (у середньому – $2,91 \pm 3,82$ років) з'ясовані шкірні ураження у вигляді вузлуватої еритеми – 2/15 випадок, папульозних висипів – 1/15 випадок, склеродермоподібних вогнищ – 4/15 випадків, васкуліту – 1/15 випадок, неспецифічних шкірних висипань – 5/15 випадки, хронічної еритеми – 2/15 випадок. У 3 (4,3%) випадках мав місце кон'юнктивіт.

3.2. Нейровізуалізаційна характеристика хворих із Лайм-бореліозом (за результатами МРТ дослідження)

За даними нейровізуалізації із 69 пацієнтів із Лайм-бореліозом зміни на МРТ виявлені у 20 осіб, що становило 28,9%. У 7/69 (10,1%) пацієнтів спостерігалися вогнищеві зміни в черепних нервах, а саме: вогнищеві зміни в *n. facialis* – 5,8% (n=4), *n. trigeminus* – 2,9% (n=2) та *n. opticus* – 1,4% (n=1), поодинокі (n=11) або множинні (n=4) вогнищеві зміни в T2/FLAIR-режимах в підкірковій області обох гемісфер – 21,7% (n=15), атрофічні зміни в мозочку та/або потиличних ділянках мозку, тім'яних та/або скроневих ділянках мозку – 29,0% (n=20) (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Результати нейровізуалізації у пацієнтів із Лайм-бореліозом (n=69)

Показник	Пацієнти з нейробореліозом (n=45)		Пацієнти без нейробореліозу (n=24)		Загалом (n=69)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Вогнищеві зміни в черепних нервах	7	15,6%	0	0	7	10,1%
<i>n. facialis</i>	4	8,9%	0	0	4	5,8%
<i>n. trigeminus</i>	2	4,4%	0	0	2	2,9%
<i>n. opticus</i>	1	2,2%	0	0	1	1,4%
Вогнищеві зміни підкіркові	14	31,1%	1	4,2%*	15	21,7%
підкіркові	8	19,4%	1	4,2%	9	13,0%
підкіркові та перивентрикулярні	6	13,3%	0	0	6	8,7%
Атрофічні зміни	13	28,9%	7	29,2%	20	29,0%

1	2	3	4	5	6	7
Асиметрія шлуночків	4	8,9%	2	8,3%	6	8,7%
Розширення шлуночкової системи	4	8,9%	4	16,7%	8	11,6%
Зміни судинної системи – звуження судин	11	24,4%	8	33,3%	19	27,5%
Зміни венозної системи	9	20,0%	6	25,0%	15	21,7%

Примітка. * - рівень значущості відмінностей показників порівняно з пацієнтами з нейробореліозом $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 3.6, при порівнянні даних МРТ-дослідження встановлено, що структура змін значуще не відрізнялася між пацієнтами з та без нейробореліозу за виключенням частоти вогнищевих змін білої речовини головного мозку, котра була значуще більшою у пацієнтів із верифікованим нейробореліозом (співвідношення шансів – СШ: 10,4, 95% ДІ:[1,27-84,8], $p=0,01$). Отримані дані свідчать про відсутність специфічних МРТ-предикторів діагнозу нейробореліозу. Проте, симптоми та результати нейровізуалізації корелюють особливо у випадках наявності вогнищевих змін у черепних нервах (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Співвідношення клінічних даних із результатами МРТ

Но пацієнта/ Стать/Вік	Результати МРТ-дослідження	Клінічний варіант нейробореліозу
1	2	3
1/Ж/29	Поодинокі вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій області білої речовини обох гемісфер	Енцефалопатія
2/Ж/72	Поодинокі вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій і перивентрикулярній області білої речовини обох гемісфер, атрофічні зміни головного мозку	Енцефалопатія
3/Ж/40	Атрофічні зміни в потиличних ділянках мозку і мозочку	Енцефалопатія
4/Ч/48	Поодинокі вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій області білої речовини переважно в лобних ділянках головного мозку	Енцефалопатія
5/Ч/77	Поодинокі вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій області білої речовини переважно в скроневих ділянках головного мозку	Енцефалопатія
6/Ч/71	Вогнищеві зміни в <i>n. facialis</i> , множинні вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій області обох гемісфер, атрофічні зміни в потиличних ділянках мозку	Енцефалопатія
7/Ж/27	Змін не виявлено	Енцефалопатія

1	2	3
8/Ж/32	Атрофічні зміни в скроневих і тім'яних ділянках мозку	Енцефалопатія
9/Ж/40	Вогнищеві зміни в <i>n. facialis</i> , поодинокі вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій області білої речовини обох гемісфер, атрофічні зміни в переважно в скроневих ділянках мозку	Енцефалопатія
10/Ж/30	Множинні вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій і перивентрикулярній області білої речовини обох гемісфер, атрофічні зміни в потиличних ділянках мозку	Енцефалопатія
11/Ж/52	Поодинокі вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій області білої речовини обох гемісфер, атрофічні зміни в потиличних ділянках мозку	Енцефалопатія
12/Ч/28	Поодинокі вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій області білої речовини обох гемісфер	Енцефалопатія
13/Ж/66	Вогнищеві зміни в <i>n. opticus</i> , поодинокі вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій і перивентрикулярній області білої речовини обох гемісфер, атрофічні зміни скроневих ділянок, незначна вентрикуломегалія	хронічний бореліозний енцефаломієліт

1	2	3
14/Ж/38	Вогнищеві зміни в <i>n. facialis</i> і <i>n. trigeminus</i> , множинні вогнища в підкірковій і перивентрикулярній області білої речовини обох гемісфер, атрофічні зміни в потиличних ділянках мозку і мозочку, звуження лівої задньої сполучної артерії	хронічний бореліозний енцефаломієліт
15/Ж/25	Вогнищеві зміни в <i>n. facialis</i> , атрофічні зміни в потиличних ділянках мозку, звуження правої хребтової артерії	Енцефалопатія
16/Ж/30	Поодинокі вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій області білої речовини обох гемісфер	хронічний бореліозний енцефаломієліт
17/Ж/58	Змін не виявлено	Енцефалопатія
18/Ж/38	Поодинокі вогнища в T2/FLAIR-режимах в підкірковій і перивентрикулярній області білої речовини обох гемісфер, асиметрія шлуночків, зміни венозної системи головного мозку	Енцефалопатія
19/Ж/48	Змін не виявлено	Енцефалопатія
20/Ч/58	Атрофічні зміни в потиличних ділянках мозку, звуження правої хребтової артерії	Енцефалопатія

Дані, наведені у таблиці 3.7, демонструють, що у пацієнтів із енцефалопатією за результатами МРТ в T2/FLAIR-режимах були виявленні дрібновогнищеві зміни в підкірковій області у 7 пацієнтів, підкірковій і

перивентрикулярній області білої речовини ще у 3 пацієнтів, також у 3 осіб – вогнищеві зміни в *n. facialis*, у 8 – атрофічні зміни, у 3 – змін виявлено не було.

З'ясовано у трьох пацієнток із хронічним бореліозним енцефаломієлітом за результатами МРТ в T2/FLAIR-режимах були виявленні вогнища демієлінізації різної локалізації в білій речовині головного мозку та атрофічні зміни, а також у 1 пацієнтки – вогнищеві зміни в *n. opticus* і незначна вентрикуломегалія, у другої – вогнищеві зміни в *n. facialis* і *n. trigeminus*, звуження лівої задньої сполучної артерії. А на МР-томограмах відділів спинного мозку у цих хворих вогнищ демієлінізації виявлено не було. Отримані дані узгоджуються з думкою інших дослідників [169,192].

У 8/69 (11,6%) пацієнтів на МРТ виявлений постінфекційний вогнищевий гліоз структур головного мозку.

3.3. Особливості когнітивних і функціональних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом

Дослідження когнітивного статусу 69 пацієнтів із Лайм-бореліозом проводили за допомогою шкал MMSE та MoCA. Отримані результати тестування порівнювали з аналогічними показниками групи порівняння, котру склали 69 здорових респондентів – «парних» контролів, співставних за статтю, віком (± 5 років), місцем проживання і т.п.

З'ясовано, що середня оцінка когнітивного статусу за MMSE у хворих на Лайм-бореліоз була статистично значуще на 3,9% нижчою, ніж у групі порівняння ($26,89 \pm 2,56$ балів проти $27,97 \pm 1,87$ балів здорових респондентів, $p=0,006$), а за MoCA на 7,9% нижчою – $24,6 \pm 2,56$ проти $26,79 \pm 1,45$ балів відповідно ($p < 0,001$) (рис. 3.1).

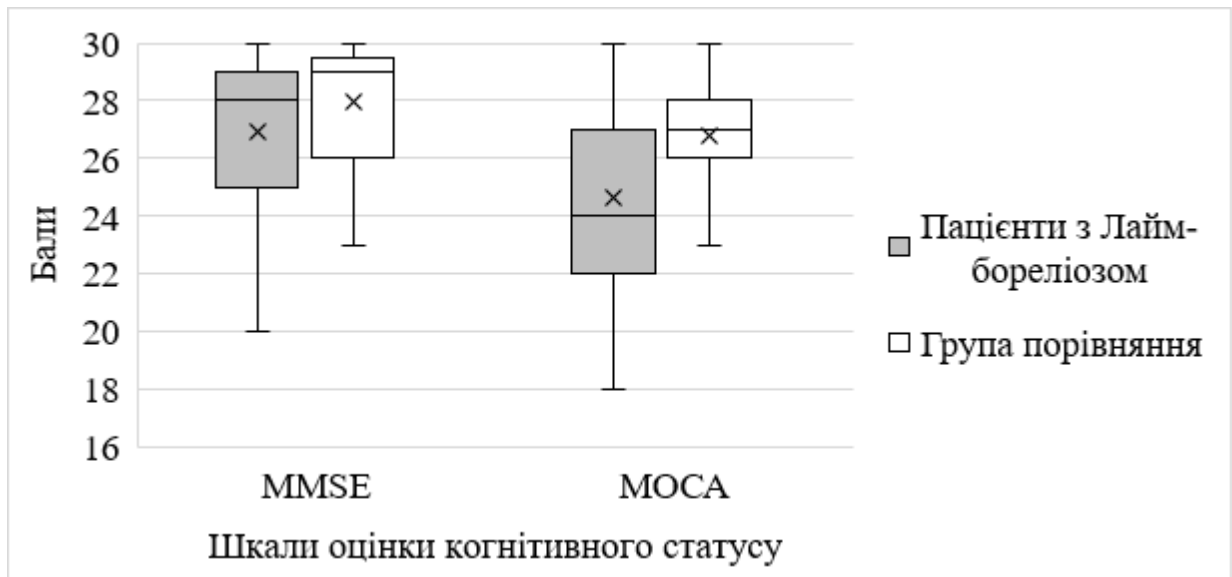


Рис. 3.1. Середні оцінки за MMSE та MoCA пацієнтів із Лайм-бореліозом та респондентів групи порівняння.

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м квантилів (коробка) і 10-90-м – квантилів (вуса).

Розподіл учасників дослідження за ступенем вираженості когнітивних порушень наведений в таблиці 3.8.

Таблиця 3.8

Розподіл пацієнтів із Лайм-бореліозом та респондентів групи порівняння за ступенем когнітивних порушень за даними шкал MMSE та MoCA

Показники	Група порівняння (n=69)	Пацієнти з Лайм-бореліозом (n=69)
	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3
MMSE		
Відсутність когнітивних порушень	38 (55,1%)	24 (34,8%)*
Легкі когнітивні порушення	5 (7,3%)	15 (21,7%)*
Помірна когнітивні порушення	23 (33,3%)	17 (24,6%)

1	2	3
Легка деменція	3 (4,3%)	13 (18,9%)*
MoCA		
Відсутність когнітивних порушень	53 (76,8%)	30 (43,5%)*
Помірні когнітивні порушення	16 (23,2%)	39 (56,5%)*

Примітка: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 3.8, у пацієнтів із Лайм-бореліозом достовірно частіше спостерігалися когнітивні порушення згідно з оцінкою за MMSE <28 балів – 65,2% проти 44,9% у здорових респондентів (співвідношення шансів – СШ 2,3; 95% довірчий інтервал – 95% ДІ [1,16-4,56], $p=0,016$), за MoCA <26 балів – 56,5% проти 23,2% у здорових осіб (СШ 4,31; 95% ДІ [2,07-8,97], $p < 0,001$). Зокрема, згідно з результатами тестування за MMSE у 15 (21,7%) із 69 пацієнтів із Лайм-бореліозом були діагностовані легкі когнітивні порушення (MMSE – 28 балів), у 17 (24,6%) – помірні когнітивні розлади (MMSE – 25-27 балів), у 13 (18,9%) була виявлена легка деменція (MMSE – 20-24 бали). Серед хворих було достовірно більшою частота когнітивних розладів легкого ступеня – 21,7% проти 7,3% у здорових респондентів групи порівняння (СШ 3,56; 95% ДІ [1,21-10,42], $p=0,016$) та легкої деменції – 18,9% проти 4,3% (СШ 5,11; 95% ДІ [1,39-18,83], $p=0,008$). Подібна тенденція спостерігалася і згідно з даними опитування за MoCA, а саме: помірні когнітивні порушення (MoCA <26 балів) були виявлені у 39 пацієнтів з Лайм бореліозом, що склало 56,5%, проти 16 (23,2%) серед 69 здорових респондентів (СШ 4,31; 95% ДІ [2,07-8,97], $p < 0,001$).

При порівнянні середніх значень показників когнітивних функцій між пацієнтами з Лайм-бореліозом та групою порівняння з'ясовано достовірно

значущі відмінності за такими субтестами шкали MMSE: «Концентрація уваги», «Пам'ять», «Найменування та повторення речення» та «Копіювання малюнка». Так, середня оцінка $3,68 \pm 0,95$ балів за субтестом «Концентрація уваги» у пацієнтів із Лайм бореліозом була достовірно на 10,5% нижчою проти $4,11 \pm 0,98$ балів у групі порівняння ($p=0,009$). Також у досліджуваних хворих статистично значущо нижчими, ніж у здорових респондентів, були оцінки за субтестами «Пам'ять» на 9,9%, «Найменування та повторення речення» на 12,8% та «Копіювання малюнка» на 18,2% – $2,36 \pm 0,8$ проти $2,62 \pm 0,52$ балів відповідно ($p=0,025$); $2,59 \pm 0,85$ проти $2,97 \pm 0,24$ балів відповідно ($p=0,001$) та $0,99 \pm 0,12$ проти $0,81 \pm 0,39$ балів відповідно ($p=0,001$) (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Відмінності показників когнітивних функцій пацієнтів із Лайм-бореліозом та респондентів групи порівняння за шкалою MMSE (бали)

Субтести	Здорові респонденти (n=69)	Пацієнти з Лайм-бореліозом (n=69)	Значення t_{st}
	M \pm σ	M \pm σ	
1	2	3	4
Орієнтація в часі	$4,98 \pm 0,12$	$4,93 \pm 0,2$	-1,675
Орієнтація в просторі	$4,93 \pm 0,26$	$4,9 \pm 0,35$	0,552
Сприйняття інформації	$2,78 \pm 0,48$	$2,62 \pm 0,64$	-1,647
Концентрація уваги	$4,11 \pm 0,98$	$3,68 \pm 0,95^*$	-2,653
Пам'ять	$2,62 \pm 0,52$	$2,36 \pm 0,8^*$	-2,267
Найменування та повторення речення	$2,97 \pm 0,24$	$2,59 \pm 0,85^*$	-3,56
Виконання трьохетапного завдання	$2,99 \pm 0,12$	$3,0 \pm 0,0$	1,0

1	2	3	4
Виконання написаного завдання	1,0±0,17	1,0±0,0	1,0
Написання речення	0,97±0,2	1,0±0,0	1,425
Копіювання малюнка	0,99±0,12	0,81±0,39*	-3,45

Примітки: 1. Дані представлені як середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

Під час порівняння між групами показників когнітивних функцій за шкалою MoCA встановлено, що значуще меншими у пацієнтів з Лайм бореліозом були середні значення за субтестами «Зорово-конструктивні/виконавчі навички» на 6,1% ($4,3 \pm 0,81$ проти $4,58 \pm 0,58$ балів у здорових респондентів; $p = 0,023$), «Увага» на 20,7% ($3,64 \pm 1,37$ проти $4,59 \pm 0,91$ балів відповідно; $p < 0,001$), «Абстрактне мислення» на 21,1% ($1,38 \pm 0,79$ проти $1,75 \pm 0,43$ балів відповідно; $p = 0,001$) та «Відкладене повторення» на 9,59% ($3,96 \pm 1,47$ проти $4,38 \pm 0,75$ балів відповідно; $p = 0,036$) (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Відмінності показників когнітивних функцій пацієнтів із Лайм-бореліозом та респондентів групи порівняння за шкалою MoCA (бали)

Субтести	Здорові респонденти (n=69)	Пацієнти з Лайм-бореліозом (n=69)	Значення t_{st}
	M± σ	M± σ	
1	2	3	4

1	2	3	4
Зорово-конструктивні / виконавчі навички	4,58±0,58	4,3±0,81*	-2,297
Називання	2,94±0,24	2,93±0,4	-0,262
Увага	4,59±0,91	3,64±1,37*	-4,849
Мова	2,96±0,4	3,01±0,58	0,682
Абстрактне мислення	1,75±0,43	1,38±0,79*	-3,48
Відкладене повторення	4,38±0,75	3,96±1,47*	-2,116
Орієнтація	5,64±0,59	5,55±0,65	-0,818

Примітки: 1. Дані представлені як середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

При оцінці рівня емоційних порушень за госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS) у переважній більшості 55 (79,7%) пацієнтів із Лайм-бореліозом була виявлена тривога, а у 49 (71,0%) діагностовані депресивні розлади.

Встановлено, що середня оцінка тривожних розладів за підшкалою тривоги HADS (HADS-T) у пацієнтів із Лайм-бореліоз була статистично значуще вдвічі вищою, ніж у групі порівняння ($12,45 \pm 5,08$ балів проти $6,0 \pm 3,84$ балів у здорових респондентів, $p < 0,001$), а середня оцінка депресивних порушень за підшкалою депресії HADS (HADS-D) в 1,7 разів вищою відповідно ($9,15 \pm 3,35$ балів проти $5,17 \pm 3,06$ балів у здорових респондентів, $p < 0,001$) (рис. 3.2).

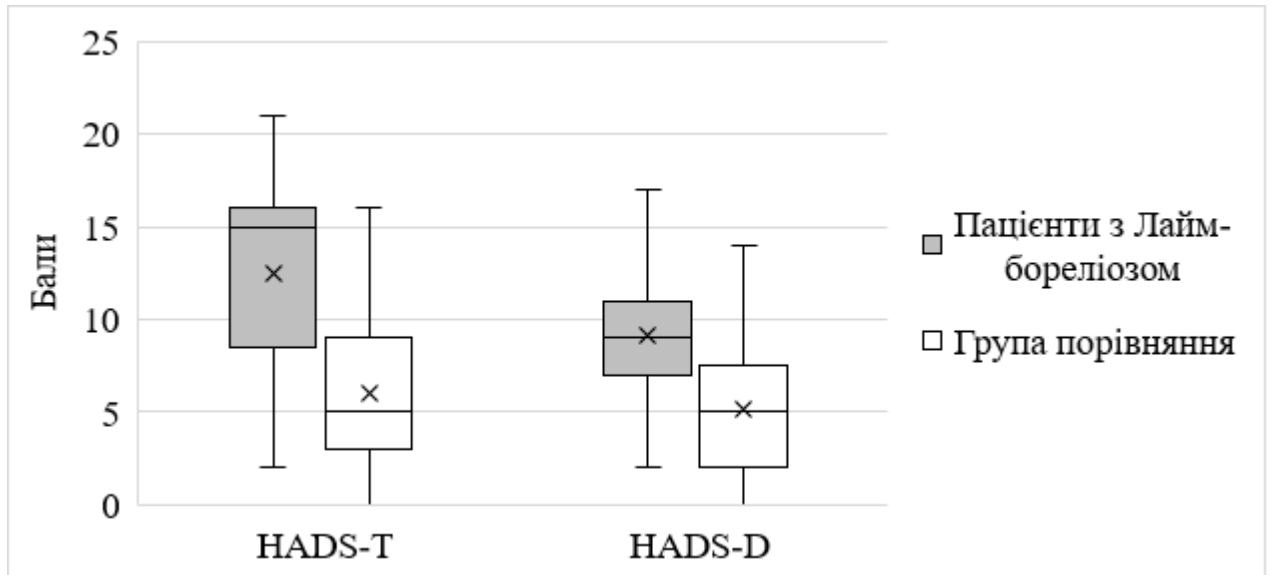


Рис. 3.2. Середні оцінки тривоги та депресії за HADS у пацієнтів із Лайм-бореліозом та респондентів групи порівняння.

Примітка: Результати представлені у вигляді середнього значення (хрестик), медіани (лінія), 25-75-м квантилів (коробка) і 10-90-м – квантилів (вуса).

Розподіл учасників дослідження за ступенем емоційних розладів представлений в таблиці 3.11.

Таблиця 3.11

Розподіл пацієнтів із Лайм-бореліозом та респондентів групи порівняння за ступенем емоційних порушень за даними госпітальної шкали тривоги та депресії

Показники	Здорові респонденти (n=69)	Пацієнти з Лайм- бореліозом (n=69)
	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3
HADS-T		
Відсутність тривоги	46 (66,6%)	14 (20,3%)*
Субклінічна тривога	13 (18,9%)	16 (23,2%)
Клінічно виражена тривога	10 (14,5%)	39 (56,5%)*

1	2	3
HADS-D		
Відсутність депресії	49 (71,0%)	20 (29,0%)
Субклінічна депресія	18 (26,1%)	30 (43,5%)
Клінічно виражена депресія	2 (2,9%)	19 (27,5%)

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 3.11, хворі на Лайм-бореліоз достовірно частіше мали тривожні порушення – 79,7% проти 33,4% у здорових респондентів (СШ 7,86; 95% ДІ [3,63-16,99], $p < 0,001$), в тому числі більшу частоту клінічно значущої тривоги (HADS-T ≥ 11 балів) – 56,5% проти 14,5% у здорових респондентів (СШ 7,67; 95% ДІ [3,37-17,45], $p < 0,001$). Також пацієнти з Лайм-бореліозом достовірно частіше мали й депресивні розлади – 71% проти 29% у здорових респондентів (СШ 6,0; 95% ДІ [2,88-12,52], $p < 0,001$), у тому числі більшу частоту клінічно значущої депресії (HADS-D ≥ 11 балів) – 27,5% проти 2,9% у здорових респондентів (СШ 12,73; 95% ДІ [2,83-57,18], $p < 0,001$).

Аналіз результатів тестування пацієнтів з Лайм бореліозом за шкалою FSS встановив наявність у 32 (46,4%) осіб наявність втоми помірного або тяжкого ступеня вираженості з оцінкою за FSS 4,1 та більше. У цих пацієнтів середня оцінка за шкалою FSS склала $5,71 \pm 6,64$ проти $2,93 \pm 0,97$ балів у пацієнтів без втоми ($p = 0,04$).

Не виявлено значущих відмінностей у середніх оцінках втоми за FSS ($4,22 \pm 4,06$ балів у пацієнтів із Лайм-бореліозом та $3,81 \pm 1,8$ балів у здорових респондентів; $p > 0,05$), однак достовірно більша кількість хворих мали втому – 45,8% проти 25% серед здорових осіб (СШ 2,45; 95% ДІ [1,2-5,01], $p = 0,013$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12

Розподіл пацієнтів із Лайм-бореліозом та респондентів групи порівняння за наявністю та ступенем втоми за даними шкали FSS

Показники	Здорові респонденти (n=69)	Пацієнти з Лайм- бореліозом (n=69)
	абс. (%)	абс. (%)
Відсутність втоми / низька втомлюваність	51 (73,9%)	37 (53,6%)*
Помірна втома	3 (4,3%)	4 (5,8%)
Сильна втома	15 (21,8%)	28 (40,6%)

Примітка. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

Звертає увагу, що статистично значущі відмінності між пацієнтами із Лайм-бореліозом та групою порівняння, виявлені під час виконання практично всіх нейропсихологічних тестів, зберігалися для кожної вікової категорії, незважаючи на загальну тенденцію погіршення когнітивних і емоційно-афективних показників із віком обстежених осіб (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Результати нейропсихологічного тестування пацієнтів різних вікових категорій

Опитувальник	≤44 років		45-59 років		≥60-74 років	
	Хворі (n=30)	Здорові (n=35)	Хворі (n=15)	Здорові (n=21)	Хворі (n=24)	Здорові (n=13)
1	2	3	4	5	6	7
MMSE – бали	27,3±	28,4±	27,0±	28,95±	26,33±	27,46±
	2,1	1,33	2,51	1,94	3,06	2,44*
MoCA – бали:	24,97±	27,14±	25,4±	27,95±	23,75±	26,23±
	2,11	1,26*	2,29	1,6	3,04	1,17*

1	2	3	4	5	6	7
HADS-T – бали	13,8± 4,97	6,91± 4,02*	12,27± 4,95	4,62± 3,57*	10,88± 5,03	5,77± 3,3*
HADS-D – бали	9,13± 2,4	5,20± 3,42*	8,53± 2,39	5,33± 3,02*	9,58± 4,68	4,85± 2,12*
FSS – бали	4,72± 5,97	3,76± 1,67*	3,67±1,7	3,82± 1,64	3,96± 1,14	3,94± 2,42

Висновки та розділи

Наведена характеристика матеріалу дає підстави вважати, що згідно з оцінкою за MMSE Лайм-бореліоз асоціюється із розвитком когнітивних розладів у 45 (65,2%), тривожних та депресивних порушення – у 79,7% та 71% відповідно, стійкі або рецидивуючі симптоми втоми у 46,4% пацієнтів, котрі згідно з даними літератури можуть бути пов'язані з функціональним, що визначається як синдром Лайм бореліозу після лікування (post-treatment Lyme disease syndrome – PTLDS) [161,166]. Результати проведеного нами нейропсихологічного тестування дозволяють зробити висновок, що вираженість когнітивних порушень достовірно відрізняла групу хворих на Лайм-бореліоз від групи порівняння, не зважаючи на загальну тенденцію погіршення когнітивних показників із віком як серед хворих, так і в когорті здорових осіб. З'ясовано, що пацієнти з Лайм бореліозом, порівняно зі здоровими респондентами групи порівняння, демонструють порушення концентрації уваги, короткострокової пам'яті, виконавчих навичок та абстрактного мислення.

Матеріали даного розділу викладені в публікації:

Малиш ТЮ, Тріщинська МА. Когнітивні розлади та психоемоційні порушення у хворих із різними формами Лайм-бореліозу. Укр. мед. часопис, 2023;(1 Т 1):77-80. doi: 10.32471/umj.1680-3051.153.237674

РОЗДІЛ 4
ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕНOSTI, СТУПЕНЯ ВИРАЖЕНОСТІ ТА
ОСОБЛИВОСТЕЙ КОГНІТИВНИХ І ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ
У ХВОРИХ ІЗ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗОМ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД
КЛІНІЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ЗАХВОРЮВАННЯ

4.1. Аналіз поширеності, ступеня вираженості та клінічних особливостей когнітивних і психо-емоційних розладів у хворих із Лайм-бореліозом в залежності від стадії та форми захворювання

Для перевірки гіпотези, чи існує залежність наявності, ступеня вираженості та клінічних особливостей когнітивної та психо-емоційної дисфункції від стадії та форми Лайм-бореліозу нами були порівняні середні показники шкал MMSE, MoCA та їх субтестів у підгрупах пацієнтів із ранньою дисемінованою (n=34) та пізньою (n=35) стадіями захворювання, а також у підгрупах хворих із нейробореліозом (n=45) та іншими формами (n=24) хвороби.

Аналіз результатів оцінки когнітивного статусу за MMSE та MoCA у здорових респондентів і пацієнтів із ранньою дисемінованою стадією Лайм-бореліозу не встановив таких суттєвих відмінностей, як при порівнянні здорових респондентів з підгрупою пізньої стадії Лайм бореліозу. Так, на пізніх стадіях захворювання середня оцінка когнітивних функцій за MMSE була статистично значуще на 4,6% нижчою, ніж у групі порівняння (26,69±2,32 балів проти 27,97±1,87 балів у здорових респондентів, (p=0,003), за MoCA на 9,8% нижчою – 24,17±2,55 проти 26,79±1,45балів відповідно (p<0,001) (рис. 4.1).

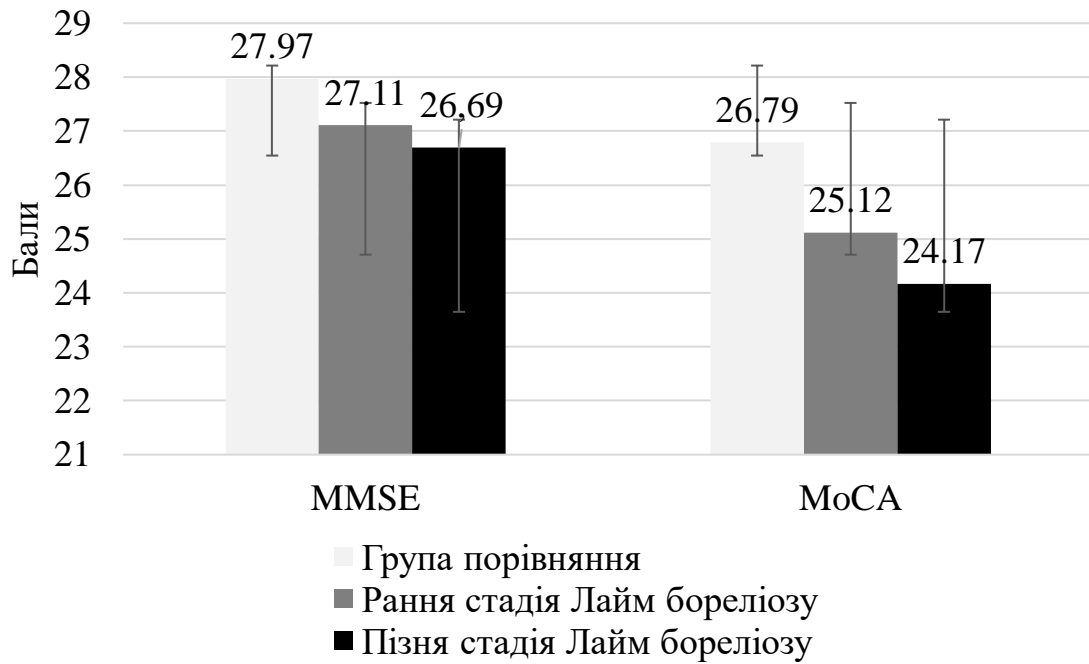


Рис. 4.1. Середні оцінки за MMSE та MoCA у здорових респондентів групи порівняння (n=69), пацієнтів із ранньою (n=34) та пізньою (n=35) стадіями Лайм-бореліозом.

З'ясовано, що розподіл здорових респондентів і пацієнтів із ранньою стадією Лайм-бореліозу за ступенем когнітивних порушень за даними шкал оцінки когнітивного статусу статистично значуще не відрізнявся. Тоді як у пацієнтів із пізньою стадією Лайм-бореліозу достовірно частіше спостерігалися когнітивні порушення згідно з оцінкою за MMSE <28 балів як у порівнянні із здоровими респондентами – 80% проти 44,9% відповідно (СШ 4,9; 95% ДІ [1,89-12,73], $p<0,001$), так і порівняно із хворих на ранній стадії захворювання – 80% проти 50% відповідно (СШ 4,0; 95% ДІ [1,38-11,62], $p=0,009$) та за MoCA <26 балів – 71,4% проти 23,2% у здорових респондентів (СШ 8,28; 95% ДІ [3,29-20,82], $p<0,001$) та проти 41,2% у хворих із ранньою стадією хвороби (СШ 3,57; 95% ДІ [1,31-9,73], $p=0,011$) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Відмінності розподілу за ступенем когнітивних порушень здорових осіб, пацієнтів із ранньою та пізньою стадіями Лайм-бореліозом

Показники	Група порівняння (n=69)	Рання дисемінована стадія Лайм-бореліозу (n=34)	Пізня стадія Лайм-бореліозу (n=35)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
MMSE			
Відсутність когнітивних порушень	38 (55,1%)	17 (50%)	7 (20%)*#
Легкі когнітивні порушення	5 (7,3%)	3 (8,8%)	9 (25,7%)
Помірна когнітивні порушення	23 (33,3%)	6 (17,6%)	14 (40%)
Легка деменція	3 (4,3%)	8 (23,5%)	5 (14,3%)
MoCA			
Відсутність когнітивних порушень	53 (76,8%)	20 (58,8%)	10 (28,6%)*#
Помірні когнітивні порушення	16 (23,2%)	14 (41,2%)	25 (71,4%)*#

Примітки: 1. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$; 2. # – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з ранньою стадією Лайм-бореліозу $p < 0,05$.

Як видно з таблиці 4.1, когнітивна дисфункція наростає із збільшенням стадії захворювання. Так, у пацієнтів із пізньою стадією Лайм-бореліозу в 1,5 рази більшою є частота помірних когнітивних розладів та легкої деменції із оцінкою за MMSE <28 балів – 54,3% проти 41,1% у хворих із ранньою стадією хвороби. Результати тестування за MoCA також демонструють накопичення когнітивних порушень (оцінка за MoCA <26 балів) – 71,4% проти 41,2% у хворих із ранньою стадією хвороби (СШ 3,57; 95% ДІ [1,31-9,73], $p=0,011$).

Аналіз окремих показників оцінювання за шкалою MMSE показав відсутність достовірної різниці між здоровими особами та пацієнтами з ранньою дисемінованою стадією Лайм-бореліозу ($p>0,05$), за виключенням середніх значень субтесту «Найменування та повторення речення», котрі були достовірно вищими у здорових осіб ($2,97\pm 0,24$ проти $2,47\pm 0,96$ балів у пацієнтах із ранньою дисемінованою стадією Лайм-бореліозу, $p=0,005$). Тоді як порівняльний аналіз середніх значень показників субтестів шкалою MMSE здорових осіб та пацієнтів із пізньою стадією захворювання довів значущі відмінності середніх значень субтестів «Концентрація уваги» ($p=0,025$), «Пам'ять» ($p<0,001$), «Найменування та повторення речення» ($p=0,008$) та «Копіювання малюнка» ($p=0,03$).

При порівнянні середніх значень показників когнітивних функцій між підгрупами з ранньою та пізньою стадіями Лайм-бореліозу встановлено, що збільшення когнітивного дефіциту на пізніх стадіях хвороби відбувалося за рахунок погіршення за субтестами «Пам'ять», «Найменування та повторення речення» та «Копіювання малюнка». Так, у пацієнтів із пізніми стадіями Лайм бореліозу середня оцінка $2,03\pm 0,79$ балів за субтестом «Пам'ять» була достовірно в 1,3 рази нижчою проти $2,71\pm 0,68$ балів у підгрупі хворих із ранніми стадіями захворювання ($p<0,001$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Показники когнітивної функції за шкалою MMSE (бали) в залежності від стадії Лайм-бореліозу

Субтести	Група порівняння (n=69)	Рання дисемінована стадія Лайм-бореліозу (n=34)	Пізня стадія Лайм-бореліозу (n=35)
	M±σ	M±σ	M±σ
Орієнтація в часі	4,98±0,12	4,91±0,29	4,94±0,24
Орієнтація в просторі	4,93±0,26	4,85±0,44	4,94±0,24
Сприйняття інформації	2,78±0,48	2,59±0,7	2,66±0,59
Концентрація уваги	4,11±0,98	3,71±0,94	3,66±0,97*
Пам'ять	2,62±0,52	2,71±0,68	2,03±0,79*#
Найменування та повторення речення	2,97±0,24	2,47±0,96*	2,71±0,71*
Виконання трьохетапного завдання	2,99±0,12	3,0±0,0	3,0±0,0
Виконання написаного завдання	1,0±0,17	1,0±0,0	1,0±0,0
Написання речення	0,97±0,2	1,0±0,0	1,0±0,0
Копіювання малюнка	0,99±0,12	0,88±0,33	0,74±0,44*

Примітки: 1. Дані представлені як середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$; 3. # – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з ранньою стадією Лайм-бореліозу $p < 0,05$.

При порівнянні середніх значень субтестів шкали МоСА здорових осіб і пацієнтів із ранньою дисемінованою стадією Лайм-бореліозу з'ясовано відмінності середніх у субтесті «Увага» – $4,59 \pm 0,91$ проти $3,91 \pm 1,33$ балів відповідно ($p=0,003$) та у субтесті «Абстрактне мислення» – $1,75 \pm 0,43$ проти $1,5 \pm 0,79$ балів відповідно ($p=0,038$). Водночас, порівняння середніх значень показників субтестів цієї шкали між групою порівняння та пацієнтами з пізньою стадією захворювання довів значущі відмінності середніх значень субтестів «Зорово-конструктивні / виконавчі навички» ($p=0,025$), «Увага» ($p<0,001$), «Абстрактне мислення» ($p<0,001$) та «Відкладене повторення» ($p=0,012$). Порівняння середніх значень показників субтестів шкали МоСА між підгрупами з ранньою та пізньою стадіями Лайм-бореліозу не з'ясувало достовірних відмінностей (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Показники когнітивної функції за шкалою МоСА (бали) в залежності від стадії Лайм-бореліозу

Субтести	Група порівняння (n=69)	Рання дисемінована стадія Лайм-бореліозу (n=34)	Пізня стадія Лайм-бореліозу (n=35)
	M±σ	M±σ	M±σ
1	2	3	4
Зорово-конструктивні / виконавчі навички	$4,58 \pm 0,58$	$4,35 \pm 0,77$	$4,26 \pm 0,85^*$
Називання	$2,94 \pm 0,24$	$2,91 \pm 0,38$	$2,94 \pm 0,42$
Увага	$4,59 \pm 0,91$	$3,91 \pm 1,33^*$	$3,37 \pm 1,35^*$
Мова	$2,96 \pm 0,4$	$2,91 \pm 0,51$	$3,11 \pm 0,63$
Абстрактне мислення	$1,75 \pm 0,43$	$1,5 \pm 0,79^*$	$1,26 \pm 0,78^*$

1	2	3	4
Відкладене повторення	4,38±0,75	4,12±1,37	3,8±1,57*
Орієнтація	5,64±0,59	5,53±0,56	5,57±0,74

Примітки: 1. Дані представлені як середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$; 3. # – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з ранньою стадією Лайм-бореліозу $p < 0,05$.

При аналізі результатів тестування учасників дослідження за HADS визначено наявність тривожних розладів у 24 (70,6%) пацієнтів із ранньою та у 31 (88,6%) пацієнтів із пізньою стадією Лайм-бореліозу, що було достовірно більше, ніж у здорових респондентів – 23 (33,3%), (СШ 4,8; 95% ДІ [1,97-11,71], $p < 0,001$) та (СШ 15,5; 95% ДІ [4,88-49,2], $p < 0,001$) відповідно. Не було встановлено значущих відмінностей щодо частоти тривоги між підгрупами ранньої та пізньої стадії Лайм бореліозу.

Встановлено, що середня оцінка тривожних розладів за підшкалою тривоги HADS-T у пацієнтів із ранньою та пізньою стадією кліщового бореліозу становила 11,15±5,19 та 13,71±4,71 балів відповідно, що було в 1,9 та 2,3 рази більше, ніж оцінка 6,0±3,84 балів у здорових респондентів ($p < 0,001$), а середній показник за підшкалою депресії HADS-D склав у хворих із ранньою стадією захворювання 8,15±3,47 бали, із пізньою – 10,14±2,94 балів, що переважало показник 5,17±3,06 балів у осіб групи порівняння в 1,6 та 2 рази ($p < 0,001$).

У хворих із ранньою стадією Лайм-бореліозу середні оцінка тривоги та депресії були достовірно нижчими, ніж на пізніх стадіях хвороби на 18,7% ($p = 0,035$) та 19,7% ($p = 0,012$) відповідно (рис. 4.2).

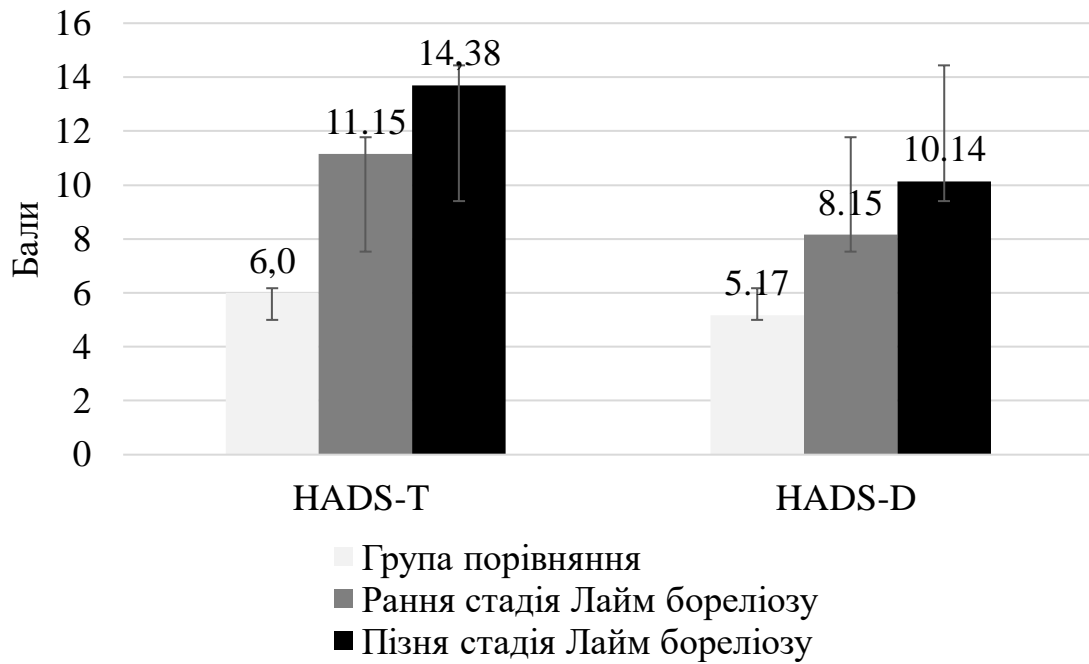


Рис. 4.2. Середні оцінки тривоги та депресії за HADS у здорових респондентів групи порівняння (n=69), пацієнтів із ранньою (n=34) та пізньою (n=35) стадіями Лайм-бореліозом.

Частота клінічно значущої тривоги становила у хворих із ранньою та пізньою стадією кліщового бореліозу відповідно 44,1% і 68,6%, що було достовірно більше, ніж у групі порівняння, в якій цей показник складав 14,5% – (СШ 4,66; 95% ДІ [1,8-12,08], $p < 0,001$) та (СШ 12,87; 95% ДІ [4,84-34,26], $p < 0,001$). Також пацієнти з ранньою та пізньою стадією Лайм-бореліозу достовірно частіше мали й клінічно виражені депресивні розлади – 17,6% та 37,1% відповідно проти 2,9% у здорових респондентів (СШ 7,17; 95% ДІ [1,37-37,75], $p = 0,009$) та (СШ 19,8; 95% ДІ [4,14-94,63], $p < 0,001$). Встановлена у підгрупі хворих із пізньою стадією кліщового бореліозу, ніж ранніми стадіями захворювання, достовірно вища частота клінічно вираженої тривоги (СШ 2,76; 95% ДІ [1,03-7,39], $p = 0,041$), але не депресії (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

**Відмінності розподілу за ступенем емоційних порушень здорових осіб,
пацієнтів із ранньою та пізньою стадіями Лайм-бореліозом**

Показники	Група порівняння (n=69)	Рання дисемінована стадія Лайм-бореліозу (n=34)	Пізня стадія Лайм-бореліозу (n=35)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
HADS-T			
Відсутність тривоги	46 (66,6%)	10 (29,4%)*	4 (11,4%)*
Субклінічна тривога	13 (18,9%)	9 (26,5%)	7 (20,0%)
Клінічно виражена тривога	10 (14,5%)	15 (44,1%)*	24 (68,6%)*#
HADS-D			
Відсутність депресії	49 (71,0%)	14 (41,2%)*	6 (17,1%)*
Субклінічна депресія	18 (26,1%)	14 (41,2%)*	16 (45,7%)*
Клінічно виражена депресія	2 (2,9%)	6 (17,6%)*	13 (37,1%)*

Примітки: 1. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$; 2. # – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з ранньою стадією Лайм-бореліозу $p < 0,05$.

Аналіз результатів тестування пацієнтів із ранньою та пізньою стадією Лайм бореліозу за шкалою FSS встановив наявність втоми у 11 (32,4%) і 21 (60%) осіб відповідно.

Не було встановлено значущих відмінностей щодо частоти втоми між групою порівняння та хворими з ранньою стадією захворювання, але в порівнянні з здоровими респондентами достовірно більшість пацієнтів із пізньою стадією Лайм-бореліозу мали втому різного ступеня тяжкості – 60% проти 26,1% (СШ 4,25; 95% ДІ [1,79-10,08], $p<0,001$) та сильну втому – 54,3% проти 21,8% (СШ 4,28; 95% ДІ [1,78-10,28], $p<0,001$). Середня оцінка втоми у хворих із ранньою та пізньою стадією захворювання за шкалою FSS склала $3,48\pm 1,16$ та $4,94\pm 5,53$ балів відповідно, що достовірно не відрізнялося ні від аналогічного показника $3,81\pm 1,8$ балів у здорових респондентів, ні в залежності від стадії хвороби. Також не виявлено значущих відмінностей між аналізованими підгрупами респондентів за частотою втоми різного ступеня вираженості (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Відмінності розподілу за наявністю та ступенем втоми (шкала FSS) здорових осіб, пацієнтів із ранньою та пізньою стадіями Лайм-бореліозом

Ступінь вираженості втоми	Група порівняння (n=69)	Рання дисемінована стадія Лайм-бореліозу (n=34)	Пізня стадія Лайм-бореліозу (n=35)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Відсутність втоми / низька втомлюваність	51 (73,9%)	23 (67,6%)	14 (40,0%)*
Помірна втома	3 (4,3%)	2 (5,8%)	2 (5,7%)
Сильна втома	15 (21,8%)	9 (26,5%)	19 (54,3%)*

Примітки: 1. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p<0,05$; 2. # – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з ранньою стадією Лайм-бореліозу $p<0,05$.

Для оцінки можливих взаємин когнітивних порушень із формою Лайм-бореліозу ми порівняли середні показники оцінок когнітивного статусу у підгрупах пацієнтів із нейробореліозом (n=45), Лайм-кардитом (n=10) та Лайм-артритом (n=13).

З'ясовано достовірні відмінності між групою порівняння та підгрупами пацієнтів із різними формами кліщового бореліозу середніх значеннях оцінки когнітивного статусу за MMSE (p=0,002; критерій Краскела-Уоліса) та MoCA (p<0,001; критерій Краскела-Уоліса) (рис. 4.3). Статистично значущі відмінності середніх показників за шкалою MMSE отримані через нижчі оцінки когнітивної функції на 5,9% в підгрупі нейробореліозу та на 7,4% в підгрупі Лайм-кардиту в порівнянні з показниками здорових осіб – відповідно 26,33±2,51 та 25,9±1,97 балів проти 27,97±1,87 балів у групі порівняння (p<0,001 та p=0,009).

Також встановлено, що порівняно з здоровими респондентами середня оцінка когнітивного статусу за MoCA була нижчою на 9,7% у пацієнтів із нейробореліозом – 23,96±2,44 балів та на 14,3% у хворих із Лайм-кардитом – 24,2±2,74 балів проти 26,8±1,45 балів у здорових осіб (p<0,001 та p=0,015) (рис. 4.3).

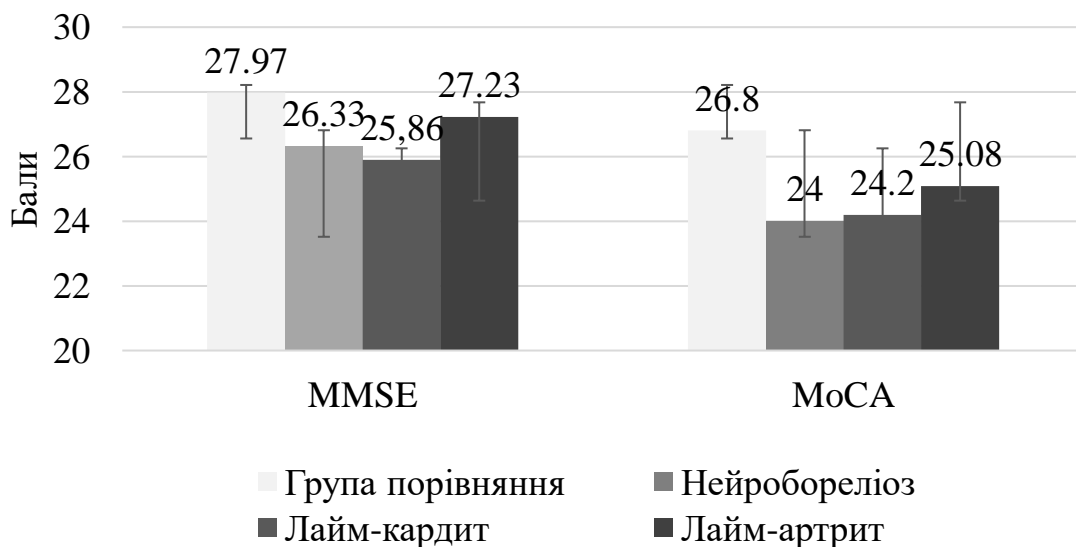


Рис. 4.3. Середні оцінки за MMSE та MoCA у здорових респондентів групи порівняння (n=69) та пацієнтів із різними формами Лайм-бореліозом.

Встановлено, що розподіл здорових респондентів і пацієнтів із Лайм-артритом за ступенем когнітивних порушень статистично значуще не відрізнявся. Тоді як у пацієнтів із нейробореліозом та Лайм-кардитом у порівнянні із здоровими респондентами достовірно частіше спостерігалися когнітивні порушення згідно з оцінкою за MMSE <28 балів – 84,4% та 90% відповідно проти 55,1% у здорових осіб (СШ 6,65; 95% ДІ [2,61-16-96], $p < 0,001$ та СШ 11,0; 95% ДІ [1,33-91,88], $p = 0,008$ відповідно) та за MoCA <26 балів – 75,5% та 70% у хворих із нейробореліозом та Лайм-кардитом проти 23,2% у здорових респондентів (СШ 10,24; 95% ДІ [4,25-24,69], $p < 0,001$ та СШ 7,73; 95% ДІ [1,79-33,4], $p = 0,002$ відповідно). Не було виявлено значущих відмінностей щодо розподілу за ступенем когнітивних порушень між підгрупами пацієнтів із різними клінічними формами Лайм-бореліозу (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Відмінності розподілу за ступенем когнітивних порушень здорових осіб, пацієнтів із різними клінічними формами Лайм-бореліозу

Показники	Група порівняння (n=69)	Нейро-бореліоз (n=45)	Лайм-кардит (n=10)	Лайм-артритом (n=13)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
1	2	3	4	5
MMSE				
Відсутність когнітивних порушень	38 (55,1%)	7 (15,6%)*	1 (10%)*	5 (38,5%)
Легкі когнітивні порушення	5 (7,3%)	12 (26,7%)	1 (10%)	4 (30,7%)

1	2	3	4	5
Помірна когнітивні порушення	23 (33,3%)	17 (37,8%)	5 (50%)	2 (15,4%)
Легка деменція	3 (4,3%)	9 (20%)	3 (30%)	2 (15,4%)
MoCA				
Відсутність когнітивних порушень	53 (76,8%)	11 (24,4%)*	3 (30%)*	8 (61,5%)
Помірні когнітивні порушення	16 (23,2%)	34 (75,5%)*	7 (70%)*	5 (38,5%)

Примітки: 1. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$; # – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з нейробореліозом $p < 0,05$.

Порівняння окремих показників оцінки когнітивного статусу за шкалою MMSE продемонструвало, що у пацієнтів із нейробореліозом середні оцінки $3,47 \pm 0,89$ балів за субтестом «Концентрація уваги», $2,18 \pm 0,83$ балів за субтестом «Пам'ять», $2,51 \pm 0,89$ балів за субтестом «Найменування та повторення речення» та $0,76 \pm 0,43$ балів за субтестом «Копіювання малюнка» були достовірно нижчими на 15,6%, 16,8%, 15,5% та 23,2% відповідно, порівняно з аналогічними показниками здорових респондентів $4,11 \pm 0,98$ балів ($p = 0,001$), $2,62 \pm 0,52$ балів ($p = 0,002$), $2,97 \pm 0,24$ балів ($p < 0,001$) та $0,99 \pm 0,12$ балів ($p = 0,001$) відповідно.

У пацієнтів із Лайм-кардитом середні оцінки $2,20 \pm 0,63$ балів за субтестом «Сприйняття інформації», $2,1 \pm 0,57$ балів за субтестом «Пам'ять», $2,5 \pm 1,08$ балів за субтестом «Найменування та повторення речення» та $0,8 \pm 0,42$ балів за субтестом «Копіювання малюнка» були достовірно нижчими на 20,9%, 19,9%, 15,8% та 19,2% відповідно, порівняно з аналогічними

показниками здорових респондентів $2,78 \pm 0,48$ балів ($p=0,001$), $2,62 \pm 0,52$ балів ($p=0,004$), $2,97 \pm 0,24$ балів ($p=0,002$) та $0,99 \pm 0,12$ ($p=0,004$) відповідно.

У пацієнтів із Лайм-артритом середні оцінки $2,16 \pm 0,8$ балів за субтестом «Пам'ять» та $0,85 \pm 0,38$ балів за субтестом «Копіювання малюнка» були достовірно нижчими на 17,6% та 14,1% відповідно, порівняно з аналогічними показниками здорових респондентів $2,62 \pm 0,52$ балів ($p=0,008$) та $0,99 \pm 0,12$ балів ($p=0,016$) відповідно.

При порівнянні середніх значень за окремими субтестами шкали MMSE не з'ясовано відмінностей середніх між підгрупами пацієнтів із різними клінічними формами Лайм-бореліозу (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Показники когнітивної функції за шкалою MMSE (бали) в залежності від клінічної форми Лайм-бореліозу

Субтести	Група порівняння (n=69)	Нейро-бореліоз (n=45)	Лайм-кардит (n=10)	Лайм-артритом (n=13)
	М±σ	М±σ	М±σ	М±σ
1	2	3	4	5
Орієнтація в часі	$4,98 \pm 0,12$	$4,98 \pm 0,15$	$5,00 \pm 0,0$	$4,85 \pm 0,38$
Орієнтація в просторі	$4,93 \pm 0,26$	$4,89 \pm 0,38$	$4,80 \pm 0,42$	$4,85 \pm 0,38$
Сприйняття інформації	$2,78 \pm 0,48$	$2,56 \pm 0,69$	$2,20 \pm 0,63^*$	$2,62 \pm 0,77$
Концентрація уваги	$4,11 \pm 0,98$	$3,47 \pm 0,89^*$	$3,50 \pm 0,97$	$3,92 \pm 1,04$
Пам'ять	$2,62 \pm 0,52$	$2,18 \pm 0,83^*$	$2,1 \pm 0,57^*$	$2,16 \pm 0,8^*$

1	2	3	4	5
Найменування та повторення речення	2,97±0,24	2,51±0,89*	2,5±1,08*	3,0±0,0
Виконання трьохетапного завдання	2,99±0,12	3,0±0,0	3,0±0,0	3,0±0,0
Виконання написаного завдання	1,0±0,17	1,0±0,0	1,0±0,0	1,0±0,0
Написання речення	0,97±0,2	1,0±0,0	1,0±0,0	1,0±0,0
Копіювання малюнка	0,99±0,12	0,76±0,43*	0,8±0,42*	0,85±0,38*

Примітки: 1. Дані представлені як середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$; 3. # – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з нейробореліозом $p < 0,05$.

Аналіз окремих показників когнітивного статусу за шкалою MoCA встановив, що у пацієнтів із нейробореліозом середні оцінки 4,18±0,83 балів за субтестом «Зорово-конструктивні / виконавчі навички», 3,36±1,32 балів за субтестом «Увага», 1,13±0,81 балів за субтестом «Абстрактне мислення» та 3,67±1,52 балів за субтестом «Відкладене повторення» були достовірно нижчими на 8,7%, 26,8%, 35,4% та 16,2% відповідно в порівнянні з аналогічними показниками здорових респондентів 4,58±0,58 балів ($p=0,003$), 4,59±0,91 балів ($p < 0,001$), 1,75±0,43 балів ($p < 0,001$) та 4,38±0,75 балів ($p=0,001$) відповідно.

У пацієнтів із Лайм-кардитом середні оцінки $3,2\pm 1,48$ та $3,4\pm 1,65$ балів за субтестами «Увага» та «Відкладене повторення» відповідно були достовірно нижчими на 30,3% та 22,4% порівняно з аналогічними показниками здорових респондентів – $4,59\pm 0,91$ балів ($p<0,001$) та $4,38\pm 0,75$ балів ($p=0,002$) відповідно.

У пацієнтів із Лайм-артритом лише середня оцінка $3,85\pm 1,35$ балів за субтестом «Увага» була нижчою на 16,1%, ніж у здорових респондентів $4,59\pm 0,91$ ($p=0,014$).

При порівнянні середніх значень за окремими субтестами шкали МоСА не виявлено відмінностей середніх між підгрупами пацієнтів із різними клінічними формами Лайм-бореліозу (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Показники когнітивної функції за шкалою МоСА (бали) в залежності від клінічної форми Лайм-бореліозу

Субтести	Група порівняння (n=69)	Нейро-бореліоз (n=45)	Лайм-кардит (n=10)	Лайм-артритом (n=13)
	M±σ	M±σ	M±σ	M±σ
1	2	3	4	5
Зорово-конструктивні / виконавчі навички	$4,58\pm 0,58$	$4,18\pm 0,83^*$	$4,6\pm 0,69$	$4,54\pm 0,78$
Називання	$2,94\pm 0,24$	$2,89\pm 0,38$	$2,9\pm 0,57$	$2,92\pm 0,49$
Увага	$4,59\pm 0,91$	$3,36\pm 1,32^*$	$3,2\pm 1,48^*$	$3,85\pm 1,35^*$
Мова	$2,96\pm 0,4$	$3,13\pm 0,63$	$3,0\pm 0,82$	$3,08\pm 0,64$
Абстрактне мислення	$1,75\pm 0,43$	$1,13\pm 0,81^*$	$1,5\pm 0,71$	$1,54\pm 0,88$

1	2	3	4	5
Відкладене повторення	4,38±0,75	3,67±1,52*	3,4±1,65*	3,77±1,79
Орієнтація	5,64±0,59	5,64±0,71	5,5±0,71	5,62±0,51

Примітки: 1. Дані представлені як середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$; 3. # – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з нейробореліозом $p < 0,05$.

Порівняння результатів тестування учасників дослідження за HADS встановило наявність тривожних порушень у 37 (82,2%) пацієнтів із нейробореліозом, у 7 (70%) – із Лайм-кардитом та у 12 (92,3%) – із Лайм-артритом, що було достовірно більше, ніж у здорових респондентів – 23 (33,3%) (СШ 9,25; 95% ДІ [3,71-23,06], $p < 0,001$, СШ 4,67; 95% ДІ [1,1-19,74], $p = 0,026$) та (СШ 24,0; 95% ДІ [2,94-196,1], $p < 0,001$).

Частота депресивних розладів у пацієнтів із нейробореліозом (82,2%) та Лайм-кардитом (70%) і Лайм-артритом (69,2%) також була достовірно вищою в порівнянні з здоровими респондентами (29%) (СШ 11,33; 95% ДІ [4,5-28,56], $p < 0,001$, СШ 5,72; 95% ДІ [1,34-24,35], $p = 0,011$) та СШ 5,51; 95% ДІ [1,52-19,97], $p = 0,005$). Не було встановлено значущих відмінностей щодо частоти тривожно-депресивних розладів між підгрупами пацієнтів із різними клінічними формами кліщового бореліозу.

З'ясовано достовірні відмінності між групою порівняння та підгрупами пацієнтів із різними клінічними формами кліщового бореліозу середніх значеннях оцінки тривоги та депресії ($p < 0,001$; критерій Краскела-Уоліса) (рис. 4.4).

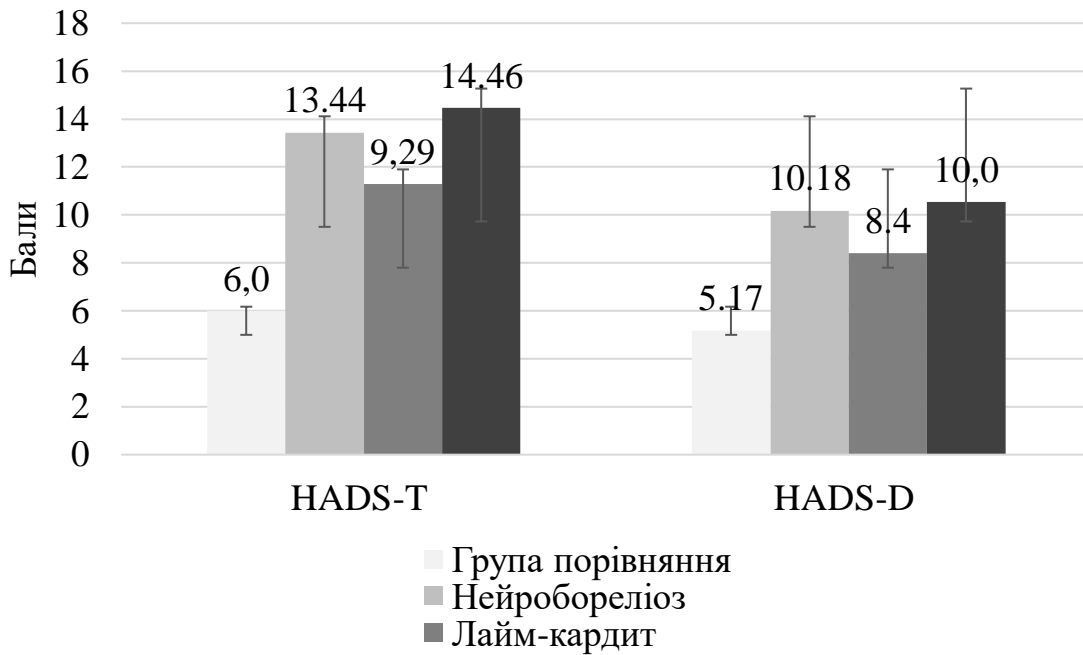


Рис. 4.4. Середні оцінки тривоги та депресії за HADS у здорових респондентів групи порівняння (n=69), пацієнтів із різними формами Лайм-бореліозом.

Як видно з рисунку 4.5, середні оцінки тривожних розладів за підшкалою тривоги HADS-T та депресії за підшкалою тривоги HADS-D у пацієнтів із нейробореліозом – $13,44 \pm 4,98$ та $10,18 \pm 2,73$ балів – були відповідно в 2,2 та 2 рази вищими, ніж у здорових респондентів ($6,0 \pm 3,84$ та $5,17 \pm 3,06$ балів відповідно), $p < 0,001$. У хворих із Лайм-кардитом середні показники тривоги та депресії – $11,3 \pm 5,31$ та $8,4 \pm 1,89$ балів – в 1,8 та 1,6 рази перевищували аналогічні показники здорових респондентів ($p = 0,012$ та $p = 0,002$ відповідно). Нарешті, пацієнти із Лайм-артритом також мали середні показники тривоги та депресії ($14,46 \pm 4,21$ та $10,54 \pm 3,93$ балів) вдічі більші, ніж у здорових осіб ($p < 0,001$).

Частота клінічно вираженої тривоги становила 66,7% у пацієнтів із нейробореліозом, 50% у хворих із Лайм-артритом та 76,9% у хворих із Лайм-артритом, що було достовірно більше, ніж у групі порівняння (14,5%), (СШ 11,8; 95% ДІ [4,74-29,4], $p < 0,001$; СШ 5,9; 95% ДІ [1,44-21,14], $p = 0,007$ та СШ 19,7; 95% ДІ [4,6-84,16], $p < 0,001$).

Також пацієнти з нейробореліозом та Лайм-артритом достовірно частіше мали й клінічно виражені депресивні розлади – 35,6% та 38,5% відповідно проти 2,9% у здорових респондентів (СШ 18,5; 95% ДІ [3,99-85,62], $p < 0,001$) та (СШ 20,9; 95% ДІ [23,47-126,2], $p < 0,001$) (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

Відмінності розподілу за ступенем емоційних порушень здорових осіб і пацієнтів із різними клінічними формами Лайм-бореліозу

Показники	Група порівняння (n=69)	Нейро-бореліоз (n=45)	Лайм-кардит (n=10)	Лайм-артритом (n=13)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
HADS-T				
Відсутність тривоги	46 (66,6%)	8 (17,8%)*	3 (30%)*	1 (7,7%)*
Субклінічна тривога	13 (18,9%)	7 (15,6%)	2 (20%)	2 (15,4%)
Клінічно виражена тривога	10 (14,5%)	30 (66,7%)*	5 (50%)*	10 (76,9%)*
HADS-D				
Відсутність депресії	49 (71,0%)	8 (17,8%)*	3 (30%)*	4 (30,8%)*
Субклінічна депресія	18 (26,1%)	21(46,7%)	6 (60%)	4 (30,8%)
Клінічно виражена депресія	2 (2,9%)	16 (35,6%)*	1 (10%)	5 (38,5%)*

Примітки: * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p < 0,05$.

Тестування пацієнтів із різними клінічними формами Лайм бореліозу за шкалою FSS встановило наявність втоми у 20 (44,4%) хворих із нейробореліозом, у 4 (40%) із Лайм-кардитом та у 8 (61,5%) із Лайм-артритом. Не було встановлено значущих відмінностей щодо частоти втоми між групою хворих з нейробореліозом і іншими формами захворювання, але в порівнянні зі здоровими респондентами достовірно більшість пацієнтів із нейробореліозом і Лайм-артритом мали втому різного ступеня тяжкості – 44,4% та 61,5% проти 26,1% у здорових осіб (СШ 2,27; 95% ДІ [1,02-5,03], $p=0,042$ та СШ 3,97; 95% ДІ [1,12-14,08], $p=0,025$) (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Відмінності розподілу за наявністю та ступенем втоми (шкала FSS) здорових осіб, пацієнтів різними клінічними формами Лайм-бореліозу

Показники	Група порівняння (n=69)	Нейро-бореліоз (n=45)	Лайм-кардит (n=10)	Лайм-артритом (n=13)
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Відсутність втоми / низька втомлюваність	51 (73,9%)	25 (55,6%)*	6 (60%)	5 (38,5%)*
Помірна втома	3 (4,3%)	3 (6,7%)	0	1 (7,7%)
Сильна втома	15 (21,8%)	17 (37,8%)*	4 (40%)*	7 (53,8%)*

Примітки: 1. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з групою порівняння $p<0,05$; 2. # – рівень значущості відмінностей показників порівняно з хворими з нейробореліозом $p<0,05$.

Середні оцінка втоми за шкалою FSS склали $4,66\pm 4,94$ бали у пацієнтів із нейробореліозом, $3,42\pm 1,12$ бали у пацієнтів із Лайм-кардитом, $3,44\pm 0,69$ бали у пацієнтів із Лайм-артритом та достовірно не відрізнялися у зазначених

підгрупах респондентів, у тому числі і при порівнянні зі здоровими особами ($p > 0,05$; критерій Краскела-Уоліса).

Відмічено, що хворі на Лайм-бореліоз із когнітивними розладами мали достовірно більший вік, в якому відбулася верифікація захворювання, – $49,1 \pm 15,13$ проти $47,88 \pm 18,3$ років у пацієнтів без когнітивних порушень ($p = 0,044$), а також тенденцію до більшої тривалості захворювання – $4,0 \pm 3,95$ проти $1,16 \pm 1,35$ років відповідно ($p = 0,001$). Для перевірки гіпотези, чи наростає когнітивна дисфункція, вираженість психоемоційних розладів і втоми із збільшенням віку пацієнтів, в якому діагностований Лайм-бореліоз, та тривалості захворювання проведено кореляційний аналіз (табл. 4.11).

Таблиця 4.11

Кореляційні зв'язки між показниками когнітивного, психоемоційного стану, втоми та віком пацієнтів, в якому діагностований Лайм-бореліоз, і тривалістю захворювання

Показник	Вік встановлення Лайм-бореліозу		Тривалість Лайм-бореліозу	
	Коефіцієнт кореляції, R	p	Коефіцієнт кореляції, R	P
MMSE	-0,836**	<0,001	-0,940**	<0,001
MoCA	-0,839**	<0,001	-0,941**	<0,001
HADS-T	-0,607**	<0,001	0,157	0,474
HADS-D	0,621**	<0,001	0,647**	<0,001
FSS	0,253**	0,003	0,421**	0,004

Примітки: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Як видно з таблиці 4.11, аналіз взаємозв'язків між зазначеними показниками виявив зворотній кореляційний зв'язок між балом за шкалою MMSE та віком, в якому відбулася верифікація захворювання ($R = -0,836$, $p < 0,001$), а також тривалістю захворювання ($R = -0,940$, $p < 0,001$), так само як і оцінка за MoCA – з віком верифікація захворювання ($R = -0,839$, $p < 0,001$) та

тривалістю захворювання ($R = -0,941$, $p < 0,001$). Отже, в цілому на когнітивний статус вірогідно впливають як вік початку захворювання, так і його тривалість.

При аналізі впливу аналізованих часових показників захворювання на прояви психоемоційних порушень встановлено більшу вираженість тривожних розладів у випадках молодого віку пацієнтів, в якому відбулася верифікація Лайм-бореліозу. Про це свідчить зворотній кореляційний зв'язок між балом за підшкалою тривоги HADS-T та віком верифікація захворювання ($R = -0,607$, $p < 0,001$). Водночас із збільшенням віку пацієнтів і тривалості кліщового бореліозу нарастають депресивні розлади ($R = 0,621$, $p < 0,001$ та $R = 0,647$, $p < 0,001$ відповідно), як і вираженість втоми ($R = 0,253$, $p = 0,003$ та $R = 0,421$, $p = 0,004$ відповідно).

За даними ROC-аналізу з'ясовано, що вік пацієнтів, в якому відбулася верифікація захворювання, 45,5 і більше років має чутливість та специфічність стосовно когнітивних порушень згідно шкали MMSE 74,1% та 47,6% відповідно ($p = 0,001$) (рис. 4.5-А) та згідно з шкалою MoCA 74,1% та 66,7% відповідно ($p < 0,001$) (рис. 4.5-Б),

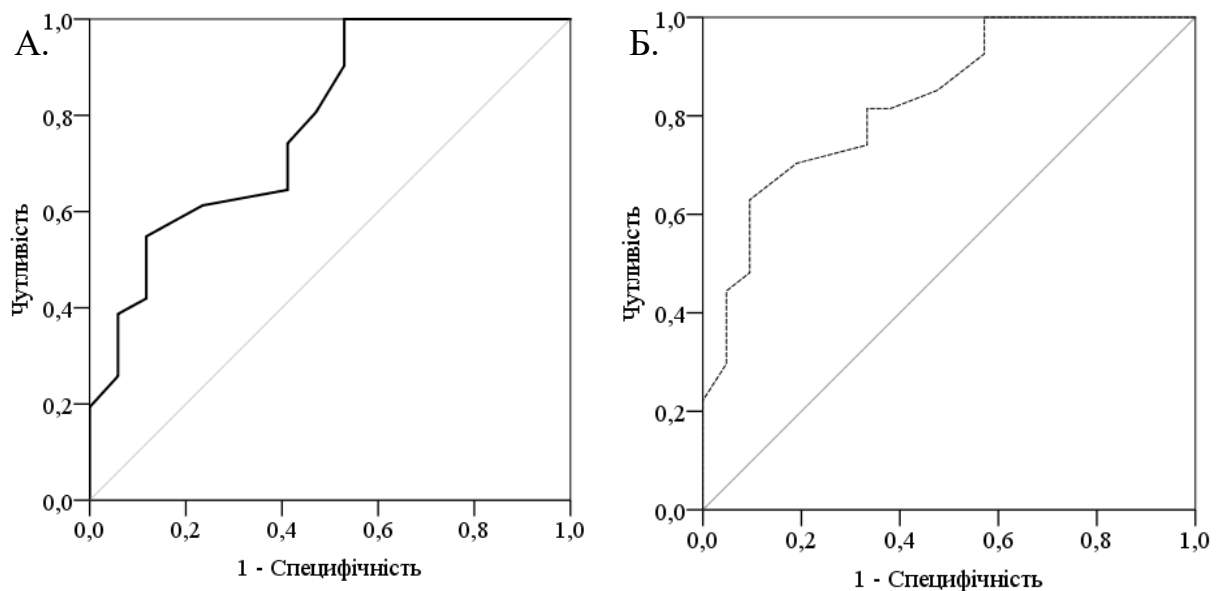


Рис. 4.5. ROC-криві залежності частоти когнітивної дисфункції згідно з шкалою MMSE (А) та MoCA (Б) від віку пацієнтів, в якому відбулася верифікація захворювання.

а також тривалість Лайм-бореліозу 2 і більше років має чутливість та специфічність стосовно когнітивних порушень згідно шкали MMSE 78,3% та 48% відповідно ($p=0,022$) (рис. 4.6-А) та згідно з шкалою MoCA 69,6% та 56% відповідно ($p=0,039$) (рис. 4.6-Б). Результати ROC-аналізу представлені в таблиці 4.12 та 4.13.

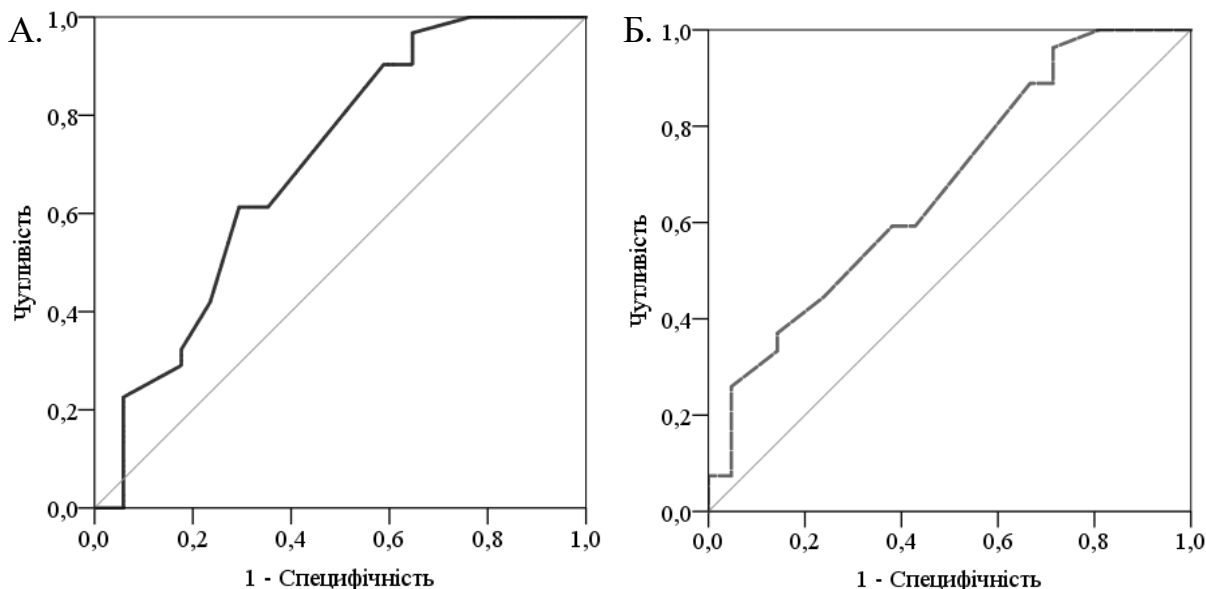


Рис. 4.6. ROC-криві залежності частоти когнітивної дисфункції згідно з шкалою MMSE (А) та MoCA (Б) від тривалості Лайм-бореліозу.

Таблиця 4.12

Результати ROC-аналізу для вірогідних предикторів когнітивної дисфункції згідно з шкалою MMSE у хворих із Лайм-бореліозом (n=69)

Показник	AUROC	P	95% ДІ	Cut off	Чутливість	Специфічність
Вік встановлення Лайм-бореліозу	0,783	0,001	0,646-0,92	45,5 років	74,1%	47,6%
Тривалість Лайм-бореліозу	0,701	0,022	0,536-0,866	2 роки	78,3%	48%

Таблиця 4.13

Результати ROC-аналізу для вірогідних предикторів когнітивної дисфункції згідно з шкалою MoCA у хворих із Лайм-бореліозом (n=69)

Показник	AUROC	P	95% ДІ	Cut off	Чутливість	Специфічність
Вік встановлення Лайм-бореліозу	0,832	<0,001	0,719-0,946	45,5 років	74,1%	66,7%
Тривалість Лайм-бореліозу	0,675	0,039	0,522-0,829	2 роки	69,6%	56%

Таким чином, за результатами проведеного дослідження когнітивних і психо-емоційних розладів у хворих із Лайм-бореліозом в залежності від клінічних особливостей захворювання встановлено, що пізня стадія Лайм-бореліозу, нейробореліоз та Лайм-кардит достовірно асоційовані з когнітивною дисфункцією, оціненою за різними шкалами. Також ми отримали дані, що вказують на зв'язок між наявністю клінічно виражених психоемоційних розладів з нейробореліозом та Лайм-артритом, а також втомі різного ступеня тяжкості з Лайм артритом. Отримані нами результати ROC-аналізу свідчать, що вік встановлення діагнозу Лайм-бореліозу $\geq 45,5$ років та тривалість захворювання ≥ 2 років негативним чином позначається на когнітивному статусі пацієнтів.

4.2. Вивчення ролі клінічних характеристик Лайм-бореліозу у прогнозуванні когнітивних порушень

З метою визначення взаємозв'язку між когнітивною дисфункцією та ймовірними її предикторами пацієнти загальної когорти були розділені в

залежності від їх когнітивного статусу на дві підгрупи – пацієнтів без когнітивних порушень та пацієнтів із когнітивною дисфункцією згідно з показниками за шкалою MMSE та за шкалою MoCA.

При аналізі факторів ризику виникнення когнітивної дисфункції згідно з показниками за шкалою MMSE було виявлено наступне: ймовірність розвитку когнітивних розладів збільшується при встановленні діагнозу Лайм-бореліозу у віці 45,5 років і більше (СШ 4,0; 95% ДІ [1,4-11,44]), $p=0,008$), тривалості захворювання ≥ 2 роки (СШ 5,44; 95% ДІ [1,8-16,45], $p=0,002$), наявності нейробореліозу (СШ 13,18; 95% ДІ [3,99-43,49]), $p<0,001$), Лайм-кардиту (СШ 5,75; 95% ДІ [1,02-48,44], $p=0,049$), пізньої стадії хвороби (СШ 4,0; 95% ДІ [1,38-11,62], $p=0,009$), артеріальної гіпертензії (СШ 4,14; 95% ДІ [1,42-12,0]), $p=0,007$), захворюванні печінки (СШ 3,63; 95% ДІ [1,27-1-,31], $p=0,014$), тривожних розладів (СШ 7,32; 95% ДІ [1,98-27,1], $p=0,001$), втоми (СШ 5,7; 95% ДІ [1,8-18,03], $p=0,002$) (табл. 4.14).

Таблиця 4.14

Відношення шансів виникнення когнітивної дисфункції за шкалою MMSE для окремих клініко-демографічних показників

Показник	З когнітивними розладами за шкалою MMSE (n=45)	Без когнітивних розладів (n=24)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
1	2	3	4
Вік на момент включення у дослідження – $M \pm \sigma$, роки	49,04 \pm 16,06	51,58 \pm 16,86	-
Чоловіча стать – %	11 (24,4%)	11 (45,8%)	0,38 [0,13-1,1]
Проживання в сільській місцевості – %	9 (20%)	3 (12,5%)	1,75 [0,43-7,19]

1	2	3	4
Освіта – Me [P ₂₅ -P ₇₅], роки	14,0 [13,0-16,0]	14,0 [12,5-16,5]	-
Задokumentована лікарем наявність мігруючої еритеми на початку Лайм бореліозу – %	23 (51,1%)	13 (54,2%)	0,88 [0,33-2,39]
Вік на момент встановлення діагнозу – M±σ, роки	52,61±14,87*	46,71±13,86	-
Вік на момент встановлення діагнозу ≥45,5 років – %	30 (66,7%)**	8 (33,3%)	4,0 [1,4-11,44]
Тривалість від дебюту Лайм- бореліозу до початку курсу лікування антибіотиками – Me [P ₂₅ -P ₇₅], дні	60,0 [30,0-169,0]	30,0 [7,0-129,5]	-
Тривалість захворювання – Me [P ₂₅ -P ₇₅], роки	3,49±3,11	1,99±4,07	-
Тривалість захворювання ≥2 роки – %	29 (64,4%)**	6 (25%)	5,44 [1,8-16,45]

1	2	3	4
Нейробореліоз – %	38 (84,4%)**	7 (29,2%)	13,18 [3,99-43,49]
Лайм-кардит – %	9 (20%)*	1 (4,2%)	5,75 [1,02-48,44]
Лайм-артрит – %	8 (17,8%)	5 (20,8%)	0,82[0,24-2,86]
Змішана форма – %	10 (22,7%)	3 (12,5%)	2,0 [0,49-8,1]
Пізня стадія хвороби – %	28 (62,2%)**	7 (29,2%)	4,0 [1,38-11,62]
Черепно-мозкова травма в анамнезі – %	9 (20%)	3 (12,5%)	1,75 [0,43-7,19]
ГПМК/ТІА в анамнезі – %	5 (11,1%)	2 (8,3%)	1,38 [0,25-7,68]
Артеріальна гіпертензія – %	35 (77,8%)**	11 (45,8%)	4,14 [1,42-12,0]
Миготлива аритмія – %	2 (4,4%)	1 (4,2%)	1,1 [0,09-12,44]
Атеросклероз – %	29 (64,4%)	15 (62,5%)	1,09 [0,39-2,04]
Обструктивне апное – %	0	1 (4,2%)	-
Патологія щитовидної залози – %	4 (8,9%)	0	-
Захворювання печінки – %	29 (64,4%)*	8 (33,3%)	3,63 [1,27-1-,31]
Патологія нирок – %	15 (33,3%)	11 (45,8%)	0,59 [0,21-1,63]
Алкогольна залежність – %	4 (8,9%)	3 (12,5%)	0,68 [0,14-3,34]

1	2	3	4
Наркотична залежність – %	1 (2,2%)	0	-
Гіперліпідемія – %	26 (57,8%)	12 (50%)	1,37 [0,51-3,7]
Цукровий діабет – %	4 (8,9%)	1 (4,2%)	2,24 [0,24-21,29]
Дефіцит вітаміну В12 – %	2 (4,4%)	2 (8,3%)	0,51 [0,07-3,88]
Ожиріння (ІМТ >35) – %	1 (2,2%)	2 (8,3%)	0,25 [0,02-2,91]
Тривога – %	41 (91,1%)*	14 (58,3%)	7,32 [1,98-27,1]
Депресія – %	34 (75,6%)	15 (62,5%)	1,86 [0,64-5,41]
Втома	27 (60%)**	5 (20,8%)	5,7 [1,8-18,03]
HADS-T	13,07±4,87*	11,29±5,36	-
HADS-D	9,89±2,79*	7,79±3,9	-
FSS	4,79±4,89*	3,15±1,09	-
MMSE	25,62±2,28**	29,29±0,46	-
MoCA	23,24±1,94**	27,25±1,11	-

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ) та медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) [P₂₅-P₇₅]; 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою p<0,05; 3. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою p<0,01.

Аналіз відношення шансів розвитку когнітивної дисфункції за шкалою MoCA для окремих параметрів наведено в таблиці 15, згідно з її даними ймовірність розвитку когнітивних розладів підвищувалася в осіб жіночої статі (СШ 6,29; 95% ДІ [2,04-19,41], p<0,001), при встановленні діагнозу Лайм-бореліозу у віці 45,5 років і більше (СШ 5,09; 95% ДІ [1,82-14,27], p=0,001),

тривалості захворювання ≥ 2 роки (СШ 2,76; 95% ДІ [1,03-30,14], $p=0,041$), наявності нейробореліозу (СШ 5,98; 95% ДІ [2,0-17,8], $p<0,001$), Лайм-кардиту (СШ 8,7; 95% ДІ [1,04-73,06], $p=0,021$), пізньої стадії хвороби (СШ 4,67; 95% ДІ [1,67-13,02], $p=0,003$), артеріальної гіпертензії (СШ 7,19; 95% ДІ [2,32-22,28], $p<0,001$), атеросклерозу (СШ 3,81; 95% ДІ [1,36-10,71], $p=0,009$), захворюванні печінки (СШ 3,46; 95% ДІ [1,27-9,37], $p=0,013$), гіперліпідемії (СШ 2,34; 95% ДІ [1,02-6,19], $p=0,044$), депресії (СШ 6,8; 95% ДІ [2,09-22,14], $p<0,001$) та втоми (СШ 16,6; 95% ДІ [4,68-58,49], $p<0,001$) (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Відношення шансів виникнення когнітивної дисфункції за шкалою МоСА для окремих клініко-демографічних показників

Показник	З когнітивними розладами за шкалою МоСА (n=39)	Без когнітивних розладів (n=30)	Співвідношення шансів та довірчий інтервал (95%)
1	2	3	4
Вік на момент включення у дослідження – $M \pm \sigma$, роки	52,26 \pm 15,91	46,9 \pm 16,48	-
Чоловіча стать – %	6 (15,4%)**	16 (53,3%)	0,16 [0,05-0,49]
Проживання в селі – %	7 (17,9%)	5 (16,7%)	1,09 [0,31-3,86]
Освіта – Ме [P ₂₅ -P ₇₅], роки	14,0 [13,0-16,0]	14,0 [12,5-17,0]	-
Задokumentована лікарем наявність мігруючої еритеми на початку Лайм бореліозу – %	20 (51,3%)	16 (53,3%)	0,92 [0,36-2,39]

1	2	3	4
Вік на момент встановлення діагнозу – $M \pm \sigma$, роки	59,29±15,76*	44,89±17,45	-
Вік на момент встановлення діагнозу ≥ 45 років – %	28 (71,8%)**	10 (33,3%)	5,09 [1,82-14,27]
Тривалість від дебюту Лайм-бореліозу до початку курсу лікування антибіотиками – $Me [P_{25}-P_{75}]$, дні	60,0 [30,0-185,0]	40,0 [8,0-126,0]	-
Тривалість захворювання – $Me [P_{25}-P_{75}]$, роки	3,0 [1,0-6,0]*	1,0 [0,4-1,75]	-
Тривалість захворювання ≥ 2 роки – %	24 (61,5%)*	11 (36,7%)	2,76 [1,03-30,14]
Нейробореліоз – %	32 (82,1%)**	13 (43,3%)	5,98 [2,0-17,8]
Лайм-кардит – %	9 (23,1%)*	1 (3,3%)	8,7 [1,04-73,06]
Лайм-артрит – %	9 (23,1%)	4 (13,3%)	1,95 [0,54-7,08]
Змішана форма – %	9 (23,1%)	4 (13,3%)	1,95 [0,54-7,08]
Пізня стадія хвороби – %	26 (66,7%)**	9 (30%)	4,67 [1,67-13,02]
Черепно-мозкова травма в анамнезі – %	7 (17,9%)	5 (16,7%)	1,09 [0,31-3,86]

1	2	3	4
ГПМК/ТІА в анамнезі – %	6 (15,4%)	1 (3,3%)	5,27 [0,6-46,4]
Артеріальна гіпертензія – %	33 (84,6%)**	13 (43,3%)	7,19 [2,32-22,28]
Миготлива аритмія – %	3 (7,7%)	0	-
Атеросклероз – %	30 (76,9%)**	14 (46,7%)	3,81 [1,36-10,71]
Обструктивне апное – %	0	1 (3,3%)	-
Патологія щитовидної залози – %	4 (10,3%)	0	-
Захворювання печінки – %	26 (66,7%)*	11 (36,7%)	3,46 [1,27-9,37]
Патологія нирок – %	15 (38,5%)	11 (36,7%)	1,08 [0,4-2,89]
Алкогольна залежність – %	3 (7,7%)	4 (13,3%)	0,54 [0,11-2,63]
Наркотична залежність – %	1 (2,6%)	0	-
Гіперліпідемія – %	25 (64,1%)*	13 (43,3%)	2,34 [1,02-6,19]
Цукровий діабет – %	3 (7,7%)	2 (6,7%)	1,17 [0,18-7,46]
Дефіцит вітаміну В12 – %	2 (5,2%)	2 (6,7%)	0,76 [0,1-5,7]
Ожиріння (ІМТ >35) – %	1 (2,6%)	2 (6,7%)	0,37 [0,03-4,26]
Тривога – %	34 (87,2%)	21 (70%)	2,91 [0,86-9,88]
Депресія – %	34 (87,2%)**	15 (50%)	6,8 [2,09-22,14]
Втома – %	28 (71,8%)**	4 (13,3%)	16,6 [4,68-58,49]

1	2	3	4
HADS-D	13,49±4,66*	11,1±5,36	-
HADS-D	10,85±2,81**	6,97±2,66	-
FSS	5,0±5,22*	3,21±1,04	-
MMSE	26,26±2,2*	27,73±2,78	-
MoCA	23,23±2,13**	26,47±1,81	-

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і середні квадратичні відхилення (σ) та медіани (Me) та інтерквартильні розмахи (25-й та 75-й процентилі) [P₂₅-P₇₅]; 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою p<0,05; 3. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою p<0,01.

Таким чином, за результатами однофакторного регресійного аналізу встановлено низку факторів, котрі асоціюються з розвитком когнітивної дисфункції, оціненої за різні шкалами, у пацієнтів із Лайм-бореліозом.

4.3. Прогнозування розвитку когнітивного дефіциту у хворих на Лайм-бореліоз

Для визначення сили незалежного впливу кожного з факторів, котрі виявили на попередньому етапі дослідження (див. підрозділ 4.2) асоціацію з розвитком когнітивної дисфункції, оціненої за різними шкалами, у пацієнтів із Лайм-бореліозом та розробки прогностичної моделі використано один із методів багатовимірного аналізу даних – логістичну регресію. Метою проведеного багатовимірного регресійного аналізу було з'ясувати предиктори, котрі можуть незалежно впливати на виникнення когнітивної дисфункції та побудувати рівняння логістичної регресії для моделювання впливу сукупності незалежних змінних (предикторів) на досліджувану змінну,

а також розраховувати ймовірності того, що досліджуване явище відбудеться в залежності від значень предикторів.

Після проведення мультифакторного аналізу вирішено використати в моделі такі незалежні змінні: вік 45,5 років і більше на момент встановлення діагнозу Лайм-бореліозу, тривалість захворювання ≥ 2 роки, стадія хвороби, наявність нейробореліозу, наявність артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, гіперліпідемії, захворювання печінки, тривожних розладів, депресивних розладів, втоми.

Залежною змінною слугувала наявність когнітивних розладів згідно з оцінками за обома шкалами: MMSE < 28 балів та MoCA < 26 балів (наявність когнітивних порушень, n=36) – випадок (Y = 1), MMSE ≥ 28 балів та MoCA ≥ 26 балів (відсутність когнітивного дефіциту, n=33) – не випадок (Y = 0).

Для відбору сукупності значущих чинників ризику використовували метод покрокового залучення/вилучення ознак (Stepwise при порозі вилучення $p > 0,15$ та порозі залучення $p < 0,03$). На виділених значущих факторах ризику побудовано багатофакторну модель логістичної регресії (табл. 4.16)

Таблиця 4.16

Статистично значущі коефіцієнти моделі

Незалежна змінна	B	Стд. похибка	p	Exp(B)
Нейробореліоз	4,923	1,447	0,001	137,4
Лайм-кардит	1,833	0,765	0,017	6,253
Вік встановлення діагнозу	0,135	0,043	0,002	1,145
Оцінка тривоги за HADS-T	0,297	0,119	0,013	1,345
Гіпертензивні розлади	2,154	0,941	0,022	8,620
Константа	-15,23	4,230	0,000	0,000

Отримана модель виявилася статистично значущою: критерій Hosmer-Lemeshov (його необхідне мінімальне значення якого - 0,05) у нашій моделі складає 0,931 ($p < 0,001$). Таким чином, введені до моделі фактори дійсно статистично значуще пов'язані з розвитком когнітивних порушень. Показник детермінації Nagelkerke R^2 , котрий показує, яку частку дисперсії незалежної змінної пояснюють залежні змінні, введені в модель, дорівнює 0,733 (тобто набір змінних у моделі пояснює приблизно 73% дисперсії залежної змінної).

Значення коефіцієнтів B являють собою натуральні логарифми співвідношення шансів відповідних змінних. Збільшення значення незалежної змінної на одиницю вимірювання підвищує шанси розвитку когнітивної дисфункції у EXP (B) разів. Наприклад, шанси розвитку когнітивних розладів при збільшенні оцінка тривоги за HADS-T на одиницю вимірювання збільшуються в 1,3 рази.

Математичний зв'язок між залежною (когнітивний дефіцит) та незалежними (обраними в процесі аналізу предикторами) змінними описує множинне регресійне рівняння, представлене нижче:

$$Y = -15,23 + 4,923 \cdot X_1 + 1,833 \cdot X_2 + 0,135 \cdot X_3 + 0,297 \cdot X_4 + 2,154 \cdot X_5 \quad (4.1)$$

де X_1 – нейробореліоз,

X_2 – Лайм- кардит,

X_3 – вік встановлення діагнозу,

X_4 – оцінка тривоги за HADS-T,

X_5 – гіпертензивні розлади.

Незалежна змінна (X) приймає значення «1» у випадку наявності у пацієнта даного предиктору або «0» у випадку його відсутності.

Встановлено добру узгодженість виділених факторних ознак із ризиком погіршення когнітивних функцій (AUROC=0,907, 95% ДІ [0,83-

0,99], $p < 0,001$) (рис. 4.7), що може свідчити про повноту моделі та предикторів погіршення когнітивних функцій, розглянутих у дослідженні.

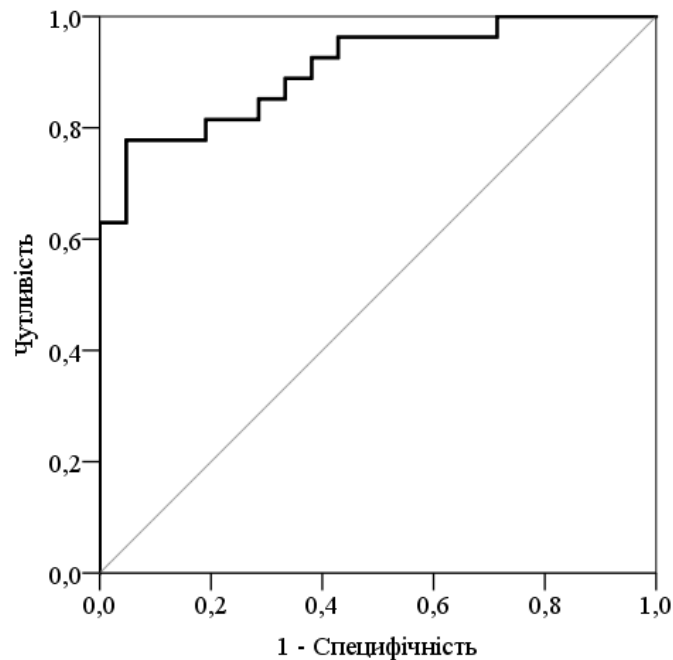


Рис. 4.7. ROC-крива моделі прогнозування ризику зниження когнітивних функцій у пацієнтів із Лайм-бореліозом AUROC=0,907, 95% ДІ [0,83-0,99].

Оптимальна точка відсічки для прогнозування когнітивної дисфункції у пацієнтів із Лайм-бореліозом, обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, відповідала -0,519 балів (чутливість – 0,809, специфічність – 0,815).

Таким чином, при оцінці чутливості та специфічності моделі у досліджуваних пацієнтів виявлено, що чутливість (частка хворих із когнітивними розладами згідно з оцінками за обома шкалами – MMSE < 28 балів та MoCA < 26 балів, які мали позитивний результат діагностичного тесту) становить 80,9%, а специфічність (частка осіб без когнітивної дисфункції, які мали негативний результат діагностичного тесту) – 81,5%.

Резюме

Побудова логістичної моделі дала змогу виявити значення віку на момент встановлення діагнозу Лайм-бореліозу, нейробореліозу, Лайм-кардиту, артеріальної гіпертензії та тривожних розладів у прогнозуванні когнітивних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом. Цінність моделі полягає не стільки в її прогностичних властивостях, скільки у формуванні клінічної настороженості щодо формування когнітивного дефіциту при спостереженні поєднання факторів, котрі ввійшли до моделі.

Матеріали даного розділу викладені в наступних публікаціях:

1. Малиш ТЮ, Тріщинська МА. Когнітивні розлади та психоемоційні порушення у хворих із різними формами Лайм-бореліозу. Укр. мед. часоп., 2023;(1 Т 1):77-80. doi: 10.32471/umj.1680-3051.153.237674.

2. Малиш ТЮ, Тріщинська МА, Панасюк ОЛ, Костюченко АВ, Титаренко НВ. Оцінка поширеності та клінічних особливостей когнітивних розладів у хворих на Лайм-бореліоз в залежності від стадії та форми захворювання. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2022;26(4):562-6.

3. Малиш ТЮ. Роль клінічних характеристик Лайм-бореліозу у прогнозуванні когнітивних порушень. Міжнародний неврологічний журнал. 2024;20(1):68-74. (Фахове видання України).

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ КЛІНІЧНИХ ТА ПСИХОСОЦІАЛЬНИХ ФАКТОРІВ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ

5.1. Загальна характеристика якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом та предиктори її зниження

Останнім етапом нашого дослідження було вивчення якості життя хворих на Лайм-бореліоз. Метою цього етапу було з'ясування популяційних тенденцій щодо впливу клінічних та психосоціальних факторів, інших характеристик пацієнтів (n=69) на їх якість життя. Результати порівняно з дослідженими показниками здоров'я респондентів групи порівняння (n=69), співставних за статтю, віком (± 5 років), місцем проживання, наявністю коморбідної патології.

Середні оцінки показників шкали здоров'я в короткій версії опитувальника SF-36 наведені на рисунку 5.1.

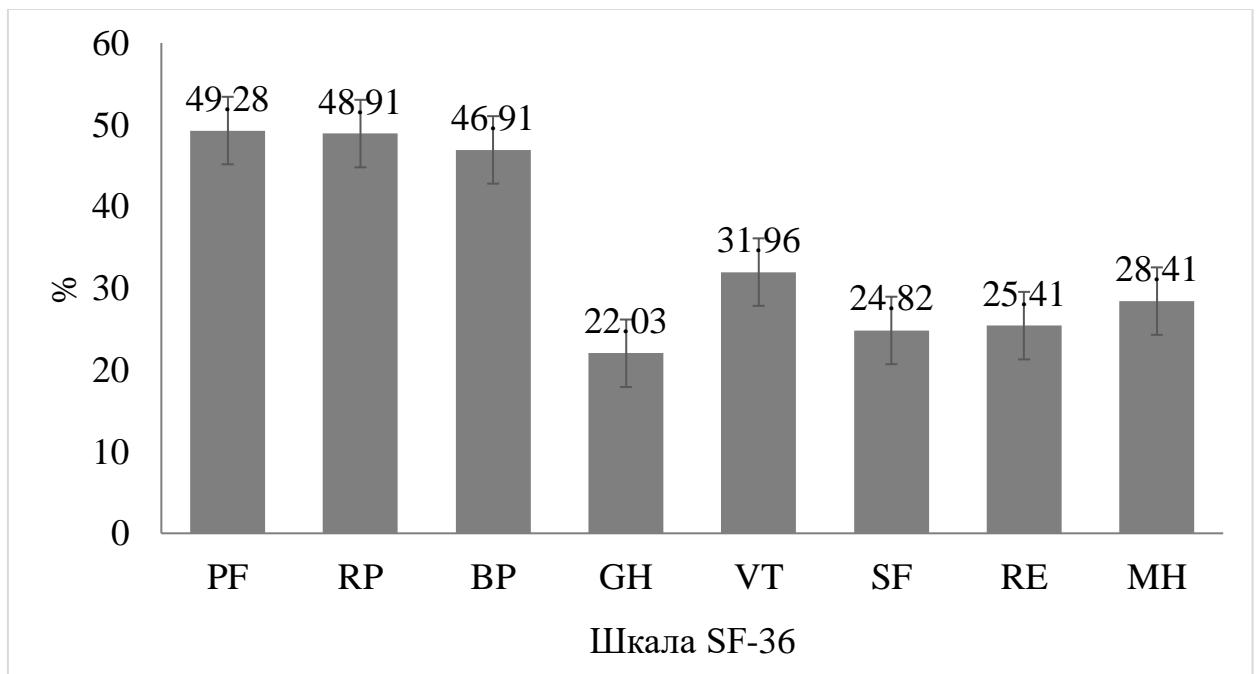


Рис. 5.1. Показники якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом (n=69).

Порівняння середніх значень показників якості життя хворих на Лайм-бореліоз та респондентів групи порівняння показало статистично нижчі середні значення всіх компонентів, котрі складають концепцію «якості життя» протоколу SF-36: PF на 37,8% ($49,28 \pm 23,53\%$ проти $79,2 \pm 15,26\%$ в групі порівняння; $p < 0,001$), RP на 36,3% ($48,91 \pm 28,9\%$ проти $76,81 \pm 18,84\%$ відповідно; $p < 0,001$), BP на 28% ($46,91 \pm 13,69\%$ проти $65,16 \pm 17,09\%$; $p < 0,001$), GH на 38,1% ($22,03 \pm 8,06\%$ проти $35,59 \pm 14,06\%$; $p < 0,001$), VT на 12,8% ($31,96 \pm 13,91\%$ проти $36,67 \pm 15,01\%$; $p = 0,058$), SF в 2,8 рази ($24,82 \pm 14,62\%$ проти $68,57 \pm 18,07\%$; $p < 0,001$), RE на 42,8% ($25,41 \pm 28,08\%$ проти $44,43 \pm 27,82\%$; $p < 0,001$) та MH на 19,9% ($28,41 \pm 14,06\%$ проти $35,48 \pm 13,24\%$; $p = 0,003$) (рис. 5.2).

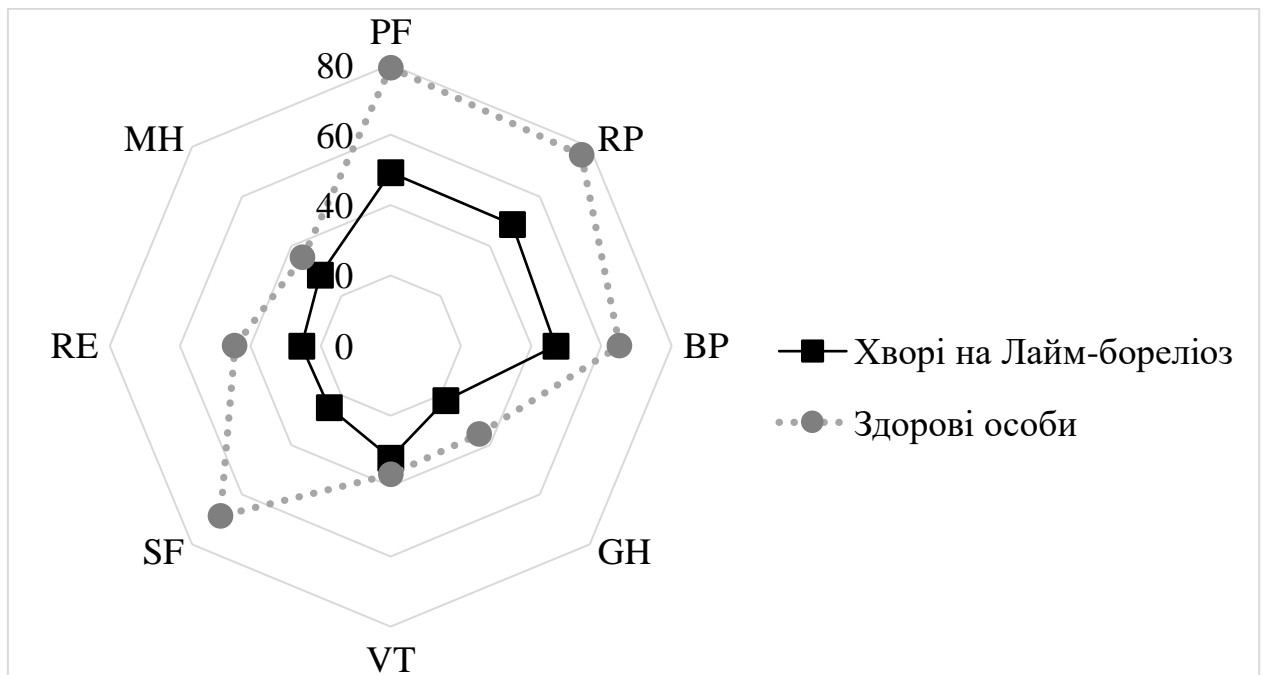


Рис. 5.2. Відмінності показників якості життя в групах пацієнтів із Лайм-бореліозом ($n=69$) та здорових респондентів ($n=69$) (опитувальник SF-36).

Отримані дані свідчать про те, що якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом є нижчою в порівнянні із здоровою популяцією. При цьому ми встановили, що зниження якості життя у пацієнтів із Лайм-бореліозом досягається переважно за рахунок як показників фізичного здоров'я ($38,81 \pm 6,42\%$ проти $49,33 \pm 6,08\%$ у групі порівняння; $p < 0,001$), так і

соціального функціонування й життєвої активності ($26,07 \pm 6,75\%$ проти $31,39 \pm 6,53\%$; $p < 0,001$) (рис. 5.3).

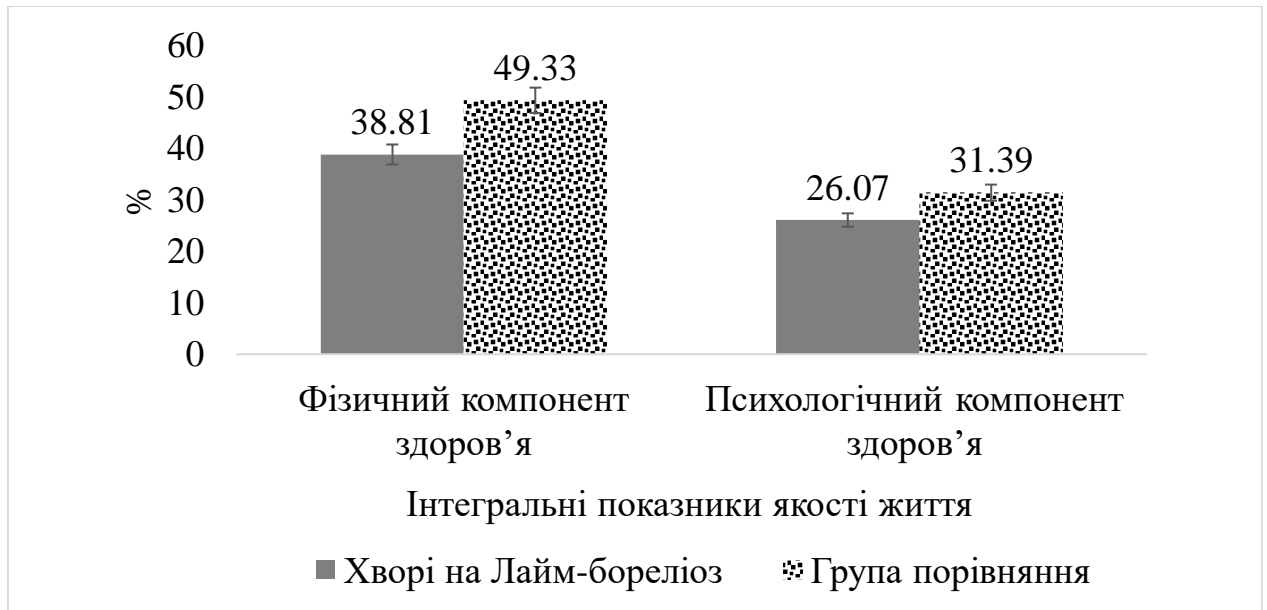


Рис. 5.3. Інтегральні показники якості життя – «Фізичний компонент здоров'я (Physical health – PH)» та «Психологічний компонент здоров'я (Mental Health – MH)» у групах пацієнтів із Лайм-бореліозом ($n=69$) та здорових респондентів ($n=69$) (опитувальник SF-36).

Для того, щоб визначити предиктори низької якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом ми розділили цих пацієнтів на дві підгрупи. Підгрупу I склали 35 хворих із помірним зниженням якості життя, у яких показники PH і MH були максимально наближені до аналогічних показників здорових респондентів (зниження не більше 25% від показника групи порівняння). Решта 34 пацієнта увійшли в підгрупу II через виражене зниження якості життя (зниження PH і MH на 25% і більше від показника здорових респондентів). Результати порівняння клінічних і психосоціальних характеристик цих двох підгруп наведені у таблиці 5.1.

Під час порівняння аналізованих показників з'ясовано, що підгрупа пацієнтів із більш вираженим зниженням якості життя мала більшу тривалість захворювання ($4,32 \pm 4,44$ проти $1,66 \pm 1,42$ років у підгрупі з помірним зниженням якості життя; $p=0,001$), більш виражені когнітивні розлади: більш низький бал за MMSE ($26,12 \pm 2,58$ проти $27,66 \pm 2,33$ балів відповідно; $p=0,011$)

та за шкалою МОСА ($23,71 \pm 2,5$ проти $25,11 \pm 2,42$ балів; $p=0,044$), достовірно більш високий рівень тривоги за HADS ($13,91 \pm 4,6$ проти $11,03 \pm 5,18$ балів; $p=0,017$), депресії ($10,38 \pm 3,31$ проти $7,97 \pm 2,97$ балів; $p=0,002$), втоми ($4,62 \pm 5,54$ проти $3,83 \pm 1,44$ балів, $p=0,039$).

Таблиця 5.1

Відмінності клінічних і психосоціальних показників у підгрупах хворих на Лайм-бореліоз із помірним та значним зниженням якості життя

Показник	Зниження якості життя		Значення t_{st}
	Помірне (n=35)	Значне (n=34)	
1	2	3	4
Вік, роки	$49,0 \pm 15,77$	$50,88 \pm 16,94$	-0,478
Чоловіча стать – n (%)	13 (37,1%)	9 (26,5%)	-
Тривалість захворювання, роки	$1,66 \pm 1,42$	$4,32 \pm 4,44^{**}$	-3,377
Вік пацієнтів, у якому був верифікований діагноз Лайм-бореліозу, роки	$47,47 \pm 16,16$	$47,28 \pm 17,16$	0,49
Наявність супутньої соматичної патології – n (%)	14 (40%)	22 (64,7%)*	-
Форма захворювання – n (%)			
нейробореліоз	19 (54,3%)	26 (76,5%)*	-
Лайм-артрит	1 (2,9%)	12 (35,3%)**	
Пізня стадія захворювання – n (%)	13 (37,1%)	22 (64,7%)*	-
Оцінка когнітивного статусу за MMSE, бали	$27,66 \pm 2,33$	$26,12 \pm 2,58^*$	2,605
Оцінка когнітивного статусу за МОСА, бали	$25,11 \pm 2,42$	$23,71 \pm 2,5^*$	2,599
Тривога за HADS, бали	$11,03 \pm 5,18$	$13,91 \pm 4,6^*$	-2,441

1	2	3	4
Депресія за HADS, бали	7,97±2,97	10,38±3,31**	-3,188
Втома за FSS, бали	3,83±1,44	4,62±5,54*	-2,20
Фізичний компонент якості життя, %	44,04±3,95	33,43±3,15**	12,31
Психологічний компонент якості життя, %	25,29±6,78	26,87±6,73	-0,696

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,05$; 3. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,01$.

Як видно з таблиці 3.1, частота нейробореліозу та Лайм-артриту були значуще більшими у пацієнтів з істотним зниженням якості життя, відповідно: СШ 2,73; 95% ДІ: [1,05-7,7], $p=0,046$ та СШ 18,6; 95% ДІ: [2,25-152,8], $p < 0,001$. Пацієнти з більш вираженим зниженням якості життя частіше мали коморбідну соматичну патологію (СШ 2,75; 95% ДІ: [1,03-7,3], $p=0,04$) та пізню стадію Лайм-бореліозу (СШ 3,1; 95% ДІ: [1,16-8,29], $p=0,022$). Водночас, встановлено, що якість життя хворих з Лайм-бореліозом не залежала від статі, віку хворих та віку пацієнтів, у якому був верифікований діагноз Лайм-бореліозу, стану вегетативної нервової системи, уражень ряду органів та систем (серцево-судинної системи, очей, шкіри).

Таким чином, знайдені статистично значущі відмінності між аналізованими підгрупами хворих із Лайм-бореліозом дозволили попередньо виокремити ті фактори, які вірогідно можуть знижувати якість життя у цієї категорії пацієнтів, а саме: тривалість захворювання, наявність нейробореліозу та/або Лайм-артриту, пізня стадія хвороби, когнітивні розлади, тривога, депресія, втома.

Для вивчення ступеня впливу цих факторів на якість життя та окремі його компоненти нами був проведений кореляційний аналіз, котрий виявив наявність зворотної кореляції між тривалістю захворювання та зниженням таких показників якості життя, як фізичні функції ($R = -0,386$; $p = 0,001$), рольове фізичне функціонування ($R = -0,392$; $p = 0,006$), оцінка болю ($R = -0,334$; $p = 0,005$), життєздатність ($R = -0,282$; $p = 0,019$) і соціальне функціонування ($R = -0,297$; $p = 0,04$). Отримані дані свідчать, що ці компоненти якості життя знижуються по мірі збільшення тривалості захворювання.

Зі зниженням оцінок компонентів фізичного здоров'я пацієнтів, таких як фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування та оцінка болю, також корелювали наявність нейробореліозу (відповідно: $R = -0,374$, $p = 0,002$; $R = -0,319$, $p = 0,007$ та $R = -0,409$, $p = 0,004$), ураження суглобів (Лайм-артриту) ($R = -0,351$, $p = 0,014$; $R = -0,434$, $p = 0,005$ та $R = -0,286$, $p = 0,048$), ураження декількох органів ($R = -0,374$, $p = 0,002$; $R = -0,369$, $p = 0,002$ та $R = -0,016$, $p = 0,896$), пізня стадія захворювання ($R = -0,310$, $p = 0,01$; $R = -0,290$, $p = 0,016$ та $R = -0,450$, $p < 0,001$). Орім цього, ці показники, за виключенням Лайм-артриту, достовірно корелювали й з погіршенням компонентів психічного здоров'я, зокрема з життєвою активністю та рольовим емоційним функціонуванням: для нейробореліозу (відповідно: $R = -0,535$, $p < 0,001$ та $R = -0,608$, $p < 0,001$), ураження декількох органів ($R = -0,365$, $p = 0,011$ та $R = -0,312$, $p = 0,031$), пізньої стадії захворювання ($R = -0,459$, $p < 0,001$ та $R = -0,384$, $p = 0,001$) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Кореляційні зв'язки показників якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом (за опитувальником SF-36) із клінічними характеристиками та психосоціальними показниками

Показники якості життя	Тривалість захворювання	Нейро-бореліоз	Лайм-артрит	Ураження декількох органів	Пізня стадія захворювання	Когнітивні розлади	Тривога	Депресія	Втома
Фізичні функції (PF)	R = -0,386** p = 0,001	R = -0,374** p = 0,002	R = -0,351* p = 0,014	R = -0,374** p = 0,002	R = -0,310* p = 0,01	R = -0,598** p < 0,001	R = -0,100 p = 0,411	R = -0,435** p = 0,002	R = -0,425* p < 0,001
Рольове фізичне функціонування (RP)	R = -0,392** p = 0,006	R = -0,319** p = 0,007	R = -0,434* p = 0,005	R = -0,369** p = 0,002	R = -0,290* p = 0,016	R = -0,432** p < 0,001	R = -0,29* p = 0,045	R = -0,423** p = 0,003	R = -0,345* p = 0,004
Оцінка болю (BP)	R = -0,334** p = 0,005	R = -0,409** p = 0,004	R = -0,286* p = 0,048	R = -0,016 p = 0,896	R = -0,450** p < 0,001	R = -0,238* p = 0,049	R = -0,314* p = 0,03	R = -0,301* p = 0,038	R = 0,069 p = 0,574
Загальне благополуччя (GH)	R = -0,132 p = 0,371	R = -0,157 p = 0,197	R = -0,006 p = 0,959	R = -0,133 p = 0,277	R = -0,145 p = 0,223	R = -0,148 p = 0,225	R = -0,12 p = 0,327	R = -0,058 p = 0,638	R = -0,037 p = 0,765
Життєздатність (VT)	R = -0,282* p = 0,019	R = -0,535** p < 0,001	R = 0,023 p = 0,879	R = -0,3* p = 0,011	R = -0,459** p < 0,001	R = -0,559** p < 0,001	R = -0,189 p = 0,119	R = -0,361** p = 0,002	R = -0,511** p < 0,001
Соціальне функціонування (SF)	R = -0,297* p = 0,04	R = -0,219 p = 0,071	R = -0,319* p = 0,027	R = -0,026 p = 0,833	R = -0,362** p = 0,002	R = -0,243* p = 0,044	R = -0,193 p = 0,113	R = -0,173 p = 0,155	R = 0,339** p = 0,004
Рольове емоційне функціонування (RE)	R = -0,206 p = 0,090	R = -0,608** p < 0,001	R = -0,014 p = 0,911	R = -0,312* p = 0,031	R = -0,384** p = 0,001	R = -0,791** p < 0,001	R = -0,273* p = 0,023	R = -0,334** p = 0,005	R = -0,465** p < 0,001
Психічне здоров'я (MH)	R = 0,027 p = 0,857	R = -0,310** p = 0,01	R = -0,209 p = 0,085	R = -0,046 p = 0,708	R = -0,428** p < 0,001	R = -0,306 p = 0,01	R = -0,922** p < 0,001	R = 0,875** p < 0,001	R = -0,319 p = 0,008**

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01.

Особливий інтерес для нас становило питання про те наскільки на якість життя та його компоненти впливає наявність когнітивних розладів. Так, було встановлено, що за наявності останніх зазнають істотного зниження переважна більшість показників якості життя, а саме: PF ($R = -0,598$, $p < 0,001$), RP ($R = -0,432$, $p < 0,001$), BP ($R = -0,238$, $p = 0,049$), VT ($R = -0,559$, $p < 0,001$), SF ($R = -0,243$, $p = 0,044$), RE ($R = -0,791$, $p < 0,001$) та MH ($R = -0,306$, $p = 0,01$)

Що стосується розладів емоційної сфери, то виявлені достовірні кореляційні зв'язки між наявністю депресії та зниженням PF ($R = -0,435$, $p = 0,002$), RP ($R = -0,423$, $p = 0,003$), BP ($R = -0,301$, $p = 0,038$), VT ($R = -0,361$, $p = 0,002$), RE ($R = -0,334$, $p = 0,005$), MH ($R = -0,875$, $p < 0,001$).

Наявність тривожних порушень також корелювала із компонентами як фізичного, так і психічного здоров'я, а саме: RP ($R = -0,29$, $p = 0,045$), BP ($R = -0,314$, $p = 0,03$) та RE ($R = -0,273$, $p = 0,023$), MH ($R = -0,922$, $p < 0,001$).

Що ж до такого симптому як втома, то ми з'ясували наступні кореляційні зв'язки: із зниженням PF ($R = -0,425$, $p < 0,001$), RP ($R = -0,345$, $p = 0,004$), VT ($R = -0,511$, $p < 0,001$), SF ($R = -0,339$, $p = 0,004$) та RE ($R = -0,465$, $p < 0,001$), MH ($R = -0,319$, $p = 0,008$). (див. табл. 5.2).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що на фізичний компонент якості життя (PH) в найбільшій мірі впливають втома ($R = -0,701$, $p < 0,001$), наявність Лайм-артриту ($R = -0,453$, $p < 0,001$), ураження декількох органів ($R = -0,409$, $p = 0,004$), вік ($R = -0,377$, $p = 0,008$), тривалість захворювання ($R = -0,494$, $p < 0,001$), депресія ($R = -0,342$, $p = 0,004$), меншою мірою – наявність нейробореліозу ($R = -0,258$, $p = 0,032$), когнітивні розлади ($R = -0,380$, $p = 0,001$) та тривога ($R = -0,248$, $p = 0,04$). Тоді як зменшення психологічного компоненту здоров'я (MH) асоціюється з наявністю нейробореліозу ($R = -0,491$, $p < 0,001$), когнітивних порушень ($R = -0,496$, $p < 0,001$), депресії ($R = -0,367$, $p = 0,002$), втоми ($R = -0,298$, $p = 0,013$), пізньою стадією захворювання ($R = -0,459$, $p < 0,001$).

Отримані нами дані дозволяють зробити висновок, що клінічні характеристики Лайм-бореліозом суттєво впливають на якість життя пацієнтів. Зокрема, предикторами зниження інтегральних показників фізичного та психічного здоров'я є: когнітивні розлади, депресія, втома, наявність нейробореліозу.

5.2. Результати дослідження якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом в залежності від клініко-демографічних показників

Як було зазначено у розділі 2, в дослідження було включено 47 (68,1%) жінок і 22 (31,9%) чоловіків із Лайм-бореліозом. Для виявлення відмінностей за клінічними характеристиками та показниками якості життя ми порівняли дві підгрупи пацієнтів, розділених за статтю. Результати порівняльного аналізу наведені в таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

Порівняння показників якості життя (за опитувальник SF-36) пацієнтів із Лайм-бореліозом у залежності від статі

Показники якості життя	Жінки із Лайм- бореліозом (n=47)	Чоловіки із Лайм- бореліозом (n=22)	Значення t_{st}
	M±σ	M±σ	
1	2	3	4
Фізичні функції (PF)	45,64±22,38	57,05±24,58*	-2,313
Рольове фізичне функціонування (RP)	43,09±26,94	61,36±29,61*	-2,545
Оцінка болю (BP)	46,64±13,9	47,5±13,51	-0,242
Загальне благополуччя (GH)	21,91±6,88	22,27±10,32	-0,171
Життєздатність (VT)	29,36±14,69	37,5±10,32*	-2,338

1	2	3	4
Соціальне функціонування (SF)	21,81±14,85	31,25±12,04*	-2,605
Рольове емоційне функціонування (RE)	20,99±26,34	34,85±29,95	-1,949
Психічне здоров'я (MH)	25,36±15,57	34,91±6,67*	-2,753
Фізичний компонент здоров'я (PH)	38,09±5,8	40,35±7,48	-1,373
Психологічний компонент здоров'я (MH)	24,6±7,39	29,21±3,59*	-2,766

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,05$; 3. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,01$.

Як видно з таблиці 5.3, стать чинить статистично значущий вплив на якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом. Так, чоловіки практично за всіма компонентами якості життя оцінювали свій рівень життя вище, ніж жінки. Найбільшою мірою це стосувалося показника PF, що у чоловіків був вищим на 20% (57,05±24,58% проти 45,64±22,38% у жінок; $p=0,047$), RP на 29,8% (61,36±29,61% проти 43,09±26,94% відповідно; $p=0,013$), VT на 21,7% (37,5±10,32% проти 29,36±14,69%; $p=0,022$), SF на 30,2% (31,25±12,04% проти 21,81±14,85%; $p=0,011$) та MH на 27,4% (34,91±6,67% проти 25,36±15,57%; $p=0,008$), що пояснює більш високий показник психічного здоров'я серед пацієнтів чоловічої статі – на 15,8% (29,21±3,59% проти 24,6±7,39% у жінок; $p=0,007$).

Результати дослідження ступеня впливу низки клінічних та психосоціальних показників на показники якості життя у пацієнтів жіночої та чоловічої статей з використанням кореляційного аналізу представлено в таблицях 5.4 та 5.5.

Таблиця 5.4

Кореляційні зв'язки показників якості життя жінок із Лайм-бореліозом із клінічними характеристиками та психосоціальними показниками

Параметри	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Вік	R = -0,446** p = 0,009	R = -0,053 p = 0,726	R = 0,039 p = 0,796	R = 0,040 p = 0,787	R = 0,133 p = 0,373	R = 0,110 p = 0,463	R = 0,015 p = 0,922	R = 0,231 p = 0,118
Супутні захворювання	R = -0,306 p = 0,083	R = -0,070 p = 0,697	R = -0,070 p = 0,697	R = -0,097 p = 0,590	R = -0,021 p = 0,910	R = -0,401* p = 0,021	R = -0,135 p = 0,453	R = 0,086 p = 0,633
Нейробореліоз	R = -0,382** p = 0,008	R = -0,306* p = 0,036	R = -0,210 p = 0,156	R = -0,243 p = 0,099	R = -0,580** p = 0,000	R = -0,265 p = 0,072	R = -0,616** p = 0,000	R = -0,437** p = 0,002
Лайм-артрит	R = -0,292* p = 0,046	R = -0,535** p = 0,000	R = -0,450** p = 0,009	R = 0,014 p = 0,923	R = 0,076 p = 0,611	R = 0,169 p = 0,257	R = 0,003 p = 0,986	R = 0,328* p = 0,024
Ураження кількох органів	R = -0,462** p = 0,007	R = -0,147 p = 0,471	R = -0,245 p = 0,169	R = -0,104 p = 0,563	R = -0,424* p = 0,014	R = -0,119 p = 0,511	R = -0,356* p = 0,042	R = -0,066 p = 0,714
Пізня стадія Лайм-бореліозу	R = -0,432** p = 0,002	R = -0,410** p = 0,004	R = -0,508** p = 0,000	R = -0,196 p = 0,186	R = -0,577** p = 0,000	R = -0,395** p = 0,006	R = -0,653** p = 0,000	R = -0,476** p = 0,001
Вік пацієнта, коли був верифікований діагноз	R = -0,089 p = 0,554	R = 0,018 p = 0,906	R = 0,121 p = 0,419	R = 0,055 p = 0,712	R = 0,167 p = 0,261	R = 0,174 p = 0,243	R = 0,041 p = 0,787	R = 0,212 p = 0,153
Тривалість Лайм-бореліозу	R = -0,329* p = 0,024	R = -0,311* p = 0,034	R = -0,366* p = 0,011	R = -0,067 p = 0,653	R = -0,197 p = 0,184	R = -0,215 p = 0,146	R = -0,210 p = 0,157	R = 0,098 p = 0,514
Когнітивні розлади	R = 0,460** p = 0,001	R = -0,547** p = 0,001	R = 0,004 p = 0,977	R = -0,153 p = 0,306	R = 0,299* p = 0,041	R = 0,222 p = 0,134	R = 0,358* p = 0,013	R = 0,190 p = 0,201
Тривога	R = -0,049 p = 0,742	R = -0,122 p = 0,414	R = -0,163 p = 0,275	R = -0,172 p = 0,249	R = -0,021 p = 0,888	R = -0,225 p = 0,129	R = -0,122 p = 0,415	R = -0,098 p = 0,512
Депресія	R = -0,418** p = 0,003	R = -0,501** p = 0,000	R = -0,190 p = 0,201	R = -0,143 p = 0,338	R = -0,450** p = 0,002	R = -0,217 p = 0,142	R = -0,544** p = 0,000	R = -0,182 p = 0,220
Втома	R = 0,043 p = 0,776	R = 0,108 p = 0,469	R = -0,369* p = 0,041	R = -0,153 p = 0,303	R = -0,155 p = 0,298	R = -0,243 p = 0,100	R = -0,256 p = 0,083	R = -0,084 p = 0,576

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,0

Таблиця 5.5

Кореляційні зв'язки показників якості життя чоловіків із Лайм-бореліозом із клінічними характеристиками та психосоціальними показниками

Параметри	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Вік	R =-0,392* p = 0,024	R =0,081 p = 0,692	R =0,052 p = 0,799	R =0,185 p = 0,366	R =0,045 p = 0,828	R =0,001 p = 0,997	R =-0,107 p = 0,604	R =0,080 p = 0,698
Супутні захворювання	R =0,057 p = 0,781	R =0,138 p = 0,502	R =0,032 p = 0,878	R =0,248 p = 0,222	R =0,124 p = 0,545	R =-0,659** p = 0,008	R =0,028 p = 0,890	R =0,332 p = 0,098
Нейробореліоз	R =-0,397* p = 0,045	R =-0,393* p = 0,047	R =-0,163 p = 0,425	R =-0,007 p = 0,975	R =-0,448* p = 0,022	R =-0,211 p = 0,301	R =-0,619** p = 0,001	R =0,015 p = 0,942
Лайм-артрит	R =-0,631** p = 0,007	R =-0,173 p = 0,398	R =-0,515** p = 0,002	R =0,070 p = 0,734	R =-0,009 p = 0,964	R =0,069 p = 0,736	R =0,025 p = 0,902	R =0,092 p = 0,655
Ураження кількох органів	R =-0,498* p = 0,043	R =-0,345 p = 0,208	R =-0,245 p = 0,379	R =-0,350 p = 0,201	R =-0,042 p = 0,882	R =-0,015 p = 0,958	R =-0,094 p = 0,738	R =0,569* p = 0,027
Пізня стадія Лайм-бореліозу	R =-0,113 p = 0,581	R =-0,085 p = 0,680	R =-0,579* p = 0,030	R =-0,016 p = 0,938	R =-0,124 p = 0,546	R =-0,304 p = 0,131	R =0,070 p = 0,735	R =-0,162 p = 0,430
Вік пацієнта, коли був верифікований діагноз	R =-0,029 p = 0,890	R =0,152 p = 0,457	R =0,112 p = 0,587	R =0,232 p = 0,254	R =0,103 p = 0,616	R =0,025 p = 0,903	R =-0,081 p = 0,692	R =0,058 p = 0,780
Тривалість Лайм-бореліозу	R =-0,529** p = 0,005	R =-0,466* p = 0,016	R =0,112 p = 0,587	R =-0,312 p = 0,121	R =-0,175 p = 0,392	R =0,128 p = 0,534	R =-0,468* p = 0,016	R =0,253 p = 0,212
Когнітивні розлади	R =0,711** p = 0,000	R =0,704** p = 0,000	R =0,120 p = 0,558	R =0,183 p = 0,372	R =-0,487* p = 0,012	R =0,167 p = 0,416	R =0,698** p = 0,000	R =-0,003 p = 0,990
Тривога	R =-0,156 p = 0,487	R =-0,392 p = 0,071	R =-0,573* p = 0,03	R =-0,037 p = 0,871	R =-0,324 p = 0,142	R =-0,157 p = 0,487	R =-0,208 p = 0,353	R =0,564** p = 0,006
Депресія	R =-0,021 p = 0,924	R =-0,208 p = 0,353	R =-0,281 p = 0,205	R =0,077 p = 0,734	R =-0,460* p = 0,031	R =-0,109 p = 0,628	R =-0,333 p = 0,130	R =0,042 p = 0,852
Втома	R =-0,198 p = 0,378	R =-0,083 p = 0,713	R =-0,182 p = 0,417	R =0,047 p = 0,834	R =-0,001 p = 0,997	R =-0,284 p = 0,201	R =-0,069 p = 0,761	R =-0,056 p = 0,806

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01

Як видно з таблиць 5.4 та 5.5, і жінок, і у чоловіків наявна достатня сильна кореляція PF із віком ($R = -0,446$, $p = 0,009$ та $R = -0,392$, $p = 0,024$ відповідно), наявністю Лайм-артриту ($R = -0,292$, $p = 0,046$ та $R = -0,631$, $p = 0,007$ відповідно) нейробореліозу ($R = -0,382$, $p = 0,008$ та $R = -0,397$, $p = 0,045$ відповідно), ураження кількох органів ($R = -0,462$, $p = 0,007$ і $R = -0,498$, $p = 0,043$ відповідно), наявності когнітивних розладів ($R = -0,460$, $p = 0,001$ та $R = -0,711$, $p < 0,001$ відповідно). Однак, звертає увагу, що у жінок PF також залежить від стадії (пізньої) Лайм-бореліозу ($R = -0,432$, $p = 0,002$) та депресії ($R = -0,418$, $p = 0,003$), а у чоловіків – від тривалості хвороби ($R = -0,529$, $p = 0,005$).

Показник рольового фізичного функціонування у жінок і чоловіків корелював із наявністю нейробореліозу ($R = -0,306$, $p = 0,036$ та $R = -0,393$, $p = 0,047$ відповідно), тривалістю захворювання ($R = -0,311$, $p = 0,034$ і $R = -0,466$, $p = 0,016$ відповідно), когнітивних порушень ($R = -0,547$, $p = 0,001$ і $R = -0,704$, $p < 0,001$ відповідно), а також у жінок – із наявністю Лайм-артриту ($R = -0,535$, $p < 0,001$), пізньою стадією хвороби ($R = -0,410$, $p = 0,004$) та депресією ($R = -0,501$, $p < 0,001$).

Шкала інтенсивності болю і у жінок, і у чоловіків продемонструвала наявність кореляційного зв'язку із наявністю Лайм-артриту ($R = -0,450$, $p = 0,009$ та $R = -0,515$, $p = 0,002$ відповідно) та пізньою стадією захворювання ($R = -0,508$, $p < 0,001$ та $R = -0,579$, $p = 0,030$). На оцінку інтенсивності болю у жінок ще й впливали тривалість Лайм-бореліозу ($R = -0,366$, $p = 0,011$) та втома ($R = -0,369$, $p = 0,041$), а у чоловіків – тривожні розлади ($R = -0,573$, $p = 0,03$).

Показник GH ні у жінок, ні у чоловіків не виявив кореляційних зв'язків з будь-яким із досліджуваних параметрів.

Життєва активність і у чоловіків і у жінок мала зв'язок із наявністю когнітивних порушень ($R = -0,299$, $p = 0,041$ та $R = -0,487$, $p = 0,012$ відповідно), ураження нервової системи на тлі нейробореліозу ($R = -0,580$, $p < 0,001$ та $R = -0,448$, $p = 0,022$ відповідно) та депресії ($R = -0,450$, $p = 0,002$ і $R = -0,460$, $p = 0,031$), а у жінок також залежала від наявності множинності ураження ($R = -0,424$, $p = 0,014$) і стадії (пізньої) захворювання ($R = -0,577$, $p < 0,001$).

Соціальне функціонування залежало від наявності супутньої соматичної патології (у жінок – $R = -0,401$, $p = 0,021$ та у чоловіків – $R = -0,659$, $p = 0,008$) та пізньої стадії захворювання у жінок ($R = -0,395$, $p = 0,006$).

Рольове емоційне функціонування і в жінок, і в чоловіків було сильно пов'язано з когнітивними функціями ($R = -0,358$, $p = 0,013$ та $R = -0,698$, $p < 0,001$ відповідно) та наявністю нейробореліозу ($R = -0,616$, $p < 0,001$ та $R = -0,619$, $p = 0,001$ відповідно), У жінок також виявилася помірна кореляція RE з множинним ураженням органів ($R = -0,356$, $p = 0,042$), пізньою стадією захворювання ($R = -0,653$, $p < 0,001$) та депресією ($R = -0,544$, $p < 0,001$), а у чоловіків – із тривалістю хвороби ($R = -0,468$, $p = 0,016$)

Показник психічного здоров'я у чоловіків корелював з ураженням декількох органів і систем (у жінок – $R = 0,569$, $p = 0,027$, у чоловіків – $R = 0,569$, $p = 0,027$) та наявністю тривожних розладів (у жінок – $R = 0,605$, $p = 0,017$, у чоловіків – $R = 0,564$, $p = 0,006$), а у жінок він корелював із наявністю ураження нервової системи на тлі нейробореліозу ($R = -0,437$, $p = 0,002$), Лайм-артриту ($R = 0,328$, $p = 0,024$) та пізньою стадією захворювання ($R = -0,476$, $p = 0,001$).

Таким чином, дані кореляційного аналізу свідчать про те, що:

1. при зниженні усіх компонентів якості життя у пацієнтів із Лайм-бореліозом, у жінок більшою мірою, ніж у чоловіків страждають як фізичний стан здоров'я, так і соціальні функції;

2. за відсутності достовірних відмінностей у частоті когнітивних та емоційних розладів між пацієнтами жіночої та чоловічої статі відмічається їх нерівноцінний вплив як на показники фізичного, так і психологічного здоров'я – у жінок ці розлади чинять більш несприятливий вплив;

3. наявність нейробореліозу для жінок виявилася більш значущим фактором, адже на відміну від чоловіків виявлено його негативний вплив на життєву активність, рольове фізичне та емоційне функціонування;

4. відмічається істотний вплив на якість життя жінок пізньої стадії Лайм-бореліозу, що ймовірно пояснюється накопиченням органних уражень, тоді як у чоловіків стадія захворювання не впливає на жодний із показників здоров'я;

5. звертає увагу, що в оцінку інтенсивності болю чоловіками вносять внесок тривожні розлади, а у жінок втома.

При аналізі якості життя в залежності від віку встановлено відсутність достовірних відмінностей між підгрупами пацієнтів молодого (до 44 років) та середнього (44-60 років) віку, за виключенням показника рольового фізичного функціонування, котрий був на 16,4% нижчим у хворих віковій категорії 44-60 років ($49,38 \pm 23,94\%$ проти $59,1 \pm 28,27\%$ у хворих молодого віку; $p=0,046$). Найменший показник рольового фізичного функціонування виявлений в підгрупі хворих похилого (60-75 років) віку ($48,96 \pm 31,69\%$ проти $59,1 \pm 28,27\%$ у хворих молодого віку; $p=0,041$), у них також достовірно знижено на 7,2% показник фізичних функцій ($46,88 \pm 24,93\%$ проти $50,52 \pm 23,24\%$ у хворих молодого віку; $p=0,044$) та на 31,5% рольове емоційне функціонування ($25,0 \pm 28,23\%$ проти $36,53 \pm 28,25\%$; $p=0,011$) (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Порівняння показників якості життя (за опитувальник SF-36) пацієнтів із Лайм-бореліозом у залежності від віку

Показники якості життя	Вік пацієнтів із Лайм-бореліозом		
	до 44 років (n=29)	45-59 років (n=16)	60-74 років (n=24)
	M±σ	M±σ	M±σ
1	2	3	4
Фізичні функції (PF)	$50,52 \pm 23,24$	$50,63 \pm 23,16$	$46,88 \pm 24,93^*$
Рольове фізичне функціонування (RP)	$59,1 \pm 28,27$	$49,38 \pm 23,94^*$	$48,96 \pm 31,69^*$
Оцінка болю (BP)	$45,72 \pm 12,78$	$51,13 \pm 15,2$	$45,54 \pm 13,73$
Загальне благополуччя (GH)	$20,34 \pm 7,06$	$23,13 \pm 9,81$	$23,33 \pm 7,89$
Життєздатність (VT)	$29,31 \pm 13,28$	$34,38 \pm 15,69$	$33,54 \pm 13,47$
Соціальне функціонування (SF)	$23,71 \pm 17,15$	$25,78 \pm 12,47$	$25,52 \pm 13,02$

1	2	3	4
Рольове емоційне функціонування (RE)	36,53±28,25	31,25±28,47	25,0±28,23*
Психічне здоров'я (MH)	25,66±16,16	29,0±13,74	31,33±11,17
Фізичний компонент здоров'я (PH)	38,53±6,18	40,47±7,16	38,03±6,26
Психологічний компонент здоров'я (MH)	24,67±7,45	26,69±7,28	27,35±5,32

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з підгрупою пацієнтів молодого віку $p < 0,05$.

При порівнянні показників якості життя в залежності від стадії Лайм-бореліозу встановлено достовірні відмінності, а саме більш низькі показники переважної більшості компонентів концепції здоров'я згідно опитувальник SF-36 у пацієнтів із пізньою стадією захворювання. Так, у пізній стадії хвороби, в порівнянні з ранньою дисемінованою стадією, достовірно зниженими є фізичний компонент здоров'я на 9,3% (36,95±4,64% проти 40,72±7,43% відповідно, $p=0,01$) та його компоненти: фізичне функціонування на 25,6% (42,14±20,7% проти 56,62±24,3%, $p=0,01$), рольове фізичне функціонування на 29% (40,71±27,84 % проти 57,35±27,89%, $p=0,016$) та оцінка інтенсивності болю на 23% (40,89±12,24% проти 53,12±12,38%, $p < 0,001$).

При прогресуванні захворювання зазнає істотних змін і психологічний компонент здоров'я – в пізній стадії Лайм бореліозу виявлено його зниження на 21,1% в середньому з 29,12±3,24% на ранніх стадіях хвороби до 23,03±7,85% ($p < 0,001$) через зниження показника життєвої активності на 33% (25,71±13,89% проти 38,38±10,78% на ранніх стадіях, $p < 0,001$), соціального функціонування на 34,8% (19,64±15,54% проти 30,15±11,56% відповідно, $p=0,001$), рольового емоційного функціонування в 2 рази (14,86±24,53% проти 36,27±27,67% відповідно, $p=0,001$) та показника психічного здоров'я (22,51±16,92% проти 34,47±6,15% відповідно, $p < 0,001$) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Порівняння показників якості життя (за опитувальник SF-36) пацієнтів із
Лайм-бореліозом у залежності від стадії захворювання**

Показники якості життя	Стадія Лайм-бореліозу		Значення t_{st}
	Рання дисемінована (органна) (n=34)	Пізня (n=35)	
	M±σ	M±σ	
Фізичні функції (PF)	56,62±24,3	42,14±20,7*	2,666
Рольове фізичне функціонування (RP)	57,35±27,89	40,71±27,84*	2,480
Оцінка болю (BP)	53,12±12,38	40,89±12,24**	4,126
Загальне благополуччя (GH)	23,24±9,2	20,86±6,7	1,213
Життєздатність (VT)	38,38±10,78	25,71±13,89**	4,224
Соціальне функціонування (SF)	30,15±11,56	19,64±15,54**	3,178
Рольове емоційне функціонування (RE)	36,27±27,67	14,86±24,53**	3,405
Психічне здоров'я (MH)	34,47±6,15	22,51±16,92**	3,879
Фізичний компонент здоров'я (PH)	40,72±7,43	36,95±4,64*	2,539
Психологічний компонент здоров'я (MH)	29,12±3,24	23,03±7,85**	4,235

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,05$; 3. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,01$.

Найбільший вплив на показники якості життя, насамперед на фізичне та рольове фізичне функціонування, а також оцінку інтенсивності болю, здійснювала наявність ураження суглобів. Так, за наявності Лайм-артриту PF і RP були відповідно на 11,4% у вдвічі нижчими, ніж за його відсутності – $38,08 \pm 21,56\%$ проти $42,89 \pm 23,5\%$ та $23,08 \pm 23,85\%$ проти $42,22 \pm 26,56\%$ ($p < 0,05$), а також BP на 13,3% нижчим ($39,0 \pm 14,24\%$ проти $45,07 \pm 12,71\%$, $p = 0,023$). Зміни цих показників призвели до зниження на 14,9% інтегрального показника фізичного здоров'я у пацієнтів із ураженням суглобів порівняно з пацієнтами без такого ($32,82 \pm 4,37\%$ проти $37,61 \pm 5,68\%$, $p = 0,019$). При мультисистемному ураженні також PF і RP були на 27,4% та 36,2% нижчими (відповідно: $31,15 \pm 17,93\%$ проти $42,89 \pm 23,51\%$ та $26,92 \pm 29,69\%$ проти $42,22 \pm 26,56\%$ ($p < 0,05$)).

Натомість, наявність нейробореліозу була достовірно пов'язана з більш низькими середніми оцінками рольового емоційного функціонування ($p < 0,001$) та психічного здоров'я ($p = 0,01$) в порівнянні з пацієнтами без ураження нервової системи. В зв'язку з чим інтегральний показник психологічного компоненту здоров'я був достовірно нижчим у пацієнтів із нейробореліозом, ніж у хворих без нього ($p < 0,001$) (таблиця 5.8).

Таблиця 5.8

Порівняння показників якості життя (за опитувальник SF-36) пацієнтів із Лайм-бореліозом у залежності від варіанту переважного ураження

Показники якості життя	Варіант переважного ураження		
	Нейробореліоз (n=45)	Лайм-артрит (n=13)	Змішаний (n=13)
	M±σ	M±σ	M±σ
1	2	3	4
Фізичні функції (PF)	$42,89 \pm 23,51$	$38,08 \pm 21,56^*$	$31,15 \pm 17,93^*$
Рольове фізичне функціонування (RP)	$42,22 \pm 26,56$	$23,08 \pm 23,85^*$	$26,92 \pm 29,69^*$
Оцінка болю (BP)	$45,07 \pm 12,71$	$39,0 \pm 14,24^*$	$46,46 \pm 17,58$

1	2	3	4
Загальне благополуччя (GH)	21,11±8,25	21,92±8,55	24,23±9,76
Життєздатність (VT)	26,56±13,35	32,31±13,01	25,77±12,89
Соціальне функціонування (SF)	22,5±14,5	26,92±15,18	24,04±17,28
Рольове емоційне функціонування (RE)	13,04±22,74	24,61±24,1	16,92±21,54
Психічне здоров'я (MH)	25,24±15,81	34,46±12,17	27,08±16,75
Фізичний компонент здоров'я (PH)	37,61±5,68	32,82±4,37*	33,95±7,04*
Психологічний компонент здоров'я (MH)	23,67±6,96	30,13±6,27	26,42±8,61

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,05$; 3. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,01$.

Також істотний вплив на якість життя здійснює тривалість захворювання. Так, із збільшенням тривалості Лайм-бореліозу достовірно знижується якість життя, особливо це стосується фізичного, рольового фізичного та рольового емоційного функціонування, меншою мірою – оцінки болю, загального благополуччя, життєвої активності та соціального функціонування. Всі ці показники достовірно знижуються із збільшенням тривалості захворювання, що вірогідно обумовлено зростанням тяжкості існуючих уражень при збільшенні його тривалості. Звертає увагу, що із збільшенням тривалості Лайм-бореліозу відбувається також достовірне зниження інтегрального показника психічного здоров'я (табл. 5.9)

Таблиця 5.9

**Порівняння показників якості життя (за опитувальник SF-36) пацієнтів із
Лайм-бореліозом у залежності від тривалості захворювання**

Показники якості життя	Тривалість Лайм-бореліозу		
	До 1 року (n=15)	1-4 роки (n=38)	5 і більше років (n=16)
	M±σ	M±σ	M±σ
Фізичні функції (PF)	68,33±15,31	46,71±23,05**	37,5±21,29**
Рольове фізичне функціонування (RP)	61,67±31,15	48,68±27,23*	37,5±27,39*
Оцінка болю (BP)	54,267±12,91	46,4±13,36*	41,25±12,81**
Загальне благополуччя (GH)	26,33±8,34	21,58±7,63	19,06±7,58*
Життєздатність (VT)	42,33±8,84	28,68±15,01**	30,0±10,49**
Соціальне функціонування (SF)	28,33±11,05	23,68±16,13	24,22±14,05
Рольове емоційне функціонування (RE)	52,45±18,32	19,3±26,43**	14,58±24,25**
Психічне здоров'я (MH)	33,87±6,91	24,21±14,67*	33,25±14,88
Фізичний компонент здоров'я (PH)	43,07±6,35	39,01±5,82*	34,33±5,09**
Психологічний компонент здоров'я (MH)	29,98±2,96	23,93±7,18**	24,5±6,52*

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з тривалістю захворювання до 1 року p<0,05; 3. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з тривалістю захворювання до 1 року p<0,01.

Достатньо сильна кореляція встановлена у інтегральних показників фізичного та психічного здоров'я з когнітивними розладами ($R = -0,426$, $p < 0,001$ та $R = -0,502$, $p < 0,001$ відповідно).

Для деталізації впливу когнітивних порушень на якість життя та її компоненти ми провели порівняння двох підгруп пацієнтів із Лайм-бореліозом, котрі були виділені по принципу наявності та відсутності когнітивного зниження. Як було показано в попередньому розділі, згідно з результатами проведеного нами нейропсихологічного тестування когнітивні розлади мали 45 (65,2%) із 69 обстежених пацієнтів із Лайм-бореліозом. У підгрупі цих пацієнтів середні оцінки за MMSE та МОСА були достовірно нижчими, ніж у пацієнтів без когнітивних порушень – $25,62 \pm 2,28$ проти $29,29 \pm 0,46$ балів за MMSE ($p < 0,001$) та $23,24 \pm 1,94$ проти $27,25 \pm 1,11$ балів за МОСА ($p < 0,001$). Порівняння показників якості життя в залежності від когнітивного статусу аналізованих пацієнтів продемонструвало достовірне зниження у пацієнтів із когнітивними розладами як показників психологічного компоненту здоров'я на 34,8% ($p < 0,001$), зокрема, життєвої активності на 38,1% ($p < 0,001$), соціального функціонування на 27,4% ($p = 0,024$), рольового емоційного функціонування в 2,5 рази ($p < 0,001$), психологічного компоненту на 27,1% ($p = 0,008$), так і компонентів фізичного здоров'я на 23,6% ($p = 0,002$), а саме: фізичного на 41,8% ($p < 0,001$) та на 35,3% рольового фізичного функціонування ($p = 0,002$).

Таблиця 5.10

Порівняння показників якості життя (за опитувальник SF-36) пацієнтів із Лайм-бореліозом у залежності від когнітивного статусу

Показники якості життя	Когнітивний статус		Значення t_{st}
	Є розлади (n=45)	Немає розладів (n=24)	
	M \pm σ	M \pm σ	
1	2	3	4
Фізичні функції (PF)	$39,44 \pm 22,39^{**}$	$67,71 \pm 11,61$	-5,770

1	2	3	4
Рольове фізичне функціонування (RP)	41,11±26,2**	63,54±28,53	-3,284
Оцінка болю (BP)	45,09±14,12	50,33±12,39	-1,531
Загальне благополуччя (GH)	21,44±8,77	23,13±6,56	-0,823
Життєздатність (VT)	26,33±12,85**	42,5±8,85	-5,497
Соціальне функціонування (SF)	21,94±15,11*	30,21±12,18	-2,307
Рольове емоційне функціонування (RE)	10,07±19,62**	54,17±16,49	-9,375
Психічне здоров'я (MH)	25,16±15,76**	34,5±7,06	-2,753
Фізичний компонент здоров'я (PH)	37,08±6,08**	42,05±5,84	-3,271
Психологічний компонент здоров'я (MH)	23,54±6,98**	30,81±2,42	-4,930

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,05$; 3. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою підгрупою $p < 0,01$.

Згідно з наведеними у таблиці 5.10 результатами, можна зробити наступний висновок – когнітивні розлади істотно знижують якість пацієнтів із Лайм-бореліозом. При чому вони є предикторами погіршення як фізичного, так і психологічного стану здоров'я.

З емоційних порушень ми досліджували рівень депресії та тривоги. В попередніх розділах наведені дані, що згідно тестування за HADS серед пацієнтів із Лайм-бореліозом 20 (29%) зі 69 пацієнтів не мали депресивних порушень (середня оцінка за підшкалою депресії HADS 5,55±1,61), 30 (43,5%) мали субклінічні прояви депресивних розладів (середня оцінка за HADS-D 9,1±1,69 бали) та 19 (27,5%) – високий рівень депресії (середня оцінка за HADS-D 13,05±2,12 бали). Що стосується тривоги, то переважна більшість пацієнтів мали виражену тривогу – 39 (56,5%)

(середня оцінка за підшкалою тривоги HADS 5,43±2,1), решта хворих субклінічні прояви тривожності – 16 (23,2%) випадків (середня оцінка за HADS-T 8,81±1,05 бали) або відсутність останніх – 14 (20,3%) випадків (середня оцінка за HADS-T 16,46±2,0 бали).

При проведенні порівняння підгруп, встановлено, що у пацієнтів із клінічно значущою депресією відмічаються більш низькі показники PF – 37,89±20,64% проти 55,5±26,95% за відсутності депресивних розладів (p=0,028) та 52,33±20,92% за наявності субклінічного рівня депресії (p=0,022); BP – 42,0±14,08% проти 51,1±14,06% (p=0,049) та 47,23±12,59% (p=0,182) відповідно; VT – 22,11±14,84% проти 39,75±8,5% (p<0,001) та 33,0±12,77% (p=0,009) відповідно; MH 20,84±17,0% проти 32,8±6,3% (p=0,006) та 30,27±14,28% (p=0,042).

Важливо відмітити, що при вираженій депресії достовірно знижується інтегральний показник психологічний здоров'я – 36,8±5,08% проти 40,35±7,79% у пацієнтів без депресії (p=0,001) та 39,06±6,04% із субклінічною депресією (p=0,049) (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Порівняння показників якості життя (за опитувальник SF-36) пацієнтів із Лайм-бореліозом у залежності від вираженості депресивних розладів

Показники якості життя	HADS-D, бали		
	0-7 (n=20)	8-10 (n=30)	≥11 (n=19)
	M±σ	M±σ	M±σ
1	2	3	4
Фізичні функції (PF)	55,5±26,95	52,33±20,92	37,89±20,64*
Рольове фізичне функціонування (RP)	58,75±27,24	48,33±28,57	39,47±29,24*
Оцінка болю (BP)	51,1±14,06	47,23±12,59	42,0±14,08*
Загальне благополуччя (GH)	22,75±9,93	21,17±7,39	22,63±7,14
Життєздатність (VT)	39,75±8,5	33,0±12,77*	22,11±14,84**
Соціальне функціонування (SF)	28,75±13,51	24,17±13,51	21,71±17,1

1	2	3	4
Рольове емоційне функціонування (RE)	40,0±31,72	25,11±25,77	10,53±19,41**
Психічне здоров'я (MH)	32,8±6,3	30,27±14,28	20,84±17,0**
Фізичний компонент здоров'я (PH)	40,35±7,79	39,06±6,04	36,8±5,08
Психологічний компонент здоров'я (MH)	29,38±4,72	26,28±6,47	22,26±7,34**

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з пацієнтами без депресії $p < 0,05$; 3. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з пацієнтами без депресії $p < 0,01$.

Щодо тривожних розладів встановлено, що при наявності клінічно вираженої тривоги знижуються показники рольового емоційного функціонування – відповідно: 42,31±25,1% проти 60,71±38,87% за відсутності тривоги ($p=0,049$), життєздатності – 29,23±14,98% проти 37,14±9,55% ($p=0,03$) відповідно, соціального функціонування – 21,47±15,16% проти 30,36±11,72% ($p=0,033$) відповідно, рольового емоційного функціонування – 20,17±25,98% проти 40,48±29,75% ($p=0,019$) відповідно (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Порівняння показників якості життя (за опитувальник SF-36) пацієнтів із Лайм-бореліозом у залежності від вираженості тривожних розладів

Показники якості життя	HADS-T, бали		
	0-7 (n=14)	8-10 (n=16)	≥11 (n=39)
	M± σ	M± σ	M± σ
1	2	3	4
Фізичні функції (PF)	53,93±23,22	54,69±24,93	45,38±22,92

1	2	3	4
Рольове фізичне функціонування (RP)	60,71±38,87	54,69±24,53	42,31±25,1*
Оцінка болю (BP)	50,29±15,33	51,06±14,59	44,0±12,28
Загальне благополуччя (GH)	23,93±10,41	21,56±7,9	21,54±7,27
Життєздатність (VT)	37,14±9,55	34,06±13,44	29,23±14,98*
Соціальне функціонування (SF)	30,36±11,72	28,13±14,07	21,47±15,16*
Рольове емоційне функціонування (RE)	40,48±29,75	25,0±28,55	20,17±25,98*
Психічне здоров'я (MH)	31,43±5,4	30,25±14,16	26,56±16,01
Фізичний компонент здоров'я (PH)	40,39±9,11	40,72±5,87	37,46±5,23
Психологічний компонент здоров'я (MH)	29,06±3,25	26,24±6,14	24,93±7,65*

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з пацієнтами без тривоги $p < 0,05$; 3. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з пацієнтами без тривоги $p < 0,01$.

Як видно з таблиці 5.12, чіткого впливу тривоги на інтегральний показник фізичного здоров'я встановлено не було, тоді як інтегральний показник психологічного здоров'я був достовірно нижчим за наявності клінічно вираженої тривоги 24,93±7,65% проти 29,06±3,25% за відсутності тривоги ($p = 0,008$).

Окремо аналізу була піддана вірогідна асоціація фізичного та психологічного здоров'я із наявністю такого симптому, як втома, оскільки наведені вище результати кореляційного аналізу встановили сильний зв'язок між втомою та як фізичним компонентом якості життя ($R = -0,272$, $p = 0,024$), так і з інтегральним показником психологічного здоров'я ($R = -0,433$, $p < 0,001$). Для деталізації впливу цього фактору на якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом ми провели порівняльний аналіз у

підгрупам пацієнтів без або з легкими проявами втоми (n=37) та з проявами втоми помірного або важкого ступеня (n=32).

Нами були виявлені статистично значущі відмінності між аналізованими підгрупами майже за всіма субшкалами опитувальника SF-36, а саме: PF (38,59±21,75% у пацієнтів із проявами втоми помірного або важкого ступеня проти 58,51±21,21% у осіб без або з легкими проявами втоми, $p<0,001$), RP (38,28±23,75% проти 58,11±30,08%, $p=0,004$), (24,38±14,96% проти 38,51±8,81%, $p<0,001$), SF (19,53±15,21% проти 29,39±12,57%, $p=0,004$), RE (11,46±20,05% проти 37,48±28,65%, $p<0,001$), MH (23,63±15,85% проти 32,54±10,92%, $p=0,008$ відповідно) (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Порівняння показників якості життя (за опитувальник SF-36) пацієнтів із Лайм-бореліозом у залежності від наявності та вираженості проявів втоми

Показники якості життя	Ступені тяжкості втоми за FSS		Значення t_{st}
	<4,1 балів (n=37)	≥4,1 балів (n=32)	
	M ± σ	M ± σ	
1	2	3	4
Фізичні функції (PF)	58,51±21,21	38,59±21,75**	3,845
Рольове фізичне функціонування (RP)	58,11±30,08	38,28±23,75**	3,005
Оцінка болю (BP)	47,78±14,5	45,91±12,83	0,565
Загальне благополуччя (GH)	21,76±9,15	22,34±6,72	-0,306
Життєздатність (VT)	38,51±8,81	24,38±14,96**	4,86
Соціальне функціонування (SF)	29,39±12,57	19,53±15,21**	2,948
Рольове емоційне функціонування (RE)	37,48±28,65	11,46±20,05**	4,304
Психічне здоров'я (MH)	32,54±10,92	23,63±15,85**	2,75

1	2	3	4
Фізичний компонент здоров'я (PH)	40,42±7,12	36,94±4,98*	2,316
Психологічний компонент здоров'я (MH)	28,77±4,81	22,95±7,38**	3,935

Примітки: 1. У таблиці наведено середні арифметичні значення досліджуваних показників (M) і стандартні квадратичні відхилення (σ); 2. * – рівень значущості відмінностей показників порівняно з пацієнтами іншої підгрупи $p < 0,05$; 3. ** – рівень значущості відмінностей показників порівняно з пацієнтами іншої підгрупи $p < 0,01$.

Згідно з даними таблиці 5.13, наявність втоми помірного або важкого ступеня достовірно знижує як інтегральні показники фізичного й психологічний здоров'я (36,94±4,98% та 22,95±7,38% проти 40,42±7,12% та 28,77±4,81% в підгрупі без або з легкими проявами втоми; $p = 0,024$ та $p < 0,001$ відповідно), так і більшість складових якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом.

Резюме

Як показало дослідження, Лайм-бореліоз має суттєвий вплив на якість життя пацієнтів. У них порівняно зі здоровими особами, за даними опитувальника SF-36, встановлено істотне, зниження оцінок за всіма показниками фізичного здоров'я, а також порушення соціального та рольового емоційне функціонування.

Отримані нами результати свідчать про те, що погіршення показників якості життя у обстежених пацієнтів із Лайм-бореліозом суттєво залежить від клінічних характеристик захворювання. Так, за даними кореляційного аналізу, встановлено, що на фізичний компонент якості життя (PH) в найбільшій мірі впливають втома, наявність Лайм-артриту, ураження декількох органів, вік, тривалість захворювання, меншою мірою – когнітивні розлади та депресія. Тоді як зменшення психологічного компоненту здоров'я (MH) асоціюється з наявністю нейробореліозу, когнітивних порушень, депресії, тривоги, втоми та пізньою стадією захворювання.

Крім цього, нами зроблений висновок щодо того, що у жінок більшою мірою, ніж у чоловіків страждають фізичний стан здоров'я та соціальні функції. За відсутності достовірних відмінностей у частоті когнітивних та емоційних розладів між пацієнтами жіночої та чоловічої статі відмічається їх нерівноцінний вплив як на показники фізичного, так і психологічного здоров'я – у жінок ці розлади чинять більш несприятливий вплив. Наявність нейробореліозу, втоми, а також пізня стадія захворювання для жінок виявилася більш значущим фактором, адже на відміну від чоловіків виявлено їх негативний вплив на життєву активність, рольове фізичне та емоційне функціонування.

Результати, викладені в розділі, були представлені в таких публікаціях:

1. Малиш ТЮ, Тріщинська МА. Вплив втоми на когнітивний статус та якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом. Клін. та профілакт. медицина. 2023;(2):61-7.
2. Malysh TYu, Trishchynska MA. (2023). Impact of clinical characteristics of Lyme borreliosis on patients' life quality. Wiadomości Lekarskie. 2023;76(9):1943-8..

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лайм-бореліоз за рівнем захворюваності, поширеності та важкістю клінічного перебігу є однією з найбільш актуальних проблем сучасної інфекційної патології як в Україні, так і в багатьох країн Європи. Це захворювання характеризується широким поліморфізмом клінічних проявів, серед яких різноманітні ураження центральної та периферичної нервової системи (прогресуючий енцефаломієліт, енцефалопатія, множинні мононейропатії, поліневропатія) [178,179,186]. Не зважаючи на зростаючу кількість високотехнологічних біохімічних, нейровізуалізаційних та морфологічних досліджень, залишаються невідомими основні закономірності перебігу Лайм-бореліозу, як і частота, клінічні особливості та ступінь вираженості когнітивних та психоемоційних порушень. Тому важлива роль у розкритті існуючих проблем продовжує надаватись клінічним та епідеміологічним дослідженням, спроможним з'ясувати дані питання.

Зазначена проблема є дуже складною через свою комплексність і багатогранність. Не дивлячись на наявність літературних даних щодо клінічних та нейровізуалізаційних проявів Лайм-бореліозу, досі не отримано чітких результатів стосовно значення когнітивних та психоемоційних порушень в структурі клінічних проявів захворювання, їх взаємозв'язків із іншими характеристиками хвороби. З клінічної точки зору, ситуацію ускладнює той факт, що пізнавальна функція та емоційні розлади як правило не оцінюються під час рутинного обстеження, в зв'язку з чим часто не діагностуються. Також не можна не зазначити, що когнітивні та психоемоційні розлади вважаються значущими предикторами негативної динаміки якості життя, а отже потребують прискіпливої уваги клініцистів та проведення відповідної корекції, як важливої складової покращення якості життя цих хворих.

Визначення частоти, структури та прогностично значущих факторів розвитку когнітивних порушень у хворих із Лайм-бореліозом, їх взаємозв'язок із клінічними характеристиками захворювання, психоемоційними порушеннями та якістю життя стало обґрунтуванням проведеного нами дослідження.

Основою для аналізу слугувала когорта пацієнтів із верифікованим Лайм-бореліозом, безвідбіркова (за виключенням хворих із ранньою стадією захворювання), в яку увійшли 69 (47 жінки, 22 чоловіків) пацієнтів віком від 23 до 77 років (у середньому ($M \pm \sigma$) – $(49,9 \pm 16,26)$ років). Усі ці пацієнти спостерігалися та лікувалися на базі Центру інфекційних уражень нервової системи Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л. В. Громашевського Національної Академії медичних наук України» та Комунального некомерційного підприємства Київської обласної Ради «Київська обласна клінічна лікарня» протягом 2014-2022 рр. Тривалість захворювання становила від 1,5 місяця до 20 років (в середньому – $3,06 \pm 3,95$ роки; медіана – 2,0 роки, міжквартильний інтервал – 1,0-3,75 років). Аналіз співвідношення чоловіків до жінок в нашій когорті склало 1 : 2,1, що кореспондується з висновками, зробленими при спостереженнях у інших когортах хворих [79].

Для лабораторної верифікації діагнозу Лайм-бореліозу проводили двоетапне серологічне дослідження, яке включало визначення титрів імуноглобулінів (Ig) класу M та G методом імуноферментного аналізу (ІФА, ELISA/IFIT) та визначення IgM та IgG до специфічних антигенів борелій за допомогою реакції імуного блотингу. Окрім визначення антитіл класів IgM та IgG до борелій, також проведено дослідження ліквору на специфічні антитіла до борелій.

Для вирішення завдань дисертаційного роботи, а саме реалізації дослідження за методом «випадок – контроль» для кожного хворого з Лайм-бореліозом нами були підібрані 69 «парних» контролів, співставних за статтю, віком, місцем проживання і т.п. Використовували результати анкетування здорових осіб, студентів, співробітників клініки.

Всім пацієнтам із Лайм-бореліозом проводилася специфічна антибіотикотерапія згідно з рекомендаціями сучасних клінічних настанов [189].

Усі пацієнти пройшли ідентичне обстеження, котре включало оцінку загальносоматичного стану пацієнтів, аналіз анамнестичних даних, результатів лабораторного дослідження, МРТ головного та спинного мозку, анкетування для визначення наявності та оцінки ступеня виразності когнітивних розладів, тривожно-депресивних порушень, втоми, а також оцінку якості життя. Для оцінки наявності та

ступеня тяжкості когнітивних порушень використовували шкалу MMSE та MoCA, психоемоційних розладів – HADS, наявності та вираженості втоми – шкалу FSS, якості життя – опитувальник SF-36.

Первинним результатом дослідження була наявність, ступінь вираженості когнітивних та психоемоційних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом, а також їх зв'язок із клінічними характеристиками захворювання. В якості вторинних результатів оцінювалася якість життя пацієнтів цієї категорії та вивчення предикторів її негативної динаміки.

Аналіз анамнестичних даних показав, що причину захворювання та перші прояви кліщового бореліозу, мають діагностичну цінність у 79,7% пацієнтів. Так, із 69 хворих 55 (79,7%) із хронічним Лайм бореліозом повідомили про присмокування кліща, решта 14 (20,3%) не могли вказати причину захворювання. Найбільш часто укуси кліщів зафіксовані в ділянці грудей (34,8%), живота (14,5%), шиї (11,6%) та попереку (5,8%), рідше – в ділянку голови (4,3%), підпахвові ділянки, ліктьових і колінних суглобів по 2,9%. Час присмокування кліща варіював від 2 годин до 4 діб, у середньому – $1,63 \pm 1,32$ доби. В цілому це співвідноситься з висновками, зробленими при спостереженнях у інших когортах хворих [4,7, 145,148,149]. Нами також підтверджено, що Лайм-бореліоз часто перебігає з синтропічним залученням у патологічний процес різних органів і систем організму хворого, тобто в процес можуть бути залучені шкіра, опорно-руховий апарат, нервова система, серце, печінка, очі [7]. Так, за нашими даними, в структурі симптомів, з яким починалася хронізація захворювання, переважали ураження нервової системи (у 43,4% пацієнтів), рідше – очей і шкіри (28,3%), суглобів і м'язів (15,1%) та серця (13,2%). При полісимптомному дебюті частіше зустрічалося поєднання нейробореліозу з ураженням опорно-рухової системи у 9 пацієнтів, рідше – ураження нервової системи із залученням шкіри, очей або серця у решти 7 пацієнтів.

В аналізованій когорті хворих із Лайм-бореліозом ураження нервової системи діагностовано у 65,2% пацієнтів, у 66,7% із цих хворих нейробореліоз був ізольованим, у 33,3% поєднувався, зокрема, з Лайм артритом у 7 випадках, Лайм-кардитом – в 2 випадках та ураженням інших органів – у решти 6 випадків. Отримані

нами дані співпадають із результатами інших досліджень, згідно з яким нейробореліоз спостерігається у 15-64 % хворих із Лайм-бореліозом [20, 22, 23, 146]. Такі істотні коливання в частоті розвитку та клінічних проявах вірогідно пов'язані з генотиповими і антигенними відмінностями збудників [29]. Ряд авторів дійшли висновку, що різні генотипи *Borrelia* демонструють різні особливості тканинного тропізму. Так, із нейробореліозом найчастіше асоціюється *B. burgdorferi sensu stricto* і *B. garinii*. При цьому, *B. garinii* виявляють у 23,8%; а *B. burgdorferi sensu stricto* – у 10,2 % заражених кліщів [5,6].

Дані неврологічного стану є важливими характеристиками хворих на пізніх стадіях Лайм-бореліозу. Їх інтерпретація нерідко слугує підґрунтям для не завжди мотивованих етіологічних висновків, зокрема – для діагностики остеохондрозу, енцефалопатії змішанного генезу і т.п.

Згідно з отриманими нами даними, нейробореліоз у досліджуваних хворих був найчастіше представлений клінічними ознаками ураження периферичної нервової системи – радикулопатією та/або полінейропатією, тоді як ураження центральної нервової системи – двома основними синдромами: енцефалопатією та енцефаломієлітом. У поодиноких випадках спостерігалися ізольовані нейропатії черепних нервів і церебральний васкуліт.

Найчастіше виявлялися симптоми та ознаки хронічної радикулопатії, із багаторівневим ураженням та множинним залученням корінців та нервів у 42% пацієнтів, в 13% випадках радикулопатія поєднувалася з явищами енцефалопатії у вигляді легкого вестибулярного синдрому та пірамідної недостатності. Ізольовані хронічні моно- або полінейропатії кінцівок були виявлені у 2,9% та 10,1% хворих відповідно, ще у 2,9% осіб мало місце поєднання полінейропатії з енцефалопатією.

Ураження центральної нервової системи мали 30,0% пацієнтів, із них енцефалопатію мали 17 (24,6%) хворих, енцефаломієліт – 3. Ізольована енцефалопатія була діагностована у 8,7% осіб, а сполучена з хронічною радикулопатією або полінейропатією – у 15,9%. Як показали результати нашого дослідження, енцефалопатія у досліджуваних пацієнтів була ідентична енцефалопатії, що спостерігається при багатьох системних запальних захворюваннях,

не є характерною для Лайм бореліозу, і лише в деяких випадках є свідченнями інфікування нервової системи. Така думка співпадає з сучасними даними інших дослідників [41].

Ураження черепних нервів діагностовано у 1 пацієнта із енцефалопатією, який мав псевдобульбарний синдром у вигляді легкої дизартрії, дисфагії, аксіальних рефлексів з обох сторін.

Отримані нами дані, як і у дослідженні В. Ю. Ключ та співавт. (2017) [146], свідчать, що у 18,8% пацієнтів із Лайм-бореліозом виявляються ураження опорно-рухового апарату, у 14,5% – патологія серцево-судинної системи, у 21,7% шкірні ураження у вигляді вузлуватої еритеми, папульозних висипів, склеродермоподібних вогнищ, васкуліту, неспецифічних шкірних висипань, хронічної еритеми.

За даними нейровізуалізації із 69 пацієнтів із Лайм-бореліозом зміни на МРТ виявлені у 20 осіб, що становило 29%. У 10,1% пацієнтів спостерігалися вогнищеві зміни в черепних нервах, у 21,7% – виявлені вогнищеві зміни в білій речовині головного мозку, 29 % хворих мали атрофічні зміни.

Отже, як і в інших дослідженнях, значна кількість МРТ не виявляє жодних змін, навіть за наявності у хворих неврологічних симптомів [159], тоді як виявлені змін є неспецифічними [159,191,202]. Отримані нами дані, як і дані інших досліджень, дозволяють позиціонувати МРТ при Лайм-бореліозі як метод виключення інших причин, які можуть пояснити наявні неврологічні симптоми, або як метод подальшої оцінки перебігу захворювання [191].

Наведена у розділі 3 характеристика матеріалу дає підстави вважати, що Лайм-бореліоз асоціюється із розвитком когнітивних розладів згідно з оцінкою за MMSE у 65,2%, за MoCA – у 56,5% пацієнтів. Аналітичне дослідження методом «випадок-контроль» показало, що згідно з оцінкою за MMSE Лайм-бореліоз асоціюється з дворазовим підвищенням ризику розвитку когнітивних порушень (СШ 2,3; 95% ДІ [1,16-4,56]) у порівнянні з здоровими респондентами, не зважаючи на загальну тенденцію погіршення когнітивних показників із віком як серед хворих, так і в когорті здорових осіб. Ці дані збігаються з результатами досліджень інших авторів [169,170,197,200]. Водночас, проведений нами аналіз літератури показав, що

механізми виникнення нейропсихологічних змін, асоційованих із Лайм-бореліозом, ще не повністю зрозумілі. Вони можуть бути спричинені як імунологічними, так і токсичними та метаболічними процесами [181,182].

Вперше було з'ясовано, що пацієнти з Лайм бореліозом, порівняно зі здоровими респондентами, демонструють порушення концентрації уваги, короткострокової пам'яті, виконавчих навичок та абстрактного мислення.

Також, ґрунтуючись на результатах дослідження, нами встановлено, що хворі на Лайм-бореліоз достовірно частіше мали тривожні порушення (СШ 7,86; 95% ДІ [3,63-16,99]), в тому числі більшу частоту клінічно значущої (HADS-T \geq 11 балів) тривоги ($p < 0,001$), а також більшу частоту депресивних розладів (СШ 6,0; 95% ДІ [2,88-12,52]), у тому числі клінічно значущих (HADS-D \geq 11 балів), $p < 0,001$.

Аналіз результатів тестування пацієнтів з Лайм бореліозом за шкалою FSS встановив наявність у 32 (46,4%) осіб втоми різного ступеня важкості. Це співвідноситься з даними інших дослідників, згідно яких від 10 до 50% пацієнтів із Лайм-бореліозом повідомляють про тривалу наявність втоми [173, 204, 206]. Кілька досліджень показали наявність постійних скарг та симптомів у таких пацієнтів, особливо за наявності нейробореліозу, навіть через роки після завершення лікування, при цьому пацієнти також демонструють наявність когнітивних розладів [173].

Отримані дані вважаємо дуже важливими, адже пацієнти з когнітивними та тривожно-депресивними розладами потребують більш ретельного динамічного контролю з метою своєчасної когнітивної реабілітації та корекції порушень емоційної сфери.

Ґрунтуючись на результатах дослідження, нами встановлено, що когнітивні порушення згідно з оцінкою за MMSE < 28 балів та за MoCA < 26 балів достовірно частіше спостерігалися у пацієнтів із пізньою стадією Лайм-бореліозу, ніж хворих на ранній стадії захворювання (СШ 4,0; 95% ДІ [1,38-11,62] та СШ 3,57; 95% ДІ [1,31-9,73] відповідно).

При цьому когнітивна дисфункція наростає із збільшенням стадії захворювання, зокрема, за рахунок погіршення концентрації уваги, пам'яті, найменування та повторення речення, копіювання малюнка. Порівняння середніх

значень показників субтестів шкали МоСА між підгрупами з ранньою та пізньою стадіями Лайм-бореліозу з'ясувало, що збільшення когнітивного дефіциту на пізніх стадіях хвороби відбувалося за рахунок погіршення за субтестами «Зорово-конструктивні / виконавчі навички», «Абстрактне мислення» та «Відкладене повторення». Водночас значущих відмінностей щодо частоти тривоги, депресії та втоми, в тому числі клінічно виражених, між підгрупами ранньої та пізньої стадії Лайм бореліозу встановлено не було.

Встановлено, що пацієнти з нейробореліозом та Лайм-кардитом у порівнянні із здоровими респондентами достовірно частіше мали когнітивні порушення згідно з оцінкою за MMSE <28 балів (СШ 6,65; 95% ДІ [2,61-16-96] та СШ 11,0; 95% ДІ [1,33-91,88] відповідно) та за МоСА <26 балів (СШ 10,24; 95% ДІ [4,25-24,69] та СШ 7,73; 95% ДІ [1,79-33,4] відповідно) без значущих відмінностей щодо розподілу за ступенем когнітивних порушень між підгрупами пацієнтів із різними клінічними формами Лайм-бореліозу. Встановлена нами асоціація розвитку когнітивних розладів із нейробореліозом відповідає даним, знайденим у літературі [197], які доводять, що когнітивні розлади статистично достовірно частіше виникали у хворих на нейробореліоз (14,7%), ніж у хворих на Лайм-артрит (4,3%), особливо у жінок [197].

У порівнянні зі здоровими респондентами пацієнти з нейробореліозом мали достовірно нижчі середні оцінки за такими субтестами MMSE, як «Концентрація уваги», «Пам'ять», «Найменування та повторення речення» «Копіювання малюнка», а також за низкою субтестів шкали МоСА: «Увага», «Абстрактне мислення» та «Відкладене повторення».

З'ясовано, що пацієнти з нейробореліозом та Лайм-артритом достовірно частіше мали клінічно виражені депресивні розлади (СШ 18,5; 95% ДІ [3,99-85,62], $p<0,001$) та (СШ 20,9; 95% ДІ [23,47-126,2], $p<0,001$). У пацієнтів із Лайм-кардитом клінічно вираженої депресії виявлено не було.

Тестування пацієнтів із різними клінічними формами Лайм бореліозу за шкалою FSS встановило наявність втоми у 20 (44,4%) хворих із нейробореліозом, у 4 (40%) із Лайм-кардитом та у 8 (61,5%) із Лайм-артритом. В порівнянні зі здоровими респондентами достовірно більшість пацієнтів із Лайм-артритом мали втому різного

ступеня тяжкості – 44,4% та 61,5% проти 26,1% у здорових осіб (СШ 2,27; 95% ДІ [1,02-5,03], $p=0,042$ та СШ 3,97; 95% ДІ [1,12-14,08], $p=0,025$).

Відмічено, що хворі на Лайм-бореліоз із когнітивними розладами мали достовірно більший вік, в якому відбулася верифікація захворювання, – $49,1 \pm 15,13$ проти $47,88 \pm 18,3$ років у пацієнтів без когнітивних порушень ($p=0,044$), а також тенденцію до більшої тривалості захворювання – $4,0 \pm 3,95$ проти $1,16 \pm 1,35$ років відповідно ($p=0,001$). Аналіз взаємозв'язків між зазначеними показниками виявив зворотній кореляційний зв'язок між балом за шкалою MMSE та віком, в якому відбулася верифікація захворювання ($R = -0,836$, $p < 0,001$), а також тривалістю захворювання ($R = -0,940$, $p < 0,001$), так само як і оцінка за MoCA – з віком верифікації захворювання ($R = -0,839$, $p < 0,001$) та тривалістю захворювання ($R = -0,941$, $p < 0,001$). Отже, в цілому на когнітивний статус вірогідно впливають як вік початку захворювання, так і його тривалість.

При аналізі впливу аналізованих часових показників захворювання на прояви психоемоційних порушень встановлено більшу вираженість тривожних розладів у випадках молодого віку пацієнтів, в якому відбулася верифікація Лайм-бореліозу. Про це свідчить зворотній кореляційний зв'язок між балом за підшкалою тривоги HADS-T та віком верифікації захворювання ($R = -0,607$, $p < 0,001$). Водночас депресивні розлади нарастають із збільшенням тривалості кліщового бореліозу ($R = 0,497$, $p < 0,001$). Звертає увагу відсутність впливу аналізованих часових показників захворювання на оцінку вираженості втоми.

За даними ROC-аналізу з'ясовано, що вік пацієнтів, в якому відбулася верифікація захворювання, 45,5 і більше років має чутливість та специфічність стосовно когнітивних порушень згідно шкали MMSE 74,1% та 47,6% відповідно ($p=0,001$) та згідно з шкалою MoCA 74,1% та 66,7% відповідно ($p < 0,001$), а також тривалість Лайм-бореліозу 2 і більше років має чутливість та специфічність стосовно когнітивних порушень згідно шкали MMSE 78,3% та 48% відповідно ($p=0,022$) та згідно з шкалою MoCA 69,6% та 56% відповідно ($p=0,039$).

Таким чином, за результатами проведеного дослідження когнітивних і психоемоційних розладів у хворих із Лайм-бореліозом в залежності від клінічних

особливостей захворювання встановлено, що пізня стадія Лайм-бореліозу, нейробореліоз та Лайм-кардит достовірно асоційовані з когнітивною дисфункцією, оціненою за різними шкалами. Також ми отримали дані, що вказують на зв'язок між наявністю клінічно виражених психоемоційних розладів з нейробореліозом та Лайм-артритом, а також втоми різного ступеня тяжкості з Лайм артритом. Отримані нами результати ROC-аналізу свідчать, що вік встановлення діагнозу Лайм-бореліозу $\geq 45,5$ років та тривалість захворювання ≥ 2 років негативним чином позначається на когнітивному статусі пацієнтів.

Побудова логістичної моделі дала змогу виявити значення віку на момент встановлення діагнозу Лайм-бореліозу, нейробореліозу, Лайм-кардиту, артеріальної гіпертензії та тривожних розладів у прогнозуванні когнітивних порушень у пацієнтів із Лайм-бореліозом. Цінність моделі полягає не стільки в її прогностичних властивостях, скільки у формуванні клінічної настороженості щодо формування когнітивного дефіциту при спостереженні поєднання факторів, котрі ввійшли до моделі.

Останнім етапом нашого дослідження було вивчення якості життя хворих на Лайм-бореліоз, метою якого було з'ясування популяційних тенденцій щодо впливу клінічних та психосоціальних факторів, інших характеристик пацієнтів на їх якість життя.

У літературі можна знайти підтвердження того, незважаючи на те, що хворі на Лайм-бореліоз отримували стандартні курси антибіотикотерапії, у них тривало зберігаються скарги на хронічний біль, втому та когнітивні розлади [175,203]. Безумовно, зазначені клінічні ознаки та симптоми не можуть не впливати на якість життя пацієнтів.

Отримані нами результати, як і дані інших авторів, показують, що Лайм-бореліоз має суттєвий вплив на якість життя пацієнтів [184,193]. Нами встановлено, що порівняно зі здоровими особами хворі на кліщовий бореліоз мають істотне зниження показників фізичного здоров'я, а також порушення соціального та рольового емоційного функціонування за даними опитувальника SF-36. Останнє вказує на негативний вплив захворювання не тільки на фізичне, але й психічне

здоров'я цих пацієнтів. Для того, щоб визначити предиктори низької якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом ми розділили цих пацієнтів на дві підгрупи. Підгрупу I склали 35 хворих із помірним зниженням якості життя, у яких показники РН і МН були максимально наближені до аналогічних показників здорових респондентів (зниження не більше 25% від показника групи порівняння). Решта 34 пацієнта увійшли в підгрупу II через виражене зниження якості життя (зниження РН і МН на 25% і більше від показника здорових респондентів). Під час порівняння аналізованих показників з'ясовано, що підгрупа пацієнтів із більш вираженим зниженням якості життя мала більшу тривалість захворювання ($4,32 \pm 4,44$ проти $1,66 \pm 1,42$ років у підгрупі з помірним зниженням якості життя; $p=0,001$), що ймовірно пов'язано як із хронізацією процесу, частковою або повною інвалідизацією, так і накопиченням із віком в популяції хворих коморбідних станів і патологій. Зокрема, за даними Hill та Frost (2022), про інвалідизацію через Лайм бореліоз та потребу в спеціальному медичному обладнанні (тростина, милиці, інвалідний візок) повідомляли близько 22,8% респондентів [184]. Klempner та співавт. (2001) встановили, що пацієнти із Лайм-бореліозом можуть мати ступінь інвалідності, еквівалентний ступеню інвалідності пацієнтів із застійною серцевою недостатністю [187].

Отримано дані про те, що частоти нейробореліозу та Лайм-артриту були значуще більшими у пацієнтів з істотним зниженням якості життя, відповідно: СШ 2,73; 95% ДІ: [1,05-7,7], $p=0,046$ та СШ 18,6; 95% ДІ: [2,25-152,8], $p<0,001$. Хронічний біль і втрата фізичної функції є найсерйознішими наслідками запального процесу в суглобах і мають великий вплив на різні сфери життєдіяльності людини [194,211]. Це пояснює отримані нами кореляційні зв'язки між наявністю Лайм-артриту та зниженням оцінок компонентів фізичного здоров'я пацієнтів – PF, RP і VP та психічного здоров'я – SF. Оскільки прогресування хвороби є непередбачуваним, пацієнти починають турбуватися про майбутнє, вони занепокоєні зростанням обмеження рухливості, ймовірністю втрати можливості для самообслуговування, що негативно позначається на всіх сферах життя таких пацієнтів [163].

Встановлено, що пацієнти з більш вираженим зниженням якості життя частіше мали коморбідну соматичну патологію (СШ 2,75; 95% ДІ: [1,03-7,3],

$p=0,04$) та пізню стадію Лайм-бореліозу СШ 3,1; 95% ДІ: [1,16-8,29], $p=0,022$), а також мають більш виражені когнітивні розлади: більш низький бал за MMSE ($p=0,011$) та за шкалою МОСА ($p=0,044$), достовірно більш високий рівень тривоги за HADS ($p=0,017$) депресії ($p=0,002$), втоми ($p=0,039$).

При проведенні кореляційного аналізу нами встановлено, що на фізичний компонент якості життя в найбільшій мірі впливають втома, наявність Лайм-артриту, ураження декількох органів, вік, тривалість захворювання, меншою мірою – когнітивні розлади та депресія. Тоді як зменшення психологічного компоненту здоров'я асоціюється з наявністю нейробореліозу, когнітивних порушень, депресії, тривоги, втоми та пізньою стадією захворювання.

Таким чином, наше дослідження акцентує увагу на те, що нейробореліоз, когнітивні розлади, ураження декількох органів та пізня стадія захворювання роблять величезний внесок у порушення якості життя, як у фізичній, так і в психічній сфері пацієнтів із Лайм-бореліозом, і що когнітивні порушення відіграють значну роль у зниженні психічного функціонування.

Наскільки нам відомо, в літературі немає даних щодо впливу демографічних показників на якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом. Отримані нами дані дозволяють стверджувати, що у жінок більшою мірою, ніж у чоловіків страждають фізичний стан здоров'я та соціальні функції. За відсутності достовірних відмінностей у частоті когнітивних та емоційних розладів між пацієнтами жіночої та чоловічої статі відмічається їх нерівноцінний вплив як на показники фізичного, так і психологічного здоров'я – у жінок ці розлади чинять більш несприятливий вплив. Наявність нейробореліозу, втоми, а також пізня стадія захворювання для жінок виявилася більш значущим фактором, адже на відміну від чоловіків виявлено їх негативний вплив на життєву активність, рольове фізичне та емоційне функціонування.

Отримані в результаті проведеного дослідження дані є важливими та клінічно значущими. Вони свідчать про необхідність виявлення когнітивних та психоемоційних порушень, як значущих предикторів негативної динаміки якості життя пацієнтів із Лайм-бореліозом. Особливої уваги потребують пацієнти з встановленим діагнозом Лайм-бореліозу у віці 45,5 років і більше, тривалістю

захворювання ≥ 2 роки, нейробореліозом, пізньою стадією хвороби, артеріальною гіпертензією, захворюванням печінки, тривожними розладами та/або втомою, котрі мають більш високий ризик розвитку когнітивного дефіциту, а, отже, потребують більш ретельного динамічного контролю з метою своєчасної корекції терапії та збільшення прихильності до лікування.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів клініко-інструментального дослідження перебігу Лайм-бореліозу, частоти, структури та прогностично значущих факторів розвитку когнітивних та психоемоційних порушень у цих хворих, їх взаємозв'язок із клінічними характеристиками захворювання, психоемоційними порушеннями та якістю життя.

1. Перебіг Лайм-бореліозу характеризується значним поліморфізмом ураження шкіри, опорно-рухової, серцево-судинної та нервової системи. У структурі нейробореліозу переважають синдроми хронічної радикулопатії (29,0%), енцефалопатії (24,6%), моно- та поліневропатії (15,9%), та хронічного бореліозного енцефаломієліту (4,3%). У 15,9% пацієнтів виявлено поєднане ураження центральної та периферичної нервової системи. За даними нейровізуалізації зміни на МРТ виявляються у 28,9% хворих: у 10,1% осіб спостерігалися вогнищеві зміни в черепних нервах, а саме: вогнищеві зміни в n. facialis – 5,8% (n=4), n. trigeminus – 2,9% (n=2) та n. opticus – 1,4% (n=1), поодинокі (n=11) або множинні (n=4) вогнищеві зміни в T2/FLAIR-режимах в підкірковій області обох гемісфер – 21,7% (n=15), атрофічні зміни в мозочку та/або потиличних ділянках мозку, тім'яних та/або скроневих ділянках мозку – 29% (n=20).

2. Лайм-бореліоз асоціюється з дворазовим підвищенням ризику розвитку когнітивних порушень (СШ 2,3; 95% ДІ [1,16-4,56]), та збільшенням ймовірності розвитку клінічно вираженої тривоги (СШ 7,67; 95% ДІ [3,37-17,45]) та депресії (СШ 12,73; 95% ДІ [2,83-57,18]). Частота виникнення когнітивної дисфункції у пацієнтів із Лайм-бореліозом згідно з оцінкою за MMSE склала 65,2%, за MoCA – 56,5%. Встановлено, що у пацієнтів з Лайм бореліозом, порівняно зі здоровими респондентами групи порівняння, відбувається порушення концентрації уваги, короткострокової пам'яті, виконавчих навичок та абстрактного мислення.

3. На пізній стадії Лайм-бореліозу когнітивні порушення згідно з оцінкою за MMSE мали 80% пацієнтів, за MoCA – 71,4%, що було достовірно більше, ніж у пацієнтів із ранньою стадією захворювання (СШ 4,0; 95% ДІ [1,38-11,62], p=0,009 і

СШ 3,57; 95% ДІ [1,31-9,73], $p=0,011$ відповідно). Встановлено, що когнітивна дисфункція наростає із збільшенням стадії захворювання – у пацієнтів із пізньою стадією хвороби в 1,5 рази більшою є частота помірних когнітивних розладів та легкої деменції ($p<0,05$). Збільшення когнітивного дефіциту на пізніх стадіях хвороби відбувалося за рахунок погіршення за такими субтестами MMSE: «Пам'ять», «Найменування та повторення речення» та «Копіювання малюнка». Когнітивні порушення згідно з оцінкою за MMSE діагностовано у 84,4% пацієнтів із нейробореліозом, у 90% з Лайм-кардитом і у 61,5% з Лайм-артритом, за MoCA – у 75,5%, 70% та 38,5% відповідно. Значущих відмінностей щодо розподілу за ступенем когнітивних порушень між підгрупами пацієнтів із різними клінічними формами Лайм-бореліозу не було виявлено.

4. Якість життя хворих (опитувальник SF-36) із Лайм-бореліозом знижена в порівнянні із здоровими респондентами, як за рахунок фізичного компонента здоров'я ($38,81\pm 6,42\%$ проти $49,33\pm 6,08\%$ відповідно; $p<0,001$), так і соціального функціонування й життєвої активності ($26,07\pm 6,75\%$ проти $31,39\pm 6,53\%$; $p<0,001$). Встановлено, що на фізичний компонент якості життя в найбільшій мірі впливають втома, наявність Лайм-артриту, ураження декількох органів, вік, тривалість захворювання, меншою мірою – когнітивні розлади та депресія. Тоді як зменшення психологічного компоненту здоров'я асоціюється з наявністю нейробореліозу, когнітивних порушень, депресії, тривоги, втоми та пізньою стадією захворювання. У жінок більшою мірою, ніж у чоловіків страждають фізичний стан здоров'я та соціальні функції. За відсутності достовірних відмінностей у частоті когнітивних та емоційних розладів між пацієнтами жіночої та чоловічої статі відмічається їх неравноцінний вплив як на показники фізичного, так і психологічного здоров'я – у жінок ці розлади чинять більш несприятливий вплив. Наявність нейробореліозу, втоми, а також пізня стадія захворювання для жінок виявилася більш значущим факторами, адже на відміну від чоловіків виявлено їх негативний вплив на життєву активність, рольове фізичне та емоційне функціонування, фізичний біль.

5. Факторами ризику розвитку когнітивної дисфункції є: встановлення діагнозу Лайм-бореліозу у віці 45,5 років і більше (СШ 4,0; 95% ДІ [1,4-11,44]),

$p=0,008$), тривалість захворювання ≥ 2 роки (СШ 5,44; 95% ДІ [1,8-16,45], $p=0,002$), наявність нейробореліозу (СШ 13,18; 95% ДІ [3,99-43,49]), $p<0,001$), пізньої стадії хвороби (СШ 4,0; 95% ДІ [1,38-11,62], $p=0,009$), артеріальної гіпертензії (СШ 4,14; 95% ДІ [1,42-12,0]), $p=0,007$), захворювання печінки (СШ 3,63; 95% ДІ [1,27-1-,31], $p=0,014$), тривожних розладів (СШ 7,32; 95% ДІ [1,98-27,1], $p=0,001$), втоми (СШ 5,7; 95% ДІ [1,8-18,03], $p=0,002$). Доведено наявність достовірного зв'язка між наявністю клінічно виражених психоемоційних розладів із нейробореліозом та Лайм-артритом, а також втоми різного ступеня тяжкості з Лайм-артритом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Спостереження за динамікою розвитку Лайм-бореліозу доцільно проводити з застосуванням оцінок за шкалами MMSE та/або MoCA, що дозволяє виявити когнітивні порушення на ранніх стадіях та визначати реабілітаційний потенціал для цих хворих.

2. Пацієнтів із встановленим діагнозом Лайм-бореліозу у віці 45,5 років і більше, тривалістю захворювання ≥ 2 роки, нейробореліозом, пізньою стадією хвороби, артеріальною гіпертензією, захворюванням печінки, тривожними розладами та/або втомою доцільно вважати такими, у яких вище ризик розвитку когнітивного дефіциту.

3. Серед пацієнтів із нейробореліозом та Лайм-артритом необхідним є виділення цільових груп із високим рівнем тривоги та депресії з метою своєчасної їх корекції для покращення якості життя.

4. Оцінка втоми повинна бути включена в рутинний огляд пацієнтів із Лайм-бореліозом, зокрема Лайм-артритом, з метою ранньої діагностики та адекватної корекції для покращення якості життя пацієнтів цієї категорії.

5. При веденні хворих із Лайм-бореліозом рекомендується спостереження за динамікою параметрів якості життя, як інформативного показника адаптативних можливостей та ефективності лікування. Пацієнти з Лайм-артритом, втомою, ураженням декількох органів, когнітивними розладами, депресією або іншими предикторами формування негативної динаміки якості життя, потребують більш ретельного динамічного контролю з метою своєчасної корекції терапії та збільшення прихильності до лікування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Bamm VV, Ko JT, Mainprize IL, Sanderson VP, Wills MKB. Lyme disease frontiers: reconciling *Borrelia* biology and clinical conundrums. *Pathogens*. 2019;8(4):299. doi:10.3390/pathogens8040299. **1**
2. Petzke M, Schwartz I. *Borrelia burgdorferi* Pathogenesis and the Immune Response. *Clin Lab Med*. 2015;35(4):745-64. doi:10.1016/j.cll.2015.07.004. **2**
3. Про затвердження Переліку інфекційних захворювань: наказ МОЗ України від 13.04.2016 № 362 [Інтернет]. Київ; 2016 [оновлено 2020 Січ 10; цитовано 2020 Трав 13]. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0714-16#Text>. **3**
4. Зінчук ОМ. Синтропічне ураження серця у хворих на Лайм-бореліоз: (клініко-електрокардіографічні ознаки; опис клінічного випадку). *Львів.й клін. вісн.* 2013;(2):49-51. **4**
5. Stanek G, Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex--clinical significance of genomic species?. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(4):487-93. doi:10.1111/j.1469-0691.2011.03492.x. **5**
6. Strnad M, Hönig V, Růžek D, Grubhoffer L, Rego ROM. Europe-wide meta-analysis of *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalence in questing ixodes ricinus ticks. *Appl Environ Microbiol*. 2017;83(15):e00609-17. doi:10.1128/AEM.00609-17. **6**
7. Hashimoto Y. *Borrelia burgdorferi*. *Nihon Rinsho*. 2010;68 Suppl 6:231-33. **7**
8. Федонюк ЛЯ, Довбуш АВ, Багрій ММ. Клінічно-епідеміологічна характеристика Лайм-бореліозу в Тернопільській області. *Буковин. мед. вісн.* 2013;17(1):194-8.
9. Asbrink E. The man behind the syndrome. Arvid Afzelius. The first to recognize the key symptom in tick-transmitted borreliosis. *Lakartidningen*. 1990;87(23):2046-8. **9**
10. Steere AC, Malawista SE. Cases of Lyme disease in the United States: locations correlated with distribution of *Ixodes dammini*. *Ann Intern Med*. 1979;91(5):730-3. doi:10.7326/0003-4819-91-5-730. **10**

11. Burgdorfer W. Lyme borreliosis: ten years after discovery of the etiologic agent, *Borrelia burgdorferi*. *Infection*. 1991;19(4):257-62. doi:10.1007/BF01644963. **11**
12. Steere AC, Grodzicki RL, Kornblatt AN, Craft JE, Barbour AG, Burgdorfer W, et al. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med*. 1983;308(13):733-40. doi:10.1056/NEJM198303313081301. **12**
13. Seifert SN, Khatchikian CE, Zhou W, Brisson D. Evolution and population genomics of the Lyme borreliosis pathogen, *Borrelia burgdorferi*. *Trends Genet*. 2015;31(4):201-7. doi:10.1016/j.tig.2015.02.006. **13**
14. Di Domenico EG, Cavallo I, Bordignon V, D'Agosto G, Pontone M, Trento E, et al. The emerging role of microbial biofilm in Lyme neuroborreliosis. *Front Neurol*. 2018;9:1048. doi:10.3389/fneur.2018.01048. **14**
15. Steere AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius JWR, et al. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16090. doi:10.1038/nrdp.2016.90. **15**
16. Галюков ИА. Лайм-боррелиоз. Челябинск: Полиграф-Мастер; 2010. 253 с. **16**
17. Бондаренко АЛ, Быстрых НЮ, Любезнова ОН, Тихомолова ЕГ, Новоселов АИ. Неврологические проявления хронического Лайм-боррелиоза. *Инфекц. болезни*. 2006;4(3):60-3. **17**
18. Бондаренко АЛ, Любезнова ОН. Лайм-боррелиоз. Киров: КГМА: 2009. 185 с. **18**
19. Hansen K, Crone C, Kristoferitsch W. Lyme neuroborreliosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:559-75. doi:10.1016/B978-0-444-52902-2.00032-1. **19**
20. Dahl V, Wisell KT, Giske CG, Tegnell A, Wallensten A. Lyme neuroborreliosis epidemiology in Sweden 2010 to 2014: clinical microbiology laboratories are a better data source than the hospital discharge diagnosis register. *Euro Surveill*. 2019;24(20):1800453. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.20.1800453. **20**
21. Eisen L. Vector competence studies with hard ticks and *Borrelia burgdorferi* sensu lato spirochetes: A review. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020;11(3):101359. doi:10.1016/j.ttbdis.2019.101359. **21**

22. Ruzić-Sabljić E, Maraspin V, Lotric-Furlan S, Tomaz Jurca, Mateja Logar, Andreja Pikelj-Pecnik, et al. Characterization of *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains isolated from human material in Slovenia. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114(13-14):544-50. **22**
23. Clark KL, Leydet BF, Threlkeld C. Geographical and genospecies distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA detected in humans in the USA. *J Med Microbiol.* 2014;63(Pt 5):674-84. doi:10.1099/jmm.0.073122-0/ **23**
24. Płusa T. Clinical pictures of borreliosis. *Pol Merkur Lekarski.* 2017;43(257):195-8. **24**
25. Zajkowska JM, Kułakowska A, Tarasiuk J, Pancewicz SA, Drozdowski W. Peripheral neuropathies in Lyme borreliosis. *Pol Merkur Lekarski.* 2010;29(170):115-8. **25**
26. Bremell D, Hagberg L. Clinical characteristics and cerebrospinal fluid parameters in patients with peripheral facial palsy caused by Lyme neuroborreliosis compared with facial palsy of unknown origin (Bell's palsy). *BMC Infect Dis.* 2011;11:215. doi:10.1186/1471-2334-11-215. **26**
27. Kindler W, Wolf H, Thier K, Oberndorfer S. Peripheral facial palsy as an initial symptom of Lyme neuroborreliosis in an Austrian endemic area. *Endemiegebiet. Wien Klin Wochenschr.* 2016;128(21-22):837-40. doi:10.1007/s00508-014-0685-3. **27**
28. Гурский ИС, Брант ЕВ, Астапенко АВ, Лихачев СА. Клинический случай нейроборрелиоза (синдром Баннварта) с острым развитием выраженного тетрапареза. В: Снежицкий СА, Лихачев СА, редакторы. Сб. материалов XVIII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием для молодых специалистов Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии; 2019 Май 17; Гродно. Гродно: Гродн. гос. мед. ун-т; 2019. с. 34-6. **28**
29. Bremell D. Lyme neuroborreliosis: diagnosis and treatment. Gothenburg: Univ. of Gothenburg, Sahlgrenska acad.; 2014. V. 62. 40 с. **28**
30. Halperin JJ. Neuroborreliosis. *Neurol Clin.* 2018 Nov;36(4):821-30. doi: 10.1016/j.ncl.2018.06.006. **30**
31. Marques AR. Lyme neuroborreliosis. *continuum (Minneapolis, Minn).* 2015 Dec;21(6 Neuroinfectious Disease):1729-44. doi: 10.1212/CON.0000000000000252. **31**

32. Koedel U, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2017 Feb;30(1):101-7. doi: 10.1097/QCO.0000000000000332. **32**
33. Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol.* 2015 Aug;11(8):446-56. doi: 10.1038/nrneurol.2015.121. **33**
34. Knudtzen FC, Andersen NS, Jensen TG, Skarphéðinsson S. Characteristics and clinical outcome of Lyme neuroborreliosis in a high endemic area, 1995-2014: A Retrospective Cohort Study in Denmark. *Clin Infect Dis.* 2017 Oct 16;65(9):1489-95. doi: 10.1093/cid/cix568. **34**
35. Rauer S, Kastenbauer S, Fingerle V, Hunfeld KP, Huppertz HI, Dersch R. Lyme neuroborreliosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2018 Nov 9;115(45):751-6. doi: 10.3238/arztebl.2018.0751. **35**
36. Cadavid D, Auwaerter PG, Rumbaugh J, Gelderblom H. Antibiotics for the neurological complications of Lyme disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Dec 8;12(12):CD006978. doi: 10.1002/14651858.CD006978.pub2. **36**
37. Dersch R, Freitag MH, Schmidt S, Sommer H, Rauer S, Meerpohl JJ. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis - a systematic review. *Eur J Neurol.* 2015 Sep;22(9):1249-59. doi: 10.1111/ene.12744. **37**
38. Dersch R, Rauer S. Neuroborreliosis - diagnostics, treatment and course. *Nervenarzt.* 2017 Apr;88(4):419-31. doi: 10.1007/s00115-016-0263-1. **38**
39. Krause A, Fingerle V. Lyme borreliosis. *Z Rheumatol.* 2009 May;68(3):239-52; quiz 253-4. doi: 10.1007/s00393-009-0460-4. **39**
40. Spreer A, Rauer S, Wilking H, Fingerle V. Challenge of neuroborreliosis. *Nervenarzt.* 2016 Dec;87(12):1288-92. doi: 10.1007/s00115-016-0224-8. **40**
41. Halperin JJ. Nervous system Lyme disease. *Handb Clin Neurol.* 2014;121:1473-83. doi: 10.1016/B978-0-7020-4088-7.00099-7. **41**
42. Summer G, Rupprecht TA. Neurologic manifestations of Lyme Borreliosis. *Rev Neurol.* 2019 Sep-Oct;175(7-8):417-9. doi: 10.1016/j.neurol.2019.07.012. **42**
43. Osssngden NH, Radojevic M, Wu X, Duvvuri VR, Leighton PA, Wu J. Estimated effects of projected climate change on the basic reproductive number of the Lyme

disease vector *Ixodes scapularis*. *Environ Health Perspect*. 2014 Jun;122(6):631-8. doi: 10.1289/ehp.1307799. **43**

44. Stone BL, Tourand Y, Brissette CA. Brave New Worlds: The Expanding Universe of Lyme Disease. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2017 Sep;17(9):619-629. doi: 10.1089/vbz.2017.2127. **44**

45. Nelder MP, Wijayasri S, Russell CB, Johnson KO, Marchand-Austin A, Cronin K, et al. The continued rise of Lyme disease in Ontario, Canada: 2017. *Can Commun Dis Rep*. 2018 Oct 4;44(10):231-236. doi: 10.14745/ccdr.v44i10a01. **45**

46. Wormser GP. Hematogenous dissemination in early Lyme disease. *Wien Klin Wochenschr*. 2006 Nov;118(21-22):634-7. doi: 10.1007/s00508-006-0688-9. **46**

47. Moore A, Nelson C, Molins C, Mead P, Schriefer M. Current guidelines, common clinical pitfalls, and future directions for laboratory diagnosis of Lyme disease, United States. *Emerg Infect Dis*. 2016 Jul;22(7):1169–77. doi: 10.3201/eid2207.151694. **47**

48. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of lyme borreliosis. *Clin Microbiol Rev*. 2005 Jul;18(3):484-509. doi: 10.1128/CMR.18.3.484-509.2005. **48**

49. Weitzner E, McKenna D, Nowakowski J, Scavarda C, Dornbush R, Bittker S, et al. Long-term assessment of post-treatment symptoms in patients with culture-confirmed early Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2015 Dec 15;61(12):1800-6. doi: 10.1093/cid/civ735. **49**

50. Wilking H, Stark K. Trends in surveillance data of human Lyme borreliosis from six federal states in eastern Germany, 2009-2012. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014 Apr;5(3):219-24. doi: 10.1016/j.ttbdis.2013.10.010. **50**

51. Gern L. Life cycle of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and transmission to humans. *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:18-30. doi: 10.1159/000213068. **51**

52. Gern L. *Borrelia burgdorferi sensu lato*, the agent of Lyme borreliosis: life in the wilds. *Parasite*. 2008 Sep;15(3):244-7. doi: 10.1051/parasite/2008153244. **52**

53. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, Halperin JJ, Steere AC, Klempner MS, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious

Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2006 Nov 1;43(9):1089-134. doi: 10.1086/508667. **53**

54. Leenders AC. Single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1349. **54**

55. Piesman J, Hojgaard A. Protective value of prophylactic antibiotic treatment of tick bite for Lyme disease prevention: an animal model. *Ticks Tick Borne Dis*. 2012 Jun;3(3):193-6. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.01.001. **55**

56. Рощенко ЛВ, Владика АС, Воронцов ВМ. Профілактика Лайм-бореліозу. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. 2014;(2):86-8. **56**

57. Knauer J, Krupka I, Fueeldner C, Lehmann J, Straubinger RK. Evaluation of the preventive capacities of a topically applied azithromycin formulation against Lyme borreliosis in a murine model. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Dec;66(12):2814-22. doi: 10.1093/jac/dkr371. **57**

58. Schwameis M, Kündig T, Huber G, Von Bidder L, Meinel L, Weisser R, et al. Topical azithromycin for the prevention of Lyme borreliosis: a randomised, placebo-controlled, phase 3 efficacy trial. *Lancet Infect Dis*. 2017 Mar;17(3):322-329. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30529-1. **58**

59. Nigrovic LE, Thompson KM. The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiol Infect*. 2007 Jan;135(1):1-8. doi: 10.1017/S0950268806007096. **59**

60. Barrett PN, Portsmouth D. A novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis shows promise in Phase I/II studies. *Expert Rev Vaccines*. 2013 Sep;12(9):973-5. doi: 10.1586/14760584.2013.824704. **60**

61. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld KP, Jaulhac B, Kaiser R, Krause A, Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jan;17(1):69-79. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x. **61**

62. Henningson AJ, Malmvall BE, Ernerudh J, Matussek A, Forsberg P. Neuroborreliosis--an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Aug;16(8):1245-51. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.03059.x. **62**

63. Kaiser R, Fingerle V. Neuroborreliosis. *Nervenarzt*. 2009 Oct;80(10):1239-51. doi: 10.1007/s00115-009-2788-z. **63**
64. Roaldsnes E, Eikeland R, Berild D. Lyme neuroborreliosis in cases of non-specific neurological symptoms. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2017 Jan 24;137(2):101-104. doi: 10.4045/tidsskr.15.1115. **64**
65. Christen HJ. Lyme neuroborreliosis in children. *Ann Med*. 1996 Jun;28(3):235-40. doi: 10.3109/07853899609033125. **65**
66. Rupprecht TA, Koedel U, Fingerle V, Pfister HW. The pathogenesis of Lyme neuroborreliosis: from infection to inflammation. *Mol Med*. 2008 Mar-Apr;14(3-4):205-12. doi: 10.2119/2007-00091. **66**
67. Khan S, Bhattal GK, Shah NH, Lascano J, Karki A. Neuroborreliosis with Unusual Presentation: A Case Report. *Cureus*. 2019 Sep 25;11(9):e5758. doi: 10.7759/cureus.5758. **67**
68. Hansen K, Lebech AM. The clinical and epidemiological profile of Lyme neuroborreliosis in Denmark 1985-1990. A prospective study of 187 patients with *Borrelia burgdorferi* specific intrathecal antibody production. *Brain*. 1992 Apr;115 (Pt 2):399-423. doi: 10.1093/brain/115.2.399. **68**
69. Ackermann R, Gollmer E, Rehse-Küpper B. Progressive *Borrelia* encephalomyelitis. Chronic manifestation of erythema chronicum migrans disease of the nervous system. *Dtsch Med Wochenschr*. 1985 Jun 28;110(26):1039-42. doi: 10.1055/s-2008-1068956. **69**
70. Tjernberg I, Johansson M, Henningsson AJ. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid free light chains in Lyme neuroborreliosis - a pilot study. *Clin Chem Lab Med*. 2019 Nov 26;57(12):2008-18. doi: 10.1515/cclm-2019-0315. **70**
71. Fallon BA, Levin ES, Schweitzer PJ, Hardesty D. Inflammation and central nervous system Lyme disease. *Neurobiol Dis*. 2010 Mar;37(3):534-41. doi: 10.1016/j.nbd.2009.11.016. **71**
72. Bremell D, Dotevall L. Oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis with symptoms of encephalitis, myelitis, vasculitis or intracranial hypertension. *Eur J Neurol*. 2014 Sep;21(9):1162-7. doi: 10.1111/ene.12420. **72**

73. Fallon BA, Nields JA. Lyme disease: a neuropsychiatric illness. *Am J Psychiatry*. 1994 Nov;151(11):1571-83. doi: 10.1176/ajp.151.11.1571. **73**
74. Gustaw K. Chronic fatigue syndrome following tick-borne diseases. *Neurol Neurochir Pol*. 2003 Nov-Dec;37(6):1211-21. **74**
75. Xing J, Radkay L, Monaco SE, Roth CG, Pantanowitz L. Cerebrospinal Fluid Cytology of Lyme Neuroborreliosis: A Report of 3 Cases with Literature Review. *Acta Cytol*. 2015;59(4):339-44. doi: 10.1159/000439160. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26343489. **75**
76. Cardenas-de la Garza JA, De la Cruz-Valadez E, Ocampo-Candiani J, Welsh O. Clinical spectrum of Lyme disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019 Feb;38(2):201-8. doi: 10.1007/s10096-018-3417-1. **76**
77. Träisk F, Lindquist L. Optic nerve involvement in Lyme disease. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012 Nov;23(6):485-90. doi: 10.1097/ICU.0b013e328358b1eb. **77**
78. Krawczuk K, Czupryna P, Pancewicz S, Ołdak E, Król M, Moniuszko-Malinowska A. Neuroborreliosis – clinical presentation – Current state of knowledge. *Przegl Epidemiol*. 2019;73(3):321-8. doi: 10.32394/pe.73.27. **78**
79. Kříž B, Fialová A, Šebestová H, Daniel M, Malý M. Comparison of the epidemiological patterns of Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis in the Czech Republic in 2007-2016. *Epidemiol Mikrobiol Imunol*. 2018 Winter;67(3):134-40. **79**
80. Ljøstad U, Mygland Å. Chronic Lyme; diagnostic and therapeutic challenges. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013;(196):38-47. doi: 10.1111/ane.12048. **80**
81. Katona I, Weis J. Diseases of the peripheral nerves. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:453-74. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00031-6. **81**
82. Dabiri I, Calvo N, Nauman F, Pahlavanzadeh M, Burakgazi AZ. Atypical presentation of Lyme neuroborreliosis related meningitis and radiculitis. *Neurol Int*. 2019 Dec 2;11(4):8318. doi: 10.4081/ni.2019.8318. **82**
83. Mygland A, Ljøstad U, Fingerle V, Rupprecht T, Schmutzhard E, Steiner I; European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2010 Jan;17(1):8-16, doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x. **83**

84. Feyeux D, Fantin B. Insights on the management of Lyme disease. *Rev Med Interne*. 2019 Apr;40(4):226-31. French. doi: 10.1016/j.revmed.2018.11.014. **84**
85. Logigian EL. Peripheral nervous system Lyme borreliosis. *Semin Neurol*. 1997 Mar;17(1):25-30. doi: 10.1055/s-2008-1040909. **85**
86. Halperin JJ. Lyme disease and the peripheral nervous system. *Muscle Nerve*. 2003 Aug;28(2):133-43. doi: 10.1002/mus.10337. **86**
87. Ramada MA, Kannangara S, Eskarous H. An Unusual Case of Suspected Lyme neuroborreliosis in a patient presenting with ear pain. *J Glob Infect Dis*. 2019 Oct-Dec;11(4):160-2. doi: 10.4103/jgid.jgid_75_19. **87**
88. Halperin J, Luft BJ, Volkman DJ, Dattwyler RJ. Lyme neuroborreliosis. Peripheral nervous system manifestations. *Brain*. 1990 Aug;113 (Pt 4):1207-21. doi: 10.1093/brain/113.4.1207. **88**
89. Ogrinc K, Lusa L, Lotrič-Furlan S, Bogovič P, Stupica D, Cerar T, Ružič-Sabljič E, Strle F. Course and outcome of early European Lyme neuroborreliosis (Bannwarth syndrome): Clinical and Laboratory Findings. *Clin Infect Dis*. 2016 Aug 1;63(3):346-53. doi: 10.1093/cid/ciw299. **89**
90. Ogrinc K, Lotrič-Furlan S, Maraspin V, Lusa L, Cerar T, Ružič-Sabljič E, et al. Suspected early Lyme neuroborreliosis in patients with erythema migrans. *Clin Infect Dis*. 2013 Aug;57(4):501-9. doi: 10.1093/cid/cit317. **90**
91. Vianello M, Marchiori G, Giometto B. Multiple cranial nerve involvement in Bannwarth's syndrome. *Neurol Sci*. 2008 Apr;29(2):109-12. doi: 10.1007/s10072-008-0869-6. **91**
92. Zimmermann J, Jesse S, Kassubek J, Pinkhardt E, Ludolph AC. Differential diagnosis of peripheral facial nerve palsy: a retrospective clinical, MRI and CSF-based study. *J Neurol*. 2019 Oct;266(10):2488-94. doi: 10.1007/s00415-019-09387-w. **92**
93. Piché-Renaud PP, Branson H, Yeh EA, Morris SK. Lyme disease presenting with multiple cranial neuropathies on MRI. *IDCases*. 2018 Apr 11;12:117-118. doi: 10.1016/j.idcr.2018.04.004. **93**
94. Ljøstad U, Økstad S, Topstad T, Mygland A, Monstad P. Acute peripheral facial palsy in adults. *J Neurol*. 2005 Jun;252(6):672-6. doi: 10.1007/s00415-005-0715-1. **94**

95. Burkhard JPM, Lädach K, Iizuka T, Gerber S. Borreliosis-associated orofacial pain: A case report. *Swiss Dent J*. 2018 Dec 10;(12):969-73. **95**
96. Schwenkenbecher P, Pul R, Wurster U, Conzen J, Pars K, Hartmann H, et al. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect Dis*. 2017 Jan 21;17(1):90. doi: 10.1186/s12879-016-2112-z. **96**
97. Rupprecht TA, Birnbaum T, Pfister HW. Pain and neuroborreliosis: significance, diagnosis and treatment. *Schmerz*. 2008 Oct;22(5):615-23. doi: 10.1007/s00482-008-0695-z. **97**
98. Berthele A, Tölle TR. Pain and neuroborreliosis. *MMW Fortschr Med*. 2004 Jul 22;146(29-30):38-41. **98**
99. Pfefferkorn T, Röther J, Eckert B, Janssen H. Brainstem encephalitis in neuroborreliosis: typical clinical course and distinct MRI findings. *J Neurol*. 2020 Aug 28. doi: 10.1007/s00415-020-10188-9. **99**
100. Pietikäinen A, Maksimow M, Kauko T, Hurme S, Salmi M, Hytönen J. Cerebrospinal fluid cytokines in Lyme neuroborreliosis. *J Neuroinflammation*. 2016 Oct 18;13(1):273. doi: 10.1186/s12974-016-0745-x. **100**
101. Henningson AJ, Gyllemark P, Lager M, Skogman BH, Tjernberg I. Evaluation of two assays for CXCL13 analysis in cerebrospinal fluid for laboratory diagnosis of Lyme neuroborreliosis. *APMIS*. 2016 Nov;124(11):985-990. doi: 10.1111/apm.12596. **101**
102. Markowicz M, Schötta AM, Kundi M, Bogovič P, Ogrinc K, Strle F, et al. CXCL13 concentrations in cerebrospinal fluid of patients with Lyme neuroborreliosis and other neurological disorders determined by Luminex and ELISA. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018 Jul;9(5):1137-42. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.04.008. **102**
103. Bigi S, Aebi C, Nauer C, Bigler S, Steinlin M. Acute transverse myelitis in Lyme neuroborreliosis. *Infection*. 2010 Oct;38(5):413-6. doi: 10.1007/s15010-010-0028-x. **103**
104. Gaudichon J, Sakr W, Becher S, Linard M, Kozisek S. Acute transverse myelitis and Lyme borreliosis: a case report. *Arch Pediatr*. 2013 Jun;20(6):646-9. doi: 10.1016/j.arcped.2013.03.025. **104**

105. Rojko T, Bogovič P, Lotrič-Furlan S, Ogrinc K, Cerar-Kišek T, Glinšek Biškup U, et al. *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection in patients with peripheral facial palsy. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019 Feb;10(2):398-406. doi: 10.1016/j.ttbdis.2018.11.019. **105**
106. Bierman SM, Van Kooten B, Vermeeren YM, Bruintjes TD, Van Hees BC, Bruinsma RA, et al. Incidence and characteristics of Lyme neuroborreliosis in adult patients with facial palsy in an endemic area in the Netherlands. *Epidemiol Infect.* 2019 Jan;147:e160. doi: 10.1017/S0950268819000438. **106**
107. Garkowski A, Zajkowska J, Zajkowska A, Kułakowska A, Zajkowska O, Kubas B, et al. Cerebrovascular manifestations of lyme neuroborreliosis-a systematic review of published cases. *Front Neurol.* 2017 Apr 20;8:146. doi: 10.3389/fneur.2017.00146. **107**
108. Patel K, Shah S, Subedi D. Clinical association: Lyme disease and Guillain-Barre syndrome. *Am J Emerg Med.* 2017 Oct;35(10):1583. doi: 10.1016/j.ajem.2017.07.030. **108**
109. Owens J, Filatov A, Husain-Wilson S. Guillain-Barre Syndrome, Neuroborreliosis, or Both. *Cureus.* 2020 Apr 25;12(4):e7823. doi: 10.7759/cureus.7823. **109**
110. Teodoro T, Oliveira R, Afonso P. Atypical Lyme neuroborreliosis, Guillain-Barré syndrome or conversion disorder: differential diagnosis of unusual neurological presentations. *Case Rep Neurol.* 2019 Apr 30;11(1):142-7. doi: 10.1159/000499901. **110**
111. Diaz MM, Wesley SF. Meningoradiculitis and transaminitis from neuroborreliosis: A case of variant Bannwarth syndrome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2019 Nov;186:105532. doi: 10.1016/j.clineuro.2019.105532. **111**
112. Shah A, O'Horo JC, Wilson JW, Granger D, Theel ES. An unusual cluster of neuroinvasive Lyme disease cases presenting with Bannwarth syndrome in the Midwest United States. *Open Forum Infect Dis.* 2017 Dec 23;5(1):ofx276. doi: 10.1093/ofid/ofx276. **112**
113. Back T, Grünig S, Winter Y, Bodechtel U, Guthke K, Khati D, et al. Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life. *J Neurol.* 2013 Jun;260(6):1569-75. doi: 10.1007/s00415-013-6831-4. **113**
114. Farrugia ME. A case of Bannwarth syndrome. *Hosp Med.* 2002 Nov;63(11):692-4. doi: 10.12968/hosp.2002.63.11.1919. **114**

115. Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC Recommendation for serologic diagnosis of Lyme disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Aug 16;68(32):703. doi: 10.15585/mmwr.mm6832a4. **115**

116. Owecki MK, Kozubski W. Clinical spectrum of neuroborreliosis. *Wiad Lek.* 2007;60(3-4):167-70. **116**

117. Schneider C, Gielen J, Röth P, Albrecht P, Schroeter M, Fink GR, et al. Quantitative serological antibody testing for suspected neuroborreliosis. *J Neurol.* 2020 May;267(5):1476-1481. doi: 10.1007/s00415-020-09721-7. **117**

118. Rauer S, Kastenbauer S, Hofmann H, Fingerle V, Huppertz HI, Hunfeld KP, et al. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology - Lyme neuroborreliosis. *Ger Med Sci.* 2020 Feb 27;18:Doc03. doi: 10.3205/000279. **118**

119. Wormser GP, McKenna D, Scavarda C, Karmen C. Outcome of facial palsy from Lyme disease in prospectively followed patients who had received corticosteroids. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018 Aug;91(4):336-8. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2018.03.016. **119**

120. Gaudin RA, Jowett N, Banks CA, Knox CJ, Hadlock TA. Bilateral Facial Paralysis: A 13-Year Experience. *Plast Reconstr Surg.* 2016 Oct;138(4):879-87. doi: 10.1097/PRS.0000000000002599. **120**

121. Заводнова ЗІ. Нейрборреліоз: сучасний підхід до діагностики та лікування. *Укр. невролог. журн.* 2019;(2-3):7-11. **121**

122. Гусев ЕН, Никифоров АС, Камчатнов ПР. Неврологические симптомы, синдромы и болезни: энциклопедический справочник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. 1038 с. **122**

123. Dabir A, Pawar G. Teaching neuroImages: Lyme disease presenting as Bannwarth syndrome. *Neurology.* 2018 Oct 9;91(15):e1459-60. doi: 10.1212/WNL.0000000000006328. **123**

124. Carod-Artal FJ. Infectious diseases causing autonomic dysfunction. *Clin Auton Res.* 2018 Feb;28(1):67-81. doi: 10.1007/s10286-017-0452-4. **124**

125. Wendling D, Sevrin P, Bouchaud-Chabot A, Chabroux A, Toussirot E, Bardin T, et al. Parsonage-Turner syndrome revealing Lyme borreliosis. *Joint Bone Spine*. 2009 Mar;76(2):202-4. doi: 10.1016/j.jbspin.2008.07.013. **125**
126. Schmitt M, Daubail B, Bohm A. Parsonage-Turner syndrome secondary to Lyme disease. *Joint Bone Spine*. 2018 May;85(3):387-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2017.05.018. **126**
127. Zhang S, Zhang LQ, Wright M, Gater DR. Challenging diagnosis and inpatient rehabilitation of acute bilateral neuralgic amyotrophy possibly attributed to Lyme disease: A Case Report. *PM R*. 2018 Jul;10(7):770-4. doi: 10.1016/j.pmrj.2017.11.018. **127**
128. Domic I, Vitorovic D, Spritzer S, Sviggum E, Patel J, Ramanan P. Acute transverse myelitis - A rare clinical manifestation of Lyme neuroborreliosis. *IDCases*. 2018 Dec 29;15:e00479. doi: 10.1016/j.idcr.2018.e00479. **128**
129. Kaiser EA, George DK, Rubenstein MN, Berger JR. Lyme myelopathy: Case report and literature review of a rare but treatable disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Apr;29:1-6. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.034. **129**
130. Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ. Carpal tunnel syndrome in Lyme borreliosis. *Muscle Nerve*. 1989 May;12(5):397-400. doi: 10.1002/mus.880120510. **130**
131. Avanzi S, Messa G, Marbini A, Pavesi G, Granella F. Isolated neuritis of the sciatic nerve in a case of Lyme disease. *Ital J Neurol Sci*. 1998 Apr;19(2):81-5. doi: 10.1007/BF02427561. **131**
132. Bransfield RC. Neuropsychiatric Lyme Borreliosis: An overview with a focus on a specialty psychiatrist's clinical practice. *Healthcare (Basel)*. 2018 Aug 25;6(3):104. doi: 10.3390/healthcare6030104. **132**
133. Oczko-Grzesik B, Kępa L, Puszcz-Matlińska M, Pudło R, Żurek A, Badura-Głębik T. Estimation of cognitive and affective disorders occurrence in patients with Lyme borreliosis. *Ann Agric Environ Med*. 2017 Mar 1;24(1):33-8. doi: 10.5604/12321966.1229002. **133**

134. Bransfield RC, Aidlen DM, Cook MJ, Javia S. A Clinical diagnostic system for late-stage neuropsychiatric Lyme Borreliosis based upon an analysis of 100 patients. *Healthcare (Basel)*. 2020 Jan 6;8(1):13. doi: 10.3390/healthcare8010013. **134**
135. Beuchat I, Dunet V, Meylan P, Du Pasquier R. Late Lyme neuroborreliosis with chronic encephalomyelitis. *Neurology*. 2018 Sep 25;91(13):627-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000006252. **135**
136. Huda S, Wiesmann UC. Protracted neuroborreliosis--an unusual cause of encephalomyelitis. *BMJ Case Rep*. 2012 Feb 25;2012:bcr1120115206. doi: 10.1136/bcr.11.2011.5206. **136**
137. Hildenbrand P, Craven DE, Jones R, Nemeskal P. Lyme neuroborreliosis: manifestations of a rapidly emerging zoonosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Jun;30(6):1079-87. doi: 10.3174/ajnr.A1579. **137**
138. Thaisetthawatkul P, Logigian EL. Peripheral nervous system manifestations of Lyme borreliosis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2002 Jun;3(4):165-71. doi: 10.1097/00131402-200206000-00006. **138**
139. Mygland A, Skarpaas T, Ljøstad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol*. 2006 Nov;13(11):1213-5. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01395.x. **139**
140. Арсаханова ГА. Клинические особенности поражения нервной системы при болезни Лайма. *Соврем. наука: акт. проблемы теории и практики. Сер. Естеств. и техн. науки*. 2019;(11): 96-9. **140**
141. Osman C, Carroll LS, Petridou C, Walker M, Merton LW, Katifi H. Mononeuritis multiplex secondary to Lyme neuroborreliosis. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020 Nov;11(6):101545. doi: 10.1016/j.ttbdis.2020.101545. **141**
142. Миноранская НС. Клинико-диагностические аспекты нейроборрелиоза. *Сиб. мед. обозрение*. 2014;(1):62-6. **142**
143. Wilking H, Fingerle V, Klier C, Thamm M, Stark K. Antibodies against *Borrelia burgdorferi* sensu lato among Adults, Germany, 2008-2011. *Emerg Infect Dis*. 2015 Jan;21(1):107-10. doi: 10.3201/eid2101.140009. **143**

144. Nigrovic LE, Lewander DP, Balamuth F, Neville DN, Levas MN, Bennett JE, et al. The Lyme disease polymerase chain reaction test has low sensitivity. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2020 Apr;20(4):310-3. doi: 10.1089/vbz.2019.2547. **144**

145. Баранова НС, Спирин НН, Буланова ВА. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе. *Мед. совет.* 2012;(6):28-35. **145**

146. Ключ ВЮ, Руденко АО, Дьяченко ПА, Муравська ЛВ, Пархомець БА, Шагінян ВР, та ін. Діагностика уражень нервової системи у хворих на Лайм-борреліоз. *Досягнення біології та медицини.* 2017;(1):68-71. **146**

147. Андрейчин М. А., Шкільна М. І., Корда М. М., Кліщ І. М., Запорожан С. Й. Двоступна діагностика лайм-борреліозу в працівників лісових господарств. *Журнал Національної академії медичних наук України*, 2019, т. 25, № 1, С. 71-6.

148. Баранова Н.С., Спирин Н.Н., Низовцева Л.А. и др. (2012) Клинико-инструментальная характеристика хронических форм нейроборрелиоза. *Журнал неврологии и психиатрии*, 9 (2): 40-47.

149. Баранова Н.С., Спирин Н.Н., Шипова Е.Г., Степанов И.О. (2010) Поражение нервной системы на отдаленных стадиях Лайм-боррелиоза. *Журнал неврологии и психиатрии*, 110 (2): 90-96.

150. Беляева И.А., Антонова О.М., Анин А.Н. и др. Резистентность гематоэнцефалического барьера при клещевой нейроинфекции (болезнь Лайма, клещевой энцефалит). *Тер арх* 1995; 6: 25—28.

151. Вельгин С.О., Протас И.И., Пономарев В.В. и др. Клинический полиморфизм нейроборрелиоза в поздней стадии заболевания. *Журн неврол и психиат* 2006; 3: 48—51.

152. Ілляш Т.І. (2018) Діагностичні проблеми нейроборреліозу. *Український неврологічний журнал*, 2: 5-10.

153. Карпов И.А., Соловей Н.В., Анисько Л.А. и др. (2015) Лайм-боррелиоз: вопросы диагностики и рациональной этиотропной терапии. *Клиническая инфектология и паразитология*, 3 (14): 64-80.

154. Меленко С.Р. Переваги реакції імунного блоту при лайм-борреліозі. *Клінічна та експериментальна патологія. Том XV, №3 (57), 2016, 76-9.*

155. Трускавецька І.Я. (2017) Епідеміологічні особливості при укусі іксодових кліщів (Ixodidae). Молодий вчений. 9.1 (49.1): 171-174.

156. Фещенко, Ю. І., Мостовой, Ю. М., & Бабійчук, Ю. В. (2002). Процедура адаптації міжнародного опитувальника оцінки якості життя MOSSF-36 в Україні. Досвід застосування у хворих бронхіальною астмою. Український пульмонологічний журнал, 3, 9-11. Взято з <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/02/pdf02-3/9.pdf>

157. Фурик О.О., Рябокони О.В., Задирака Д.А. та ін. 2021. Клінічні особливості Лайм-бореліозу у Запорізькій області за період 2015–2019 рр. Актуальна інфектологія, № 9 (1): 89.

158. Шестакович-Корецька Л.Р., Будаєва І.В., Чергінець А.В. та ін. (2014) Лайм-бореліоз: питання діагностики та терапії. Актуальна інфектологія, 2 (3): 34-38.

159. Agarwal R, Sze G. Neuro-lyme disease: MR imaging findings Radiology. 2009;253(1):167-73.

160. Andreassen S, Lindland EMS, Solheim AM, Beyer MK, Ljøstad U, Mygland Å, Lorentzen ÅR, Reiso H, Harbo HF, Løhaugen GCC, Eikeland R. Cognitive function, fatigue and Fazekas score in patients with acute neuroborreliosis. Ticks Tick Borne Dis. 2021 May;12(3):101678. doi: 10.1016/j.ttbdis.2021.101678.

161. Aucott, J. N., Rebman, A. W., Crowder, L. A., & Kortte, K. B. (2013). Post-treatment Lyme disease syndrome symptomatology and the impact on life functioning: Is there something here? Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation, 22, 75–84. doi:10.1007/s11136-012-0126-

162. Borreliacidal OspC antibodies specific for a highly conserved epitope are immunodominant in human Lyme disease and do not occur in mice or hamsters / S. D. Lovrich, D. A. Jobe, R. F. Schell, S. M. Callister // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2005. - Vol. 12. - P. 746-751.

163. Buitinga L, Braakman-Jansen LM, Taal E, van de Laar MA. Worst-case future scenarios of patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. Rheumatology. 2012; 51(11): 2027–33, doi: 10.1093/rheumatology/kes196.

164. Cairns V. (2005) Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. Int J Epidemiol. 34 (6): 1340-1345. DOI:10.1093/ije/dyi129.

165. Cameron D. J. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease / D. J. Cameron, L. B. Johnson, E. L. Maloney // *Expert. Rev. AntiInfect. Ther.* - 2014. - N 12(9). - P. 1103-1135.

166. CDC. (2011a). Lyme disease (*Borrelia burgdorferi*) 2011 case definition. Retrieved from <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/lyme-disease/case-definition/2011/>; accessed June 8, 2018.

167. Centers for Disease Control and Prevention. Lyme Disease Data. CDC. Available at http://www.cdc.gov/lyme/stats/index.html?s_cid=cs_281. September 24, 2015; Accessed: March 14, 2016.

168. Centers for Disease Control. Proceedings of the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease // Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors. - 1994. - V. 111. - P. 192.

169. Creange A. Clinical manifestations and epidemiological aspects leading to a diagnosis of Lyme borreliosis: neurological and psychiatric manifestations in the course of Lyme borreliosis. *Med Mal Infect* 2007; 3: 14—18.

170. Czupryna, P., Kuśmierczyk, J., Zajkowska, J. M., Ciemerych, M., Kondrusik M., Ciemerych, A. (2007). Clinical forms of neuroborreliosis among hospitalized patients in the years 2000–2005. *Pol Merk Lek.*, 2007; 23(134), 103-106. doi: 10.1080/003655401300077225.

171. Dersch R, Sarnes AA, Maul M, Hottenrott T, Baumgartner A, Rauer S, Stich O. Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis. *J Neurol.* 2015 Nov;262(11):2572-7. doi: 10.1007/s00415-015-7891-4.

172. Dong Y, Sharma VK, Chan BP, Venketasubramanian N, Teoh HL, Seet RC, Tanicala S, Chan YH, Chen C. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15;299(1-2):15-8. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.051.

173. Eikeland R., Ljostad U., Mygland A. et al. (2012) European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment. *Eur J Neurol.*, 19 (3): 480-487. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03563.x.

174. Espino et al., 2001;

175. Fallon B.A., Keilp J.G., Corbera K.M. et al. (2008) A randomized, placebo-controlled trial of repeated iv antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology*, 70 (13): 992-1003. DOI:10.1212/01.WNL.0000284604.61160.2d.

176. Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* Nov, 12(3),189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

177. Gajovic Lyme borreliosis-diagnostic difficulties in interpreting serological results / O. Gajovic, Z. Todorovic, L. Nestic, Z. Lazic // *Med. Pregl.* - 2010. - N 63(11-12). - P. 839-843.

178. Halperin J. J. (2013). Nervous system Lyme disease: diagnosis and treatment. *Curr Treat Options Neurol.*, 15(4), 454-64. doi: 10.1007/s11940-013-0240-y.

179. Halperin, J. J. (2012). Lyme disease: a multisystem infection that affects the nervous system. *Continuum (Minneapolis)*, 18(6 Infectious Disease), 1338-1350. doi: 10.1212/01.CON.0000423850.24900.3a.

180. Honarmand K. Validation of the Hospital Anxiety and Depression Scale for use with multiple sclerosis patients / K. Honarmand, A. Feinstein // *Mult. Scler.* –2009. – Vol. 15, № 12. – P. 1518-1524.

181. Jacek, E., Fallon, B A., Chandra, A., Crow, M. K., Wormser, G. P., Aleadini A. (2013). Increased IFN α activity and differential antibody response in patients with a history of Lyme disease and persistent cognitive deficits. *J Neuroimmunol.*, 255(1-2), 85-91. doi: 10.1016/j.jneuroim.2012.10.011.

182. Jarefors, S., Janefjord, C. K., Forsberg., P., Jenmalm, C., Ekerfelt, C. (2006). Decreased up-regulation of the interleukin-12R β 2-chain and interferon- γ secretion and increased number of forkhead box P3-expressing cells in patients with a history of chronic Lyme borreliosis compared with asymptomatic *Borrelia*-exposed individuals. *Clin Exp Immunol.* 147(1), 18-27. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03245.x.

183. Johansson S, Ytterberg C, Hillert J, Widén Holmqvist L, von Koch L. A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Apr;79(4):454-7. doi: 10.1136/jnnp.2007.121129.
184. Johnson LR, Wilcox S, Mankoff J, Stricker RB. Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey. *PeerJ*. 2014;2:e322. doi: 10.7717/peerj.322.
185. Karkashadze E, Gates MA, Chkhartishvili N, DeHovitz J, Tsertsvadze T. Assessment of quality of life in people living with HIV in Georgia. *Int J STD AIDS*. 2017 Jun;28(7):672-678. doi: 10.1177/0956462416662379
186. Karkkonen, K., Stiernstedt, S. H., Karlsson, M. (2001). Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme neuroborreliosis. *Scand. J. Infect. Dis.*, 2001;33(4):259-62. doi: 10.1080/003655401300077225.
187. Klempner MS, Hu LT, Evans J, Schmid CH, Johnson GM, Trevino RP, et al. Two controlled trials of antibiotic treatment in patients with persistent symptoms and a history of Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345(2):85-92. doi: 10.1056/NEJM200107123450202.
188. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol*. 1989 Oct;46(10):1121-3. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022.
189. Lantos P.M., Rumbaugh J., Bockenstedt L.K. et al. (2020) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *CID.*, ciaa1215.
190. Lee et al., 2001
191. Lindland ES, Solheim AM, Andreassen S, Quist-Paulsen E, Eikeland R, Ljøstad U et al. Imaging in Lyme neuroborreliosis. *Insights Imaging*. 2018;9(5):833-844. doi: 10.1007/s13244-018-0646-x. (PMID: 30187265)
192. Logigian E.L., Kaplan R.F., Steere A.C. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1438—1444.

193. Malyi VP, Delikatna TO. Analysis of quality of life in patients with lyme disease. *Annals of Mechnikov Institute*. 2021;3:29-34. DOI: 10.5281/zenodo.5499685.

194. Martinec R, Pinjatela R, Balen D. Quality of life in patients with rheumatoid arthritis—a preliminary study. *Acta Clin Croat*. 2019;58(1):157-66, doi: 10.20471/acc.2019.58.01.20.

195. Metoda Western blot jako niezb?dny etap diagnostyki serologicznej w kierunku boreliozy z Lyme / [J. Noworyta, M. Machci?ska, M. Brasse-Rumin et al.] // *Reumatologia*. - 2012. - V. 50, N 5. - P. 397-402.

196. Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V.,... & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53(4), 695-9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.

197. Oczko-Grzesik B., Kępa L., Puszcz-Matlińska M. et al. (2017) Estimation of cognitive and affective disorders occurrence in patients with Lyme borreliosis. *Ann Agric Environ Med.*, 24 (1): 33-38. DOI:10.5604/12321966.1229002 .

198. Pinto TCC, Machado L, Bulgacov TM, Rodrigues-Júnior AL, Costa MLG, Ximenes RCC, Sougey EB. Is the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) in the detection of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's Disease (AD) in the elderly? *Int Psychogeriatr*. 2019 Apr;31(4):491-504. doi: 10.1017/S1041610218001370.

199. Robertson A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of Lyme borreliosis / [J. Robertson, E. Guy, N. Andrews et al.] // *J. Clin. Microbiol.* - 2000. - V. 38. - P. 2097-2102.

200. Rudnik, I., Popławska, R., Zajkowska, J., Konarzewska, B., Juchnowicz, D., Pancewicz, S. A. (2003). Mental problems in Lyme disease. *Pol Merk Lek*. 15(86), 161-164.

201. Rupprecht The Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis: From Infection to Inflammation / T. A. Rupprecht, U. Koedel, V. Fingerle, H.-W. Pfister // *Mol. Med.* - 2008. - N 14(3-4). - P. 205-212.

202. Schwenkenbecher P., Pul R., Wurster U. et al. (2017) Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization. *BMC Infect Dis.*, 17 (1):90. DOI: 10.1186/s12879-016-2112-z.

203. Shadick NA, Phillips CB, Sangha O, Logigian EL, Kaplan RF, Wright EA, et al. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease. *Ann Intern Med.* 1999;131(12):919-26. doi: 10.7326/0003-4819-131-12-199912210-00003.

204. Sigurdardottir A. H., Knudtzen F. C., Nymark A., Bang M. Fatigue and cognitive impairment in neuroborreliosis patients posttreatment-A neuropsychological retrospective cohort study. *Brain Behav.* 2022. 12(9). 2719. doi: 10.1002/brb3.2719.

205. Steere A.C. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989; 31: 586—597

206. Straub R. K., Powers C. M. Chronic Fatigue Syndrome: A Case Report Highlighting Diagnosing and Treatment Challenges and the Possibility of Jarisch-Herxheimer Reactions If High Infectious Loads Are Present. *Healthcare (Basel)*. 2021. 19(11). 1537. doi: 10.3390/healthcare9111537.

207. Talarowska M., Florkowski A., Gałeczki P. et al. (2009) Cognitive function and depression. *Psychiatr Pol.*, XLIII(1): 31-40.

208. Tombaugh TN, McIntyre NJ. *J Am Geriatr Soc* 1992, 40: 922-935.

209. Ware, J. (1992). The MOS 36-item short-form healthy survey (SF-36). J. Ware, C. Sherbourne. *Medical Care*, 30(6), 473-483. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1593914/>

210. Whitehead L. The measurement of fatigue in chronic illness: a systematic review of unidimensional and multidimensional fatigue measures. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37:107-128.

211. Yuskevych VV, Zhulkevych IV, Makhovska OS, Smiyan SI. Assessment of quality of life in patients with Lyme arthritis and rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2022;60(1):35-41. doi: 10.5114/reum.2022.114352.

212. Zigmond A. S. The Hospital Anxiety And Depression Scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // *Acta. Psychiatr. Scand.* – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370.

Список публікацій здобувача

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Малиш ТЮ, Тріщинська МА. (2023). Когнітивні розлади та психоемоційні порушення у хворих із різними формами Лайм-бореліозу. Укр. мед. часоп, 2023;(1 Т 1):77-80. doi: 10.32471/umj.1680-3051.153.237674 (*Фахове видання України*).

2. Малиш ТЮ, Тріщинська МА, Панасюк ОЛ, Костюченко АВ, Титаренко НВ. Оцінка поширеності та клінічних особливостей когнітивних розладів у хворих на Лайм-бореліоз в залежності від стадії та форми захворювання. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. 2022;26(4):562-6. (*Фахове видання України*).

3. Малиш ТЮ, Тріщинська МА Вплив втоми на когнітивний статус та якість життя пацієнтів із Лайм-бореліозом. Клін. та профілакт. медицина. 2023;(2): 61-7. (*Фахове видання України*).

4. Malysh TYu, Trishchynska MA. (2023). Impact of clinical characteristics of Lyme borreliosis on patients' life quality. Wiadomości Lekarskie. 2023;76(9):1943-8. (*Видання включено до міжнародної наукометричної бази Scopus*).

5. Малиш ТЮ. Роль клінічних характеристик Лайм-бореліозу у прогнозуванні когнітивних порушень. Міжнародний неврологічний журнал. 2024;20(1):68-74. (*Фахове видання України*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

6. Тріщинська МА, Малиш ТЮ, Костюченко АВ, Титаренко НВ. Характеристика кореляційних зв'язків когнітивних порушень та клінічних особливостей захворювання у хворих на Лайм-бореліоз. Матеріали VI Подільської всеукраїнської міждисциплінарної науково – практичної конференції з міжнародною участю: Здобутки та втрати невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології в 2022 році?. Дата; Вінниця. Вінниця; 2022. с. 59-61. (*Тези*).

7. Тріщинська, М. А., Малиш, Т. Ю., Бевз, Г. В., Костюченко, А. В., Титаренко, Н. В. (2023). Прогнозування розвитку когнітивного дефіциту у хворих на Лайм-бореліоз. Матеріали VII Подільської всеукраїнської міждисциплінарної

науково – практичної конференції з міжнародною участю: Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році. 2023 Жовт 06-07; Вінниця. Вінниця; 2023, с. 64-5. *(Тези)*.


Апробація результатів дисертації

- VI Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю: «Здобутки та втрати невідкладної допомоги, інтенсивної терапії та анестезіології в 2022» (Вінниця, 2022) – тези.

- VII Подільська всеукраїнська міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю: «Стан невідкладної допомоги, інтенсивної терапії, анестезіології в 2023 році» (Вінниця, 2023) – тези.

Короткий тест для оцінки когнітивних функцій (MMSE)

Показник	Значення	Бал
А. Орієнтація у часі і просторі		
1. Який зараз рік?	1	
2. Яка зараз пора року?	1	
3. Назвіть сьогоднішню дату	1	
4. Який зараз день тижня?	1	
5. Який зараз місяць?	1	
6. Чи можете Ви сказати мені, де ми знаходимося? (Наприклад, в якому штаті ми знаходимося?)	1	
7. В якій країні ми знаходимося?	1	
8. В якому місті ми знаходимося?	1	
9. Яка назва або адреса місця, де ми знаходимося?	1	
10. На якому поверсі будівлі ми знаходимося?	1	
Б. Реєстрація (фіксація у пам'яті)		
11. Я збираюся назвати Вам три об'єкти. Після того як я їх назву, я хочу, щоб Ви повторили їх. Повторіть їх, тому що я попрошу Вас назвати їх знову через декілька хвилин. АВТОБУС ДВЕРІ ТРОЯНДА Будь ласка, повторіть назви для мене (затрати часу — 1 секунда для кожного предмета). Дайте 1 бал за кожную правильну відповідь при першій спробі пацієнта. Підрахуйте кількість спроб. Запишіть кількість спроб: _____	3	
В. Увага та рахування		
12. Поступово віднімайте від 100 по 7 (93–86–79–72–65). (Підрахунок: Підрахуйте кількість правильних віднімань (0–5 балів)).	1	
Г. Згадування «Назвіть три предмети, які я просив Вас запам'ятати».		
13. Автобус: _____	1	
14. Двері: _____	1	
15.Троянда: _____	1	

Д. Мова		
16. (Покажіть наручний годинник) Як це називається?	1	
17. (Покажіть олівець) Як це називається?	1	
18. Я попрошу Вас повторити речення, яке я скажу. Речення таке: «Ніяких якщо, і, але». Дозволяється лише одна спроба.	1	
19. Прочитайте слова, написані на цьому аркуші, потім зробіть те, що там написано. (На аркуші написано): «Закрийте очі». Завдання виконано правильно, якщо пацієнт закриє очі.	1	
20. Я дам Вам аркуш паперу. Коли я це зроблю, Ви: – візьмете аркуш паперу правою рукою – складете папір навпіл обома руками і – покладете папір на Ваше коліно. Прочитайте всю інструкцію, потім дайте пацієнту аркуш паперу. Не повторюйте інструкцію і не керуйте пацієнтом (дайте по 1 балу за кожен вірно виконаний крок).	3	
21. Напишіть будь-яке повне речення на аркуші паперу.	1	
22. Ось малюнок. Будь ласка, скопіюйте малюнок на тому ж аркуші паперу. Завдання виконане правильно, якщо дві п'ятисторонні фігури перетинаються, утворюючи чотиристоронню фігуру, і якщо всі кути в п'ятисторонніх фігур збережені. 	1	
Загальна кількість балів:	30	

Госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS)

Д	Т	
Я відчуваюся напруженим або «заведеним»:		
	3	Більшу частину часу
	2	Багато часу
	1	Час від часу, іноді
	0	Зовсім не відчуваю
Я все ще насолоджуюсь речами, якими я зазвичай насолоджувався:		
0		Безумовно, так само
1		Не так багато
2		Тільки трохи
3		Взагалі ні
Я маю відчуття страху, ніби щось страшне має відбутися:		
	3	Дуже виразно і досить сильно
	2	Так, але не так уже й сильно
	1	Трохи, але це мене не турбує
	0	Зовсім ні
Я можу сміятися і бачити кумедний бік речей:		
0		Стільки, скільки і раніше
1		Зараз не так багато
2		Безумовно, не так багато зараз
3		Зовсім ні

Тривожні думки не йдуть у мене з голови:		
	3	Більшість часу
	2	Багато часу
	1	Час від часу, але не дуже часто
	0	Лише зрідка
Я відчуваюся веселим:		
3		Зовсім не відчуваю
2		Не часто
1		Іноді
0		Більшу частину часу
Я можу розсиджуватись і почуватися спокійно:		
	0	Безумовно
	1	Зазвичай
	2	Не часто
	3	Зовсім ні

Я почуваюся ніби загальмованим:		
3		Майже весь час
2		Дуже часто
1		Іноді
0		Зовсім ні
Я маю відчуття страху, ніби «метелики» в животі:		
	0	Зовсім ні
	1	Час від часу
	2	Досить часто
	3	Дуже часто
Я втратив інтерес до своєї зовнішності:		
3		Безумовно
2		Я не приділяю стільки уваги, як слід
1		Я можу не приділяти стільки ж уваги
0		Я приділяю стільки ж уваги, як і раніше
Я почуваюся неспокійно, ніби я повинен бути наготові:		
	3	Насправді дуже сильно
	2	Досить часто
	1	Не дуже часто
	0	Зовсім ні

Я з нетерпінням та задоволенням чекаю речей:		
0		Стільки, скільки і раніше
1		Скоріш менше, ніж раніше
2		Безумовно менше, ніж раніше
3		Взагалі ні
В мене бувають раптові відчуття паніки:		
	3	Насправді дуже часто
	2	Досить часто
	1	Не дуже часто
	0	Зовсім ні
Я можу насолоджуватися гарною книгою, або радіопередачею, або телевізійною програмою:		
0		Часто
1		Іноді
2		Не часто
3		Дуже рідко

Загальний рахунок: Депресія (Д) _____ Тривога (Т) _____

Шкала градации степени тяжести усталости (FSS)

Протягом останнього тижня у мене спостерігається:	1 – категорично не згодний 7 – повністю згодний						
1. Моя мотивація нижче, коли я втомлений	1	2	3	4	5	6	7
2. Фізичні вправи викликають у мене втому	1	2	3	4	5	6	7
3. Я легко втомлююся	1	2	3	4	5	6	7
4. Втома впливає на моє фізичне функціонування	1	2	3	4	5	6	7
5. Втома викликає у мене часті проблеми	1	2	3	4	5	6	7
6. Втома заважає підтримувати фізичне функціонування	1	2	3	4	5	6	7
7. Втома заважає виконувати певні обов'язки	1	2	3	4	5	6	7
8. Втома – один із трьох моїх найбільш інвалідизуючих симптомів	1	2	3	4	5	6	7
9. Втома заважає моїй роботі, сімейному або соціальному/ суспільному життю	1	2	3	4	5	6	7

Короткий опитувальник якості життя (SF-36)

Інструкції:

1. Загалом, як би Ви оцінили Ваше здоров'я: (обведіть одне)

Відмінне Дуже добре Добре Задовільне Погане

2. У порівнянні з минулим роком, як би Ви в цілому оцінили Ваше здоров'я в даний час? (обведіть одне)

Набагато краще, ніж рік тому.

Трохи краще, ніж рік тому.

Приблизно таке ж, як і рік тому.

Дещо гірше, ніж рік тому.

Набагато гірше, ніж рік тому.

3. Наступні пункти про різні види діяльності, які Ви могли б виконувати протягом звичайного дня. Чи Ваше здоров'я обмежує Вас в даний час у цих видах діяльності? Якщо так, то наскільки?

Вид діяльності (позначте кожну відповідь X)	Так, сильно обмежує	Так, трохи обмежує	Ні, зовсім не обмежує
а. Енергійні види діяльності, такі як біг, піднімання важких предметів, участь в активних видах спорту			
б. Заходи з помірним фізичним навантаженням, такі як переміщення столу, штовхання пилососа, боулінг або гра в гольф			

в. Піднімання або носіння бакалії			
г. Сходження на кілька сходових маршів			
д. Сходження на один сходовий марш			
е. Нахили, стояння навколішки або зігнувшись			
є. Проходження відстані більше милі (більше 1,6 км)			
ж. Проходження кількох кварталів			
з. Проходження одного кварталу			
и. Купання або одягання			

4. Протягом останніх 4 тижнів чи були у Вас якісь із наступних проблем з Вашою роботою або іншими регулярними щоденними видами діяльності з причини Вашого фізичного здоров'я?

(Позначте кожну відповідь X)	Так	Ні
а. Скоротилась кількість часу, який Ви проводили на роботі або за іншими видами діяльності		
б. Досягнення менші, ніж Ви хотіли б		
в. Були обмежені у здійсненні певного виду роботи або іншої діяльності		
г. Були труднощі при виконанні роботи або іншої діяльності (наприклад, були потрібні додаткові зусилля)		

5. Протягом останніх 4 тижнів чи були у Вас якісь із наступних проблем з Вашою роботою або іншими регулярними щоденними видами діяльності з причини якихось емоційних проблем (наприклад, почуття депресії або тривоги)?

(Позначте кожну відповідь X)	Так	Ні
а. Скоротилась кількість часу, який Ви проводили на роботі або за іншими видами діяльності		
б. Досягнення менші, ніж Ви хотіли б		
в. Не виконували роботу або іншу діяльність так само ретельно, як зазвичай		

6. Протягом останніх 4 тижнів наскільки Ваше фізичне здоров'я або емоційні проблеми заважали Вашому звичайному соціальному життю з сім'єю, друзями, сусідами або іншими групами? (обведіть одне)

Зовсім не заважало Трохи Помірно
 Зовсім небагато Надзвичайно заважало

7. Протягом останніх 4 тижнів чи відчували Ви фізичний біль? (обведіть одне)

Відсутній Дуже легкий Легкий
 Помірний Сильний Дуже сильний

8. Протягом останніх 4 тижнів наскільки біль заважав Вашій нормальній роботі (включаючи роботу і поза домом, і вдома)? (обведіть одне)

Зовсім не заважав Трохи Помірно
 Досить заважав Надзвичайно заважав

9. Ці запитання про те, як Ви почувалися і що було з Вами протягом останніх 4 тижнів. На кожне запитання, будь ласка, дайте одну відповідь, яка є найближчою до того, як Ви почувалися. Кількість часу за останні 4 тижні (позначте кожну відповідь X)

	Весь час	Біль-шість часу	Велика частина часу	Деякий час	Трохи часу	Зовсім не було
а. Чи почувалися Ви сповненим бадьорості?						
б. Чи були Ви дуже знервовані?						
в. Чи почувалися Ви таким пригніченим, що ніщо не могло підняти Вам настрій?						
г. Чи почувалися Ви спокійно?						

д. Чи були Ви сповнені енергії?						
е. Чи відчували Ви сум та спустошення?						
є. Чи почувалися Ви змученим?						
ж. Чи були Ви щасливою людиною?						
з. Чи відчували Ви втому?						

10. Протягом останніх 4 тижнів скільки часу Ваше фізичне здоров'я або емоційні проблеми заважали Вашій громадській діяльності (наприклад, відвідування друзів, родичів та ін.)? (обведіть одне)

Весь час

Більша частина часу

Частина часу

Трохи часу

Не заважало

11. Кожне з наступних тверджень для Вас ІСТИНА чи БРЕХНЯ?

	Безумовно істина	Більше істина, ніж брехня	Не знаю	Більше брехня, ніж істина	Безумовно брехня
а. Здається, мені захворіти легше, ніж іншим людям					
б. Я такий же здоровий, як і будь-хто, кого я знаю					
в. Я очікую, що моє здоров'я погіршиться					
г. Моє здоров'я відмінне					