

М. А. Андрейчин, М. М. Корда,  
М. І. Шкільна, О. Л. Івахів

---

# ЛАЙМ- БОРЕЛІОЗ



**М. А. Андрейчин, М. М. Корда,  
М. І. Шкільна, О. Л. Івахів**

# **ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ**

**Монографія**

*За редакцією академіка НАМН України, професора М. А. Андрейчина  
та члена-кореспондента НАМН України, професора М. М. Корди*

Тернопіль  
ТНМУ  
«Укрмедкнига»  
2021

**Колектив авторів:** М. А. Андрейчин, М. М. Корда, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, С. М. Андрейчин, Н. А. Бількевич, Н. Ю. Вишневська, В. С. Глушок, М. Т. Гук, Р. О. Гуменна, І. С. Іщук, С. Й. Запорожан, Н. А. Кавецька, М. О. Кашуба, І. М. Кліщ, В. С. Копча, С. М. Марчишин, О. М. Марчук, Л. П. Мельник, С. О. Никитюк, В. О. Паничев, А. М. Петрук, С. С. Подобівський, І. О. Рогальський, Л. Б. Романюк, А. С. Сверстюк, Р. О. Семенина, С. І. Сміян, Л. Я. Федонюк, С. І. Шкробот, К. Б. Штойкало, В. В. Юськевич.

**Рецензенти:** завідувач кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією Сумського державного університету МОН України доктор медичних наук, професор *М. Д. Чемич*; завідувач кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України доктор медичних наук, професор *С. І. Климнюк*.

*Друкується за рішенням вченої ради Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 6 від 25.05.2021 р.).*

УДК 616.98:579.834.114

**Лайм-бореліоз** : монографія / М. А. Андрейчин, М. М. Корда, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів та ін. ; за ред. М. А. Андрейчина та М. М. Корди. – Тернопіль : ТНМУ, 2021. – 376 с.

ISBN 978-966-673-431-3

У монографії узагальнено досягнення світової науки і результати власних досліджень авторів. Основну увагу приділено епідеміології, клінічним проявам, діагностиці та терапії Лайм-бореліозу. Наведено нові дані про засоби збору кліщів у довкіллі, зараженість їх бореліями та іншими збудниками, професійні ризики інфікування (лісівники), ураження різних органів і систем людського організму при цій інфекції, її поєднання з іншими хворобами, а також обізнаність населення з проблемою Лайм-бореліозу.

Для науковців і практичних епідеміологів, інфекціоністів, сімейних лікарів, терапевтів, кардіологів, ревматологів, неврологів, лаборантів. Книга може бути корисною для викладачів профільних кафедр медичних університетів і слухачів факультетів післядипломної освіти.

The monograph summarizes the achievements of world science and the results of the authors' own research. The main attention is paid to epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment of Lyme borreliosis. We presented new data on the techniques of collecting ticks in the environment, their infection with *Borrelia* and other pathogens, occupational risks of infection (foresters), damage to various organs and systems of the human body during this infection, comorbidity with other diseases, as well as public awareness of Lyme disease.

This monograph is for scientists and practicing epidemiologists, infectious disease specialists, family doctors, therapists, cardiologists, rheumatologists, neurologists, laboratory technicians. The book can be useful for teachers of specialized departments of medical universities and students of postgraduate education.

ISBN 978-966-673-431-3

©М. А. Андрейчин, М. М. Корда,  
М. І. Шкільна, О. Л. Івахів та ін., 2021  
©ТНМУ, «Укрмедкнига», 2021

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	7
ПЕРЕДМОВА .....	9
Розділ 1. АКТУАЛЬНІСТЬ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ І НАУКОВІ ЗАВДАННЯ.	
<i>М. А. Андрейчин, М. М. Корда</i> .....	13
Список бібліографічних посилань .....	15
Розділ 2. ЕТІОЛОГІЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ .....	19
2.1. Етіологія Лайм-бореліозу. <i>Л. Б. Романюк, К. Б. Штойкало</i> .....	19
2.2. Джерело збудника, механізм передачі, сприйнятливий організм. <i>М. І. Шкільна, О. Л. Івахів</i> .....	32
2.3. Кліщі – основні резервуари і переносники борелій. <i>Л. Я. Федонюк,     С. С. Подобівський, М. І. Шкільна</i> .....	33
2.4. Результати поглиблених акарологічних досліджень, проведених у Тернопільській області. <i>М. А. Андрейчин, В. О. Паничев, М. О. Кашуба,     А. С. Сверстюк</i> .....	52
2.5. Аналіз обізнаності різних категорій населення щодо Лайм-бореліозу. <i>М. І. Шкільна, М. М. Корда, С. Й. Запорожан, О. Л. Івахів, С. О. Никитюк,     А. М. Петрук</i> .....	82
2.6. Епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу в пацієнтів з еритемною і безеритемною формами недуги. <i>М. І. Шкільна,     М. А. Андрейчин, О. Л. Івахів</i> .....	109
2.7. Медична геоінформаційна система. <i>С. С. Подобівський, М. М. Корда</i> .....	114
Список бібліографічних посилань .....	118
Розділ 3. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ З ЕЛЕМЕНТАМИ ПАТОГЕНЕЗУ .....	132
3.1. Клінічна класифікація. <i>О. Л. Івахів, І. С. Іщук</i> .....	132
3.2. Ураження шкіри. <i>М. І. Шкільна, Р. О. Семенина, В. С. Глушок</i> .....	132
3.3. Ураження опорно-рухового апарату. <i>С. І. Сміян, В. В. Юськевич</i> .....	159
3.4. Ураження серцево-судинної системи. <i>С. М. Андрейчин, Н. А. Бількевич,     Н. А. Кавецька, М. І. Шкільна</i> .....	193
3.5. Ураження нервової системи. <i>В. С. Копча, С. І. Шкробот</i> .....	211
3.6. Вплив безеритемної форми Лайм-бореліозу на перебіг туберкульозу легень. <i>М. А. Андрейчин, Л. П. Мельник</i> .....	239
Список бібліографічних посилань .....	247
Розділ 4. ДІАГНОСТИКА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ .....	268
4.1. Методи загальноклінічні та біохімічні. <i>І. М. Кліщ, О. Л. Івахів</i> .....	268
4.2. Специфічна діагностика. <i>М. М. Корда, М. А. Андрейчин, І. М. Кліщ,     М. І. Шкільна, О. М. Марчук, Р. О. Гуменна, М. Т. Гук</i> .....	268
4.3. Методи інструментальної діагностики. <i>І. М. Кліщ, І. С. Іщук</i> .....	297

---

4.4. Термографічна діагностика суберитемної форми Лайм-бореліозу. <i>М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, В. С. Копча</i> .....	298
Список бібліографічних посилань .....	305
Розділ 5. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ .....	309
5.1. Етіотропна терапія. <i>М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, Н. Ю. Вишнеvsька</i> .....	309
5.2. Патогенетична терапія. <i>М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна</i> .....	315
5.3. Оптимізація комплексного лікування хворих із еритемною формою Лайм-бореліозу з використанням доксицикліну гідрохлориду і стевії медоносної. <i>М. І. Шкільна, С. М. Марчишин, О. Л. Івахів</i> .....	316
Список бібліографічних посилань .....	330
Розділ 6. ПРОФІЛАКТИКА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ .....	336
6.1. Первинна профілактика. <i>М. І. Шкільна, С. Й. Запорожан, І. О. Рогальський</i> .....	336
6.2. Вторинна (постконтактна) профілактика. <i>М. А. Андрейчин, О. Л. Івахів</i> .....	338
Список бібліографічних посилань .....	340
Розділ 7. ПІДСУМКИ І ПРОПОЗИЦІЇ. <i>М. А. Андрейчин, М. М. Корда, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів</i> .....	341
ДОВІДКА ПРО АВТОРІВ .....	375

## TABLE OF CONTENTS

LIST OF ABBREVIATIONS .....	7
PREFACE .....	11
Section 1. RELEVANCE OF LYME BORRELIOSIS AND SCIENTIFIC TASKS.	
<i>M. A. Andreychyn, M. M. Korda</i> .....	13
List of bibliographic reference .....	15
Section 2. ETIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY OF LYME BORRELIOSIS .....	19
2.1. Etiology of Lyme Borreliosis. <i>L. B. Romanyuk, K. B. Shtokailo</i> .....	19
2.2. Source of pathogen, transmission mechanism, susceptible organism.	
<i>M. I. Shkilna, O. L. Ivakhiv</i> .....	32
2.3. Ticks as the main reservoir and vectors of <i>Borrelia</i> spp. <i>L. Ya. Fedoniuk,</i> <i>S. S. Podobivskyi, M. I. Shkilna</i> .....	33
2.4. The results of in-depth acarological research in the Ternopil region.	
<i>M. A. Andreychyn, V. O. Panychev, M. O. Kashuba, A. S. Sverstyuk</i> .....	52
2.5. Analysis of awareness of different categories of the population about Lyme borreliosis. <i>M. I. Shkilna, M. M. Korda, S. Yo. Zaporozhan, O. L. Ivakhiv,</i> <i>S. O. Nykytiuk, A. M. Petruk</i> .....	82
2.6. Epidemiological features of Lyme borreliosis in patients with erythematous and non-erythematous forms of the disease.	
<i>M. I. Shkilna, M. A. Andreychyn, O. L. Ivakhiv</i> .....	109
2.7. Interactive medical map (based on geographic information system).	
<i>S. S. Podobivskyi, M. M. Korda</i> .....	114
List of bibliographic reference .....	118
Section 3. CLINICAL MANIFESTATIONS OF LIME-BORRELIOSIS WITH ELEMENTS OF PATHOGENESIS .....	132
3.1. Clinical classification. <i>O. L. Ivakhiv, I. S. Ischuk</i> .....	132
3.2. Skin lesions. <i>M. I. Shkilna, R. O. Semenyna, V. S. Hlushok</i> .....	132
3.3. Lesions of the musculoskeletal system. <i>S. I. Smiyan, V. V. Yuskevych</i> .....	159
3.4. Lesions of cardio-vascular system. <i>S. M. Andreychyn, N. A. Bilkevych,</i> <i>N. A. Kavetska, M. I. Shkilna</i> .....	193
3.5. Lesions of nervous system. <i>V. S. Kopcha, S. I. Shkrobot</i> .....	211
3.6. Influence of non-erythematous form of Lyme borreliosis on the course of pulmonary tuberculosis. <i>M. A. Andreychyn, L. P. Melnyk</i> .....	239
List of bibliographic reference .....	247
Section 4. DIAGNOSIS OF LYME BORRELIOSIS .....	268
4.1. General clinical and biochemical methods. <i>I. M. Klishch, O. L. Ivakhiv</i> .....	268
4.2. Specific diagnostics. <i>M. M. Korda, M. A. Andreychyn, I. M. Klishch,</i> <i>M. I. Shkilna, O. M. Marchuk, R. O. Humenna, M. T. Huk</i> .....	268
4.3. Methods of instrumental diagnostics. <i>I. M. Klishch, I. S. Ischuk</i> .....	297

---

4.4. Thermographic diagnosis of sub-erythematous form of Lyme borreliosis. <i>M. A. Andreychyn, M. I. Shkilna, V. S. Kopcha</i> .....	298
List of bibliographic reference .....	305
Section 5. TREATMENT OF PATIENTS WITH LYME BORRELIOSIS .....	309
5.1. Etiotropic therapy. <i>M. A. Andreychyn, M. I. Shkilna, O. L. Ivakhiv, N. Yu. Vyshnevskya</i> .....	309
5.2. Pathogenetic therapy. <i>M. A. Andreychyn, M. I. Shkilna</i> .....	315
5.3. Optimization of complex treatment of patients with erythematous form of Lyme borreliosis using doxycycline hydrochloride and <i>Stevia rebaudiana</i> Bertoni. <i>M. I. Shkilna, S. M. Marchyshyn, O. L. Ivakhiv</i> .....	316
List of bibliographic reference .....	330
Section 6. PREVENTION OF LYME BORRELIOSIS .....	336
6.1. Primary prophylaxis. <i>M. I. Shkilna, S. Yo. Zaporozhan, I. O. Rogalskyy</i> .....	336
6.2. Secondary (post-exposure) prophylaxis. <i>M. A. Andreychyn, O. L. Ivakhiv</i> .....	338
List of bibliographic reference .....	340
Section 7. RESULTS AND SUGGESTIONS. <i>M. A. Andreychyn, M. M. Korda, M. I. Shkilna, O. L. Ivakhiv</i> .....	358
INFORMATION ABOUT THE AUTHORS .....	375

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БЕФ ЛБ – безеритемна форма Лайм-бореліозу  
ВАШ – візуальна аналогова шкала  
ВДТБЛ – вперше діагностований туберкульоз легень  
ВШ – відношення шансів  
ГАЛ – гранулоцитарний анаплазмоз  
ГІС – геоінформаційна система  
ДДЛШ – діастолічна дисфункція лівого шлуночка  
ДЕТА – N,N-діетил-мета-толуамід  
ДІ – довірчий інтервал  
ДМ – дерматоміозит  
ЕКГ – електрокардіографія  
ЕП – енцефалопатія  
ЕФ ЛБ – еритемна форма Лайм-бореліозу  
ІЛ – інтерлейкін  
ІФА (ELISA) – імуноферментний аналіз (enzyme-linked immuno sorbent assay)  
ІФН – інтерферон  
КТ – комп'ютерна томографія  
ЛБ – Лайм-бореліоз  
МЕ – мігруюча еритема  
МІК – мінімальна інгібуюча концентрація  
ММЕ – множинна мігруюча еритема  
ММП – матричні металопротеїнази  
МРТ – магнітно-резонансна томографія  
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати  
НРІФ – непряма реакція імунофлуоресценції  
НС – нервова система  
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція  
ПЛХ – постлаймська хвороба  
ПНП – полінейропатія  
РА – ревматоїдний артрит  
РП – радикулопатія  
РС – розсіяний склероз  
СМР – спинномозкова рідина  
УЗД – ультразвукове дослідження  
ФМ – фіброміалгія



ФНП-а – фактор некрозу пухлини-а  
ХААД – хронічний атрофічний акродерматит  
ХБЕМ – хронічний борелійний енцефаломієліт  
ХЛ – хвороба Лайма  
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси  
ЦНС – центральна нервова система  
СРП – С-реактивний протеїн  
DAS (disease activity score) – оцінка активності захворювання  
IgM, IgG – імуноглобуліни класів M, G  
Lq – нижній кuartиль  
Me – медіана  
Uq – верхній кuartиль

## ПЕРЕДМОВА

*Лайм-бореліоз належить до недостатньо вивчених природно-осередкових зоонозів і характеризується невпинним розширенням ареалу та підвищенням рівня захворюваності у світі. За прогнозом фахівців, він поступово набуває ознак пандемічної інфекції, а тому спричиняє все більше занепокоєння в різних країнах.*

*Такі обставини диктують необхідність проведення поглиблених наукових досліджень. Відповідно, з кожним роком збільшуються їх обсяг і кількість публікацій, присвячених Лайм-бореліозу, особливо в країнах Північної Америки та Європи. В останні 10–15 років цій проблемі більше уваги приділяють і в Україні.*

*У Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України досліджувати Лайм-бореліоз почали понад 10 років тому. За погодженням з Міністерством охорони здоров'я України, у 2017 р. було створено Центр з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами. За короткий час вдалось оснастити лабораторію Центру відповідною апаратурою і налагодити методи досліджень, які відповідають світовим стандартам. Цьому суттєво посприяла співпраця з науковцями Державної вищої школи ім. Папи Римського Іоанна Павла II (Бяла Подляска, Польща), Інституту медицини села (Люблін, Польща) і лабораторії «IGeneX Inc.» (Мілпітас, Каліфорнія, США), а також дослідниками Фінляндії, Франції та Іспанії. У 2019 р. наш університет став переможцем грантової програми Seeding Labs (Бостон, США) і отримав сучасне обладнання для вказаної лабораторії.*

*Основні дослідження проводили в рамках комплексних науково-дослідних робіт кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Вивчення епідеміології, патогенезу і клініки Лайм-бореліозу в ендемічних регіонах України, в тому числі в Тернопільській області, та вдосконалення його діагностики, терапії, реабілітаційних заходів і профілактики» (номер державної реєстрації 0118U000357) та «Моно- і змішані інфекції, що передаються кліщами, вдосконалення лікувально-діагностичних технологій і заходів біобезпеки» (номер державної реєстрації 0120U104348). У виконанні цих робіт брали участь понад 50 науковців і допоміжних працівників.*

*Про отримані дані ми доповідали на багатьох всеукраїнських і міжнародних наукових форумах, частково опублікували їх у періодичних виданнях, і вони отримали схвальні відгуки. Виконано низку дисертаційних робіт.*

Варто зазначити, що зарубіжні вчені опублікували ряд монографій із проблеми Лайм-бореліозу, в яких висвітлили результати власних досліджень. В Україні досі монографій на цю тему не видавали. Тому наш авторський колектив вирішив частково заповнити прогалину і підготував до друку книгу, в якій узагальнив найновіші досягнення світової науки та основні результати власних досліджень.

Сподіваємося, що наша монографія не тільки буде сприяти поширенню знань серед зацікавлених цією проблемою науковців, але й допоможе практичним лікарям поліпшити діагностику Лайм-бореліозу, лікування хворих і проведення протиепідемічних заходів, зокрема епідеміологам, інфекціоністам, кардіологам, ревматологам, акарологам, ентомологам, молекулярним біологам та лікарям-лаборантам. Будемо вдячні читачам за пропозиції, спрямовані на стимулювання наукових досліджень і обмін досвідом у такій важливій ділянці біології та медицини.

## PREFACE

*Lyme borreliosis is one of the insufficiently studied natural focal zoonoses and is characterized by continuous expansion of the geographically affected areas and increasing incidence in the world. According to experts, it is gradually gaining features of a pandemic infection, and therefore is of growing concern in various countries.*

*Such circumstances dictate the need for in-depth research. Accordingly, the number and volume of publications on Lyme borreliosis are increasing every year, especially in North America and Europe. In the last 10 to 15 years, more attention is also paid to this problem in Ukraine.*

*Researchers of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine began to study Lyme borreliosis more than ten years ago. Based on agreement with the Ministry of Health of Ukraine, the Center for the Study of Lyme-borreliosis and other tick-borne infections was established at the University in 2017. It was possible to equip the laboratory of the center with the appropriate equipment and to establish research methods that meet world standards in a short time. This was significantly facilitated by cooperation with scientists from the State Higher School of the Pope John Paul II (Biała Podlaska, Poland), the Institute of Rural Medicine (Lublin, Poland) and the IGeneX Inc. laboratory (Milpitas, California, USA), as well as researchers from Finland, France, and Spain. In 2019, our university won the Seeding Labs grant program (Boston, USA) and received modern equipment for this laboratory.*

*The main research was carried out within the framework of complex research projects of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Skin and Venereal Diseases of Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine «Study of epidemiology, pathogenesis and clinic of Lyme borreliosis in endemic regions of Ukraine, including Ternopil region, and improvement of its diagnostics, therapy, rehabilitation measures and prevention» (state registration number 0118U000357) and «Mono- and mixed tick-borne infections, improvement of medical-diagnostic technologies and biosafety measures» (state registration number 0120U104348). More than fifty scientists and support staff participated in these projects.*

*We reported our obtained data at many national and international scientific forums, partially published in periodicals, and they received positive feedback. A number of dissertations have been completed.*

*It is worth noting that foreign scientists have published a number of monographs on the problem of Lyme borreliosis, which highlighted the results of their own*

*research. Monographs on this topic have not yet been published in Ukraine. Therefore, our team of authors decided to partially fill the gap and prepared for publication a book in which we summarized the latest achievements worldwide and the main results of our own research.*

*We hope that our monograph will not only contribute to the dissemination of knowledge among scientists interested in this problem, but also help practitioners to improve the diagnosis of Lyme disease, treatment of patients and anti-epidemic measures, including epidemiologists, infectious disease specialists, cardiologists, rheumatologists, neurologists, entomologists, molecular biologists, and laboratory physicians. We will be grateful to the readers for suggestions aimed at stimulating research and sharing experiences in this important area of biology and medicine.*

## Розділ 1. АКТУАЛЬНІСТЬ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ І НАУКОВІ ЗАВДАННЯ

Лайм-бореліоз (ЛБ), або хвороба Лайма (ХЛ) – природно-осередкова інфекція з групи бактерійних зоонозів, яку спричиняють борелії, передається кліщами та перебігає з ураженням шкіри (у вигляді мігруючої еритеми), опорно-рухового апарату, серцево-судинної та нервової систем.

Перша згадка про цю недугу припадає на 1909 р., коли шведський ботанік Adam Afzelius продемонстрував науковцям Товариства дерматологів Швеції пацієнта з кільцеподібною еритемою, яка поширювалася від місця укусу кліща [1–3]. Однак суттєвий поступ у дослідженні хвороби стався лише в 1975–1976 рр., коли американські дослідники А. С. Steere et al. проаналізували груповий спалах інфекції у м. Лайм штату Коннектикут (США), яка перебігала у формі ювенільного ревматоїдного артриту, що виникав після присмокування кліщів і часто поєднувався з мігруючою кільцеподібною еритемою. Лікувального успіху досягнули за допомогою пеніциліну [4–7]. Нова недуга отримала назву «Хвороба Лайма». У 1982 р. американський ентомолог і мікробіолог Willy (Wilhelm) Burgdorfer із співробітниками, досліджуючи вміст кишок іксодового кліща, виявили збудник ЛБ – спірохету і запідозрили її причетність до клінічних проявів цієї хвороби [8]. Згодом бактерія отримала офіційну назву «*Borrelia burgdorferi*» [6, 9], а хворобу визначено точнішим терміном «Лайм-бореліоз» [10].

ХЛ є найпоширенішою інфекцією у США та Європі, яку передають кліщі. Лише у США щорічно реєструють близько 300 000 хворих [11], у Європі – до 85 000 [12]. Рівень захворюваності у різних європейських країнах коливається від 9–10 випадків на 100 тис. населення (Польща, Білорусь) до 35 (Литва), 100 і більше (Словенія) [13, 14]. Однак експерти ВООЗ вважають, що кількість зареєстрованих випадків менша від фактичної мінімум у 5 разів. Збудники кліщових інфекцій уже діагностують у понад 80 країнах, до 2050 р. можуть вразити 35 % населення світу [15].

ЛБ в Україні офіційно віднесено до групи особливо небезпечних інфекційних хвороб [16], його реєстрацію розпочато у 2000 р. Тенденцію до збільшення його частоти спостерігають в усіх областях, при цьому найбільше хворих зареєстровано у лісостеповій ландшафтно-географічній зоні, а саме: Вінницькій, Київській, Львівській, Сумській, Тернопільській, Черкаській і Чернігівській областях [17, 18]. Кількість зареєстрованих хворих зросла з 58 у 2000 р. до 5418 у 2019 р., у тому числі в Тернопільській області за цей пе-

ріод – з 4 до 125. У 2019 р. інцидентність ЛБ склала 10,62 на 100 тис. населення проти 3,77 – у 2014 р. [18, 19]. Проте є підстави вважати, що сучасна офіційна статистика не відображає дійсну епідемічну ситуацію стосовно ЛБ, оскільки значно занижена. Однією з причин недообліку є відсутність настороженості лікарів щодо ЛБ і часті помилкові діагнози.

Тернопільська область є ендемічним осередком ЛБ, оскільки розташована у зоні з родючими ґрунтами, помірним континентальним кліматом, лісними ландшафтами (загальна площа лісового фонду області становить 199,3 тис. га з широколистими і мішано-широколистими породами дерев), що сприяє збереженню у природі основного резервуара борелій – іксодових кліщів. У 57 населених пунктах 14 районів області та у м. Тернополі було виявлено іксодові кліщові бореліози [19].

Ізольованих природних осередків окремих кров'яних інфекцій очевидно немає. В Європі існують асоційовані осередки, в яких циркулює до семи патогенів, що здатні передаватися під час присмокування іксодових кліщів. Встановлено, що у 84,4 % випадків ЛБ перебігає у вигляді мікст-інфекції з кліщовим енцефалітом, гранулоцитарним анаплазмозом людини і моноцитарним ерліхіозом [20].

Зараженість кліщів бореліями, відібраних із різних природних осередків, коливається від 1,5 до 75,0 % [21–24]; анаплазмами у США – від 7,6 до 53,0 %, у країнах Європи – від 0,8 до 24,4 % [25]; *B. miyamotoi* (збудник кліщових поворотних гарячок) – від 0,4 до 4,8 % [26–28]. Проте даних щодо зараженості кліщів *B. burgdorferi*, *A. phagocytophilum*, *B. miyamotoi*, *Babesia sp.*, відібраних від людей, вкрай мало [29, 30], і проводились такі дослідження лише за кордоном.

Відомо про здатність *B. miyamotoi* спричиняти захворювання в населення Європи [31, 32] та США [33], у тому числі в лісівників [34]. Однак даних щодо причетності цього генотипу борелій до захворювань у жителів України, в тому числі працівників лісових господарств, досі не було.

Опубліковано численні докази етіологічної ролі борелій у розвитку захворювань різних органів і систем. У 18,3 % хворих на ЛБ виявлено ураження опорно-рухового апарату, у 10,7 % – серцево-судинної системи [35], у 5 – 64,0 % – нервової системи [36]. Полісистемні ураження ускладнюють клінічну діагностику, за що ЛБ дістав назву «великого імітатора» різних хвороб людини [37]. Схильність до тривалого безсимптомного перебігу недуги, розвиток у третини хворих складних для діагностування безеритемних форм, можливість повторних захворювань роблять проблему ЛБ надзвичайно актуальною [35, 38].

Лайм-бореліоз негативно впливає на перебіг вагітності. Хронічна форма захворювання може призвести до незворотних змін шкіри, суглобів, серцево-судинної та нервової систем, зниження якості життя, часткової або повної втрати працездатності, до інвалідності й навіть смерті [10, 39, 40].

Важливою особливістю ЛБ є суттєві відмінності перебігу хвороби не лише через інфікування різними видами збудника, але й у різні стадії недуги [41, 42].

Лісівники належать до професійних груп населення з високим ризиком зараження бореліями [34, 43]. Обізнаність різних верств населення щодо ЛБ, зокрема студентів [44–46] і працівників лісових господарств [13, 47], та їх інфікованість *B. burgdorferi* досліджено в ряді країн Європи [48, 49]. В Україні аналогічні дослідження проводили лише у незначній кількості працівників лісових господарств Львівської області [35] і потребують подальшого вивчення як на Тернопільщині, так і в інших областях.

Діагностика ЛБ і лікування хворих вимагають удосконалення [50, 51], особливо щодо виявлення безеритемних форм недуги та раціонального використання антибіотиків. Проте єдиний підхід до антибактерійної терапії на сьогодні відсутній, немає також остаточних рекомендацій щодо вибору конкретного етіотропного засобу та схеми його призначення [52, 53]. Суттєвої оптимізації потребують профілактичні заходи на ендемічних територіях ЛБ.

## Список бібліографічних посилань

1. Thyresson N. Historical notes on skin manifestations of Lyme borreliosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1991. Suppl. 77. P. 9–13.
2. Учайкин В. Ф., Шамшева О. В. Инфекционные болезни у детей. Москва: Гэотар-медиа, 2015. С. 387–391.
3. Попович О. О. Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія*. 2016. № 3 (12). С. 114–122.
4. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities / A. C. Steere, S. E. Malawista, D. R. Snyderman et al. *Arthritis Rheum.* 1977. № 20. P. 7–17.
5. Erythema chronicum migrans and Lyme arthritis. *The enlarging clinical spectrum* / A. C. Steere, S. E. Malawista, J. A. Hardin et al. *Ann. Intern. Med.* 1977. № 86. P. 685–698.
6. Berndtson K. Review of evidence for immune evasion and persistent infection in Lyme disease. *International Journal of General Medicine*. 2013. Vol. 6. P. 291–306.
7. Schotthoefler A. M., Frost H. M. Ecology and Epidemiology of Lyme Borreliosis. *Clin Lab Med.* 2015. Vol. 35. P. 723–743.
8. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? / W. Burgdorfer, A. G. Barbour, S. F. Hayes et al. *Science*. 1982. Vol. 216. P. 1317–1319.
9. The role of *Borrelia burgdorferi* infection in scleroderma / Ž. Smoleńska, A. Masiak, A. Strzelecki, Z. Zdrojewski. *Reumatologia*. 2014. Vol. 52. № 5. P. 326–331.
10. Чемич М. Д., Лутай І. В. Хвороба Лайма. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *EUMJ*. 2020. Vol. 8, № 2. С. 230–241.
11. Mead P. S. Epidemiology of Lyme Disease. *Infect Dis Clin North Am.* 2015. Vol. 29. P. 187–210.
12. *Borrelia* Diversity and Co-infection with Other Tick Borne Pathogens in Ticks / C. Raileanu, S. Moutailler, D. Porea et al. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017. Vol. 7. № 36. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00036.



13. Lewandowska A., Kruba Z., Filip R. Epidemiology of Lyme disease among workers of forest inspectorates in Poland. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2013. Vol. 20. № 2. P. 329–331.
14. Prevalence of tick-borne pathogens in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks from different geographical locations in Belarus / A. L. Reye, V. Stegnyy, N. P. Mishaeva et al. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. № 1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349900>.
15. Davidsson M. The Financial Implications of a Well-Hidden and Ignored Chronic Lyme Disease Pandemic. *Healthcare*. 2018. Vol. 6. № 16. DOI: 10.3390/healthcare6010016.
16. Професійні інфекційні хвороби. Зоонози / Ю. І. Кундієв, М. А. Андрейчин, А. М. Нагорна, Д. В. Варивончик. Київ: Авіцена, 2014. С. 360–522 (406–419).
17. Задорожна В. І., Руденко А. О., Ключ В. Ю. Лайм-бореліоз – особливо небезпечна інфекція. Загрози та ризики. *Ветеринарна медицина*. 2017. № 103. С. 30–32.
18. Небогаткін І. В., Шулган А. М. Епідеміологічні й епізоотичні особливості хвороби Лайма у 2019 році в Україні. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8. № 5–6. С. 57–61.
19. Васильєва Н. А., Івахів О. Л., Качор В. О. Хвороба Лайма на Тернопільщині. *Інфекційні хвороби*. 2011. № 2. С. 50–53.
20. Малий В. П., Шепілева Н. В. Кліщові інфекції (хвороба Лайма, гранулоцитарний анаплазмоз і моноцитарний ерліхіоз) у Харківській області. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2013. № 2. С. 49–52.
21. Monitoring the prevalence of pathogenetic *Borrelia burgdorferi sensu lato* in ticks in two Brno locations / A. Zakovska, H. Kucerova, H. Nejezchlebova et al. *Klin Microbiol Infect Lec*. 2011. Vol. 17. № 5. P. 179–183.
22. Risk of tick-borne diseases in various categories of employment among forestry workers in eastern Poland / E. Cisak, V. Zając, A. Wojcik-Fatla, Ja. Dutkiewicz. *Ann Agric Environ Med*. 2012. Vol. 19. № 3. P. 469–474.
23. Маврутенков В. В. Лаймская болезнь. Общие вопросы (I часть). *Здоровье ребенка*. 2014. № 2. С. 106–110.
24. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States / C. D. Crowder, H. E. Carolan, M. A. Rounds et al. *Emerg. Infect. Dis*. 2014. Vol. 20. № 10. P. 1678–1682.
25. Климнюк С. І., Романюк Л. Б., Шкільна М. І. Сучасні уявлення про гранулоцитарний анаплазмоз людини. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 3 (89). С. 4–9.
26. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks / J. Geller, L. Nazarova, O. Katargina et al. *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23251652>.
27. The Presence of *Borrelia miyamotoi*, A Relapsing Fever Spirochaete, in Questing *Ixodes ricinus* in Belgium and in The Netherlands / C. Cochez, P. Heyman, D. Heylen et al. *Zoonoses Public Health*. 2015. Vol. 62. № 5. P. 331–333.
28. A novel duplex real-time PCR permits simultaneous detection and differentiation of *Borrelia miyamotoi* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* / R. Venczel, L. Knoke, M. Pavlovic et al. *Infection*. 2016. Vol. 44. P. 47–55.
29. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in ticks removed from skin of people and circumstances of being bitten – research from the area of Poland, 2012–2014 / E. Gałęziowska, J. Rzymowska, N. Najda et al. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2018. Vol 25. № 1. P. 31–35.

30. Prevalence of pathogens in ticks collected from humans through citizen science in Belgium / T. Lernout, N. De Regge, K. Tersago et al. *Parasites Vectors*. 2019. Vol. 12. № 550. URL: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-019-3806-z>.

31. Комаренко Н. С., Виноград Н. О. Видове розмаїття борелій та їх значення у крайовій патології. Віддалені наслідки при іксодових кліщових бореліозах. *Annals of Mechnikov Institute*. 2011. № 3. С. 20–22.

32. Eco-epidemiology of *Borrelia miyamotoi* and Lyme borreliosis spirochetes in a popular hunting and recreational forest area in Hungary / S. Szekeres, E. C. Coipan, K. Rigó et al. *Parasites Vectors*. 2015. Vol. 8. № 309. DOI: 10.1186/s13071-015-0922-2.

33. *Borrelia miyamotoi* Infection in Patients from Upper Midwestern United States, 2014–2015 / D. A. Jobe, S. D. Lovrich, D. G. Oldenburg et al. *EID journal*. 2016. Vol. 22. № 8. P. 1471–1473.

34. High seroprevalence of *Borrelia miyamotoi* antibodies in forestry workers and individuals suspected of human granulocytic anaplasmosis in the Netherlands / S. Jahfari, T. Herremans, A. E. Platonov et al. *New Microbes New Infect.* 2014. Vol. 2. P. 144–149.

35. Зінчук О. М. Лайм-бореліоз: клініко-імунопатогенетичні особливості та екстрене превентивне лікування: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.01.13 / Київ, 2010. 41 с.

36. Антоненко К. В. Хвороба Гентінгтона у поєднанні з Лайм-бореліозом: аналіз клінічного випадку. *Український неврологічний журнал*. 2016. № 1. С. 93–97.

37. The new great imitator – neuropsychiatric symptoms of Lyme disease / M. C. Cochat Costa Rodrigues, I. Moreira, M. J. Peixoto, C. Silveira. *European Psychiatry*. 2017. Vol. 41. № S1. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.2242.

38. Сандугей А. В., Хрусталеv О. А., Баранова Н. С. Трудности клинической диагностики Лайм-боррелиоза. *Ученые записки Петрозаводского государственного университета*. 2011. № 8. С. 42–46.

39. Малий В. П., Кратенко И. С. Системный клещевой боррелиоз (болезнь Лайма): учебное пособие. Харьков: Фолио, 2006. 127 с.

40. Зінчук О. М. Лайм-бореліоз. Інфекційні хвороби: підручник: у 2 т. / за ред. В. П. Малого, М. А. Андрейчина. Львів: Магнолія, 2006, 2018. Т. 2. С. 400–405.

41. Forrester Geographic Distribution and Expansion of Human Lyme Disease, United States / K. J. Kugeler, G. M. Farley, J. D. Forrester, P. S. Mead. *Emerging Infectious Diseases*. 2015. Vol. 21. № 8. P. 1455–1457.

42. Surveillance perspective on Lyme borreliosis across the European Union and European Economic Area / C. C. Van den Wijngaard, A. Hofhuis, M. Simões et al. *Euro Surveill*. 2017. Vol. 22. № 27. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.27.30569.

43. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in occupationally exposed persons in the Belgrade area, Serbia / D. Jovanovic, S. Atanasievska, V. Protic-Djokic et al. *Braz J Microbiol*. 2015. Vol. 46. № 3. P. 807–814.

44. Students' attitudes to tick risks / H. Nejezchlebová, D. Kiewra, A. Žákovská, P. Ovesna. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2016. Vol. 23. № 3. P. 437–441.

45. Prevention of Lyme borreliosis among students from Poland and Latvia / A. Pańczuk, M. Tokarska-Rodak, I. Tarelkina, D. Voitaю *Hygeia. Public Health*. 2018. Vol. 53. № 3. P. 307–312.

46. Exposure to ticks and undertaking Lyme borreliosis prevention activities among students from Poland and Slovakia / A. Pańczuk, M. Tokarska-Rodak, W. Mikuřáková et al. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2019. Vol. 26. № 2. P. 217–221.

47. Tick exposure and prevalence of borrelia burgdorferi antibodies among hunters and other individuals exposed to vector ticks in eastern Poland / A. Pańczuk, M. Tokarska-Rodak, D. Plewik, Ju. Paskiewicz. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 2019. Vol. 70. № 2. P. 161–168.
48. Serological survey in persons occupationally exposed to tick-borne pathogens in cases of co-infections with *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Bartonella* spp. and *Babesia microti* / J. Chmielewska-Badora, A. Moniuszko, W. Żakiewicz-Sobczak et al. *Ann Agric Environ Med.* 2012. Vol. 19. № 2. P. 271–274.
49. Ryzyko zakażeń zawodowych *Borrelia burgdorferi* u pracowników leśnictwa i rolników / M. Tokarska-Rodak, D. Plewik, M. Koziol-Montewka et al. *Medycyna Pracy.* 2014. Vol. 65. № 1. P. 109–117.
50. Anti-*Borrelia burgdorferi* antibody profile in post-Lyme disease syndrome / A. Chandra, G. P. Wormser, A. R. Marques et al. *Clin Vaccine Immunol.* 2011. Vol. 18. № 5. P. 767–771.
51. Diagnosis and treatment of tick-borne diseases recommendations of the Polish Society of Epidemiology and Infectious Diseases / S. A. Pancewicz, A. M. Garlicki, A. Moniuszko-Malinowska et al. *Przegl Epidemiol.* 2015. Vol. 69. P. 309–316.
52. Incidence and patterns of extended-course antibiotic therapy in patients evaluated for Lyme disease / Yi-Ju. Tseng, A. Cami, D. A. Goldmann et al. *Clin. Infect. Dis.* 2015. Vol. 61. № 10. P. 1536–1542.
53. Current guidelines, common clinical pitfalls, and future directions for laboratory diagnosis of Lyme disease, United States / A. Moore, C. Nelson, C. Molins et al. *Emerging Infectious Diseases.* 2016. Vol. 22. № 7. P. 1169–1177.

## Розділ 2. ЕТІОЛОГІЯ ТА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ

### 2.1. Етіологія Лайм-бореліозу

Лайм-бореліоз спричиняє гетерогенна популяція різних видів бактерій роду *Borrelia*. Загальний список борелій охоплює не лише патогенні для людини бактерії, які є чинниками ХЛ, кліщових поворотних гарячок, вошивого поворотного тифу, а й велику групу спірохет цього роду, роль яких у виникненні патології в людини доведено тільки на певних територіях чи ще не з'ясовано, а також і непатогенні мікроби.

**Морфологія борелій.** Борелії – окрема група мікроорганізмів, яка входить до класу *Spirochaetes* порядку *Spirochaetales*, родини *Spirochaetaceae*, роду *Borrelia*. Свою родову назву вони отримали на честь французького мікробіолога А. Borrel, який вивчав на початку ХХ ст. цей різновид спірохет. Крім роду *Borrelia*, згідно з класифікацією Берджі, існують також інші роди спірохет: *Brevinema*, *Clevelandina*, *Cristispira*, *Diplocalix*, *Pillotina*, *Serpulina*, *Spirochaeta*, *Treponema*. Роди *Borrelia* та *Treponema* об'єднують патогенних для людини представників [1, 2].

Борелії загалом є спіралеподібними мікроорганізмами, діаметр яких становить 0,2–0,5 мкм, а довжина – 3–20 мкм. Вони мають 3–10 нерівномірних завитків, які повертаються направо або наліво, та 15–20 периплазматичних джгутиків (рис. 2.1, 2.2) [3, 4].

Розміри представників роду *Borrelia* коливаються в широких межах: довжина – від 8 мкм (*B. coriaceae*) до 20–30 мкм (*B. burgdorferi*), ширина – від 0,20 мкм (*B. burgdorferi*) до 0,50 мкм (*B. recurrentis*). Також вони відрізняють-

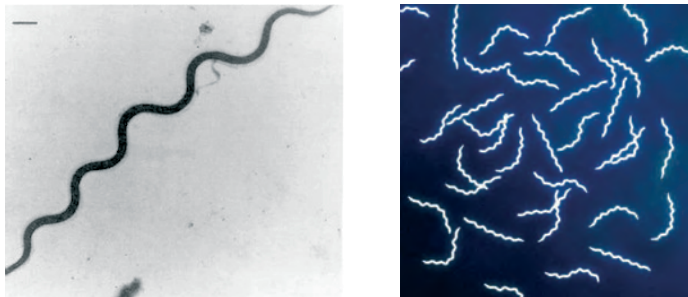


Рис. 2.1. Морфологічні особливості *Borrelia recurrentis* (зліва); забарвлені нітратом срібла борелії в темному полі (справа) [3].

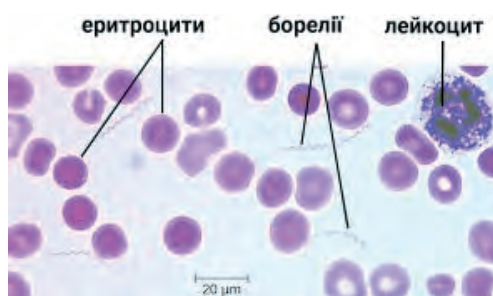


Рис. 2.2. Борелії в мазку з краплі периферичної крові. Фарбування за Романовським – Гімзою [4].

ся за щільністю завитків, їх регулярністю і кількістю периплазматичних фібрил. Можуть змінюватися в різних господарях і залежати від віку культури (як правило, у стаціонарній фазі клітини подовжуються) та складу поживного середовища. За формою борелії являють собою звивисту, ліво- або правобічну спіраль. При темнопольній чи фазово-контрастній мікроскопії добре визначається спіралеподібна форма бактерій, яка характеризується значною нестабільністю. При вітальному спостереженні відзначають їх повільні обертальні рухи. Під електронним мікроскопом можна розрізнити структурні елементи борелії: на поверхні розміщений товстий аморфний мукоїдний шар, що має назву «S-шар», далі розташовані цитоплазматична мембрана, периплазма, ендофлагелярний комплекс, протоплазматичний циліндр (рис. 2.3) [5].

У зовнішній мембрані містяться протеїни, ліпіди і вуглеводи, практично немає ліпополісахариду, але є гліколіпіди, які займають половину всіх ліпідів, а також у ній містяться трансмембранно-стягуючі протеїни низької щільності. Такий варіант структури сприяє виживанню бактерій та уникненню дії імунної системи. Борелії групи арагасових кліщових бореліозів здатні виробляти ліпопротеїни, що стимулюють утворення фактора некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), який, своєю чергою, сприяє розпізнаванню їх рецепторами хребетних [6].

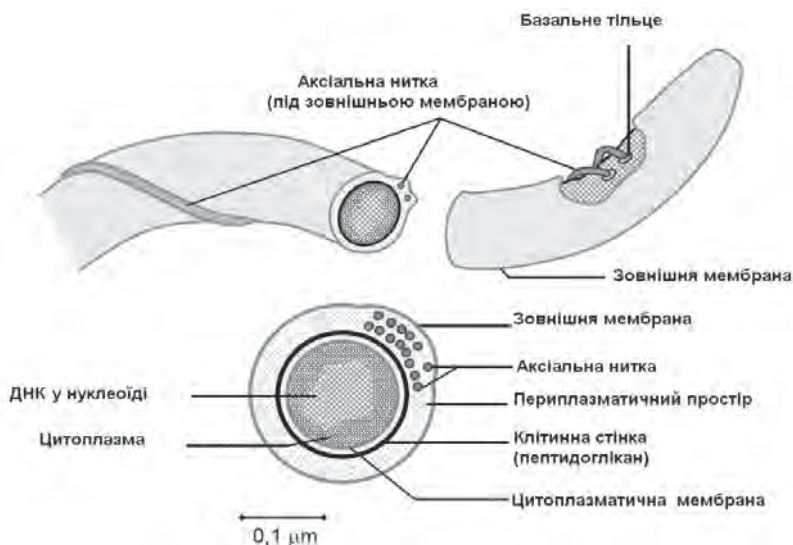


Рис. 2.3. Схематична будова борелій [5].

Крім типової форми борелій, описано інші морфологічно змінені варіанти, які називають «формами незбалансованого росту». Деякі клітини можуть вирости, являти собою подовжені циліндричні клітини або нитко-, петлеподібні форми чи сферопласти, шароподібні або гранулярні форми, деколи цисти, які оточені захисною мукоїдною оболонкою [7]. Відомо, що морфологічно змінені форми борелій, як цистні, так і гранулярні, зберігають здатність розмножуватися, а за певних умов здатні до реверсії у звичайні спіралеподібні форми, зберігаючи патогенні властивості [8].

Борелії чутливі до висихання, а також до гіпер- і гіпотонічних умов, дії різних детергентів, температури понад 40 °С. Вони легко інактивуються формаліном, фенолом, етанолом та іншими дезінфекційними засобами, а також ультрафіолетовими променями. У разі культивування у поживному середовищі погано розмножуються при температурі, нижчій 30–31 °С і вищій 35 °С, дуже чутливі до рН середовища. Культури, які вже виростили, здатні зберігати свою життєздатність 30–45 діб при температурі +4 °С, у гліцерині можуть тривало зберігатися при -70 °С [6].

Збудники бореліозів чутливі до тетрациклінів, макролідів, цефалоспоринових III покоління. Для них характерні низькі значення мінімальної інгібуючої концентрації (МІК<sub>90</sub>) – <0,04 мкг/мл і середні величини мінімальної бактерицидної концентрації – <1 мкг/мл. Однак вони стійкі до високих концентрацій фосфоміцину, рифампіцину, що можна використати при створенні селективних середовищ. Слід також зазначити, що чутливість борелій до різних антибіотиків суттєво різниться. Зокрема, МІК пеніциліну G щодо ізолятів *B. afzelii* в 10 разів вища, ніж для *B. burgdorferi*, *B. bisettii*, й у 100 разів більша, ніж для штамів *B. garinii*. Найчутливішими до еритроміцину є *B. burgdorferi* з МІК ≤0,15 мкг/мл, ампіцилін і мезлоцилін активніші, ніж пеніцилін G [9].

Під час інших експериментів досліджували активність *in vitro* та *in vivo* деяких антибіотиків проти 10 ізолятів *B. burgdorferi*, отриманих від людини. Ці борелії проявили найбільшу чутливість до еритроміцину, цефтриаксону і цефотаксиму (МІК<sub>90</sub> становила 0,06, 0,06, 0,12 мкг/мл відповідно). Меншою була активність тетрацикліну, амоксициліну та лінкоміцину (МІК<sub>90</sub> 0,50 мкг/мл), імipенему й аугментину (МІК<sub>90</sub> 0,25 мкг/мл), оксациліну (МІК<sub>90</sub> 1 мкг/мл), ципрофлоксацину (МІК<sub>90</sub> 2 мкг/мл), офлоксацину (МІК<sub>90</sub> 4 мкг/мл). Пеніцилін G, який зазвичай використовують для лікування хворих на ЛБ, мав МІК<sub>90</sub> лише 4 мкг/мл. За винятком еритроміцину, активність *in vitro* відповідала активності *in vivo*. Еритроміцин був менш активним *in vivo*, а пеніцилін G показав слабку активність як *in vitro*, так й *in vivo* [10].

Подальші численні рандомізовані клінічні випробування продемонстрували ефективність антибіотикотерапії у хворих з мігруючою еритемою (МЕ), що є одним із клінічних проявів ЛБ [9]. Згідно з результатами цих досліджень, такі антибактерійні препарати, як доксициклін, амоксицилін і

цефуроксим, характеризуються еквівалентною ефективністю на ранній стадії ЛБ [11].

Доксициклін є одним із антибіотиків, які найчастіше застосовують для лікування хворих на ЛБ. Він також ефективний при терапії інфекцій, спричинених іншими потенційними коінфікувальними агентами (*A. phagocytophilum* і *B. miyamotoi*). Серед пероральних антибактерійних засобів, які зазвичай використовують у менеджменті ЛБ, доксициклін характеризується найкращою здатністю до проникнення в центральну нервову систему (ЦНС) [11].

Оптимальну тривалість терапії при МЕ також вивчали в Європі, де більшість випадків ЛБ спричиняє збудник *B. afzelii* (на відміну від *B. burgdorferi*, яка домінує у Сполучених Штатах Америки). Результати дослідження D. Stupica і співавт. [12] продемонстрували, що приймання доксицикліну протягом 10 днів є так само ефективним, як і впродовж 15 днів.

У США макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин) не рекомендують до застосування як терапію першої лінії при ранній МЕ, оскільки ці препарати є менш ефективними, ніж амоксицилін [13, 14] та, ймовірно, інші засоби першої лінії. У деяких штамів *B. burgdorferi* ідентифіковано стійкість до макролідів [14]. Використання макролідів виправдане у пацієнтів, які не можуть приймати амоксицилін, доксициклін і цефуроксим [9, 13].

У роботах V. Preac-Mursic і співавт. було показано, що *B. burgdorferi* дуже чутлива до еритроміцину (МІК $\leq$ 0,15 мкг/мл). Ампіцилін і мезлоцилін активніші за пеніцилін G. Автори рекомендували застосовувати тетрацикліну гідрохлорид через його низьку МІК *in vitro* і високу позаклітинну та внутрішньоклітинну ефективність [5].

Багато борелій спричиняє інфекційні хвороби в людини, наприклад, кліщові поворотні гарячки, – *B. recurrentis*, *B. duttoni*, *B. hermsii* та ін. Одну з борелій, *B. burgdorferi*, названо на честь американського ентомолога і мікробіолога Willy (Wilhelm) Burgdorfer, який разом з A. Varbour у 1982 р. виділив цих мікроорганізмів від пацієнта з ЛБ. У 1984 р. R. Johnson ідентифікував спірохету, ізольовану W. Burgdorfer, показав, що вона – невідомий раніше вид роду *Borrelia*, і власне назвав її *B. burgdorferi* sp. nov., таким чином встановивши етіологію давно відомої хвороби [15]. Подальше вивчення багатьох ізолятів борелій, отриманих із кліщів і від хворих у різних точках нозологічного ареалу цієї інфекції, продемонструвало, що в групі борелій, які належать до одного виду, є істотні внутрішньовидові відмінності.

Натепер виділяють декілька десятків видів борелій, яких об'єднують у 3 несистематизовані групи: 1) група ЛБ (понад 50 бактерій), представники якої через високу фенотипову та генотипову подібність становлять комплекс *B. burgdorferi sensu lato*; 2) група кліщових поворотних гарячок (англ. Tick-borne relapsing fever (TBRF), tick fever, кліщова і вошина) (*B. duttoni*, *B. hermsii*, *B. parkeri*, *B. turicatae* та ін.), які переважно передають аргасові кліщі, але ця група включає й *B. recurrentis*, переносниками якої є воші *Pediculus vestimenti*

(вошивий поворотний тиф), і 3 види мікроорганізмів, які виявляють в іксодових кліщах (*B. miyamotoi*, *B. lonestari*, *B. theileri*) (табл. 2.1); 3) нещодавно описано групу борелій, які пов'язані з рептиліями, до її складу включено вид *B. turcica* і ряд не уточнених видів [16–18].

Таблиця 2.1

**Деякі види роду *Borrelia*, які пов'язані з кліщами**

Група	Вид збудника	
Аргасові кліщові бореліози	<i>B. anserina</i> <i>B. baltazardii</i> <i>B. brasiliensis</i> <i>B. caucasica</i> <i>B. coriaceae</i> <i>B. crocidurae</i> <i>B. dugesii</i> <i>B. duttonii</i> <i>B. graingeri</i> <i>B. harveyi</i> <i>B. hermsii</i> <i>B. hispanica</i>	<i>B. latyschewii</i> <i>B. mazzottii</i> <i>B. merionesi</i> <i>B. microti</i> <i>B. queenslandica</i> <i>B. parkeri</i> <i>B. persica</i> <i>B. recurrentis</i> <i>B. tillae</i> <i>B. turcica</i> <i>B. turicatae</i> <i>B. venezuelensis</i>
Іксодові кліщові бореліози	<i>B. afzelii</i> <i>B. americana</i> <i>B. andersonii</i> <i>B. bavariensis</i> <i>B. bissettii</i> <i>B. burgdorferi</i> <i>B. californiensis</i> <i>B. carolinensis</i> <i>B. garinii</i> <i>B. kurtenbachii</i> <i>B. lonestari</i> <i>B. miyamotoi</i>	<i>B. japonica</i> <i>B. lusitaniae</i> <i>B. sinica</i> <i>B. spielmanii</i> <i>B. tanukii</i> <i>B. texasensis</i> <i>B. theileri</i> <i>B. turdi</i> <i>B. valaisiana</i>

Усі відомі види роду *Borrelia* морфологічно дуже подібні, тому систематика борелій на рівні виду часто уточнюється, в результаті список видів поповнюється новими. Натепер за відмінностями в нуклеотидних послідовностях ДНК усередині комплексу *B. burgdorferi* s. l. розрізняють щонайменше 19 видів, 9 з них було описано після 2005 р. Усі вони нерівномірно розподілені в межах нозоареалу ЛБ (табл. 2.2).

Не всі борелії цього комплексу є патогенними для людини. В Європі доведено патогенність 5 геновидів – *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* та *B. bavariensis* [19–21]. Ряд науковців зазначає, що в західних регіонах України патогенними для людини є 5 видів борелій: *B. burgdorferi* s. s., *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. lusitaniae* і *B. valaisiana* [22]. Інша група вчених патогенними бореліями в Україні вважає *B. burgdorferi* s. s., *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*



і *B. spielmanii* [23]. Поширеність цих генотипів у різних географічних регіонах світу також неоднакова, як й інших представників комплексу *B. burgdorferi* s. l. Навіть в одного і того ж генотипу борелій спостерігають варіабельність у складі поверхневих білків, особливо OspA й OspC. Найбільшу їх гетерогенність виявляють у *B. garinii* (за OspC – 13 варіантів, за OspA – 7) і *B. afzelii* (за OspC – 8, за OspA – 2). *B. burgdorferi* s. s. відрізняється від інших відносною сталістю спектра поверхневих білків, причому найконсервативнішими в цьому є північноамериканські штами [24].

Таблиця 2.2

Еколого-географічна характеристика видів *B. burgdorferi* s. l.

Вид, рік відкриття	Ареал	Переносники	Господарі-резервуари
<i>B. burgdorferi</i> s. s., 1984	Північна Америка, Європа, Північна Африка, Китай, Тайвань	<i>Ixodes scapularis</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. pacificus</i>	Дрібні ссавці, птахи, рептилії
<i>B. garinii</i> , 1992	Європа, Росія, Китай, Японія, Канада, Корея, Монголія, Північна Африка	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. nipponensis</i> , <i>I. trianguliceps</i>	Птахи, їжаки, дрібні ссавці
<i>B. afzelii</i> , 1993	Європа, Росія, Китай, Японія, Корея, Монголія	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. granulatus</i> та ін.	Дрібні ссавці, птахи
<i>B. japonica</i> , 1993	Японія	<i>I. ovatus</i>	Дрібні ссавці
<i>B. lusitaniae</i> , 1997	Європа, Північна Африка, Туреччина	<i>I. ricinus</i> , <i>I. hexagonus</i> , <i>I. uriae</i>	Дрібні ссавці, птахи, рептилії
<i>B. valaisiana</i> , 1997	Європа, Китай, Японія, Корея	<i>I. ricinus</i> , <i>I. hexagonus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. nipponensis</i>	Птахи, рептилії
<i>B. bussetti</i> , 2007	Центральна Європа, Північна Африка	<i>I. scapularis</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. pacificus</i>	Дрібні ссавці, рептилії
<i>B. spielmanii</i>	Центральна Європа, Угорщина, Україна	<i>I. ricinus</i> , <i>I. hexagonus</i>	їжаки
<i>B. bavariensis</i>	Центральна і Східна Європа, Росія, Центральна Азія, Китай, Японія	<i>I. ricinus</i> , <i>I. persulcatus</i> , <i>I. trianguliceps</i>	Дрібні ссавці
<i>B. kurtenbachii</i>	Північна Америка, Європа	<i>I. pacificus</i> , <i>I. scapularis</i>	Дрібні ссавці
<i>B. miyamotoi</i> , 1995	Японія, Європа, Росія, Північна Америка	<i>I. persulcatus</i> , <i>I. ricinus</i> , <i>I. pacificus</i> , <i>I. scapularis</i>	Дрібні ссавці

Встановлено, що *B. spielmanii*, яку виявили в Німеччині, Угорщині та Словенії, є етіологічним агентом МЕ [25]. *B. miyamotoi*, яка належить до групи збудників кліщових поворотних гарячок [26], уперше виділили в Японії в 1995 р. від кліщів виду *I. persulcatus*, а також від мишей *Apodemus argenteus* [27]. Згодом цей вид борелій виявили в кліщах виду *I. ricinus* у ряді країн Європи [20, 28, 29]. Натепер виділяють 3 типи *B. miyamotoi*: азійський, або сибірський (передається переважно кліщами виду *I. persulcatus*), європейський (кліщами виду *I. ricinus*) і американський (кліщами видів *I. scapularis* та *I. pacificus*) [30–32].

*B. burgdorferi* – рухливі мікроаерофільні бактерії спіралеподібної форми, які мають внутрішню і зовнішню мембрани, клітинну стінку з тенденцією до згинання. Вони фарбуються аніліновими барвниками. Клітини різних видів борелій варіюють за довжиною, діаметром, щільністю завитків, їх регулярністю та числом периплазматичних фібрил. Як правило, діаметр клітини становить до 1 мкм, довжина – 10–25 мкм. *B. burgdorferi* не класифікується як грампозитивна або грамнегативна бактерія, хоча за забарвленням за Грамом вона слабо-негативна і має деякі особливості грамнегативних бактерій, водночас є їй відмінності (рис. 2.4) [33].

У складі зовнішньої мембрани *B. burgdorferi* не виявлено ліпополісахаридів. Окрім того, зовнішня мембрана *Borrelia spp.* характеризується значнішою лабільністю, має меншу щільність транспортних білків і легко розчиняється у слабких розчинах поверхнево-активних речовин. Найбільш вивчено такі білки зовнішньої мембрани, як Osp (outer surface protein), зокрема OspA та OspB, що кодуються лінійними плазмідами Ip 54 і OspC, який, своєю чергою, кодується кільцевою плазмідною cp 26 [6].

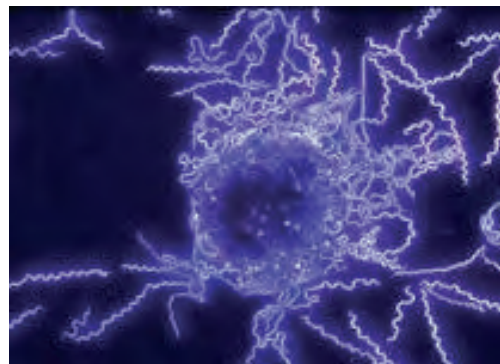
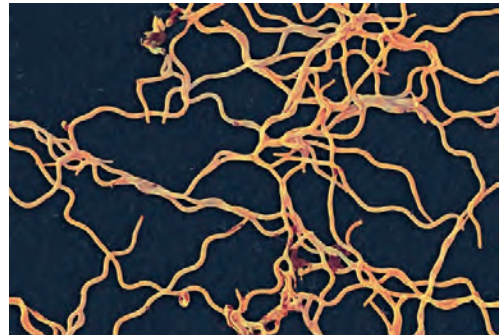


Рис. 2.4. Морфологічні особливості *B. burgdorferi* [33].

S-шар у борелій вкрай не стійкий, дуже легко відділяється від зовнішньої мембрани і часто відсутній. Наявність мукоїдного шару іноді є перешкодою для електронної мікроскопії через його дуже інтенсивне фарбування і затінення структур мікробної клітини [34].

Наступний структурний елемент – дуже гнучка біліпідна цитоплазматична мембрана, між шарами якої розташовується ендofлагелярний комплекс, що змієподібно переплітається з протоплазматичним циліндром за довжиною мікроорганізму. Кожен ендofлагелярний комплекс складається з флагелярних ниток, флагелярного гачка й основного диска. Саме скорочення ниток, зчеплених між собою і прикріплених до кінців мікробної клітини, а також їх спіралеподібне розташування за всією довжиною забезпечують обертальні й поступальні рухи борелій [34].

Число ендofлагел у різних ізолятах борелій варіабельне – від 3 до 20, що залежить від фізіологічного стану бактерійної клітини й умов культивування (рН середовища, поживні добавки тощо) [34].

Протоплазматичний циліндр розташований за внутрішнім шаром мембрани цитоплазми і містить нуклеоїд, рибосоми, ДНК-асоційовані молекули та інші клітинні компоненти. Іноді на поверхні борелій помітні випинання, які можуть бути двох типів. По-перше, випинання зовнішнього шару мембрани цитоплазми часто формуються ближче до кінцевих ділянок борелії на її бічних поверхнях. Такі зміни характерні для клітин, які відмирають. Подібні випинання часто спостерігають також у культурі борелій *in vitro* внаслідок їх тривалої інкубації. По-друге, вони формуються як сферичні опуклості на кінцях борелій та утворюються власне цитоплазматичною мембраною і протоплазмою, в якій є плазмідна ДНК [34].

Борелії – хемоорганотрофи, основним джерелом енергії для яких є глюкоза, а кінцевим продуктом обміну при цьому – молочна кислота. Як альтернативне джерело вуглецю мікроорганізми можуть також використовувати гліцерин, фруктозу і мальтозу. Крім того, борелії здатні до утилізації N-ацетилглюкозаміну і, відповідно, хітину, що дозволяє їм тривало існувати у травному тракті кліща між циклами його харчування. Як і багато інших мікроорганізмів-паразитів, борелії втратили гени ряду ферментів основного обміну, а саме: циклу Кребса, окисного фосфорилування, електронтранспортного ланцюга, окиснення жирних кислот, синтезу багатьох ферментів, і, відповідно, мають низький рівень метаболізму, що зумовлює низькі темпи росту (час генерації) та високу вимогливість до поживного середовища [35].

Багаторічні спроби отримання культур *in vitro* призвели до створення складних безклітинних середовищ для культивування. Ці бактерії належать до мікроаерофілів, що враховують при їх культивуванні. Сьогодні для культивування борелій використовують рідкі середовища, які збагачені амінокислотами, іншими поживними речовинами, вітамінами. Деякі борелії, зокрема *B. hermsii*, ростуть на середовищі Kelly, до якого ще додається N-ацетил-

глюкозамін, необхідний для побудови клітинної стінки і як джерело енергії. Пізніше було створено середовище Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) і його селективний варіант – BSK II, що відрізняються від попереднього додаванням до їх складу бичачого альбуміну, кролячої сироватки, агарози, дріжджового екстракту, желатину (для надання колагеноподібної в'язкості), а також інших компонентів з оптимальним рН – 7,6. При температурі культивування 32–34 °С таке середовище насамперед може забезпечувати ріст *B. burgdorferi* та *B. hermsii*. Час генерації клітин становить 8–24 і навіть 24–48 год, тому вони ростуть достатньо довго, хоча концентрація адаптованих до середовища борелій може досягати  $10^8$  клітин на 1 мл. Нормальний рожевий колір середовища при рості борелій змінюється на жовтий. Різке пожовтіння і помутніння зазвичай свідчать про контамінацію середовища іншими бактеріями, а почервоніння – про наявність пліснявих грибів. Однак деякі види борелій (зокрема *B. miyamotoi*) не вдалося культивувати на середовищі BSK II. У 2014 р. з'явилися повідомлення про модифікації середовища BSK і модифіковане середовище Kelly-Pettenkofer (МКР), здатні підтримувати ріст *B. miyamotoi* [36]. Ріст мікроорганізмів можна виявити через 2–3 тижні інкубації у темряві при температурі 34–37 °С за допомогою мікроскопії темного поля, потім підтверджені імунофлуоресцентною мікроскопією. Деякі види борелій можна культивувати в клітинних культурах кліщів [6].

**Особливості організації геному борелій.** Розмір хромосоми в різних борелій становить від 0,91 до 4,3 Mb. Низький вміст гуаніну і цитозину, поряд з невеликою ДНК-гомологією, відрізняє рід *Borrelia* від інших спірохет. Геном мікроорганізмів роду *Borrelia* складається з однієї лінійної хромосоми з ковалентно замкнутими кінцями довжиною 910 725 пар нуклеотидів і численних плазмід, як кільцевих, так і лінійних, розміром від 5 до 200 тис. пар нуклеотидів. Натепер повногеномні послідовності отримано для 7 видів *B. burgdorferi* s. l. та 11 – групи іксодових кліщових бореліозів. Хромосома типового штаму *B. burgdorferi* B31 складається з 860 генів, 797 з яких кодують білки, і 26 псевдогенів. Хромосоми, що несуть більшу частину генів власного апарату, відносно стійкі за складом і розташуванням генів усередині роду, тоді як генетична інформація, яка локалізується в плазмідах, суттєво варіабельніша. До складу геному *B. burgdorferi* B31 входять 12 лінійних і 9 кільцевих плазмід, однак їх кількість варіює залежно від виду та може зменшуватися в процесі культивування. Функцій більшості плазмідних генів досі не вивчено, але відомо, що деякі з них зумовлюють синтез різноманітних ліпопротеїнів, поринів, декорин-фіксуючих білків та ін. [6].

Організація генів рПНК борелій заслуговує на особливу увагу. Борелії комплексу *B. burgdorferi* s. l. мають одну копію 16S рПНК і по 2 копії кожного з генів 23S рПНК та 5S рПНК, а всі гени розташовані всередині ділянки хромосоми завдовжки близько 10 тис. пар нуклеотидів. Окремі копії 23S-5S повторів розділені спейсерами завдовжки близько 180 пар нуклеотидів.

Усередині 23S-5S повтору послідовності 23S і 5S рРНК розділені спейсерами завдовжки 22 пари нуклеотидів. У геномі борелій групи іксодових кліщових бореліозів є лише одна копія кожного гена рРНК [37].

Відсутність у борелій генів, що кодують синтез амінокислот, жирних кислот, кофакторів і нуклеотидів, пояснює настільки високі вимоги до умов їх культивування з використанням сироваткових добавок. Крім того, оскільки борелії є хемоорганотрофними анаеробами, вони повинні отримувати енергію для синтезу АТФ від субстрату фосфорилування, який наявний тільки в цитоплазмі інших клітин, тому в борелій немає генів, що кодують дихальний ланцюг фосфорилування. Піруват, що є однією з найважливіших проміжних ланок метаболізму і дозволяє клітині використовувати енергію для анаболізму, ймовірно, утворюється з глюкози в процесі гліколізу. Борелії також відчувають нестачу інших ферментів, необхідних для циклу трикарбонових кислот і фосфорилування. Таким чином, здатність їх власних компонентів метаболізму настільки обмежена, що для свого існування вони повинні мати організм господаря, який гарантує постачання готових поживних речовин. Іншими словами, в борелій спостерігають досить чітко виражений феномен паразитизму, що виник на генетичному рівні [38].

Наявність екстрахромосомного кодування певних ознак не є винятковою властивістю борелій. Подібне спостерігають і в деяких інших представників прокаріотів (наприклад грамнегативних мікроорганізмів). Однак той факт, що борелії можуть мати досить велику кількість лінійних і кільцевих плазмід, виділяє їх серед інших мікроорганізмів. Слід зауважити, що навіть окремі ізоляти одного і того ж геновиду борелій можуть мати виражені відмінності в плазмідах за їх кількістю (від 5 до 20) та розміром (від 9 до 70 kb). Особливістю борелій є також те, що плазміди виявляють переважно при первинній ізоляції штамів у культурі. Наступні пересіви призводять до зменшення їх числа і навіть повної втрати, у зв'язку з чим змінюється й антигенний профіль збудника, аж до повної втрати інвазійності. Ця обставина дозволяє припустити, що саме в плазмідах міститься інформація про специфічні білки (антигени), які зумовлюють патогенність мікроорганізму [39].

Тільки 16 із розшифрованих послідовностей ДНК хромосоми і плазмід еталонного штаму *B. burgdorferi* B31 можуть бути зіставлені з відомими білками борелій, що включають: різноманітні ліпопротеїни (OspA-D), порини, декорин-фіксуєчі білки, ферменти для синтезу порину, різноманітних антигенів. Багато мембранних ліпопротеїнів борелій є імуногенними, а отже, мають велике значення у формуванні імунної відповіді з боку організму господаря.

Циркуляція збудників у природному осередку супроводжується динамічними змінами в системі мікроорганізм – макроорганізм – навколишнє середовище. З огляду на це, борелії повинні мати такі механізми адаптації, які б дозволяли їм за дуже короткий час пристосуватися до біохімічних особ-

ливостей нового господаря і забезпечити можливість існування в ньому як виду. Багато в чому дані механізми пов'язані з динамічними змінами на рівні функціонування геному (регуляція експресії генів) мікроорганізму, які проявляються трансформацією складу поверхневих білків борелій при знаходженні їх у різних господарях, що в кінцевому підсумку призводить до істотної видозміни спочатку генетичного, а потім й антигенного їх профілю. Таким чином, склад поверхневих білків у борелій динамічний і багато в чому визначається просторово-часовими умовами їх існування [2].

Вивчення білкового складу борелій за допомогою електрофорезу дозволило ідентифікувати в них понад 30 білків, що мають різну електрофоретичну рухливість, тобто молекулярну масу. Таким чином, білковий спектр борелій вельми варіабельний і різний не тільки у мікробів різних генотипів, але й серед ізолятів одного генотипу. Однак слід зауважити, що, незалежно від видової належності, борелії містять 2 головних білкових компоненти з молекулярною масою 41 кДа (p41, або флагелін) і 60 кДа (HSP60). Флагелін має окремі специфічні ділянки, які характерні для певних видів борелій. Білок HSP60 не є специфічним, але наявний у багатьох видів бактерій.

У борелій найбільш детально вивчено механізми температурозалежної регуляції експресії генів, які несуть інформацію про 2 білки зовнішньої мембрани – OspA й OspC. Коли мікроорганізм проникає в організм кліща (температура нижча +24 °C), гени, що відповідають за синтез поверхневих білків, перебувають на різних рівнях активності. Це знаходить своє відображення в білковому складі зовнішньої мембрани клітини, де завжди наявний білок OspA, а білок OspC виявляють украй рідко. Підвищення температури навколишнього середовища чи потрапляння борелій в організм теплокровної тварини або людини призводить до активації гена, відповідального за синтез OspC, і відповідний білок виявляють на мембрані борелій. Щодо OspA спостерігають зворотну залежність. Цим можна пояснити слабку імунну відповідь організму людини на OspA і виражену – на мембранний білок OspC. Деякі інші білки, наприклад ErrA, виявляють тільки при перебуванні борелій в організмі людини, тоді як у культуральних бореліях вони відсутні. Настільки яскрава поверхнево-білкова мінливість мікроорганізму може бути зумовлена як дефектом деяких органічних речовин за умов «збідненого середовища», так і взаємодією борелій з ендотеліальними клітинами або впливами чинників системи комплементу [2].

Білковий профіль північноамериканських штамів *B. burgdorferi* s. s. однорідний за OspA й OspC (останній виявляють у них значно рідше), а OspB є варіабельнішим. Таким чином, 2 мембранних білки OspA й OspC багато дослідників розглядає як основні кандидати для створення рекомбінантних вакцин проти ЛБ.

На сьогодні встановлено і досить добре вивчено деякі інші мембранні антигени борелій: p83/100, Oms66 (p66), VmpA (p39), HSP60 (p60), p18, OspD,

OspE, OspF. Генетична інформація більшості з них розміщена в плазмідах, тому втрата окремих плазмід, наприклад при тривалій персистенції борелій в організмі людини, обов'язково призводить до зміни структури поверхневих антигенів, а отже, й зміни імунної відповіді [37].

**Екологічні особливості борелій.** Борелії – єдині спірохети, для підтримання і передачі яких необхідні членистоногі переносники (здебільшого ними є різні види кліщів). Необхідність розмноження як в організмі холонокровних (кліщі), так і в організмі теплокровних (птахи, ссавці) господарів призвела до еволюційної появи ряду екологічних особливостей, які відсутні в інших спірохет.

Заражені бореліями кліщі в процесі харчування, через слину, заражають тварин, а неінфіковані вектори отримують збудників від тварин, у крові яких циркулюють борелії. Популяції хребетних тварин, які є господарями-резервуарами борелій, охоплюють близько 100 видів дрібних ссавців (миші-полівки, щури, білки, зайці, їжаки тощо) і понад 170 видів птахів (переважно ті, що гніздяться на землі). Незважаючи на значну кількість теплокровних господарів, тільки деякі з них здатні ефективно підтримувати розмноження і життєдіяльність борелій, а також забезпечити їх передачу кліщу в процесі його харчування [40].

Сприйнятливість господарів до борелій здебільшого визначається наявністю в їх крові специфічних білків-компонентів системи комплементу, що мають бактерицидну активність. Оскільки активація системи комплементу хребетного господаря може значно впливати на циркуляцію борелій у природних осередках, це може визначити коло потенційних господарів. Було доведено, що *B. afzelii* й 4 серотипи *B. garinii* чутливі до сироватки крові птахів, тоді як інші серотипи *B. garinii* до неї стійкі, але гинуть під дією сироватки гризунів, в якій і містяться компоненти комплементу, що активуються при потраплянні збудника. Однак такі асоціації з переносниками, хоча і було доведено експериментально, не можна розглядати як беззаперечні, оскільки в деяких випадках можливе виявлення борелій у «нетипових» господарів. Імовірно, значнішу роль у поширенні борелій відіграють перелітні птахи, тому що вони не лише є господарями-резервуарами для таких видів, як *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. valaisiana*, але й переносять інфікованих кліщів на великі відстані. Доведено, що в організмі деяких видів птахів латентна інфекція може активуватися при ослабленні їх імунної системи, що пояснює поширення спірохет у тому випадку, коли час перельоту птахів перевищує час харчування кліщів [41].

Борелії комплексу *B. burgdorferi* s. l. використовують як переносників твердих кліщів роду *Ixodes*, при цьому основну роль відіграють 4 види кліщів *I. ricinus*: *I. ricinus* L (Європа), *I. persulcatus* Schulze (Азія), *I. scapularis* Say (атлантичне узбережжя США) й *I. pacificus* Cooley & Kohls (тихоокеанське узбережжя США). Було доведено, що кліщі *I. pavlovskyi* (*I. persulcatus* – тайговий

кліщ) (поширені на Алтаї та Далекому Сході) також є компетентними переносниками борелій і можуть мати певне значення для підтримання популяції борелій у своєму ареалі [42].

У зв'язку з рухливістю кліщів, поширення збудників, які вони переносять, пов'язане насамперед з переміщенням господарів-резервуарів (збудники при цьому можуть бути як у тканинах господаря, так і в кліщах, що ними харчуються). Для розуміння процесів поширення мікроорганізмів, зокрема борелій, необхідно враховувати внесок різних шляхів їх передачі між компонентами паразитарної системи (трансмисивний, трансстадійний тощо). Зараження хребетних тварин бореліями відбувається через слину кліща під час його харчування. Оскільки основним середовищем для розмноження бактерій є кишечник кліща, для їх переходу в слинні залози і наступного потрапляння у кров необхідний певний час. В експерименті було визначено, що для ефективної передачі борелій кліщами видів *I. scapularis* та *I. pacificus* потрібен час для їх харчування, що становить понад 36 год. Для *I. persulcatus* цей час значно коротший і складає менше 24 год, а частка голодних кліщів з генералізованою інфекцією та, відповідно, кількість борелій у слинних залозах значно більші, ніж в *I. scapularis* [43].

Зараження неінфікованого кліща відбувається при поглинанні крові, яка містить борелії, тобто така передача можлива лише за наявності системної інфекції в організмі господаря, що супроводжується бактеріємією. Однак доведено можливість інфікування кліщів при спільному харчуванні: зараженого і незараженого кліщів з одного вогнища запалення без системної інфекції господаря, але ролі цього шляху передачі до сьогодні не визначено [44].

Трансоваріальну передачу *B. burgdorferi* s. *I.* (від зараженої самки до яєць) було показано в ряді експериментів, однак вона є рідкісним явищем і, очевидно, не відіграє великої ролі в підтриманні популяції борелій. Але цей тип передачі, ймовірно, важливий для борелій групи кліщових поворотних гарячок, зокрема *B. miyamotoi*. На відміну від трансоваріальної, трансстадійна передача, наприклад наступним стадіям життєвого циклу кліща при линянні, є ефективною і дозволяє бореліям зберігатися у кліщі впродовж його життя [45, 46].

Статевозрілі кліщі харчуються переважно на великих диких тваринах, а німфи і личинки – на дрібних. Після зараження неімунних тварин, в основному дрібних гризунів, в їх організмі розмножується збудник. Оскільки зараження сприйнятливих тварин відбувається не одночасно, а протягом усього сезонного періоду активності кліщів, вони відіграють істотну роль як резервуари інфекції в природі. Відомості про значення хребетних у циркуляції збудника розширюються, якщо врахувати триваліше зберігання борелій в організмі зимосплячих тварин (у період сплячки) [47].

На обжитих територіях з розвиненим тваринництвом переважними годувальниками статевозрілих форм кліщів є домашні тварини (велика і



дрібна рогата худоба), проте їх значення як резервуарів інфекції невелике, оскільки у периферичній крові цих тварин практично немає збудників ЛБ [45].

Людина заражається в природних та антропоургічних осередках ЛБ [48]. Передається інфекція трансмісивним шляхом при укусі кліща, а також при потраплянні його випорожнень на шкіру з наступним їх втиранням при розчухуванні [49]. У разі розриву кліща під час неправильного його видалення збудник може потрапити в рану [50]. Можливе зараження при споживанні сирого козячого або коров'ячого молока інфікованих тварин [51]. Таким чином, за рівнем захворюваності бореліози посідають провідне місце серед інфекцій, що передаються кліщами, й одне з чільних місць серед усіх природно-осередкових захворювань. В останні десятиліття показники захворюваності збільшились у всіх країнах, де вони поширені.

## 2.2. Джерело збудника, механізм передачі, сприйнятливий організм

Джерелом і резервуарами збудників ЛБ є гризуни, дикі та домашні тварини, деякі види птахів [52–55]. До людини борелії передаються під час присмокування іксодових кліщів, які є не тільки переносниками, але й основними резервуарами борелій, оскільки зберігають їх усе своє життя і можуть передавати трансваріально потомству [56–58]. Кліщі, за рахунок трансфазової, трансваріальної і трансмісивної передачі збудника, можуть заразитись на будь-якій стадії свого розвитку і зберігати борелій при зміні сезонів понад 4 роки [59].

Встановлено, що один кліщ виду *I. ricinus* може бути одночасно носієм до 7 патогенів вірусної та бактерійної етіології. Мікст-інфекція здебільшого спричиняє атипичний перебіг захворювання, утруднює діагностику та, як наслідок, лікування [60–63]. За даними літератури, зараженість кліщів декількома збудниками одночасно в різних країнах Європи становить від 3,2 до 45,0 % особин [64–66].

Кліщі прикріплюються найчастіше в ділянках шиї, грудей, пахвових западин і складок, тобто в місцях з тонкою шкірою та інтенсивним кровопостачанням [67]. Спочатку кліщ передає борелії, які є в слинних залозах. Якщо ж останні знаходяться тільки в кишечнику кліща, їх передача здійснюється в другій фазі харчування (через 1–2 доби після присмокування) [68]. Тому раннє видалення кліща запобігає в ряді випадків інфікуванню людини. І цей факт потрібно враховувати при вирішенні питання про необхідність призначення профілактичного лікування. Можлива передача збудника через фекалії кліща в разі потрапляння їх на шкіру і подальшого втирання в мікротріщини при розчухуванні [69]. Бувають випадки механічної передачі борелій при випадковому роздавлюванні кліщів під час зняття їх із тварин (собаки, кішки)

і потраплянні вмісту кишечника в мікротравми шкіри або на кон'юнктиву очей [70]. Досі остаточно не доведено аліментарного шляху інфікування (при споживанні в їжу сирого козячого молока чи молочних продуктів без попередньої термічної обробки) [71, 72]. Борелії можуть передаватись ще й трансплацентарно під час вагітності від матері до плода [73, 74].

Сезонність захворюваності припадає на весняно-літній період, що зумовлено активністю кліщів, а також людей, які відвідують лісопаркові зони та перебувають у лісистій місцевості [75].

Природні осередки кліщових бореліозів у Європі, в тому числі в Україні, виявляють у лісових ландшафтах. Основна частина України ендемічна за цим зоонозом, найбільшу захворюваність на ЛБ реєструють у західних областях [76].

Натепер на території України виявлено 1811 неблагополучних щодо іксодових бореліозів населених пунктів. Але відсутність у практичній охороні здоров'я належної лабораторної бази для верифікації діагнозу не дозволяє належно оцінити епідемічну ситуацію стосовно ЛБ у країні [77]. Сприйнятливості до ЛБ є високою. Хворіють переважно люди активного віку, частіше представники професійних груп ризику – працівники лісових господарств, пастухи, мисливці тощо.

За даними літератури, загальна зараженість кліщів спірохетами генокомплексу *B. burgdorferi s. l.* у країнах Північної Америки (США і Канада) становить 27,0–47,0 % [78], в Європі (Польща, Чехія та Сербія) – 5,6–25,1 % [79, 80]. При проведенні генотипування збудників *B. garinii* серед заражених кліщів визначали в 1,4–64,0 % випадків, *B. burgdorferi s. s.* – у 2,2–61,4 %, *B. afzelii* – у 7,0–22,9 %, *B. lusitaniae* – до 11,3 %, *B. valaisiana* – до 1,4 % [81, 82].

В Україні спонтанна зараженість кліщів, відібраних із довкілля, спірохетами генокомплексу *B. burgdorferi s. l.* становить від 7,0 до 25,0 %, у середньому – 17,2 % [70]. Проте даних щодо зараженості кліщів, відібраних від людей на території України, зокрема на Тернопільщині, в доступній літературі ми не знайшли.

Два і більше генотипів борелій діагностували в 69,4–70,0 % заражених кліщів, відібраних із довкілля у США та Південній Канаді, 24,7 % – у Польщі, 1,5–19,0 % – на Приураллі й Північному Заході Росії [83, 84].

Встановлено, що борелії *B. burgdorferi s. s.* асоціюються з переважним ураженням суглобів, *B. garinii* та *B. bavariensis* – з розвитком менінгоорадикуліту, *B. afzelii* – з ураженнями шкіри [58, 85–89].

### **2.3. Кліщі – основні резервуари і переносники борелій**

Кліщі при багатьох зоонозних хворобах є переносниками чи резервуарами патогенів. До таких хвороб належать бореліоз, туляремія,

кліщовий вірусний і весняно-літній енцефаліти, Крим-Конго геморагічна гарячка, окремі рикетсіози, гранулоцитарний анаплазмоз, бабезіоз, ерліхіоз, гарячка Ку та ін. Кліщові інфекційні хвороби є природно-осередковими, їх осередки частіше поєднані. Збудники є складовою багатокомпонентних паразитарних систем. Захворювання можуть спричинятись одночасно декількома патогенами. В останні роки епідемічна ситуація нерідко ускладнюється за рахунок збільшення нападів кліщів у містах. Формування урбаністичних осередків є визнаною проблемою.

**Історія дослідження кліщів.** Овечого кліща виду *Ixodes ricinus* уперше було описано ще у XVIII ст. (Linnaeus, 1758). Проте в Європі ним зацікавилися лише у 30–50 роках XX ст. Так, у Великій Британії його почали вивчати у зв'язку з розведенням овець на гірських фермах. Питання щодо поширення іксодових кліщів на території Євразії розглядав ряд учених. Зокрема, Н. О. Оленев [90] вивчав євразійських кліщів і описав декілька нових видів, Б. І. Померанцев [91] досліджував біологію кліщів роду *Dermacentor*, Г. В. Колонін [92] узагальнив дані про кліщів декількох родів, у тому числі й роду *Dermacentor* світової фауни. Екологію *I. ricinus*, особливо відношення до мікроклімату і до явища діapaузи, досліджував Yu. S. Balashov [93]. Ще більше зацікавились науковці *I. ricinus* після 1983 р., коли було з'ясовано, що він є вектором недавно описаних спірохет, асоційованих з виникненням ЛБ [94].

Важливий внесок у дослідження біології і медичного значення кліщів зробив Ю. С. Балашов [95]. У своїй монографії він акцентував увагу на поширенні, життєвих циклах, трофічних зв'язках і значенні іксодових кліщів як переносників збудників багатьох інфекційних хвороб людини.

Натепер багато дослідників зосередило свою увагу на кліщах з позиції розгляду їх як основних резервуарів і переносників збудників численних інфекцій, які вони передають людям та тваринам, і наслідках цих недуг за відсутності адекватної профілактики та лікування. Водночас усе менше досліджують вплив на кліщів екологічних змін.

Іксодові кліщі здебільшого належать до видів із лісових біоценозів, а також біоценозів лугово-степових і навіть степових. Вони перебувають повсюди, де є належні умови.

Одним з учених-акарологів, які досліджували світове поширення іксодових кліщів і узагальнили вже наявну інформацію про багато родів кліщів, був В. Г. Колонін [96]. Згідно з його даними, кліщі роду *Dermacentor Koch.*, який у світовій фауні нараховує близько 30 видів, входять до родини Іксодові кліщі (*Ixodidae*), що об'єднує 9 родів, поширених на всіх материках у більшості природно-географічних зон [91]. Припускають, що до родини *Ixodidae* входять 14 родів [96]. Усі ці роди об'єднані в 4 підродини: *Ambliomminae* Banks, *Haemaphysalinae* Banks, *Hyalomminae* Schulze та *Rhipiciphalinae* Banks [97]. Загальне число іксодових кліщів у світовій фауні може досягати близько 644 видів [92] і навіть 700 видів [97].

На території України кліщів найбільш детально дослідила Є. М. Ємчук [98]. В умовах України авторка виділяє 3 основні еколого-фауністичні комплекси: лісовий, степовий та Кримський гірсько-лісовий. Територія Західної України лежить у межах кількох ландшафтно-географічних зон: Східні Карпати, Прикарпаття, Полісся і лісостеп. Полісся представлене малим Поліссям, у межах якого знаходяться Волинська і Рівненська області. Лісостеп представляє Західне Поділля, а саме Тернопільська, частково Львівська і Хмельницька області. Східні Карпати охоплюють частину Львівської, Чернівецької, Івано-Франківської і Закарпатської областей. Особливу ландшафтну зону становлять Прикарпаття і Закарпатська низовина.

Є. М. Ємчук [98] вказує на можливе поширення в Україні 26 видів іксодових кліщів 6 родів: *Ixodes L.*, *Haemophysalis Koch.*, *Boophilus Cur.*, *Dermacentor Koch.*, *Rhipicephalus Koch.*, *Hyalomma Koch.*

На території західних областей України поширені близько 15 видів іксодових кліщів 5 родів [99]. На Поліссі широко зустрічаються такі види, як *I. ricinus*, *D. reticulatus*, *D. marginatus*. Значно рідше трапляються *I. crenulatus*, *I. trianguliceps*, *I. vespertilionis*. Чисельність *D. marginatus* зростає з півночі на південь. У Східних Карпатах поширені такі ж види, як і на Поліссі, проте тут ще присутній вид *I. rospelovae*. Найбагатшою видовою різноманітністю та чисельністю характеризуються південно-західні схили Карпат і Закарпатська низовина. На високогір'ї поширені переважно *I. ricinus*, *I. trianguliceps*, *I. rospelovae*. Види роду *Dermacentor* у незначній кількості поширені переважно в передгір'ях південних і північних схилів Карпат. Лісостеп багатий на види як лісових, так і степових біоценозів. Тут часто виявляють види: *I. ricinus*, *I. trianguliceps*, *I. crenulatus*, *I. lividus*, *D. marginatus*. У лісостепові зони зі степу проникають такі види: *I. laguri laguri*, *H. punctata*, *H. sulcata*, *H. otophila*, *R. rossicus*, *H. scupense*, *H. plumbeum plumbeum*.

**Загальна характеристика кліщів роду *Ixodes Latr.*** В іксодових кліщів тіло сплюснене в дорзо-вентральному напрямку й утворене двома основними частинами – гнатосоною та ідіосоною. Хоботок, або гнатосома, утворився в результаті злиття хеліцер і педипальп. Кліщі мають також вушка і гіпостом, основна функція якого – смоктання крові. Хоботок вкритий хітиновими гачками, загнутими назад, які розправляються і допомагають кліщеві триматися в рані.

Тіло кліщів різною мірою хітинізоване і вкрите спинним щитком. У самок, німф та личинок він вкриває лише третину тіла і може бути різної форми: серцеподібної, округлої, ромбічної тощо. У самців усе тіло вкрите спинним щитком, який у задній частині утворює вирізки – фестони. У видів роду *Ixodes* вічка відсутні. Крім спинного щитка, у самців є також і черевні щитки, завдяки чому черевце слабо розширюється і кліщі можуть висмоктати лише мінімальну кількість крові. Самці роду *Ixodes* мають 7 черевних щитків, а на черевці, ближче до переднього краю, у самців і самок є статевий отвір

у вигляді поперечної щілини. У личинок і німф статевий отвір відсутній. Ближче до заднього кінця на черевці розміщений анальний отвір, оточений борозенкою. У кліщів роду *Ixodes* борозенка зімкнута над статевим отвором, у кліщів усіх решта родів – під ним. З кожного боку черевця у самців, самок і німф розташоване дихальце, або перитрема. Хітинове кільце, яким облямована перитрема, може мати овальну, круглу або ретортоподібну форму. В личинок перитреми відсутні.

Статеві зрілі кліщі та їх німфи мають 4 пари ніг, а личинки – 3. Кінцівка шестичленикова і має коксу, вертлюг, стегно, гомілку та лапку. Кокси, як правило, мають 2 шипи: зовнішній і внутрішній. У кліщів роду *Ixodes* шипи суцільні, у кліщів усіх інших родів – роздвоєні. Лапка у кліщів має присоски і 2 кігтики.

Забарвлення тіла кліщів жовтувате або коричнювате і змінюється залежно від ступеня насичення їх кров'ю господаря. Личинки і німфи переважно білі або брудно-сірі. Крізь їх покриви просвічується кишечник.

Розміри голодних кліщів сягають від 1,5 до 4,2 мм, їх німф – від 0,8 до 1,5–2,0 мм, личинок – від 0,4 до 0,8 мм.

Як уже було зазначено, з 26 видів іксодових кліщів, поширених на території України, лише 15 виявляють в її західних областях. З них тільки 6–7 видів здатні нападати на людей і, можливо, передавати їм збудників інфекційних хвороб.

Кліщ звичайний, або собачий (*Ixodes ricinus* Latr.), належить до європейсько-середземноморської фауни та є найпоширенішим видом не лише в Україні, але й в Європі, у європейській частині Росії, на Кавказі, в Туреччині, Північній Африці. Дані щодо поширення цього виду кліщів відображено на рисунку 2.5, де є поточний відомий розподіл виду *I. ricinus* в Європі на «регіональному» адміністративному рівні (NUTS3) станом на січень 2019 р.

В Україні кліщ собачий поширений в усіх західних, північних і центральних областях. Біотопами, в яких він найчастіше перебуває, є розріджені мішані та хвойні ліси, узлісся, захисні лісосмуги, парки, сквери, сади. Часто кліщів знаходять на узбіччях доріг та стежок, де проходять люди і тварини.

Кліщ собачий активний з кінця березня і аж до листопада. Частота його виявлення значно знижується в липні й серпні, коли температура повітря становить 28–30 °С і більше, а вологість знижується до 80 % та менше.

Самці кліща собачого невеликих розмірів, буруватого або темно-коричневого кольору (рис. 2.6). У самців кліщів виду *I. ricinus* стабілізувальний добір діє на ширину та довжину пальп, причому довжина збільшується за рахунок зменшення ширини, а на скutum і довжину гнатосоми діє дизруптивний добір. Проведені морфологічні обстеження показали, що загальна довжина тіла самців становить 2,4–2,5 мм, довжина їх гнатосоми – 0,3–0,4 мм, а ширина черевця – 0,3–0,4 мм [100]. Спинний щиток дещо темніший від тіла і цілком вкриває його зверху. Гіпостом короткий, широкий і вкритий

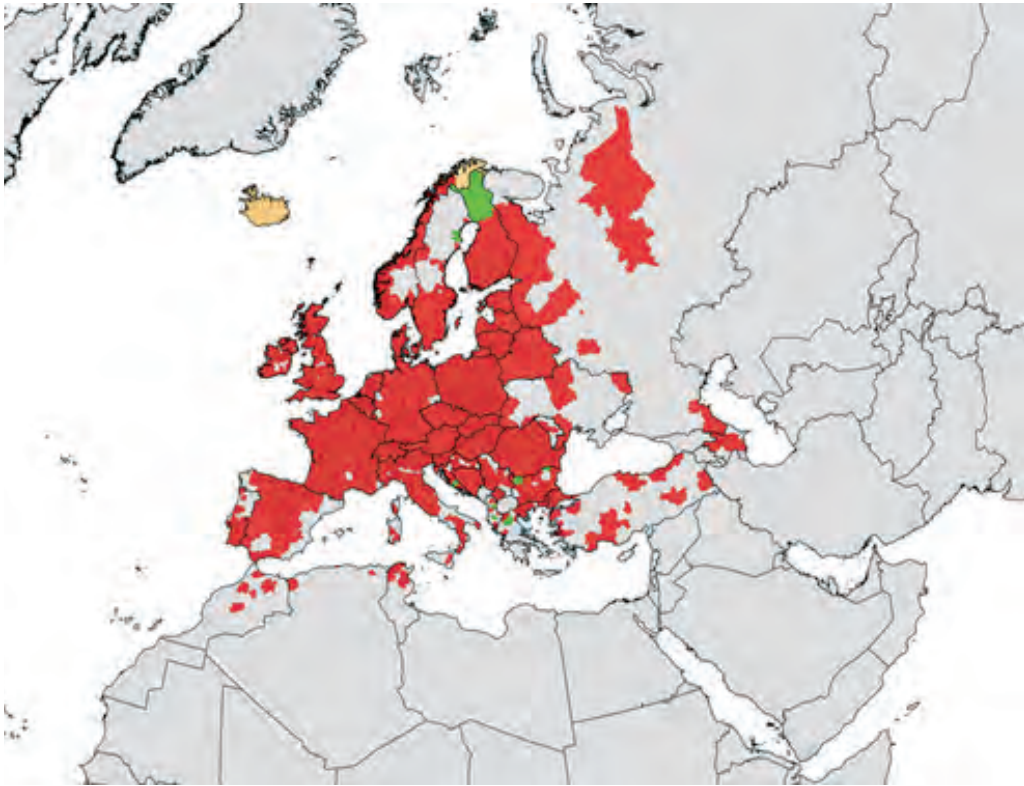


Рис. 2.5. Карта поширення кліщів виду *I. ricinus* в Європі (січень 2019 р., NUTS3).

рядами міцних зубців, спрямованих вістрями вниз. Ширина черевця голодного кліща становить близько 1,3 мм, вона дуже залежить від ступеня насичення його кров'ю господаря. На коксах передніх кінцівок є довгий нероздвоєний шип. Анальний отвір має вигляд поперечної щілини. Перитреми невеликі, поперечно видовжені.

У голодних самок черевце жовто-червоне (рис. 2.7), а в насичених кров'ю – жовто-сіре. Щиток темно-коричневий, накриває лише третину тіла самки. Обстеження великої кількості самок цього виду показало, що їх морфологічні показники пропорційно залежать від ступеня насичення кров'ю господаря. Так, загальна довжина самок, вилонених у природі, не перевищувала 3,2–3,4 мм, довжина гнатосоми становила близько 0,8 мм, довжина щитка – 0,6 мм, а ширина черевця – близько 2 мм. У разі се-



Рис. 2.6. Самець кліща собачого.



Рис. 2.7. Самка кліща собачого.



Рис. 2.8. Німфа кліща собачого.



Рис. 2.9. Самка і личинки кліща собачого.

реднього насичення кров'ю в самок на черевці з'являється перетяжка, при цьому ширина переднього фрагмента дещо більша, ніж заднього. При їх максимальному насиченні кров'ю, навпаки, ширина заднього фрагмента трохи більша від ширини переднього. Пальпи довгі й звужені допереду, шаблеподібні. Гіпостом видовжений, має 4 ряди міцних зубців, спрямованих вістрями вбік. На всіх коксах є зовнішні шипи. Внутрішній шип на першій парі кокс довгий і нероздвоєний. Перитреми маленькі, поперечно видовжені.

Голодні німфи білі, напівпрозорі (рис. 2.8), через їх покриви просвічується темний розгалужений кишечник. Форма тіла видовжено-овальна, при насиченні кров'ю стає яйцеподібною з темно-коричневим забарвленням. Розміри тіла сягають від 1,2 до 1,4 мм. Їх щиток овальний, значно темніший, завдовжки близько 0,6–0,8 мм. Гнатосома видовжена, завдовжки 0,5–0,7 мм. Гіпостом списоподібний, загострений, має 3 поздовжні ряди зубців.

Личинки дуже маленькі (розміром 0,4–0,7 мм), ширина їх черевця становить 0,4 мм. Тіло округле, з 3 парами кінцівок (рис. 2.9). Покриви напівпрозорі, через них просвічує темний розгалужений кишечник. Довжина гнатосоми – близько 0,2 мм. Гіпостом довгий, з 4 рядами зубців. Перитрем немає.

**Біологія живлення.** Загалом кліщ собачий, перебуваючи на різних стадіях розвитку, для свого живлення може використовувати близько 300 видів наземних хребетних тварин [101]. Личинки кліща виду *I. ricinus* найчастіше паразитують на мишоподібних гризунах, наприклад на миші лісовій (*Apodemus sylvaticus*), миші польовій (*A. agrarius*),

миші жовтогорлій (*A. flavicollis*), миші хатній (*Mus musculus*), миші-малятку (*Micromys minutus*), на звичайній (*Microtus arvalis*) і європейській рудій

(*Clethionomys glareolus*) полівках. Крім мишоподібних гризунів, господарями личинок цього кліща часто є комахоїдні тварини: їжак європейський (*Erinaceus europaeus*), бурозубка звичайна (*S. araneus*), бурозубка мала (*Sorex minutus*), соня лісова (*Dryomys nitedula*), соня садова (*Myoxus glis*), кріт (*Talpa eurus*), кутора мала (*Neomys anomalus*). Виявляють личинки також на білці звичайній (*Sciurus vulgaris*) і зайці-русаку (*Lepus europaeus*). Важливе значення для живлення, а особливо для поширення по ареалах личинок кліща собачого, мають птахи. Їх найчастіше знаходять на тілі шеврика лісового (*Anthus trivialis*), зяблика (*Fringilla coelebs*), малинівки (*Erithacus rubecula*), синиці чубатої (*Parus cristatus*), рябчика (*Bonasa bonasia*) [102–104].

Наші дослідження показали, що кліщ собачий нападає на людей практично на всіх стадіях розвитку. На стадії личинки його на людях виявляють досить рідко. Так, протягом року на 300–400 екземплярів кліщів припадає 7–10 личинок. Морфологічні характеристики личинок, німф та імаго, зокрема загальна довжина їх тіла і ширина черевця, визначаються ступенем насичення їх кров'ю господаря. Відповідно, виділяють 4 ступені насичення: ненасичена, частково насичена, насичена і дуже насичена (рис. 2.10).

Як бачимо, довжина тіла в дуже насичених личинок зростає у 2 рази порівняно з голодними, тоді як ширина черевця – лише в 1,3 рази.

Залежність морфологічних параметрів тіла й окремих його частин від ступеня насичення кров'ю господаря у німф відображено на рисунку 2.11.

Завдяки аналізу морфологічних показників у німф виявлено окремі закономірності у співвідношенні загальної довжини тіла до ширини черевця при різних ступенях насичення: 1:0,56; 1:0,58; 1:0,6 [105]. Середнє співвідношення найбільшої довжини тіла до найменшої становить 2,2 рази, а по ширині черевця – 2,3 рази. У них ширина черевця збільшується дуже повільно і зростає переважно його довжина.

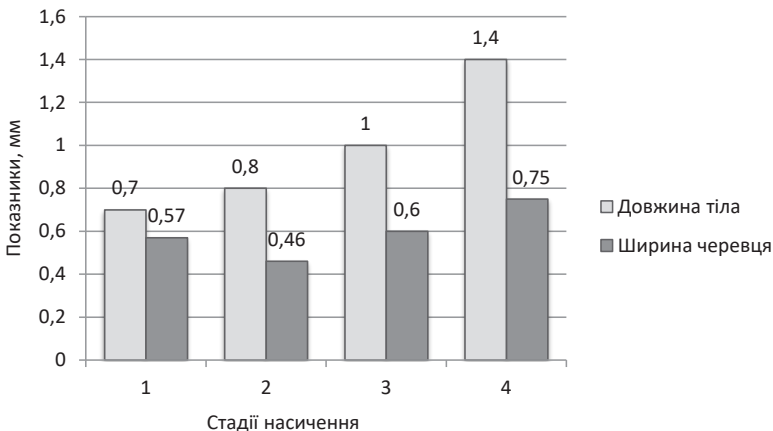


Рис. 2.10. Зміни морфологічних показників личинок кліщів виду *I. ricinus* залежно від ступеня насичення їх кров'ю господаря.



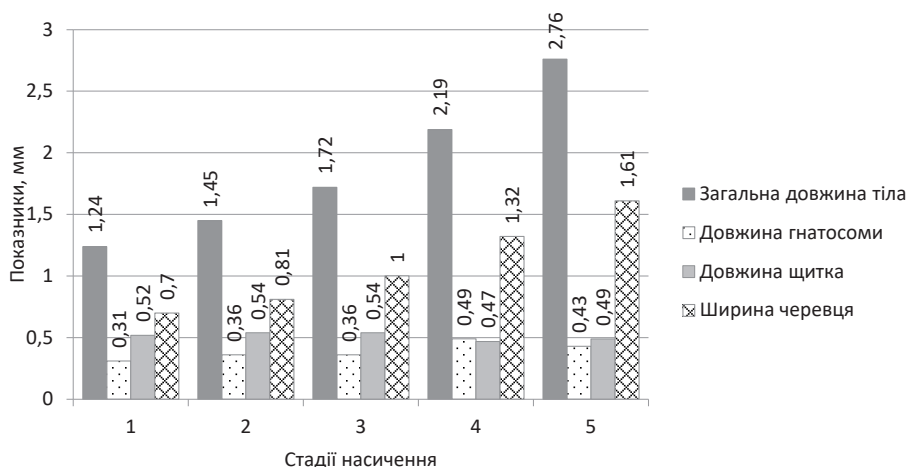


Рис. 2.11. Зміни морфологічних показників німф кліщів виду *I. ricinus* залежно від ступеня насичення їх кров'ю господаря.

Аналіз морфологічних показників тіла й окремих його частин у самок також показує повну залежність від ступеня насичення їх кров'ю господаря. Отримані результати продемонстровано на рисунку 2.12.

У самок спостерігають відповідну кореляцію між загальною довжиною тіла і шириною черевця: 1:0,56; 1:0,59; 1:0,53; 1:0,6; 1:0,7. Середнє співвідношення найбільшої довжини тіла до найменшої становить 2,8 рази, а по ширині черевця – 3,6 рази.

Зміни параметрів тіла залежно від ступеня насичення самок кров'ю є незначними і відбуваються в середньому діапазоні 1,7–2,0 рази (рис. 2.13). Це зумовлено наявністю спинного і черевних хітинових щитків, які блокують надмірне розтягування черевця.

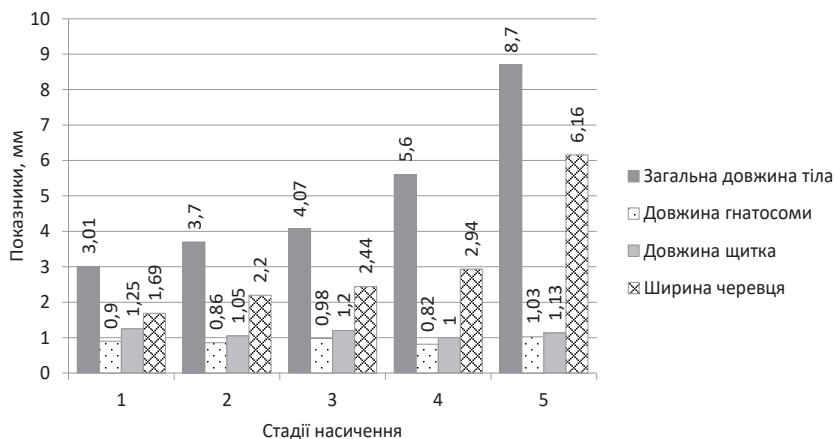


Рис. 2.12. Зміни морфологічних показників самок кліщів виду *I. Ricinus* залежно від ступеня насичення їх кров'ю господаря.

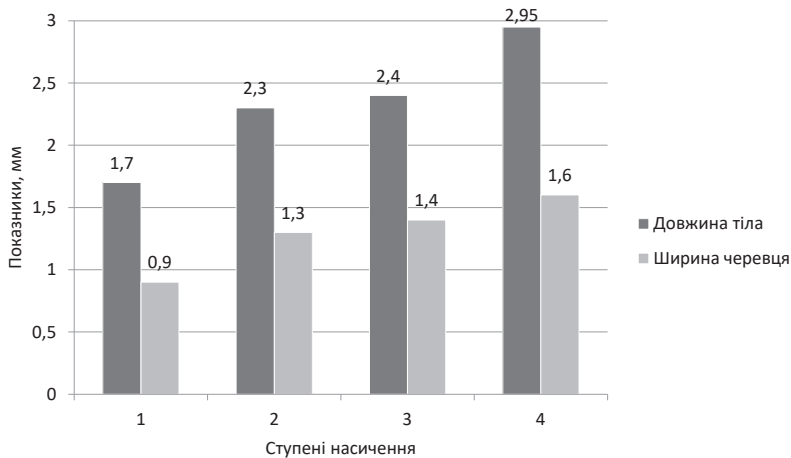


Рис. 2.13. Зміни показників тіла самців кліщів виду *I. ricinus* залежно від ступеня насичення їх кров'ю господаря.

Таким чином, лише самці кліщів виду *I. ricinus* мають обмежену можливість висмоктувати велику кількість крові, та, відповідно, час їх живлення на господарі також обмежений.

**Біологія розмноження і розвитку кліща собачого, частота нападів на людину.** Активність кліщів, у тому числі й собачого, визначається температурним режимом довкілля і вологістю повітря. Відповідно, як тільки встановлюються температура понад 12–15 °С та вологість повітря, більша 75 %, кліщі виходять із свого укриття і починають полювання на господаря. Кількарічні спостереження показали, що перші кліщі з'являються в природі й починають нападати на людей і домашніх тварин уже наприкінці березня – на початку квітня, і це триває до жовтня. Хоча, за даними останніх років, є тенденція до продовження нападів кліщів аж до листопада.

Для прикладу, в 2018 р. проаналізовано річну активність кліщів, які перебувають на різних стадіях розвитку. Досліджували кліщів, яких у лабораторію Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (ТНМУ), приносили жителі м. Тернополя і Тернопільської області, які зазнали нападів цих членистоногих (рис. 2.14).

Так, за весняно-осінній період було ідентифіковано 468 екземплярів кліщів. Не вдалося ідентифікувати 21 екземпляр через їх надмірне ушкодження. У квітні ідентифікацію кліщів розпочали з другої декади. Усього за цей місяць досліджено 25 екземплярів, з них 12 імаго і 13 німф. У травні опрацьовано вже 150 кліщів, з них виявлено 52 імаго, 84 німфи і 4 личинки. У червні число кліщів, які напали на людей, зменшилося до 138 екземплярів, з них 56 імаго, 78 німф і 4 личинки. У липні воно зменшилося практично у

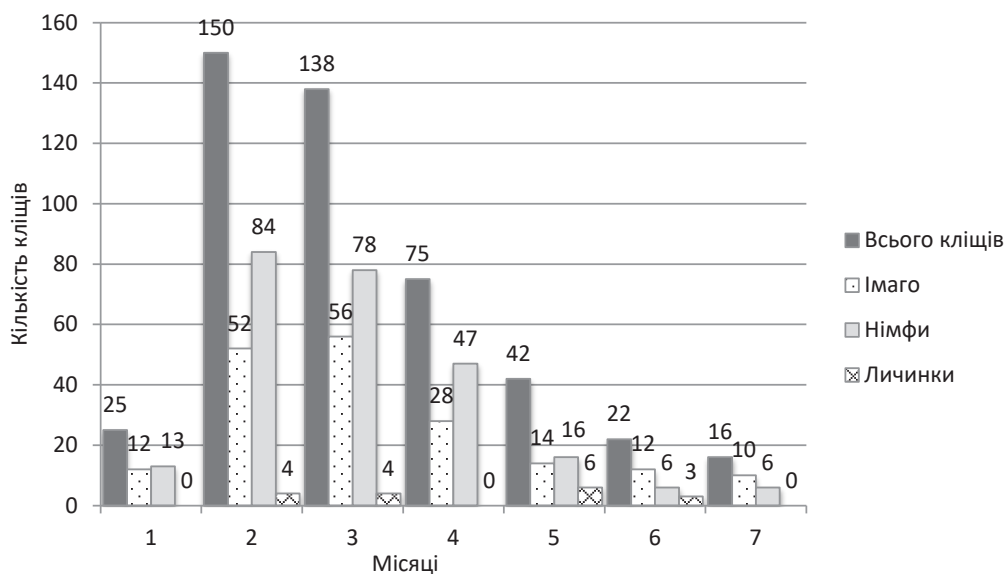


Рис. 2.14. Частота нападів кліщів виду *I. ricinus* на людей протягом квітня – жовтня 2018 р.

2 рази – до 75 екземплярів, з них було 28 імаго, 47 німф. Протягом серпня, вересня і жовтня кількість знятих кліщів поступово знижувалася. Так, у серпні отримано 42 екземпляри, з них 14 імаго, 16 німф, 6 личинок. У вересні досліджено 22 екземпляри, з них 12 імаго, 6 німф, 3 личинки, за жовтень – 16 кліщів, з них 10 імаго та 6 німф.

Аналіз періодичності, з якою личинки кліща собачого нападали на людей у весняно-осінній проміжок часу, показує, що вони з'являються наприкінці квітня – на початку травня, а пік їх розвитку і нападів на людей припадає на травень – червень та серпень – вересень (рис. 2.15).

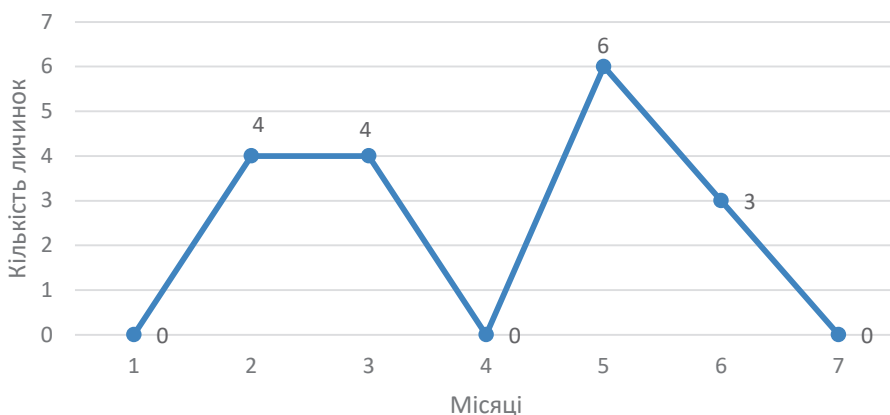


Рис. 2.15. Сезонна активність личинок кліщів виду *I. ricinus* у 2018 р.

Наші дані цілком корелюють з результатами досліджень І. В. Дворцової [106], згідно з якими найбільше личинок можна спостерігати в третій декаді червня, наприкінці липня і на початку серпня. Розвиток личинок з яйця триває 15–20 діб, їх перетворення на німфи – 35–40 діб [103, 107].

Зміни активності личинок зумовлені температурним режимом, який спостерігають в останні роки в Україні, що визначається температурним максимумом понад 27–30 °С і зниженням вологості менше 70 %. У цей період кліщі практично на всіх стадіях розвитку впадали в стан діапаузи.

**Епідеміологічне та епізоотологічне значення кліща собачого.** Є багато публікацій про роль цих кліщів як переносників та резервуарів збудників багатьох інфекційних хвороб людей і тварин. Українська акарологиня Є. М. Ємчук [98] вказувала на значення іксодових кліщів у перенесенні й зберіганні збудників піроплазмозу і нуталіозу коней, бабазіозу та тейлеріозу великої рогатої худоби, зворотного кліщового тифу і весняно-літнього енцефаліту в людей тощо. В останні роки різко зростає роль цих кліщів у перенесенні збудників окремих інфекційних хвороб від тварин до людей і від людей до людей.

У США у 80-х роках ХХ ст. виникла проблема зараження людей збудниками бореліозів, зокрема ЛБ. Основну роль у цьому відіграли кліщі роду *Ixodes*. Дещо пізніше дана проблема з'явилася і в Європі, зокрема у Швеції, Великій Британії, Чехії та багатьох інших країнах [108]. Починаючи з 2000 р., захворювання на ЛБ почали діагностувати і в Україні.

Іншою дуже поширеною недугою, яку передають кліщі, є гранулоцитарний анаплазмоз (ГАЛ). Кліщову гарячку, яку спричиняє *A. phagocytophilum*, уперше описано в США в 1969 р. у коней [109].

Досліджувати ГАЛ в Європі почали в 1995 р., коли у крові людей, які знали нападів кліщів, виявили антитіла до *A. phagocytophilum*. Кліща собачого було визнано вектором у перенесенні цього збудника [110].

В Італії ряд учених досліджував генотипи *A. phagocytophilum* у диких жуйних тварин і кліща собачого. У майже половині зразків селезінки оленів, козуль, сарн, а також кліщів, яких було знято з цих тварин, за допомогою методу ПЛР виявлено збудника анаплазмозу [111].

У Білорусі про перший випадок анаплазмозу в людини було повідомлено у 2014 р. [112]. *A. phagocytophilum* і роль кліща собачого в її перенесенні в різних регіонах України вивчає багато науковців. Так, результати досліджень ЛБ, анаплазмозу та ерліхіозу в Сумській області опублікували Т. О. Болецька, М. Д. Чемич [113], кліщових інфекцій у східних областях України – В. П. Малий, Н. В. Шепилева, Л. В. Ткаченко [114], кліщові інфекції на прикордонних територіях України, що межують з Білоруссю, і в самій Білорусі вивчали Г. В. Білецька, І. М. Лозинський, Р. С. Морочковський [115], прояви анаплазмозу в західному регіоні України досліджували І. І. Бень, Г. В. Білецька, О. В. Корольок [116]. Збудників анаплазмозу та ерліхіозу в кліщів собачого і

пасовищного в Запорізькій області вивчали О. В. Зеленухіна, Н. Я. Коврига, Є. М. Чеботок [117].

Починаючи з 2017 р., у лабораторії Центру із вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при ТНМУ, за допомогою методу ПЛР у режимі реального часу в суспензії кліщів виділяють ДНК збудників, яких переносять кліщі. Використовують ампліфікатор «ROTOR Gene-6000». Так, у 2021 р. з 296 кліщів досліджено 119 самок, 174 німфи і 3 личинки. З усіх самок носіями збудників інфекцій були 46 (38 %) особин, у тому числі 34 (74 %) самок вважали векторами *B. burgdorferi s. l.*, 10 (22 %) – *A. phagocytophilum* і 2 (4 %) – *B. miyamotoi*. Зі 174 німф носіями збудників інфекцій були 54 (31 %) особини, з них носіями *B. burgdorferi s. l.* вважали 29 (54 %) німф, *A. phagocytophilum* – 13 (24 %), *B. miyamotoi* – 5 (9 %).

Протягом 2018 р. у лабораторії Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при ТНМУ досліджено 494 кліщі: 489 – *I. ricinus*, 4 – *D. reticulatus*, 1 – *R. sanguineus* [118]. З кліщів виду *I. ricinus* досліджено 171 (35 %) самку, 22 неідентифіковані кліщі (4,5 %), 273 (55,8 %) німфи, 19 (3,8 %) личинок, 4 (0,8 %) самці. Загальне число заражених кліщів становило 205 (41,5 %) особин. Серед усіх заражених кліщів німф було 100 (48,8 %), личинок – 2 (1,0 %), самок – 98 (47,8 %) і неідентифікованих кліщів – 5 (2,4 %).

У 2019 р. проведено ідентифікацію 482 кліщів [119]. *I. ricinus* були представлені 477 екземплярами, *D. reticulatus* – 5. Серед кліщів виду *I. ricinus* виявлено 152 (31,6 %) самки, 8 (1,4 %) самців, 299 (62,8 %) німф та 10 (2,3 %) личинок, у 8 (1,9 %) кліщів не вдалося встановити стадії розвитку і стать.

Проведений аналіз зараженості кліщів за допомогою методу ПЛР показав, що 167 (35,0 %) особин були носіями збудників інфекційних хвороб. Серед них нараховано 70 (42,0 %) дорослих особин, 93 (55,6 %) німфи та 4 (2,4 %) кліщі, в яких не вдалось ідентифікувати стадії розвитку і стать.

Кліщі були заражені *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum* і *Babesia species*. Зведені дані щодо зараженості кліщів на різних стадіях розвитку (за даними ПЛР), досліджених протягом 2017–2019 рр. [120] у лабораторії Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при ТДМУ, наведено в таблиці 2.3.

Як свідчать отримані результати, протягом 3 років у лабораторії Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при ТНМУ, опрацьовано 1267 кліщів виду *I. ricinus*, з яких 438 (майже 34 %) були носіями збудників інфекційних хвороб. Очевидно, переважали спірохети *B. burgdorferi s. l.* (234, або 53 %). Наступним за частотою зараженості кліщів є вид *A. phagocytophilum* (179, або 41 %). Носієм *B. miyamotoi* був 21 (5 %) кліщ, носіями *Babesia sp.* вважали 4 (1 %) кліщів.

Зараженість кліщів виду *I. ricinus* активно вивчають у різних урбоценозах, зокрема в рекреаційних зонах великих міст. Так, зараженість кліщів у межах

Таблиця 2.3

**Зараженість кліщів виду *I. ricinus* на різних стадіях розвитку, досліджених у 2017–2019 рр.**

Збудник	Дорослі особини				Німфи			
	2017	2018	2019	усього	2017	2018	2019	усього
<i>B. burgdorferi s. l.</i>	22	57	38	117	8	42	50	100
<i>B. miyamotoi</i>	1	5	3	9	1	1	9	11
<i>A. phagocytophilum</i>	9	34	25	68	10	57	34	101
<i>Babesia sp.</i>	0	0	4	4	0	0	0	0
Усього	32	96	70	198	19	100	93	212

Продовження табл. 2.3

Збудник	Личинки				Не ідентифіковані				Загальне число досліджених кліщів
	2017	2018	2019	усього	2017	2018	2019	усього	
<i>B. burgdorferi s. l.</i>	0	2	0	2	9	4	2	15	234
<i>B. miyamotoi</i>	0	0	0	0	1	0	0	1	21
<i>A. phagocytophilum</i>	1	2	0	3	4	1	2	7	179
<i>Babesia sp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	4
Усього	1	4	0	5	14	5	4	23	438

зелених зон м. Києва досліджували українські акарологи І. А. Акімов та І. В. Небогаткін [121]. За даними їхніх досліджень, проведених у 1989–2009 і 2012–2014 рр., носіями *B. burgdorferi s. l.* були 28,38 % кліщів. У 1997 р. 100 % кліщів, досліджених методом темнопольної мікроскопії, були носіями спірохет [122]. Аналогічні дослідження провели в природних і міських біоценозах м. Острави чеські вчені [108]. Так, у міському парку «Бельський ліс» загальна зараженість кліщів спірохетами *B. burgdorferi s. l.* становила 13,8 %, з них зараженість самок перебувала в межах 17,8 %, самців – 17,6 %, німф – 11,7 %. Відповідно, у природному біоценозі Просковіце мінімальна зараженість кліщів становила 15 %, з них у самок цей показник сягав близько 20 %, у самців – 12,5 %, у німф – 14,9 %. Ряд європейських учених [123] на основі опрацьованих джерел літератури наводить дані про зараженість кліщів виду *I. ricinus* на різних життєвих стадіях в умовах ландшафтів низки європейських міст. Наприклад, у Брно показники щодо зараженості кліщів *B. burgdorferi s. l.* такі: німфи – 14,7 %, самки – 29,7 %, самці – 30,7 %, у Парижі –

німфи 10 %, самки 32 %, самці 20 %, у Берліні – німфи 2,4 %, самки 9,1 %, самці 6,1 %, у Будапешті у 2013 р. загальна зараженість кліщів у парках і на кладовищах становила 40,8 %, у Вільнюсі – 25 %, у Варшаві – від 19,2 до 31 %, у Белграді – 21,9 %, у Братиславі – 7,8 %, у Базелі – 16,4 %, у Лондоні – 7,7 %.

*A. phagocytophilum* у кліщах виду *I. ricinus* було виявлено в 30 країнах Європи. Поширюваність змінювалася, наприклад, у Норвегії – від 0,4 до 17,1 %, в Естонії – від 3 до 6,5 %, у Словачії – від 1,1 до 8,3 %, у Німеччині – від 1,0 до 17,4 %. Дані щодо зараженості кліща собачого спірохетами *B. miyamotoi* в Європі натепер майже відсутні. Відомо, що вперше цього збудника було виявлено в 1995 р. в Японії. Тривалий час його вважали непатогенним. У 2011 р. в Росії виявлено першого хворого, інфікованого даною спірохетою (А. Е. Platonov, 2011) [124].

**Загальна характеристика кліщів роду *Dermacentor Koch*.** Кліщі роду *Dermacentor* відрізняються від кліщів роду *Ixodes* наявністю емальованого рисунка на спинному щитку. Тіло відносно велике, до заднього кінця розширене, темно-буре, в самок щиток закриває третину черевця, а у самців – усе черевце. Гіпостом відносно короткий і широкий. Педипальпи короткі й широкі. З боків спинного щитка виділяються дещо опуклі вічка. Ноги короткі та міцні, з білим рисунком. Перші кокси мають роздвоєний зубець. Анальна борозенка змикається під анальним отвором.

В умовах західних областей України зустрічаються 2 види кліщів цього роду: *D. reticulatus Koch* і *D. marginatus Sulz*. Останній вид розповсюджений значно рідше і південніше, в лісостепу, ближче до степу.

**Шкіроріз лісолуговий – *Dermacentor reticulatus Koch*.** *D. reticulatus* зустрічається в європейській частині Росії, в Західному Сибіру, на Кавказі, в Середній Азії. В Європі вид поширений у Польщі, Румунії, Англії, Німеччині, Угорщині. Однією з перших дані про ареали *D. reticulatus* у межах України навела в монографії Є. М. Ємчук [98]. Згідно з цими відомостями, зазначений вид кліщів розповсюджений у 10 областях України (Львівська, Тернопільська, Волинська, Рівненська, Хмельницька, Вінницька, Київська, Сумська, Житомирська, Чернігівська), і займає він переважно лісові біотопи.

Питання щодо біології та поширення кліщів роду *Dermacentor* на території Карпат і на Закарпатті вивчав І. І. Турянин [125–127]. Зокрема, він вказував на виявлення кліщів цього роду в Закарпатській, Івано-Франківській, Львівській і Чернівецькій областях.

Є окремі праці про поширення виду *D. reticulatus* в урбоценозах. Так, у монографії та наукових статтях І. А. Акімова [121] й І. В. Небогаткіна [128] наведено дані про розповсюдження виду в біотопах м. Києва. За результатами досліджень, які проводили науковці в 1988, 1991–1992, 2008–2009 рр., було встановлено південні ареали *D. reticulatus*, зокрема в АР Крим. Виявлено закономірності тяжіння цього виду до населених пунктів, у тому числі й міст.

Протягом травня 2017 – листопада 2019 рр. у лабораторії Центру із вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при ТНМУ, ідентифіковано 447 екземплярів кліщів виду *D. reticulatus*, з них 287 самок і 160 самців, зібраних у 74 локаціях 67 населених пунктів 10 областей України: Закарпатської (2 локації), Івано-Франківської (3), Львівської (8), Тернопільської (21), Волинської (9), Рівненської (10), Хмельницької (8), Вінницької (2), Житомирської (3), Чернігівської (1) [129]. Основними тваринами, на яких жилилися дорослі кліщі обох статей, були собаки (34 випадки), корови (16), коти (4), коні (3), а також людина (15).

Протягом 2000–2018 рр. наукові співробітники відділу акарології Інституту зоології ім. І. І. Шмальгаузена НАН України проводили польові дослідження кліщів видів *I. ricinus* та *D. reticulatus* у південних областях України, зокрема в АР Крим [128]. У 311 локаціях 79 населених пунктів Одеської, 45 – Миколаївської, 44 – Херсонської, 60 – Запорізької, 57 – Донецької областей та у 26 точках АР Крим знаходили кліщів виду *D. reticulatus*. Їх збирали на прапор, знімали з дрібних ссавців, домашніх і диких тварин та людей.

Згідно з узагальненими результатами наших досліджень і даними відділу акарології Інституту зоології ім. І. І. Шмальгаузена НАН України, *D. reticulatus* виявлено у 385 локаціях 351 населеного пункту 15 областей України та в АР Крим.

Тіло самців має дещо грушоподібну форму, спереду воно звужене, а ззаду – розширене (рис. 2.16). Забарвлення кліща темно-коричневе з білим емальованим рисунком на всій поверхні спинного щитка, який на задньому краї має 11 фестонів. По боках спинного щитка, ближче до голови, розміщені слабоопуклі маленькі вічка. Гіпостом короткий, вкритий 4 рядами зубців. Щупики короткі та широкі, виступають за краї гнатосоми. Комірець зі спинного боку чотирикутний. Ноги довгі й товсті, кокси першої пари кінцівок роздвоєні. Внутрішній шип широкий, зовнішній – довгий і циліндричний. Статевий отвір лежить на рівні другої пари кокс, а анальний – четвертої. Перитреми видовжені, з коротким, наче обрубаним, відростком. Розміри тіла голодного кліща можуть варіювати від 2,4–2,7 до 3,8–4,2 мм.

Самки мають видовжено-овальне, більш сплюснуте тіло (рис. 2.17). Спинний щиток вкриває третину тіла і має чіткий білий емальований рисунок, краще виражений у передній частині. Гіпостом короткий, вкритий 4 рядами зубців. Щупики короткі та широкі, виступають за краї гнатосоми. Комірець зі спинного боку чотирикутний. Перитреми кругло-овальні, з широким спин-



Рис. 2.16. Самець кліща виду *D. reticulatus*.





Рис. 2.17. Самка кліща виду *D. reticulatus*.



Рис. 2.18. Німфа кліща виду *D. reticulatus*.



Рис. 2.19. Личинка кліща виду *D. reticulatus* [133].

ним відростком. Розміри тіла самки – в середньому 2,7–3,2 мм.

Німфи мають видовжено-овальне тіло, яке закінчується 11 фестонами (рис. 2.18). Щиток також видовжено-овальний, з паралельними до тіла боковими краями і заокругленим заднім краєм. Довжина щитка – 0,52–0,55 мм [125]. Хоботок тонкий і довгий, завдовжки близько 0,35 мм. На всіх коксах є зовнішні шипи, а на першій парі – ще й внутрішній шип. Перитреми маленькі, видовжені.

Личинки маленькі, їх тіло видовжене і закінчується 9 фестонами (рис. 2.19). Боки тіла майже паралельні. Спинний щиток маленький, блискучий, дещо ширший, ніж довший (0,322 і 0,210 мм відповідно) [60]. Хоботок короткий і широкий, щупики широкі, чотиричленикові. Задній край третього членика косо зрізаний. Гіпостом короткий, широкий, з 3 рядами зубчиків.

Самки кліщів виду *D. reticulatus* відкладають до 2700 яєць [130]. Личинки з'являються на дрібних ссавцях у травні – червні, а пік припадає на червень – липень [131, 132]. Німфи активні протягом липня – серпня. І личинки, і німфи живляться практично на одних і тих самих господарях. Дорослі кліщі активні протягом березня – квітня з піком у квітні й вересні – жовтні. Улітку вони практично зникають із рослинності.

Кліщі виду *D. reticulatus* можуть жити кров'ю понад 60 видів диких та домашніх тварин і людини [133]. Личинки живляться на одному господарі протягом 2,5–6 днів, а німфи – 4–12 днів [134]. Самки в лабораторних умовах можуть жити на господарі 7–15 днів, а самці – 3–5 днів [135].

Протягом весни й осені 2017 р. студенти ТНМУ збирали кліщів у 38 населених пунктах 33 районів 9 областей України: Закарпатської, Львівської, Івано-Франківської, Тернопільської, Волинської, Рівненської, Хмельницької,

Вінницької і Житомирської. Зібрано 292 екземпляри кліщів, з яких лише 17 особин належали до виду *I. ricinus*, а решта – до виду *D. reticulatus*. Кліщів було зібрано з людей і 4 видів домашніх тварин: котів, собак, великої рогатої худоби та коней. Найбільше кліщів зняли із собак (132 екземпляри) і корів (116), менше – з котів (10), коней (12), людей (7), на прапор зібрали 14 особин.

Проаналізувавши морфологічні показники співвідношення довжини тіла до ширини черевця кліщів виду *D. reticulatus*, встановили мінімальні розміри ненасичених кров'ю самців (довжина тіла – 2,2 мм, ширина черевця – 1,2 мм) і максимальні розміри насичених кров'ю самців (5,6 та 3,6 відповідно). Таким чином, при максимальному насиченні кров'ю довжина тіла самців збільшується у 2,5 раза, а ширина черевця – у 3 рази.

Знання закономірностей зміни пропорцій тіла кліщів залежно від часу їх живлення дозволить робити певні прогнози щодо ймовірного зараження господаря збудниками інфекційних хвороб.

Розміри самок кліщів виду *D. reticulatus*, залежно від ступеня насичення їх кров'ю господаря, змінюються у значно більшому діапазоні. При цьому спостерігають деякі особливості морфологічних параметрів залежно від виду господаря, на якому вони жилися.

На прапор зловили самок з мінімальною довжиною тіла (3,2 мм) і мінімальною шириною черевця (2,0 мм). При огляді тварин зняли самок з довжиною тіла 3,4 мм і шириною черевця 2,0 мм. Водночас максимально насичені кров'ю самки на собаках мали довжину тіла 13,0 мм і ширину черевця 9,3 мм, на коровах – 11,1 і 8,0 мм відповідно, на конях – 8,9 і 5,8 мм. Кліщі, зловлені на котах, мали максимальну довжину тіла 12,5 мм при ширині черевця 8,0 мм (рис. 2.20). Таким чином, при живленні кліщів виду *D. reticulatus* на котах і собаках розміри членистоногих максимальні, а на коровах та конях – дещо менші. На основі даних показників можна стверджувати, що в дорослих кліщів, зловлених на собаках і котах, максимальна довжина тіла, порівняно з довжиною тіла голодних кліщів, збільшується у 4 рази, а ширина черевця – в 4,7 рази. У кліщів, які живляться на коровах і конях, ці показники становлять 3,5 і 4 рази та 2,8 і 2,9 рази відповідно.

На основі розмірів кліщів виду *D. reticulatus*, які жилися на собаках і коровах, проведено аналіз показників об'єму черевця при різному ступені насичення (рис. 2.21). Встановлено, що при мінімальному насиченні самок, коли довжина їх тіла становила 4 мм, а ширина черевця – 2,7 мм, його об'єм склав понад 15 мм<sup>3</sup>. При максимальному насиченні, коли довжина їх тіла становила 13,0 мм, а ширина черевця – 9,3 мм, його об'єм склав 558 мм<sup>3</sup>. Таким чином, об'єм збільшився у 37 разів.

Дещо іншу картину спостерігають при живленні самців. Так, при їх мінімальному насиченні, коли довжина тіла становила 3,8 мм, а ширина черевця – 2,0 мм, об'єм випитої крові склав близько 4,5 мм<sup>3</sup>. При максималь-

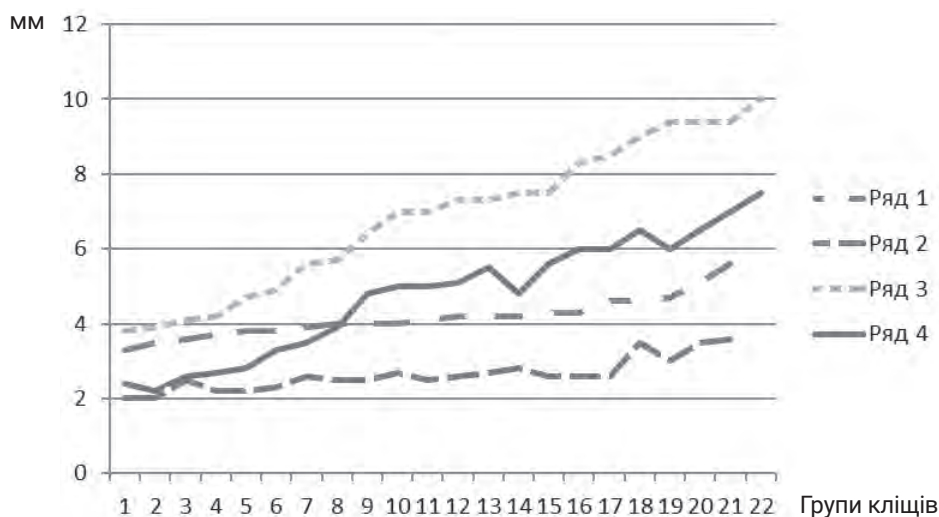


Рис. 2.20. Зміни довжини тіла і ширини черевця (у мм) кліщів виду *D. reticulatus*. Примітка. Ряд 1 – довжина тіла самців; ряд 2 – ширина черевця самців; ряд 3 – довжина тіла самок; ряд 4 – ширина черевця самок.

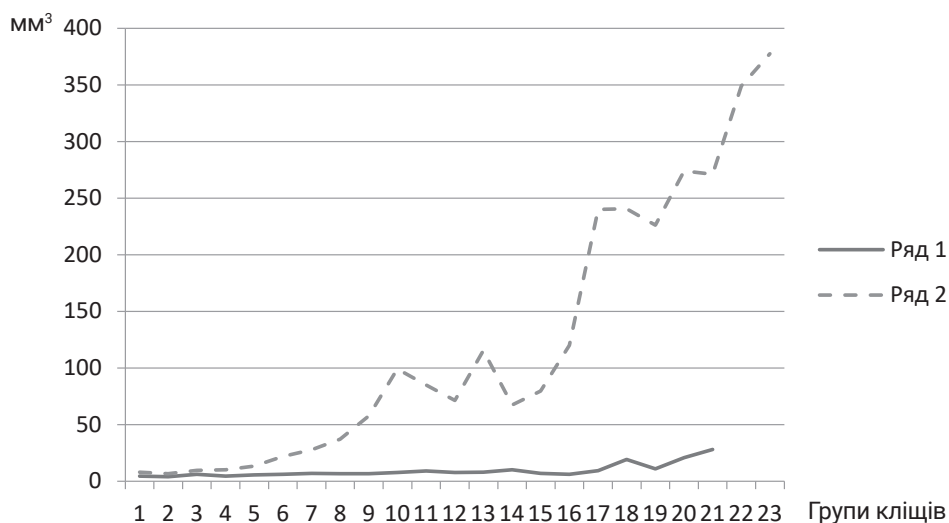


Рис. 2.21. Зміни об'єму черевця (у мм³) при живленні кліщів виду *D. reticulatus*. Примітка. Ряд 1 – об'єм тіла самців; ряд 2 – об'єм тіла самок.

ному насиченні самців, коли довжина їх тіла становила 5,6 мм, а ширина черевця – 3,6 мм, об'єм випитої крові склав 28 мм<sup>3</sup>. Таким чином, об'єм випитої крові збільшився лише в 6,5 раза.

Про значення кліщів роду *Dermacentor* в Україні й інших країнах для медицини і ветеринарії повідомляла ще Є. М. Ємчук [88]. За її даними, кліщі на

всіх стадіях свого розвитку здатні переносити збудників піроплазмозу і нуталіозу коней. М. Г. Олсуф'єв і Є. В. Толстухіна [136] вказують на важливу роль кліщів цього роду в перенесенні збудника туляремії. В умовах України кліщі виявилися також переносниками збудників лістеріозу, еризипелоїду і бруцельозу.

Кліщі роду *Dermacentor* перш за все мають ветеринарне значення. Головним патогеном, якого кліщі можуть передавати тваринам, є *Babesia canis*. Бабезіоз, що розвивається у тварин, перебігає здебільшого в легкій формі, однак може характеризуватися і тяжким перебігом, що супроводжується нирковою і печінковою недостатністю, гострим панкреатитом тощо.

Іншим поширеним збудником, який передають ці кліщі, є *B. cabalii*, що спричиняє піроплазмоз коней. Це захворювання супроводжується гарячкою, втратою апетиту, підвищенням частоти пульсу і дихання, тахікардією, діареєю, спленомегалією, анемією та ін.

Дуже часто кліщі цього роду є переносниками рикетсій роду *Anaplasma*, зокрема *A. marginale*, які спричиняють анаплазмоз у великої рогатої худоби. Чеські вчені культивували 38 штамів різних мікроорганізмів, які не мають практичного ветеринарного чи медичного значення, але були присутні в зібраних у польових умовах кліщів виду *D. reticulatus* [137]. Збудниками, які здатні викликати серйозні захворювання в людини, є *Babesia microti*, *B. burgdorferi s. l.*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. garinii*, *A. phagocytofilum*, *Francisella tularensis ssp.*, *Toxoplasma gondii* [138] та ін.

У лабораторії Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при ТНМУ, досліджували кліщів на наявність збудників інфекційних хвороб. За допомогою методу ПЛР досліджено 10 кліщів виду *D. reticulatus*, яких було знято з людей. Встановлено, що 3 кліщі були носіями *B. burgdorferi s. l.* і *A. phagocytofilum*. Окремо методом ПЛР досліджували і кліщів, знятих із тварин (табл. 2.4). Так, у 2018 р. аналізу було піддано 9 кліщів, добутих у 2017 р. З них 8 були носіями збудників інфекційних хвороб, з яких у 7 виявили *B. burgdorferi s. l.*, у 3 – *A. phagocytophilum*, у тому числі у 2 – обидва збудники одночасно.

З досліджених у 2018 р. 14 кліщів 2 були векторами *B. burgdorferi s. l.*, 4 – *A. phagocytofilum*, у тому числі 1 містив обох збудників одночасно. З 10 кліщів виду *D. reticulatus*, зібраних у 2019 р., 5 були носіями *Babesia sp.*, 2 – вірусу кліщового енцефаліту, 1 із цих кліщів містив обох збудників.

На основі результатів досліджень можна зробити узагальнення, що у кліщів виду *D. reticulatus*, знятих із тварин, частіше виявляють збудників інфекційних хвороб. Дослідження, проведені впродовж 3 років, показують, що кліщі видів *D. reticulatus* та *I. ricinus* здатні переносити всіх збудників, наведених у таблиці 2.4. Більше того, часто кліщі є носіями одночасно двох, а іноді й трьох збудників.

Таблиця 2.4

**Збудники інфекційних хвороб, виявлені методом полімеразної ланцюгової реакції у кліщів виду *D. reticulatus*, знятих з людей і тварин у 2017–2019 рр.**

Збудник	Кліщі, зняті з							
	людей				тварин			
	2017	2018	2019	усього	2017	2018	2019	усього
<i>B. burgdorferi s. l.</i>	0	0	2	2	5	2	0	7
<i>B. miyamotoi</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>A. phagocytophilum</i>	0	0	1	1	3	4	0	7
<i>Babesia sp.</i>	0	0	0	0	0	0	5	5
Вірус кліщового енцефаліту	0	0	0	0	0	0	2	2
Усього	0	0	3	3	8	6	7	21

## 2.4. Результати поглиблених акарологічних досліджень, проведених у Тернопільській області

У багатьох галузях науки та практики існує потреба збору кліщів. Це необхідно для вивчення їх видового різноманіття, ареалу поширення, особливостей біоценозу, впливу екологічних чинників, оцінки стану популяцій тощо.

З точки зору охорони здоров'я, кліщі становлять інтерес як переносники та джерело ряду природно-осередкових захворювань [139, 140], окремі з яких є спільними для людей і тварин, а тому викликають зацікавлення з огляду на концепцію єдиного здоров'я.

Збір кліщів здійснюють для оцінки епідеміологічних ризиків на конкретних територіях, з'ясування їх чисельності, зараженості, особливостей територіального розповсюдження. Це важливо для багатьох видів людської діяльності: лісогосподарської, сільськогосподарської, при розміщенні військ у польових умовах, розташуванні таборів літнього відпочинку, туризмі, роботі на присадибних і дачних ділянках. Складовою зоентомологічного моніторингу є збір даних про чисельність кліщів і домінуючі види, для чого вибирають ділянки, що підлягають обстеженню, з найбільш характерними ландшафтними особливостями даного району, збирають кліщів та досліджують їх [141, 142].

На сьогодні в Україні немає діючих нормативних документів чи методичних рекомендацій щодо збору кліщів і відповідних засобів для цього. На практиці послуговуються традиційними способами: прапором з тканини на дерев'яному тримачу, вичісуванням спійманих дрібних ссавців та ін. [143, 144]. Тому вдосконалення способів і засобів збору кліщів, їх уніфікація, стандартизація та ефективність залишаються актуальними.

Метою дослідження було порівняння ефективності засобів збору кліщів залежно від конструкції прапора (кількість зібраних за допомогою прапора екземплярів кліщів на 1 км маршруту).

Відповідно до мети ми порівнювали ефективність традиційних і власних запатентованих засобів:

- традиційного прапора (вафельна тканина розміром 100×100 см на дерев'яному тримачу);
- прапора на Г-подібному тримачу (ворсиста фланель розміром 100×100 см на металевому Г-подібному телескопічному тримачу з пружинним затискачем);
- прапора на 2 паралельних металевих стержнях (ворсиста фланель розміром 100×100 см).

Особливістю порівняльної оцінки є чітка фіксація відстані за допомогою крокомірів. Умови порівняння: застосування засобів збору одночасно в одному місці, що означає однакові погодні умови, рельєф, рослинність, одну годину, однакові відстань і тривалість у часі. Ефективність засобів збору порівнювали на території 5 урочищ Тернопільської області (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

**Чисельність кліщів, зібраних на різних засобах у 2017 р.  
у лісових господарствах Тернопільської області**

Місце збору	Показник чисельності кліщів на 1 прапоро-кілометр		
	прапор з фланелі на 2 паралельних металевих стержнях	прапор з фланелі на Г-подібному тримачу	прапор з вафельної тканини
Буцацький лісгосп, Дорогичівське лісництво, урочище Хмелева (Дністровський каньйон)	20,0	18,0	8,0
Кременецький лісгосп, Кременецьке лісництво, урочище Великі Бережці	10,0	8,0	1,0
Буцацький лісгосп, Язловецьке лісництво, урочище Берем'яни	14,0	11,3	2,4
Тернопільський лісгосп, Мшанецьке мисливське лісництво, урочище Вертелка	4,0	12,9	2,5
Чортківський лісгосп, Скала-Подільське лісництво, урочище Мушкатівка	19,0	13,1	5,7
Середня чисельність кліщів на засіб збору	13,4	12,7	3,9

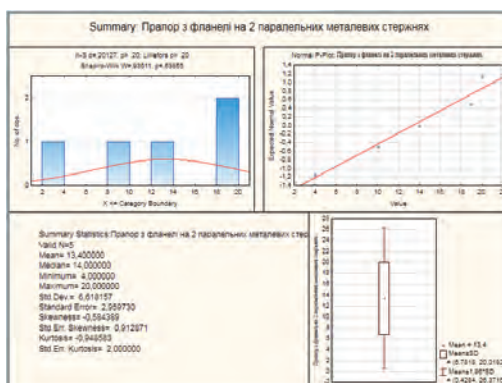
На традиційному прапорі середнє число кліщів з розрахунку на 1 прапро-кілометр склало 3,9 екземпляра, на прапорі на Г-подібному тримачу – 12,7 екземпляра, на прапорі на 2 паралельних металевих стержнях – 13,4 екземпляра.

За умови дотримання всіх вимог ефективніше спрацював прапор розміром 100×100 см на 2 паралельних металевих стержнях. Більша ефективність зумовлена щільнішим приляганням до поверхні всієї площі тканини, тобто збільшенням площі прапора, який використовують. Це підтверджується тим, що кліщі чіпляються по всій площі, тоді як до прапора на дерев'яному тримачу – тільки в нижній 1/3–1/2 частині тканини.

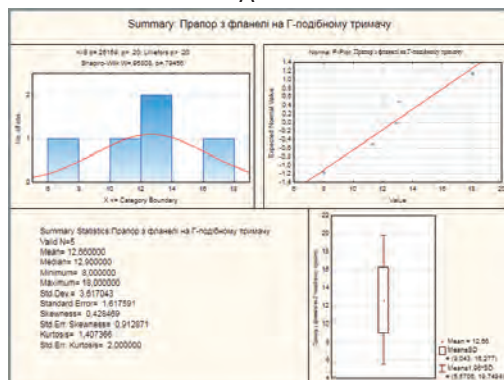
Статистичні розрахунки щодо порівняння ефективності різних засобів збору кліщів було проведено в програмі Statistica 10.0. Для визначення можливості застосування параметричних або непараметричних статистичних критеріїв вхідні дані (рис. 2.22, А) перевіряли на відповідність нормальному закону розподілу результатів дослідження (рис. 2.22, Б–Г).

	1 Прапор з фланелі на 2 паралельних металевих стержнях	2 Прапор з фланелі на Г-подібному тримачу	3 Прапор з вафельної тканини
1	20	18	8
2	10	8	1
3	14	11,3	2,4
4	4	12,9	2,5
5	19	13,1	5,7

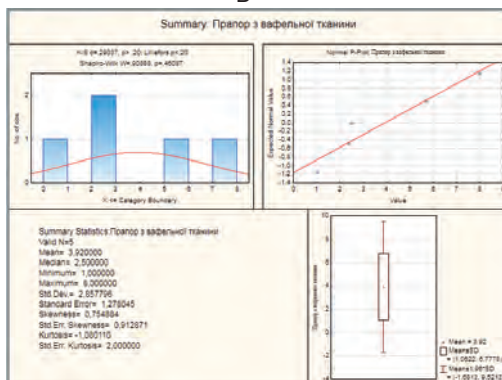
А



Б



В



Г

Рис. 2.22. Результати перевірки на відповідність нормальному закону розподілу результатів дослідження: А – вхідні дані; Б – прапор з фланелі на 2 паралельних металевих стержнях; В – прапор з фланелі на Г-подібному тримачу; Г – прапор з вафельної тканини.

На рисунку 2.22 видно, що вхідні дані не відповідають нормальному закону розподілу. Це додатково підтвердили значення коефіцієнтів асиметрії, ексцесу, критерію Шапіро – Уїлка, мала кількість місць збору.

Оскільки експериментальні дані не відповідають нормальному закону розподілу, то не можна використовувати параметричні критерії (дисперсійний аналіз). У цьому випадку доцільно застосувати непараметричний критерій Краскела – Уолліса, який дає змогу відповісти на запитання, чи впливає номінальний багаторівневий фактор на кількісний відгук і чи впливає кількісний фактор на номінальний багаторівневий відгук. З математичної точки зору, критерій Краскела – Уолліса перевіряє рівність медіанних значень кількісної шкали в декількох групах. Вимоги до вихідних даних такі: номінальна шкала повинна мати 3 рівні й більше, дані всередині підгруп, які порівнюють, необхідно розподілити за законом розподілу, який відрізняється від нормального. Для графічного розподілу використовують діаграми (рис. 2.23).

Як базові дані взято кількість екземплярів кліщів, зібраних на різні засоби на 1 прапоро-кілометр. На рисунку 2.23 графічно зображено кількість кліщів, зібраних на різні засоби.

Кількість екземплярів кліщів – залежні змінні, а засоби збору – незалежні. На рисунку 2.23 видно, що діаграми асиметричні, медіани – не по центру, тому розподіл кількості екземплярів кліщів, зібраних на різні засоби,

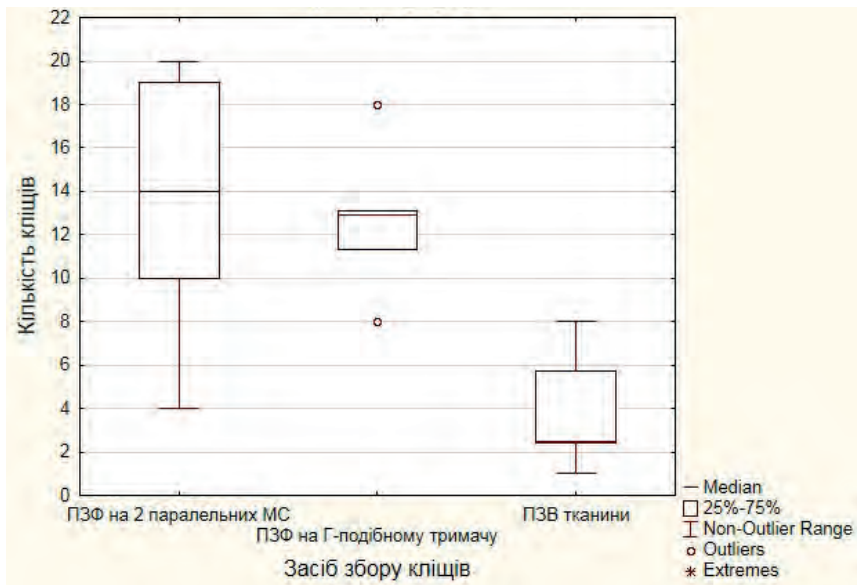


Рис. 2.23. Графічне зображення кількості кліщів, зібраних на 3 засоби: прапор з фланелі (ПЗФ) на 2 паралельних металевих стержнях (МС), ПЗФ на Г-подібному тримачу та прапор з вафельної (ПЗВ) тканини.



є додатковим підтвердженням ненормального закону розподілу експериментальних даних.

При порівнянні ефективності 3 засобів збору критерій значимості  $p=0,0216$  що менше 0,05 (рис. 2.24, А). Це означає суттєві відмінності в кількості кліщів, зібраних на різні засоби. Аналогічні відмінності спостерігали і при порівнянні ефективності пар засобів збору: прапора на 2 паралельних металевих стержнях і традиційного прапора,  $p=0,0283$  (рис. 2.24, Б); прапора на Г-подібному тримачу і традиційного прапора,  $p=0,0119$  (рис. 2.24, В). При порівнянні прапора на 2 паралельних металевих стержнях і прапора на Г-подібному тримачу  $p=0,6015$  (рис. 2.24, Г), що більше 0,05. Це свідчить про відсутність суттєвих відмінностей в ефективності застосування даних засобів збору.

		Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; Кількість кліщів (Spreadsheet_29_07_2021)			
		Independent (grouping) variable: Засіб збору кліщів			
		Kruskal-Wallis test: H ( 2, N= 15) =7,668694 p =,0216			
Depend.:	Code	Valid N	Sum of Ranks	Mean Rank	
Кількість кліщів					
ПЗФ на 2 паралельних МС	113	5	53,00000	10,60000	
ПЗФ на Г-подібному тримачу	110	5	49,50000	9,90000	
ПЗВ тканини	107	5	17,50000	3,50000	

А

		Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; Кількість кліщів (Spreadsheet_29_07_2021)			
		Independent (grouping) variable: Засіб збору кліщів			
		Kruskal-Wallis test: H ( 1, N= 10) =4,810909 p =,0283			
Depend.:	Code	Valid N	Sum of Ranks	Mean Rank	
Кількість кліщів					
ПЗФ на 2 паралельних МС	113	5	38,00000	7,600000	
ПЗВ тканини	107	5	17,00000	3,400000	

Б

		Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; Кількість кліщів (Spreadsheet_29_07_2021)			
		Independent (grouping) variable: Засіб збору кліщів			
		Kruskal-Wallis test: H ( 1, N= 10) =6,321951 p =,0119			
Depend.:	Code	Valid N	Sum of Ranks	Mean Rank	
Кількість кліщів					
ПЗФ на Г-подібному тримачу	110	5	39,50000	7,900000	
ПЗВ тканини	107	5	15,50000	3,100000	

В

		Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks; Кількість кліщів (Spreadsheet_29_07_2021)			
		Independent (grouping) variable: Засіб збору кліщів			
		Kruskal-Wallis test: H ( 1, N= 10) =,2727273 p =,6015			
Depend.:	Code	Valid N	Sum of Ranks	Mean Rank	
Кількість кліщів					
ПЗФ на 2 паралельних МС	113	5	30,00000	6,000000	
ПЗФ на Г-подібному тримачу	110	5	25,00000	5,000000	

Г

Рис. 2.24. Результати застосування непараметричного критерію Краскела – Уолліса: А – всі 3 засоби збору; Б – 1–3 засоби; В – 2–3 засоби; Г – 1–2 засоби.

Підсумовуючи отримані результати, аргументовані відповідною автоматизованою математичною програмою інтелектуальної обробки бази даних, можна стверджувати, що прапор на 2 паралельних металевих стержнях та прапор на Г-подібному тримачу мають суттєві переваги перед традиційним прапором для збору кліщів у природних біотопах.

**Стандартизація показників чисельності кліщів.** Дослідницька та практична діяльність, пов'язана з вивченням й оцінкою певних явищ і процесів, вимагає використання об'єктивних критеріїв. Якщо ці критерії виражаються числовими значеннями і співвідносяться з об'єктами, явищами чи процесами, бажано подавати їх в одиницях Міжнародної системи (СІ).

Отримані дані повинні бути відтворюваними та збіжними, тобто не залежати від суб'єктивних чи інших обставин, що можуть на них впливати. Результати досліджень мають наукову цінність лише за можливості їх відтворення та зіставлення. Це передбачає використання стандартизованих методів, а отримані кількісні показники повинні відображатись у загальноприйнятій системі стандартів вимірів [145].

У практичній та науковій епідеміології є потреба збору кліщів, зокрема для вивчення їх видового складу, ареалу поширення, особливостей біоценозу, впливу екологічних чинників, стану популяції, зараженості патогенними мікроорганізмами. Така інформація необхідна для оцінки епідемічних загроз, прогнозування активності природних осередків кліщових інфекцій, оцінки стійкості паразитарної системи, яка залежить від сталості її складових, у конкретному випадку популяції кліщів, однією з характеристик якої є чисельність [146].

Традиційно з метою оцінки чисельності іксодид використовують так звані зоопаразитологічні індекси, а саме: рясності, домінування, виявлення та інші [146, 147]. Такі підходи та оцінка не передбачають визначення рівня, ступеня чи щільності заселених кліщами певних територій, тобто не орієнтовані на визначення кількості особин на одиницю площі. Основним об'єктивним показником чисельності кліщів на територіях, на нашу думку, може бути індекс заселення, або індекс розселення, тобто число кліщів на одиницю площі.

Важливою складовою епідеміологічного нагляду є прогнозування епідемічної ситуації, що включає оцінку епідемічного потенціалу природних осередків кліщових інфекцій. Більшість з них є зоонозними, тому цікаві з точки зору концепції єдиного здоров'я (людей і тварин). Однак на сьогодні в медичній та ветеринарних галузях відсутні єдині уніфіковані стандартизовані методи оцінки заселення біотопів кліщами.

На цю проблему необхідно звернути особливу увагу, бо в її основі лежить відсутність стандартизованих засобів збору кліщів, способів, методик і стандартизованих одиниць оцінки. Збір кліщів з метою оцінки заселеності ними

територій за своїм завданням суттєво відрізняється від збору кліщів з метою оцінки їх зараженості, інфікованості чи визначення видового складу.

Методи, які використовують у практиці, передбачають, що кількісна оцінка виражається числом особин на так званий прапоро-кілометр чи прапоро-годину, тобто числом кліщів, зібраних прапором на маршруті протяжністю 1 км чи тривалістю 1 год. На їх підставі обраховують так званий індекс рясності [139, 146]. Такі одиниці обліку є загальноприйнятими, але не закріплені діючими нормативними актами. Отримані результати складно використовувати для порівняння за окремі роки чи на різних територіях, оскільки в одних випадках вони є похідними від довжини маршруту в кілометрах, в інших – від затраченого часу в годинах, залежать від умінь та навичок виконавців. Техніка збору в кожного виконавця різна, залежить від швидкості пересування, інтенсивності та амплітуди рухів прапором, а також довжини тримача, частини полотнища, що контактує з рослинністю, напрямку і швидкості руху. Протяжність маршруту тривалістю 1 год завжди буде різною. Отже, отримані таким чином показники не враховують обстеженої площі, а тому недостатньо точно характеризують власне щільність заселення біотопів кліщами. Розміри прапора, вид тканини також не регламентуються. Окремі дослідники вважають недоцільним та некоректним використання такого показника, як число кліщів за усереднену облікову годину [148]. Інші стверджують, що необхідно регламентувати також періодичність огляду засобів збору [149].

Не заперечуючи практичної цінності традиційного прапора і техніки його використання для оцінки видового складу, зараженості та інфікованості кліщів патогенними мікроорганізмами, визнаючи його переваги в умовах пересічної місцевості й високої рослинності, вважаємо за доцільне запропонувати для кількісної оцінки заселеності біотопів засіб, який ми запатентували, з постійно працюючою стандартною поверхнею [150, 151]. Засіб являє собою квадратне полотнище зі сторонами завдовжки 1 м. Передня і задня сторони мають просунуті в спеціальні петлі металеві стержні, які забезпечують належне розтягування та постійний контакт усієї площі з поверхнею ґрунту, а вага стержнів сприяє приляганню полотнища до рослинного покриву. Щільність прилягання можна регулювати вагою стержнів. Постійно працююча стала площа в 1 м<sup>2</sup> дозволяє вираховувати загальну обстежену площу. В цьому полягають суттєві відмінності в підходах до оцінки чисельності кліщів від методів, що орієнтовані на довжину маршруту та його тривалість у часі. Оцінка чисельності в перерахунку особин відносно площі дійсно дозволяє говорити про щільність заселення, що, на нашу думку, має перспективу з точки зору стандартизації показників. Сталий час збору (1 год) та середня швидкість пересування (близько 2 км/год), чітка регламентація періодичності огляду засобів збору дають змогу порівнювати число зібраних кліщів з обстеженою площею і вираховувати відповідний

індекс, що буде об'єктивно характеризувати щільність, тобто число особин на одиницю площі.

На сьогодні для оцінки одного явища застосовують різноманітні показники, що вимагає уніфікації одиниць вимірювання. Бажано, щоб вони відповідали метричній системі, яка забезпечує універсальний доступ до використання інформації. Застосування таких показників наблизить практичну епідеміологію до виконання одного із завдань доказової медицини – стандартизації діяльності [152].

Об'єктивна оцінка заселення території кліщами в комплексі з іншими показниками, наприклад їх зараженістю та ступенем інфікування патогенними мікроорганізмами, створює підґрунтя для розробки критеріїв оцінки епідемічних ризиків, що є завданням сучасної системи епідеміологічного нагляду. Адже оцінка ризику – це науково обґрунтований процес, який складається з ідентифікації та характеристики небезпеки, оцінки впливу, характеристики ризику. Епідеміологічний нагляд за інфекційними хворобами потребує кількісних характеристик ланок (рушійних сил) епідемічного процесу, що дозволяє виявляти причинно-наслідкові зв'язки. Розробка кількісних характеристик окремих ланок епідемічного процесу важлива з точки зору напрацювання методик комплексної оцінки ризиків. Кліщі та їх паразити (патогени) є важливою складовою (паразитарною системою) екосистемного рівня епідемічного процесу при багатьох природно-осередкових хворобах.

Одиниці виміру, що базуються на традиціях, повинні поступитися місцем математичним і природничим даним [153, 154]. Облік багатьох живих біологічних об'єктів у загальноприйнятій практиці здійснюють за розрахунком їх кількості на одиницю обстеженої площі [155].

Протягом 3 років проводили акарологічні обстеження лісових біотопів різних погодно-географічних зон Тернопільської області й територій парків м. Тернополя. За результатами обстеження обраховували індекс заселення. Отримані результати порівнювали з індексом рясності, який визначали за результатами паралельного застосування традиційних способів. Для порівняння окремих показників вираховували показник наочності [156]. Фіксували відстань у метрах. Тривалість збору – 1 год, середня швидкість пересування – 2 км/год.

Дослідження проводили у 8 біотопах 5 лісництв 3 погодно-географічних зон (мале Полісся, холодне і тепле Поділля (Дністровський каньйон) на території Тернопільської області) та 5 парках м. Тернополя протягом 2017–2019 рр.

З метою отримання об'єктивних даних для порівняння якісних і кількісних характеристик традиційного засобу збору кліщів (прапора) та засобу, який ми запропонували, з постійно працюючою стандартною поверхнею [157] було проведено одночасно збір кліщів обома способами на одних і тих же

територіях. Попередньо намічали маршрути та визначали їх довжину. Враховували середню швидкість пересування. Засоби збору оглядали одночасно. Роботу здійснювали в одному часовому проміжку ( $10^{00}$ – $12^{00}$ ), вимірювали температуру, швидкість руху повітря, атмосферний тиск. При плануванні польових робіт враховували можливі зміни погоди, погодні явища, наявність роси.

Статистична обробка отриманих результатів показала, що є достовірна відмінність у кількості кліщів, зібраних традиційним і запатентованим способами ( $p=0,027$ ), що підтверджує вищу ефективність запатентованого способу.

На рисунку 2.25 наведено величину індексу рясності кліщів у досліджуваних 32 біотопах. Індекс рясності обчислювали за результатами збору кліщів запатентованим і традиційним способами.

Було проаналізовано отримані результати з використанням коефіцієнта осциляції. Результати статистичного аналізу наведено на рисунках 2.26 і 2.27.

Досліджувані змінні є незалежними, але кожна з них тісно пов'язана з однією і тією ж генеральною сукупністю – загальним числом кліщів на обстеженій території. Тому характер розподілу кліщів на досліджуваних територіях, встановлений запропонованим нами та загальноприйнятим способами, має однаковий нормальний розподіл. Однак коефіцієнт осциляції, який відображає частку розмаху варіації випадкової величини в середній величині та є відносною мірою абсолютного розкиду значень у статистичній сукупності в результатах досліджень, проведених нашим способом, є меншим (5,479452), ніж у даних, отриманих загальноприйнятим способом (6,282209).

Отже, величина відхилення результатів досліджень від фактичної кількості кліщів у нашому випадку менша, ніж при дослідженні загальноприй-

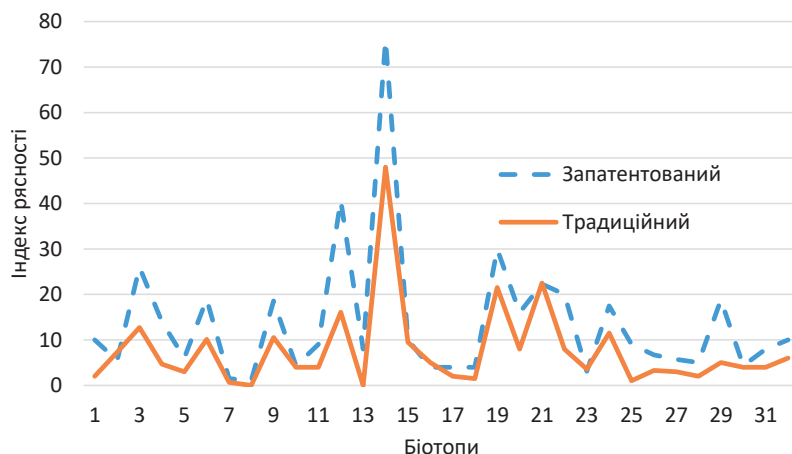


Рис. 2.25. Результати збору кліщів запатентованим і традиційним способами.

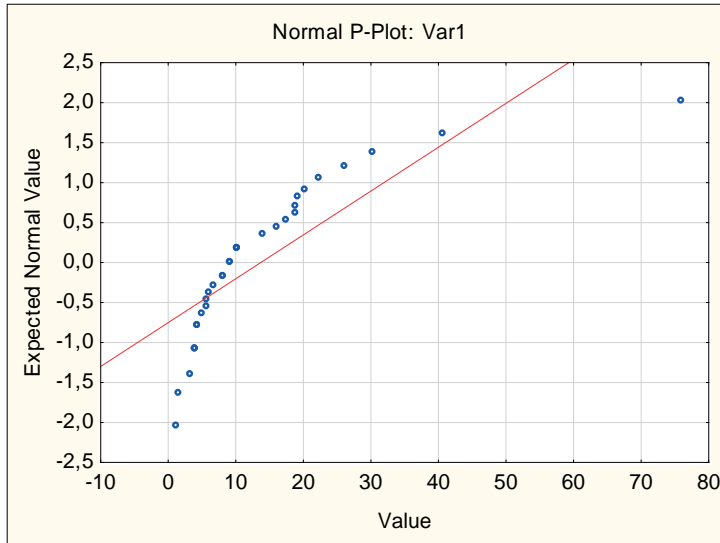


Рис. 2.26. Коефіцієнт осциляції при використанні запатентованого способу.

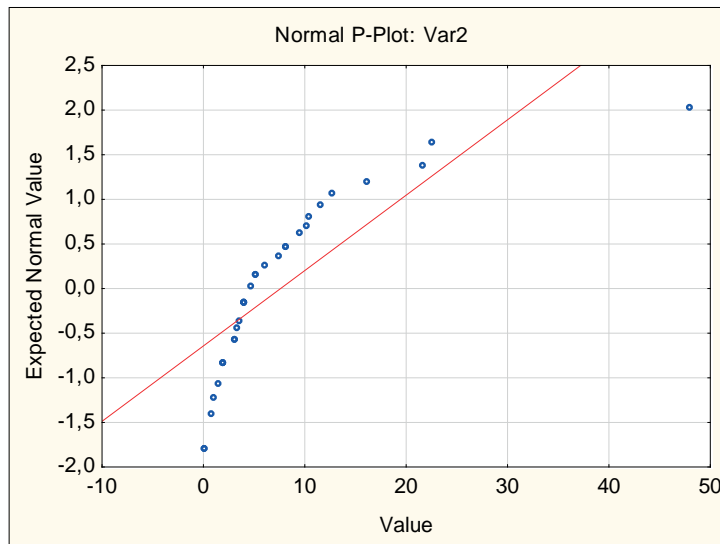


Рис. 2.27. Коефіцієнт осциляції при використанні традиційного способу.

нятим способом. Це дозволяє точніше розрахувати та оцінити показники заселення біотопів чи обстежуваних територій кліщами. Такі показники важливі для оцінки рівня кліщової небезпеки. На відміну від існуючого, способ, який ми запропонували, дозволяє представити результати роботи в Міжнародній системі одиниць (СИ) та проводити кількісні порівняння власних результатів з результатами інших досліджень.

Використання засобу з працюючою поверхнею площею в 1 м<sup>2</sup> зі сторонами 1×1 м з фіксацією відстані в метрах, пройденої за 1 год (3600 с), через систему GPS у мобільному додатку до смартфона чи за допомогою крокоміра з дотриманням постійної середньої швидкості переміщення 2 км/год дозволяє визначити (підрахувати) обстежену площу (S):

$$S = S_1 \times L,$$

де  $S_1$  – площа працюючої поверхні;

$L$  – довжина маршруту.

Щільність (індекс) заселення (M) підраховують за формулою:

$$M = M_1/S,$$

де  $M_1$  – загальна кількість кліщів;

$S$  – обстежена площа.

Можливо підраховувати показники на метр квадратний, ар, гектар.

Практика збору кліщів свідчить про те, що одноразовий контакт полотнища прапора чи постійно працюючої поверхні засобу збору кліщів із площею, яку обстежують, не забезпечує відлову всіх наявних особин. Повторні контакти теж є результативними. Співвідношення кліщів, зібраних при першому та наступних контактах, може коливатись у межах, відповідно, від 70 на 30 % до 90 на 10 %, тобто в середньому воно становить 80 на 20 %. Це потребує застосування відповідного поправкового коефіцієнта, який повинен становити 1/5 від зібраної кількості кліщів. Тому формула, доповнена коефіцієнтом, є такою:

$$M = M_1 \times 1,2/S,$$

де 1,2 – поправковий коефіцієнт.

Метод оцінки щільності заселення (розселення) кліщами біотопів з підрахунком числа особин на одиницю площі або індексу заселення базується на використанні Міжнародної системи одиниць (CI), є універсальним, дозволяє отримати уніфіковані стандартизовані результати роботи. Індекс заселення придатний для оцінки і порівняння при акарологічних дослідженнях у різних галузях науки та практики, точніше характеризує ступінь заселення території кліщами. Він може бути використаний для оцінки епідемічного ризику стосовно актуальних зоонозних інфекційних хвороб. Ефективність запатентованих засобу і способу є статистично достовірно вищою.

Зараженість кліщів патогенними мікроорганізмами впливає на епідемічне благополуччя територій, адже ці членистоногі є резервуарами і векторами передачі збудників багатьох зоонозних хвороб. Кліщі забезпечують циркуляцію низки бактерій у природних осередках як важлива складова паразитарних систем.

**Природні осередки кліщових інфекцій та зараженість кліщів.** На багатьох територіях функціонують стійкі природні осередки хвороб, збудників яких передають кліщі, але їх епідемічний потенціал з'ясовано недостатньо [146]. Однією з причин такої ситуації може бути відсутність інформації щодо на-

явності на них природних осередків зоонозних інфекційних хвороб, спектра патогенів, циркуляція яких підтримується в паразитарних системах та їх підсистемах, що, зокрема, виникли і функціонують в урбанізованому просторі. Ці системи, завдяки прокормлювачам, зокрема перелітним птахам, інтродукції ссавців, пов'язані з паразитарними системами не тільки на сусідніх територіях, а й на території інших країн та континентів. Вважають, що в переселенні кліщів з біотопу в біотоп найбільшу роль відіграють птахи.

Завдяки багаторічним дослідженням, проведеним у Львівській області, було виявлено стійкі природні осередки кліщових інфекцій з полігостальними та полівекторними паразитарними системами. Функцію основних переносників у них виконують *I. ricinus* та *D. reticulatus* зі значною перевагою першого виду [146].

У Тернопільській області, з метою оцінки природного зараження, досліджували кліщів, відібраних від людей [120]. При цьому не враховували територіального походження членистоногих. Під час більш ранніх досліджень методом темнопольної мікроскопії ми підтвердили зараженість кліщів бактеріями з родини *Spirochaetaceae*, а також встановили ступені інфікованості [158].

Відсутність конкретної інформації про патогени, що циркулюють на певній території, є однією з причин низької реєстрації ряду зоонозних захворювань або її відсутності [48, 146, 159]. Водночас інформація щодо зараженості кліщів бореліями, зокрема у США, є підставою для встановлення ступеня епідемічного ризику, що визначає тактику термінової антибактерійної профілактики хвороби Лайма після нападу кліща без його лабораторного дослідження.

Тернопільська область розміщена в зоні лісостепу. Площа лісів становить близько 199,3 тис. гектарів. Ліси переважно змішані широколисті. Наявність певних погодно-географічних особливостей дозволяє виділити такі 3 зони: мале Полісся – на півночі області; холодне Поділля, включаючи Опілля, – в центральній частині; тепле Поділля, в тому числі Дністровський каньйон, – на південному заході та півдні області. Зони різняться висотою над рівнем моря, середньорічними температурами повітря, кількістю опадів, тривалістю теплого та холодного періодів року, числом сонячних і похмурих днів, ґрунтами та їх складом, належать до різних водних басейнів. У зоні малого Полісся переважають хвойні ліси. Біотоп у ній являє собою піщану рівнину, вкриту сосновим лісом, що межує з долиною р. Іква. На півдні, у Дністровському каньйоні, клімат наближений до середземноморського. Біотоп у каньйоні розташований у меандрі Дністра, частково обмежений скульптурно-ерозійними рельєфами. Біотопи Поділля сформовані листяними лісами та чагарниками.

Перелік тварин-резервуарів на вказаних територіях доволі широкий і включає земноводних, дрібних гризунів, зайців, лисів, диких парнокопитних, птахів, у тому числі перелітних.



Усього було виділено 8 лісових біотопів, що найбільш повно відображають особливості, притаманні кожній зоні. Відстань між крайніми біотопами на півночі (с. В. Бережці) та півдні (с. Мушкатівка) становить близько 200 км.

На адміністративних територіях, на яких розташовані вибрані біотопи, як і в Тернопільській області загалом, в останні роки значно зросли захворюваність на ЛБ і число населених пунктів, де реєструють випадки. Територія Тернопільської області в цілому визнано ендемічною щодо ЛБ [160].

Метою роботи було з'ясувати зараженість кліщів окремими патогенними мікроорганізмами в різних погодно-географічних зонах Тернопільської області (малому Поліссю, холодному і теплому Поділлі); порівняти ступені зараженості кліщів, спектри їх патогенів; дослідити структуру угруповань мишуватих гризунів як складової паразитарних систем.

У польові сезони 2017–2019 рр. проводили збір кліщів у 8 лісових біотопах, зокрема поблизу сіл В. Бережці (зона малого Полісся), Нараїв, Рай, Вертелка (зона холодного Поділля), Берем'яни, Хмелева, Біла, Мушкатівка (зона теплового Поділля). При цьому села Берем'яни та Хмелева розміщені у Дністровському каньйоні, села Рай і Нараїв – в Опіллі. Крім збору кліщів із рослинності традиційним прапором та вдосконаленим засобом, вичісували їх зі зловлених гризунів у тих же біотопах. Загальна протяжність маршрутів становила 81,7 км.

Усього було зібрано 1089 кліщів, з них 864 – з рослинності, 225 – вичесано зі зловлених гризунів; 503 кліщі досліджено методом ПЛР для виявлення фрагментів ДНК патогенних бактерій, 386 – методом темнопольної мікроскопії на присутність борелій, 200 кліщів передано для дослідження в Люблінський інститут медицини села (Республіка Польща) в рамках угоди про співпрацю з Тернопільським національним медичним університетом імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Для дослідження методом ПЛР кліщів розділили на 62 пули за такими ознаками, як: місце збору, спосіб збору (відловлювання, вичісування), вид, стать, стадія розвитку. Із цих пулів 3 становили *D. reticulatus*, 59 – *I. ricinus*. З особин, об'єднаних у пул, готували пробу біоматеріалу (суспензія у спеціальному розчині з наборів тест-систем). Для кожного біотопу та погодно-географічної зони було обраховано індекс рясності, що характеризує заселеність території кліщами.

Для вичісування кліщів із гризунів та обліку чисельності останніх застосовували метод пастко-ліній. Перевіряли пастки через добу після їх установаження. Загалом відпрацювали 4500 пастко-діб і відловили 390 мишуватих гризунів 8 видів. Узагальнені дані ПЛР-дослідження кліщів, відібраних у лісових біотопах різних погодно-географічних зон Тернопільської області, наведено в таблиці 2.6.

За весь період спостереження найнижчий середній рівень індексу рясності кліщів встановлено у зоні малого Полісся (7,3). У зоні холодного Поділ-



ля він становив 11,1 з коливанням у біотопах від 3,7 (Вертелка) до 19,1 (Нараїв). У зоні теплого Поділля індекс склав 11,2 з коливанням у біотопах від 8,0 (Хмелева) до 13,1 (Берем'яни). Тобто спостерігали підвищення індексу з півночі на південь, із зони хвойних лісів (мале Полісся) до змішаних (лісо-степ) та в напрямку зростання середньорічних температур повітря (рис. 2.28).

Серед зібраних кліщів 96,2 % становили особини виду *I. ricinus*, з них 33,2 % – самки, 30,4 % – самці, 36,4 % – німфи. Частка *D. reticulatus* становила 3,7 % від усіх зібраних кліщів, 65,6 % з них склали самки, 34,4 % – самці. Кліщів виду *D. reticulatus* було зібрано тільки у 2 біотопах (В. Бережці та Нараїв). Їх географічні координати: північна широта – 50°5' і 49°31', східна довжина – 25°36' та 24°46' відповідно.

Відсоток потрапляння гризунів у пастки теж зростав у південному напрямку і в зоні теплого Поділля перевищував середній по зонах (табл. 2.7). У цій зоні зловлено 8 видів мишуватих гризунів, у малому Поліссі – 5, а в холодному Поділлі – 4. На відносно низьку чисельність та менше різноманіття мишуватих гризунів у хвойних біотопах у Національному природному парку «Кременецькі гори» вказують й інші дослідники [161]. Вони ж відзначають монодомінування у хвойних біотопах нориці рудої. У біотопі В. Бережці її питома вага складала 35,5 % на рівні з мишаком жовтогрудим, очевидно, через безпосереднє сусідство із заплавою р. Іква.

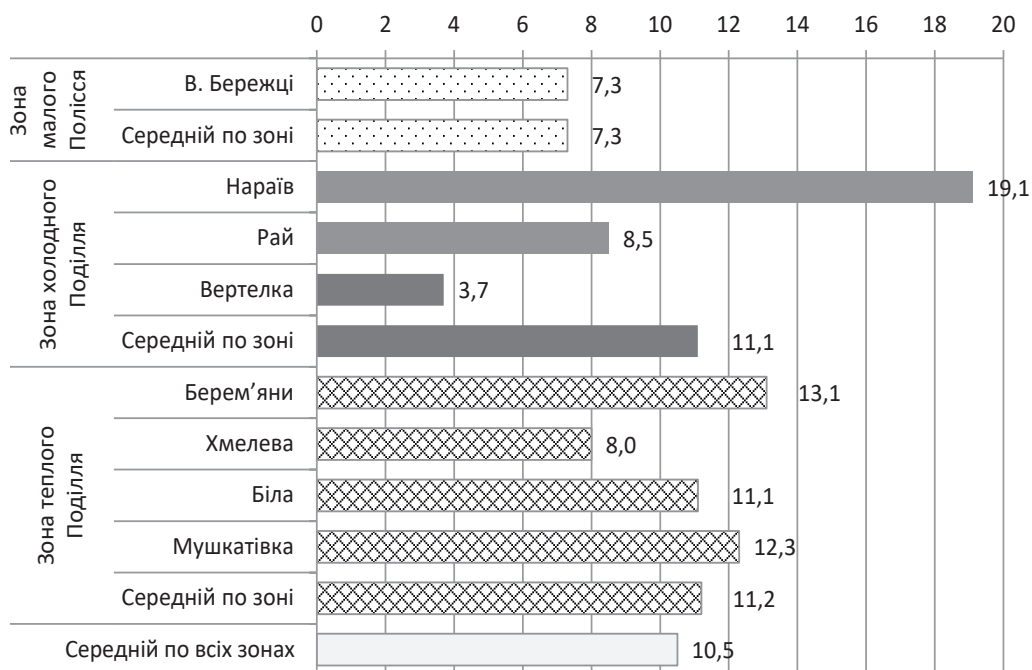


Рис. 2.28. Індекс рясності кліщів у лісових біотопах за 2017–2019 рр.

Високий відсоток (18,5) потрапляння гризунів у пастки в зоні теплового Поділля встановлено у біотопі Мушкатівка, який розміщений у дубово-грабовому лісовому масиві та межує з водоймою і луками.

Таблиця 2.7

**Відсоток потрапляння мишуватих гризунів у пастки в різних погодно-географічних зонах Тернопільської області**

Погодно-географічна зона	Відпрацьовано пастко-діб	Зловлено гризунів	Відсоток потрапляння
Мале Полісся	700	31	4,4
Холодне Поділля	1350	70	5,2
Тепле Поділля	2450	289	11,8
Усього	4500	390	8,7

Видовий склад зловлених мишуватих гризунів у різних погодно-географічних зонах Тернопільської області наведено в таблиці 2.8 і на рисунку 2.29.

Таблиця 2.8

**Кількість основних видів мишуватих гризунів, зловлених у різних погодно-географічних зонах Тернопільської області**

Вид гризуна	Усього зловлених	Зона					
		мале Полісся		холодне Поділля		тепле Поділля	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Мишак жовтогрудий <i>Sylvaemus flavicollis</i>	102	11	10,8	29	28,4	62	60,8
Мишак лісовий <i>Sylvaemus sylvaticus</i>	149	3	2,0	20	13,4	126	84,6
Житник пасистий <i>Apodemus agrarius</i>	34	5	13,4	7	20,6	22	64,7
Мишка лугова <i>Micromys minutus</i>	2	1	50,0	–	–	1	50,0
Полівка європейська <i>Microtus arvalis sensu stricto</i>	58	–	–	11	19,0	47	81,0
Нориця руда <i>Myodes glareolus</i>	41	11	26,8	10	24,4	20	48,8
Соня горішнікова <i>Muscardinus avellanarius</i>	1	–	–	–	–	1	100,0
Мідиця звичайна <i>Sorex araneus</i>	3	–	–	–	–	3	100,0

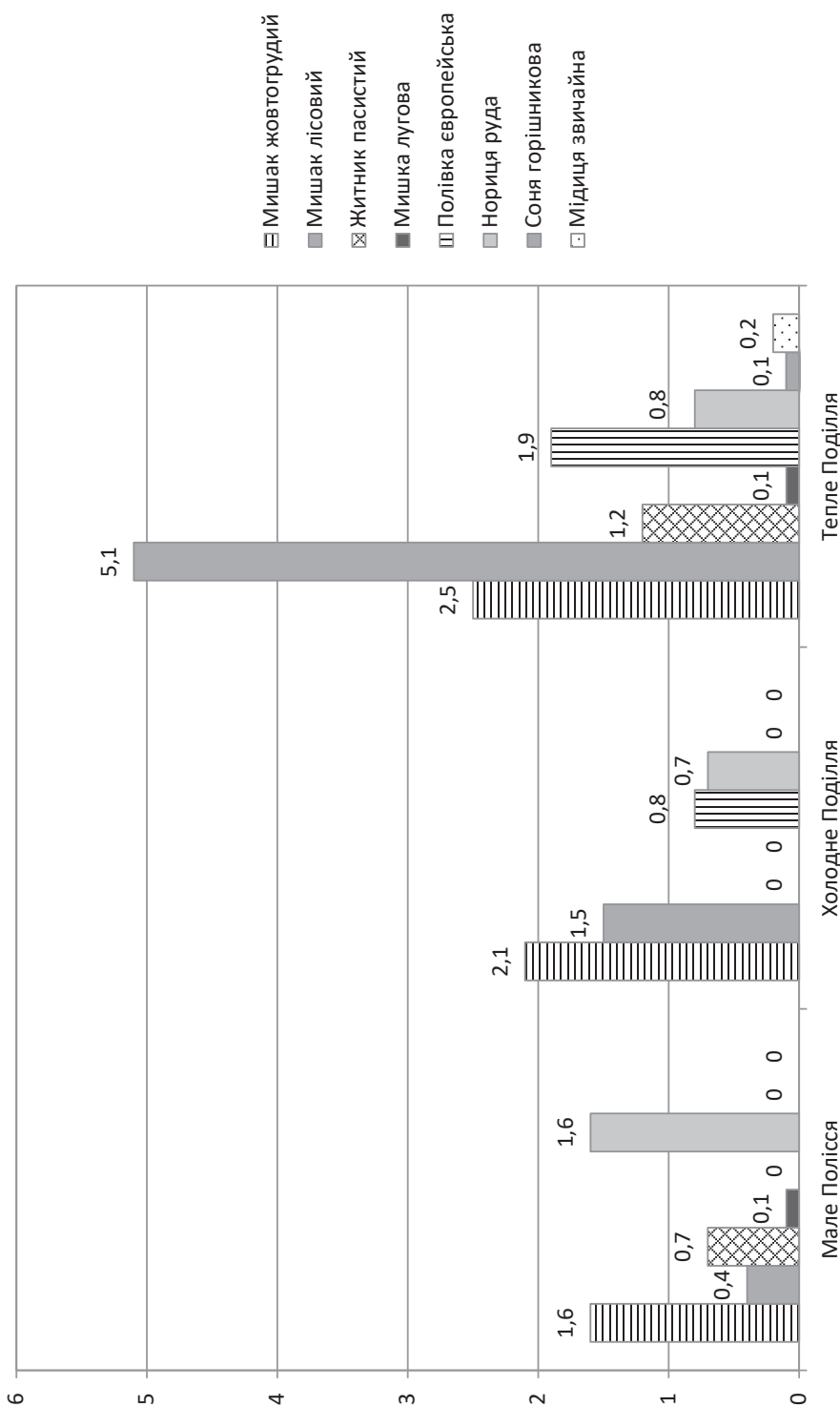


Рис. 2.29. Частота потрапляння в пастки окремих видів гризунів у погодно-географічних зонах Тернопільської області, %.

Результати дослідження угруповань мишуватих гризунів засвідчили, що біотопи та погодно-географічні зони відрізняються за чисельністю і видовим складом цих гризунів. Найбільш поширеними є мишак лісовий і мишак жовтогрудий. Вони присутні в усіх зонах. Їх чисельність зростає в напрямку з півночі на південь. Чисельність нориці рудої є найбільшою в зоні малого Полісся. Зона теплого Поділля, особливо найпівденніший біотоп з дубово-грабовим лісом і підліском, представленим переважно ліщиною, має найвищу чисельність гризунів та найбільший видовий склад. Тільки в цій зоні зловлені соня горішнікова та мідія звичайна.

За даними досліджень кліщів, проведених методом ПЛР, у лісових біотопах Тернопільської області виявлено ДНК *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum*, *Babesia sp.* (табл. 2.9). Водночас не знайдено збудників моноцитарного ерліхіозу – *E. muris* та *E. chaffeensis*.

Таблиця 2.9

#### Частота виявлення патогенів у кліщах з окремих погодно-географічних зон, %

Патоген	Зона		
	мале Полісся	холодне Поділля	тепле Поділля
<i>B. burgdorferi s. l.</i>	66,7	60,9	44,5
<i>B. miyamotoi</i>	0	8,7	3,7
<i>Babesia sp.</i>	0	13,0	18,5
<i>A. phagocytophilum</i>	33,3	17,4	33,3
Усього	100,0	100,0	100,0

Частка *B. burgdorferi s. l.* склала 53,6 % від усіх знахідок патогенів (рис. 2.30). При цьому в зоні малого Полісся їх відсоток становив 66,7, холодного Поділля – 60,9, теплого Поділля – 44,5. Тобто частка цих борелій у сумі позитивних знахідок знижувалась у напрямку з півночі на південь.

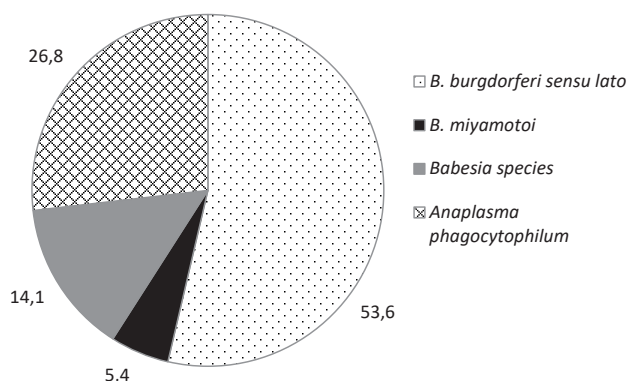


Рис. 2.30. Видова структура патогенів, виявлених у пулах кліщів з лісових біотопів, %.

Водночас відсоток позитивних результатів загалом і знахідок *Babesia sp.*, *B. miyamotoi* мав зворотну тенденцію.

Подібні тенденції в зоні теплого Поділля, головним чином, формують 2 типових лісових біотопи, а саме: Біла та Мушкатівка. Натомість 2 біотопи із цієї зони, що належать до Дністровського каньйону (Берем'яни та Хмелева) за відсотками позитивних результатів і спектром патогенів поступаються першим. Можливо, це є проявом автономності даних біотопів і зумовлено меншою доступністю їх для диких тварин, переважанням серед прокормлювачів дрібних гризунів, міграція яких різко обмежена через геологічні та географічні особливості біотопів каньйону. За межами каньйону дані біотопи оточені полями з інтенсивним землеробством, близько розташовані населені пункти, має місце значне антропогенне навантаження.

Особливістю зони малого Полісся є хвойні, в основному соснові, багаторічні ліси та пісчані ґрунти, що впливає на трав'янистий покрив і зумовлює відсутність підліску, значну інсоляцію та нижчу відносну вологість. Знахідки кліщів у цій зоні наближені до заплави р. Іква за появи листяних дерев, відповідного трав'янистого покриву, близького до лугового. У зоні малого Полісся було зібрано 56,3 % особин виду *D. Reticulatus*, з яких сформували 3 пули (один з них позитивний на *B. burgdorferi s. l.*), 5 пулів – з *I. ricinus* (3 з них позитивні на *B. burgdorferi s. l.* та *A. phagocytophilum*, в одному пулі ці патогени виявлено в поєднанні).

Очевидно, особливості флори і фауни, географічна віддаленість, погодні умови сприяли формуванню на території Тернопільської області різних природних осередків кліщових інфекцій, що різняться чисельністю та складом векторів передачі, видовим складом і чисельністю мишуватих гризунів, спектром патогенів, які перебувають у паразитарних системах. На такі відмінності на різних територіях країни вказують також інші дослідники [162, 163].

Варто зазначити, що за відносно близького індексу рясності кліщів біотопи Поділля відрізнялися від біотопів малого Полісся більшими спектром видів і відсотками виявлених патогенів (рис. 2.31).

Структура позитивних результатів досліджень пулів кліщів засвідчує найбільшу поширеність *B. burgdorferi s. l.* (рис. 2.32, 2.33). Вона переважає як при поєднанні патогенів, так і без їх комбінацій. *B. burgdorferi s. l.* присутня у всіх встановлених варіантах поєднання збудників. Частка *A. phagocytophilum* в 1,4 раза менша, а *Babesia sp.* – у 2,5. Найменш поширеним патогеном є *B. miyamotoi*, її виявлено лише в 3 пулах із 40 позитивних.

Співвідношення числа патогенів і пулів з позитивним результатом у зоні малого Полісся становить 1,5 (6/4), у зоні холодного Поділля – 1,2 (23/19), у зоні теплого Поділля – 1,6 (27/17). Тобто поєднання патогенів в одному пулі дещо частіше спостерігають на півдні області в зоні теплого Поділля. Тут коефіцієнт вищий у типових лісових біотопах – 2,0 (16/8) та нижчий у біотопах Дністровського каньйону – 1,2 (11/9).

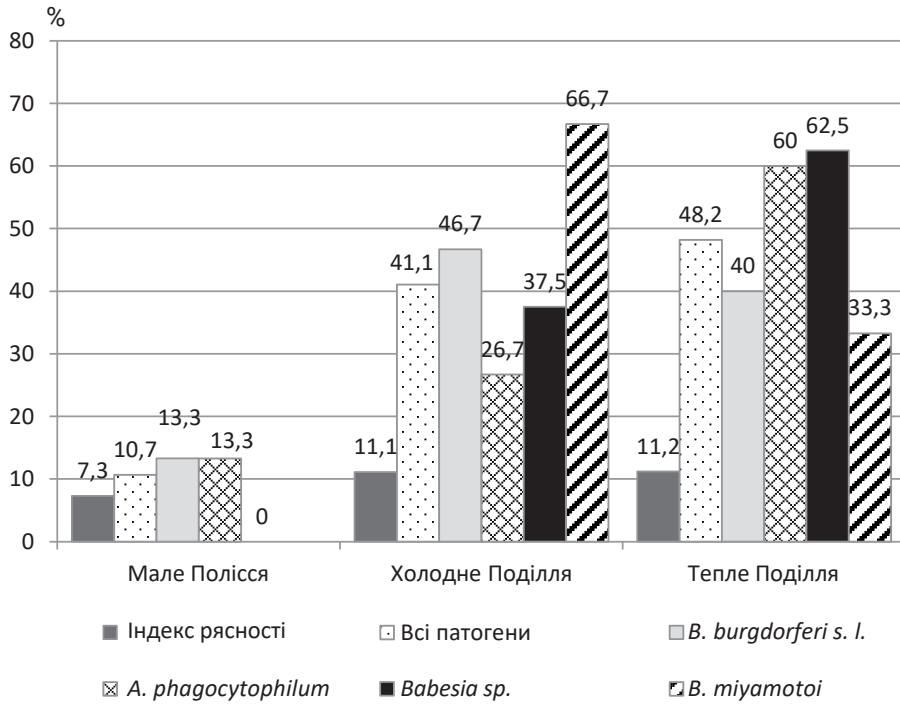


Рис. 2.31. Порівняння індексу рясності кліщів і відсотків патогенів серед виявлених у різних погодно-географічних зонах Тернопільської області.

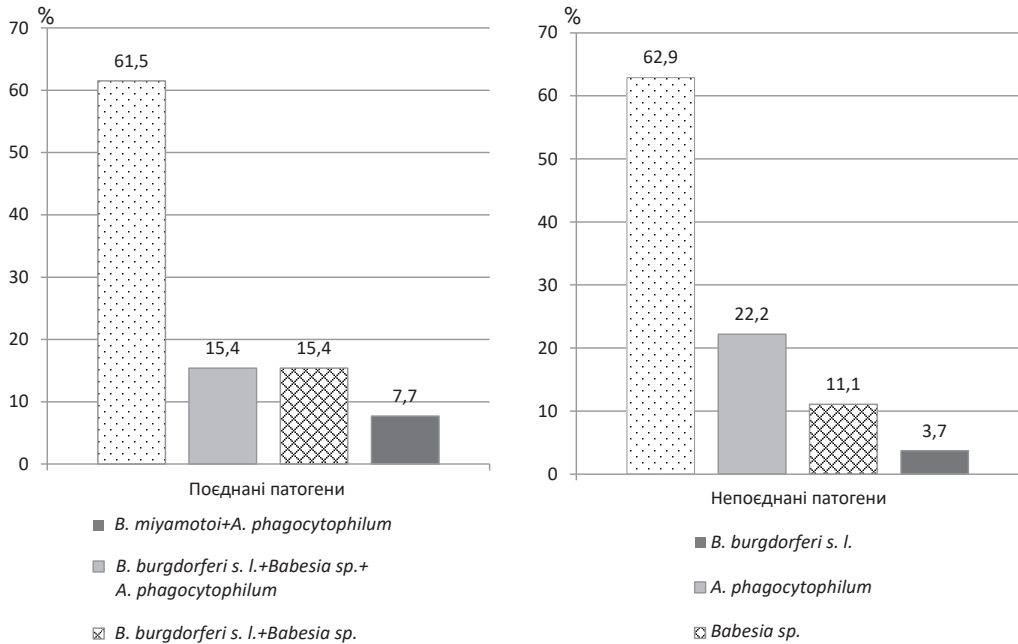


Рис. 2.32. Відсотки зараженості кліщів патогенами та їх поєднань у пулах.



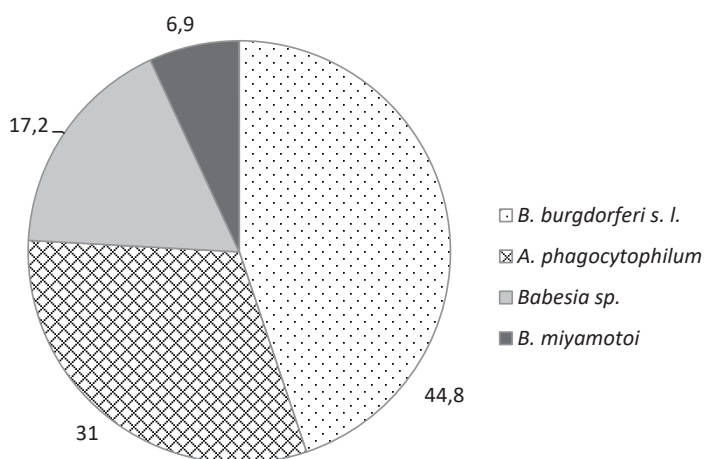


Рис. 2.33. Відсотки патогенів при поєднаній контамінації ними пулів кліщів.

Серед кліщів на самців і самок припадало 72,5 % усіх виявлених патогенів, зокрема 80 % *A. phagocytophilum*, 70 % *B. burgdorferi s. l.*, 66,6 % *B. miyamotoi*. Найпростіші *Babesia sp.* частіше знаходили в пулах з личинок і німф (62,5 %). Вища зараженість імаго патогенними бактеріями, очевидно, зумовлена змінами більшого числа господарів, адже *I. ricinus* і *D. reticulatus* належать до кліщів із трирічним циклом розвитку. В літературі також повідомлялося про рідше інфікування німф, зокрема анаплазмами, порівняно з дорослими особинами кліщів [164]. Імовірно, це зумовлено неспроможністю трансфазової передачі окремих патогенів.

Таким чином, у лісових біотопах 3 погодно-географічних зон Тернопільської області наявні умови та складові для стійкого функціонування паразитарних систем природних осередків кліщових інфекцій. Стійкість систем забезпечується наявністю борелій та інших патогенів, достатньою чисельністю кліщів, 8 видами мишуватих гризунів і сприятливими факторами довкілля.

У лісових біотопах домінує *I. ricinus*. *D. reticulatus* зустрічається лише у 2 біотопах. Індекс рясності кліщів у зонах Поділля вищий, ніж у зоні малого Полісся.

Уперше встановлено, що кліщі у лісових біотопах Тернопільської області заражені *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *Babesia sp.*, *A. phagocytophilum*. Переважають *B. burgdorferi s. l.* і *A. phagocytophilum*. *B. miyamotoi* та *Babesia sp.* виявлено тільки в зонах Поділля, частіше теплого.

Чисельність кліщів, спектр патогенів, видовий склад та чисельність мишуватих гризунів зростають з півночі (мале Полісся) на південь (тепле Поділля). Спостерігають залежність між індексом рясності кліщів, кількістю господарів і спектром патогенів, що циркулюють у популяціях гризунів. Зараженість імаго дослідженими збудниками вища, ніж личинок і німф кліщів.

Результати збору кліщів, їх досліджень методом ПЛР, виявлення фрагментів ДНК окремих бактерій, які наведено в таблицях 2.6, 2.9 та на рисунках 2.28, 2.30–2.32, свідчать про наявність прямого зв'язку між ними. Зокрема, коефіцієнт кореляції між індексом рясності кліщів та кількістю пулів з виявленими бактеріями становить 0,76; з кількістю виявлених бактерій – 0,80; з кількістю виявлених *B. burgdorferi s. l.* – 0,76. Коефіцієнт кореляції між числом виявлених *B. burgdorferi s. l.* та числом пулів, в яких виявлено патогенні бактерії, складає 0,95; з числом виявлених патогенів – 0,92 та з відсотком від загальної кількості патогенних бактерій – 0,93. Наведені коефіцієнти кореляції коливаються в інтервалах сильного (0,70–0,89) та дуже сильного (0,90–0,99) прямого зв'язку.

Однак ситуація з діагностикою інших захворювань, при яких кліщі також є переносниками та резервуарами, повторює недавню історію ХЛ. Це насамперед стосується ГАЛ, бабезіозу, гранулоцитарного та моноцитарного ерліхіозу. Їх почали вивчати у США з кінця 80-х років минулого століття. Єдиний механізм передачі, спільні резервуари та переносники сприяють формуванню поєднаних з бореліозами класичних природних осередків трансмісивних інфекційних хвороб.

На урбанізованих територіях людська діяльність, недотримання вимог утримання тварин, санітарного стану населених пунктів, невпорядкованість зелених зон і прибудинкових територій, нерегулярність заходів боротьби з гризунами, влаштування зоокутків, завезення до них диких тварин, зимівля частини перелітних птахів у зв'язку з потеплінням сприяють зростанню числа прокормлювачів, деякі з яких заражені патогенами, збільшенню щільності заселення територій кліщами.

Протягом 2018–2019 рр. у 5 парках м. Тернополя проводили ентомологічні дослідження. Зібрано 358 кліщів. Їх було розділено на 63 пули за такими ознаками, як: місце, час збору, вид, стать, стадії розвитку. Два пули склали *D. reticulatus*: самиця та німфа. Решту пулів (61) становили *I. ricinus*: 111 самиць, 130 самців, 115 личинок і німф.

З пулу особин готували об'єднану пробу біоматеріалу, яка була суспензією кліщів, з використанням спеціального розчину, що входить до складу наборів тест-систем.

Отриманий таким чином матеріал досліджували методом ПЛР у режимі реального часу з використанням тест-систем виробництва «Вектор-Best» з метою виявлення фрагментів ДНК *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *Babesia sp.*, *A. phagocytophilum*, *E. muris* та *E. chaffeensis*.

Кількість кліщів, їх розподіл за родами, статтю, стадіями розвитку, формування пулів та результати молекулярно-генетичних досліджень наведено в таблиці 2.10.

Циркуляція в популяції кліщів одночасно декількох геновидів борелій та інших патогенних мікроорганізмів має своїм наслідком змішані (мікст)

Таблиця 2.10  
**Результати збору та дослідження кліщів з парків м. Тернополя методом полімеразної ланцюгової реакції у 2018–2019 рр.**

Кліщі, пули, патогени	Парк												Разом									
	імені Тараса Шевченка			«Топільче»			«Загребелля»			«Здоров'я»			Національного відродження									
	самці	самки	Усього	самці	самки	Усього	самці	самки	Усього	самці	самки	Усього	самці	самки	Усього	німфи/личинки	самки	Усього	німфи/личинки	самки	Усього	
Усього зібрано кліщів	–	1*	2*	10	18	6	34	45	66	162	11	14	12	37	58	34	31	123	31	34	116	358
Сформовано пулів	–	1	2	2	7	3	12	7	7	20	2	2	3	7	10	7	5	22	5	7	19	63
З них пулів з позитивним результатом	–	–	1	1	4	2	7	4	5	15	1	–	2	3	9	6	4	19	4	6	14	45
У них виявлено патогенів, у тому числі:	–	–	1	1	6	3	10	7	8	22	2	–	3	5	12	12	4	28	4	12	19	66
<i>B. burgdorferi s. l.</i>	–	–	1	–	2	–	2	3	2	9	1	–	2	3	5	6	3	14	3	5	11	29
<i>B. miyamotoi</i>	–	–	–	–	2	–	2	1	1	2	–	–	–	–	2	1	–	3	–	2	4	7
<i>A. phagocytophilum</i>	–	–	–	–	1	1	2	2	1	5	1	–	–	1	3	3	1	7	6	3	6	15
<i>Babesia sp.</i>	–	–	–	1	1	2	4	1	4	6	–	–	1	1	2	2	–	4	–	4	4	15
<i>E. muris</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
<i>E. chaffeensis</i>	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Примітка. \* – кліщі виду *D. reticulatus*.

інфекції. Цій проблемі присвячено ряд робіт [165–170]. Сучасні дослідження засвідчують значну поширеність кліщів на урбанізованих територіях і ландшафтах та домінацію *I. ricinus* [171–175].

У доступній літературі ми не знайшли інформації про збудників кліщових інфекцій на території м. Тернополя. У минулому проводили епізодичні ентомологічні обстеження м. Тернополя, однак вони не були системними. Результатом таких досліджень були підрахунки чисельності кліщів з використанням індексу рясності.

За нашими даними, переносником і резервуаром виявлених патогенів у паразитарних системах паркових ландшафтів м. Тернополя є *I. ricinus*, що домінує в усіх 5 парках і становить 99,4 % кліщів, зібраних протягом 2 років. Лише в одному пулі фрагменти ДНК *B. burgdorferi s. l.* виявлено в *D. reticulatus*.

Фрагменти ДНК патогенних бактерій знайдено в 44 пулах з *I. ricinus*. Зокрема, *B. burgdorferi s. l.* – у 28 пулах, *B. miyamotoi* – в 7, *Babesia sp.* – у 15, *A. phagocytophilum* – у 15. ДНК *E. muris* та *E. chaffeensis* не виявлено (табл. 2.11). У 18 пулах не ідентифіковано жодної патогенної бактерії чи найпростіших, тобто у 29,3 % від числа пулів з *I. ricinus*.

В 11 пулах знайдено одночасно фрагменти ДНК декількох патогенів. Зокрема, в 4 пулах виявлено одночасно фрагменти ДНК *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum*. Також у 4 пулах одночасно містилися фрагменти ДНК *B. burgdorferi s. l.* та *A. phagocytophilum*, у 2 – *B. miyamotoi* й *A. phagocytophilum*, в одному – *Babesia sp.* та *A. phagocytophilum*. Загалом у 33 пулах виявлено фрагменти ДНК лише одного патогену.

Таблиця 2.11

Виявлення патогенних мікроорганізмів у пулах з *I. ricinus*

Патоген	Усього	У тому числі	
		в комбінаціях	самостійно
<i>B. burgdorferi s. l.</i>	28	12	16
<i>B. miyamotoi</i>	7	4	3
<i>Babesia sp.</i>	15	5	10
<i>A. phagocytophilum</i>	15	11	4
<i>E. muris</i>	–	–	–
<i>E. chaffeensis</i>	–	–	–

Частка пулів з *I. ricinus*, де виявляли *B. burgdorferi s. l.*, становила 45,2; *B. miyamotoi* – 11,3; *Babesia sp.* та *A. phagocytophilum* – по 24,2. У 29,0 % пулів не знайдено жодного патогену.

*B. burgdorferi s. l.* та *Babesia sp.* частіше виявляли самостійно, ніж у комбінаціях з іншими патогенами. *B. miyamotoi* та *A. phagocytophilum* частіше були поєднані з іншими. Комбінацій *B. burgdorferi s. l.* з *Babesia sp.* не було жодного разу (рис. 2.34).

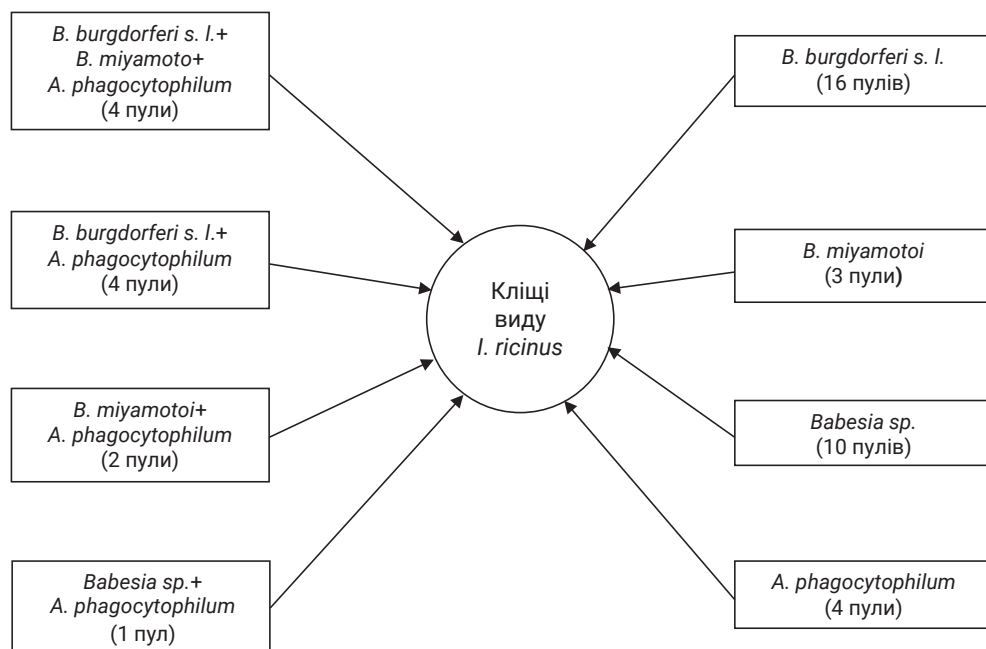


Рис. 2.34. Варіанти зараженості пулів кліщів виду *I. ricinus* патогенними мікроорганізмами в парках м. Тернополя.

Отримані результати свідчать про те, що найбільш поширеним патогеном у популяціях кліщів парків м. Тернополя є *B. burgdorferi s. l.* (виявлено в 46,8 % пулів), рідше трапляється *A. phagocytophilum*, ще рідше – *Babesia sp.* Частка пулів із самців, самок і преімагінальних стадій серед позитивних на різні патогени коливається в межах 57,1–14,3 %. Загалом зараженість збудниками, крім *Babesia sp.*, імаго є вищою, ніж кліщів преімагінальних стадій розвитку. Не виявлено суттєвої різниці між зараженістю пулів із самців і самок, за винятком зараженості *B. miyamotoi*. У пулах, в яких одночасно виявлено фрагменти ДНК декількох патогенних мікроорганізмів, найчастіше присутні *B. burgdorferi s. l.* (72,7 %) та *A. phagocytophilum* (66,6 %).

Отже, в парках м. Тернополя наявні поєднані антропоургічні осередки трансмісивних інфекцій, в яких підтримується циркуляція *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum*, *Babesia sp.* Їх доміантним переносником є *I. ricinus*. Наявні ризики зараження людей посилює рекреаційна функція парків. Наведені дані досліджень доцільно використати для розробки та проведення комплексу протиепідемічних заходів і в клінічній практиці.

**Зараженість іксодових кліщів, відібраних від людей, збудниками Лайм-бореліозу та інших кліщових інфекцій.** Даних про зараженість кліщів, відібраних від людей, *B. burgdorferi*, *A. phagocytophilum*, *B. miyamotoi*, *Babesia sp.*, у край мало [176, 177], і проводили такі дослідження лише за кордоном.

У лабораторії Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при ТНМУ, протягом 2017–2019 рр. дослідили 1226 кліщів, відібраних від людей, з них 1179 – отримали від мешканців м. Тернополя та області, 47 – від жителів інших областей України. Варто зазначити, що 80,0 % членистоногих, відібраних від мешканців Тернопільщини, видалили лікарі травмпункту КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», решта – самі пацієнти [120].

Зі слів пацієнтів, у 233 (19,0 %) випадках напади на них кліщів сталися в населених пунктах Тернопільської області, за винятком м. Тернополя, у 47 (3,8 %) – в інших регіонах України. У м. Тернополі й у прилеглих селах зареєстровано 946 (77,2 %) епізодів нападів кліщів на людей. Зокрема, у 175 (14,3 %) випадках нападів зазнали мешканці міста в місцях, розташованих за межами парків, у 417 (34,0 %) – у паркових зонах, у 229 (18,7 %) – кліщі напали на людей на дачно-городніх ділянках міста і прилеглих до нього сіл, у 60 (4,9 %) – на території лісосмуги/лісу. Варто зазначити, що 65 (5,3 %) постраждалих не пам'ятали або не могли чітко вказати місцевість, де на них напали кліщі (рис. 2.35).

Напади кліщів на людей у межах Тернопільщини протягом 2017–2019 рр. реєстрували з лютого до листопада. У 2018 р. відзначено один пік – у травні, у 2019 р. – у червні (рис. 2.36), а перші постраждалі почали звертатись за допомогою в лютому і березні відповідно.

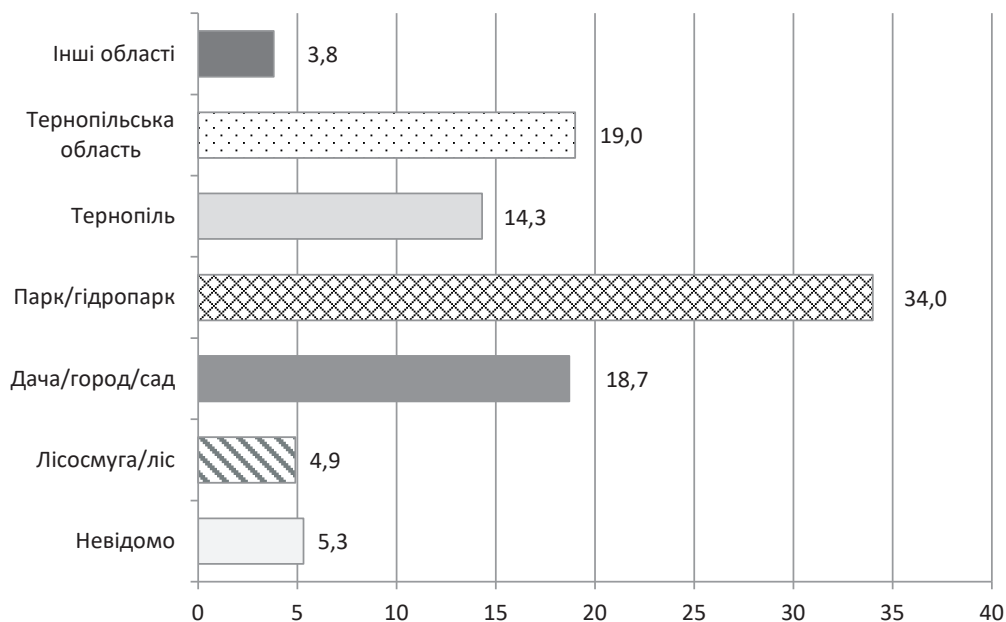


Рис. 2.35. Місцевість, де відбувалися напади кліщів на людей, %.

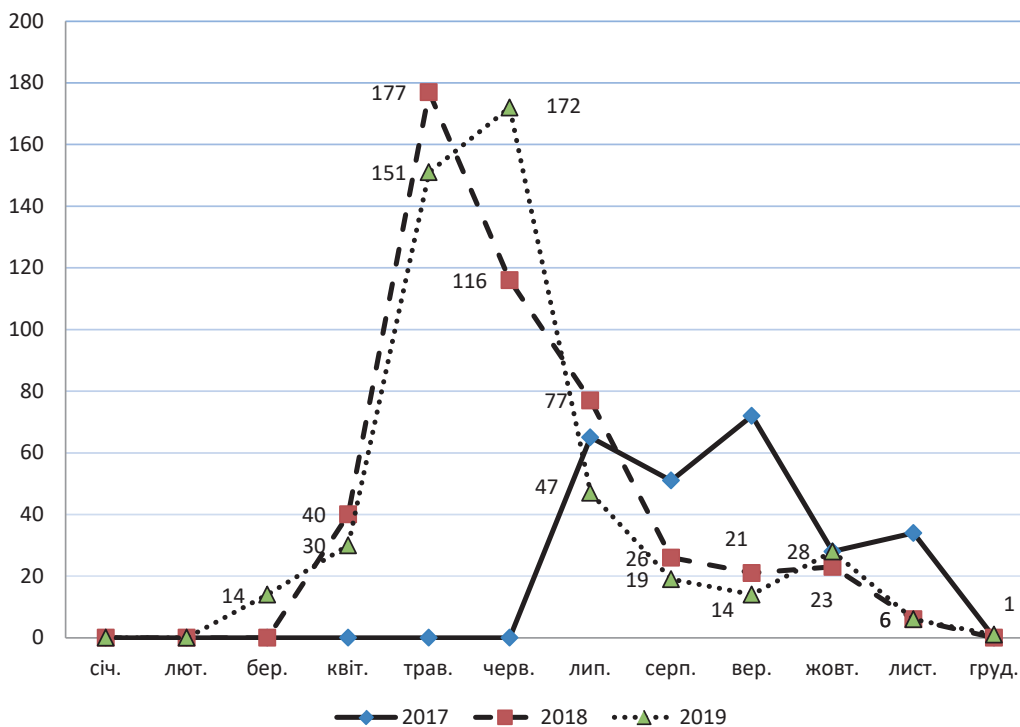


Рис. 2.36. Динаміка нападів кліщів на людей у Тернопільській області в різні місяці протягом 2017–2019 рр., абс. число

На відміну від цього, у 2017 р. найбільшу кількість постраждалих від нападів кліщів зареєстровано у вересні, оскільки офіційну реєстрацію нападів кліщів на людей у лабораторії ТНМУ в 2017 р. розпочато лише в липні.

З 1226 ідентифікованих кліщів 1212 (98,9 %) віднесено до виду *I. ricinus*, 12 (0,9 %) – до *D. reticulatus* і 2 (0,2 %) – до *Rhipicephalus sanguineus* [105]. Дані, які ми отримали, збігаються з результатами науковців з Бельгії, в дослідженнях яких 99,0 % кліщів, відібраних від людей, належали до виду *I. ricinus* [177]. Водночас у подібних дослідженнях, проведених в Італії, кліщів зазначеного виду було лише 59,5 % [178]. Значно відрізняються результати дослідників з Італії і щодо виявленої частки кліщів виду *R. sanguineus*. На противагу нашим результатам, за даними італійських дослідників, кліщі цього виду становили 84,0 % від загальної кількості відібраних [179]. Щодо кліщів виду *D. reticulatus*, то дані, які ми отримали (0,9 %), співзвучні з результатами досліджень науковців з Бельгії – 0,3 % [177] і близькі до повідомлень з Польщі, де ідентифікували цих кліщів в 1,9 % пацієнтів, які зазнали нападів [176].

При ідентифікації 1212 кліщів виду *I. ricinus* за статтю і стадією розвитку відзначено, що самок було 391 (32,3 %), самців – 12 (0,9 %), більшу частину –

649 (53,5 %) становили німфи, личинок нарахували 32 (2,6 %). У 128 (10,6 %) кліщів не вдалося встановити стадії розвитку і статі (рис. 2.37). За даними літератури, в Італії серед усіх кліщів виду *I. ricinus*, яких відібрали від людей, німфи склали 41,0 % [178], у Швеції – 70,0 % [180], у Бельгії та Великій Британії – по 81,0 % [181]. Про переважання німф над іншими стадіями розвитку кліщів виду *I. ricinus* також повідомляють науковці із Сербії [182].

Дослідження нуклеїнових кислот *B. burgdorferi s. l.* (*B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii* та *B. garinii*), *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum* і *Babesia sp.* у кліщів проводили в лабораторії Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при ТНМУ, ДНК зазначених бактерій вдалося визначити в 441 (36,0 %) кліща з 1226 досліджених. При цьому в 394 (89,3 %) кліщів розпізнано ДНК одного збудника, у 47 (10,7 %) – декількох одночасно.

Проведений аналіз 441 зараженого кліща дозволив встановити, що 438 (99,3 %) належали до виду *I. ricinus* і лише 3 (0,7 %) – до виду *D. reticulatus*.

Доцільно зазначити, що серед заражених 438 кліщів виду *I. ricinus* домінували німфи та дорослі особини – 212 (48,4 %) і 198 (45,2 %) відповідно. Водночас 23 (5,3 %) досліджених кліщів доставлено у вигляді фрагментів представників виду *I. ricinus*, які не вдалось ідентифікувати за стадією розвитку і статтю, а 5 (1,1 %) становили личинки (рис. 2.38).

За даними детекції ДНК бактерій у ПЛР, зараженими бореліями генокомплексу *B. burgdorferi s. l.* були 236 (19,2 %) кліщів із 1226 досліджених, що збігається з даними літератури, відповідно до яких частка кліщів, заражених

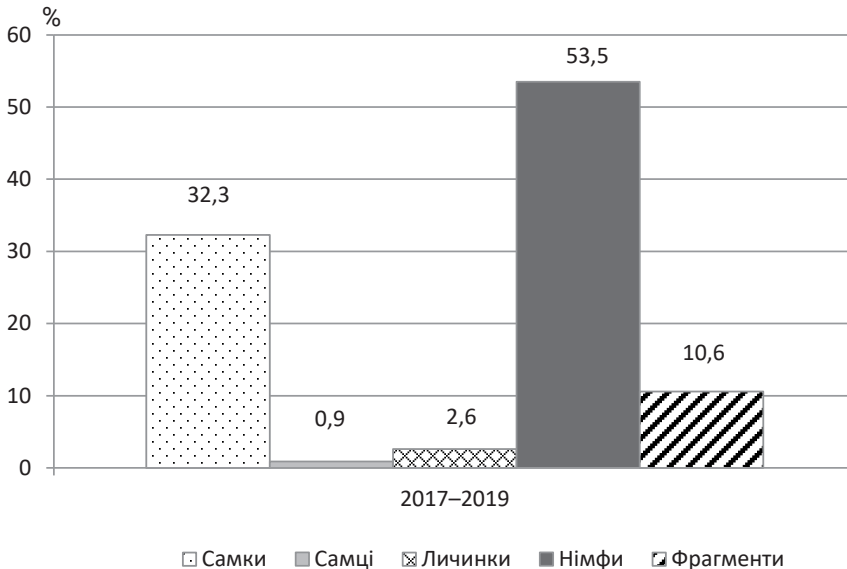


Рис. 2.37. Результати ідентифікації кліщів виду *I. ricinus* (n=1226), відібраних від людей у 2017–2019 рр., за статтю і стадіями розвитку.



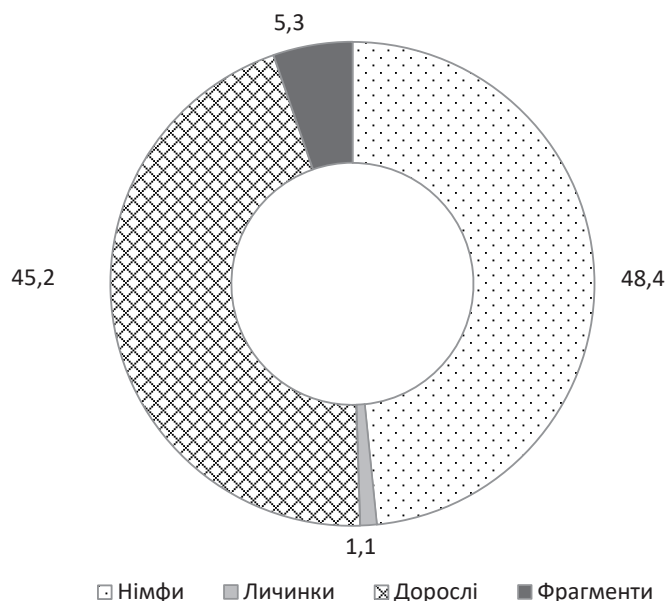


Рис. 2.38. Розподіл заражених кліщів виду *I. ricinus* (n=438) за стадіями розвитку, %.

цими бореліями, в Європі коливається від 0,5 до 85,0 % [182–185], у США – від 1,0 до 100,0 %. Результати, які ми отримали, наближені до даних науковців з Польщі, які у кліщах, відібраних від людей, виявили *B. burgdorferi s. l.* у 15,3 % випадків [186].

Окрім того, ми виявили ДНК *B. miyamotoi* у 21 (1,7 %) із 1226 кліщів, відібраних від людей (рис. 2.39). Вид *B. miyamotoi* генетично належить до групи борелій – збудників кліщових поворотних гарячок. Дані літератури інформують про наявність цих борелій у багатьох країнах Європи, зокрема в Чехії, Данії, Естонії, Франції, Німеччині, Нідерландах, Норвегії, Польщі, Румунії, Швеції та Швейцарії [187–190]. Вивчення розповсюдження цього виду спірохет на території України лише розпочато. За даними наукових публікацій, у країнах Європи природна зараженість кліщів, відібраних з довкілля, *B. miyamotoi* досить різна: в Естонії – 0,4 % [191], у Бельгії – 1,1 % і в Нідерландах – 4,8 % [192], у Франції – 3,0 % [193]. У Німеччині зазначений вище показник коливається від 1,8 до 2,8 % [194].

У 180 (14,7 %) кліщів із 1226 досліджених виявлено ДНК *A. phagocytophilum*. Результати, які ми отримали, співзвучні з даними італійських учених, відповідно до яких відсоток заражених цим збудником кліщів, відібраних з довкілля, коливався від 1,6 до 19,9 [195]. Водночас зараженість *A. phagocytophilum* кліщів, відібраних від людей, які зазнали нападів цих кліщів, становила 10,5 % [196]. *Babesia sp.* виявлено лише в 4 (0,3 %) кліщів, відібраних від людей (рис. 2.39).

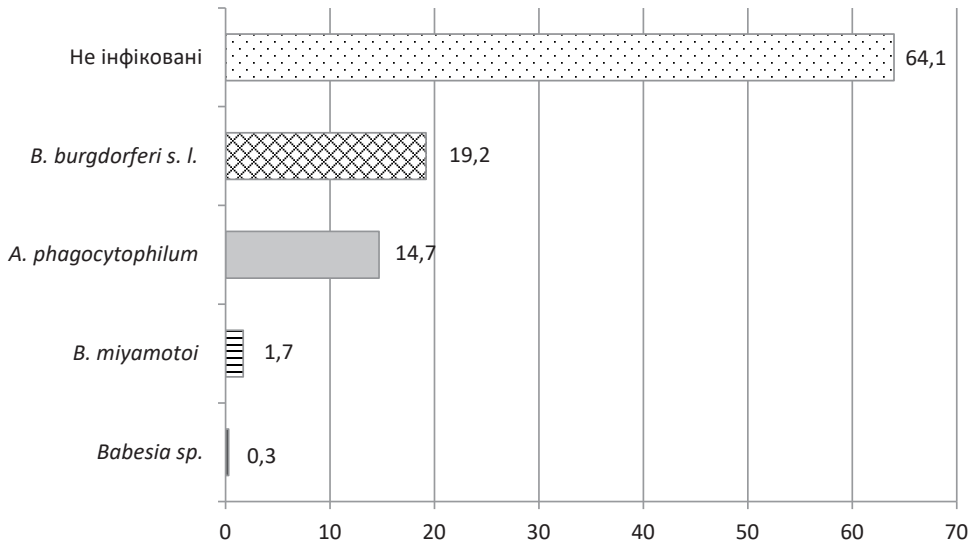


Рис. 2.39. Відсотки заражених збудниками кров'яних інфекцій кліщів (n=1226), відібраних від людей у 2017–2019 рр.

У кліщів одночасно може бути декілька збудників трансмісивних інфекцій. У наших дослідженнях ДНК лише одного зі збудників (*B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum* або *Babesia sp.*) виявили в 394 (32,0 %) кліщів із 1226 досліджених, у 47 (3,8 %) – декількох одночасно (рис. 2.40).

Встановлено 6 типів різних комбінацій. По два збудники різних видів виявлено в 45 кліщів, по три – у 2 відповідно. Цікавим є той факт, що *B. burg-*

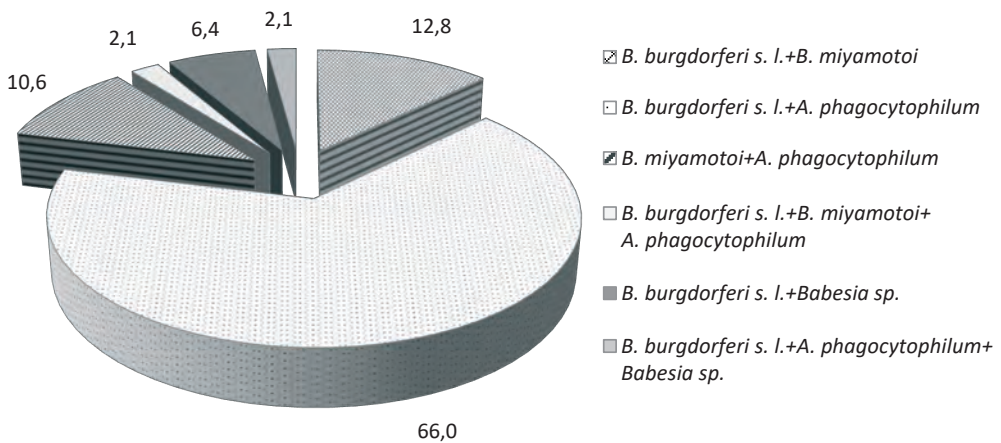


Рис. 2.40. Одночасне виявлення ДНК збудників різних інфекцій у кліщах (n=47), відібраних від людей, %.

*dorferi* s. l. наявна в усіх 6 комбінаціях. Другою за частотою була *A. phagocytophilum* – 84,4 % усіх мікст-заражень. Схожі результати щодо зараженості кліщів декількома збудниками одночасно опублікували дослідники з Румунії та Бельгії, в роботах яких кількість таких кліщів становила 3,7 і 3,9 % відповідно. Водночас італійські вчені наводять дещо вищий показник зараженості кліщів декількома збудниками одночасно – 5,7 % [177].

Таким чином, підтверджено можливість виникнення на території України Лайм-бореліозу у вигляді моно- і мікст-інфекцій у зв'язку з доведеною зараженістю 36,0 % кліщів, відібраних від людей, збудниками кліщових інфекцій: *B. burgdorferi* s. l. – 19,2 % особин, *A. phagocytophilum* – 14,7 %, *B. miyamotoi* – 1,7 %, *Babesia* sp. – 0,3 %, у тому числі 3,8 % – декількома одночасно.

## 2.5. Аналіз обізнаності різних категорій населення щодо Лайм-бореліозу

Лісівники належать до професійних груп населення з високим ризиком зараження бореліями [197, 198]. Обізнаність різних верств населення щодо ЛБ, зокрема студентів [199–201] і працівників лісових господарств [202, 203], та їх інфікованість *B. burgdorferi* досліджено в ряді країн Європи [204, 205]. В Україні аналогічні дослідження проводили лише в незначній кількості працівників лісових господарств Львівської області [206], і питання обізнаності щодо ЛБ потребує подальшого вивчення як на Тернопільщині, так і в інших областях.

Ми вперше провели анкетування 1070 працівників лісових господарств Волинської, Житомирської, Закарпатської, Тернопільської, Хмельницької, Чернівецької та Чернігівської областей для з'ясування їх знань щодо Лайм-бореліозу і для встановлення ризиків інфікування лісівників бореліями при виконанні професійних обов'язків.

Опитано 723 студенти тернопільських національних університетів: двох немедичних і одного медичного. З них у немедичних закладах вищої освіти (ЗВО) навчалися 252 особи: 119 – у Тернопільському національному педагогічному університеті імені Володимира Гнатюка (ТНПУ) і 133 – у Тернопільському національному технічному університеті імені Івана Пулюя (ТНТУ). Навчальні корпуси і гуртожитки ТНПУ розташовані біля паркової і лісової зон, а ТНТУ – в центрі міста, далеко від зазначених зон. Вік студентів немедичних ЗВО – від 18 до 23 років; чоловіків було 140, жінок – 112.

Також анкетування пройшов 471 студент ТНМУ: 164 – 2-го курсу, 165 – 4-го, 142 – 6-го. Вік студентів – від 18 до 23 років; чоловіків було 174, жінок – 297.

Опитування проводили в рамках науково-дослідницьких проєктів Європейського Союзу. Для реалізації мети дослідження було використано уніфіковану анкету-опитувальник, яку розробили науковці ТНМУ разом із коле-

гами з Державної вищої школи імені Папи Римського Іоанна Павла II (Бяла Подляска, Польща).

Усі обстежені (лісівники, студенти) дали відповіді на запитання уніфікованої Міжнародної анкети-опитувальника, в якій відзначали кількість і місця присмокування кліщів, описували способи їх видалення, інформували про застосування репелентів перед входом у лісову зону та огляд шкірних покривів у себе після повернення з неї. Окрім того, працівники лісу і хворі вказували скарги, які турбували їх після нападів кліщів. У подальшому, на основі отриманих результатів анкетування, було проведено аналіз поінформованості працівників лісових господарств ряду областей України, студентів і пацієнтів лікарень м. Тернополя щодо ЛБ, а також запропоновано шляхи поліпшення їх знань стосовно зазначеної проблеми.

Серед 1070 працівників лісових господарств зазначених семи областей України чоловіків було 972, жінок – 98. Вік опитаних – від 18 до 69 років (табл. 2.12).

Таблиця 2.12

**Віковий і гендерний розподіл обстежених працівників лісових господарств семи областей України (n=1070)**

Критерій	Загалом	Область		
		Волинська	Житомирська	Закарпатська
Число лісівників	1070	147	100	141
Чоловіки, абс. число (%)	972	120 (81,6)	81 (81,0)	126 (89,4)
Жінки, абс. число (%)	98	27 (18,4)	19 (19,00)	15 (10,6)
Середній вік, роки (діапазон)	–	39,14±11,52 (20–62)	39,97±10,64 (20–65)	40,96±12,33 (18–69)

Продовження табл. 2.12

Критерій	Область			
	Тернопільська	Хмельницька	Чернівецька	Чернігівська
Число лісівників	339	150	73	120
Чоловіки, абс. число (%)	332 (97,9)	135 (90,0)	66 (90,4)	112 (93,3)
Жінки, абс. число (%)	7 (2,1)	15 (10,0)	7 (9,6)	8 (6,7)
Середній вік, роки (діапазон)	42,37±11,26 (18–62)	42,87±11,44 (20–61)	37,96±10,79 (18–60)	45,26±11,10 (20–63)

До групи обстежених лісівників увійшли: лісничі, помічники лісничих, майстри лісу, лісоруби, вальники лісу, верстатники, сортувальники, трактористи, робітники, адміністрація, егері та інші – механіки, автоелектрики. Серед обстежених лісівників більше було лісничих (326; 30,5 %), майстрів лісу (254; 23,7 %) і працівників адміністрації (185; 17,3 %) (табл. 2.13).

Таблиця 2.13

**Розподіл лісівників семи областей України відповідно до їх професій (n=1070)**

Посада		Загалом	Область						
			Волинська	Житомирська	Закарпатська	Тернопільська	Хмельницька	Чернівецька	Чернігівська
Лісничий	абс. число	254	15	22	42	143	14	10	8
	%	23,7	10,2	22,0	29,8	42,3	9,3	13,7	6,7
Помічник лісничого	абс. число	60	8	2	4	24	14	4	4
	%	5,6	5,4	2,0	2,8	7,1	9,3	5,4	3,3
Майстер лісу	абс. число	327	47	24	37	100	10	30	79
	%	30,5	32,0	24,0	26,3	29,4	6,7	41,1	65,9
Лісоруб	абс. число	38	6	3	4	24	0	0	1
	%	3,6	4,1	3,0	2,8	7,1	0	0	0,8
Вальник лісу	абс. число	27	9	3	1	4	10	0	0
	%	2,5	6,1	3,0	0,7	1,2	6,7	0	0
Єгер	абс. число	18	1	1	4	6	1	1	4
	%	1,7	0,7	1,0	2,8	1,8	0,7	1,4	3,3
Адміністрація	абс. число	185	45	12	29	13	43	28	15
	%	17,3	30,6	12,0	20,6	3,8	28,6	38,4	12,5
Верстатник	абс. число	21	0	14	0	0	7	0	0
	%	2,0	0	14,0	0	0	4,7	0	0
Сортувальник	абс. число	15	0	9	0	0	6	0	0
	%	1,4	0	9,0	0	0	4,0	0	0
Тракторист	абс. число	29	5	0	0	15	9	0	0
	%	2,7	3,4	0	0	4,4	6,0	0	0
Інші	абс. число	96	11	10	20	10	36	0	9
	%	9,0	7,5	10,0	14,2	2,9	24,0	0	7,5

Проаналізовано розподіл опитаних працівників лісових господарств за віком. Встановлено, що лісівники Чернігівської області були суттєво старшими порівняно з лісівниками Волинської, Житомирської, Закарпатської та Чернівецької областей ( $p < 0,001 - 0,05$ ). Водночас респонденти Тернопільщини і Хмельниччини виявилися старшими лише за працівників Буковини ( $p < 0,05$ ). Отже, наймолодшими були лісівники Чернівецької області ( $p < 0,05$ ).

Отримано важливі дані стосовно стажу роботи лісівників (табл. 2.14). Найдовше працювали респонденти Чернігівської області – в середньому 17 років, Хмельницької та Чернівецької областей – по 15 років ( $p < 0,001 - 0,05$ ). Стаж роботи лісівників Волинської, Житомирської і Закарпатської областей був меншим і суттєво не відрізнявся між собою. Лісівники Чернівецької області найменше часу проводили в лісі, причому час роботи в них був суттєво меншим, ніж у лісівників Волинської і Чернігівської областей ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що респонденти обох останніх областей, а також Житомирської і Хмельницької найдовше перебували в лісі, виконуючи свої професійні обов'язки.

Таблиця 2.14

**Стаж роботи обстежених лісівників різних областей і час, який вони проводять у лісі (n=731; Me (Lq; Uq))**

Область	Група	Стаж роботи, роки	Час у лісі, год
Волинська	1	9,0 (4,0; 21,0)	8,0 (4,0; 8,0)
Житомирська	2	10,0 (4,0; 15,0)	8,0 (1,5; 8,0)
Закарпатська	3	10,0 (2,0; 19,0)	7,0 (4,0; 8,0)
Тернопільська	4	–	–
Хмельницька	5	15,0 (7,0; 23,0)	8,0 (2,0; 8,0)
Чернівецька	6	15,0 (10,0; 24,0)	6,0 (3,0; 8,0)
Чернігівська	7	17,0 (11,0; 24,0)	8,0 (5,0; 8,0)

Примітки:

1. Стаж роботи: коефіцієнт Краскела – Уолліса  $N=44,70$ ;  $p < 0,001$ ; коефіцієнти достовірності для критерію Манна – Уїтні  $p_{1,5} < 0,05$ ;  $p_{1,6} < 0,05$ ;  $p_{1,7} < 0,001$ ;  $p_{2,5} < 0,05$ ;  $p_{2,6} < 0,05$ ;  $p_{2,7} < 0,001$ ;  $p_{3,5} < 0,001$ ;  $p_{3,6} < 0,05$ ;  $p_{3,7} < 0,001$ .

2. Кількість годин у лісі: коефіцієнт Краскела – Уолліса  $N=11,16$ ;  $p < 0,05$ ; коефіцієнти достовірності для критерію Манна – Уїтні  $p_{1,3} < 0,05$ ;  $p_{1,6} < 0,05$ ;  $p_{6,7} < 0,05$ .

Наступне запитання анкети стосувалося кількості нападів кліщів на лісівників при виконанні ними професійних обов'язків. На один напад кліща вказали 170 (15,9 %) осіб, на 2 – 115 (10,7 %), на 3 і більше – 385 (35,9 %) опитаних. Найменше нападів кліщів зазнали працівники лісових господарств Закарпатської та Чернівецької областей. Лісівники Чернігівської області найчастіше вказували на численні напади кліщів, дещо рідше це відзначали працівники лісових господарств Житомирської та Хмельницької областей

(табл. 2.15). Для порівняння – результати опитування лісівників Люблінського воєводства (Польща): на один напад кліща вказали 22,7 % осіб, на 2 – 8,7 % [203], водночас серед них вищий відсоток тих, хто зазнав 3 напади і більше, – 58,9. Згідно з даними інших польських дослідників, при анкетуванні лісівників Підкарпатського воєводства на один напад кліща вказали 35,0 % опитаних, на численні – ще більше, а саме 60,0–62,0 % [202].

Більше третини осіб (400; 37,4 %), яких ми опитали, не пам'ятали присмоктування кліщів протягом життя, незважаючи на те, що середня тривалість перебування їх у лісі протягом дня при виконанні своїх професійних обов'язків становила від 6 до 8 год (табл. 2.15). Варто відзначити, що найбільше осіб, які не пам'ятали нападів кліщів, було серед лісівників Закарпатської та Чернівецької областей (68,8 і 67,1 % відповідно), які в лісі проводили протягом дня найменшу кількість годин (6–7). На відміну від наших даних, серед лісівників Польщі лише 10,7 % опитаних не пам'ятали нападів кліщів [203].

Також з'ясували локалізацію присмоктування кліщів до поверхні тіла (табл. 2.16). При аналізі отриманих відповідей як усіх лісівників, так і в кожній області зокрема встановили таке: найчастішим місцем присмоктування кліщів був живіт – у 304 (28,4 %) з 1070 опитаних, а в працівників лісових господарств Чернігівської і Тернопільської областей цю локалізацію нападів відзначали суттєво частіше, ніж у Закарпатській та Чернівецькій. Згідно з даними науковців Польщі, у згаданих лісівників Люблінського воєводства найчастішим місцем присмоктування кліщів теж був живіт, проте значно частіше – в 56,0 % опитаних [203]. Наступними за частотою уражень були множинні ділянки присмоктування кліщів – у 294 (27,5 %) з усіх респондентів, найчастіше на них вказували лісівники Чернігівщини, в 4 рази рідше – Закарпаття. У кожного четвертого опитаного лісівника (270; 25,2 %) з усіх областей кліщі присмоктувались до нижніх кінцівок. Найбільша кількість таких виявилася серед працівників лісових господарств Чернігівської і Тернопільської областей, найменша – Закарпатської та Чернівецької. Серед лісівників сусідньої Польщі напади кліщів на нижні кінцівки були суттєво частішими – в 53,7 % [203]. Про присмоктування кліщів до рук, шиї і тулуба ззаду згадували значно рідше. Слід зазначити, що найменша кількість опитаних лісівників називала місцем присмоктування кліщів ділянку голови. Так, у Чернівецькій області не було жодного такого ураженого, в Тернопільській – лише 1, водночас у Волинській області 7,5 % респондентів вказали на цю ділянку ураження кліщами.

У працівників лісових господарств також з'ясували, якими способами вони видаляли кліщів. Найчастіше респонденти всіх областей застосовували декілька способів видалення кліщів – 318 (29,7 %). Лісівники Чернігівської області використовували декілька способів найбільшу кількість разів як порівняно з працівниками лісу з інших областей, так і порівняно з іншими способами видалення кліщів. Найменше декількома способами видаляли

Таблиця 2.15

**Кількість нападів кліщів, яких зазнали лісівники різних областей  
(n=1070; Me (Lq; Uq))**

Область	Група	Кількість нападів											
		1			2			3 і більше			не пам'ятають		
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Волинська	1	23	15,65 (9,78; 21,52)	16	10,88 (5,85; 15,91)	50	34,01 (26,35; 41,67)	58	39,46 (31,56; 47,36)				
Житомирська	2	14	14,00 (7,20; 20,80)	15	15,00 (8,00; 22,00)	43	43,00 (33,30; 52,70)	28	28,00 (19,20; 36,80)				
Закарпатська	3	14	9,93 (4,99; 14,87)	7	4,96 (1,38; 8,54)	23	16,31 (10,21; 22,41)	97	68,79 (61,14; 76,44)				
Тернопільська	4	66	19,47 (15,25; 23,69)	44	12,98 (9,40; 16,56)	130	38,35 (33,17; 43,53)	99	29,20 (24,36; 34,04)				
Хмельницька	5	27	18,00 (11,85; 24,15)	17	11,33 (6,26; 16,40)	65	43,33 (35,40; 51,26)	41	27,33 (20,20; 34,46)				
Чернівецька	6	7	9,59 (2,84; 16,34)	6	8,22 (1,92; 14,52)	11	15,07 (6,86; 23,28)	49	67,12 (56,34; 77,90)				
Чернігівська	7	19	15,83 (9,30; 22,36)	10	8,33 (3,39; 13,27)	63	52,50 (43,57; 61,43)	28	23,33 (15,76; 30,90)				

Примітки:

1.  $p < 0,001$  для  $\chi^2$ -критерію Гірсона загалом по групах.
2.  $p < 0,001$  для  $\chi^2$ -критерію Гірсона при порівнянні груп 1, 3; 2, 3; 2, 6; 3, 4; 3, 5; 3, 7; 4, 6; 5, 6; 6, 7.
3.  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Гірсона при порівнянні груп 1, 6; 1, 7.



Таблиця 2.16

**Локалізація присмокування кліщів в обстежених лісівників різних областей  
(n=1070; Me (Lq; Uq))**

Локалізація укусу кліщів	Область, група							
	Волинська		Житомирська		Закарпатська			
	1	2	3	4	5	6		
абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Верхні кінцівки	18	12,24 (6,94; 17,54)	20	20,00 (12,16; 27,84)	8	5,67 (1,85; 9,49)		
Нижні кінцівки	34	23,13 (16,31; 29,95)	32	32,00 (22,86; 41,14)	17	12,06 (6,68; 17,44)		
Шия	15	10,20 (5,31; 15,09)	7	7,00 (2,00; 12,00)	5	3,55 (0,50; 6,60)		
Тулуб спереду	31	21,09 (14,50; 27,68)	21	21,00 (13,02; 28,98)	6	4,26 (0,93; 7,59)		
Тулуб ззаду	12	8,16 (3,73; 12,59)	14	14,00 (7,20; 20,80)	8	5,67 (1,85; 9,49)		
Голова	11	7,48 (3,23; 11,73)	3	3,00 (0; 6,34)	2	1,42 (0; 3,37)		
Живіт	39	26,53 (19,39; 33,67)	28	28,00 (19,20; 36,80)	20	14,18 (8,42; 19,94)		
Декілька місць	47	31,975 (24,43; 39,51)	29	29,00 (20,11; 37,89)	14	9,93 (4,99; 14,87)		

Продовження табл. 2.16

Локалізація укусу кліщів	Область, група											
	Тернопільська			Хмельницька			Чернівецька			Чернігівська		
	4			5			6			7		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Верхні кінцівки	50	14,75 (10,98; 18,52)	18	12,00 (6,80; 17,20)	9	12,33 (4,79; 19,87)	14	11,67 (5,93; 17,41)				
Нижні кінцівки	92	27,14 (22,41; 31,87)	52	34,67 (27,05; 42,29)	11	15,07 (6,86; 23,28)	32	26,67 (18,76; 34,58)				
Шия	15	4,42 (2,23; 6,61)	13	8,67 (4,17; 13,17)	4	5,48 (0,26; 10,70)	13	10,83 (5,27; 16,39)				
Тулуб спереду	76	22,42 (17,98; 26,86)	43	28,67 (21,43; 35,91)	9	12,33 (4,79; 19,87)	45	37,50 (28,84; 46,16)				
Тулуб ззаду	24	7,08 (4,35; 9,81)	25	16,67 (10,71; 22,63)	5	6,85 (1,06; 12,64)	25	20,83 (13,56; 28,10)				
Голова	1	0,29 (0; 0,86)	6	4,00 (0,86; 7,14)	0	0	6	5,00 (1,10; 8,90)				
Живіт	123	36,28 (31,16; 41,40)	39	26,00 (18,98; 33,02)	8	10,96 (3,79; 18,13)	47	39,17 (30,44; 47,90)				
Декілька місць	97	28,61 (23,80; 33,42)	46	30,67 (23,29; 38,05)	10	13,70 (5,81; 21,59)	51	42,50 (33,60; 51,34)				

Примітки:

1.  $p=0,002$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона загалом по групах.
2.  $\chi^2$ -критерій Пірсона при присмоктуванні до різних ділянок: до верхніх кінцівок ( $p=0,05$ ); до нижніх кінцівок ( $p<0,001$ ); до шиї ( $p=0,06$ ); до тулуба спереду ( $p<0,001$ ); до тулуба ззаду ( $p<0,001$ ); до голови ( $p<0,001$ ); до живота ( $p<0,001$ ); до декількох місць ( $p<0,001$ ).

кліщів респонденти Закарпаття і Буковини. Іншим поширеним серед лісівників способом видалення кліщів було виривання їх пальцями. Цим способом скористалися 300 (28,0 %) осіб з усіх опитаних. Проте серед лісівників Люблінського воєводства таких було дещо більше – 36,6 % [203].

Варто зазначити, що частіше виривали кліща пальцями працівники лісових господарств Житомирщини, Тернопільщини та Чернігівщини, значно менше – Закарпаття і Буковини. Лише 4,6 % опитаних лісівників зверталися для видалення кліщів до лікаря, що майже втричі менше за аналогічний показник у лісівників Люблінського воєводства Польщі – 14,2 %.

Кожний п'ятий працівник лісових господарств усіх областей продезінфікував місце нападу кліща (216; 20,2 %). Найчастіше це робили лісівники Тернопільської і Хмельницької областей, найрідше – Закарпатської (табл. 2.17).

Далі при анкетуванні лісівників з'ясовували їх скарги. Найчастіше вони скаржились на біль суглобів, голови та/або м'язів. Найрідше таку симптоматику реєстрували у лісівників Тернопільської, Закарпатської, Житомирської та Чернівецької областей. Водночас про ураження лицевого нерва, збільшення лімфовузлів, послаблення концентрації уваги, гарячку респонденти з усіх областей згадували рідше. З'ясовано, що найбільша кількість опитаних – 152 (14,2 %) скаржилась на біль суглобів ( $p < 0,001$ ). При окремому аналізі частоти виявлення цієї скарги по областях встановлено, що число осіб, які біль суглобів пов'язували з фактом присмокування кліщів, було різним: від 4 (2,8 %) випадків у Закарпатській до 46 (38,3 %) – у Чернігівській ( $p < 0,001$ ). Найбільше лісівників, які пов'язували біль голови з фактом присмокування кліщів, працювало у лісових господарствах Хмельницької області, найменше – в Закарпатській, Тернопільській і Чернівецькій областях ( $p < 0,001$ ). Респонденти Хмельницької області найчастіше скаржились на біль м'язів, який виникав після присмокування кліщів. Водночас таку скаргу не висловлював жоден з лісівників Чернівецької і Закарпатської областей.

Варто відзначити, що лише, відповідно, 2,7 і 3,3 % опитаних Чернігівської і Хмельницької областей та 1 (0,29 %) респондент із Тернопільщини вказали на запалення суглобів, яке вони відмітили після нападу кліщів ( $p < 0,001$ ).

З'ясовували ще й частоту застосування репелентів опитаними працівниками лісових господарств (табл. 2.18). Встановлено, що більша частина респондентів – 607 (56,7 %) не використовувала засобів захисту взагалі. Зокрема, найвищий відсоток тих, хто не застосовував репелентів, був серед лісівників Буковини (90,4 %), найнижчий – серед респондентів Тернопільщини (16,8 %) ( $p < 0,05$ ). Зрідка репелентами користувалися працівники лісових господарств Чернігівської, Волинської та Хмельницької областей – 29,17, 25,17 і 24,00 % відповідно, Тернопільської – лише 3,24 %.

Відродно відзначити, що хоча б по 1–2 лісівники в Житомирській, Закарпатській, Чернівецькій і Тернопільській областях, по 6 – у Волинській

Таблиця 2.17

## Способи видалення кліщів лісівниками різних областей (n=1070; Me (Lq; Uq))

Спосіб видалення кліщів	Область											
	Волинська			Житомирська			Закарпатська			Тернопільська		
	абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%	
Видалив лікар	4	2,72 (0,09; 5,35)		4	4,00 (0,16; 7,84)		3	2,13 (0; 4,51)		21	6,19 (3,62; 8,76)	
Видалила інша особа	14	9,53 (4,78; 14,28)		12	12,00 (5,63; 18,37)		7	4,96 (1,38; 8,54)		22	6,49 (3,87; 9,11)	
Вирвали пальцями	43	29,25 (21,90; 36,60)		37	37,00 (27,54; 46,46)		14	9,93 (4,99; 14,87)		127	37,46 (32,31; 42,61)	
Видалили простими рухами	2	1,36 (0; 3,23)		5	5,00 (0,73; 9,27)		3	2,13 (0; 4,51)		22	6,49 (3,62; 8,76)	
Викрутили пінцетом	19	12,93 (7,51; 18,35)		22	22,00 (13,88; 30,12)		6	4,26 (0,93; 7,59)		19	5,60 (3,15; 8,05)	
Зішкрябали нігтем	10	6,80 (2,73; 10,87)		8	8,00 (2,68; 13,32)		0	0		16	4,72 (2,46; 6,98)	
Полили дезінфекційним розчином	1	0,68 (0; 2,01)		1	1 (0; 2,95)		2	1,42 (0; 3,37)		13	3,83 (1,79; 5,87)	
Змастили олією	20	13,61 (8,07; 19,15)		14	14,00 (7,20; 20,80)		12	8,51 (3,90; 13,12)		67	19,76 (15,52; 24,00)	
Продезінфікували місце присмокування кліща після його видалення	21	14,29 (8,63; 19,95)		13	13,00 (6,41; 19,59)		7	4,96 (1,38; 8,54)		97	28,61 (23,80; 33,42)	
Інші способи видалення	0	0		3	3,00 (0; 6,34)		8	5,67 (1,85; 9,49)		11	3,24 (1,36; 5,12)	
Декілька способів видалення	37	25,17 (18,15; 32,19)		27	27,00 (18,30; 35,70)		16	11,35 (6,11; 16,59)		125	36,87 (31,73; 42,01)	

Продовження табл. 2.17

Спосіб видалення кліщів	Область							
	Хмельницька		Чернівецька		Чернігівська		абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Видалив лікар	5	3,33 (0,46; 6,20)	2	2,74 (0; 6,48)	10	8,33 (3,39; 13,27)		
Видалила інша особа	18	12,00 (6,80; 17,20)	2	2,74 (0; 6,48)	25	20,83 (13,56; 28,10)		
Вирвали пальцями	30	20,00 (13,60; 26,40)	10	13,70 (5,81; 21,59)	39	32,50 (24,12; 40,88)		
Видалили простими рухами	15	10,00 (5,20; 14,80)	2	2,74 (0; 6,48)	13	10,83 (5,27; 16,39)		
Викрутили пінцетом	39	26,00 (18,98; 33,02)	4	5,48 (0,26; 10,70)	41	34,17 (25,68; 42,66)		
Зішкрябали нігтем	5	3,33 (0,46; 6,20)	3	4,11 (0; 8,66)	11	9,17 (4,01; 14,33)		
Полили дезінфекційним розчином	10	6,67 (2,68; 10,66)	1	1,37 (0; 4,04)	3	2,50 (0; 5,29)		
Змастили олією	24	16,00 (10,13; 21,87)	4	5,48 (0,26; 10,70)	18	15,00 (8,61; 21,39)		
Продезінфікували місце присмокування кліща після його видалення	43	28,67 (21,43; 35,91)	7	9,59 (2,84; 16,34)	28	23,33 (15,76; 30,90)		
Інші способи видалення	4	2,67 (0,09; 5,25)	1	1,37 (0; 4,04)	0	0		
Декілька способів видалення	56	37,33 (29,59; 45,07)	6	8,22 (1,92; 14,52)	51	42,50 (33,66; 51,34)		

Примітки:

1.  $p < 0,001$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона загалом по групах.
2.  $\chi^2$ -критерій Пірсона при різних способах видалення кліщів: видалив лікар ( $p = 0,12$ ); видалила інша особа ( $p < 0,001$ ); вирвали пальцями ( $p < 0,001$ ); видалили простими рухами ( $p < 0,01$ ); викрутили пінцетом ( $p < 0,001$ ); зішкрябали нігтем ( $p = 0,01$ ); полили дезінфекційним розчином ( $p = 0,03$ ); змастили олією ( $p = 0,01$ ); продезінфікували місце присмокування кліща після його видалення ( $p < 0,001$ ); інші способи видалення ( $p = 0,03$ ); декілька способів видалення ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 2.18

**Частота застосування репелентів лісівниками різних областей при перебуванні в лісовій/парковій зонах (n=1070; Me (Lq; Uq))**

Область	Група	Застосування репелентів					
		ніколи		рідко		часто	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Волинська	1	104	70,75 (63,40; 78,10)	37	25,17 (18,15; 32,19)	6	4,08 (0,88; 7,28)
Житомирська	2	79	79,00 (71,02; 86,98)	20	20,00 (12,16; 27,84)	1	1,00 (0; 2,95)
Закарпатська	3	118	83,69 (77,59; 89,79)	22	15,60 (9,61; 21,59)	1	0,71 (0; 2,10)
Тернопільська	4	57	16,81 (12,83; 20,79)	11	3,24 (1,36; 5,12)	2	0,59 (0; 1,41)
Хмельницька	5	104	69,33 (61,95; 76,71)	36	24,00 (17,17; 30,83)	9	6,00 (2,20; 9,80)
Чернівецька	6	66	90,41 (83,66; 97,16)	6	8,22 (1,92; 14,52)	1	1,37 (0; 4,04)
Чернігівська	7	79	65,83 (57,34; 74,32)	35	29,17 (21,04; 37,30)	6	5,00 (1,10; 8,90)

Примітка.  $p < 0,01$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона загалом;  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні груп 1, 3; 1, 6; 3, 7; 5, 6; 6, 7.

та Чернігівській і 9 – у Хмельницькій області все ж таки застосовують репеленти часто ( $p < 0,05$ ). Водночас відомо, що тільки 22,8 % лісівників у Польщі не застосовують репелентів, а решта ними користуються [203].

Наступним в опитувальнику було запитання стосовно того, чи оглядають власні шкірні покриви працівники лісових господарств після повернення з лісової/паркової зон (рис. 2.41).

Заслуговує на увагу те, що 40,1 % усіх опитаних лісівників 7 областей часто оглядали шкірні покриви після повернення з лісової/паркової зон. Найчастіше цю процедуру проводили працівники лісових господарств Житомирської та Хмельницької областей (48,0 і 44,7 % відповідно), дещо рідше – Тернопільської (35,4 %) ( $p > 0,05$ ). Рідко власні шкірні покриви після повернення з лісової/паркової зон оглядали 41,9 % усіх респондентів.

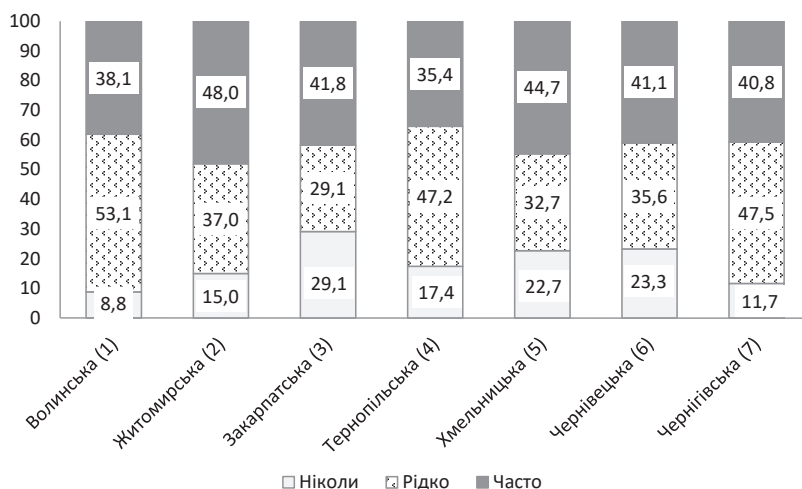


Рис. 2.41. Частота огляду власних шкірних покривів лісівниками різних областей після повернення з лісової/паркової зон (n=1070), %.  
Примітка.  $p < 0,001$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона загалом;  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні областей: 1, 3; 1, 6; 3, 7; 5, 6; 6, 7.

Найбільше таких осіб було на Волині (53,1 %), найменше – на Закарпатті (29,1 %). Значне занепокоєння викликає інформація про те, що 193 (18,0 %) опитаних працівників лісових господарств України, повертаючись із лісової зони (місцевості, де вони виконують свої професійні обов'язки), не проводять самоогляду шкірних покривів взагалі. Найбільше таких на Закарпатті (29,1 %), найменше – на Волині (8,8 %) ( $p < 0,05$ ), тоді як лише 3,0–4,0 % лісівників сусідньої Польщі не оглядають шкірних покривів після повернення з лісу [203].

Далі вивчали рівень поінформованості працівників лісових господарств зазначених областей стосовно ЛБ та інших кліщових інфекцій (табл. 2.19). Половина опитаних лісівників оцінювала свої знання із зазначених вище питань як недостатні – 537 (50,2 %) осіб, ще кожний четвертий (267; 24,9 %) стверджував, що вони мінімальні, й лише 90 (8,4 %) працівників лісової галузі вважали свої знання достатніми. Найменш поінформованими були лісівники Волині й Буковини, найбільш – Тернопільщини і Закарпаття.

Наступним в анкеті було запитання, наскільки, на думку лісівників, є достатніми дані щодо ЛБ та інших кліщових інфекцій у засобах масової інформації (табл. 2.20). Близько половини (512; 47,8 %) опитаних працівників лісових господарств вважали, що зазначене вище питання недостатньо висвітлюється в засобах масової інформації, і лише 90 (8,4 %) осіб відповіли, що інформації вистачає. Частіше про те, що засоби масової інформації достатньо уваги приділяють висвітленню питань стосовно хвороби Лайма та інших кліщових інфекцій, зазначали лісівники Закарпатської області ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2.19

**Поінформованість лісівників деяких областей України щодо Лайм-бореліозу та інших кліщових інфекцій (n=1070; Me (Lq; Uq))**

Область	Група	Поінформованість							
		недостатня		мінімальна		середня		достатня	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Волинська	1	96	65,31 (57,62; 73,00)	33	22,45 (15,70; 29,20)	15	10,20 (5,31; 15,09)	3	2,04 (0; 4,33)
Житомирська	2	45	45,00 (35,25; 54,75)	24	24,00 (15,63; 32,37)	22	22,00 (13,88; 30,12)	9	9,00 (3,39; 14,61)
Закарпатська	3	51	36,17 (28,24; 44,10)	50	35,46 (27,56; 43,36)	24	17,02 (10,82; 23,22)	16	11,35 (6,11; 16,59)
Тернопільська	4	155	45,72 (40,42; 51,02)	70	20,65 (16,34; 24,96)	66	19,47 (15,25; 23,69)	48	14,16 (10,45; 17,87)
Хмельницька	5	76	50,67 (42,67; 58,67)	39	26,00 (18,98; 33,02)	24	16,00 (10,13; 21,87)	11	7,33 (3,16; 11,50)
Чернівецька	6	45	61,64 (50,49; 72,79)	18	24,66 (14,77; 34,55)	9	12,33 (4,79; 19,87)	1	1,37 (0; 4,04)
Чернігівська	7	69	57,50 (48,66; 66,34)	33	27,50 (19,51; 35,49)	16	13,33 (7,25; 19,41)	2	1,67 (0; 3,96)

Примітка.  $p < 0,001$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона загалом;  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні груп 1, 2; 1, 3; 1, 4; 1, 5; 2, 6; 2, 7; 3, 4; 3, 6; 3, 7; 4, 6; 4, 7.

Насамкінець з'ясували, чи бажають опитані працівники лісових господарств поліпшити свої знання щодо ЛБ та інших кліщових інфекцій (рис. 2.42).

Відродно відзначити, що 646 (60,4 %) респондентів мали бажання розширити свої знання щодо хвороби Лайма та інших інфекцій, що передаються кліщами. Найбільше таких на Хмельниччині та Житомирщині. Проте значне занепокоєння викликає те, що кожний п'ятий (238; 22,2 %) респондент категорично вважає, що немає потреби в розширенні своїх знань про ці інфекційні хвороби, майже половину таких (107; 44,9 %) виявлено серед лісівників Тернопільщини, водночас в області 16,2 % опитаних не впевнені в необхідності розширити свої знання стосовно даних хвороб [207–210].



Таблиця 2.20

**Думка лісівників деяких областей України щодо достатності даних  
про Лайм-бореліоз та інші кліщові інфекції у засобах масової інформації  
(n=1070; Me (Lq; Uq))**

Область	Група	Інформація							
		недостатня		мінімальна		середня		достатня	
		абс. число	% (95 % ДІ)	абс. число	% (95 % ДІ)	абс. число	% (95 % ДІ)	абс. число	% (95 % ДІ)
Волинська	1	74	50,34 (42,26; 58,42)	47	31,97 (24,43; 39,51)	18	12,24 (6,94; 17,54)	8	5,44 (1,77; 9,11)
Житомирська	2	55	55,00 (45,25; 64,75)	23	23,00 (14,75; 31,25)	16	16,00 (8,81; 23,19)	6	6,00 (1,35; 10,65)
Закарпатська	3	52	36,88 (28,92; 44,84)	48	34,04 (26,22; 41,86)	23	16,31 (10,21; 22,41)	18	12,77 (7,26; 18,28)
Тернопільська	4	149	43,95 (38,67; 49,23)	64	18,88 (14,71; 23,05)	82	24,19 (19,63; 28,75)	43	12,68 (9,14; 16,22)
Хмельницька	5	79	52,67 (44,68; 60,66)	42	28,00 (20,81; 35,19)	20	13,33 (7,89; 18,77)	9	6,00 (2,20; 9,80)
Чернівецька	6	39	53,42 (41,98; 64,86)	20	27,40 (17,17; 37,63)	13	17,81 (9,03; 26,59)	1	1,37 (0; 4,04)
Чернігівська	7	64	53,33 (44,40; 62,26)	36	30,00 (21,80; 38,20)	15	12,50 (6,58; 18,42)	5	4,17 (0,59; 7,75)

Примітка.  $p < 0,001$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона загалом;  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні груп 1, 3; 1, 4; 2, 3; 2, 4; 3, 4; 3, 5; 3, 6; 3, 7; 4, 5; 4, 6; 4, 7.

Отже, на Тернопільщині й Закарпатті найменше лісівників, які б хотіли розширити свої знання щодо ЛБ, і найбільше тих, хто не бажає цього робити.

На основі наведених даних можна зробити висновок, що для профілактики хвороби Лайма та інших інфекцій, що передаються кліщами, необхідно забезпечити лісівників відповідними засобами захисту (одяг і взуття), репелентами, спеціальними індивідуальними пристроями (тік твістери) для видалення кліщів та зобов'язати застосовувати їх; підвищити рівень санітарної освіти з допомогою інженерів з техніки безпеки виробництва, сімейних лікарів, науково-педагогічних працівників кафедр інфекційних хвороб, регіональних і всеукраїнських засобів масової інформації.

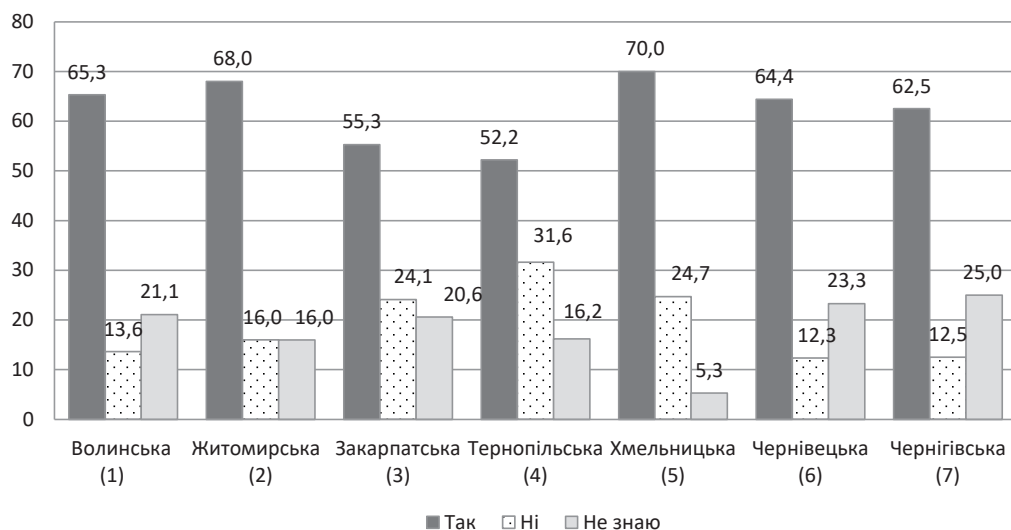


Рис. 2.42. Бажання опитаних лісівників розширити свої знання щодо Лайм-бореліозу (n=1070), %.

Примітка.  $p < 0,001$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона загалом;  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні груп 1, 4; 1, 5; 2, 4; 2, 5; 3, 5; 4, 5; 4, 6; 4, 7; 5, 6; 5, 7.

Необхідно віднести працівників лісових господарств України до групи високого ризику щодо захворювання на Лайм-бореліоз, а цю інфекційну хворобу – до професійних захворювань лісівників.

Протягом 2017–2018 рр. працівники кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами ТНМУ вивчали рівень знань студентів 2-го, 4-го та 6-го курсів щодо ЛБ (табл. 2.21) [211].

Таблиця 2.21

**Статевий склад опитаних студентів Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (n=471; Me (Lq; Uq))**

Курс	Чоловіки		Жінки	
	абс. число	%	абс. число	%
2-й	59	35,98 (28,63; 43,33)	105	64,02 (56,67; 71,37)
4-й	65	39,39 (31,93; 46,85)	99	60,00 (52,53; 67,47)
6-й	50	35,21 (26,96; 42,33)	93	65,49 (57,67; 73,31)

Примітка.  $p > 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона.

На факт присмокування кліщів протягом життя вказали 136 (28,9 %) респондентів, при цьому слід зазначити, що найменша кількість таких осіб виявилася на 4-му курсі ( $p < 0,05$ ) (табл. 2.22). Водночас серед опитаних 2-го курсу тих, хто зазнав нападу кліщів, було вдвічі більше, ніж серед опитаних

4-го курсу. Число шестикурсників, на яких напали кліщі один раз, було майже таким, як і другокурсників.

Таблиця 2.22

**Дані про напади кліщів на студентів Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (n=471; Me (Lq; Uq))**

Напади кліщів	Студенти курсів					
	2-го		4-го		6-го	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Були	56	34,15 (26,89; 41,41)	28	16,97 (11,24; 22,70)	52	36,62 (28,70; 44,54)
Не було жодного або не пам'ятають	108	65,85 (58,59; 73,11)	137	83,03 (77,30; 88,76)	90	63,38 (55,46; 71,30)

Примітка.  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні курсів 2-го і 4-го, 4-го та 6-го.

Далі в анкеті з'ясували кількість нападів кліщів, яких зазнали студенти (табл. 2.23).

Таблиця 2.23

**Кількість нападів кліщів на студентів Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (n=136; Me (Lq; Uq))**

Число нападів	Студенти курсів					
	2-го		4-го		6-го	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1–2	47	28,66 (21,74; 35,58)	26	15,76 (10,20; 21,32)	34	23,94 (16,92; 30,96)
3 і більше	9	5,49 (2,00; 8,98)	2	1,21 (0; 2,88)	18	12,68 (7,21; 18,15)

Примітка.  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні 2-го і 4-го, 4-го та 6-го курсів.

З'ясовано, що лише один епізод присмокування кліща мали 107 (22,8 %) осіб із 471 опитаного, при цьому знову найменша кількість постраждалих була на 4-му курсі ( $p < 0,05$ ), а найбільше, майже вдвічі, тих, на кого нападали кліщі, відзначено на 2-му. Проте респондентів, до яких кліщі присмокувались

понад 3 рази, на 6-му курсі було найбільше: вдвічі порівняно з 2-м курсом і вдев'ятеро – з 4-м. Дані, які ми отримали, значно нижчі за результати закордонних досліджень, згідно з якими 51,3 % студентів-медиків Державної вищої школи імені Папи Римського Іоанна Павла II (Бяла Подляска, Польща) та Пряшівського університету (Словаччина) відмітили одноразовий епізод присмокування кліща [201].

Наступне запитання анкети стосувалося локалізації укусів кліщів у студентів (табл. 2.24). Найчастішими місцями укусів кліщів студенти всіх курсів назвали ноги (10,8 %), живіт (6,2 %) і руки (5,9 %). Водночас найрідше до ділянки ніг кліщі присмокувались у студентів 4-го курсу ( $p < 0,05$ ). Другокурсники зазначену вище локалізацію вказували майже втричі частіше, ніж четвертокурсники, а шестикурсники – майже в 5 разів частіше. До живота шестикурсників кліщі присмокувались найчастіше порівняно з друго- і четвертокурсниками – майже вдвічі й утричі. Присмокування до ділянок

Таблиця 2.24

**Локалізація присмокувань кліщів у студентів Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (n=471; Me (Lq; Uq))**

Локалізація присмокувань кліщів	Студенти курсів					
	2-го		4-го		6-го	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1. Руки	14	8,54 (4,26; 12,82)	7	4,24 (1,17; 7,31)	7	4,93 (1,37; 8,49)
2. Ноги	16	9,76 (5,22; 14,30)	6	3,64 (0,78; 6,50)	29	20,42 (13,79; 27,05)
3. Шия	10	6,10 (2,44; 9,76)	2	1,21 (0; 2,88)	4	2,82 (0,10; 5,54)
4. Тулуб спереду	5	3,05 (0,42; 5,68)	5	3,03 (0,41; 5,65)	7	4,93 (1,37; 8,49)
5. Тулуб ззаду	1	0,61 (0; 1,80)	1	0,61 (0; 1,80)	1	0,70 (0; 2,07)
6. Голова	5	3,05 (0,42; 5,68)	2	1,21 (0; 2,88)	3	2,11 (0; 4,47)
7. Живіт	7	4,27 (1,18; 7,36)	6	3,64 (0,78; 6,50)	16	11,27 (6,07; 16,47)
8. Інше місце	4	2,44 (0,08; 4,80)	0	0	5	3,52 (0,49; 6,55)

Примітка. Відповіді 1, 4–6, 8:  $p > 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона; відповідь 2:  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні 2-го і 4-го, 2-го та 6-го, 4-го і 6-го курсів; відповідь 3:  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні 2-го і 4-го курсів; відповідь 7:  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні 2-го і 6-го, 4-го та 6-го курсів.

голови, шиї та тулуба респонденти відзначали дещо рідше. Лише по одному студенту з кожного курсу вказали на присмоктування кліщів до ділянки тулуба ззаду [212]. Дані, які ми отримали, збігаються з результатами опитування студентів-медиків із Польщі та Словаччини, в яких теж найчастішими місцями укусів кліщів були ноги, живіт і руки [201].

Цікаві відповіді отримано щодо способу видалення кліщів. Найчастіше студенти самостійно викручували кліщів пінцетом – 59 (12,5 %), студенти 6-го курсу проводили цю процедуру частіше, ніж студенти 4-го, і дещо більше разів порівняно зі студентами 2-го курсу ( $p > 0,05$ ). Тоді як більшість опитаних студентів з Польщі (36,7 %) і Словаччини (62,9 %) для видалення кліщів зверталися за допомогою до інших осіб [201]. Допомогою лікаря чи медичної сестри для видалення кліщів скористалися лише 45 (9,6 %) з опитаних студентів-медиків, причому другокурсники звертались за медичною допомогою трохи частіше, ніж четвертокурсники. Змащували кліща олією 40 (8,5 %) опитаних, другокурсники проводили цю процедуру значно частіше, ніж четвертокурсники ( $p < 0,05$ ). Дезінфікували місце присмоктування кліща після його видалення 32 (6,9 %) студенти, кількість таких на кожному курсі суттєво не відрізнялась (табл. 2.25).

Значне занепокоєння викликала інформація стосовно огляду студентами-медиками своїх шкірних покривів після повернення з лісу. Було з'ясовано, що 43 (9,1 %) студенти взагалі ніколи не оглядають своїх шкірних покривів після повернення з лісу; рідко оглядають – від 31,5 % четвертокурсників до 46,5 % шестикурсників (рис. 2.43). У студентів-медиків з Польщі та Словаччини відповідний показник склав 49,4 % [201]. Варто зазначити, що найбільша кількість студентів (60,6 %) саме 4-го курсу нашого університету проводить цю процедуру завжди ( $p < 0,05$ ). Завжди шкірні покриви оглядають лише 44,4 % шестикурсників, другокурсники роблять це дещо частіше – 51,8 %, найчастіше себе оглядають четвертокурсники – 60,6 %, що суттєво більше порівняно із шестикурсниками.

Не втішна картина щодо застосування майбутніми лікарями репелентів перед входом у лісові й паркові зони (табл. 2.26). Викликає занепокоєння той факт, що 275 (58,4 %) усіх студентів зовсім не застосовують репелентів, найбільше таких серед шестикурсників – 54,23 %, суттєво менша та приблизно однакова кількість друго- і четвертокурсників – 35,98 та 36,36 % відповідно. Лише 13,8 % студентів усіх курсів ТНМУ і 16,4 % майбутніх медиків з Польщі та Словаччини [201] завжди використовують репеленти перед входом у лісову зону. Рідко застосовують фактори захисту 41,6 % респондентів з України і 48,9 % – з Польщі та Словаччини.

Протягом весни 2017 р. працівники кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами ТНМУ вивчали рівень знань студентів немедичних ЗВО м. Тернополя стосовно ЛБ (табл. 2.27) [213].

Таблиця 2.25

Способи видалення кліщів студентами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (n=471; Me (Lq; Uq))

Спосіб видалення кліщів	Студенти курсу											
	2-го			4-го			6-го					
	абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%		абс. число	%	
1. Видалив лікар/медична сестра	21	12,80 (7,69; 17,91)		10	6,06 (2,42; 9,70)		14	9,86 (4,96; 14,76)				
2. Видалила інша особа	-	-		-	-		-	-				
3. Вирвали пальцями	6	3,66 (0,79; 6,53)		2	1,21 (0; 2,88)		4	2,82 (0,10; 5,54)				
4. Видалили простими руками	8	4,88 (1,58; 8,18)		2	1,21 (0; 2,88)		2	1,41 (0; 3,35)				
5. Викрутили пінцетом	20	12,20 (7,19; 17,21)		12	7,27 (3,31; 11,23)		27	19,01 (12,56; 25,46)				
6. Зішкрябали нігтем	1	0,61 (0; 1,80)		0	0		2	1,41 (0; 3,35)				
7. Полили дезінфекційним розчином	9	5,49 (2,00; 8,98)		4	2,42 (0,08; 4,76)		8	5,63 (1,84; 9,42)				
8. Змастили олією	19	11,59 (6,69; 16,49)		7	4,24 (1,17; 7,31)		14	9,86 (4,96; 14,76)				
9. Продезінфікували місце присмокування кліща після його видалення	15	9,15 (4,74; 13,56)		10	6,06 (2,42; 9,70)		17	11,97 (6,63; 17,31)				
10. Інші способи видалення	1	0,61 (0; 1,80)		1	0,61 (0; 1,80)		1	0,70 (0; 2,07)				

Примітка. Відповіді 1, 3, 4, 6, 7, 9, 10:  $p > 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона; відповідь 5:  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні 4-го і 6-го курсів; відповідь 8:  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні 2-го і 4-го курсів.

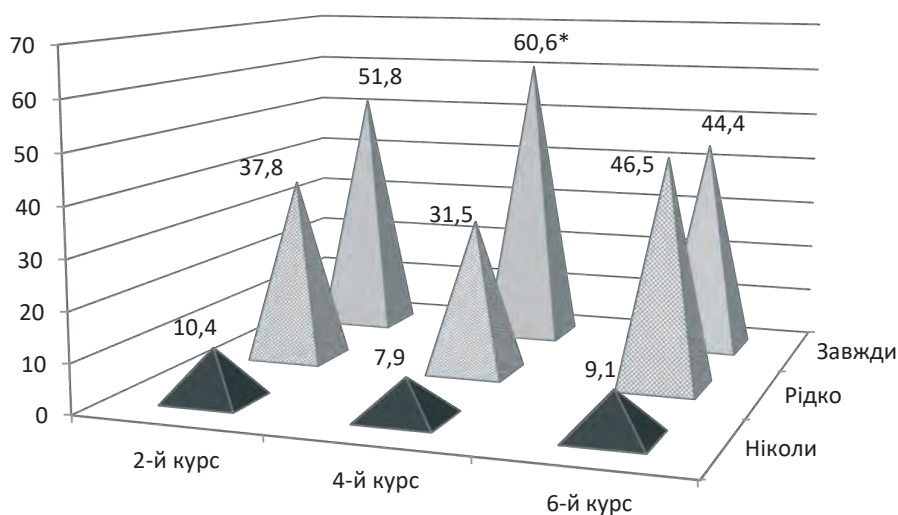


Рис. 2.43. Огляд шкірних покривів студентами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України після повернення з лісу, %.

Примітка. \* –  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні 4-го і 6-го курсів.

Таблиця 2.26

**Використання репелентів студентами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (n=471; Me (Lq; Uq))**

Варіант відповіді	Студенти курсу					
	2-го		4-го		6-го	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1. Не використовую	59	35,98 (28,63; 43,33)	60	36,36 (29,02; 43,70)	77	54,23 (46,04; 62,42)
2. Використовую рідко	80	48,78 (41,13; 56,43)	78	47,27 (39,65; 54,89)	52	36,62 (28,70; 44,54)
3. Використовую завжди	25	15,24 (9,74; 20,74)	27	16,36 (10,72; 22,00)	13	9,15 (4,41; 13,89)

Примітка.  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона при порівнянні 2-го та 6-го, 4–6 курсів; відповіді 2 і 3:  $p > 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона.

Понад третина респондентів (38,1 % осіб) обох ЗВО м. Тернополя зазнала нападів кліщів (табл. 2.28).

Таблиця 2.27

**Гендерний склад опитаних студентів немедичних університетів м. Тернополя (n=252; Me (Lq; Uq))**

ЗВО	Чоловіки		Жінки	
	абс. число	%	абс. число	%
ТНПУ	19	15,97 (9,39; 22,55)	100	84,03 (77,45; 90,61)
ТНТУ	121	90,98 (86,11; 95,85)	12	9,02 (4,15; 13,89)

Примітка.  $p < 0,001$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона.

Таблиця 2.28

**Кількість нападів кліщів на студентів немедичних університетів м. Тернополя (n=252; Me (Lq; Uq))**

Напади кліщів	Студенти			
	ТНПУ		ТНТУ	
	абс. число	% (95 % ДІ)	абс. число	% (95 % ДІ)
Були	54	45,76 (36,81; 54,71)	42	31,58 (23,68; 39,48)
1–2	31	57,41 (48,53; 66,29)	30	71,43 (63,75; 79,11)
3 більше	23	42,59 (33,71; 51,47)	12	28,57 (20,89; 36,25)
Не було жодного або не пам'ятають	65	54,24 (45,29; 63,19)	91	68,42* (60,52; 76,32)

Примітка. \* – між характеристиками нападів на студентів у межах одного ЗВО,  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона.

Напади кліщів частіше відзначали студенти ТНПУ ( $p < 0,05$ ). Це частково можна пояснити тим, що навчальні корпуси і гуртожитки університету розташовані біля паркової і лісової зон м. Тернополя, а ТНТУ – в центрі міста, далеко від зазначених зон. Не пам'ятали нападів кліщів протягом життя 156 (61,9 %) респондентів обох університетів, проте таких серед слухачів ТНТУ виявилось суттєво більше ( $p < 0,05$ ).

Стосовно кількості нападів кліщів, яких зазнали студенти, з'ясували таке: серед усіх опитаних слухачів немедичних ЗВО 35 (13,9 %) осіб відмітили в себе понад 3 напади протягом життя, причому таких у ТНПУ виявилось майже вдвічі більше, ніж у ТНТУ. Один напад мало майже вдвічі більше студентів обох ЗВО – 61 (24,6 %), число постраждалих у кожному університеті виявилось приблизно однаковим (табл. 2.28).

На один напад кліщів вказало майже однакове число студентів як ТНПУ, так і ТНТУ – 31 та 30 відповідно, водночас майже вдвічі частіше слухачі першого університету відзначали понад 3 напади – 23 проти 12 ( $p < 0,05$ ).

Цікаві дані отримано стосовно локалізації нападів кліщів у студентів тернопільських університетів (табл. 2.29). Найчастішими місцями укусу кліщів



Таблиця 2.29

**Локалізація присмоктвань кліщів у студентів немедичних університетів  
м. Тернополя (n=252; Me (Lq; Uq))**

Локалізація присмоктвань	Студенти					
	ТНПУ			ТНТУ		
	абс. число	%	число нападів	абс. число	%	число нападів
1. Руки	14	11,76 (5,97; 17,55)	2,5 (1,0; 3,0)	7	5,26 (1,47; 9,05)	1,0 (1,0; 2,0)
2. Ноги	19	15,97 (9,39; 22,55)	2,0 (1,0; 2,0)	13	9,77 (4,72; 14,82)	1,0 (1,0; 1,0)
3. Шия	11	9,24 (4,04; 14,44)	1,0 (1,0; 1,0)	8	6,02 (1,98; 10,06)	1,0 (1,0; 1,0)
4. Тулуб спереду	7	5,88 (1,65; 10,11)	1,0 (1,0; 2,0)	3	2,26 (0; 4,79)	1,0 (1,0; 1,0)
5. Тулуб ззаду	7	5,88 (1,65; 10,11)	1,0 (1,0; 2,0)	4	3,01 (0,11; 5,91)	1,5 (1,0; 2,5)
6. Голова	2	1,68 (0; 3,99)	1,5 (1,0; 2,0)	3	2,26 (0; 4,79)	1,0 (1,0; 1,0)
7. Живіт	22	18,49 (11,51; 25,47)	1,0 (1,0; 2,0)	9	6,77 (2,50; 11,04)	1,0 (1,0; 1,0)
8. Інше місце	3	2,52 (0; 5,34)	1,0 (1,0; 2,0)	6	4,51 (0,98; 8,04)	1,0 (1,0; 1,0)

Примітка. Відповіді від 1 до 4:  $p > 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона; відповідь 7:  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона.

вони відзначили ноги (19 слухачів ТНПУ і 13 – ТНТУ), живіт (22 та 9 відповідно), руки (14 і 7) та шию (11 і 8). Дані, які ми отримали, збігаються з результатами опитування студентів немедичних ЗВО Латвії і Польщі [200]. Найчастішими місцями укусу кліщів вони також назвали ноги (7 % респондентів з Польщі та 38,2 % – з Латвії), найрідше кліщі присмоктувались до тулуба [200].

Слід зазначити, що достовірно частіше до ділянки живота кліщі присмоктувались у студентів ТНПУ, ніж ТНТУ, – 22 і 9 разів відповідно ( $p < 0,05$ ). Про напади в ділянку тулуба спереду і ззаду слухачі обох ЗВО згадували рідше – 10 та 11 випадків відповідно. Факт присмоктування кліщів до голови відмітили лише 5 осіб обох ЗВО.

Наступне запитання анкети стосувалося застосування репелентів студентами немедичних ЗВО перед входом у лісову зону (рис. 2.44). Встановлено, що невеликий відсоток опитуваних використовує репеленти перед входом у лісову смугу – лише 1,6 та 12,0 студентів ТНПУ і ТНТУ. В Польщі також ці засоби використовують 12,1 % студентів немедичних ЗВО, у Латвії їх застосовують дещо частіше – 16,1 % [200]. Значна частина студентів ніколи

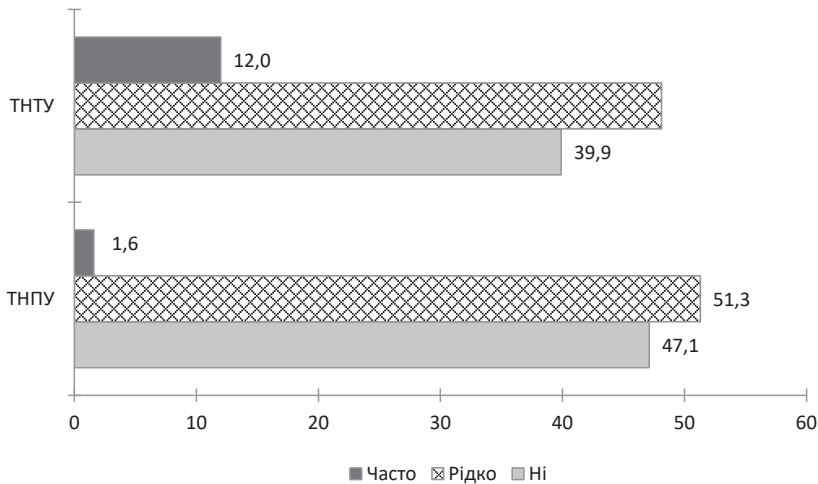


Рис. 2.44. Частота застосування репелентів студентами неметодичних університетів м. Тернополя перед входом у лісову зону, %.

не застосовувала репелентів – 47,1 і 39,9 % відповідно, а майже половина опитуваних користувалася ними рідко – 48,1 та 51,3 % відповідно.

Щодо способу видалення кліщів (табл. 2.30), то найбільша кількість опитаних ТНТУ і ТНПУ перед видаленням змащувала членистоногого олією (30). Слід зазначити, що вдвічі більше респондентів ТНПУ застосовували саме цей метод ( $p < 0,05$ ), тоді як жоден студент із Польщі не змащував кліщів олією, а в Латвії – лише 1 % опитаних [214]. Допомогою лікаря чи медичної сестри для видалення кліщів скористалися лише 10,3 % опитаних студентів, а 9,9 % респондентів обох університетів самі викрутили кліща пінцетом. У Польщі та Латвії останнім способом видалили кліщів 27,4 % студентів [200].

Тривожною стала інформація про те, що 3,4 % студентів ТНПУ не оглядали власних шкірних покривів після повернення з лісу взагалі, тоді як серед респондентів ТНТУ цей показник склав 12,8 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 2.45).

Зрідка шкірні покриви після повернення з лісу оглядали приблизно однаково часто студенти як ТНПУ, так і ТНТУ – 45,4 та 45,1 % відповідно. Водночас цей огляд проводили дещо частіше студенти ТНПУ (51,2 проти 42,1 %), що, можливо, зумовлено тим, що більшість з них становили жінки, які уважніше ставляться до своєї шкіри. Дані, які ми отримали, близькі до результатів опитування студентів неметодичних ЗВО Латвії та Польщі [200]: 54 % респондентів з Латвії та 43,7 % – із Польщі часто оглядають шкірні покриви після повернення з лісу; 14,9 і 5,5 % відповідно – ніколи їх не оглядають. Згідно з результатами подібних досліджень у Чехії, 11,0 % студентів не оглядають шкірних покривів після повернення з лісу [199].

Отже, проведено опитування 1070 працівників лісових господарств 7 областей (Волинської, Житомирської, Закарпатської, Тернопільської,

Таблиця 2.30

**Способи видалення кліщів студентами немедичних університетів  
м. Тернополя (n=252; Me (Lq; Uq))**

Спосіб видалення	Студенти			
	ТНПУ		ТНТУ	
	абс. число	%	абс. число	%
1. Видалив лікар/медична сестра	12	10,08 (4,67; 15,49)	17	12,78 (7,11; 18,45)
2. Видалила інша особа	0	0	0	0
3. Вирвали пальцями	4	3,36 (0,12; 6,60)	4	3,01 (0,11; 5,91)
4. Видалили простими рухами	8	6,72 (2,22; 11,22)	3	2,26 (0; 4,79)
5. Викрутили пінцетом	15	12,61 (6,65; 18,57)	10	7,52 (3,04; 12,00)
6. Зішкрябали нігтем	4	3,36 (0,12; 6,60)	1	0,75 (0; 2,22)
7. Полили дезінфекційним розчином	6	5,04 (1,11; 8,97)	5	3,76 (0,53; 6,99)
8. Змастили олією	20	16,81 (10,09; 3,53)	10	7,52 (3,04; 12,00)
9. Продезінфікували місце присмокування кліща після його видалення	15	12,61 (6,65; 18,57)	8	6,02 (1,98; 10,06)

Примітка. Відповіді від 1 до 7, 9:  $p > 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона; відповідь 8:  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона.

Хмельницької, Чернівецької та Чернігівської) дозволило встановити, що найменше нападів кліщів зазнали лісівники Закарпаття і Буковини, а їх колеги з Чернігівської області найчастіше вказували на багаторазові напади кліщів. Більше третини опитаних не пам'ятали присмокування кліщів, незважаючи на 6–8-годинне перебування в лісі в робочі дні. Найбільше таких лісівників було на Закарпатті та Буковині. Найчастішим місцем присмокування кліщів був живіт (28,4 % опитаних), дещо рідше відзначали множинні ділянки присмокування кліщів (27,5 %), у кожного четвертого лісівника – нижні кінцівки.

Найчастіше (29,7 %) респонденти всіх областей видаляли кліщів декількома способами, лише 4,6 % – звертались для цього до лікаря. Кожний п'ятий працівник усіх лісових господарств продезінфікував місце присмокування кліща, найчастіше – на Тернопільщині й Хмельниччині, найрідше – на Закарпатті.

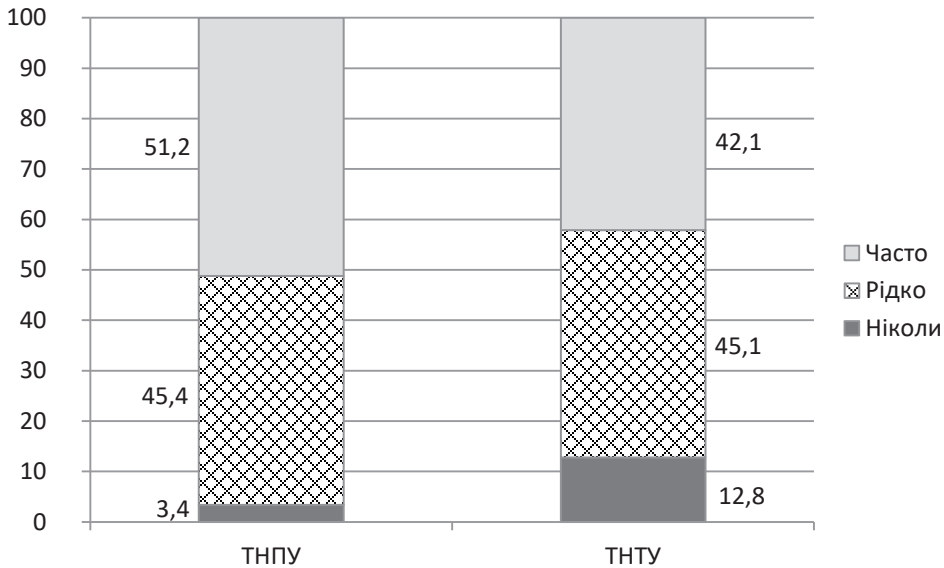


Рис. 2.45. Частота огляду власних шкірних покривів студентами немедицинських університетів м. Тернополя після повернення з лісу, %.

Найчастіше лісівники скаржились на біль суглобів, голови, м'язів; про гарячку, збільшення лімфовузлів та ураження лицевого нерва респонденти згадували рідше. Відносно частіше такі зміни відзначали лісівники Волинської, Хмельницької, Чернівецької та Чернігівської областей.

Більша частина (56,7 %) опитаних не застосовувала засобів захисту взагалі, частіше – лісівники Буковини (90,4 %). Часто оглядали шкірні покриви після повернення з лісової/паркової зон 40,1 % усіх опитаних лісівників, першість тримали респонденти Житомирщини та Хмельниччини – 48,0 і 44,7 % відповідно. Рідко це робили 41,9 % усіх опитаних, найбільше таких осіб було на Волині (53,1 %), найменше – на Закарпатті (29,1 %). Майже кожний п'ятий (18,0 %) лісівник не проводив самоогляду шкірних покривів.

Половина опитаних лісівників оцінює свої знання щодо ЛБ та інших кліщових інфекцій недостатніми, ще кожний четвертий (24,9 %) вважає їх мінімальними. Близько половини (47,8 %) респондентів стверджували, що даних стосовно хвороби Лайма та інших кліщових бореліозів у засобах масової інформації недостатньо. Більшість (60,4 %) респондентів хоче розширити свої знання про зазначені недуги.

На підставі аналізу результатів анкетування студентів 2-го, 4-го і 6-го курсів ТНМУ встановлено, що хоча б один епізод укусу кліща протягом життя мали 28,9 % респондентів, найменше число таких осіб виявлено на 4-му курсі ( $p < 0,05$ ), а другоккурсники вдвічі більше зазнали нападів кліщів, ніж четвертокурсники. У студентів усіх курсів кліщі найчастіше присмоктувались

до ніг (10,8 %), живота (6,2 %) і рук (5,9 %). Найрідше до ніг кліщі присмоктувались у четвертокурсників ( $p < 0,05$ ), у другокурсників – частіше майже втричі, у шестикурсників – майже в 5 разів. До живота у шестикурсників кліщі присмоктувалися найчастіше порівняно з друго- і четвертокурсниками – майже вдвічі й утричі. Напади кліщів на ділянки голови, шиї та тулуба респонденти відзначали дещо рідше.

Здебільшого студенти самі викручували кліщів пінцетом (12,5 %), шестикурсники робили це частіше, ніж четвертокурсники ( $p < 0,05$ ). До лікаря чи медичної сестри для видалення кліщів зверталися лише 9,6 % студентів-медиків, другокурсники – дещо частіше, ніж четвертокурсники. Змащували кліща олією 8,5 % респондентів, другокурсники – суттєво частіше, ніж четвертокурсники ( $p < 0,05$ ). Дезинфікували місце присмокування кліща після його видалення лише 6,9 % студентів, кількість таких на кожному курсі була приблизно однаковою. Встановлено, що 9,1 % студентів ніколи не оглядають своїх шкірних покривів після повернення з лісу. Завжди це роблять лише 44,4 % шестикурсників, 51,8 % другокурсників і 60,6 % четвертокурсників, що частіше порівняно із шестикурсниками ( $p < 0,05$ ). Зовсім не застосовують репелентів 58,4 % усіх студентів, найрідше – шестикурсники. Лише 11,7 % опитаних завжди використовують репеленти.

Опитано 252 студенти: 119 – Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка і 133 – Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя. Більше третини респондентів (96 осіб) обох ЗВО зазнали нападів кліщів, на студентів ТНПУ кліщі нападали частіше ( $p < 0,05$ ), ніж на студентів ТНТУ, до того ж вони майже вдвічі частіше відзначали понад 3 напади цих членистоногих.

Найчастішими місцями присмокування кліщів студенти обох університетів відзначали ноги, живіт, руки і шию. Достовірно частіше до ділянки живота кліщі присмоктувались у студентів ТНПУ, ніж у студентів ТНТУ ( $p < 0,05$ ). Напади кліщів на ділянку тулуба спереду і ззаду, голову опитувані обох університетів згадували значно рідше. Здебільшого опитані обох ЗВО перед видаленням змащували кліщів олією, проте вдвічі більше респондентів ТНПУ застосували саме цей спосіб ( $p < 0,05$ ). Часто студенти обох університетів самі викручували кліщів пінцетом. Допомогою лікаря чи медичної сестри для видалення кліщів скористалися лише 10,3 % з усіх опитаних.

Взагалі не оглядали шкірних покривів після виходу з лісосмуги 3,4 % студентів ТНПУ і 12,8 % – ТНТУ, а зрідка це робили близько 45 % опитаних обох університетів, оглядали дещо частіше студенти ТНПУ. Значна частина респондентів обох університетів ніколи не застосовувала репелентів, а майже половина опитуваних користувалася ними рідко. Лише невеликий відсоток (1,6 і 12,0 %) опитуваних використовували репеленти перед входом у лісову смугу.

## 2.6. Епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу в пацієнтів з еритемною і безеритемною формами недуги

Обстежено 2 групи пацієнтів. До 1-ї групи ввійшли 146 хворих з еритемною формою (ЕФ) ЛБ, які протягом 2015–2020 рр. перебували на амбулаторному і стаціонарному лікуванні в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» та інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги». Чоловіків було 63 (43,2 %), жінок – 83 (56,8 %). Їх вік – від 19 до 79 років, середній вік –  $(43,09 \pm 14,29)$  року. Більшість обстежених (124; 84,9 %) була активного працездатного віку (до 60 років) [215].

До 2-ї групи ввійшли 90 пацієнтів з безеритемною формою (БЕФ) ЛБ, які протягом 2015–2020 рр. перебували на амбулаторному і стаціонарному лікуванні в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр» ТОР, КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР. Чоловіків було 33 (36,7 %), жінок – 57 (63,3 %) ( $p < 0,05$ ). Серед обстежених переважали жителі міста – 56 (62,2 %) проти 34 (37,8 %) ( $p < 0,05$ ). Їх середній вік –  $(43,1 \pm 14,3)$  року. Більшість пацієнтів (78; 86,7 %) була активного працездатного віку (до 60 років) [216].

Шляхом анкетування в пацієнтів з'ясовували кількість нападів кліщів, способи і терміни їх видалення (табл. 2.31).

Встановлено, що понад 3 напади кліщів майже вдвічі частіше відзначали пацієнти з ЕФ ЛБ, ніж хворі з БЕФ, – 41,8 проти 21,1 %, водночас відсоток осіб, які зазнали по 1 і 2 напади, у групах був майже однаковим – 26,0 та 9,6 % відповідно проти 28,9 і 11,1 %. Варто відзначити, що не мали жодного або не пам'ятали нападів кліщів, проте виникнення клінічних проявів недуги пов'язували з відвідуванням лісу, присадибних ділянок чи міських парків, частіше хворі з БЕФ ЛБ, ніж особи з ЕФ ЛБ, – 38,9 проти 22,6 % ( $p < 0,05$ ). Мабуть, це пов'язано з тим, що ознаки БЕФ ЛБ з'являються значно пізніше, ніж ЕФ, тому пацієнти забувають про присмоктування кліщів.

Щодо способу видалення кліща, то найбільше опитаних з обох груп однаково часто виривали його пальцями – 21,9 і 21,1 % відповідно, видаляли простими рухами – 11,0 та 8,9 %, обробляли місце присмоктування дезінфекційним розчином – 13,7 і 20,0 % осіб. Водночас хворі з ЕФ ЛБ викручували кліща вдвічі частіше, ніж пацієнти з БЕФ ЛБ, – 12,3 проти 5,5 %, а звертались до лікаря, навпаки, вдвічі рідше – 8,2 проти 17,8 %. Майже кожний десятий респондент видаляв кліща простими рухами (11,0 та 8,9 % відповідно) чи змащував його олією в місці присмоктування (9,6 і 10,0 %). Звертались за допомогою до інших осіб лише постраждали з ЕФ ЛБ (11; 7,5 %).

Таблиця 2.31

**Характеристика нападів кліщів, способи і терміни їх видалення у пацієнтів з еритемною і безеритемною формами Лайм-бореліозу**

Критерій		Пацієнти з ЛБ			
		ЕФ (n=146)		БЕФ (n=90)	
		абс. число	%	абс. число	%
Число укусів	1	38	26,0	26	28,9
	2	14	9,6	10	11,1
	Багато (понад 3)	61	41,8	19	21,1
	Не мали жодного або не пам'ятають	33	22,6	35	38,9
Хто і як видалив кліща	Лікар/медична сестра	12	8,2	16	17,8
	Інша особа	11	7,5	–	–
	Вирвали пальцями	32	21,9	19	21,1
	Видалили простими рухами	16	11,0	8	8,9
	Викрутили пінцетом	18	12,3	5	5,5
	Зішкрябали нігтем	4	2,7	3	3,3
	Полили дезінфекційним розчином	2	1,4	3	3,3
	Змастили олією	14	9,6	9	10,0
	Продезінфікували місце присмоктування кліща після його видалення	20	13,7	18	20,0
	Інше	13	8,9	5	5,5
Термін видалення кліща, год	До 12	27	18,5	19	21,1
	13–24	24	16,5	15	16,7
	25–48	11	7,5	6	6,7
	Через кілька днів	13	8,9	5	5,5
	Невідомо	71	48,6	36	40,0

При аналізі результатів анкетування встановлено, що найчастіше пацієнти обох груп видаляли кліща протягом 12 год після нападу – 18,5 і 21,1 % відповідно, в період від 13 до 24 год – 16,5 та 16,7 %, від 25 до 48 год – 7,5 і 6,7 %, ще пізніше – 8,9 та 5,5 % осіб. Майже половина респондентів обох груп (48,6 і 40,0 % відповідно) не могла вказати чи не пам'ятала часу видалення кліща.

Далі з'ясовували місце, де постраждалі зазнали нападів кліщів (рис. 2.46). Переважно це відбувалося під час відпочинку в лісосмузі та лісі (у 31,0 % хворих з ЕФ ЛБ і 36,7 % пацієнтів з БЕФ ЛБ) або під час роботи на присадибних ділянках (у 23,0 та 15,5 % відповідно), рідше – під час відпочинку в парковій зоні (17,0 і 6,7 % відповідно). Дещо частіше не пам'ятали місцевості, де зазнали нападів кліщів, хворі з БЕФ ЛБ, ніж пацієнти з ЕФ, – 41,1 проти 29,0 % опитаних.

Проведено аналіз сезонності нападів кліщів на 108 хворих з ЕФ ЛБ, які перебували під наглядом протягом 2015–2019 рр. (рис. 2.47). З аналізу ви-

ключено 36 пацієнтів, які не вказали місяця нападів на них кліщів, а також 2 респондентів, які перебували під наглядом у 2020 р.

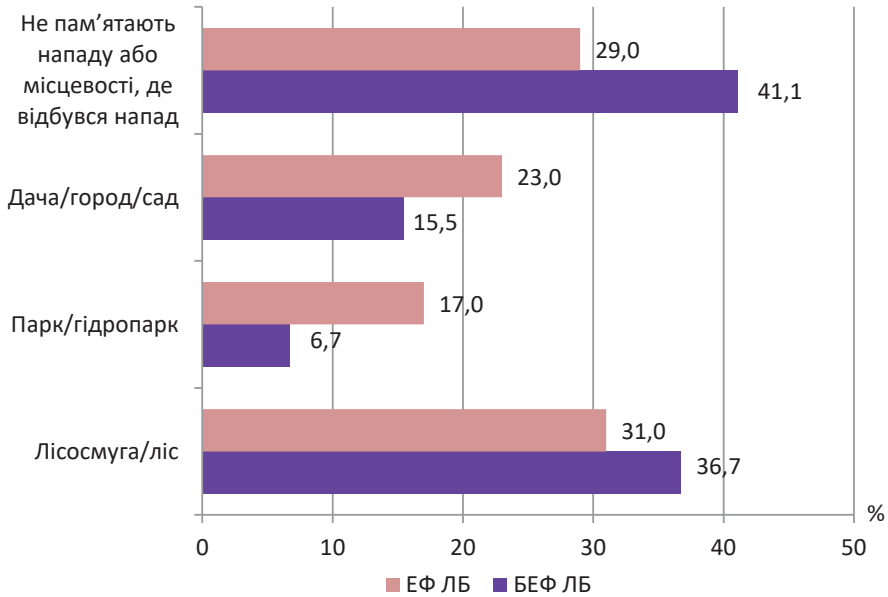


Рис. 2.46. Місцевість, де відбулися напади кліщів на людей, у яких згодом розвинулися еритемна (n=146) і безеритемна форми Лайм-бореліозу (n=90), %.

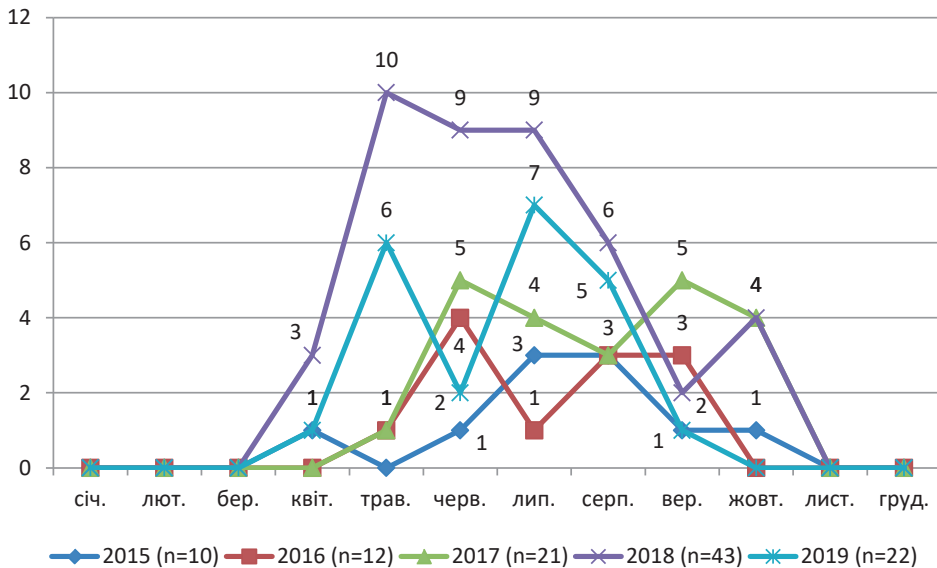


Рис. 2.47. Сезонність нападів кліщів на пацієнтів з еритемною формою Лайм-бореліозу в 2015–2019 рр. (n=108), абс. число.



Встановлено, що напади кліщів пацієнти реєстрували з березня до листопада. У 2016 і 2017 рр. відзначено 2 піки – у червні й вересні, у 2018 і 2019 рр. – у травні й липні.

При з'ясуванні локалізації укусів кліщів в осіб з ЕФ ЛБ встановлено, що більшість хворих вказала на присмокування кліщів до нижніх кінцівок ( $p < 0,05$ ) (рис. 2.48). Приблизно однаково часто місцями присмокування кліщів були руки, тулуб спереду і живіт – 14,3, 13,2 та 12,3 % відповідно. Рідше пацієнти вказували на напади на тулуб ззаду, шию і голову – 6,2, 2,1 та 1,2 % відповідно. Варто зазначити, що 28 (19,2 %) осіб із 146 появу ЕФ ЛБ пов'язували з нападами кліщів, проте чітко місце присмокування членистоногих вказати не змогли.

У пацієнтів з БЕФ ЛБ враховували можливість виникнення поєднаних органних уражень, тому спочатку визначили відсоток осіб, в яких переважали зміни тих чи інших органів і систем. Так, хворих з ураженням головно опорно-рухового апарату (1-ша група) виявилось 46 (51,1 %) із 90 обстежених, з ураженням переважно серцево-судинної системи (2-га група) – 23 (25,6 %), з морфеа (3-тя група) – 21 (23,3 %) особа (табл. 2.32).

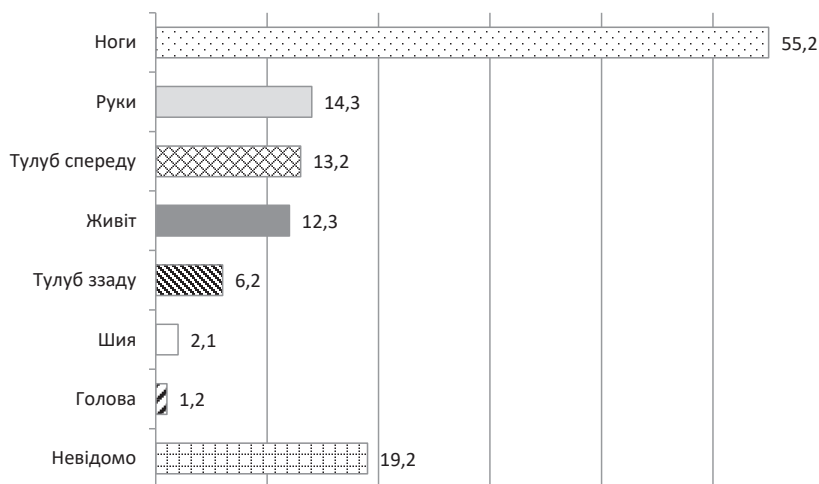


Рис. 2.48. Локалізація укусу кліщів у пацієнтів з еритемною формою Лайм-бореліозу (n=146), %.

Таблиця 2.32

**Пацієнти з безеритемною формою Лайм-бореліозу з переважним ураженням певних органів і систем (n=90)**

Переважне ураження	Число хворих	
	абс. число	%
Опорно-руховий апарат	46	51,1
Серцево-судинна система	23	25,6
Шкіра (морфеа)	21	23,3
Разом	90	100,0

При опитуванні пацієнтів також з'ясували локалізацію присмокування кліщів (рис. 2.49). Найчастішим місцем нападу цих членистоногих були ноги – в 9 (39,1 %) із 23 опитаних з ураженням переважно серцево-судинної системи, у 8 (38,1 %) із 21 з морфеа та у 12 (26,1 %) із 46 з ураженням переважно опорно-рухового апарату. Варто зазначити, що найбільше нападів кліщів на тулуб спереду, тулуб ззаду і живіт зазнали хворі з ураженням головно серцево-судинної системи – 30,4, 17,4 та 21,7 % відповідно. Нападу кліща на ділянку голови зазнав лише 1 (4,3 %) пацієнт із 23 осіб з ураженням переважно серцево-судинної системи ( $p < 0,05$ ).

Отже, серед хворих з ЕФ ЛБ понад 3 напади кліщів відмітили 41,8 % осіб, майже кожний четвертий пацієнт не пам'ятав присмокування кліщів, проте появу МЕ пов'язував з відвідуванням лісопаркових зон або дач. Найчастіше обстежені після присмокування викидали кліща (21,9 %), 12,3 % – викручу-

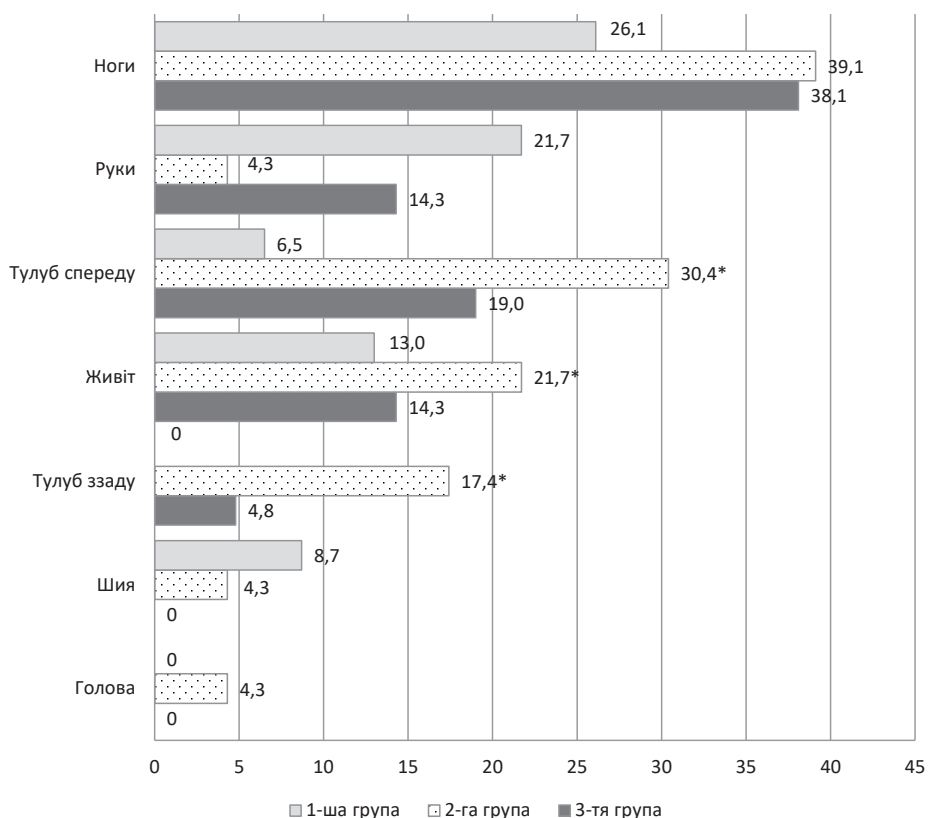


Рис. 2.49. Місця укусу кліщів у хворих, в яких згодом розвинулася безритемна форма Лайм-бореліозу: 1-ша група – з ураженням переважно опорно-рухового апарату (n=27); 2-га – з ураженням переважно серцево-судинної системи (n=23); 3-тя – з морфеа (n=21), %.

Примітка. \* – різниця достовірна щодо пацієнтів інших груп у межах однієї локалізації ( $p < 0,05$ ).

вали його, майже кожний десятий видаляв простими рухами чи намащував олією, лише 8,2 % пацієнтів скористалися допомогою лікаря. Більше третини хворих видаляли кліща протягом 1-ї доби після присмоктування, а майже половина осіб не могла вказати час видалення. Найчастіше кліщі нападали при перебуванні в лісосмузі (31,0 %) чи на присадибній ділянці (23, %), рідше – у парковій зоні (17 %), не пам'ятали цього 29,0 % опитаних. Напади кліщів реєстрували з березня до листопада з піками у травні – липні й вересні в різні роки. Більша частина хворих вказала на присмоктування кліщів до нижніх кінцівок ( $p < 0,05$ ), кожний п'ятий чітко місце присмоктування кліщів зазначити не зміг.

Серед хворих з БЕФ ЛБ понад 3 напади кліщів мав кожний п'ятий пацієнт, 38,9 % – не пам'ятали таких нападів. У 46 осіб відзначено ураження переважно опорно-рухового апарату, у 23 – серцево-судинної системи, у 21 – шкіри. Здебільшого місцем присмоктування кліщів у пацієнтів були ноги: в осіб з ураженням переважно серцево-судинної системи – у 39,1 %, з морфеа – в 38,1 % і з ураженням опорно-рухового апарату – у 26,1 %. Найбільше нападів кліщів на тулуб спереду, ззаду і живіт зазнали хворі з ураженням головно серцево-судинної системи.

## 2.7. Медична геоінформаційна система

Медична геоінформаційна система (ГІС) щодо поширення кліщових інфекцій – це спеціалізований медичний картографо-аналітичний ресурс, призначений для збору, збереження, накопичення, аналізу та відображення інформації про розповсюдження інфекцій кліщами у певному регіоні. Інтерактивна мапа надає аналітичну інформацію про широкий спектр інфекцій з метою досягнення всеохоплюючого погляду на сучасну ситуацію, яка стосується захворювань та їх впливу на здоров'я людей і тварин. За допомогою цієї мапи можна отримати максимально повний набір функцій, таких, як: навігація по карті, оперування векторними шарами мапи, просторовий аналіз, адресний і простий пошук за певним параметром, оперативне оновлення та редагування бази даних; широкий спектр аналітичних можливостей, зокрема відображення інформації у вигляді графіків, просторовий і статистичний аналіз; захист інформації від спотворення і несанкціонованого доступу; можливість багатокористувального режиму доступу і групового редагування бази даних.

Інтерактивна мапа, яку ми створили в межах медичної ГІС, включає 10 шарів, з них 9 відведено різним видам кліщів. Вказано латинську назву кожного екземпляра кліща, нанесеного на мапу, його життєву стадію (імаго, личинка, німфа), точну географічну локалізацію нападу кліща на людину, місце, де його зняли з тварини чи зловили в природі, морфологічні характеристики кліща (довжина тіла, гнатосоми, грудного щитка, ширина черевця),

спосіб отримання кліща, наявність у ньому збудників інфекційних хвороб, тимчасового господаря, прізвище та ім'я дослідника. Один шар (10-й) показує пацієнтів, які зазнали нападів кліщів. На мапі також відображено таку інформацію: ідентифікаційний код пацієнта, його адресу, зайнятість, діагноз при зверненні до лікаря та після обстеження, дати виявлення збудників ЛБ, отримані результати тощо [217, 218].

Медична ГІС, створена в режимі реального часу, он-лайн, відображає результати дослідження кліщів, інфекцій, спричинених ними, і дані обстежень пацієнтів, які зазнали укусів кліщів на території окремих областей України та м. Тернополя.

До створеної ГІС внесено стислу інформацію про випадки нападів іксодових кліщів на людей і домашніх тварин; їх поширення в різних біотопах м. Тернополя та 38 населених пунктів 13 областей України. Окрему увагу приділено працівникам деяких лісових господарств Тернопільської, Житомирської, Чернігівської, Хмельницької, Волинської, Рівненської та Закарпатської областей.

У мапі відображено 615 випадків нападів кліщів виду *I. ricinus* та 95 – виду *D. reticulatus* (рис. 2.50).

Окрім місць знахідок та іншої інформації про кліщів, ГІС, яку ми створили, містить також інформацію про пацієнтів, із поверхні тіла яких було знято вказаних кліщів. Натепер до карти внесено дані про 1070 працівників лісових господарств Тернопільської, Житомирської, Чернігівської, Хмельницької, Волинської, Рівненської та Закарпатської областей України (рис. 2.51) та

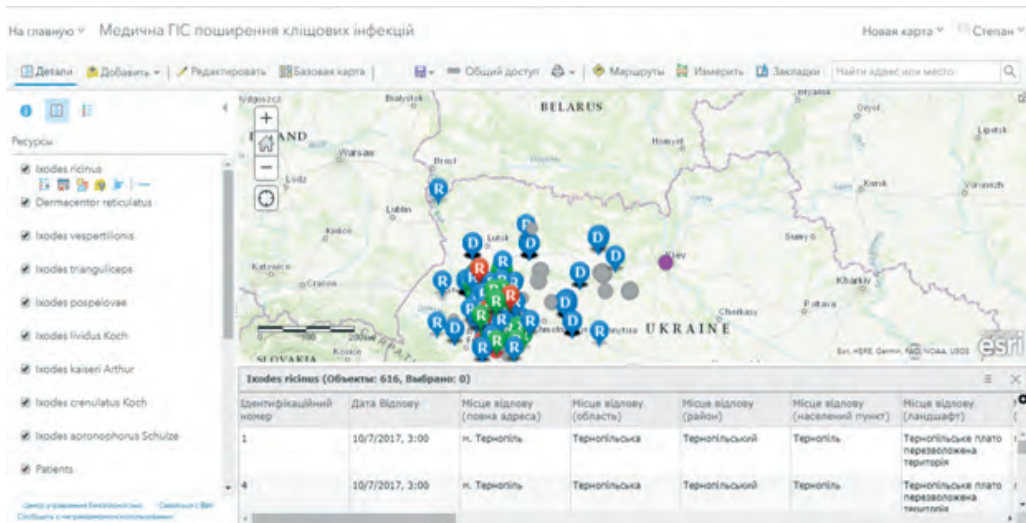


Рис. 2.50. Карта місць нападів кліщів на людей.

Примітка. Кольорами виділено стадії розвитку кліщів: зелений – німфи; синій – самки; червоний – личинки; R – *I. ricinus*; D – *D. reticulatus*.

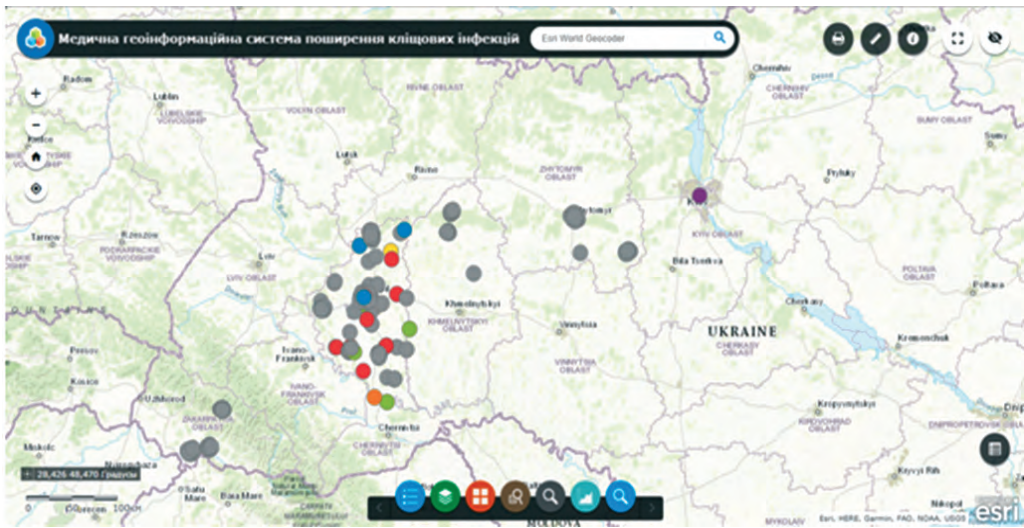


Рис. 2.51. Дані про лісівників, уражених кліщами в Україні.

Примітка. Кольорами виділено результати серологічних досліджень на наявність антитіл IgM/IgG до *B. burgdorferi s.l.*: сірий – позитивний; синій – проміжний; червоний – негативний.

355 пацієнтів з ЕФ і БЕФ ЛБ, які протягом 2015–2020 рр. перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр» ТОР, КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР.

На мапі відображено відповіді на запитання уніфікованої Міжнародної анкети-опитувальника, в якій відзначали кількість і місцевість нападів кліщів, інформацію про застосування репелентів перед входом у лісову зону та огляд шкірних покривів у себе після повернення з неї. Окрім того, внесено скарги, які турбували після присмокування кліщів.

На мапі вказано дати визначення антитіл до антигенів *B. burgdorferi s. l.* (*B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii* та *B. garinii*) у сироватках крові пацієнтів і лісівників за допомогою методу ІФА та імуноблоту і результати лабораторного підтвердження ЛБ у лісівників вказаних областей України та пацієнтів лікарень м. Тернополя.

У подальшому з результатами проведених обстежень працівників деяких лісових господарств, зареєстрованих у медичній ГІС, ми ознайомили керівництво Державного агентства лісових ресурсів України загалом і обласних управлінь лісових господарств Тернопільської, Житомирської, Чернігівської, Хмельницької, Волинської, Рівненської та Закарпатської областей зокрема. Відповідну інформацію щодо подальшого лікування інфікованих лісівників отримали лікарі-інфекціоністи зазначених областей.

Важливим елементом медичної ГІС стали створені топографічні карти із зазначенням вулиць у населених пунктах, будинків з їх нумерацією тощо, які можна застосовувати для визначення місць поширення кліщів у містах і селах. Проте для окреслення зон розповсюдження кліщів на більших територіях доцільніше використовувати фізичні мапи або супутникові знімки відповідних місцевостей. Так можна наочно бачити те, в яких біотопах поширені ці кліщі (рис. 2.52).



Рис. 2.52. Біотопи поширення кліщів у м. Тернополі.

Примітка. Кольорами виділено стадії розвитку кліщів виду *I. ricinus* (R): зелений – німфи; синій – самки; червоний – личинки.

Із зазначеною вище інформацією ознайомили працівників Тернопільського обласного центру громадського здоров'я та ДУ «Тернопільський обласний лабораторний центр МОЗ України» для контролю за санітарно-епідеміологічним станом довкілля, рекреаційних і відпочинкових зон, лісів, лісосмуг та інших природних або штучних насаджень м. Тернополя та області.

Інформація щодо зараження кліщів у м. Тернополі та області й ареалів їх розповсюдження, яку надали ми і працівники ДУ «Тернопільський обласний лабораторний центр МОЗ України», дозволила працівникам КП «Профілактична дезінфекція» своєчасно проводити дезінсекцію 5 територій міста: парків імені Тараса Шевченка, «Відродження», «Топільче», «Старий парк» і «Здоров'я», що суттєво зменшило кількість кліщів на зазначених територіях, а відтак і число нападів цих членистоногих на людей та ймовірність їх інфікування дослідженими патогенами.

Отже, ми запропонували сучасні підходи до моніторингу зараження іксодових кліщів у природі та попередження ураження населення збудниками інфекційних хвороб, які вони передають.

Створено геоінформаційну систему, яка забезпечує просторово-географічну візуалізацію поширення кліщових інфекцій та відображає локалізацію виявлених збудників цих хвороб, що дозволяє провести статистично-візуальний і порівняльний аналіз розповсюдження кліщів, у тому числі інфікованих бореліями та іншими патогенами відповідно до природно-географічних умов регіону.

Геоінформаційна система покращує наочно-просторове сприйняття кореляції між природними умовами і поширенням кліщових інфекцій. Це дає змогу оцінити загрозу здоров'ю населення і контролювати розповсюдження кліщових інфекцій, а також дозволяє охопити в цілому санітарно-епідеміологічний стан регіону, допомагає пов'язати в одне візуально-статистичне ціле географію виявлення переносників кліщових інфекцій, їх кількість, види та морфологію, зараженість різними збудниками трансмісивних інфекцій і поширеність пов'язаних з ними захворювань.

## Список бібліографічних посилань

1. Galdwin M., Trattler B. Spirochetes: Clinical Microbiology Made Ridiculously Simple. MedMaster, Inc. 2009. 393 p.
2. Wang G., Schwartz I. Genus II. *Borrelia* Swellengrebel 1907, 582AL. *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2011. Vol. 3. P. 484–498.
3. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, sixth edition / C. W. Washington, D. A. Stephen, M. J. E. William et al. – Baltimore: Lippincot Williams Wilkins, 2006. 1535 p.
4. Воробьев А. А. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. 2-е изд. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. 704 с.
5. Preac-Mursic V., Wilske B., Schierz G. European *Borrelia burgdorferi* isolated from humans and ticks culture conditions and antibiotic susceptibility. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene. Series A: Medical Microbiology, Infectious Diseases, Virology, Parasitology*. 1986. Vol. 263 (1–2). P. 112–118.
6. Руководство по медицинской микробиологии. Частная медицинская микробиология и этиологическая диагностика инфекций. Книга I / А. С. Лабинская, Н. Н. Костюкова, С. М. Иванова и др. М.: БИНОМ, 2010. 1152 с.
7. Garrity G. M., Bell J. A., Librum T. G. Taxonomic outlines of the Prokaryotes *Bergey's Manual of systemic bacteriology*, second edition. 2004. URL: [https://www.bergeys.org/outlines/bergeysoutline\\_5\\_2004.pdf](https://www.bergeys.org/outlines/bergeysoutline_5_2004.pdf).
8. Miklossy J., Kasas S., Zurn A. D. Persisting atypical and cystic forms of *Borrelia burgdorferi* and local inflammation in Lyme neuroborreliosis. *J. Neuroinflammation*. 2008. № 5. – P. 5–40.
9. Shapiro E. D. Clinical practice. Lyme disease. *N. Engl. J Med*. 2014. Vol. 370. P. 1724–1731.
10. Cameron D. J., Johnson L. B., Maloney E. L. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2014. Vol. 12 (9). P. 1103–1135.
11. Попов О. О. Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія*. 2016. № 3 (12). С. 114–122.

12. Stupica D., Lusa L., Ružić-Sabljčić E. Treatment of erythema migrans with doxycycline for 10 days versus 15 days. *Clin. Infect. Dis.* 2012. Vol. 55. P. 343–350.
13. Barthold S. W., Hodzic E., Imai D. M. Ineffectiveness of tigecycline against persistent *Borrelia burgdorferi*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010. Vol. 54 (2). P. 643–651.
14. Veinović G., Cerar T., Strle F. In vitro susceptibility of European human *Borrelia burgdorferi* sensu stricto strains to antimicrobial agents. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2013. Vol. 41 (3). P. 288–291.
15. *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease / R. C. Johnson, G. P. Schmid, F. W. Hyde et al. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 1984. Vol. 34. P. 496–497.
16. Molecular identification of *Borrelia* genus in questing hard ticks from Portugal: Phylogenetic characterization of two novel Relapsing Fever-like *Borrelia* sp / M. Nunes, R. Parreira, C. Maia et al. *Infect Genet Evol.* 2016. Vol. 40. P. 266–274.
17. Colunga-Salas P., Sánchez-Montes S., Volkow P. Lyme disease and relapsing fever in Mexico: An overview of human and wildlife infections. *PLOS ONE.* 2020. Vol. 15 (9). DOI: 10.1371/journal.pone.0238496.
18. Relapsing Fevers: Neglected Tick-Borne Diseases / E. Talagrand-Reboul, P. H. Boyer, S. Bergström et al. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018. Vol. 8 (98). DOI: 10.3389/fcimb.2018.00098.
19. Geographical and genospecies distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA detected in humans in the USA / K. L. Clark, B. F. Leydet, C. Threlkeld et al. *Journal of Medical Microbiology.* 2014. Vol. 63. P. 674–684.
20. High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe / L. Michelet, S. Delannoy, E. Devillers et al. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2014. Vol. 4. № 103. DOI: 10.3389/fcimb.2014.00103.
21. Trevisan G., Bonin S., Ruscio M. A Practical Approach to the Diagnosis of Lyme Borreliosis: From Clinical Heterogeneity to Laboratory Methods. *Frontiers in Medicine.* 2020. Vol. 7. № 265. DOI: 10.3389/fmed.2020.00265.
22. Динаміка ситуації щодо хвороби Лайма на Закарпатті / С. М. Туряниця, Ю. В. Андрашко, В. О. Петров, М. М. Сакаль. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2012. № 1–2 (50–51). С. 61–64.
23. Небогаткін І. В., Шульган А. М. Епідеміологічні й епізоотичні особливості хвороби Лайма у 2019 році в Україні. *Актуальна інфектологія.* 2020. Т. 8. № 5–6. С. 57–61.
24. Epidemiological, biological, and ecological aspects of Lyme borreliosis / T. W. Talaška, A. Krause, E. Aberer et al. *Focus on Lyme-Borreliosis. Dia Sorin, Italy.* 2013. P. 5–25.
25. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health / N. Rudenko, M. Golovchenko, L. Grubhoffer, J. H. Oliver. *Ticks Tick Borne Dis.* 2011. Vol. 2. № 3. P. 123–128.
26. The genus *Borrelia* reloaded / G. Margos, A. Gofton, D. Wibberg et al. *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13. № 12. DOI: 10.1371/journal.pone.0208432.
27. Eco-epidemiology of *Borrelia miyamotoi* and Lyme borreliosis spirochetes in a popular hunting and recreational forest area in Hungary / S. Szekeres, E. C. Coipan, K. Rigó et al. *Parasites Vectors.* 2015. Vol. 8. № 309. DOI: 10.1186/s13071-015-0922-2.
28. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks / J. Geller, L. Nazarova, O. Katargina et al. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23251652>.
29. Kiewra D., Stańczak J., Richter M. *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Borrelia miyamotoi* in Lower Silesia, Poland-preliminary study. *Ticks Tick Borne Dis.* 2014. Vol. 5. P. 892–897.



30. Комаренко Н. С., Виноград Н. О. Видове розмаїття борелій та їх значення у крайовій патології. Віддалені наслідки при іксодових кліщових бореліозах. *Annals of Mechnikov Institute*. 2011. № 3. С. 20–22.
31. Human *Borrelia miyamotoi* Infection in the United States / P. J. Krause, S. Narasimhan, G. P. Wormser et al. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 291–293.
32. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe / J. W. R. Hovius, B. de Wever, M. Sohne et al. *Lancet*. 2013. Vol. 382. № 9892. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61644-X.
33. American society for Microbiology. URL: <http://www.textbookofbacteriology.net/Lyme.html>.
34. Медична мікробіологія. Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль. У 2 т. / М. Р. Барер, В. Ірвінг, Е. Свонн, Н. Перера. – Київ: ВСВ «Медицина», 2020. Т. 1. 433 с.
35. Медична мікробіологія. Вірусологія. Імунологія / за ред. акад. НАНУ В. П. Широбокова. Вінниця: Нова книга, 2011. 952 с.
36. Ružić-Sabljić E., Maraspin V., Cimperman J. Comparison of isolation rate of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in two different culture media, MKP and BSK-H. *Clin Microbiol Infect*. 2014. Vol. 20 (7). P. 636–641.
37. Genomic insights into the ancient spread of Lyme disease across North America / K. S. Walter, G. Carpi, A. Caccone, M. A. Diuk-Wasser. *Nat Ecol Evol*. 2017. Vol. 1 (10). P. 1569–1576.
38. *Borrelia burgdorferi* RevA antigen is a surface-exposed outer membrane protein whose expression is regulated in response to environmental temperature and pH / J. A. Carroll, N. El-Hage, J. C. Miller et al. *Infect Immun*. 2001. Vol. 69 (9). P. 5286–5293.
39. Byram R., Gaultney R. A., Floden A. *Borrelia burgdorferi* RevA Significantly Affects Pathogenicity and Host Response in the Mouse Model of Lyme Disease. *Infection and immunity*. 2015. Vol. 83 (9). P. 3675–3683.
40. Ананьева Л. П. Лайм-боррелиоз или иксодовые клещевые боррелиозы. Этиология, клиника, диагностика. М., 2012.
41. Задорожна В. І., Руденко А. О., Ключ В. Ю. Лайм-бореліоз – особливо небезпечна інфекція. Загрози та ризики. *Ветеринарна медицина*. 2017. № 103. С. 30–32.
42. Khasnatinova M. A., Danchinova G. A., Takanob A. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes persulcatus* in Irkutsk City and its neighboring territories, Russia. *Ticks Tick-borne Dis*. 2016. Vol. 7 (2). P. 394–397.
43. Scott J. D., Anderson J. F., Durden L. A. Prevalence of the Lyme Disease Spirochete, *Borrelia burgdorferi*, in Blacklegged Ticks, *Ixodes scapularis* at Hamilton-Wentworth, Ontario. *Int J Med Sci*. 2016. Vol. 13 (5). P. 316–324.
44. Євстаф'єв І. Л. Хвороба Лайма – епізоотологічний аспект. *Інфекційні хвороби*. 2002. № 4. С. 73–76.
45. Лубова В. А., Леонова Г. Н. Иксодовые клещевые боррелиозы (вопросы истории). *Здоровье. Медицинская экология. Наука*. 2016. № 2 (65). С. 43–49.
46. Cerný J., Lynn G., Hrnková J. Management Options for *Ixodes ricinus*-Associated Pathogens: A Review of Prevention Strategies. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. Vol. 17 (6). № 1830. DOI: 10.3390/ijerph17061830.
47. Комаренко Н. С., Виноград Н. О. Видове розмаїття борелій та їх значення у крайовій патології. Віддалені наслідки при іксодових кліщових бореліозах. *Annals of Mechnikov Institute*. 2011. № 3. С. 20–22.

48. Шостакович-Корецька Л. Р., Будаєва І. В., Чергінець А. В. Лайм-бореліоз: питання діагностики і терапії. *Актуальна інфектологія*. 2014. № 2 (3). С. 27–31.
49. Teodorowicz P., Weiner M. Current methods used to identify and genotype *spirochaetes borreliella burgdorferi*. *Health Prob Civil*. 2020. Vol. 14 (2). P. 71–82.
50. Куляс С. М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013. № 20. С. 245–251.
51. Карпова Е. А., Дорощенко А. А., Аболкина А. Е. Исследование крови и молока КРС учебной фермы «ИрГСХА» на наличие заболеваний, передающихся через укусы клещей. *Климат, экология, сельское хозяйство Евразии: материалы IV Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию Победы в Великой Отечественной войне (1941–1945 гг.) и 100-летию со дня рождения А. А. Ежовского. Часть I (г. Иркутск, 27–29 мая 2015 г.)*. Иркутск, 2015. С. 241–246.
52. Increased risk of tick-borne diseases with climate and environmental changes / C. Bouchard, A. Dibernardo, J. Koffi et al. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2019. Vol. 45. № 4. P. 81–89.
53. Does high biodiversity reduce the risk of Lyme disease invasion? / C. Bouchard, G. Beauchamp, P. A. Leighton et al. *Parasit Vectors*. 2013. Vol. 6. № 195. DOI: 10.1186/1756-3305-6-195.
54. Harvested white-tailed deer as sentinel hosts for early establishing *Ixodes scapularis* populations and risk from vector-borne zoonoses in southeastern Canada / C. Bouchard, P. A. Leighton, G. Beauchamp et al. *J. Med. Entomol.* 2013. Vol. 50. № 2. P. 384–393.
55. Deer, predators, and the emergence of Lyme disease / T. Levi, A. M. Kilpatrick, M. Mangel, C. C. Wilmers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109. № 27. P. 10942–10947.
56. Небогаткін І. В., Шульган А. М. Епідеміологічні й епізоотичні особливості хвороби Лайма у 2019 році в Україні. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8. № 5–6. С. 57–61.
57. Karbowski G., Biernat B. The role of particular tick developmental stages in the circulation of tick-borne pathogens affecting humans in Central Europe. 2. Tick-borne encephalitis virus. *Ann. Parasitol.* 2016. Vol. 62. № 1. P. 3–9.
58. Multiple infections in questing nymphs and adult female *Ixodes ricinus* ticks collected in a recreational forest in Denmark / K. Klitgaard, L. Jung Kjer, A. Isbrand. *Ticks Tick Borne Dis.* 2019. Vol. 10. P. 1060–1065.
59. Management Options for *Ixodes ricinus*-Associated Pathogens: A Review of Prevention Strategies / J. Cerný, G. Lynn, J. Hrnková et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. Vol. 17. № 6. DOI: 10.3390/ijerph17061830.
60. Климяк С. І., Романюк Л. Б., Шкільна М. І. Сучасні уявлення про гранулоцитарний анаплазмоз людини. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 3 (89). С. 4–9.
61. Попович О. О. Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія*. 2016. № 3 (12). С. 114–122.
62. Detection of tick-borne pathogens in ticks collected in the suburban area of Monte Romano, Lazio Region, Central Italy / F. Mancini, M. F. Vescio, L. Toma et al. *Ann Ist Super Sanità*. 2019. Vol. 55. № 2. P. 143–150.
63. Гранулоцитарный анаплазмоз человека и микст-инфекция с иксодовым клещевым боррелиозом / В. Ю. Тетерин, Е. И. Коренберг, В. В. Нефедова и др. *Инфекционные болезни*. 2012. № 10 (1). С. 21–27.

64. *Ixodes ricinus* and its transmitted pathogens in urban and peri-urban areas in Europe: new hazards and relevance for public health / A. Rizzoli, C. Silaghi, A. Obiegala et al. *Front. Public Health*. 2014. Vol. 2. № 251. DOI: 10.3389/fpubh.2014.00251.
65. Co-infection of bacteria and protozoan parasites in *Ixodes ricinus* nymphs collected in the Alsace region, France / A. Nebbak, H. Dahmana, L. Almeras et al. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019. Vol. 10. DOI:10.1016/j.ttbdis.2019.06.001.
66. Multiple Tick-borne pathogens in *Ixodes ricinus* ticks collected from humans in Romania / Z. Kalmár, M. O. Dumitrache, G. D'Amico et al. *Pathogens*. 2020. Vol. 9. № 390. DOI: 10.3390/pathogens9050390.
67. Иксодовые клещевые боррелиозы (обучающий модуль) / Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова, Л. В. Ханипова и др. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014. № 4. С. 57–81.
68. Differential expression of *Ixodes ricinus* salivary gland proteins in the presence of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex / V. Cotté, L. Sabatier, G. Schnell et al. *J. Proteomics*. 2014. Vol. 96. P. 29–43.
69. Teodorowicz P., Weiner M. Current methods used to identify and genotype spirochaetes *borreliella burgdorferi*. *Health Prob Civil*. 2020. Vol. 14. № 2. P. 71–82.
70. Куляс С. М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-борреліозу. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013. № 20. С. 245–251.
71. Чемич М. Д., Лутай І. В. Хвороба Лайма. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *EUMJ*. 2020. Т. 8. № 2. С. 230–241.
72. Diagnosis of Lyme disease in two cows by the detection of *Borrelia burgdorferi* DNA / C. J. Lischer, C. M. Leutenegger, U. Braun, H. Lutz. *Vet Rec*. 2000. Vol. 146 (17). P. 497–479.
73. Lakos A., Solymosi N. Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *International Journal of Infectious Diseases*. 2010. Vol. 14. № 6. DOI: 10.1016/j.ijid.2009.07.019.
74. A systematic review on the impact of gestational Lyme disease in humans on the fetus and newborn / L. A. Waddell, J. Greig, L. R. Lindsay et al. *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13. № 11. DOI: 10.1371/journal.pone.0207067.
75. Tylewska-Wierzbanowska S., Chmielewski T. Tick-borne bacterial diseases in Poland. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11. № 2. P. 56–65.
76. Лайм-борреліоз: питання діагностики і терапії / Л. Р. Шостакович-Корецька, І. В. Будаєва, А. В. Чергінець та ін. *Актуальна інфектологія*. 2014. № 2 (3). С. 27–31.
77. Genospecies of *Borrelia burgdorferi* sensu lato detected in 16 mammal species and questing ticks from northern Europe / A. Mysterud, V. M. Stigum, R. I. Jaarsma et al. *Sci Rep*. 2019. Vol. 9 (5088). DOI: 10.1038/s41598-019-41686-0.
78. Prevalence of the Lyme Disease Spirochete, *Borrelia burgdorferi*, in Blacklegged Ticks, *Ixodes scapularis* at Hamilton-Wentworth, Ontario / J. D. Scott, J. F. Anderson, L. A. Durden et al. *Int J Med Sci*. 2016. Vol. 13. № 5. P. 316–324.
79. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks collected from southern Poland / J. K. Strzelczyk, J. Gaździcka, P. Cuber et al. *Acta Parasitol*. 2015. Vol. 60. № 4. P. 666–674.
80. Occurrence of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato in *Ixodes ricinus* Ticks with First Identification of *Borrelia miyamotoi* in Vojvodina, Serbia / A. Potkonjak, G. Kleinerman, R. Gutiérrez et al. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2016. Vol. 16. № 10. P. 631–635.
81. Molecular Detection of Tick-Borne Pathogens in Humans with Tick Bites and Erythema Migrans, in the Netherlands / S. Jahfari, A. Hofhuis, M. Fonville et al. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016. Vol. 10. № 10. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005042.

82. Presence of host-seeking *Ixodes ricinus* and their infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato in the Northern Apennines, Italy / C. Ragagli, A. Mannelli, C. Ambrogi et al. *Experimental and Applied Acarology*. 2016. Vol. 69. № 2. P. 167–178.

83. Конькова-Рейдман А. Б., Тер-Багдасарян Л. В. Современные аспекты эпидемиологии инфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014. № 5. С. 26–31.

84. Vectors as Epidemiological Sentinels: Patterns of Within-Tick *Borrelia burgdorferi* Diversity / K. S. Walter, G. Carpi, B. R. Evans et al. *PLoS Pathog*. 2016. Vol. 12. № 7. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005759.

85. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health / N. Rudenko, M. Golovchenko, L. Grubhoffer, J. H. Oliver. *Ticks Tick Borne Dis*. 2011. Vol. 2. № 3. P. 123–128.

86. Lyme borreliosis / G. Stanek, G. P. Wormser, J. Gray, F. Strle. *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9814. P. 461–473.

87. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis / E. C. Coipan, S. Jahfari, M. Fonville et al. *Infect Genet Evol*. 2016. Vol. 42. P. 66–76.

88. Control of Lyme borreliosis and other *Ixodes ricinus*-borne diseases / H. Sprong, T. Azagi, D. Hoornstra et al. *Parasites Vectors*. 2018. Vol. 11. № 145. DOI: 10.1186/s13071-018-2744-5.

89. Europe-wide meta-analysis of *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalence in questing *Ixodes ricinus* ticks / M. Strnad, V. Honig, D. Ruzek et al. *Appl Environ Microbiol*. 2017. Vol. 83. DOI: 10.1128/AEM.00609-17.

90. Оленев Н. О. Паразитические клещи Ixodoidea фауны СССР. Ленинград: Изд-во Академии наук СССР, 1931. 125 с.

91. Померанцев Б. И. Фауна СССР. Паукообразные. Иксодовые клещи. Москва – Ленинград: Изд-во Академии наук СССР, 1950. Т. IV. Вып. 2. 114 с.

92. Колонин Г. В. Распространение иксодовых клещей. Москва: Наука, 1984. 96 с.

93. Balashov Yu. S. Bloodsucking ticks (Ixodoidea)-vectors of disease in man and animals. Miscellaneous Publications of the Entomological Society of America. 1972. Vol. 8. № 5. 376 p.

94. Isolation of a cultivable spirochete from *Ixodes ricinus* ticks of Switzerland / A. C. Barbour, W. Burgdorfer, S. F. Hayes et al. *Curr. Microbiol*. 1983. № 8. P. 123–126.

95. Балашов Ю. С. Иксодовые клещи – паразиты и переносчики инфекций. Санкт-Петербург: Наука, 1998. 287 с.

96. Keirans J. E. Systematics of Ixodida (Argasidae, Ixodidae, Nuttallidae). An Overview and Some Problems. Fivaz, Petney, Horak (ed). *Tick Vector Biology. Medical and Veterinary Aspects*. Berlin, 1992. P. 1–21.

97. Волцит В. О. Биологическое разнообразие иксодовых клещей и методы их изучения. *Зоологические исследования*. 1999. № 4. 98 с.

98. Ёмчук Є. М. Фауна України. Іксодові кліщі. Київ: Вид-во Академії Наук Української РСР, 1960. Т. 25. Вип. 1. 168 с.

99. Подобівський С. С., Федонюк Л. Я. До питання видового складу, біології та значення іксодових кліщів Західної України. *Наукові записки Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка. Сер.: Біологія*. 2017. № 2 (69). С. 123–129.

100. Федонюк Л. Я., Подобівський С. С. Морфологічні особливості популяцій іксодових кліщів Тернопільської та суміжних областей Західної України. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017. Т. 2 (140). Вип. 4. С. 152–155.

101. Bowman A. S., Nuttall P. A. (Eds.). Ticks: Biology, Disease and Control. Cambridge University Press. 2008. P. 518.
102. Арзамасов И. Т. Иксодовые клещи. Минск, 1961. 132 с.
103. Гапонов С. П., Транквилевский Д. В. Иксодовые клещи Воронежской области как переносчики возбудителей инфекционных заболеваний в XXI веке. *Паразитология в XXI веке – проблемы, методы, решения: материалы IV Всерос. съезда паразитол. общ-ва при РАН* (г. Санкт-Петербург, 25–28 окт. 2008 г.). СПб., 2008. Т. 1. С. 163–166.
104. Ефремова Г. А., Якович М. М. Иксодовые клещи на территории национального парка «Нарочанский». *Паразитология в XXI веке – проблемы, методы, решения: материалы IV Всерос. съезда паразитол. общ-ва при РАН* (г. Санкт-Петербург, 25–28 окт. 2008 г.). СПб., 2008. Т. 1. С. 243–246.
105. Морфо-фізіологічні особливості та медичне значення іксодових кліщів родів *Ixodes* Latr. та *Dermacentor* Fabr. – ектопаразитів людини і тварин у Західній Україні / Л. Я. Федонюк, С. С. Подобівський, М. М. Корда та ін. *Світ медицини та біології*. 2018. № 1 (63). С. 173–177.
106. Дворцова И. В., Москвитина Э. А. Экология клеща *Ixodes ricinus* (обзор литературы). *Universum: Медицина и фармакология: электрон. науч. журн.* 2013. № 1 (1).
107. Котти Б. К. Переносчики возбудителей природно-очаговых болезней на Северном Кавказе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2005. № 4. Прилож. С. 102–108.
108. Human pathogenic borreliae in *Ixodes ricinus* ticks in natural and urban ecosystem (Czech Republic) / Kristýna Venclíková, Lenka Betášová, Silvie Šikutová et al. *Acta Parasitologica*. 2014. Vol. 59. Iss. 4. P. 717.
109. Zerai Woldehiwet. Natural History Anaplasma phagocytophilum. *Veterinary Parasitology*. 2010. Vol. 167. Iss. 2–4. P. 108–122.
110. Franc Strle. Granulocytic human ehrlichiosis in Europe. *International Journal of Medical Microbiology*. 2004. Vol. 293. Suppl. 37. P. 27–35.
111. Identification of *Anaplasma phagocytophilum* genotypes that are potentially virulent for humans in wild ruminants and *Ixodes ricinus* in Central Italy / M. Di Domenico, I. Pascucci, V. Kurini et al. *Ticks and tick-borne diseases*. 2016. Vol. 7. Iss. 5. P. 782–787.
112. О первом зарегистрированном случае гранулоцитарного анаплазмоза человека в Республике Беларусь / Л. А. Анисько, Т. А. Рогачева, И. А. Карпов, В. В. Щерба. *Медицинский журнал*. 2014. № 2. С. 143–145.
113. Болецька Т. О., Чемич М. Д. Лайм-бореліоз, анаплазмоз та ерліхіоз у Сумській області. *Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: зб. тез доп. II Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених* (м. Суми, 16–18 квіт. 2014 р.). Суми, 2014. С. 119.
114. Малый В. П., Шепилева Н. В., Ткаченко Л. В. Клещевые инфекции в Харьковской области. *Международный медицинский журнал*. 2010. Т. 16. № 3. С. 99–102.
115. Современное состояние заболеваемости клещевыми инфекциями на приграничных территориях Украины и Республики Беларусь / Г. В. Белецкая, И. Н. Лозинский, Р. С. Морочковский и др. *Актуальные вопросы инфекционной патологии: материалы 6-го съезда инфекционистов Республики Беларусь* (г. Витебск, 29–30 мая 2014 г.). Витебск, 2014. С. 41–43.
116. Бень І. І., Білецька Г. В., Корольок О. В. Гранулоцитарний анаплазмоз людини у західному регіоні України: епідеміологічні та лабораторні дослідження.

Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. Київ, 2013. № 22 (2). С. 320–323.

117. Зеленухіна О. В., Коврига Н. Я., Чеботок Є. М. Моніторинг природно-вогнищевих інфекцій, що передаються іксодовими кліщами, в Запорізькій області. *Проблеми військової охорони здоров'я*. 2015. Вип. 44 (2). С. 135–138.

118. Федонюк Л. Я., Подобівський С. С. Результати дослідження біології та епідеміології іксодових кліщів у 2018 році в Тернопільській області. *Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини: матеріали Всеукр. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 9–11 квіт. 2020 р.)*. Тернопіль, 2020. Ч. 1. С. 201–202.

119. Подобівський С. С. Дослідження біології та епідеміології іксодових кліщів в Тернопільській області у 2019 році. *Медико-біологічні аспекти та мультидисциплінарна інтеграція в концепції здоров'я людини: матеріали Всеукр. конф. з міжнар. участю (м. Тернопіль, 9–11 квіт. 2020 р.)*. Тернопіль, 2020. Ч. 1. С. 158–160.

120. Зараженість кліщів, відібраних від людей в Україні, збудниками деяких бактеріозів / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, С. С. Подобівський та ін. *Буковинський медичний вісник*. 2020. Т. 24. № 1 (93). С. 195–201.

121. Акимов И. А., Небогаткин И. В. Иксодовые клещи городских ландшафтов г. Киева. Киев, 2016. 156 с.

122. Акимов И. А., Небогаткин И. В. Иксодовые клещи городских ландшафтов г. Киева – урбозоологические и эпизоотологические аспекты. *Вестник зоологии*. 2002. № 36 (1). С. 91–95.

123. Ixodes ricinus and Its Transmitted Pathogens in Urban and Peri-Urban Areas in Europe: New Hazards and Relevance for Public Health / Annapaola Rizzoli, Cornelia Silaghi, Anna Obiegala et al. *Front Public Health*. 2014. 2. 251.

124. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia / A. E. Platonov, A. E. Platonov, L. S. Karan et al. *Emerg Infect Dis*. 2011. Vol. 17. № 10. P. 1816–2310.

125. Турянин И. И. К вопросу о паразитофауне некоторых наземных позвоночных Закарпатской области. *Докл. и сообщ. УжГУ. Сер.: Биология*. 1958. № 2. С. 76–79.

126. Турянин И. И. Состав позвоночных животных хозяев клещей рода Ixodidae Latr. в Советских Карпатах. Проблемы паразитологии. Киев, 1963. С. 36–38.

127. Турянин И. И. О своеобразных очагах иксодовых клещей в некоторых пунктах Украинских Карпат. Экология насекомых и других наземных беспозвоночных Советских Карпат. Ужгород, 1964. С. 85–87.

128. Небогаткин И. В. *Ixodes ricinus* та *Dermacentor reticulatus* (Acari: Ixodida: Ixodidae) на півдні України. *Українська ентомофауністика*. 2018. № 9 (1). С. 43–57.

129. Федонюк Л. Я., Подобівський С. С. Поширення кліщів виду *Dermacentor reticulatus* в Україні. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2020. Т. 19. № 3 (73). С. 128–137.

130. Šimo L., Kocáková P., Sláviková M. *Dermacentor reticulatus* (Acari, Ixodidae) female feeding in laboratory. *Biol Bratislava*. 2004. Vol. 59. P. 655–660.

131. Nowak M. Discovery of *Dermacentor reticulatus* (Acari: Amblyommidae) populations in the Lubuskie Province (Western Poland). *Exp Appl Acarol Springer Netherlands*. 2011. Vol. 54 (2). P. 191–197.

132. Pfäffle M., Littwin N., Petney T. Host preferences of immature *Dermacentor reticulatus* (Acari: Ixodidae) in a forest habitat in Germany. *Ticks Tick Borne Dis*. 2015. Vol. 6. P. 508–515.

133. *Dermacentor reticulatus*: a vector on the rise / Gábor Földvári, Pavel Široký, Sándor Szekeres et al. *Parasit Vectors*. 2016. № 9. P. 314.

134. Utilisation of rodent species by larvae and nymphs of hard ticks (Ixodidae) in two habitats in NE Poland / A. Paziewska, L. Zwolińska, P. D. Harris et al. *Exp Appl Acarol*. 2010. Vol. 50. P. 79–91.

135. Slovak M., Labuda M., Marley S. E. Mass laboratory rearing of *Dermacentor reticulatus* ticks (Acarina, Ixodidae). *Biol Bratislava*. 2002. Vol. 57. P. 261–266.

136. Олсуфьев Н. Г., Толстухина Е. В. Клещ *Dermacentor pictus* как переносчик и длительный резервуар туляремийной инфекции. *Арх. биол. наук*. 1940. Т. XIII. Вып. 1–3.

137. 16S rRNA gene-based identification of cultured bacterial flora from host-seeking *Ixodes ricinus*, *Dermacentor reticulatus* and *Haemaphysalis concinna* ticks, vectors of vertebrate pathogens / I. Rudolf, J. Mendel, S. Sikutová et al. *Folia Microbiol (Praha)*. 2009. Vol. 54. P. 419–428.

138. The role of juvenile *Dermacentor reticulatus* ticks as vectors of microorganisms and the problem of «meal contamination» / D. Dwuznik, E. J. Mierzejewska, P. Drabik et al. *Exp Appl Acarol*. 2019. Vol. 78 (2). P. 181–202.

139. Про затвердження методичних рекомендацій «Неспецифічна профілактика трансмісивних природно-вогнищевих інфекцій, що передаються іксодовими кліщами: наказ МОЗ України від 13.05.2013 р. № 369. URL: <http://zakoh.rada.gov.ua/rada/show/v0369282-13>.

140. Про вдосконалення заходів з профілактики кліщового вірусного енцефаліту в Україні: наказ МОЗ України від 30.08.2005 р. № 431. URL: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20050830\\_431.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050830_431.html).

141. Про посилення заходів з діагностики та профілактики іксодових кліщових бореліозів в Україні: наказ МОЗ України від 16.05.2005 р. № 218. URL: [http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20050516\\_218.html](http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050516_218.html).

142. Академія наук УРСР, Інститут зоології. Фауна України. Іксодові кліщі. Т. 25. Київ, 1960. С. 23–24, 97–98.

143. Newman B. C., Sutton W. B., Wang Y. A standardized method for the construction of a tick drag/fag sampling approach and evaluation of sampling efficacy *Experimental and Applied Acarology*. 2019. Vol. 79. P. 433–446.

144. Harrison A., Bennett N. C. The importance of the aggregation of ticks on small mammal hosts for the establishment and persistence of tick-borne pathogens: an investigation using the R(0) model. *Parasitology*. 2012. Vol. 139 (12). P. 1605–1613.

145. Про стандартизацію: Закон України. *Відомості Верховної Ради України*. 2001. № 31. С. 145.

146. Білецька Г. В., Семенишин О. В., Бень І. І. Сучасні паразитарні системи кліщових інфекцій у Львівській області. *Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями: матеріали наук.-практ. конф.* Харків: ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН», 2012. С. 126–132.

147. Estimating *Ixodes ricinus* densities on the landscape scale / D. Boehnke, K. Brugger, M. Pfäffle et al. *Int J Health Geogr*. 2015. Vol. 14 (23). DOI: 10.1186/s12942-015-0015-7.

148. Environmental drivers of *Ixodes ricinus* abundance in forest fragments of rural European landscapes / S. Ehrmann, J. Liira, S. Gärtner et al. *BMC Ecol*. 2017. Vol. 17 (31). DOI: 10.1186/s12898-017-0141-0.

149. Predicting the spatial abundance of *Ixodes ricinus* ticks in southern Scandinavia using environmental and climatic data / L. Jung Kjær, A. Soleng, K. S. Edgar et al. *Sci Rep*. 2019. Vol. 9. DOI: 10.1038/s41598-019-54496-1.

150. Пристрій для відлову кліщів: пат. 123825 Україна: МПК (2006), G01N 1/00, A61D 99/00 (2006) / В. О. Паничев, А. В. Павлишин, М. А. Андрейчин. № u201709338; заявл. 25.09.17; опубл. 12.03.18, Бюл. № 5/2018.

151. Спосіб відлову кліщів в природному середовищі: пат. 123848 Україна: МПК (2006), A01M 5/00, A01M 1/00 / В. О. Паничев, А. В. Павлишин, М. А. Андрейчин. № u201709539; заявл. 29.09.17; опубл. 12.03.18, Бюл. № 5/2018.

152. Кисельов С. М. Основні принципи доказової медицини: навч. посіб. Запоріжжя, 2018. С. 118.

153. Мілтон М. Використання законів природи для встановлення законів вимірювання. *Послання з нагоди Всесвітнього дня метрології*. 2018. URL: [www.metrology.kharkov.ua/fileadmin/user\\_upload/ae/nevs/wmd2018/Direktors\\_message\\_WMD\\_2018\\_Milton\\_Unr.pdf](http://www.metrology.kharkov.ua/fileadmin/user_upload/ae/nevs/wmd2018/Direktors_message_WMD_2018_Milton_Unr.pdf).

154. Чому метрична система настільки важлива [TED-Ed]? URL: [https://www.youtube.com/watch?v=0\\_1ki3\\_h](https://www.youtube.com/watch?v=0_1ki3_h).

155. Randolph S. E. Tick ecology: processes and patterns behind the epidemiological risk posed by ixodid ticks as vectors. *Parasitology*. 2004. Vol. 129. P. S37–65. DOI: 10.1017/s0031182004004925.

156. Голяченко О. М. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я: підручник. Київ: ВСВ «Медицина», 2011. 208 с.

157. Порівняння ефективності засобів збору кліщів залежно від конструкції прапора / В. О. Паничев, А. С. Сверстюк, О. Є. Авсюкевич та ін. *Інфекційні хвороби*. 2018. № 4 (94). С. 20–25.

158. Some results of assessing the number and borrelia affection of mites in various natural sites of Ternopil. Epidemiological risk assessment / V. Panychev, A. Dautov, M. Pavelieva, N. Hodovana. Trind Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium. Kyiv, 2018. P. 72.

159. Климнюк С. І., Романюк Л. Б., Шкільна М. І. Сучасні уявлення про гранулоцитарний анаплазмоз людини. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 3. С. 4–9.

160. Васильєва Н. А., Івахів О. Л., Качор В. О. Хвороба Лайма на Тернопільщині. *Інфекційні хвороби*. 2011. № 2. С. 50–53.

161. Красовська А. Угрупування мишуватих гризунів (Muridae) Національного природного парку Кременецької гори. *Праці Теріологічної школи*. 2017. Т. 15. С. 28–34.

162. Григорьева Л. А., Самойлова Е. П., Шапарь А. О. Многолетний мониторинг численности опасных для человека иксодовых клещей *Ixodes persulcatus* и *I. ricinus* (Acari: Ixodidae) на территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области. *Паразитология*. 2020. Т. 54. № 1. С. 13–24.

163. Методичні рекомендації з епідеміології, клініки, лабораторної діагностики та профілактики гранулоцитарного анаплазмозу людини / Г. В. Білецька, І. М. Лозинський, І. І. Бень та ін. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2012. № 10 (59). С. 5–15.

164. Multiple infections in questing nymphs and adult female *Ixodes ricinus* ticks collected in a recreational forest in Denmark / K. Klitgaard, L. Kjær, A. Isbrand et al. *Ticks and Tick-borne disease*. 2019. Vol. 10 (5). P. 1060–1065. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2019.05.016.

165. Малий В. П., Шепилева Н. В. Кліщові інфекції (хвороба Лайма, гранулоцитарний анаплазмоз і моноцитарний ерліхіоз) у Харківській області. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2013. № 2 (61). С. 49–50.

166. Wójcik-Fatla A., Zając V., Sawczyn A. Infections and mixed infections with the selected species of *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex in *Ixodes ricinus* ticks col-



lected in eastern Poland: a significant increase in the course of 5 years. *Experimental & applied acarology*. 2016. Vol. 68 (2). P. 197–212. DOI: 10.1007/s10493-015-9990-4.

167. Long-term study of *Borrelia* and *Babesia* prevalence and co-infection in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks removed from humans in Poland, 2016–2019 / A. Pawelczyk, M. Bednarska, A. Hamera et al. *Parasites Vectors*. 2021. Vol. 14. C. 348.

168. Distribution of *Borrelia burgdorferi* s.l. and *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* tick populations in Northern Germany, co-infections with Rickettsiales and assessment of potential influencing factors / S. Knoll, A. Springer, D. Hauck et al. *Med Vet Entomol*. 2021. DOI: 10.1111/mve.12537.

169. Prevalence of tick-borne encephalitis virus and *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks in Lower Bavaria and Upper Palatinate, Germany / D. Zubriková, M. Wittmann, V. Hönig et al. *Ticks Tick Borne Dis*. 2020. Vol. 11 (3). 101375. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2020.101375.

170. Raileanu C., Moutailler S., Porea D. *Borrelia* Diversity and Co-infection with Other Tick Borne Pathogens in Ticks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2017. Vol. 7 (36). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28261565/>.

171. Reye A. L., Stegny V., Mishaeva N. P. Prevalence of tick-borne pathogens in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks from different geographical locations in Belarus. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8 (1). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23349900/>.

172. Comparison of tick-borne pathogen prevalence in *Ixodes ricinus* ticks collected in urban areas of Europe / A. Grochowska, R. Milewski, S. Pancewicz et al. *Sci Rep*. 2020. Vol. 10. 6975. DOI: 10.1038/s41598-020-63883-y.

173. Про епідситуацію з захворюваністю на Лайм-бореліоз в м. Тернополі / Є. С. Безрукий, Б. Є. Козяр, І. С. Щук та ін. *Довкілля і здоров'я: матеріали наук.-практ. конф.* (м. Тернопіль, 25–26 квіт. 2013 р.). Тернопіль: ТДМУ, 2013. С. 10–11.

174. Акимов І. А., Небогаткін І. В. Динаміка чисельності і деякі екологічні особливості іксодових кліщів урбанізованих ландшафтів м. Києва з початку ХХІ століття. *Науковий часопис НПУ імені М. П. Драгоманова. Сер. 20: Біологія*. 2011. Вип. 3. С. 98–109.

175. Update on the presence of *Ixodes ricinus* at the western limit of its range and the prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato / A. Zintl, T. Zaid, F. McKiernan et al. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2020. Vol. 11 (6). DOI: 10.1016/j.ttbdis.2020.101518.

176. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in ticks removed from skin of people and circumstances of being bitten – research from the area of Poland, 2012–2014 / E. Gałęziowska, J. Rzymowska, N. Najda et al. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. 2018. Vol 25. № 1. P. 31–35.

177. Prevalence of pathogens in ticks collected from humans through citizen science in Belgium / T. Lernout, N. De Regge, K. Tersago et al. *Parasites Vectors*. 2019. Vol. 12. Article № 550. URL: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13071-019-3806-z>.

178. Ticks infesting humans in Italy and associated pathogens / D. Otranto, F. Dantas-Torres, A. Giannelli et al. *Parasites Vectors*. 2014. Vol. 7. № 328. DOI: 10.1186/1756-3305-7-328.

179. Detection of tick-borne pathogens in ticks collected in the suburban area of Monte Romano, Lazio Region, Central Italy / F. Mancini, M. F. Vescio, L. Toma et al. *Ann Ist Super Sanità*. 2019. Vol. 55. № 2. P. 143–150.

180. Lindblom P., Wilhelmsson P., Fryland L. Tick-borne encephalitis virus in ticks detached from humans and follow-up of serological and clinical response. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014. Vol. 5. № 1. P. 21–28.

181. Surveillance of British ticks: an overview of species records, host associations, and newrecords of *Ixodes ricinus* distribution / B. Cull, M. E. Pietzsch, K. M. Hansford et al. *Ticks Tick Borne Dis.* 2018. Vol. 9. № 3. P. 605–614.

182. *Borrelia burgdorferi* infection in removed ticks and anti-borrelia antibodies in infested patients admitted to the pasteur institute, Novi Sad / V. Simin, D. Lalošević, D. Mijatović et al. *Veterinarski Glasnik.* 2020. Vol. 74. № 2. P. 164–177.

183. Rollend L., Fish D., Childs J. E. Transovarial transmission of *Borrelia spirochetes* by *Ixodes scapularis*: a summary of the literature and recent observations. *Ticks Tick Borne Dis.* 2013. Vol. 4. № 1–2. P. 46–51.

184. Investigation of genotypes of *Borrelia burgdorferi* in *Ixodes scapularis* ticks collected during surveillance in Canada / N. H. Ogden, G. Margos, D. M. Aanensen et al. *Appl Environ Microbiol.* 2011. Vol. 77. № 10. P. 3244–3325.

185. Human pathogens associated with the blacklegged tick *Ixodes scapularis*: a systematic review / M. P. Nelder, C. B. Russell, N. J. Sheehan et al. *Parasites & Vectors.* 2016. Vol. 9. № 265. DOI: 10.1186/s13071-016-1529-y.

186. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in ticks removed from skin of people and circumstances of being bitten – research from the area of Poland, 2012–2014 / E. Gałęziowska, J. Rzymowska, N. Najda et al. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2018. Vol. 25. № 1. P. 31–35.

187. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States / C. D. Crowder, H. E. Carolan, M. A. Rounds et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2014. Vol. 20. № 10. P. 1678–1682.

188. The prevalence of *Borrelia miyamotoi* infection, and co-infections with other *Borrelia* spp. in *Ixodes scapularis* ticks collected in Canada / A. Dibernardo, T. Cote, N. H. Ogden, R. L. Lindsay. *Parasit Vectors.* 2014. Vol. 7. № 183. DOI: 10.1186/1756-3305-7-183.

189. Tick surveillance for *Borrelia miyamotoi* and phylogenetic analysis of isolates in Mongolia and Japan / Y. Iwabu-Itoh, B. Bazartseren, O. Naranbaatar et al. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017. Vol. 8. № 6. P. 850–857.

190. *Borrelia miyamotoi* in vectors and hosts in The Netherlands / A. Wagemakers, S. Jahfari, B. de Wever et al. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017. Vol. 8. № 3. P. 370–374.

191. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks / J. Geller, L. Nazarova, O. Katargina et al. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23251652>.

192. The Presence of *Borrelia miyamotoi*, A Relapsing Fever Spirochaete, in Questing *Ixodes ricinus* in Belgium and in The Netherlands / C. Cochez, P. Heyman, D. Heylen et al. *Zoonoses Public Health.* 2015. Vol. 62. № 5. P. 331–333.

193. Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France / J. F. Cosson, L. Michel, J. Chotte et al. *Parasites Vectors.* 2014. Vol. 7. № 233. DOI: 10.1186/1756-3305-7-233.

194. A novel duplex real-time PCR permits simultaneous detection and differentiation of *Borrelia miyamotoi* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato / R. Venczel, L. Knoke, M. Pavlovic et al. *Infection.* 2016. Vol. 44. P. 47–55.

195. Study on ticks and tick-borne zoonoses in public parks in Italy / R. Corrain, M. Drigo, M. Fenati et al. *Zoonoses and Public Health.* 2012. Vol. 59. № 7. P. 468–476.

196. Ticks infesting humans in Italy and associated pathogens / D. Otranto, F. Dantas-Torres, A. Giannelli et al. *Parasites Vectors.* 2014. Vol. 7. № 328. DOI: 10.1186/1756-3305-7-328.

197. High seroprevalence of *Borrelia miyamotoi* antibodies in forestry workers and individuals suspected of human granulocytic anaplasmosis in the Netherlands / S. Jahfari, T. Herremans, A. E. Platonov et al. *New Microbes New Infect.* 2014. Vol. 2. P. 144–149.
198. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in occupationally exposed persons in the Belgrade area, Serbia / D. Jovanovic, S. Atanasievska, V. Protic-Djokic et al. *Braz J Microbiol.* 2015. Vol. 46. № 3. P. 807–814.
199. Students' attitudes to tick risks / H. Nejezchlebová, D. Kiewra, A. Žákovská, P. Ovesna. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2016. Vol. 23. № 3. P. 437–441.
200. Prevention of Lyme borreliosis among students from Poland and Latvia / A. Pańczuk, M. Tokarska-Rodak, I. Tarelkina, D. Voita. *Hygeia Public Health.* 2018. Vol. 53. № 3. P. 307–312.
201. Exposure to ticks and undertaking Lyme borreliosis prevention activities among students from Poland and Slovakia / A. Pańczuk, M. Tokarska-Rodak, W. Mikul'áková et al. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2019. Vol. 26. № 2. P. 217–221.
202. Lewandowska A., Kruba Z., Filip R. Epidemiology of Lyme disease among workers of forest inspectorates in Poland. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine.* 2013. Vol. 20. № 2. P. 329–331.
203. Tick exposure and prevalence of *borrelia burgdorferi* antibodies among hunters and other individuals exposed to vector ticks in eastern Poland / A. Pańczuk, M. Tokarska-Rodak, D. Plewik, Ju. Paskiewicz. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 2019. Vol. 70. № 2. P. 161–168.
204. Serological survey in persons occupationally expose to tick-borne pathogens in casus of co-infections with *Borrelia burgdorferi*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Bartonella* spp. and *Babesia microti* / J. Chmielewska-Badora, A. Moniuszko, W. Żakiewicz-Sobczak et al. *Ann Agric Environ Med.* 2012. Vol. 19. № 2. P. 271–274.
205. Ryzyko zakażeń zawodowych *Borrelia burgdorferi* u pracowników leśnictwa i rolników / M. Tokarska-Rodak, D. Plewik, M. Kozioł-Montewka et al. *Medycyna Pracy.* 2014. Vol. 65. № 1. P. 109–117.
206. Зінчук О. М. Лайм-бореліоз: клініко-імунопатогенетичні особливості та екстрене превентивне лікування: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.01.13. Київ, 2010. 41 с.
207. Tokarska-Rodak M., Shkilna M., Krajewska M. The evaluation of hunters and foresters' knowledge of the possible ways of preventing *borrelia burgdorferi* infections. *Medycyna Pracy.* 2020. Vol. 71 (1). P. 59–68 (Scopus).
208. Епідеміологічна ситуація щодо Лайм-бореліозу серед працівників лісових господарств Тернопільщини / М. І. Шкільна, Н. А. Васильєва, О. Л. Івахів та ін. *Актуальні проблеми епідеміології інфекційних, паразитарних і неінфекційних захворювань: матеріали наук.-практ. конф. (м. Львів, 12–13 трав. 2016 р.).* Львів, 2016. С. 241–312.
209. Лайм-бореліоз – актуальна проблема для працівників лісових господарств Тернопільщини / М. І. Шкільна, М. М. Корда, І. М. Кліщ, М. А. Андрейчин. *Інфекційні хвороби сучасності. Біологічна безпека та біозахист: матеріали наук.-практ. конф., присвяч. щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Громашевського та 120-річчю ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України» (м. Київ, 12–13 жовт. 2016 р.).* Київ, 2016. С. 162–163.
210. Шкільна М. І. Обізнаність лісників Тернопільської та Житомирської обласей щодо Лайм-бореліозу. *Епідемічні і клінічні ускладнення інфекційних та паразитарних хвороб у сучасних умовах: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і навч.-*

метод. наради завідувачів кафедр інфекційних хвороб вищих медичних навчальних закладів III–IV рівнів акредитації (м. Житомир, 5–6 жовт. 2017 р.). Житомир, 2017. С.164–165.

211. Awareness of tick-borne bacterial infection in the students of non-medical universities in Ternopil region (Western Ukraine) / S. Nykytyuk, A. Pańczuk, M. Shkilna et al. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11. № 2. P. 99–102.

212. Шкільна М. І., Никитюк С. О., Качук Н. І. Поінформованість про Лайм-бореліоз студентів деяких вищих навчальних закладів Тернополя. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*: матеріали підсумкової LX наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 14 черв. 2017 р.). Тернопіль, 2017. С. 113–115.

213. Шкільна М. І. Обізнаність студентів немедичних університетів Тернополя щодо Лайм-бореліозу. Інфекційні хвороби сучасності. *Етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека*: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л. В. Громашевського, приуроченої до 130-річчя від дня його народження» (м. Київ, 12–13 жовт. 2017 р.). Київ, 2017. С. 218–219.

214. Exposure to ticks and undertaking Lyme borreliosis prevention activities among students from Poland and Slovakia / A. Pańczuk, M. Tokarska-Rodak, W. Mikuláková et al. *Ann Agric Environ Med*. 2019. Vol. 26 (2). P. 217–221.

215. Шкільна М. І. Клініко-епідеміологічні особливості мігруючої еритеми в мешканців Тернопільської області. *Дерматологія та венерологія*. 2019. № 1 (83). С. 37–41.

216. Аналіз обізнаності пацієнтів тернопільських лікарень щодо хвороби Лайма / М. І. Шкільна, М. М. Корда, Р. О. Гуменна та ін. *Матеріали Першого міжнародного Україно-Німецького симпозиуму з громадського здоров'я* (м. Тернопіль, 25–26 верес. 2019 р.). Тернопіль, 2019. С. 64–65.

217. Впровадження медичної геоінформаційної системи при дослідженнях іксодових кліщів родів *Ixodes* та *Dermacentor* і кліщових інфекцій на території Тернопільської області / С. С. Подобівський, Л. Я. Федонюк, М. М. Корда та ін. *Інфекційні хвороби*. 2019. № 3 (97). С. 38–44.

218. Впровадження медичної геоінформаційної системи при дослідженнях іксодових кліщів і інфекцій в Україні / С. С. Подобівський, Л. Я. Федонюк, М. М. Корда та ін. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф. (м. Тернопіль, 13 черв. 2019 р.) Тернопіль, 2019. С. 21–23.

## Розділ 3. КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ З ЕЛЕМЕНТАМИ ПАТОГЕНЕЗУ

### 3.1. Клінічна класифікація

Першу клінічну класифікацію цієї недуги запропонував E. Asbrink у 1982 р., її суттєво доповнив A. Steere в 1989 і 1991 рр. Виділяють період ранньої інфекції, в якому розрізняють 1 стадію – локалізованої інфекції (1–3-й тижні від початку захворювання) і 2 стадію – дисемінованої інфекції (через 1 місяць) та період пізньої інфекції (через 2–6 місяців від початку захворювання) [1, 2].

Клінічна класифікація ЛБ на сьогодні має такий вигляд [3]:

- за формою: латентна; маніфестна;
- за стадією: локалізована (стадія первинного ефекту); дисемінована (генералізована); персистуюча (хронічна); резидуальна (постлаймський синдром);
  - за варіантом переважного ураження: шкіри; нервової системи; суглобів; серця; змішаний;
  - за перебігом: гострий (до 3 місяців); підгострий (від 3 до 6 місяців); хронічний (понад 6 місяців), безперервний; рецидивний;
  - за тяжкістю перебігу: легкий; середньої тяжкості; тяжкий;
  - за ознакою інфікованості: серопозитивна, серонегативна;
  - за наявністю ускладнень [4].

Поділ на стадії досить умовний і значною мірою ґрунтується на клінічних проявах, а також тимчасових характеристиках від моменту інфікування. Необхідно зауважити, що захворювання може переходити поступово з однієї стадії в іншу або минути яку-небудь з них, а також проявитися вперше у будь-якій стадії без наявності попередньої.

За даними європейських авторів, ЛБ проявляється як захворювання шкіри у 80–90 % пацієнтів, тоді як ураження інших органів і систем відмічають близько 10–20 % осіб [5–7].

### 3.2. Ураження шкіри

Під час укусу зараженого кліща чи при його розчавленні борелії проникають в організм людини, де розвивається запально-алергічна

реакція і формується первинний афект, що клінічно проявляється розвитком еритеми. Розширення зони гіперемії у місці вхідних воріт зумовлено відцентровим просуванням збудника [8]. По лімфатичних судинах бактерії потрапляють у регіональні лімфатичні вузли, спричиняючи лімфаденіт. Вищезазначені зміни відповідають 1 стадії хвороби. Унаслідок гематогенної дисемінації борелії проникають у різні органи і тканини, зокрема в шкіру, серце, головний мозок, суглоби та інші з формуванням метастатичних вогнищ інфекції [9]. Руйнування бактерій супроводжується виділенням ендотоксину, що спричиняє каскад імунопатологічних реакцій [8, 10].

Здатність *B. burgdorferi* до внутрішньоклітинного паразитування забезпечує можливість хронічного перебігу хвороби з пізніми рецидивами й тривалою персистенцією збудника в організмі (понад 10 років) [11, 12]. Хронічна (пізня стадія) інфекція, при якій незворотно уражаються певні органи-мішені – шкіра (хронічний атрофічний акродерматит, анетодермія), суглоби (хронічний артрит, або артрит пізньої стадії), нервова система (прогресуючий енцефаломієліт, енцефалопатія), очі (прогресуючий кератит), розвивається як результат тривалого патогенного впливу збудника на органи і системи з вираженим аутоімунним механізмом патологічного процесу [13]. Ушкоджувальну дію проявляють циркулюючі імунні комплекси (ЦІК), аутоантитіла, інтерлейкіни [8, 14]. Імунітет при ЛБ має нестерильний характер як і при інших спірохетозах. Існує припущення, що у людей, які уже перехворіли, може настати повторне інфікування через 2–7 років [4].

У 1997 р. було визначено нуклеотидну поступовість лінійної хромосоми *B. burgdorferi* s. s. (штам В31), що складає 910 725 пар основ. Ідентифіковано 853 гени. Окрім хромосомної структури виявлені нуклеотидні поступовості 9-ти кільцевих і 11-ти дволанцюгових лінійних плазмід [15–17]. Саме зі зміною (дрейфом) плазмідного геному пов'язують феномен ухилення борелій від імунного захисту макроорганізму. Показано, що геном борелій не містить токс<sup>+</sup>генів, які кодують синтез токсинів – факторів вірулентності [18]. Патогенність борелій зумовлена поверхневими білками збудника, а також імунопатологічними реакціями. Окрім того показано, що фагова ДНК лізогенних штамів борелій може нести маркери антибіотикорезистентності [16].

Встановили, що основні поверхневі антигенні білки OspA, OspB, OspC, які визначають відмінність окремих штамів [19], можуть значно варіювати, зумовлюючи тим самим можливість тривалої (протягом багатьох років) персистенції збудника в організмі людини [20]. Багато антигенних детермінант зовнішньої оболонки борелій різних видів подібні між собою і навіть до деяких бактерій інших родів, що пояснює можливість перехресних імунних реакцій [21–23].

Вивчення деяких показників клітинної та гуморальної ланок імунітету в хворих на ЛБ підтверджує зміни реактивності з боку імунної системи. Результати зарубіжних досліджень імунних реакцій у пацієнтів із бореліозом

показали однозначне превалювання клітинної ланки імунітету, де основну роль відіграють Т-лімфоцити і макрофаги, активовані Th1 [24]. Підтверджує це наявність макрофагальних і Т-клітинних інфільтратів у мігруючій еритемі та органах-мішенях. Цей механізм, який зумовлений фагоцитарною активністю і цитотоксичними Т-лімфоцитами, спрямований на локалізацію та елімінацію борелій [15].

Патогенез борелійної інфекції спричинений патогенною дією збудника, з одного боку, й особливостями імунної відповіді макроорганізму, з іншого [25]. Фактори вірулентності *B. burgdorferi* – поверхневі Osp-білки (ліпопротеїни зовнішньої мембрани збудника) [26] активують макрофаги, дендритні клітини, Т- і В-лімфоцити, які виділяють особливі комунікативні речовини білкової природи – цитокіни [27, 28]. Вони складаються з високоспецифічних регуляторних пептидів, які продукуються клітинами імунної системи, а також органами і системами, залученими у запальний процес.

На сьогодні відомо 3 механізми тривалої персистенції борелій в організмі господаря: пригнічення імуногенності поверхневих білків (антигенний дрейф); інактивація афекторних організмів; антигенна мімікрія та перебування в екстрацелюлярному матриксі [23].

З метою захисту від імунної реакції господаря борелії здатні пригнічувати опсонізуючу функцію комплементу за допомогою своїх поверхневих білків (наприклад білок Fhbp, ліпопротеїни OspE та OspF), які зв'язують фактор H-регуляторний білок системи комплементу; стимулюють синтез протизапальних цитокінів (IL-10); приєднують плазмінотеніназу на своїй поверхні через OspA; зв'язуються з компонентами екстрацелюлярного матриксу [23, 25].

Встановили, що борелії *B. burgdorferi* s. s. асоціюються з ураженням суглобів, *B. garinii* та *B. bavariensis* – із розвитком менінгоорадикуліту, *B. afzelii* – з ураженнями шкіри [29, 30–34]. У Німеччині, Угорщині й Словенії етіологічним агентом МЕ часто є *B. spielmanii* [29].

Інкубаційний період недуги становить 1–53 доби (у середньому – 7–14), [4, 21, 22, 36]. Короткий інкубаційний період (1–6 діб) характерний для еритемної форми стадії локальної інфекції. Для БЕФ ЛБ властивий триваліший період інкубації (8–45 діб), що можна пояснити довготривалою дисемінацією борелій з місця присмоктування кліща (первинного афекту) і подальшою спірохетемією [37].

Початок ЛБ, як правило, поступовий. Хворі скаржаться на швидку втомлюваність, загальне нездужання, помірний біль голови, запаморочення, нудоту, порушення сну, підвищену дратівливість. Температура тіла може бути в межах фізіологічної норми або підвищуватися до 37,5–38 °С, інколи з ознобом. Гіпертермія звичайно триває 2–7 діб. ЛБ може також маніфестувати осалгіями, артралгіями, міальгіями, лімфаденопатією, катаральними та вегетативними проявами у вигляді склериту, кон'юнктивіту, гіпергідрозу, гіперемії шкіри обличчя та шиї [1, 36].

На місці проникнення збудника характерним є розвиток первинного афекту у вигляді мігруючої еритеми (МЕ), що являє собою округлу червону пляму, яка поступово відцентрово розширюється і досягає 15–20, а іноді – до 70 см у діаметрі [38]. У міру розширення еритеми центральна її частина піддається регресу, в її ділянці може чітко виділятися слід від присмокування кліща у вигляді червонуватої крапки. Найбільшу яскравість відмічено на периферії ураження, краї еритеми можуть бути піднятими, утворюючи валик. Частота виникнення МЕ становить від 27 до 90 % [44, 96, 162, 163].

На сьогодні виділяють типові та атипові варіанти МЕ [7, 40]. Клінічними ознаками типової МЕ є почервоніння кільцеподібної форми з чіткими контурами, яке розміщене навколо місця присмокування кліща.

Ознаки типової МЕ такі:

- часовий інтервал між нападом кліща і появою еритеми, як правило, складає від 3 днів до декількох тижнів;
- наявність відцентрового поширення еритеми;
- чітко окреслена еритема, що не піднімається над поверхнею навколишньої шкіри, має щонайменше 5 см у діаметрі;
- у центрі еритеми наявний слід присмокування кліща.

Виділяють декілька клінічних варіантів типової МЕ:

- округла або форма «втягнутого овалу»;
- уртикарна;
- лінійна;
- неповного кільця.

Досить часто первинне ураження шкіри тяжко діагностувати за клінічними ознаками. Тоді говоримо про атипову форму МЕ [40, 41].

Виділяють ряд варіантів атипової МЕ:

- однотонна (тотальна), рівномірно забарвлена;
- із центральним вираженим некрозом;
- малих розмірів (<5 см);
- із везикульозними елементами в центрі;
- із геморагічними елементами в центрі;
- інфільтрована, а не макулярна;
- візуалізується лише при дії тепла;
- відсутнє видиме місце присмокування кліща.

Інколи, крім однієї еритеми, на місці нападу виникають вторинні (дочірні) еритеми без первинного афекту, менші за розмірами [41, 42]. Часом навколо первинної плями з'являються вторинні кільцеподібні елементи, доброякісна лімфоцитоза (болюче червонувате ущільнення на набряклій шкірі). Можлива поява регіонарного лімфаденіту (у 41 % випадків), рідше – генералізованої лімфаденопатії [4, 7]. У ділянці МЕ помірні або відсутні свербіж і відчуття дискомфорту.



Як правило, 1 стадія триває від 3 до 30 днів і закінчується повним одужанням, вірогідність якого значно підвищується при проведенні адекватної антибактерійної терапії [4].

Якщо МЕ не зникає упродовж 4-х тижнів чи довше, її називають хронічною МЕ [7]. За допомогою результатів серологічного дослідження у більшості випадків (близько 80 %) можна виявити протиборелійні антитіла IgG (іноді навіть антитіла IgM) [43]. Еритема часом зникає і без лікування антибіотиками – спонтанно, але борелії можуть зберігатися навіть без видимої запальної реакції й після латентного періоду, що може призвести до подальших патологічних проявів у внутрішніх органах. В іншому випадку навіть після нормалізації температури тіла та зникнення МЕ захворювання переходить у стадію дисемінованої інфекції [36].

Друга стадія захворювання (рання дисемінована) розпочинається через 4 тижні після закінчення стадії ранньої локалізованої інфекції і характеризується дисемінацією збудника та ураженням різних органів і систем – шкіри, опорно-рухового апарату, нервової та серцево-судинної систем [1].

У цей період у хворих можуть виникати численні еритематозні висипання на шкірі, так звана множинна мігруюча еритема (ММЕ), зазвичай менших розмірів, ніж перша. Водночас іноді з'являються короткотривале поліморфне висипання (розеольозне, макульозне, уртикарне), лімфоцитоми. ММЕ може бути пов'язана із системними проявами і гострими неврологічними симптомами [1, 7, 44].

Основні ознаки ММЕ такі: дисеміновані, круглі або овальні почервоніння на шкірі; кільцеподібні або гомогенні еритеми; у дітей часто симетричні еритеми на обличчі; утримуються протягом декількох днів або тижнів; можливі повторні появи еритем в тих самих місцях; можливе поєднання із гострими неврологічними симптомами [45–47].

Явища запалення в ділянці еритеми без лікування зазвичай зберігаються декілька тижнів. Після її зникнення на її місці приблизно у половини хворих відмічають лущення шкіри, яке триває від декількох діб до 3 тижнів, іноді спостерігають гіперпігментацію шкіри, яка зазвичай зникає протягом декількох місяців.

Ми обстежили 146 хворих із МЕ ЛБ, які протягом 2015–2020 рр. перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» та інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги». Чоловіків було 63 (43,2 %), жінок – 83 (56,8 %) віком від 19 до 79 років, середній вік яких склав  $(43,09 \pm 14,29)$  року. Більшість обстежених (124; 84,9 %) була активного працездатного віку (до 60 років).

З'ясували, що найбільша кількість пацієнтів (59; 40,4 %) не змогла вказати, коли з'явилась еритема після нападу кліща ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.1). Серед тих, хто вказав час виникнення МЕ після присмокування кліща, частіше зазначали

3 дні – 24 (16,4 %) і 30 днів – 22 (15,1 %) осіб; дещо рідше – 7 і 14 днів: 16 (11,0 %) і 13 (8,9 %) пацієнтів відповідно, 3 тижні й 3 місяці – лише 7 (4,8 %) і 5 (3,4 %).

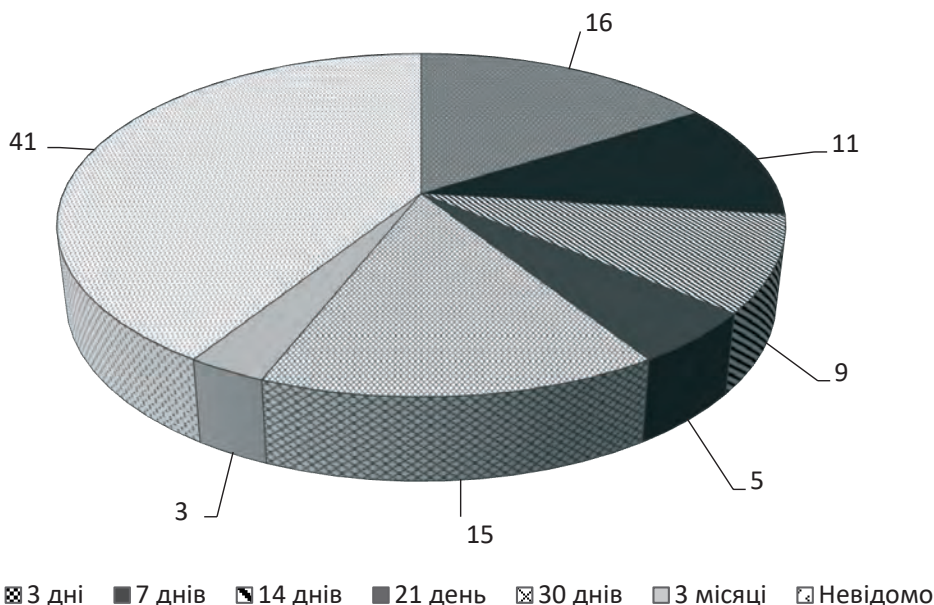


Рис. 3.1. Терміни виникнення мигруючої еритеми після присмокування кліщів у пацієнтів з еритемною формою Лайм-бореліозу (n=146), %.

Почервоніння кільцеподібної форми з чітко відмежованими контурами, яке розміщене навколо місця присмокування кліща, і мало щонайменше 5 см у діаметрі (типова МЕ), було виявлено у більшості обстежених пацієнтів – 94 (64,38 %) ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.1). У решти діагностовано атипову форму МЕ.

Таблиця 3.1

**Типи мигруючої еритеми в обстежених пацієнтів із Лайм-бореліозом (n=146)**

Мігруюча еритема	Абс. число	Відсоток
Типова	94	64,4*
Атипова	52	35,6

Примітка. \* – різниця достовірна,  $p < 0,05$ .

На рисунках 3.2–3.7 показано типові варіанти МЕ, які спостерігали в обстежених пацієнтів.



*Рис. 3.2.* Мігруюча еритема зовнішньої поверхні лівого стегна, типова, форма витягнутого овалу. Хворий К., 44 роки. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Гострий перебіг.



*Рис. 3.3.* Мігруюча еритема внутрішньої поверхні правого стегна, типова, форма витягнутого овалу. Хворий С., 56 роки. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Гострий перебіг.



*Рис. 3.4.* Мігруюча еритема внутрішньої поверхні правого стегна, типова, уртикарна. Хвора Г., 62 роки. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Підгострий перебіг.



*Рис. 3.5.* Мігруюча еритема внутрішньої поверхні лівого плеча, типова, уртикарна. Хвора У., 41 рік. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Підгострий перебіг.



Рис. 3.6. Мігруюча еритема внутрішньої поверхні правого стегна, типова, лінійна. Хвора К., 53 роки. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Гострий перебіг.



Рис. 3.7. Мігруюча еритема зовнішньої поверхні лівого стегна, типова, з частиною межі (контуру). Хворий Д., 19 років. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Гострий перебіг.

В обстежених пацієнтів, окрім типових МЕ, спостерігали й низку атипових форм еритеми (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

**Типи і підтипи мігруючої еритеми в обстежених хворих (n=146)**

Тип мігруючої еритеми	Абс. число	Відсоток
Типова (підтипи)	94	64,4
Витягнутого овалу	72	76,6*
Уртикарна	10	10,6
Лінійна	1	1,1
Неповного кільця	11	11,7
Атипова (підтипи)	52	35,6
Однотонна, рівномірно забарвлена	45	86,5*
З вираженим некрозом у центрі	1	1,9
Еритема малих розмірів (<5 см)	1	1,9
Із везикульозними елементами в центрі	2	3,9
Із геморагічними елементами в центрі	3	5,8

Примітка. \* – різниця достовірна між типами МЕ в межах підгрупи,  $p < 0,05$ .

На рисунках 3.8–3.12 показано підтипи атипової МЕ, які відзначали в обстежених пацієнтів.



*Рис. 3.8.* Мігруюча еритема зовнішньої поверхні лівого стегна, суцільна, атипова еритема. Хвора С., 35 років. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Гострий перебіг.



*Рис. 3.9.* Мігруюча еритема тулуба ззаду, атипова, еритема з везикульозною висипкою. Хворий Х., 36 років. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Підгострий перебіг.



*Рис. 3.10.* Мігруюча еритема передньої поверхні бедра, атипова, еритема з везикульозною висипкою. Хворий М., 46 років. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Підгострий перебіг.



*Рис. 3.11.* Мігруюча еритема зовнішньої поверхні лівої гомілки, атипова, без чітких меж, із геморагічними елементами в центрі. Хворий М., 34 роки. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Гострий перебіг.

Встановили, що у 138 (94,5 %) пацієнтів була одна еритема, лише у 8 (5,5 %) – множинні, які містилися на різних ділянках тіла, і тільки в 1 особи 3 еритеми поспіль були на зовнішній поверхні лівої гомілки.

*Приклад клінічного спостереження.*

Хвора П. (рис. 3.13), 18 років, звернулась зі скаргами на наявність множинних висипань на руках, ногах і тулубі. Хворіє протягом 3-х місяців. Спостерігалась у поліклінічному відділенні КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» з приводу ідіопатичної кропив'янки.

Під час першого огляду хвора скаржилася на набряк ділянки лівого передпліччя із незначним свербіжем. З анамнезу життя відомо, що пацієнтка і члени її сім'ї від алергічних захворювань не страждали. Шкідливі звички пацієнтка заперечує. Вважає себе хворою протягом 30–35 днів. Захворювання починалось поступово із появи в ділянці лівого передпліччя поодиноких висипань, які зникали самостійно. Через тиждень кількість елементів зросла, з приводу чого звернулась до дерматолога. Було поставлено діагноз гострої кропив'янки, не уточненої. Призначено антигістамінний препарат II покоління «Лоратадин» («Кларитин») по 10 мг на добу. Дезінтоксикаційну терапію проводили ентеросорбентом «Полісорб» по 1–2 г 3 рази на добу протягом 7–10 днів. Під час лікування стан незначно покращився. Проте через 3 дні висипання знову появились, проте вони мали значно більший розмір, були



Рис. 3.12. Мігруюча еритема тулуба спереду, атипова, висипання малого розміру (<5 см). Хвора Ч., 34 роки. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Гострий перебіг.



Рис. 3.13. Множинні мігруючі еритеми лівої гомілки, типові, уртикарні. Хвора П., 18 років. Діагноз: Лайм-бореліоз. Еритемна форма. Хронічний перебіг.

згруповані й поширились на інші ділянки тіла. Пацієнтку скерували на консультацію до клінічного імунолога, яка підтвердила кропив'янку і доповнила призначене дерматологом лікування топічною глюкокортикоїдною маззю «Преднізолон» протягом 14 днів, з поступовою відміною. Після закінчення лікування висипання знову з'явилися. Питання про наявність факту присмоктування кліща в анамнезі не поставив жоден із лікарів.

Об'єктивний огляд: загальний стан хворої задовільний, температура тіла 36,8 °С. У ділянці шкірних покривів зовнішньої поверхні лівого передпліччя, гомілки та спини наявні уртикарноподібні елементи розміром 7–10 см у діаметрі, з чітко відмежованими припіднятими краями. При детальному зборі анамнезу вдалося в'янути, що 3 місяці назад, після повернення із лісу, на другий день, на передній поверхні грудної клітки, біля соска, була маленька нерозпізнана «комаха», яку пацієнтка видалила самостійно (поливши олією) і викинула.

Загальний аналіз крові: еритроцити –  $4,4 \times 10^{12} / \text{л}$ , гемоглобін – 135 г/л, кольоровий показник – 0,9, лейкоцити –  $7,6 \times 10^9 / \text{л}$ , еозинофіли – 4 %, нейтрофіли паличкоядерні – 4 %, нейтрофіли сегментоядерні – 63 %, лімфоцити – 24 %, моноцити – 5 %, ШОЕ – 5 мм/год.

Провели аналіз крові на наявність антитіл класу IgM до комплексу *B. burgdorferi*. Отримали результат: 95 Од/мл (результати оцінювали кількісним методом. Показник  $\geq 22$  Од/мл вважали позитивним, 16–22 Од/мл – проміжним,  $\leq 16$  Од/мл – негативним).

Отже, детальний анамнез щодо факту присмоктування кліща в анамнезі та відсутність ефекту лікування від базової терапії із приводу ймовірної кропив'янки дозволило діагностувати мігруючу еритему, атипovu, в формі множинних уртикарноподібних елементів.

Надалі в обстежених хворих з'ясовували, чи виникала МЕ: у місці присмоктування кліща чи у віддалених місцях. На це запитання відповіли 87 із 146 пацієнтів (виключено 33 хворих, які не пам'ятали факту нападу кліща, і 26 осіб, котрі не змогли чітко вказати місце присмоктування його до поверхні тіла).

МЕ значно частіше реєстрували у місці присмоктування кліща – у 72 (82,76 % (95 % ДІ 75,11; 90,89)) випадках проти 15 (17,24 % (95 % ДІ 9,11; 24,89)) з віддаленою від місця присмоктування локалізацією ( $p < 0,001$ ). Ці дані близькі до повідомлень дослідників із Словенії і Австрії, які відмічали появу МЕ в місці нападу кліща у 58,0 і 73,0 % відповідно [48].

Вивчили вплив пори року та місцевості, де відбувалося присмоктування кліща, на локалізацію еритеми. Результати статистичного аналізу не встановили суттєвої дії вказаних чинників на локалізацію еритеми (достовірність двостороннього точного критерію Фішера та  $\chi^2$ -критерію Пірсона в усіх випадках перевищувала статистично значущий поріг,  $p < 0,05$ ). Разом з тим, аналіз відношення шансів дозволив виявити, що у разі нападу кліща восени

ризик виникнення МЕ у місці укусу є нижчим, порівняно з нападами, які відбулися навесні та влітку, про це свідчить статистично значущий показник відношення шансів (ВШ) – 0,31 (95 % ДІ 0,10–0,98,  $p=0,046$ ) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

**Залежність локалізації мігруючої еритеми на тілі хворих на Лайм-бореліоз із урахуванням пори року і місцевості, де відбулися укуси кліщів (n=87)**

Показник		Локалізація МЕ		Коефіцієнт достовірності точного критерію Фішера, $p$	ВШ	95 % ДІ
		у місці нападу	у віддаленій ділянці			
Пора року	весна	14	2	$p_1=0,73$	1,60	0,32–7,90
	літо	43	6	$p_2=0,25$	2,17	0,70–6,77
	осінь	15	7	$p_3=0,05^*$	0,31*	0,10–0,98
Місцевість, де відбулися укуси	лісосмуга/ліс	33	8	$p_4=0,56$	0,63	0,20–2,02
	парк/гідропарк	14	2	$p_5=0,99$	1,45	0,29–7,22
	дача/город/сад	25	4	$p_6=0,76$	1,33	0,38–4,67

Примітки: 1. \* – рівень достовірності,  $p<0,05$ .

2.  $p_1$  – достовірність критерію при попарному порівнянні груп весна/літо+осінь.

3.  $p_2$  – достовірність критерію при попарному порівнянні груп літо/весна+осінь.

4.  $p_3$  – достовірність критерію при попарному порівнянні груп осінь/весна+літо.

5.  $p_4$  – достовірність критерію при попарному порівнянні груп лісосмуга-ліс/парк-гідропарк+дача-город-сад.

6.  $p_5$  – достовірність критерію при попарному порівнянні груп парк-гідропарк/лісосмуга-ліс+дача-город-сад.

7.  $p_6$  – достовірність критерію при попарному порівнянні груп дача-город-сад/лісосмуга-ліс+парк-гідропарк.

Однак кількість місць укусів кліщів зумовлювала статистично значущий вплив на місце виникнення МЕ ( $p<0,05$ ) (табл. 3.4). Результати аналізу відношення шансів показали, що ризик виникнення МЕ у місці нападу є статистично значущо нижчим при наявності присмокування кліщів на декількох місцях тулуба порівняно з присмокуванням цього членистоногого в одну частину тулуба (ВШ=0,28, 95 % ДІ 0,09–0,89,  $p=0,031$ ). Встановили, що наявність присмокування кліща у певну частину тіла збільшує імовірність виникнення МЕ у місці нападу (ВШ=3,63, 95 % ДІ 1,12–11,68,  $p=0,031$ ).

Проаналізували тривалість МЕ у пацієнтів із локалізованою формою ЛБ. Встановили, що у середньому її відмічали протягом 30 (19; 59) днів.



Таблиця 3.4

**Частота виникнення мігруючої еритеми у хворих  
на Лайм-бореліоз з урахуванням кількості місць укусів  
кліщів та їх локалізації (n=87)**

Показник		Локалізація МЕ		Коефіцієнт достовірності точного критерію Фішера, р	ВШ	95 % ДІ
		у місці укусу, n (%)	у від- даленій ділянці, n (%)			
Кількість місць укусів	одне	58 (80,56)	8 (53,33)	р=0,04*	3,63*	1,12–11,68
	декілька	14 (19,44)	7 (46,67)		0,28*	0,09–0,89
Локалізація укусів	верхні кінцівки	7 (12,07)	0	р=0,58	2,48	0,12–47,46
	нижні кінцівки	39 (67,24)	6 (75,00)	р=0,99	0,68	0,13–3,71
	тулуб (спереду)	6 (10,34)	0	р=0,99	2,10	0,11–40,88
	тулуб (ззаду)	3 (5,17)	0	р=0,99	1,07	0,05–22,64
	живіт	3 (5,17)	2 (25,00)	р=0,11	0,16	0,02–1,18

Примітка. \* – рівень достовірності,  $p < 0,05$ ; ВШ – відношення шансів для МЕ у місці укусу.

Залежності між тривалістю МЕ з урахуванням часу видалення кліща з поверхні тіла пацієнта після його нападу (коефіцієнт достовірності критерію Краскела – Уолліса,  $p = 0,95$ ) і часом її виникнення після присмокування ми не встановили (коефіцієнт достовірності критерію Краскела – Уолліса,  $p = 0,31$ ).

Результати проведеного статистичного аналізу тривалості МЕ залежно від статі та віку пацієнтів, а також кількості нападів кліщів також не показали суттєвого впливу на неї зазначених факторів (достовірність двостороннього точного критерію Фішера та  $\chi^2$ -критерію Пірсона в усіх випадках перевищувала статистично значущий поріг,  $p < 0,05$ ).

З'ясували, що тривалість МЕ в пацієнтів із ЛБ, які зазнали нападів кліщів восени, була статистично меншою, порівняно з хворими, на котрих ці членистоногі нападали влітку (табл. 3.5, рис. 3.14).

При проведенні опитування 87 пацієнтів з еритемною формою ЛБ, які чітко вказали місце нападу кліща, також з'ясували локалізацію присмокування цих членистоногих на поверхні тіла (табл. 3.6). Встановили, що най-

Таблиця 3.5

**Тривалість мігруючої еритеми у пацієнтів із Лайм-бореліозом  
з урахуванням пори року, коли відбулися  
укуси кліщів (Me (Lq; Uq))**

Показник	Пора року			Критерій Краскела – Уолліса та його достовірність, p	Достовірність U-критерію Манна – Уїтні
	весна	літо	осінь		
Група	1	2	3		
Тривалість мігруючої еритеми, дні	30,0 (15,0; 48,0)	40,0 (21,0; 70,0)	11,0 (20,5; 44,0)	N=6,37 p=0,04*	p <sub>1-2</sub> =0,206 p <sub>1-3</sub> =0,412 p <sub>2-3</sub> =0,015*

Примітка. Рівень статистичної значущості згідно з поправкою Бонферроні при міжгруповому порівнянні,  $p < 0,017$ ; \* – статистично значуща різниця показників;  $p_{1-2}$  – достовірність критерію при порівнянні груп 1 і 2;  $p_{1-3}$  – достовірність критерію при порівнянні груп 1 і 3;  $p_{2-3}$  – достовірність критерію при порівнянні груп 2 і 3.

частішим місцем присмоктування кліщів були нижні кінцівки – у 45 (51,7 %) осіб. Наступними за частотою уражень були множинні ділянки присмоктування кліщів – у 21 (23,9 %) пацієнта. Необхідно зазначити, що жоден з опитаних не зазнав укусів кліща в голову чи шию,  $p < 0,05$ .

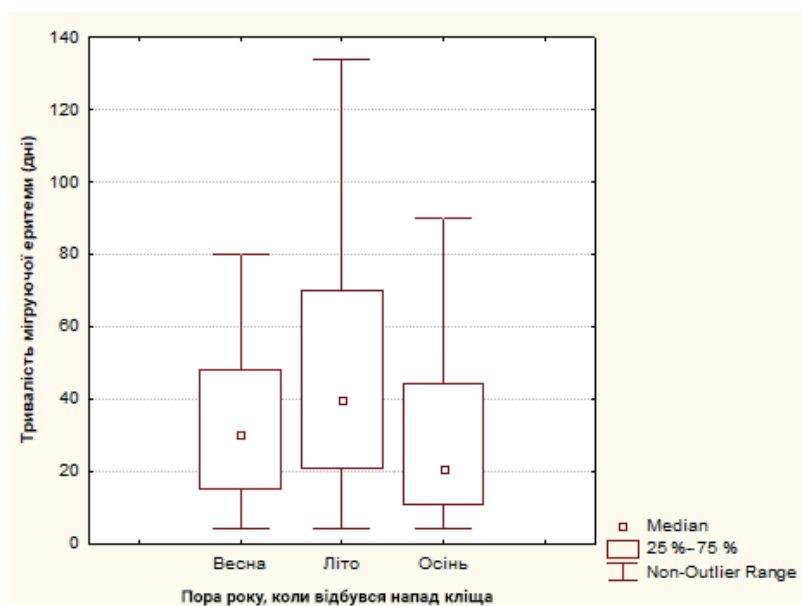


Рис. 3.14. Тривалість мігруючої еритеми залежно від пори року, коли відбувся укус кліща.

Таблиця 3.6

**Варіанти локалізації укусів кліщів у пацієнтів із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі (n=87; Me (Lq; Uq))**

Варіант локалізації укусів кліща		Абс. число	Відсоток	95 % ДІ
Верхні кінцівки	сумарно	17	19,54	11,21; 27,87
	лише ця локалізація	7	8,05	2,33; 13,77
	у поєднанні з іншими місцями	10	11,49	4,79; 18,19
	ця локалізація + нижні кінцівки	2	2,30	0; 5,45
	верхні кінцівки + шия	1	1,15	0; 3,39
	ця локалізація + нижні кінцівки + тулуб (спереду)	4	4,60	0,20; 9,00
	ця локалізація + нижні кінцівки + живіт	3	3,45	0; 7,29
Нижні кінцівки	сумарно	61	70,11	60,49; 79,73
	лише ця локалізація	45	51,72*	41,22; 62,22
	у поєднанні з іншими місцями	16	18,39	10,25; 26,53
	ця локалізація + тулуб (спереду)	3	3,45	0; 7,29
	ця локалізація + тулуб (ззаду)	1	1,15	0; 3,39
	ця локалізація + живіт	3	3,45	0; 7,29
Шия	сумарно	1	1,15	0; 3,39
	лише ця локалізація	0	0	–
	у поєднанні з іншими місцями	1	1,15	0; 3,39
Тулуб (спереду)	сумарно	15	17,24	9,30; 25,18
	лише ця локалізація	6	6,90	1,57; 12,23
	у поєднанні з іншими місцями	9	10,34	3,94; 16,74
	ця локалізація + живіт	2	2,30	0; 5,45
Тулуб (ззаду)	сумарно	6	6,90	1,57; 12,23
	лише ця локалізація	3	3,45	0; 7,29
	у поєднанні з іншими місцями	3	3,45	0; 7,29
	ця локалізація + живіт	2	2,30	0; 5,45
Голова	сумарно	0	0	–
Живіт	сумарно	15	17,24	9,30; 25,18
	лише ця локалізація	5	5,75	0,86; 10,64
	у поєднанні з іншими місцями	10	11,49	4,79; 18,19
Декілька інших місць		21	23,86	14,90; 32,82

З'ясували, що тривалість еритеми статистично значуще відрізнялася у групах пацієнтів із різною локалізацією присмокування кліщів (коефіцієнт достовірності критерію Краскела – Уолліса,  $p=0,008$ ) (табл. 3.7; рис. 3.15).

Таблиця 3.7

**Тривалість мігруючої еритеми у пацієнтів із Лайм-бореліозом з урахуванням локалізації укусів кліщів (Me (Lq; Uq))**

Група	Місце укусу кліща					
	верхні кінцівки	нижні кінцівки	тулуб (спереду)	тулуб (ззаду)	живіт	декілька місць
	1	2	3	4	5	6
Тривалість мігруючої еритеми, дні	50,5 (20,0; 87,0)	33,5 (19,5; 51,0)	20,0 (13,0; 44,0)	8,0 (5,0; 11,0)	90,0 (75,0; 120,0)	21,0 (14,0; 44,0)
Критерій Краскела – Уолліса (H) та його критерій достовірності (p) H=15,776, p=0,008*						
Достовірність U-критерію Манна – Уїтні	$p_{1-2}=0,412$ $p_{1-3}=0,171$ $p_{1-4}=0,046$ $p_{1-5}=0,144$ $p_{1-6}=0,210$	$p_{2-3}=0,364$ $p_{2-4}=0,027$ $p_{2-5}=0,003^*$ $p_{2-6}=0,180$	$p_{3-4}=0,245$ $p_{3-5}=0,016$ $p_{3-6}=0,745$	$p_{4-5}=0,053$ $p_{4-6}=0,114$	$p_{5-6}=0,010$	–

Примітка. Рівень статистичної значущості згідно з поправками Бонферроні при міжгруповому порівнянні,  $p < 0,007$ ; \* – різниця достовірна;  $p_{1-2}$ ,  $p_{1-3}$ ,  $p_{1-4}$ ,  $p_{1-5}$ ,  $p_{1-6}$ ,  $p_{2-3}$ ,  $p_{2-4}$ ,  $p_{2-5}$ ,  $p_{2-6}$ ,  $p_{3-4}$ ,  $p_{3-5}$ ,  $p_{3-6}$ ,  $p_{4-5}$ ,  $p_{4-6}$ ,  $p_{5-6}$  – достовірність критерію при міжгруповому порівнянні.

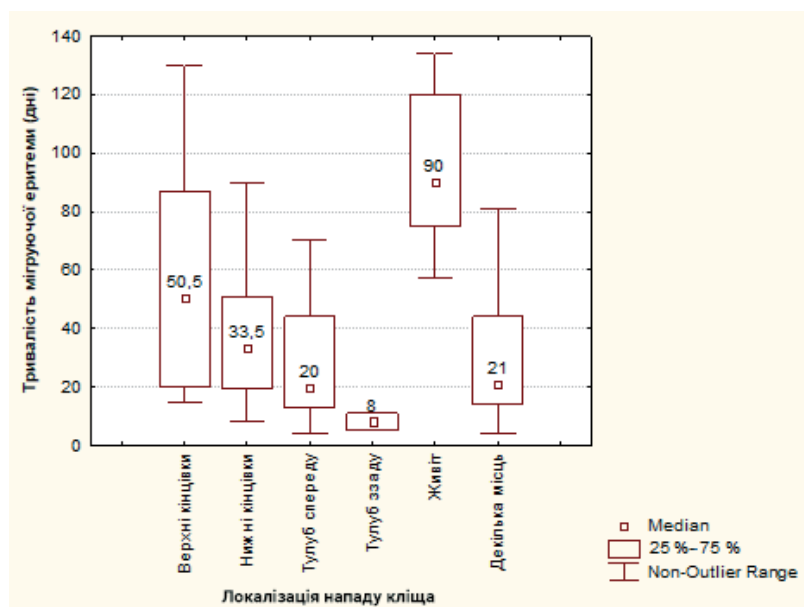


Рис. 3.15. Залежність тривалості мігруючої еритеми в обстежених осіб із Лайм-бореліозом від локалізації укусів кліщів.

При попарному порівнянні груп встановили, що тривалість МЕ була більшою за укуси кліщів у живіт порівняно з таким же показником при нападі на нижні кінцівки – 90 (75; 120) проти 33,5 (19,5; 51,0) дня ( $p=0,003$ ). Відмінності між тривалістю МЕ при присмоктуванні кліщів до тулуба (спереду) і живота ( $p=0,016$ ), а також живота у декілька місць ( $p=0,010$ ) були близькими до рівня статистичної значущості ( $p=0,007$ , згідно з поправкою Бонферроні), що свідчить про наявність тенденції до відмінності у тривалості МЕ залежно від місця, куди укусив кліщ.

При аналізі скарг пацієнтів встановили, що у 96 (65,8 %) із 146 обстежених з еритемною формою ЛБ була лише одна скарга – зміна кольору шкіри у вигляді МЕ, решта 50 (34,2 %) осіб, окрім того, відмітила й інші прояви не-дуги (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

**Частота виявлення основних клінічних ознак Лайм-бореліозу в пацієнтів із мігруючою еритемою**

Синдром	Хворі з мігруючою еритемою (n=146)	
	абс. число	%
Мігруюча еритема без явищ дисемінації	96	65,8
Мігруюча еритема з дисемінацією		
Інтоксикаційний	17	11,6
Ураження серцево-судинної системи	8	5,5
Ураження опорно-рухового апарату	16	10,9
Ураження нервової системи	9	6,2
Разом	146	100,0

Серед них були хворі, в яких переважали ураження тих чи інших органів і систем, а також поєднані органи ураження. Відзначили, що здебільшого виявляли ознаки інтоксикації і ураження опорно-рухового апарату,  $p<0,05$ .

Частота виявлення гарячки у пацієнтів із МЕ залежно від локалізації присмоктування кліщів була різною. Зокрема встановили, що лихоманку суттєво частіше відзначали особи, в яких кліщі присмоктувалися до тулуба спереду, порівняно з пацієнтами, з іншою локалізацією присмоктувань кліщів (достовірність двостороннього точного критерію Фішера склала  $p=0,04$ ) (табл. 3.9). Гарячку при присмоктуванні кліщів до тулуба спереду реєстрували у 23,08 % (95 % ДІ 0,18; 45,98) усіх осіб при МЕ.

З'ясували, що частота виникнення артралгій при МЕ за наявності присмоктувань кліщів до нижніх кінцівок і тулуба спереду була суттєво вищою, аніж у випадках нападів кліщів на інші ділянки тіла – достовірність двостороннього точного критерію Фішера склала  $p=0,046$  і  $p=0,017$  відповідно (табл. 3.9). А серед усіх осіб з артралгіями 36,67 % (95 % ДІ 19,43; 53,91) мали

Таблиця 3.9

**Порівняння клінічних симптомів у обстежених пацієнтів із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі залежно від місця укусів кліщів (n=87)**

Симптом		Місце укусу кліща					
		верхні кінцівки (n=7)	нижні кінцівки (n=45)	тулуб спереду (n=6)	тулуб ззаду (n=3)	живіт (n=5)	декілька місць (n=21)
Гарячка	абс. число	0	7	3	1	0	2
	%	0	15,56	50,00*	33,33	0	9,52
Біль голови	абс. число	2	9	2	2	0	5
	%	28,57	20,00	33,33	66,67	0	23,81
Міалгії	абс. число	0	4	0	0	1	2
	%	0	8,89	0	0	20,00	9,52
Артралгії	абс. число	2	11	5	2	1	9
	%	28,57	24,44*	83,33*	66,67	20,00	42,86
Лімфаденопатія	абс. число	0	0	1	0	0	1
	%	0	0	16,67	0	0	4,76
Підвищена втомлюваність	абс. число	1	4	0	2	0	1
	%	14,29	8,89	0	66,67*	0	4,76
Серцебиття	абс. число	0	1	0	0	0	0
	%	0	2,22	0	0	0	0
Неврологічна симптоматика	абс. число	1	0	0	0	0	0
	%	14,29	0	0	0	0	0
Сонливість	абс. число	0	2	0	0	0	1
	%	0	4,44	0	0	0	4,76
Поєднання симптомів	абс. число	2	11	3	2	0	5
	%	28,57	24,44	50,00	66,67	0	23,81
Відсутність симптоматики	абс. число	4	16	1	0	3	10
	%	57,14	35,56	16,67	0	60,00	47,62

Примітка. \* – різниця достовірна при попарному порівнянні груп із використанням точного двостороннього критерію Фішера,  $p < 0,05$ .

в анамнезі посилання на присмокування кліщів до нижніх кінцівок, 16,67 % (95 % ДІ 69,99;96,67) – до тулуба спереду.

На підвищену втомлюваність частіше скаржилися пацієнти з МЕ ЛБ, у яких кліщі присмокувалися до тулуба ззаду, порівняно з особами з іншими локалізаціями присмокування кліщів, – достовірність двостороннього точного критерію Фішера склала  $p=0,02$ . Серед осіб із скаргами на підвищену втомлюваність присмокування кліщів до тулуба ззаду в анамнезі мали 25,0 % (95 % ДІ 0; 55,01) пацієнтів.

З'ясували, що напади кліщів на нижні кінцівки в осіб із МЕ знижують ризик виникнення артралгій, разом з тим, як присмокування цих членистоногих до тулуба спереду підвищують ризик виникнення артралгій в 11 разів (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

**Імовірність виникнення клінічних симптомів у пацієнтів із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі залежно від місця укусів кліщів (n=87)**

Симптом		Місце присмокування кліща					
		верхні кінцівки	нижні кінцівки	тулуб спереду	тулуб ззаду	живіт	декілька місць
Гарячка	ВШ	0,33	1,11	7,10*	3,00	0,47	0,53
	95 % ДІ	0,02–6,19	0,34–3,60	1,26–40,12	0,25–35,72	0,02–8,97	0,11–2,59
Біль голови	ВШ	1,38	0,70	1,75	7,33	0,28	1,06
	95 % ДІ	0,25–7,71	0,26–1,92	0,30–10,34	0,63–85,53	0,01–5,23	0,33–3,38
Міалгії	ВШ	0,65	1,27	0,76	1,48	3,17	1,28
	95 % ДІ	0,03–12,60	0,27–6,03	0,04–14,94	0,07–31,38	0,30–33,00	0,23–7,16
Артралгії	ВШ	0,74	0,39*	11,20*	4,00	0,46	1,61
	95 % ДІ	0,14–4,08	0,16–0,97	1,24–100,90	0,35–46,03	0,05–4,28	0,59–4,40
Підвищена втомлюваність	ВШ	1,74	0,93	0,67	26,00*	0,80	0,42
	95 % ДІ	0,18–16,57	0,22–3,97	0,03–12,87	2,05–329,69	0,04–15,70	0,05–3,64
Свербіж шкіри	ВШ	0,92	4,00	1,07	2,12	1,31	0,78
	95 % ДІ	0,05–18,21	0,43–37,34	0,05–21,57	0,10–46,36	0,06–26,96	0,08–7,34
Поєднання симптомів	ВШ	1,12	0,81	3,05	6,00	0,23	0,83
	95 % ДІ	0,20–6,24	0,31–2,10	0,57–16,33	0,52–69,58	0,01–4,33	0,27–2,61

Примітка. \* – різниця достовірна для відношення шансів (ВШ),  $p<0,05$ .

Присмоктування кліщів до тулуба спереду в 7 разів збільшують імовірність виникнення гарячки в пацієнтів із МЕ (ВШ=7,10; 95 % ДІ 1,26–40,12;  $p<0,05$ ), а ззаду – підвищують імовірність розвитку підвищеної втомлюваності у хворих із МЕ у 26 разів ( $p<0,05$ ) (табл. 3.10).

Далі з'ясовували, чи впливає спосіб видалення кліща на появу клінічних проявів у пацієнтів із МЕ. Встановили, що видалення його енергійним рухом, викручуванням чи зішкрябуванням нігтем знижує імовірність розвитку гарячки (ВШ=0,04; 95 % ДІ 0,01–0,27;  $p<0,05$ ) (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

**Імовірність впливу способу видалення кліща на клінічні прояви у пацієнтів із мігруючою еритемою Лайм-бореліозу (n=87)**

Симптом		Спосіб видалення кліща			
		вирвали пальцями	видалили енергійним рухом, викрутили чи зішкребли нігтем	полили дезінфекційним розчином, намазали олією	декілька способів
Гарячка	ВШ	0,11	0,04*	3,71	1,45
	95 % ДІ	0,01–2,12	0,01–0,27	0,30–46,48	0,33–6,44
Біль голови	ВШ	0,27	1,64	1,47	1,56
	95 % ДІ	0,05–1,33	0,46–5,82	0,12–17,36	0,50–4,89
Міалгії	ВШ	1,71	0,77	1,42	0,92
	95 % ДІ	0,26–11,20	0,08–7,45	0,06–31,12	0,14–5,92
Артралгії	ВШ	0,82	1,74	1,14	0,74
	95 % ДІ	0,25–2,77	0,52–5,87	0,10–13,38	0,24–2,23
Підвищена втомлюваність	ВШ	8,6	0,31	1,76	0,44
	95 % ДІ	0,83–89,13	0,02–6,13	0,08–39,70	0,04–4,49
Свербіж шкіри	ВШ	0,19	0,77	6,88	2,22
	95 % ДІ	0,01–3,70	0,08–7,45	0,51–93,15	0,34–14,33
Поеднання симптомів	ВШ	0,43	0,95	5,87	1,33
	95 % ДІ	0,11–1,73	0,26–3,53	0,50–69,43	0,43–4,10

Примітка. \* – різниця достовірна для відношення шансів (ВШ),  $p<0,05$ .

Встановили суттєві відмінності між частотою виявлення клінічних проявів у пацієнтів із МЕ і часом виникнення останньої після присмоктування кліща. Так, біль голови у хворих виникав у 66,7 % випадків за умови розвитку МЕ через декілька місяців після нападу, що суттєво перевищує частоту його реєстрації при більш ранньому виникненні еритеми (коефіцієнт достовірності точного критерію Фішера,  $p=0,02$ ) (табл. 3.12).



Таблиця 3.12

**Клінічні симптоми у пацієнтів із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі з урахуванням часу її появи після укусів кліщів (n=87)**

Симптом		Час після укусу кліща, день					
		до 7	8-14	15-21	22-30	30-60	через кілька місяців
Гарячка	абс. число	4	3	2	2	0	1
	%	21,05	23,08	18,18	25,00	0	16,67
Біль голови	абс. число	2	3	2	2	4	4
	%	10,53	23,08	18,18	25,00	22,22	66,67*
Міалгії	абс. число	2	0	2	1	0	1
	%	10,53	0	18,18	12,50	0	16,67
Артралгії	абс. число	5	5	1	5	5	4
	%	26,32	38,46	9,09	62,50	27,78	66,67
Лімфаденопатія	абс. число	1	0	0	1	0	0
	%	5,26	0	0	12,50	0	0
Підвищена втомлюваність	абс. число	1	3	1	1	0	0
	%	5,26	23,08	9,09	12,50	0	0
Серцебиття	абс. число	0	0	1	0	0	0
	%	0	0	9,09	0	0	0
Неврологічна симптоматика	абс. число	0	1	0	0	0	0
	%	0	7,69	0	0	0	0
Сонливість	абс. число	0	0	0	1	0	0
	%	0	0	9,09	12,50	0	0
Свербіж шкіри	абс. число	1	1	1	0	0	0
	%	5,26	7,69	9,09	0	0	0
Поєднання симптомів	абс. число	6	5	2	3	1	3
	%	31,58	38,46	18,18	37,50	5,56*	50,00
Відсутність симптомів	абс. число	12	5	2	1	11	0
	%	63,16*	38,46	18,18	12,50	61,11	0

Примітка. \* – різниця достовірна при попарному порівнянні груп із використанням точного двостороннього критерію Фішера,  $p < 0,05$ .

Поєднання симптомів при МЕ статистично рідше реєстрували при виникненні МЕ після 30-го дня після нападу кліща, складаючи 5,56 %, разом з тим, як при появі МЕ у перші 7 днів – 31,58 %; з 8-го по 14-й – 38,46 %; з 15-го по 21-й – 18,18 %; з 22-го по 30-й – 37,50 %, через декілька місяців – 50,00 % ( $p=0,03$ ) (табл. 3.12).

Відзначили, що в 63,2 % пацієнтів, у котрих МЕ виникла в перші 7 днів після присмокування кліща, будь-якої іншої клінічної симптоматики не було, що значно частіше, ніж у випадках, коли МЕ виникала у терміни від 8 до 30 днів і через кілька місяців ( $p=0,03$ ). Близьким до рівня статистичної значущості ( $p=0,06$ ) є й відсутність клінічних симптомів при розвитку МЕ у терміни 30–60 днів. Водночас у хворих, в яких МЕ з'явилася через 2 місяці після нападу кліща, іншої симптоматики не було.

Частота виявлення артралгій при виникненні МЕ у проміжку 15–21-й день після нападу кліща була нижчою (9,09 %), порівняно з іншими групами; якщо ж еритема розвивалася через 2 місяці – відсоток тих, у кого виникали артралгії, був найвищим – 66,67 % (табл. 3.12).

Встановили, що ризик виникнення болю голови у пацієнтів зростав при розвитку МЕ через кілька місяців після присмокування кліща (ВШ=8,6; 95 % ДІ 1,42–52,20;  $p=0,02$ ) (табл. 3.13).

Вплив такого фактора як час появи МЕ після 30 днів на виникнення комплексу скарг, підтвердила й оцінка відношень шансів (ВШ=0,12; 95 % ДІ 0,01–0,95;  $p=0,04$ ).

Аналізуючи відношення шансів, відмітили, що при появі МЕ у терміни 15–21 день ризик виникнення артралгій може зростати практично у 4 рази ( $p=0,07$ ), а при появі МЕ після 2-х місяців – у 4,5 рази ( $p=0,09$ ). При появі МЕ між 8 і 14 днями зростала також імовірність виникнення підвищеної втомлюваності (ВШ=5,9; 95 % ДІ 1,04–33,45;  $p=0,04$ ).

Тяжкість хвороби, яку розрахували за сумою балів, відповідала легкому ступеню у 110 (75,3 %) пацієнтів, середньої тяжкості – в 28 (19,2 %), тяжкому – у 8 (5,5 %) осіб відповідно.

Отже, більша частина хворих із ЕФ ЛБ вказали на присмокування кліщів до нижніх кінцівок ( $p<0,05$ ), кожен п'ятий – чітко місце укусів кліщів зазначити не зміг. МЕ після нападу кліща частіше виникала через 3 (16,4 %) і 30 (15,1 %) днів, проте найбільша кількість пацієнтів (40,4 %) не змогла вказати час, коли з'явилась еритема ( $p<0,05$ ). Суттєво частіше реєстрували типові форми МЕ ( $p<0,05$ ), серед яких переважали еритеми у формі витягнутого овалу; серед нетипових форм – тотальні еритемні висипання. Одну еритему діагностовано у 94,5 % пацієнтів, в інших – декілька. МЕ достовірно частіше виникала у місці присмокування кліща (82,8 %), порівняно з локалізацією, віддаленою від місця укусу (17,2 %) ( $p<0,001$ ). Ризик розвитку МЕ у місці нападу кліща був нижчим при укусі восени, ніж навесні та влітку (ВШ=0,31; 95 % ДІ 0,10–0,98,  $p=0,046$ ), і при присмокуванні у декількох місцях тулуба

Таблиця 3.13

**Імовірність впливу часу виникнення мігруючої еритеми після укусів кліщів на розвиток інших клінічних проявів у пацієнтів (n=87)**

Симптом		Час після укусу кліща, день					
		до 7	8–14	15–21	22–30	30–60	через кілька місяців
Гарячка	ВШ	1,6	1,77	1,20	1,90	0,10	1,05
	95 % ДІ	0,42– 6,07	0,41– 7,69	0,22– 6,40	0,33– 10,78	0,01– 1,75	0,11– 9,92
Біль голови	ВШ	0,32	1,03	0,73	1,16	0,97	8,62*
	95 % ДІ	0,07– 1,56	0,25– 4,26	0,14– 3,73	0,21– 6,33	0,27– 3,45	1,42– 52,20
Міалгії	ВШ	1,53	0,32	3,33	1,77	0,21	2,56
	95 % ДІ	0,26– 9,10	0,02– 6,07	0,53– 20,91	0,18– 17,40	0,01– 3,99	0,25– 26,36
Артралгії	ВШ	0,64	1,31	0,19	3,92	0,71	4,57
	95 % ДІ	0,20– 2,05	0,38– 4,53	0,02– 1,59	0,85– 17,98	0,22– 2,28	0,78– 26,92
Лімфаденопатія	ВШ	3,06	0,90	1,09	9,43	0,60	2,08
	95 % ДІ	0,18– 51,39	0,04– 19,76	0,05– 24,15	0,53– 167,84	0,03– 13,08	0,09– 48,05
Підвищена втомлюваність	ВШ	0,57	5,9*	1,18	1,77	0,26	0,87
	95 % ДІ	0,06– 5,18	1,04– 33,45	0,12– 11,88	0,18– 17,40	0,01– 4,76	0,04– 17,23
Свербіж шкіри	ВШ	1,53	2,54	3,15	1,11	0,43	1,48
	95 % ДІ	0,13– 17,86	0,21– 30,32	0,26– 38,05	0,05– 23,20	0,02– 8,69	0,07– 31,98

Примітка. \* – різниця достовірна для відношення шансів (ВШ),  $p < 0,05$ .

порівняно із присмокуваннями в одну частину (ВШ=0,28; 95 % ДІ 0,09–0,89,  $p=0,031$ ).

У 50 (34,2 %) із 146 пацієнтів діагностували інші клінічні прояви ЛБ, окрім патогномонічної ознаки – МЕ. Артралгії та гарячка достовірно частіше виникали при присмокуванні кліщів до тулуба спереду; артралгії – ще й при нападах на нижні кінцівки; підвищена втомлюваність – у ділянку тулуба ззаду. Свербіж і сонливість у пацієнтів частіше виникали за наявності МЕ у віддалених від місця присмокування ділянках. Біль голови переважно реєстрували за умови виникнення МЕ після 2-х місяців після укусу кліща; поєднана клінічна симптоматика суттєво рідше турбувала за умови розвитку МЕ у терміни 30–60 днів, ризик виникнення артралгій зростав при появі еритеми через 15–21 день. Якщо МЕ виникала у перший тиждень після на-

паду кліща, жодних інших клінічних проявів ЛБ не було. Легкий перебіг МЕ був у більшості (75,3 %) обстежених пацієнтів, середньої тяжкості – у 19,2 %, тяжкий – лише у 5,5 % осіб [49, 50].

Ураження шкіри при ЛБ також проявляються у вигляді доброякісної лімфоцитоми шкіри, хронічного атрофічного акродерматиту (ХААД), обмеженої вогнищевої атрофії шкіри (морфеа) [41].

Доброякісну лімфоцитому шкіри частіше спостерігають у жінок і дітей, рідше у чоловіків та осіб похилого віку [7]. Вона розміщена переважно в ділянці мочки вуха, на навколососковій ареолі молочної залози, обличчі та в пахових ділянках. Проявляється вузликовими елементами, пухлиноподібними утвореннями або нечітко відмежованими інфільтратами в дермі. Найчастіше з'являються множинні (чи одиничні) вузлики величиною з горошину, забарвлення шкіри над якими варіює від синюшно-червоного до бурокоричневого. Особливістю цих утворень є їх безболісність. Хворого турбує лише наявність косметичного дефекту. Встановили, що у мешканців Європи це ураження шкіри найчастіше пов'язане з *B. afzelli* та *B. garinii* [36, 39].

ХААД є типовою формою хронічного ЛБ. Розвивається повільно упродовж декількох років (від півроку до 3-х і більше років). Реєструють переважно у старшому віці, як правило, у жінок [7].

ХААД зазвичай локалізується на розгинальних поверхнях кистей і ступнів, рідше в ділянці передпліч і на гомілкях. Шкірні ураження можуть бути симетричними, чи лише на одній кінцівці. На початку свого розвитку (едематозна стадія) уражена ділянка шкіри виглядає набряклою. Потім, у міру наростання процесів атрофії шкіри і підшкірної клітковини, епідерміс стоншується і набуває вигляду цигаркового паперу, під яким видно сіточку кровоносних судин [4, 51].

Сьогодні багато дослідників вважає, що між обмеженою (вогнищевою) склеродермією і вогнищевою атрофією шкіри (морфеа), з одного боку, та ЛБ, з другого, є тісний етіопатогенетичний зв'язок [52]. Результати досліджень останніх років дозволили підтвердити борелійну етіологію цього дерматологічного синдрому. В пацієнтів із вогнищевою склеродермією у біоптатах шкіри були виявлені борелії. Позитивні результати полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та серологічних тестів (підвищений рівень антиборелійних антитіл) у кожного другого пацієнта з вогнищевою склеродермією також підтверджують етіологічне значення борелій [7, 39, 53].

Припускають, що шкірними змінами при вогнищевій склеродермії є початкові прояви ХААД, які треба розглядати як псевдосклеродермію [54]. Вогнища шкірних уражень формуються через 8–24 місяці після первинного інфікування. Найчастіше спостерігають дисеміновану поверхневу бляшкову форму склеродермії у вигляді бляшок, плям розміром від 1 до 5 см овальної або округлої форми рожевого, воскоподібно-білого, коричневого кольорів. Іноді в центрі вогнищ буває дерматосклероз, а на периферії –

кільце пурпурового кольору. Шкірні ураження локалізуються переважно на тулубі [51].

В окремих дослідженнях зазначають, що у деяких хворих, переважно мешканців Європи, обмежена склеродермія є одним із проявів пізнього періоду ЛБ [52–56]. Незважаючи на проведені імунологічні та біохімічні дослідження, залишається нез'ясованою природа локального асиметричного запалення шкіри з наступним склерозом [55]. Так, вивчалась і роль *B. burgdorferi* як етіологічного чинника обмеженої склеродермії [57–60].

Аргументами на користь асоціації збудника *B. burgdorferi* з обмеженою склеродермією є еритемний віночок, який схожий на мігруючу еритему при ЛБ, та ефективність лікування пеніциліном [58]. Значення *B. burgdorferi* як етіологічного фактора, зокрема в Україні, потребує подальшого дослідження.

За даними літератури, у частини хворих із Австрії, Німеччини, Італії та України з цими дерматологічними синдромами у крові визначали підвищені титри протиборелійних антитіл [52, 53]. Крім того, на тлі лікування антибіотиками спостерігали позитивну клінічну динаміку. Все це дає змогу розглядати зазначені синдроми як прояви бореліозу [53].

Ми спостерігали 90 пацієнтів із БЕФ ЛБ, які протягом 2015–2020 рр. перебували на амбулаторному і стаціонарному лікуванні в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр Тернопільської обласної ради», КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР. Чоловіків було 33 (36,7 %), жінок – 57 (63,3 %) ( $p < 0,05$ ). Більшість обстежених склали жителі міста, порівняно з мешканцями села, – 56 (62,2 %) проти 34 (37,8 %) ( $p < 0,05$ ). Їх середній вік –  $(43,1 \pm 14,3)$  року.

Ураження шкіри відмітили у 25 (27,8 %) із 90 пацієнтів із БЕФ ЛБ. Необхідно зазначити, що крім морфеа, яку діагностували у 21 (23,3 %) хворого цієї групи (рис. 3.16, 3.17), по одному пацієнту мали панікуліт Вебера – Крисчена, червоний плоский лишай та алергійний дерматит, по 2 – кропив'янку і лишай Жибера. Групу порівняння склали 25 хворих із морфеа без супутнього ЛБ, які за віком і статтю відповідали поділу обстежених хворих (рис. 3.18).

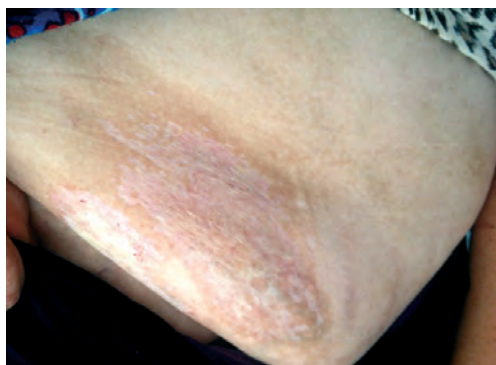
Найчастішим місцем нападу кліщів у хворих із морфеа були ноги – у 8 (38,1 %) із 21, рідше – тулуб спереду (19,0 %), руки і живіт (по 14,3 %). Далі з'ясовували терміни появи клінічних проявів недуги. Необхідно зазначити, що 9 (42,9 %) пацієнтів чітко не змогли вказати терміни появи ознак хвороби, оскільки не пам'ятали дати присмокування кліща до поверхні тіла, хоча ураження шкіри пов'язували з перебуванням в місцевості (ліс, присадибна ділянка чи парк), ендемічній щодо ЛБ. Найбільше опитаних із тих, хто пам'ятав час присмокування кліща, мали клінічну симптоматику після цього через 7 місяців і пізніше – 10 (83,3 %), решта – через 3–6 місяців [61].



*Рис. 3.16.* Обмежена вогнищева атрофія шкіри у правій підпахвинній ділянці. Хвора К., 52 роки. Діагноз: Лайм-бореліоз. Морфеа. Хронічний перебіг.



*Рис. 3.17.* Обмежена вогнищева атрофія шкіри на спині. Хвора С., 56 років. Діагноз: Лайм-бореліоз. Морфеа. Хронічний перебіг.



*Рис. 3.18.* Вогнища склеродермії на передній поверхні живота. Хвора С., 58 років. Діагноз: Лайм-бореліоз. Морфеа. Хронічний перебіг.



Результати аналізу клінічних проявів морфеа дозволили встановити таке: появу вогнищ хвороби з місцем присмокування кліща пов'язали 7 (33,3 %) пацієнтів серед 21. У цих хворих вогнища поверхневої склеродермії частіше локалізувались на животі й збігались із місцем нападу кліща (табл. 3.14).

Крім того, порівнювали прояви морфеа у пацієнтів із ЛБ і в осіб без кліщового бореліозу, в яких було таке ж ураження шкіри (25 хворих). Встановили, що в осіб із морфеа, асоційованою з ЛБ, поодинокі й множинні вогнища реєстрували однаково часто (11 і 10 осіб відповідно), проте у них, на відміну від групи порівняння, множинні вогнища відзначали суттєво частіше –

у 10 (47,6 %) проти 5 (20,0 %) ( $p < 0,05$ ), а поодинокі, навпаки, дещо рідше – в 11 (52,4 %) проти 20 (80,0 %) (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

**Клінічні симптоми ураження шкіри (морфеа) у пацієнтів із безеритемною формою Лайм-бореліозу і без Лайм-бореліозу**

Характеристика вогнищ		Хворі з морфеа			
		з ЛБ (n=21)		без ЛБ (n=25)	
		абс. число	%	абс. число	%
Кількість	одне чи до 3-х	11	52,4	20	80,0
	множинні, 4 і більше	10	47,6**	5	20,0
Локалізація	обличчя	–	–	2	8,0
	шия	–	–	1	4,0
	грудна клітка	4	19,1	8	32,0
	живіт	10	47,6*	7	28,0
	спина	7	33,3	6	24,0
	верхні кінцівки	4	19,1	2	8,0
	нижні кінцівки	5	23,8	12	48,0*
Модифікований шкірний рахунок за G. P. Rodnan		1,14±0,13		2,44±0,18*	

Примітки:

- \* – різниця достовірна в групі за локалізацією вогнищ,  $p < 0,05$ .
- \*\* – різниця достовірна між групами,  $p < 0,05$ .

Щодо локалізації вогнищ морфеа, то при ЛБ вона виникала здебільшого на животі (у місці присмокування кліща) – у 10 (47,6 %) осіб проти 7 (28,0 %) в групі порівняння ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів, в яких не було ЛБ, уражалася шкіра переважно на ногах – у 12 (48,0 %), частіше, ніж у хворих на ЛБ (5; 23,8 %).

Для оцінки ступеня й вираження шкірних змін (індурації) застосували модифікований шкірний рахунок за G. P. Rodnan. З'ясували, що цей коефіцієнт був достовірно більшим у хворих групи порівняння (морфеа без ЛБ), ніж у пацієнтів із морфеа і з ЛБ – 2,44±0,18 проти 1,14±0,13 ( $p < 0,05$ ) [62].

Таким чином, ураження шкіри відзначили 27,8 % пацієнтів із БЕФ ЛБ: морфеа – 21, кропив'янку – 2, лишай Жибера – 2, панікуліт Вебера – Крисчена – 1, червоний плоский лишай – 1 хворий. Третина пацієнтів вказала на появу вогнищ морфеа в місці укусу кліща, частіше на животі. В осіб із морфеа з ЛБ, на противагу особам із морфеа без ЛБ, поодинокі та множинні вогнища реєстрували однаково часто, проте у них множинні вогнища були суттєво частіше. У пацієнтів без ЛБ морфеа була переважно на ногах, частіше, ніж у хворих на ЛБ. Модифікований шкірний рахунок за G. P. Rodnan достовірно був більший у хворих із морфеа без ЛБ, ніж у пацієнтів із ЛБ ( $p < 0,05$ ).

Ще одним проявом ураження шкіри при ЛБ є атрофодермія Пазіні – П'єрні, яка розвивається через 6 місяців (до 4 років) після інфікування бореліями. Вогнища ураження – ділянки шкіри у вигляді множинних зливних елементів гіперпігментації (діаметр окремих – 5–10 см) із локалізацією переважно на тулубі. На відміну від системних проявів захворювань сполучної тканини, при атрофодермії не буває езофагіту і базального пневмосклерозу [7, 52, 63].

### 3.3. Ураження опорно-рухового апарату

Лайм-бореліоз як мультисистемну хворобу часто називають «новим великим імітатором» через різноманітність клінічних проявів, що нагадують сифіліс [64, 65]. Це складне імуноопосередковане захворювання, яке є інфекційним за походженням і запальним або «ревматичним» за змістом. Із цих аспектів ЛБ є унікальною моделлю людини для вивчення інфекційної етіології ревматичних захворювань [66].

Дедалі більш актуальним стає вивчення цієї патології у ревматологічній практиці. Великого значення надають виявленню уражень опорно-рухового апарату серед складних для діагностики БЕФ ЛБ, більшість із яких може перебігати під маскою різних ревматичних захворювань [67]. Ушкодження тканин і симптоматика при ХЛ зумовлені запальною реакцією, що спричинена бактерією та її антигенами. При цьому в пацієнтів, які не лікуються, хвороба може мати широкий спектр клінічних проявів із залученням суглобів, шкіри, серця. У невеликої частки ( $\approx 10\%$ ) осіб зберігається фіброміалгія, яка не відповідає на тривалу антимікробну терапію. На сьогодні вдалося інтегрувати знання про екологічні, епідеміологічні, мікробіологічні та імунологічні аспекти ХЛ у концепцію, що пояснює ці механізми [68].

Інформація про гематогенний шлях поширення спірохет відома з початку 1980-х років [69, 70]. Попри складність виявлення спірохетемії висока частка конституційних і ревматологічних симптомів є вагомим свідченням системної природи ЛБ, навіть у випадках локального процесу [71, 72]. Виявлення характерних метаболічних [73] і протеомних [74] змін у крові хворих на ранню ХЛ додатково вказує на системний характер процесу незалежно від наявності клінічних ознак дисемінації. Результати досліджень за допомогою культивованих ендотеліальних клітин пуповинної вени продемонстрували, що борелії швидко приєднуються до судинного ендотелію і через міжклітинні з'єднання (трансмігація) згодом прикріплюються до компонентів субендотеліального матриксу [75, 76]. Інтравітальна конфокальна мікроскопія в режимі реального часу засвідчила, що трансміграція через капіляри та посткапілярні венули *in vivo* є багатоетапним процесом, в якому бере участь лише незначний відсоток спірохет, що експресують GFP1 (GFP – *green fluorescent protein* – засіб візуалізації просторового та часового патерну експресії генів *in vivo*), введених внутрішньовенно мишам [77, 78]. Крім шкіри,



серце, суглоби та нервова система стають найбільш значущими віддаленими вогнищами ураження.

**Лайм-артрит** є найпоширенішою і найсерйознішою «ревматологічною» маніфестацією спірохетної інфекції, причому інкубаційний період у випадку суглобового ураження може тривати від 3 до 6 місяців і довше [79–81]. Припускають, що спірохети зазвичай потрапляють у суглоби задовго до появи клінічних симптомів [82]. У деяких пацієнтів епізоди артралгій можуть передувати клінічному артрити [83]. Наявність антитіл із високим титром до множинних антигенів *B. burgdorferi* у сироватці крові хворих на Лайм-артрит [84, 84] узгоджується з концепцією періоду спокою в суглобі перед розвитком клінічно явного артрити [19]. Виявлено 20 генотипів *B. burgdorferi* s. l. [86]. Дев'ять з них заражають людей: *B. burgdorferi* s. s., *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. bavariensis*, *B. bissetii*, *B. kurtenbachii*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii*, *B. valaesia* [87]. Найбільшим артрогенним потенціалом володіє *B. burgdorferi* s. s., яка спричиняє артрит у 46 % інфікованих пацієнтів у Сполучених Штатах Америки [88].

*B. burgdorferi* використовує декілька шляхів протидії вродженому та набутому імунітету людини. Кілька ліпопротеїнів *B. burgdorferi*, які загалом відомі як поверхневі білки, що набувають рис регуляторів комплементу (CRASP), можуть зв'язуватися з приймальним фактором H, фактором H-подібним білком в організмі, що запобігає знищенню бактерій [89, 90]. Таким чином, після проникнення борелії уникають антитіл, що є важливим для їхнього виживання. Для цього *B. burgdorferi* змінює ліпопротеїни, які експресуються на її зовнішній мембрані, замінюючи OspC на VlsE. На основі структурних подібностей ці два білки можуть виконувати аналогічні фізіологічні функції. Однак на відмінну від OspC, VlsE піддається великій антигенній варіації, щоб уникнути імунної відповіді. *B. burgdorferi* може уникнути антитіл за допомогою одного варіанта VlsE шляхом експресії іншого на своїй зовнішній поверхні. Мутанти, які секретують незмінні VlsE, не можуть повторно заразити організм, який раніше був інфікований *B. burgdorferi*, тоді як бактерії, які секретують варіабельний VlsE, можуть [91]. Крім того, *B. burgdorferi* продукує протеазу, яка бере участь у безпосередньому механізмі ушкодження тканин при Лайм-артриті [92].

Вважають, що Лайм-артрит – це моноартикулярний або олігоартикулярний артрит великих суглобів, що характеризується епізодами запалення з припухлістю, великими випотами і незначним болем [93]. Найчастіше відбувається ураження колінного суглоба, проте втягуються у патологічний процес можуть також інші як великі, так і малі суглоби, як-от: гомілковостопний, плечовий, ліктьовий або зап'ястний; ізольоване ураження дрібних суглобів є нетиповим [93, 94]. Описані також випадки нелікованого артрити тривалістю від кількох днів до декількох місяців зі спонтанним одужанням [80]. Згідно з нещодавнім звітом CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), із бли-

зько 150 000 зареєстрованих випадків ХЛ у США (про які повідомлялося у 1992–2006 рр.) до 30 % представлені артритом. На відміну від цього, в Європі відсоток осіб, в яких розвивається артрит, інфікованих *B. burgdorferi*, становить менше 10 % [94, 95].

Ураження суглобів при ЛБ зумовлене гематогенним поширенням борелій і потраплянням їх у тканини суглоба в перші дні й тижні захворювання. У цей період специфічна імунна відповідь до борелій мінімальна й характеризується утворенням антитіл до флагелярного антигену, поверхневого антигену зовнішньої мембрани – протеїну С і до термошоківих протеїнів бактерії. Протягом наступних декількох місяців розвивається поєднана клітинна і гуморальна імунна відповідь до багатьох поліпептидів спірохети, і саме з періодом вираженої специфічної імунної відповіді збігається розвиток артритів.

*B. burgdorferi* є потенційним індуктором вироблення інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який є цитокіном із прозапальним впливом на синовіоцити й хондроцити та може сприяти руйнуванню хряща й кістки. Концентрації ІЛ-1 $\beta$  і його природного антагоніста ІЛ-1 $\alpha$  різні за умов різного перебігу захворювання: у разі високої концентрації ІЛ-1 $\alpha$  й низької концентрації ІЛ-1 $\beta$  відзначають швидкий регрес атак артритів, тоді як у хворих із протилежним співвідношенням концентрацій цих цитокінів артрит має більш торпідний і тривалий перебіг. Ураження синовіальної оболонки характеризується гіперплазією клітин синовії, проліферацією судин і вираженою інфільтрацією мононуклеарних клітин, тобто є морфологічним віддзеркаленням імунної відповіді за типом сповільненої гіперчутливості. Найважливішу роль у розвитку Лайм-артриту відіграє ІЛ-17. В експерименті показано, що нейтралізація ендogenous ІЛ-17 призводить до зменшення локального запалення і продукції прозапальних цитокінів, на підставі чого вважають перспективним вивчати терапевтичну ефективність антитіл проти ІЛ-17 у лікуванні даної недуги [96, 97].

Крім того, у пацієнтів із ХЛ часто спостерігають значущі Th17-залежні імунні реакції, які можуть допомогти контролювати ранню інфекцію. З іншого боку, після закінчення захворювання надмірна Th17-залежна реакція може стати несприятливою через потенціювання автоімунних механізмів, пов'язаних із антибіотикорезистентністю артритів унаслідок підвищення синтезу матричної металопротеази-10, яка підтримує патологічні процеси у структурах суглобів [98, 39].

На пізніших стадіях інфекції, зокрема на стадії 2 (у людей відомій як рання дисемінована інфекція, що проявляється запаленням у декількох локалізаціях) і на стадії 3 (відомій як пізня інфекція, зазвичай пов'язана з артритом) – запальні ефекти можуть бути важливою функцією передачі сигналів TLR [100]. При Лайм-артриті поліморфізм у TLR1 (який призводить до зниження експресії TLR1) пов'язаний із підвищенням рівня прозапальних цитокінів і розвитком стійкого артриту після терапії антибіотиками [101]. В

усіх тканинах, уражених *B. burgdorferi*, з'являються інфільтрати мононуклеарних клітин, зокрема CD4+ і CD8+ Т-клітини, а також судинні аномалії, що свідчить про те, що спірохети розміщені в кровоносних судинах або навколо них. Проте запальні інфільтрати мають відмінності на різних стадіях захворювання у різних інфікованих ділянках. Наприклад, макрофаги у великій кількості наявні при серцевих ураженнях, тоді як В-клітини і плазматичні клітини – при синовіальних ураженнях. Крім інфільтратів мононуклеарних клітин, на стадії 3 захворювання, синовіальні ураження у пацієнтів із резистентним до антибіотиків Лайм-артритом супроводжуються гіпертрофією синовіальних клітин, проліферацією судин та іноді облітеративними мікросудинними ушкодженнями [102].

Наявність спірохет у синовіальних ділянках викликає розвиток запалення суглобів, що характеризується випотом із переважанням нейтрофілів. Унаслідок зв'язування ліпопротеїну спірохет з Toll-подібним рецептором 2, нейтрофіли продукують прозапальні цитокіни: ІЛ-1, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8 і ІЛ-15 [103]. Вони також можуть усувати спірохети за допомогою фагоцитозу. Крім того, спірохетна стимуляція макрофагів призводить до вивільнення прозапальних медіаторів, характерних для макрофагів M1, а саме: ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-12, ІЛ-18 і оксиду азоту [104]. У розвитку запалення суглобів беруть участь також Th1-лімфоцити. У дослідженнях *ex vivo* після стимуляції компонентами *B. burgdorferi* активовані Т-лімфоцити від пацієнтів із ХЛ продукують інтерферон (ІФН- $\gamma$ ) [105].

Пов'язане з Th1 запалення є не єдиним можливим імунологічним шляхом розвитку Лайм-артриту. Було описано, що *B. burgdorferi* є сильним індуктором ІЛ-10, який пригнічує активність Th1 і може сприяти імунній толерантності мікроорганізму [106].

У дослідженні Kuo et al. продемонстрували, що артрит, який спостерігали в ІФН- $\gamma$ -дефіцитних мишей, залежав від ІЛ-17 [107]. На ІФН- $\gamma$ -дефіцитній мишачій моделі показано значну роль прозапального ІЛ-17 в індукції тяжкого деструктивного Лайм-артриту. Однак введення антитіл до ІЛ-17 або рецептора ІЛ-17 у день зараження і щодня після цього протягом 11 днів зменшувало набряк та усувало розвиток тяжкого деструктивного артрити Лайма [108]. Таким чином, розвиток артрити в цій мишачій моделі можна пояснити комбінованим ефектом продукції ІЛ-17 і відповідно низькою присутністю CD4+ CD25+ Т-лімфоцитів. ІЛ-17 і CD4+ CD25+ Т-лімфоцити відіграють значну роль у захисті від *Borrelia*-індукованого артрити, опосередкованого нейтралізацією ІЛ-17 [109]. Повідомлялося про такі ж результати у людини [110].

Пацієнти з Лайм-артритом також мають високі рівні CD56+ природних кілерів (NK) у синовіальній рідині [111]. Припускали, що CD56+ NK-клітини можуть або посилювати, або послаблювати імунні реакції. Наявність CD56+ NK-клітин, які продукують ІФН- $\gamma$  в синовіальній рідині, дозволяє зауважити,

що ці клітини сприяють знищенню спірохет [112]. FoxP3+ регуляторні Т-клітини в синовіальній рідині також відіграють роль при Лайм-артриті. Низькі рівні цих клітин призводять до сповільненого розвитку артрити [113].

У дослідженнях *in vitro* доведено, що фагоцитарні клітини, зокрема макрофаги, моноцити, нейтрофіли, дендритні клітини мікроглії, можуть ефективно знищувати *B. burgdorferi*. Як Т-клітини, так і природні кілери-Т-клітини (НКТ-клітини) швидко залучаються в місця наявності бактерій і беруть участь у посиленні реакції антитіл на бактерії. Діацилгліцерин і гліколіпід, що присутні у зовнішній мембрані спірохети, можуть безпосередньо активувати незмінні клітини НКТ, які відіграють важливу роль у контролі інфекції і посиленні фагоцитозу [114].

У дослідженнях як на тваринах, так і на людях доведено, що нейтрофіли, які особливо ефективні щодо знищення *B. burgdorferi*, відсутні в достатній кількості протягом 24 год періоду МЕ, тоді як Т-клітини, дендритні клітини і моноцити зберігаються. Штучне підвищення рівня нейтрофілів у тварин показало, що *B. burgdorferi* швидко зникає після проникання в дерму, що свідчить про важливу захисну роль нейтрофілів [115].

Протягом декількох тижнів або місяців вроджені та набуті імунні механізми можуть зменшити кількість бактерій таким чином, що системні прояви ХЛ зменшуються навіть без лікування антибіотиками. Проте спірохети можуть виживати у нелікованих пацієнтів протягом декількох років, що в деяких випадках спричиняє стійкі постійні симптоми захворювання [72]. Основними патологоанатомічними ознаками Лайм-артрити є наслідки імунопатологічних аутоімунних реакцій, що проявляються синовітом з такими характерними морфологічними змінами, як-от: гіперплазією синовіальних клітин, неспецифічною гіпертрофією ворсин, лімфоплазмоклітинною інфільтрацією, утворенням фолікулів, відкладенням фібрину. Водночас унаслідок внутрішньосудинної персистенції борелій спостерігають ураження мікроциркуляторного русла за типом облітеративного ендартеріїту. В нелікованих осіб у перихондральній частині синовіальної оболонки формується синовіальний панус – судинна та фіброзна тканина, яка вростає в хрящ і руйнує його. Результати гістопатологічного дослідження суглобів інфікованих експериментальних тварин продемонстрували значне руйнування їх структур зі значною синовіальною гіперплазією та гіпертрофією, причому наявні нейтрофільні інфільтрати є причиною ерозій суглобового хряща і поверхневого руйнування кістки. Поряд з тим спостерігають збільшення утворення колагену та кількості фібробластів, що призводить до фіброзу й анкілозу, загальної деформації суглобів [116]. Крім того, в експерименті зазначено, що інфекція *B. burgdorferi* індукує втрату кісткової тканини у мишей, причому цей процес відбувається завдяки трабекулярній кістці та не залежить від інгібування функцій остеобластів, проте зумовлений порушенням кісткоутворення

(зниження виживання остеобластів та/або індукція апоптозу остеобластів) [117].

Синовіальна біопсія нелікованого Лайм-артриту виявляє гіпертрофію синовії зі судинною проліферацією, змішаний інфільтрат, що містить Т-клітини, В-клітини і фолікулярні дендритні клітини [118, 119]. Суглобова рідина у пацієнтів із Лайм-артритом містить суттєво підвищений рівень цитокінів і хемокинів, пов'язаних із вродженими та адаптивними імунними реакціями, з особливо високим рівнем ІФН- $\gamma$ -індукованих хемокинів CXCL9 і CXCL10, що є зіставним із виявленими знахідками у тканинах. Рівень цих медіаторів номінально нижчий у сироватці крові, що підтверджує припущення того, що ці імунні відповіді відбуваються локально в суглобах [120, 121]. Вважають, що окрім медіаторів запалення, ерозії хряща і кісток сприяють також ферменти, що руйнують матрикс, як-от матричні металопротеїнази (ММП), які розкладають як колаген, так і протеоглікани [122]. ММП були виявлені в синовіальній рідині хворих на Лайм-артрит [123], а в експериментах *ex vivo* *B. burgdorferi* спричиняє їх вироблення експлантатами хряща [124], хондроцитами [125] і моноцитами [126].

Патогенез Лайм-артриту загадковий із кількох позицій. Хоча, безсумнівно, виникає гематогенне поширення спірохет у суглоби або навколосуглобові тканини, намагання відновити живі спірохети зі синовіальної рідини, як правило, не мали успіху, за винятком лише двох задокументованих винятків [127, 128]. У 1994 р. Nocton з et al. [129] зробили два основних спостереження: 1) ДНК *B. burgdorferi* можна виявити в синовіальних рідинах у більшості (75 із 88) хворих на Лайм-артрит; 2) ПЛР-позитивні пацієнти зазвичай добре реагують на антимікробну терапію. У ПЛР-позитивних пацієнтів вилікування артрити за допомогою антибіотиків підтверджує те, що запалення, спричинене спірохетами, є вирішальним у процесі артрити. Однак залишається невідомим, де містяться спірохети, ДНК яких вдається виявити, і що саме запускає запальний процес після передбачуваного періоду спокою. В експерименті показано, що у мишей спірохети не проникають у власне суглобові щілини, а візуалізуються в периартикулярних структурах, багатих на колаген [82, 130].

Хоча Лайм-артрит зазвичай зникає після відповідної антибіотикотерапії, у деяких пацієнтів (за оцінками близько 10 %) спостерігають стійкий проліферативний синовіт, який характеризується синовіальною гіперплазією, судинним ушкодженням, інтенсивним запаленням і фіброзом, та називається постінфекційним, антибіотикорезистентним Лайм-артритом [131]. Пацієнти, яким діагностовано це захворювання, є серопозитивними, але зазвичай не мають ПЛР-сигналу до ДНК *B. burgdorferi* у суглобах [85]. Дискусійним залишається питання, яким чином спірохети ініціюють локалізований, дисрегульований запальний процес, який зберігається після їх ерадикації [132, 133]. Підвищена поширеність певних алелів HLA, які також пов'язані з

ревматоїдним артритом [134], породила гіпотезу про те, що антибіотикорезистентний Лайм-артрит є формою автоімунного процесу, індукованого інфекцією, спричиненою молекулярною мімікрією [135]. Результати подальших досліджень показали молекулярну уподібненість послідовності OspA до послідовності hLFA-1 [136], і продемонстрували, що алелі HLA-DR, які надмірно виражені у хворих на антибіотикорезистентний артрит, зв'язують мімотоп OspA [137]. Наслідки цих публікацій для громадського здоров'я були величезними, оскільки OspA був антигенним компонентом вакцини проти ХЛ, випущеної приблизно у той же час [138], а безпідставні занепокоєння щодо автоімунних реакцій унаслідок вакцинації OspA сприяли комерційному збою вакцини та її виведенню з ринку [139, 140].

На підтримку концепції автоімунних реакцій, індукованих спірохетами, визначено 4 нові самоантигени – ECGF, AroB-100, анексин A2 та MMP10, які є мішенями T- і B-клітинної відповіді у пацієнтів із рефрактерним Лайм-артритом [121, 141–143].

Незважаючи на те, що етіологія залишається незрозумілою, останніми роками багато вивчали дисрегульовані запальні процеси, що лежать в основі постінфекційного Лайм-артриту [143]. Наприклад, пацієнти з певним поліморфізмом одного нуклеотиду в TLR1, зокрема інфіковані штамми *B. burgdorferi* RST1, схоже, схильні до надмірного Th1-асоційованого запалення [101]. Порівняно з антибіотикочутливим варіантом Лайм-артриту, хворі на постінфекційний артрит мали нижчі рівні CD4+ CD25+ регуляторних T-клітин у їх синовіальних рідинах, а їх регуляторні T-клітини були менш ефективними щодо пригнічення Th1-ефекторної [113]. Висока пропускна здатність РНК-секвенування виявила стійку реакцію ІФН- $\gamma$  у синовії, яка обернено корелює з експресією генів, що беруть участь у відновленні тканин, і стимулює диференціювання фібробластоподібних синовіоцитів до імунних ефекторних клітин, які, як вважається, посилюють і продовжують ці дисрегульовані відповіді Th1 [144, 145].

Нещодавно було запропоновано альтернативний або, можливо, доповнювальний механізм стійкого запалення на основі вродженого імунітету. Jutras et al. [146] повідомили, що *B. burgdorferi* не може рециркулювати пептидоглікан і поширює його фрагменти (муропептиди) у своєму середовищі. Вони припустили, що фрагменти пептидоглікану, розповсюджені у синовіальній рідині ще до ерадикації бактерій, викликають хронічну активацію NOD2-залежних артритогенних шляхів. Таким чином, зараження певними штамми *Borrelia* у генетично схильних осіб, схоже, створює основу для дисрегульованої імунної відповіді з особливо високим рівнем ІФН- $\gamma$ , який спричиняє гіпертрофію синовіальної тканини, гальмує відновлення тканин і сприяє розвитку автореактивних T- і B-клітинних процесів у суглобах. Залишки мікробів, як-от пептидоглікани, які можуть зберігатися за відсутності активної спірохетної інфекції, можуть надалі продовжувати ці реакції.

Загадкова особливість ЛБ – це повільне наростання симптомів з боку опорно-рухового апарату, які можуть тривати після проведення повного курсу лікування, причому в деяких хворих розвивається хронічний запальний артрит, резистентний до антибіотикотерапії. За результатами експериментальних досліджень показано, що антигени *B. burgdorferi* залишаються в хрящі протягом тривалого періоду після етіотропної терапії і сприяють стимуляції синтезу ФНП-α з макрофагів, що призводить до хронізації процесу в суглобах [147].

Клінічні прояви ЛБ зазвичай поділені за тривалістю хвороби (гострі та хронічні). Даний поділ є умовний. Варіанти ураження суглобів поділяють на:

1. Доброякісний рецидивний артрит – виникає після МЕ, періоду артралгій у термін від декількох днів до місяця з моменту виникнення. Характеризується асиметричним моно-, олігоартритним синдромом, що рецидивує з переважним ураженням великих суглобів за типом реактивного, триває до 5 років зі стабільною симптоматикою.

2. Хронічний артрит. Кожен десятий пацієнт із Лайм-артритом (переважно позитивний за HLA-DR2 і -DR4) демонструє хронічний артрит з утворенням панусу, ерозивних процесів у хрящі з розвитком бурситів, ентезопатій, лігаментитів. На пізніх стадіях розвитку спостерігають ознаки запального (остеопороз, кортикальні й крайові ерозії, втрату хряща) і дегенеративного (осифікацію меніска, остефіти, кісти, субхондральний склероз) процесів.

МЕ є характерною ознакою інфекції і виявляється найчастіше у 70 % пацієнтів. МЕ – єдиний зовнішній прояв ЛБ, що може бути виявленим при клінічному обстеженні осіб із гострими артралгіями. Але у більшості пацієнтів із артритом МЕ ніколи не розвивається або залишається непоміченою. У майже половини хворих констатовані ознаки системного запалення (нездужання, втомлюваність, біль голови, артралгія, міалгія, субфебрильна температура тіла і лімфаденопатія). Як правило, епізоди Лайм-артриту короткі й уражають один великий суглоб, причому найчастіше (90 %) у патологічний процес залучається колінний суглоб. Рідше спостерігають ураження ліктьових, гомілковостопних, кульшових, променезап'ясткових суглобів. Рецидиви артрити бувають протягом періоду від декількох місяців до років у ≤50 % хворих, навіть у тих, хто отримує адекватну терапію, із залученням тих самих або різних суглобів [148]. Артрит зазвичай починається раптово з помірним болем (ВАШ – від 20 до 60 мм) і запальним синдромом. Типовий суглобовий синдром має такі ознаки:

- залучення великих суглобів – кульшові, колінні, плечові;
- відсутність ураження осьового скелета;
- моно-, олігоураження;
- помірний синовіт;
- супутні тендиніти, тендосиновіти, бурсити, ентезопатії, фіброзити;

- залучення м'язів – міозити, міалгії;
- неврологічні прояви.

Іноді в клінічній практиці бувають нетипові ситуації Лайм-артриту з втягненням кульшових суглобів за типом септичного кокситу, особливо у дітей, що характеризуються значним підвищенням ШОЕ і відсутністю гарячки [149, 150]. Також у науковій літературі описані випадки розвитку Лайм-артриту на протезованих суглобах [151].

Без адекватного лікування рецидивний Лайм-артрит набуває хронічного перебігу з персистентними гіпертрофічними синовітами і вторинним остеоартрозом, ерозіями, деформаціями та вимагає лікування, аналогічного до аутоімунних артритів (наприклад ревматоїдного артрити).

Анамнез захворювання і клінічні прояви та симптоми, особливо поява МЕ, мають важливе значення **в діагностиці Лайм-артриту**. Однак основними методами діагностики є лабораторна верифікація борелієвої інфекції, яка допомагає прийняти рішення у складніших випадках захворювання.

При біопсії синовіальної оболонки виявляють відкладення фібрину, гіпертрофію ворсин, проліферацію судин і виражену плазмоцитарну та лімфоцитарну інфільтрацію. У деяких випадках при забарвленні сріблом виявляють спірохети. Число лейкоцитів у синовіальній рідині становить  $5 \times 10^2 - 11 \times 10^4$  /мл, переважну їх частку складають сегментоядерні нейтрофіли. Відзначають підвищений вміст білка, нормальний або знижений рівень глюкози, тести на ревматоїдний і антинуклеарний фактори зазвичай негативні. Виділення культури спірохети дозволяє достовірно встановити діагноз, проте це вдається рідко.

Рутинні загальноклінічні обстеження виявляють незначно підвищене ШОЕ, рівні СРП у більшості випадків не підвищуються, ревматоїдний фактор визначається рідко.

При УЗД суглобів знаходять потовщення синовії, збільшену кількість рідини, поєднанні зміни периартикулярних тканин, тендиніти, ентезити, потовщення і набряк м'язів. Ультрасонографія може бути корисною для виявлення субклінічних синовітів та визначення наслідків хвороби, але даний метод не є специфічним і його не використовують його при диференційній діагностиці [152].

За умов проведення рентгенологічного обстеження при гострій стадії виявляють зміни периартикулярних тканин, при хронічному варіанті – стоншення хряща, підхрящові кісти, навколосуглобовий остеопороз, ерозії, остеофіти, кісти Бейкера.

#### **Критерії діагнозу Лайм-артриту [153, 154]:**

1. Моно- та олігоартрит (особливо ураження колінного суглоба з гіпертрофічним синовітом, кістами Бейкера).
2. Ендемічна зона проживання.
3. Необов'язкова наявність МЕ або нападу кліща в анамнезі.



4. Наявність антитіл до *B. burgdorferi* в ELISA та специфічних IgG в імуноблоті.

5. Можливо – позитивний результат наявності ДНК борелій у ПЛР у синовіальній рідині.

**Диференційну діагностику Лайм-артриту** проводять за основним артритичним синдромом з такими захворюваннями, як ревматоїдний артрит, реактивний артрит, остеоартроз. За умов наявності ще й позасуглобових уражень із запальним синдромом пацієнтів обстежують щодо системного червоного вовчаку, склеродермії та лімфопроліферативних захворювань.

Наявність ізольованого артритичного синдрому, за відсутності запальних змін, ревматоїдного фактора, антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (аССР), а також ураження великих суглобів дозволяє виключити ревматоїдний артрит через недостатню кількість критеріїв для його верифікації (за EULAR 2010 р.). З іншого боку, наявність хронічного синовіту, кіст Бейкера, ураження пацієнтів різного, у тому числі молодого і середнього віку, дозволяє поставити під сумнів діагноз первинного остеоартрозу у випадках явних його рентгенологічних ознак, але в комбінації з ерозіями й остеопорозом, що спонукає до обстеження щодо хронічного інфекційного артрити з вторинним остеоартрозом. Відсутність ознак ураження сечостатевої системи (уретриту, вагініту), очей (кон'юнктивіту) дозволяє виключити реактивний артрит.

В окремих випадках ЛБ може маскуватися під системні захворювання сполучної тканини та лімфопроліферативні синдроми. Негативні специфічні тести на ці недуги в осіб, які проживають в ендемічних зонах щодо ЛБ, дають змогу виключити їх та створюють необхідність для обстеження щодо наявності борелійної інфекції.

Стратифікацію ризику виникнення Лайм-артриту проводять у пацієнтів з анамнезом присмоктування кліща, наявності ME, а також з нетиповим перебігом артритичного синдрому в осіб, які проживають в ендемічній зоні щодо ЛБ, незалежно від пори року.

**Прогноз Лайм-артриту**, як правило, сприятливий; навіть за відсутності лікування близько 10 % пацієнтів одужають, а після відповідної терапії антибіотиками 90 % хворих відновлюються.

Ми обстежили 67 пацієнтів із діагнозом артрити, асоційованого з *B. burgdorferi*, які лікувалися в ревматологічному відділенні КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР [155]. Діагноз недуги підтвердили результати імуноблоту: виявляли не менше як 2 антитіла класу IgM і 5 IgG до антигенів борелій. У 28 обстежених спостерігали гострий перебіг, у 39 – хронічний. В процесі дослідження визначали тип ураження суглобів (моно-, оліго- чи поліураження), суглобовий підрахунок – кількість болючих і припухлих суглобів за DAS 28 [156]. Оцінювали больовий синдром за допомогою ВАШ у мм, УЗД уражених суглобів і визначали маркери запального процесу в крові.

Серед обстежених було 42 жінки та 25 чоловіків. Усі пацієнти – працездатного віку, середнє значення якого у жінок становило  $(34,78 \pm 5,92)$  року, а у чоловіків –  $(46,92 \pm 7,39)$  року. Серед обстежених провідним синдромом констатували больовий із високими значеннями ВАШ –  $(68,42 \pm 4,11)$  мм.

Показник кількості болючих суглобів становив  $(5,15 \pm 2,08)$ , а середні значення кількості припухлих –  $(4,15 \pm 2,67)$  випадка. Моноураження констатовано у 41,8 %, олігоураження – в 35,8 %, поліураження – у 22,4 % пацієнтів.

За умов моноураження майже в усіх хворих діагностували гіпертрофічний синовіт переважно колінних суглобів із кістами Бейкера (за даними УЗД). Класичні прояви артриту (рис. 3.19, 3.20), що характеризувалися помірними або вираженими запальними явищами, спостерігали у 24 обстежених та асоціювалися з позитивними тестами на РФ і аССР у 13,4 %, підвищення рівня СРП зареєстровано у 38,8 % випадків. Ознаки спондилоартралгічного синдрому без ознак сакроілеїту виявлено у 10,4 % пацієнтів.

Лікування хворих, які взяли участь у дослідженні, полягало у застосуванні етіотропних і симптоматичних засобів – НПЗП.

Призначення етіотропних засобів («Доксициклін» 200 мг на добу протягом 30 днів) було найбільш ефективним за умов гострого артриту, про що свідчило зниження ВАШ, локальних запальних змін як клінічно, так і за даними УЗД вже на  $(6,48 \pm 1,37)$  дні. Водночас констатували, що у більшості хворих із



Рис. 3.19. Пацієнт Ц.  
(КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР, ревматологічне відділення, завідувач відділення О. С. Маховська), попередній діагноз: реактивний артрит лівого гомілковостопного суглоба, у подальшому підтвердили Лайм-артрит.



Рис. 3.20. Пацієнт Р.  
(КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР, ревматологічне відділення, завідувач відділення О. С. Маховська, попередній діагноз: ревматоїдний поліартрит (симетричне ураження кистей із підвищеними титрами аССР і РФ), у подальшому підтвердили Лайм-артрит.

хронічним перебігом недуги достовірно покращення встановлено на  $(12,36 \pm 3,72)$  дні лікування. Необхідно зазначити, що у 9 (32,1 %) пацієнтів терапія не була ефективною і їм у подальшому призначили засіб «Метотрексат» по 15 мг на тиждень (6 місяців).

Дані спостереження дозволили сформулювати висновки, що частота уражень суглобів борелійної етіології, за даними різних авторів, становить до 60 %, залежно від географічного регіону, причому артрити часто фіксують за умов БЕФ ЛБ. Труднощі ранньої діагностики полягають у відсутності даних про факт присмокування кліща, що призводить до хронізації процесу і відтермінування лікування та одужання пацієнтів. Актуальним залишається визначення показань до обстеження на ЛБ осіб з артралгічним синдромом, особливо за умов проживання в ендемічній зоні щодо ЛБ.

Необхідно зазначити, що гострий або хронічний прояв Лайм-артриту за клінічним перебігом може бути аналогічним до будь-якого запального захворювання суглобів, а, у свою чергу, ревматичне захворювання суглобів може маскувати перебіг інфекційного ураження. Прогресивний суглобовий синдром стає більш інтенсивним, що вказує на тенденцію до хронізації процесу і схожість за перебігом на ревматоїдний артрит та остеоартроз із гіпертрофічним синовітом і кістами Бейкера, та високою інтенсивністю больового синдрому (ВАШ понад 65 мм).

Результати етіотропного лікування продемонстрували найвищу ефективність за умов гострого артрити порівняно з хронічним.

Існує необхідність подальших науково-практичних розробок у напрямку встановлення чітких показань до обстеження на ЛБ пацієнтів з артритичним синдромом.

**Ревматоїдний артрит, асоційований із *B. burgdorferi*.** Із кожним роком усе більш актуальним стає вивчення інфекційних артритів у ревматологічній практиці, оскільки на сьогодні артрити, асоційовані з *B. burgdorferi*, є серйозною медико-біологічною і медико-соціальною проблемою з огляду на схильність до хронізації та розвитку уражень опорно-рухового апарату, що призводить до несприятливих наслідків – тривалої непрацездатності й інвалідизації людей різного віку і статі. Спільні риси Лайм-артриту із запальними захворюваннями суглобів призводять до маскування одних іншими. Найчастіше необхідність проведення диференційної діагностики є актуальною за умов підозри на ревматоїдний артрит (РА), при нетиповому його перебігу і неефективності хворобомодифікувальної терапії. Артритичний синдром у ревматології окреслений багатьма запальними захворюваннями суглобів, але проблема поєднання їх з інфекційними чинниками залишається актуальною і потребує подальшого вивчення. Відомо, що ЛБ, у тому числі й пізній його прояв – артрит, може мати ізольований перебіг, а в інших випадках запускати механізми виникнення інших форм артритів і обтяжувати перебіг останніх. Запальні артрити, як-от: РА, реактивний артрит

або псоріатичний артрит, остеоартрит, можуть розвинутися протягом декількох місяців після ЛБ, начебто спровоковані спірохетною інфекцією [157, 158]. Результати сучасних досліджень у цьому напрямку Arvikar et al. свідчать, що у випадку розвитку запального артрити на тлі ЛБ клініцистам потрібно розрізняти три можливості: пацієнтів, які мають активну інфекцію в суглобах, тих, хто має післяінфекційний Лайм-артрит, і тих, у кого інша форма запального артрити, що виникає після ХЛ [159]. З іншого боку, в клінічній практиці відомі варіанти перебігу РА, які погано відповідають на стандартну терапію, і пошук причин такої ситуації не виключає наявності інфекційної природи, у тому числі й *B. burgdorferi*. Сьогодні відомо, що ураження суглобів є пізнім проявом ЛБ. Однак хоча деякі пацієнти можуть повідомити про випадки присмоктування кліща або наявність МЕ, артрит може становити маніфестацію хвороби без попередніх ознак або симптомів ЛБ [160, 161]. Тяжкий перебіг артропатії на пізній стадії хвороби був охарактеризований у дослідженнях синовіальною гіперплазією, інфільтрацією моноклеарних клітин у синовіальну оболонку, утворенням запального ексудату над оболонками синовіальних клітин (утворенням пануса), руйнуванням хряща, а також ерозією кісток і суглобів [162]. З клінічної точки зору, Лайм-артрит зазвичай асиметрично вражає великі синовіальні суглоби [163]. У понад 90 % випадків уражається колінний суглоб. Доведено, що гомілковостопний суглоб є другим за частотою залучення у патологічний процес суглобом [164].

Беручи до уваги спільні риси РА і Лайм-артрити, ми провели аналіз клінічного перебігу даних захворювань у нашій клініці. Під спостереженням перебувало 63 пацієнти віком від 19 до 73 років – 19 (30,15 %) чоловіків і 44 (69,85 %) – жінок, які звернулися в ревматологічне відділення КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР [165]. Хворих поділили на 2 групи: 34 (група 1) – хворі на РА, асоційований з *B. burgdorferi*, 29 (група 2) – на ізольований РА. Діагноз РА було верифіковано згідно з класифікаційними критеріями (ACR/EULAR 2010). Для аналізу інтенсивності болю використали ВАШ болю, для характеристики активності РА застосовували шкалу активності хвороби DAS-28. Антитіла класів IgM та IgG до антигенів комплексу *B. burgdorferi* визначали за допомогою реакції імуного блотингу.

Результати аналізу клінічних характеристик хворих (табл. 3.15) показали, що давність захворювання була достовірно нижчою у пацієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, порівняно з особами з ізольованим РА ( $p < 0,05$ ). Щодо артралгічного статусу за ВАШ, то констатовано достовірне збільшення больових відчуттів ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів із РА в асоціації із *B. burgdorferi*. Кількість больючих і кількість припухлих суглобів достовірно більша була в осіб із РА ( $p < 0,05$ ), асоційованим із *B. burgdorferi*. Аналогічну тенденцію спостерігали при аналізі індексу активності захворювання (DAS-28), який продемонстрував, що в стадії середньої активності (3,2–5,1) були пацієнти

з ізольованим РА, а у хворих, в яких виявлено *B. burgdorferi*, активність захворювання була високою (>5,1).

Таблиця 3.15

**Клінічна характеристика пацієнтів із ревматоїдним артритом, асоційованим з *B. burgdorferi*, та з ізольованим ревматоїдним артритом**

Показник	Пацієнти	
	з РА, асоційованим з <i>B. burgdorferi</i> , n=34 (53,97 %)	з ізольованим РА, n=29 (46,03 %)
Вік, роки	49,6±6,7	57,82±4,6
Стать:		
– чоловіки	11 (32,35 %)	8 (27,59 %)
– жінки	23 (67,65 %)	21 (72,41 %)
Давність захворювання, роки	5,21±3,08	13,68±1,47*
ВАШ, мм	68,85±3,22	54,21±4,86*
Ранкова скутість:		
≤30, хв	2 (5,88 %)	5 (17,24 %)
30–60, хв	7 (20,59 %)	18 (62,07 %)
≥60, хв	25 (73,53 %)	6 (20,69 %)
Кількість болючих суглобів	13,12±1,62	5,08±2,96*
Кількість припухлих суглобів	15,62±3,1	6,18±2,34*
DAS-28	6,9±1,2	3,5±0,89*
Кількість пацієнтів зі структурними змінами на Ro-грамі	26 (76,47 %)	12 (41,38 %)
Кількість пацієнтів із кістами Бейкера на УЗД	14 (41,18 %)	2 (6,9 %)

Примітка. \* – різниця достовірна між групами,  $p < 0,05$ .

Оцінювання даних інструментальних методів обстеження показало на користь того, що кількість пацієнтів із структурними рентгенографічними змінами переважала серед хворих на РА, асоційований із *B. burgdorferi*, як і з наявністю кіст Бейкера. З цих даних випливає, що наявність *B. burgdorferi* негативно впливає на клінічний перебіг РА.

Результати аналізу лабораторних показників обстежених хворих (табл. 3.16) констатували, що половина хворих на ізольований РА не мала аССР, інша половина – мала, тоді, як у когорті обстежених із РА в асоціації із *B. burgdorferi* кількість пацієнтів із наявними аССР у 4,5 раза була більшою, аніж число хворих, в яких не було цих антитіл. Оцінюючи показники ШОЕ, встановлено, що у більшій частини пацієнтів із РА, асоційованим із *B. burgdorferi*, показник перевищував 40 мм/год, що вказувало на високу активність запального процесу, тоді як у групі обстежених з ізольованим РА

Таблиця 3.16

**Зміни лабораторних показників пацієнтів із ревматоїдним артритом, асоційованим з *B. burgdorferi*, та з ізольованим ревматоїдним артритом**

Показник	Пацієнти	
	з РА, асоційованим із <i>B. burgdorferi</i> , n=34 (53,97 %)	з ізольованим РА, n=29 (46,03 %)
аССР		
негативний	6 (17,65 %)	14 (48,28 %)
позитивний	28 (82,35 %)	15 (51,72 %)
РФ		
негативний	9 (26,47 %)	19 (65,52 %)
позитивний	25 (73,53 %)	10 (34,48 %)
ШОЕ, мм/год		
норма	3 (8,82 %)	7 (24,14 %)
20–40	9 (26,47 %)	18 (62,07 %)
більше 40	22 (64,71 %)	4 (13,79 %)
СРП, г/л	14,98±3,92	6,1±1,27*

Примітка. \* – різниця достовірна між групами,  $p < 0,05$ .

у такого ж відсотка осіб показник був у межах 20–40 мм/год. Достовірно нижчі показники СРП констатували у пацієнтів з ізольованим РА, порівняно з хворими, в яких РА перебігав в асоціації із *B. burgdorferi* ( $p < 0,05$ ).

Таким чином, серед хворих, які перебували під нашим спостереженням, РА, асоційований із *B. burgdorferi*, діагностували у 53,97 % осіб, причому цей стан асоціювався з інтенсивним больовим синдромом із високим значенням ВАШ, високою активністю запального синдрому, наявністю гіпертрофічного синовіту, переважно колінного суглоба, з кістами Бейкера, що у сукупності сприяє прогресії артриту в пацієнтів, і призводить до тяжчого клінічного перебігу недуги. Вважаємо, що раннє виявлення *B. burgdorferi* та її елімінація може сприяти менш агресивному перебігу РА.

У нашій клініці було проведено дослідження щодо стратифікації факторів, які впливають на **якість життя пацієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi***, та з ізольованим РА (відповідно 44 (48,9 %) і 46 (51,1 %) осіб) на підставі анкетування за опитувальниками Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) і Short Form Medical Outcomes Study (SF-36). За допомогою опитувальника SF-36 оцінили показники за вісьмома шкалами: фізичне функціонування (ФФ) (Physical Functioning – PF), рольова діяльність, зумовлена фізичним станом (РФФ) (Role-Physical Functioning – RP), інтенсивність болю (ІБ) (Bodily pain – BP), загальний стан здоров'я (ЗЗ) (General Health – GH), життєва активність (ЖА) (Vitality – VT), соціальне функціонування (СФ) (Social

Functioning – SF), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РЕФ) (Role Emotional – RE), і психічне здоров'я (ПЗ) (Mental Health – MH), а також розрахували 2 компоненти здоров'я: фізичний (ФКЗ) і психологічний (ПКЗ). Кожна шкала приймала показники значення від 0 до 100; чим вищим був показник, тим кращою була якість життя за цим параметром. Оцінювали функціональний статус пацієнта з використанням опитувальника стану здоров'я – HAQ-DI, який включає 20 запитань, згрупованих у 8 шкал по 2–3 питання в кожній, які стосуються активності пацієнта у повсякденному житті. Відповіді на запитання оцінювали за бальною шкалою від 0 до 3:

- 0 – без труднощів;
- 1 – із деякими труднощами;
- 2 – з великими труднощами;
- 3 – не можу виконати.

HAQ має 25 можливих значень. Значення від 0 до 1,0 визначають мінімальні порушення життєдіяльності, від 1,1 до 2,0 – помірні, від 2,1 до 3,0 – виражені порушення життєдіяльності [166].

Відомо, що ізольований РА та ускладнення цієї тяжкої хвороби зумовлюють вкрай погану якість життя пацієнтів [167]. А тривалий пошук причини інфекційної природи артриту, відтермінування до обстеження на ЛБ за умов нетипового перебігу артритичного синдрому [168], призводить до труднощів ранньої діагностики артриту, асоційованого з *B. burgdorferi*, та своєчасного початку етіотропного лікування [169]. Вагомий вплив захворювання на РА мають зміни в особистості пацієнта, які відбуваються протягом першого року життя хворих із моменту встановлення діагнозу [170].

У такому випадку лише своєчасне втручання мультидисциплінарної команди фахівців у лікування і реабілітацію хворих на артрит дасть змогу пацієнтам уникнути змін самосвідомості та сприятиме зменшенню кількості негативних наслідків захворювання, які впливають на якість життя хворих [171]. Починаючи з першого етапу адекватного лікування і реабілітації, можна полегшити симптоматику, продовжити період ремісії, зберегти працездатність, запобігти змінам особистості та покращити побут і повсякденне життя пацієнта [170].

Важливими аспектами та наслідками артриту є зростання інвалідності та втрата працездатності, що відіграють значну роль в соціальному й емоційному функціонуванні хворого. Оскільки прогресування хвороби є непередбачуваним, хворі тривожаться за майбутнє, вони занепокоєні з приводу зростання обмеження рухомості та побічних ефектів лікування. У них з'являється страх втратити можливість до самообслуговування, що негативно впливає на самосвідомість й усі сфери життя таких пацієнтів [172]. З огляду на зростання захворюваності на ЛБ і можливість хронізації недуги, важливо продовжувати вивчати психосоціальні фактори, пов'язані з якістю життя пацієнтів, що мають вплив на сприйняття хвороби і здатність справ-

лятися з нею [173]. Існує думка, що запалення є ознакою депресії, оскільки підвищені рівні прозапальних цитокінів спостерігають навіть за відсутності аутоімунного захворювання [174]. Крім того, результати систематичного огляду 32 досліджень, в яких повідомлялося про рівні цитокінів до і після лікування антидепресантами, показали, що вміст ІЛ-4, ІЛ-6 і ІЛ-10 у периферійній крові значно знижувалися після терапії [175]. Тяжкість ЛБ і ускладнення, пов'язані з нею, підкреслюють необхідність більш ранньої діагностики та новаторського підходу до лікування [176]. За відсутності своєчасної антибіотикотерапії при ЛБ більше ніж у 60 % пацієнтів розвивається Лайм-артрит – пізній прояв недуги, який має симптоми набряку і болю в суглобах, схожі на РА [177].

Результати проведених досліджень продемонстрували, що усі пацієнти мали середню активність РА. За віком та статтю хворі на РА і на РА, асоційованій з *B. burgdorferi*, суттєво не відрізнялися між собою.

Ретельний аналіз показників якості життя та функціонального статусу хворих на РА, асоційованій з *B. burgdorferi*, та ізольованій РА показав зниження усіх шкал за опитувальниками SF-36 та HAQ-DI, що свідчить про погіршення якості життя пацієнтів обох груп (табл. 3.17). У хворих на РА, асоційованій із *B. burgdorferi*, спостерігали достовірно нижчі показники за шкалою ФКЗ і усіх її складових: життєва активність, соціальне функціонування, рольове емоційне функціонування, психологічне здоров'я. Не встановлено достовірної різниці в осіб обох груп між показниками фізичне функціонування і рольове фізичне функціонування, проте біль і загальний стан здоров'я в осіб із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, достовірно відрізнялися. Тому показник шкали ФКЗ у пацієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, був нижчим, проте достовірної різниці за цим параметром у групах пацієнтів не виявлено.

Отже, суттєве зниження фізичної активності у пхворих на РА, асоційованій із *B. burgdorferi*, порівняно з пацієнтами із ізольованим РА, спостерігали не тільки за рахунок достовірно більшого показника інтенсивності болю і зниження загального рівня здоров'я, а й важливу роль відігравав психологічний стан пацієнтів. Значення HAQ-DI за спеціальним опитувальником в осіб з ізольованим РА був у межах 1,1–2,0, що відповідає помірному порушенню життєдіяльності, проте у пацієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, даний індекс був у шкалі значень від 2,1 до 3,0, що свідчить про більший вплив захворювання на повсякденну діяльність пацієнтів.

При проведенні аналізу кореляційних зв'язків виявлено залежність між активністю захворювання і ФКЗ SF-36 у пацієнтів обох когорт (табл. 3.18). На основі цього ми встановили, що активність захворювання має суттєвий вплив на якість життя пацієнтів. З підвищенням активності захворювання знижуються показники якості життя, зокрема ФКЗ. Виявлено прямиий сильний взаємозв'язок між індексом HAQ-DI та активністю захворювання у па-



Таблиця 3.17

**Показники якості життя та функціонального статусу пацієнтів  
із ревматоїдним артритом, асоційованим з *B. burgdorferi*,  
та з ізольованим ревматоїдним артритом**

Показник	Пацієнти		Коефіцієнт достовірності р
	з РА, асоційованим з <i>B. burgdorferi</i> , n=44 (48,9 %)	з ізольо- ваним РА, n=46 (51,1%)	
	1	2	
HAQ-DI	2,1±0,05	1,7±0,09	0,01*
Шкала SF-36			
фізичне функціонування PF (ФФ)	31,79±2,14	35,75±4,01	0,27
рольове фізичне функціонування RF (РФФ)	44,11±2,89	46,20±3,97	0,74
біль ВР (ІБ)	28,86±2,75	40,52±3,24	0,002*
загальний стан здоров'я GH (ЗЗ)	36,26±2,20	49,22±3,92	0,006*
життєва активність VT (ЖА)	33,51±2,62	47,83±3,24	0,007*
соціальне функціонування SF (СФ)	31,88±2,54	58,12±3,33	0,001*
рольове емоційне функціонування RE (РЕФ)	27,03±2,91	60,83±3,61	0,001*
психологічне здоров'я MN (ПЗ)	25,43±3,04	47,28±3,92	0,002*
фізичний компонент здоров'я (ФКЗ)	35,97±3,26	42,68±3,04	0,09
психологічний компонент здоров'я (ПКЗ)	29,85±3,18	53,66±3,15	0,001*

Примітка. \* – різниця достовірна між групами,  $p < 0,05$ .

цієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, та середній прямий кореляційний взаємозв'язок в осіб з ізольованим РА, що пояснюється більшим ступенем функціональних порушень життєдіяльності в пацієнтів із вищою активністю захворювання (рис. 3.21, 3.22). Не встановлено суттєвої залежності віку та якості життя з ізольованим РА на підставі слабого зворотного кореляційного зв'язку між показниками ФКЗ SF-36 і слабого прямого – з індексом HAQ-DI. Вік при РА, асоційованому з *B. burgdorferi*, для якості життя також є не значущим фактором.

Щодо загальної кількості уражених суглобів, то маємо такі дані: у пацієнтів з ізольованим РА простежується середній зворотний кореляційний зв'язок цього показника з ФКЗ SF-36 і середній прямий зв'язок із HAQ-DI та слабкий зворотний кореляційний зв'язок із ПКЗ SF-36. На основі цього можна зробити висновок, що чим більша кількість суглобів залучена у патоло-

Таблиця 3.18

**Кореляційний зв'язок між ФКЗ SF-36, ПКЗ SF-36, HAQ-DI і клінічними проявами хвороби у пацієнтів із ревматоїдним артритом, асоційованим із *B. burgdorferi*, та з ізольованим ревматоїдним артритом**

Змінна	ФКЗ SF-36		ПКЗ SF-36		HAQ-DI	
	Пацієнти з РА, асоційованим із <i>B. burgdorferi</i> , n=44 (48,9 %)	Пацієнти з ізольованим РА, n=46 (51,1 %)	Пацієнти з РА, асоційованим із <i>B. burgdorferi</i> , n=44 (48,9 %)	Пацієнти з ізольованим РА, n=46 (51,1 %)	Пацієнти з РА, асоційованим із <i>B. burgdorferi</i> , n=44 (48,9 %)	Пацієнти з ізольованим РА, n=46 (51,1 %)
Активність захворювання (DAS-28)	-0,80	-0,72	-	-	0,71	0,66
Вік	-	-0,27	-	-	-	0,23
Загальна кількість уражених суглобів	-	-0,35	-	-0,25	-	0,47
Тривалість захворювання	-0,58	-0,40	-0,62	0,49	0,60	0,54

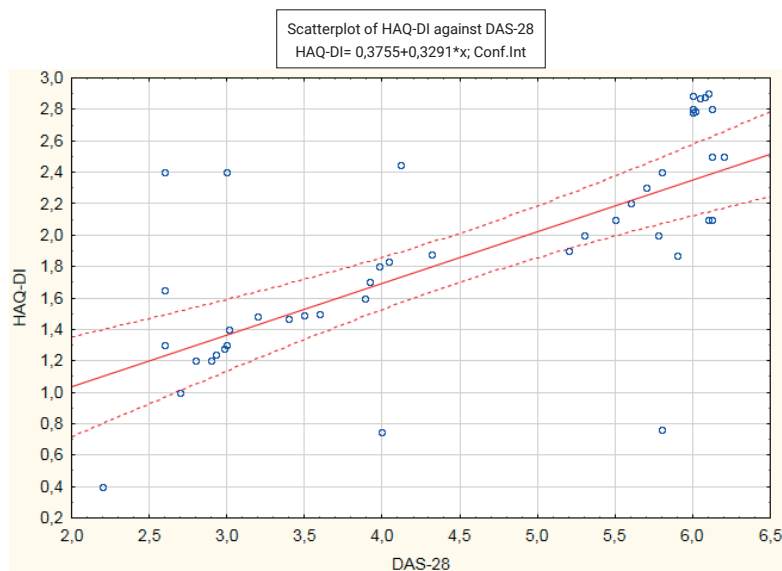


Рис. 3.21. Діаграма розсіювання HAQ-DI залежно від індексу активності захворювання DAS-28 у пацієнтів з ізольованим ревматоїдним артритом.

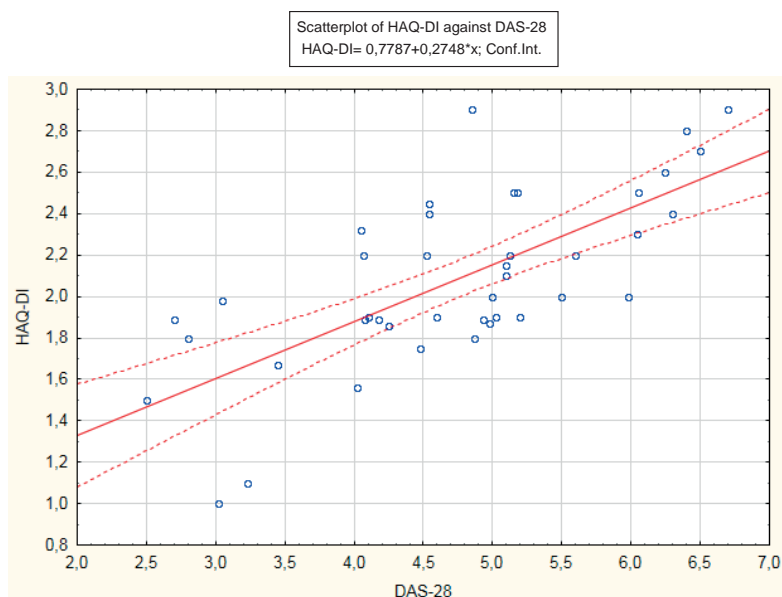


Рис. 3.22. Діаграма розсіювання HAQ-DI залежно від індексу активності захворювання DAS-28 у пацієнтів із ревматоїдним артритом, асоційованим з *B. burgdorferi*.

гічний процес, тим нижча активність пацієнта у повсякденному житті, гірший його фізичний та емоційний стан. Тоді, як у пацієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, не виявлено залежності між даними показниками. Між тривалістю захворювання і ФКЗ SF-36 були середні зворотні кореляційні зв'язки і середні прямі – між HAQ-DI у пацієнтів обох обстежуваних когорт. Даний показник засвідчив, що зі збільшенням тривалості захворювання зростає значення індексу HAQ-DI, а отже, здатність людини до виконання повсякденних справ і професійних обов'язків значно знижується.

Також виявлено зв'язок між тривалістю захворювання і ПКЗ SF-36: у пацієнтів з ізолюваним РА – середній прямий і середній зворотний – у хворих на РА, асоційованим із *B. burgdorferi*. Тобто у пацієнтів з ізолюваним РА зі збільшенням тривалості захворювання показник ПКЗ SF-36 зростає, що пояснюється психологічною адаптацією особи до сприйняття свого захворювання і стану здоров'я і, навпаки, в осіб із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, зі збільшенням тривалості захворювання знижуються показники ПКЗ, мають місце тривожні стани, часті депресії.

Для виділення найбільш значущих факторів, що погіршують якість життя у хворих обох обстежуваних груп, було проведено множинний регресійний аналіз (табл. 3.19, 3.20). Виявилось, що на якість життя пацієнтів обох когорт мали вплив: активність і тривалість захворювання, а вік та загальна кількість уражених суглобів – лише для пацієнтів з ізолюваним РА.

Таблиця 3.19

**Взаємозв'язок між ФКЗ SF-36, ПКЗ SF-36, HAQ-DI і найбільш значущими факторами за даними множинного регресійного аналізу в пацієнтів із ревматоїдним артритом, асоційованим з *B. burgdorferi***

Змінна	ФКЗ SF-36		ПКЗ SF-36		HAQ-DI	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Активність захворювання (DAS-28)	-0,57	0,006	–	–	0,33	0,004
Вік	–	–	–	–	–	–
Загальна кількість уражених суглобів	–	–	–	–	–	–
Тривалість захворювання	-0,33	0,03	-0,45	0,004	0,40	0,009

Таблиця 3.20

**Взаємозв'язок між ФКЗ SF-36, ПКЗ SF-36, HAQ-DI і найбільш значущими факторами за даними множинного регресійного аналізу в пацієнтів з ізольованим ревматоїдним артритом**

Змінна	ФКЗ SF-36		ПКЗ SF-36		HAQ-DI	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Активність захворювання (DAS-28)	-0,69	0,0001	–	–	0,33	0,002
Вік	-0,28	0,06	–	–	–	–
Загальна кількість уражених суглобів	-0,38	0,01	–	–	0,42	0,003
Тривалість захворювання	-0,48	0,003	0,32	0,03	0,37	0,007

Отже, отримані дані анкетування хворих на РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, та з ізольованим РА свідчать про негативний вплив артриту на усі показники якості життя за шкалами SF-36 та індексом HAQ-DI. Зниження фізичного функціонування у хворих обох груп спостерігали на тлі підвищення активності запального процесу за індексом DAS-28. Проте в ході дослідження ми виявили такі відмінності: у пацієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, значно нижчі показники ПКЗ, що пояснюється тяжкою психологічною адаптацією їх до власного захворювання, враховуючи поширеність ЛБ сьогодні та схильність її до хронізації.

Фактори, які впливають на якість життя пацієнтів обох груп, – це активність і тривалість захворювання, а вік та загальна кількість уражених суглобів значущі лише для пацієнтів з ізольованим РА.

Вивчення динаміки активності **прозапальних і протизапальних цитокінів** дозволяє з'ясувати нові ланки імунопатогенезу ЛБ [178]. Цитокіни – високоспецифічні регуляторні пептиди, що продукують клітини імунної системи, а також органів і систем, залучених у запальний процес. Вони виконують медіаторну функцію, передаючи сигнали між клітинами, що взаємодіють [179]. В організмі людини при потраплянні борелій вивільнюються множинні медіатори запалення: на ранніх стадіях – клітини першої лінії захисту

(фібробласти, макрофаги, ендотеліальні клітини та ін.) продукують певний набір цитокінів, що є визначальним у перебігу інфекції. У цей період відбувається активація імунної системи з розвитком гуморального і клітинного імунітету [178].

Цитокіни першої лінії – інтерлейкін ІЛ-1 і ФНП- $\alpha$ , який є потужним індуктором прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та ІЛ-8 [180]. Цитокіни родини ІЛ-1 спричинюють запалення і здійснюють регуляцію відповіді Т-лімфоцитів, запускаючи проліферацію преактивованих антигеном Т- і В-лімфоцитів. Водночас залежно від особливостей антигену, відбувається диференціація Т-хелперів у клітини 1 чи 2 типу: Th1 і Th2. Активація Th1-клітин, які секретують ІЛ-2, ІФН- $\gamma$  і ФНП- $\alpha$ , зумовлює стимуляцію функцій Т-лімфоцитів і макрофагів, а також розвиток клітинного типу імунної відповіді. У свою чергу, синтез Th2-хелперів забезпечує продукування ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13, стимуляцію переважно В-лімфоцитів і гуморальної ланки імунітету [178, 181]. Встановлено, що ІЛ-6 регулює імунну відповідь гострої фази запалення і гемопоез. Гіперпродукування цього цитокіну індукує плазмоцитоз, тромбоцитоз, гіпергаммаглобулінемію. Він причетний до патогенезу аутоімунних захворювань, дисфункції клітин ендотелію і фіброгенезу [182]. До найважливіших протизапальних інтерлейкінів належить ІЛ-10, який ще й має антицитокінову дію. Він є інгібітором синтезу цитокінів Th1, хемокінів, адгезивних молекул, пригнічує синтез моноцитарно-макрофагального ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-12. Цей медіатор підсилює ріст опасистих клітин, В-клітинну проліферацію та секрецію імуноглобулінів. Таким чином, головною функцією ІЛ-10 є обмеження та ліквідація запального процесу [183].

Основною мішенню *B. burgdorferi* є суглоби. Незважаючи на пройдений курс антибактерійної терапії, у значної кількості пацієнтів спостерігають рецидивний або стійкий Лайм-артрит. Імунна відповідь відіграє вирішальну роль у цьому хронічному артритичному суглобовому ускладненні інфекційної етіології. Пацієнти з Лайм-артритом схильні до посиленних запальних відповідей, розвитку виражених імунних реакцій. У сироватці крові таких хворих високі концентрації ФНП- $\alpha$ , ІФН- $\gamma$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-17, ІЛ-10, ІЛ-6, ІЛ-8, що відіграють важливу роль у прогресуванні захворювання [184].

У дослідженні [185], де вивчали рівні 14 цитокінів/хемокінів у сироватці крові та синовіальній рідині в 21 пацієнта з Лайм-артритом, резистентним до антибіотиків, і 9 пацієнтів із позитивною відповіддю на антибіотик, продемонстровано збільшення ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-27, ІФН у синовіальній рідині та ІЛ-4, ІЛ-8, ІЛ-17А, ІЛ-17F, ІЛ-23, ІФН у сироватці крові, що достовірно було більшим у пацієнтів із резистентністю до антибіотиків.

Тому й ми вважали за доцільне вивчити динаміку прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8 і протизапальних ІЛ-10 та ІЛ-4 у сироватці крові пацієнтів із Лайм-артритом і РА. Спостерігали 92 пацієнти, які проходили амбулаторне чи стаціонарне лікування у ревматологічному відділенні КНП «Терно-

пільська університетська лікарня» ТОР. Чоловіків було 33 (35,9 %), жінок – 59 (64,1 %). Середній вік обстежених становив  $(42,38 \pm 11,68)$  року. Пацієнтів поділили на три групи: 1-шу становили 25 (27,2 %) осіб із Лайм-артритом; 2-гу – 34 (36,9 %) пацієнти із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*; 3-ю – 33 (35,9 %) хворих на ізольований РА. Рівень цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-4, ІЛ-8) у сироватці крові пацієнтів визначали методом ІФА із застосуванням тест-систем виробництва ЗАТ «Вектор-Бест». Референтними значеннями були такі концентрації: для ФНП- $\alpha$  – до 6 пг/мл; для ІЛ-6 – до 10 пг/мл; для ІЛ-10 – до 31 пг/мл, ІЛ-4 – до 4 пг/мл; ІЛ-8 – до 10 пг/мл. Для кількісних даних із неправильним розподілом розраховували медіану (Me) та нижній (Lq) і верхній (Uq) квартилі, для якісних показників – абсолютну (n) та відносну (%) кількість. При порівнянні неправильно розподілених величин використовували критерій Манна – Уїтні. Результати вважали статистично достовірними при значеннях  $p < 0,05$ .

При дослідженні цитокінового статусу в пацієнтів трьох груп отримали такі результати: у сироватках крові осіб із Лайм-артритом відзначили підвищений вміст протизапальних цитокінів – ІЛ-10 та ІЛ-4, що достовірно ( $p < 0,05$ ) більше, ніж у пацієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, та ізольованим РА (табл. 3.21). Дана когорта включала переважно осіб із гострим перебігом захворювання, отож, можемо зробити висновок, що початок запалення при борелійній інфекції супроводжується формуванням адекватної імунної відповіді з продукцією специфічних антитіл, проліферацією В-лімфоцитів, Т-лімфоцитів і опасистих клітин, а одними з основних стимуляторів проліферації лімфоцитів є ІЛ-4 та ІЛ-10. Високий рівень ІЛ-4 та ІЛ-10 знижує активність макрофагів, синтез цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6), створюючи умови для переходу захворювання в стадію обмеженого запалення і швидкого закінчення патологічного процесу.

У групі хворих на РА, асоційований із *B. burgdorferi*, та пацієнтів з ізольованим РА ми спостерігали гіперпродукцію ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- $\alpha$ . А дефіцит ІЛ-10 та ІЛ-4 в обстежених із РА, асоційованим із *B. burgdorferi*, призводить до бактеріємії та посиленого викиду ІЛ-6. Суттєвий дисбаланс між протизапальними та прозапальними цитокінами з перевагою продукції других над першими супроводжується прогресуванням запального процесу в суглобах. Високий вміст ФНП- $\alpha$  у пацієнтів з ізольованим РА можна пояснити наступним: ФНП- $\alpha$  синтезується клітинами, які виявляють у великій кількості на межі між панусом і суглобовим хрящем, у тій зоні, з якої починається деструкція суглоба при РА. ФНП- $\alpha$  – індуктор синтезу ще одного прозапального цитокіну – ІЛ-6, який призводить до гіперпродукції гострофазових білків – СРП, фібриногену (K. Schroecksadel et al., 2003). Вивчення біологічної активності ФНП- $\alpha$  дозволило стверджувати, що саме ФНП- $\alpha$  – ключовий медіатор імунозапального процесу при РА (A. Verbruggen et al., 1998; C. A. Wise et al., 2000).

Таблиця 3.21

## Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих дослідних груп (Ме (Lq; Uq))

Показник	Група пацієнтів			Достовірність показників р
	з Лайм-артритом	з РА, асоційованим із <i>B. burgdorferi</i>	з ізольованим РА	
	1-ша	2-га	3-я	
ФНП-а	7,08 (2,67; 9,14)	11,34 (3,56; 20,12)	9,82 (3,54; 18,27)	$p_1=0,01$ $p_2=0,42$ $p_3=0,04$
ІЛ-8	6,78 (4,9;14,2)	9,43 (2,48;14,67)	8,23 (2,10;18,37)	$p_1=0,73$ $p_2=0,60$ $p_3=0,16$
ІЛ-6	5,31 (2,43; 8,84)	10,23 (4,23; 12,60)	9,05 (3,04; 13,72)	$p_1=0,01$ $p_2=0,42$ $p_3=0,04$
ІЛ-10	12,39 (3,08; 21,1)	5,92 (2,89; 9,05)	5,28 (1,94; 6,87)	$p_1=0,01$ $p_2=0,002$ $p_3=0,96$
ІЛ-4	6,87 (2,08; 6,92)	4,80 (4,20; 6,45)	3,26 (0,89; 6,25)	$p_1=0,09$ $p_2=0,02$ $p_3=0,26$

Примітки:

1.  $p_1$  – достовірність показників пацієнтів 1-ї та 2-ї груп.
2.  $p_2$  – 1-ї та 3-ї груп.
3.  $p_3$  – 2-ї та 3-ї груп хворих.

**Мікробіота кишечника.** На сьогодні доволі сучасними виглядають дослідження, які мають на меті вивчити стан мікробіоти кишечника за умов різноманітної патології як метаболічного «органа», який не тільки бере участь у перетравленні їжі, але й синтезує різні біологічно активні речовини, стимулює функції вродженого і набутого імунітету, перешкоджає інвазії патогенних мікроорганізмів, виконує детоксикаційну, антиканцерогенну, синтетичну функції [186, 187]. У літературі накопичується все більше даних щодо взаємного зв'язку між кишковою мікрофлорою і розвитком патології опорно-рухового апарату. Досить детально вивчено роль кишкової мікрофлори в патогенезі автоімунних захворювань, у тому числі запальних захворювань суглобів – РА, анкілозуючого спондилоартриту і псоріатичного артриту [188, 189]. В експерименті з'ясовано значення кишкової мікрофлори в генезі та підтримці запального ушкодження хряща [190]. Одним із факторів, що провокує таке ушкодження, вважають ліпополісахариди, які виробляють кишкові мікроорганізми – грамнегативні бактерії. В умовах підвищеної кишкової проникності рівень ліпополісахаридів підвищується у пацієнтів з артритом не тільки в крові, але й у синовіальній рідині, причому концентрація їх коре-

лює з тяжкістю ураження суглобів, інтенсивністю больового синдрому і ступенем звуження суглобової щілини [191].

Який же можливий механізм впливу кишкових мікроорганізмів на суглоби? Грамнегативна кишкова мікрофлора здатна продукувати, а потім виділяти везикули, що містять ліпополісахариди та протеїни. Везикули, особливо за підвищеної кишкової проникності, можуть всмоктуватися в кров і поширюватися по всьому організму, в тому числі проникати в порожнину суглобів. Залежно від свого складу такі везикули спричинюють як про-, так і протизапальну дію. Прозапальний ефект ліпополісахаридів значною мірою зумовлений ліпідом А, сполученим із ліпідозв'язувальним протеїном. Подібний прозапальний комплекс активує нейтрофіли і макрофаги. Активовані клітини запускають запальний каскад, що включає ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , матриксні металопротеїнази, вільні радикали, які несприятливо впливають на суглобові структури [192].

Важливе значення в активації запального процесу в пацієнтів із РА має такий кишковий мікроорганізм як *Prevotella copri* [193]. Мікроорганізми роду *Prevotella* володіють високим прозапальним потенціалом і активують Т-хелпер-17 (Th17)-опосередкований механізм запалення. Пусковим моментом у цьому механізмі є стимуляція TLR2 з подальшим збільшенням синтезу ІЛ-23, ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8, яку, на сьогодні пов'язують із розвитком РА, індукованого кишковою мікробіотою [194, 195]. Результати багатьох світових досліджень показали, що *Prevotella copri* у великій кількості збільшується на доклінічній стадії у нелікованих пацієнтів із РА, причому рівень їх є достовірно вищим, порівняно з тими, які отримували лікування, і здоровими особами [196, 197]. При РА також було відзначено, що імунна відповідь ІgА проти *Prevotella copri* корелює з вродженими (MIP-1), Th1 (IFN $\gamma$  та ІЛ-12), Th17 (ІЛ-23, ІЛ-17) та анти-серопозитивністю до цитрулінованих пептидних антитіл (АТ ЦЦП) [198].

Активність РА корелює з дисбактеріозом кишечника, а стан дисбактеріозу частково усувається в період ремісії після лікування традиційними або біологічними хворобомодифікувальними препаратами [199, 200].

Серед причин, які призводять до порушення нормального мікробіоценозу товстої кишки, важливе місце займає вплив фармакологічних препаратів. Результати ряду досліджень показали негативний вплив антибіотикотерапії на стан мікріоми кишечника, що корелює з ризиком розвитку РА. При повторних курсах антибіотикотерапії виникають великі труднощі у відновленні кількісного та якісного складу мікрофлори кишечника, що спричиняє функціональні та метаболічні порушення у його роботі з високою вірогідністю розвитку аутоімунних захворювань [201]. Крім антибіотиків на стан мікріоми кишечника впливають протиревматичні засоби, імунобіологічна терапія. За даними деяких авторів, у 76 % хворих на РА, які лікувались НПЗП і метотрексатом, виявлявся дисбіоз кишечника переважно III–IV ст. [202].



Відсутність інформації щодо стану мікробіоти при артритах, асоційованих із *B. burgdorferi*, слугувала повштохом для вивчення даної проблеми в клініці ревматології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР, де виконали дослідження щодо встановлення особливостей кишкової мікробіоти у пацієнтів із РА, асоційованим із *B. burgdorferi*. Обстежено 96 осіб, серед яких 52 (1-ша група) – хворі на РА, асоційований з *B. burgdorferi*, 44 (2-га група) – на ізольований РА. Хворі були віком від 21 до 78 років [203]. Усім пацієнтам проведено бактеріологічне дослідження фекалій. Якісний і кількісний склад мікрофлори товстої кишки проводили методом посіву десятикратних розведень ( $10^{-1}$ – $10^{-9}$ ) фекалій на стандартний набір селективних і диференційно-діагностичних поживних середовищ для виділення аеробних і анаеробних мікроорганізмів. Ступінь дисбіозу товстої кишки оцінювали за класифікацією І. Б. Куваєвої, К. С. Ладодо (1991).

У процесі проведення цього дослідження отримали дані, які свідчать про порушення якісного і кількісного складу як анаеробних, так й аеробних представників мікрофлори (табл. 3.22).

Таблиця 3.22

**Склад мікрофлори кишечника пацієнтів із ревматоїдним артритом, асоційованим з *B. burgdorferi*, та з ізольованим ревматоїдним артритом (M±m)**

Рід і вид мікроорганізму, IgКУО/г	Група пацієнтів		Достовірність показників р
	з РА, асоційованим з <i>B. burgdorferi</i> , n=52 (54,2%)	з ізольованим РА, n=44 (45,8 %)	
	1-ша група	2-га група	
Біфідобактерії	5,25±0,15	6,44±0,17	0,012
Лактобактерії	4,96±0,14	5,68±0,20	0,013
Загальна кількість кишкової палички	5,15±0,19	6,07±0,22	0,004
Гриби роду <i>Candida</i>	5,92±0,16	4,68±0,17	0,002
Стафілококи ( <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> )	5,13±0,15	4,41±0,16	0,009
УПМ ( <i>Clostridium</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>E. coli</i> гемолітична, <i>Enterococcus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> )	6,07±0,24	4,54±0,19	0,007

Примітка. р – різниця достовірна між групами.

Результати аналізу мікробного складу фекалій в обстежених хворих обох груп вказують на виражені зміни в якісному і кількісному складі мікрофлори товстої кишки. Визначали зниження рівнів представників анаеробної

флори: біфідобактерій менше  $10^7$ , а також лактобактерій нижче  $10^6$  в усіх пацієнтів, що супроводжувалось підвищенням кількості представників умовно-патогенної мікрофлори. У хворих 1-ї групи спостерігали достовірне зниження кількості біфідобактерій ( $p=0,012$ ), лактобактерій ( $p=0,013$ ), кишкової палички ( $p=0,004$ ), порівняно з аналогічним показником у пацієнтів 2-ї групи, що свідчить про більш суттєвий вплив на мікробіоту кишки *B. burgdorferi*. Підвищений вміст стафілококів і грибів роду *Candida* діагностували практично в кожного пацієнта, проте рівень грибів роду *Candida* в осіб із *B. burgdorferi* був майже в 1,5 раза вищим за такий же показник хворих 2-ї групи ( $p=0,002$ ). Збільшення кількості іншої УПМ також спостерігали у пацієнтів обох груп. У хворих 2-ї групи переважали *Proteus mirabilis* (36,8 %) та *E. coli* гемолітичні (31,6 %), а в пацієнтів 1-ї групи був значний ріст, що перевищував норму, *Enterococcus faecium* (32,6 %), *Klebsiella pneumoniae* (22,4 %) та *E. coli* гемолітичних (18,4 %) (рис. 3.23).

При бактеріологічному дослідженні калу 96 пацієнтів порушення дисбіозу товстої кишки виявили у 87 осіб з обох груп, серед яких дисбіоз III ст. переважав у пацієнтів із РА, асоційованим із *B. burgdorferi* (59,2 %), а у хворих на ізольований РА – дисбіоз II ст. (57,9 %) (рис. 3.24). Дисбіоз IV ст. у жодного обстеженого пацієнта 2-ї групи не виявлено, тоді як у 3 (6,1 %) осіб з 1-ї групи його діагностовано. Дисбіоз I ст. частіше реєстрували в пацієнтів з ізольованим РА – у 9 (23,7 %), порівняно з 1-ю групою, – у 4 (8,2 %) обстежених.

На основі аналізу отриманих даних можна вважати, що у хворих на РА, асоційований із *B. burgdorferi*, до призначення курсу антибіотикотерапії діагностували більш виражені порушення мікробіоти товстої кишки з роз-

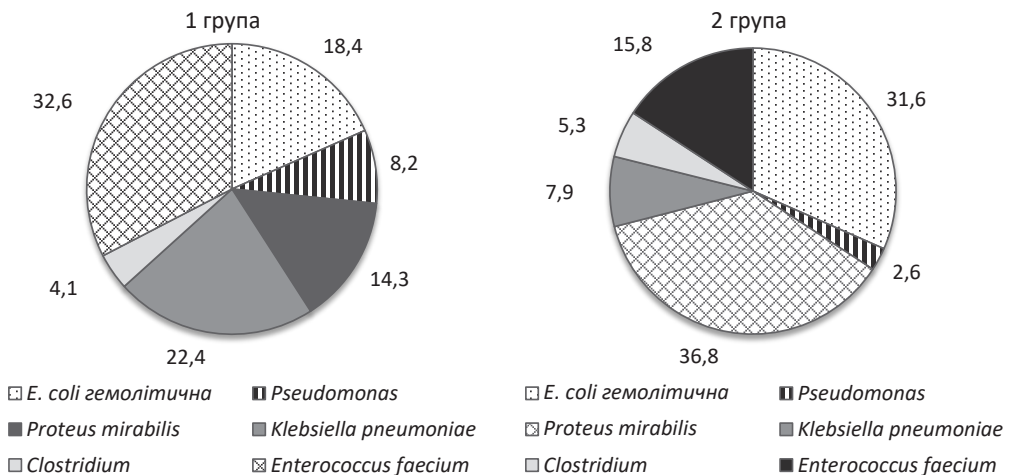


Рис. 3.23. Частота виявлення умовно-патогенної мікрофлори у пацієнтів обох груп з ознаками дисбіозу, %.

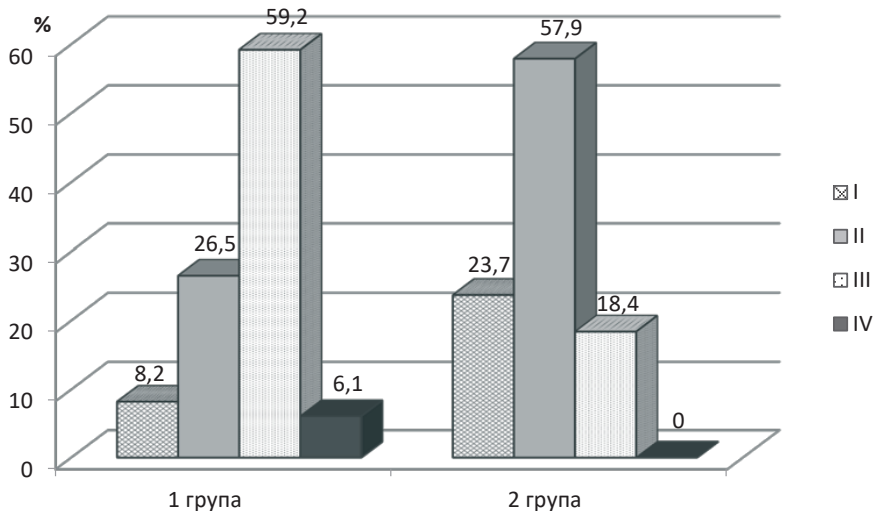


Рис. 3.24. Ступені тяжкості дисбіозу товстої кишки в обстежених хворих (1 група – пацієнти з РА, асоційованим із *B. burgdorferi*, 2 – з ізольованим РА).

витком тяжчого ступеня дисбіозу за рахунок підвищення вмісту УПМ і значного зменшення кількості нормальної мікробіоти порівняно з пацієнтами з ізольованим РА.

**Інші ревматичні маски Лайм-бореліозу.** Незважаючи на те, що за останні десятиліття рівень знань про ЛБ зріс, широкий діапазон клінічних проявів недуги та обмежена інформативність діагностичних методів означають, що помилкові ситуації та затримки правильного діагнозу трапляються в медичній практиці з певною частотою. На сьогодні не існує загальноузгоджених симптомів, лабораторних чи інструментальних даних, які б були чутливими та специфічними для допомоги у клінічній оцінці пацієнтів зі стійкими симптомами ЛБ, що імітують системні захворювання сполучної тканини [204]. Тривалі суб'єктивні прояви, про які часто повідомляють у контексті ЛБ (наприклад втомлюваність, біль голови, когнітивні скарги, парестезії, артралгії, артрити та порушення сну) також можуть бути наявними при усіх ревматичних захворюваннях [205–207].

**Фіброміалгія (ФМ)** є другою за частотою «ревматичною» недугою (після остеоартрозу), що зустрічається у 2–8 % загальної популяції. Одним із імовірних тригерних чинників є ЛБ. Ще в 1995 р. М. Frey виявив ДНК *B. burgdorferi* у м'язовій тканині хворого на ФМ. Протягом останніх років проведено декілька великих за об'ємом досліджень, зокрема під час одного з них (4 роки, 287 пацієнтів із верифікованим діагнозом ЛБ і з відсутністю будь-яких даних за ФМ на момент дебюту основної недуги) у 37 (12,9 %) пацієнтів встановлено діагноз ФМ. Варто відзначити, що лише в одного (!) обстежуваного вдалось досягти цілковитого регресу симптоматики після

антибіотикотерапії, а в інших, попри негативні результати серологічних тестів, ознаки ФМ залишились. Відсутність більш чіткої клінічної картини після елімінації збудника, на думку авторів, пов'язана з наявністю так званого постлаймівського синдрому. Тому з метою більш детальної оцінки потрібно спостерігати за пацієнтами значно довше і виключити реінфікування [208].

ЛБ може індукувати складні дерматологічні стани, що призводять до автоімунних запальних дерматоміопатій, у тому числі й **дерматополіміозиту** (ДМ). Відомо, що зареєстровано 8 випадків проявів ДМ, пов'язаних із бореліями [209]. На відміну від ідіопатичного ДМ, Лаймасоційований ДМ буває частіше у чоловіків і здебільшого пов'язаний з іншими автоімунними захворюваннями, такими, як дерматит, герпетиформіс, рецидивний поліхондрит, ідіопатичний фіброз легенів і кріоглобулінемія [210–213]. Хоча можлива поява ДМ у гострих стадіях захворювання, але більшість із зареєстрованих випадків мала хронічний ЛБ [214–218]. Можливо, це могло бути пов'язано з тривалим виживанням *B. burgdorferi* в ретикулоендотеліальній системі. На сьогодні було зроблено кілька спроб пояснити розвиток ДМ при ЛБ, але фактичний механізм залишається незрозумілим. Тим не менше, можлива багатофакторна патогенність, яка полягає в тому, що імунологічно *B. burgdorferi* може змінювати як клітинний, так й гуморальний імунітет, і призводить до лімфопенії, зниження активності супресорних клітин, підвищення співвідношення Т-клітин, природних аномалій клітин-кілерів, збільшення поліклональних В-клітин і синтезу олігоклональних імуноглобулінів [152].

Окремо від імунної дисфункції запропоновано механізми, які включають запалення унаслідок прямого вторгнення *B. burgdorferi*, що підтверджується наявністю спірохет у шкірі або зразках м'язової біопсії. Враховуючи цей факт, Hoffmann et al. [219] описали Лаймасоційований ДМ як варіант ЛБ. У зразках м'язової біопсії борелії присутні в периваскулярних зонах і, можливо, вивільняють свої антигени та сприяють активації антигенно запальної реакції як механізму травми навколишнього м'яза. Ці ж автори припустили роль гаплотипу HLA-Cw3 як схильності до розвитку ДМ, пов'язаного з бореліями. Хоча більшість випадків – це набутий ДМ під час зараження, Fraser et al. повідомили, що у пацієнта із вже наявним ДМ відбулося загострення після інфікування.

Виходячи з огляду літератури [209], зв'язок ДМ з *B. burgdorferi* може встановлюватися прямими або непрямими способами. Непрямі ґрунтуються на можливості асоціації ДМ із ЛБ. Непрямі докази можуть включати 1) позитивні результати ІФА або вестерн-блоту виявлення антитіл до борелій за наявності ДМ, 2) розвиток ДМ під час або після ЛБ, 3) загострення ДМ, спричинене ЛБ, 4) рецидив ДМ, корельований із реінфекцією бореліями, 5) одужання при ДМ, що корелює з одужанням від ЛБ і 6) одужання при ДМ після лікування антибіотиками.

ДМ, асоційований з *B. burgdorferi*, є одним з рідкісних проявів ДМ. Проте таку можливість необхідно враховувати у пацієнтів із новою ДМ-подібною клінічною картиною, які проживають в ендемічних зонах щодо ЛБ або мають гостру чи хронічну форму недуги. Лаймасоційований ДМ піддається лікуванню і може бути повністю вилікований при відповідній терапії. Тестування на Лаймасоційований ДМ повинно включати тестування на ЛБ, ДМ та їх етіологічну асоціацію.

Що стосується патогенезу уражень шкіри при ЛБ і можливого залучення *B. burgdorferi* до інших уражень шкіри з компонентом фіброзу, варто пам'ятати про високу спорідненість борелій із колагеном та еластичними волокнами, які спостерігали при гістопатологічних дослідженнях уражень шкіри у пацієнтів із ЛБ [220, 221].

Насамперед варто зазначити, що *B. burgdorferi* має безліч пристосувальних властивостей, які сприяють проникненню спірохет в організм людини, особливо в опорно-руховий апарат [222]. Існують дані, що наявність декорину у зв'язках і сухожилках відіграє життєво важливу роль у бактеріях інфекції. Зазначили, що миші з дефіцитом цього ферменту були стійкими до зараження *B. burgdorferi*. Декорин – це протеоглікан, що локалізується усередині клітини або в міжклітинному матриксі. Це сполучнотканинний компонент, який зв'язується з колагеновими волокнами I та II типів і відіграє роль у формуванні позаклітинної структури матриксу. Існує гіпотеза, що коли спірохета зв'язується з декорином, її зв'язування з колагеном стає неможливим, що призводить до руйнування останнього. Вважають, що патомеханізм цього стану є складним, а його етіологія багатофакторна, включаючи порушення синтезу колагену, фібробластів, а також ураження судин, які разом можуть впливати на розвиток склерозу. Ушкодження ендотелію є першим етапом у його патогенезі, й воно може проявлятися симптомом Рейно та мікроангіопатією. Генетичні, екологічні та інфекційні фактори можуть зіграти свою роль у патомеханізмі цього стану [223].

Вважають, що стійке зараження *B. burgdorferi* впливає на клітини ендотелію судин і це може призвести до їх ушкодження, а також до розвитку мікроваскулопатії та/або активації фібробластів шкіри. Ще у 2005 р. А. Wackernagel описав пацієнтку зі **системною склеродермією**, в якій остання розвинулася лише після зараження *B. burgdorferi* [224]. У 61-річної жінки зі синдромом Рейно з капіляроскопічними змінами та антицитромерними антитілами відзначено раптове виникнення еритеми та індурації шкіри обличчя і верхньої частини тулуба. Лабораторні дослідження, включаючи ІФА, імуноблот і ПЛР виявили інфікування *B. burgdorferi* s. l. Пацієнтку успішно пролікували цефтриаксоном внутрішньовенно. Через 14 днів після закінчення лікування шкіра перестала бути жорсткою й ущільненою. Автор звертає увагу на те, що ЛБ необхідно розглядати у нетипових випадках склерозу шкіри в пацієнтів, схильних до розвитку системної склеродермії.

Варто також зазначити, що в той час як більшість пацієнтів, які отримували адекватне лікування ЛБ, одужують, у деяких осіб розвиваються незрозумілі хронічні стани у вигляді постійних або рецидивних симптомів після лікування, які не можна пояснити [225]. Причому фенотип симптомів аналогічний із нещодавно описаним «long-COVID-19», має багато спільних характеристик [226]. Найчастіші симптоми – втомлюваність, біль в опорно-руховому апараті та когнітивна дисфункція [85, 227, 228]. Американська асоціація інфекційних хвороб (IDSA) для цього стану запропонувала термін **постлаймська хвороба** (ПЛХ). Однак пацієнти з ПЛХ часто також повідомляють про інші, надзвичайно різноманітні неврологічні симптоми, порушення сну, настрою, ураження очей тощо [229–231]. Оскільки великих досліджень серед пацієнтів із ПЛХ не проводили, ця різноманітність клінічних проявів не була всебічно вивчена. Однак на сьогодні, завдяки досягненню персоналізованої медицини, виділяють клінічно та/або біологічно когерентні підгрупи [232, 233].

Крім того, подібно до фіброміалгії, ПЛХ, імовірно, є складним, багатфакторним захворюванням з імунологічними, мікробіологічними, генетичними та/або психосоціальними факторами, що сприяють розвитку захворювання і тяжкості його перебігу [234, 235]. Alison Wю Rebman et al. [236] вивчили неоднорідність клінічних проявів у пацієнтів із ПЛХ і згрупували їх відповідно до різних демографічних, клінічних, лабораторних і психосоціальних сфер. Дослідницький факторний аналіз класифікував 30 симптомів, про які повідомляли пацієнти, на 6 факторів: «Когнітивні симптоми», «Очні ураження», «Тип інфекції», «Настрій», «Біль у м'язах і скелеті» та «Неврологічний». Остаточний аналіз прихованого профілю пацієнтів було проведено з використанням оцінок факторів, що визначають втомлюваність, м'язово-скелетний біль, пов'язаний із настроєм. Це дало 3 профілі нових симптомів і усі учасники дослідження були класифіковані у відповідні підгрупи: 1 – 59,0 %, 2 – 18,9 % і 3 – 22,1 % відповідно. Порівняно з двома іншими підгрупами, підгрупа 1 мала низький рівень за усіма факторами щодо вибірки в цілому та нижчий рівень інвалідності (відповідно 1,6 проти 10,0 %, 12,8 %;  $q=0,126$ ,  $p=0,035$ ) і вищий рівень самооцінки ефективності (відповідно медіана 7,5 проти 6,0 %, 5,3 %;  $q=0,068$ ,  $p<0,001$ ). Підгрупа 2 мала найвищі показники на основі факторів «м'язово-скелетного болю» ( $q\leq 0,001$ ). Підгрупа 3 характеризувалася загалом вищими показниками, заснованими на факторі симптомів, і повідомляла про глибшу депресію ( $q\leq 0,001$ ). Цей аналіз виявив 6 факторів симптомів і 3 потенційно клінічно значущих підгрупи серед пацієнтів із ПЛХ. Ця проблема потребує подальшого вивчення.

За період вивчення ЛБ встановили, що існують фактори, які підвищують ризик виникнення стійких симптомів після лікування [237]. До цих факторів належать: тяжче захворювання на початку з більшою кількістю симптомів [238] та/або об'єктивних ознак чи симптомів (таких, як біль голови, світло-

боязнь, біль шиї), ураження нервової системи [239, 240], наявність коморбідних станів [241], затримка в діагностиці та призначенні належного лікування [242], знижена імунна відповідь під час гострої інфекції [243], підвищений рівень специфічних імунних медіаторів, таких, як ІЛ-23 і ССЛ19 на початку захворювання і/або в період ранньої реконвалесценції [244, 245], наявність ко-інфекції *B. burgdorferi* та *Babesia microti* [246].

Отже, ЛБ за клінічними проявами може перебігати як системне захворювання сполучної тканини, виступаючи в ролі тригерного чинника, який запускає складний каскад реакцій системної запальної відповіді. Під нашим спостереженням перебувала пацієнтка Б. (випадок описаний у співавторстві С. І. Сміян, І. Й. Галайчуком, І. В. Жулкевичем, В. Д. Николюком, Р. Р. Коморовським, С. Р. Гусак, І. І. Білозецьким [158]), яку було скеровано на консультацію у клініку ревматології від онкологів із провідним синдромом лімфоаденопатії в асоціації з інтоксикаційним синдромом і ксеростомією. З приводу лімфоаденопатії її обстежили в клініці онкології, де провели патогістологічне та імуногістохімічне дослідження лівого аксиллярного лімфовузла.

Результати патогістологічного опису свідчили про підозру на фолікулярну лімфому, але імуногістохімічне дослідження показало таке: CD3 (DAKO, поліклональні)-позитивна реакція в малих лімфоцитах паракортикальної зони і в поодиноких лімфоцитах у кортикальній зоні, включаючи гермінативні центри; CD3 (DAKO, клон L26)-позитивна реакція в малих лімфоцитах кортикальних відділів і у клітинах гермінативних центрів, позитивна реакція в поодиноких лімфоцитах у паракортикальній зоні; bcl-2 (DAKO, клон 124)-позитивна реакція в лімфоцитах мантійної, маргінальної і паракортикальної зон, у поодиноких лімфоцитах у гермінативних центрах, негативна реакція в більшості лімфоцитів у гермінативних центрах; CD30 (DAKO, клон Ver-H2)-позитивна реакція в поодиноких клітинах із морфологією імунобластів, що розташовуються в гермінативних центрах і у паракортикальній зоні; Ki-67 (DAKO, клон MIB-1)-позитивна реакція в майже 100 % клітин у гермінативних центрах вторинних фолікулів, позитивна реакція в поодиноких клітинах у паракортикальній зоні. Капсидний білок р24 вірусу імунодефіциту людини (DAKO, клон Kal-1)-негативна реакція.

Патоморфологічний висновок констатував відсутність ознак цитологічної атипії у клітинах кортикальної і паракортикальної зон. Таким чином, при імуногістохімічному забарвленні підтверджено збереження загальної будови лімфовузла, даних щодо лімфопроліферативного процесу не було знайдено. Зміни в лімфовузлі зумовлені змішаною (кортикальною і паракортикальною) гіперплазією (рис. 3.25–3.30).

Мікропрепарати (представили й описали І. Й. Галайчук, І. В. Жулкевич і В. Д. Николіюк) – доповнення до патогістологічного висновку CSD: наявні псевдогранульоми з гомогенним вмістом і лімфогістіоцитарною інфільтра-



Рис. 3.25.

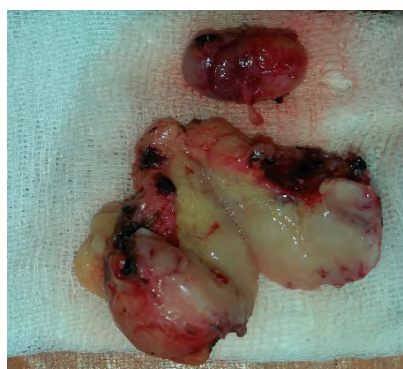


Рис. 3.26.

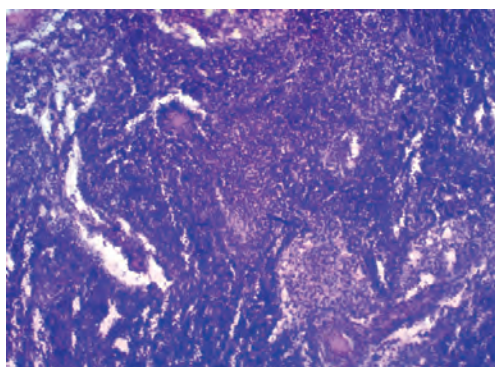


Рис. 3.27.

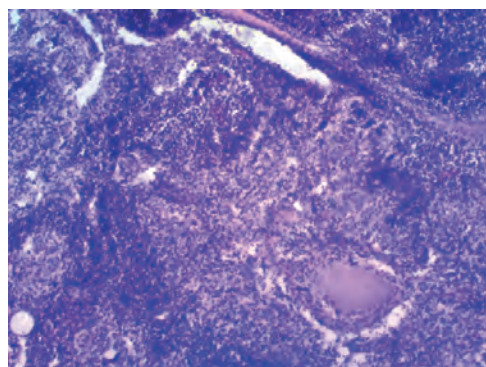


Рис. 3.28.

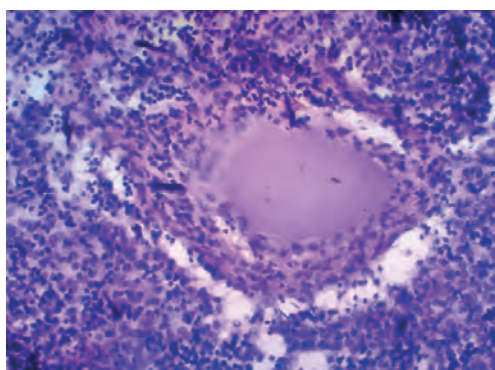


Рис. 3.29.

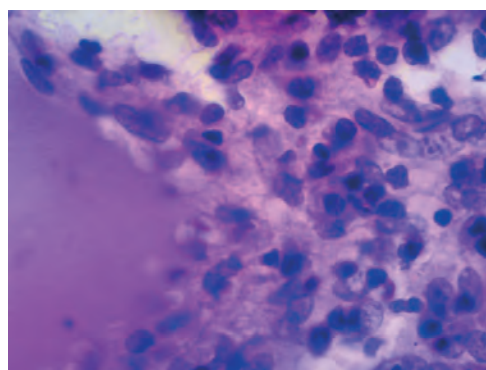


Рис. 3.30.

Рис. 3.25–3.30. Операційний макропрепарат конгломерату лімфатичних вузлів (4,5×4,0×3,5 см), видалених із лівої аксиллярної ділянки.

цією навколо гранульоми (рис. 3.27–3.29) з формуванням сполучнотканинної псевдокапсули, що вказує на специфічне гранулематозне запалення. У псевдокапсулі наявні множинні макрофаги (рис. 3.30).



При детальному опитуванні пацієнтки з'ясували про присмокування кліща в анамнезі (6 місяців до виникнення симптомів). При огляді – відсутні висипання на шкірних покриттях, визначалася лімфоаденопатія шийна, підщелепна, аксиллярна, пахвинна. При обстеженні внутрішніх органів змін не знайдено. Результати рутинних лабораторних обстежень – без змін. З огляду на наявність факту нападу кліща пацієнтку обстежено на ЛБ (блот-аналіз): *B. burgdoferi*, антитіла IgG, IgM – результат позитивний, *B. burgdoferi*, антитіл IgM до VlsE, p41, p39, OspC Ba (*B. afzelii*), OspC Bb (*B. burgdoferi*), OspC Bg (*B. garinii*) – не виявлено. *B. burgdoferi*, антитіл IgG до VlsE (*B. burgdoferi*, *B. afzelii*, *B. garinii*) – не виявлено, до Lipid Ba (*B. afzelii*), Lipid Bb (*B. burgdoferi*) – не виявлено. *B. burgdoferi*, антитіл IgG до p41, OspC (*B. afzelii*), p19, IgG., p83, p39, p58, p18 – не виявлено, до p21, p20 – пограничний результат.

Результати обстеження щодо системних захворювань виявили позитивні результати на наявність ANA-Screen, SS-A 52/60, IgG >8, SS-B IgG>8.

КТ, яку провели в клініці онкології (рис. 3.31), виявила двобічно нерівномірно виражені збільшені аксиллярні лімфатичні вузли (23/16 мм).

Консультації: окуліста – ангіопатія сітківки, синдром «сухого ока»; стоматолога – об'єктивна ксеростомія.

З урахуванням вищенаведеного хворій діагностували синдром Шегрена, асоційований із Лайм-бореліозом.

Крім того, за нашими даними, в клініці ревматології КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР за останні 4 роки (2017–2021 рр.) ЛБ із системними проявами, за винятком артритів, було констатовано у 44 пацієнтів (табл. 3.23). Варто зазначити, що лише 27 із них вказували на присмокування кліща в анамнезі.

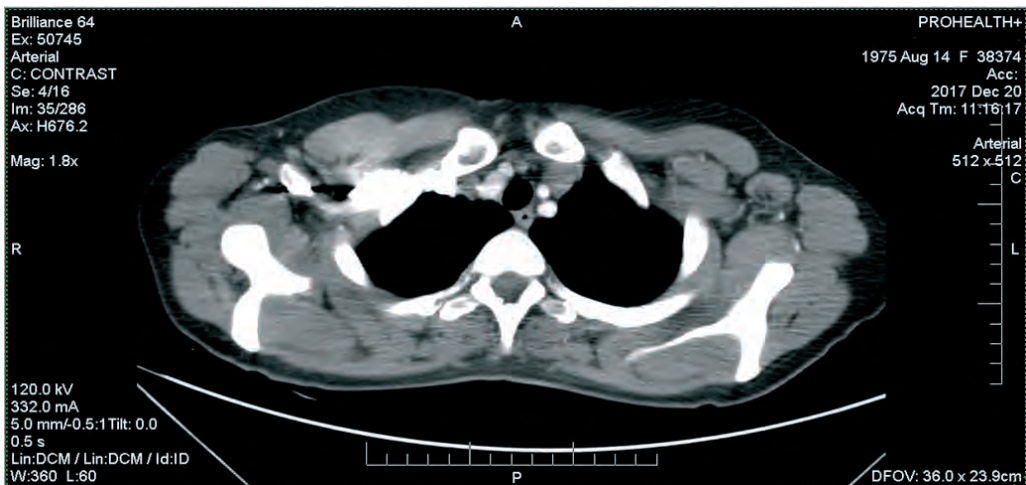


Рис. 3.31. Комп'ютерна томограма пацієнтки Б., двобічно нерівномірно виражені збільшені аксиллярні лімфатичні вузли.

Таблиця 3.23

**Системні прояви Лайм-бореліозу в обстежених хворих**

Системні зміни	Кількість хворих	Особливості перебігу
Лімфоаденопатія	2	Попередій діагноз лімфома (гістологічно), виключена цитохімічним методом
М'язовий біль (ВАШ – 90 мм)	23	Без ознак артриту, запальних змін. За типом фіброміалгії
Вогнищева склеродермія	3	Без системних проявів
Синдром Шегрена	2	Покращення стану після адекватного лікування
Васкуліт за типом лейкоцитокластичного	2	Перебіг безперервно-рецидивний
Панікуліт Вебера – Крісчена	2	Повний регрес після антибіотикотерапії
Стани, подібні на системний червоний вовчак	4	Регрес симптоматики після антибіотикотерапії у 2 пацієнтів, в інших початок системного червоного вовчаку
Антифосфоліпідний синдром	2	Покращення стану після адекватного лікування
Полінейропатія (підозра на системний васкуліт) з ознаками запального синдрому	4	Покращення стану після адекватного лікування

Найчастіше відзначали міалгічний синдром за типом фіброміалгії у поєднанні з синдромом хронічної втомлюваності. Неправильна діагностика призвела б до системного використання глюкокортикоїдів, що у випадку інфікування *B. burgdorferi* сприяло б погіршанню стану пацієнтів.

Отже, ревматологічні аспекти ЛБ і ПЛХ на сьогодні недосконало вивчені, що дає можливість для подальших наукових розробок, однак питання показань до обстеження щодо виключення або верифікації цих станів у практиці ревматолога є терміновим і достатньо актуальним.

### 3.4. Ураження серцево-судинної системи

Про ураження серця при ЛБ (так званий Лайм-кардит) відомо ще з 1980 р. [257, 258]. У гострому періоді захворювання патологія серцево-судинної системи за частотою виникнення перебуває на 3-му місці серед інших проявів, що становить від 0,2 до 25 % залежно від географічних зон [247, 250, 256, 257, 259, 260]. Зокрема, у США частота виявлення міокардиту борелійної етіології складає близько 8–10 % дорослих осіб, які не отримують лікування з приводу ЛБ [256], [261–263], проте в останніх повідомлен-

нях вона значно знизилась [255, 256]. У цій країні між 1985 і 2018 р., за даними медичної літератури, зафіксовано 9 випадків летального Лайм-кардиту [256], міокардит зустрічається приблизно у 10 % дорослих, які не отримують лікування ЛБ [253].

У Європі Лайм-кардит виявляють набагато рідше, ніж у Сполучених Штатах Америки, що може бути наслідком відмінностей генотипів борелій на цих континентах [253, 256]. Статистичні дані щодо Лайм-кардиту в Європі відповідають 0,4–4 % усіх випадків ЛБ, зокрема в північній її частині – близько 1 % від усіх захворювань, у Південній Європі – до 8 % [248, 255–257]. Подібну неоднорідність спостерігають і в різних географічних регіонах Росії [250, 257], при цьому кардіальні ураження в гострому періоді ЛБ там знаходять у 43,2 % обстежених (кардит легкого ступеня), а у хронічному періоді – у 4,3 % випадків констатують наявність клінічно вираженого Лайм-кардиту, в 22,7 % випадків – хронічний кардит легкого ступеня тяжкості. Статистичні дані щодо захворюваності у дітей теж різняться. Так, [248] вказують на часте виявлення уражень серцево-судинної системи у дітей на теренах Росії, тоді як на території США ця частота є низькою [255].

Проблема ЛБ в Україні є актуальною, тому що має тенденцію до зростання як захворюваності, враховуючи ЛБ в Україні і ризик виникнення при цій патології ускладнень, загрозливих для життя, так і високу частоту залишкових (резидуальних) явищ, що збільшує терміни непрацездатності та погіршує якість життя пацієнтів [247, 250, 253, 258]. Розвиток автоімунних реакцій іноді призводить до того, що ЛБ перебігає під маскою ревматичного захворювання [249, 250].

Проблема діагностики Лайм-кардиту, зокрема в Україні, полягає у малосимптомному перебігу легкого ступеня захворювання у гострому і хронічному його періодах, оскільки достовірні клінічні ознаки можна виявити лише при проведенні додаткових методів дослідження [249, 250, 254, 264]. Тому частота субклінічних ознак ураження серцево-судинної системи, особливо в пізньому періоді, залишається невідомою [250]. Немає настороженості медичних працівників щодо призначення додаткових обстежень пацієнтам із малосимптомним перебігом цієї «нової» інфекції. При тривалому перебігу захворювання нерідко важко простежити хронологічний зв'язок між ураженням серцево-судинної системи і фактом укусу кліща. У ряді випадків ураження серця може бути єдиним проявом ЛБ без супутніх змін шкіри, нервової системи та інших органів [247, 250, 265].

Згідно з даними досліджень Науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни (НДІЕГ) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, у 1995–2004 рр. серед обстежених із 20 областей України виявлено 58,1 % серопозитивних осіб, з яких діагноз ЛБ підтверджено у 37,2 %. Ураження серцево-судинної системи спостерігали у 10,7 % випадків діагностованого ЛБ, встановлено, що *B. burgdorferi* є причиною виникнення етіологічно недиагностованих 20,7 % ревматологічних захворювань [249].

У США більшість випадків Лайм-кардиту виникає у період із червня до грудня, з інкубаційним періодом від 4 днів до 7 місяців (у середньому 21 день). Існує незначне переважання частоти виникнення серед чоловіків і два вікові піки: від 5 до 14 років та від 44 до 59 років [10]. В Україні сезонна активність *I. ricinus*, основного переносника інфекції, має два виражених піки – у квітні–травні та серпні–вересні, більшість (81,7 %) «нових» захворювань реєструють у травні–вересні, тобто основна їх частка припадає на весняно-літньо-осінній період [249]. Зазвичай зміни з боку серця виникають через 1–3 місяці (рідше 6 місяців) після присмокування кліща і появи МЕ [248].

Існує суперечливість у результатах досліджень, присвячених оцінці стану серцево-судинної системи та інтерпретації даних у різні періоди ЛБ. У науковій літературі наведено поодинокі описи кардіальних проявів, що не створює єдиного бачення проблеми в цілому [257]. На думку одних авторів, ознаки дисфункції серцево-судинної системи маніфестують на етапі дисемінації збудника, у середньому через 2–3 місяці від початку захворювання (інша точка зору – уже в перший тиждень недуги) [247, 250, 257]; у пізніші ж терміни (після півроку) серцеві симптоми, які виявляють у пацієнтів, вже не мають безпосереднього зв'язку з борелійною інфекцією [250, 257]. Результати досліджень інших авторів підтверджують ураження серця борелійної етіології й при хронічному перебігу ЛБ – пізніше двох і більше років після присмокування кліща [247, 250, 254, 257, 265].

#### **Ураження серцево-судинної системи при гострому Лайм-бореліозі.**

Лайм-кардит зазвичай виникає у ранню дисеміновану стадію захворювання, як правило, у поєднанні зі суглобовими проявами або симптомами ураження нервової системи, хоча кардіальні ураження можуть домінувати [250, 256]. Дисемінацію збудника без попередньої еритемної фази спостерігають близько у 20–45 % випадків захворювання [254]. Борелії здатні проникати в макрофаги, ендотеліальні клітини, базофіли, еозинофіли, В-клітини тощо [254]. Бактерії із кров'ю проникають у тканини серця, включаючи систему провідності навколо атріовентрикулярного вузла, зовнішньої або внутрішньої оболонки серця, серцевого м'яза і рідше серцевих судин або клапанів серця [250, 256]. Про пряму ушкоджувальну дію інфекційного агента свідчать дані результатів гістологічного дослідження біоптатів ендо- та міокарда хворих та автопсії. Деякі дослідники в інтерстиції міокарда виявляли спірохети, вогнищевий некроз кардіоміоцитів, інтерстиційну та периваскулярну лімфо-плазматичну інфільтрацію. На тлі цих змін за допомогою спеціального забарвлення срібленням виявляють борелії, що вільно лежать як в інфільтратах і між м'язовими волокнами, так і в кардіоміоцитах [249, 257, 258], як це показано на рис. 3.32. Живі борелії вдавалося виявити у тканинах навіть через 10 років після зараження [248, 249].

Знаходячись у тканинах пацієнта, спірохети викликають імунну відповідь на наявність антигенів (зокрема Osp-антигену). Відбувається активація ней-



Рис. 3.32. Спірохети в міокарді. Фарбування за Warthin – Starry (запозичено з А. Fish [248]).

трофілів, макрофагів, стимуляція продукції цитокінів [254], зростання рівнів ІЛ-1 та ФНП-а з розвитком локальної й системної імунної відповіді, стимулювання синтезу колагенази, інтерферонів. Загибель борелій супроводжується вивільненням ендотоксинів [254]. Істотне значення в патогенезі ураження має накопичення специфічних імунних комплексів, що містять антигени спірохет у тканинах організму, зокрема у міокарді [248].

Системність уражень у стадії дисемінації збудника в органи й тканини пояснюють розвитком ендотеліальної дисфункції, васкулітів, що можуть набувати хронічного перебігу (нерідко у судинній стінці знаходили периваскулярні лимфоцитарно-гістіоцитарні інфільтрати) [250, 257]. Наслідком таких патологічних процесів є запальні, а дещо пізніше – дис-

трофічні зміни в міокарді [248, 254–256, 261] з розвитком міокардиту, перикардиту чи панкардиту [247, 250, 252, 266], а також міоцитолізу та інтерстиційного фіброзу, утворенням вогнищевих або зливних рубців [255, 256]. Зазначені патологічні зміни можуть бути причиною появи у пацієнтів із Лайм-кардитом діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДДЛШ) [247, 250, 254]. Про ушкодження міокарда свідчать дані досліджень, згідно з якими у пацієнтів з Лайм-кардитом протягом перших двох місяців захворювання виявляли зростання рівня МВ-фракції креатинкінази та підвищення концентрації в крові специфічних імуноглобулінів класу IgM [247, 250].

В експерименті продемонстровано можливість розмноження збудника в клітинах судинного ендотелію [247, 249]. У хворих з ЕФ ЛБ виявлено явища продуктивного васкуліту з вазодилатацією й адгезією лейкоцитів уздовж судинної інтими [247, 250].

Дисбаланс імунокоригувальних клітин у гострому періоді ЛБ із переважанням Т-супресорів і внутрішньоклітинне паразитування борелій сприяють рецидивному перебігу хвороби з персистенцією спірохет в організмі людини [254]. Можливий запуск аутоімунної реакції проти тканини міокарда, оскільки збудник має антигенну спорідненість із клітинами господаря [254, 255]. Виявлено, що системні ураження, зокрема й серцево-судинної системи, частіше бувають при БЕФ ЛБ, імовірно, унаслідок швидкої дисемінації збудника та пізнього звернення за медичною допомогою [257, 264].

Частіше в науковій літературі наведено дані про гострий Лайм-кардит і його ускладнення, іноді фатальні [254, 262, 265], з порушенням ритму серця та провідності. Ураження серця можуть також проявлятися міокардитом як з недостатністю кровообігу, так і без неї (здебільшого страждає лівий шлуночок – ЛШ), рідше – перикардитом із шумом тертя перикарда або з появою випоту (згідно з даними УЗД або рентгенологічного дослідження). Вкрай рідко виявляють ендокардит із формуванням вад серця [248, 254, 257]. Зазвичай симптоми виникають на ранній стадії захворювання, через кілька тижнів чи місяців [256, 263].

До клінічних симптомів кардиту при ЛБ відносять біль у ділянці серця, серцебиття, задишку, запаморочення і короткотривалі синкопальні стани, що виникають на тлі інших проявів цієї інфекції [248, 250, 257, 264, 266]. Виявлені, за даними фізикального обстеження, брадикардія, послаблення серцевих тонів, розщеплення I тону і систолічний шум на верхівці або в прекардіальній ділянці пояснюють ураженням серцевого м'яза, а шум тертя перикарда – запаленням його листків [248, 257]. Зазначені симптоми серед пацієнтів із кліщовим бореліозом, спричиненим *B. miyamotoi*, реєстрували у 33,3 % випадків, а в групі осіб із ЛБ, зумовленим *B. burgdorferi s. l.*, – у 27,5 % випадків [250].

Ми обстежили 90 пацієнтів із БЕФ ЛБ, які протягом 2015–2020 рр. перебували на амбулаторному і стаціонарному лікуванні в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр Тернопільської обласної ради», КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР. Чоловіків було 33 (36,7 %), жінок – 57 (63,3 %) ( $p < 0,05$ ). Більшість склали пацієнти працездатного віку (86,7 %), жителі міста (62,2 %), ніж села (37,8 %) ( $p < 0,05$ ). Їх середній вік –  $(43,1 \pm 14,3)$  року.

Інтотоксикаційний синдром спостерігали у 35 (38,9 %) пацієнтів, ураження серцево-судинної системи – в 23 (25,5 %), нервової системи (НС) – в 11 (12,2 %), опорно-рухового апарату – в 46 (51,1 %), шкіри – у 25 (27,8 %), очей – у 15 (16,6 %) осіб (табл. 3.24).

Встановили, що найчастішими ознаками ураження серцево-судинної системи у пацієнтів із БЕФ ЛБ були порушення серцевого ритму – в 33 (36,7 %) осіб, здебільшого за рахунок порушення частоти серцевих скорочень (11; 33,3 %),  $p < 0,05$  (табл. 3.25).

Кардіоміопатія, міокардит, перикардит, мітральні вади (пролапс, недостатність) в обстежених пацієнтів відзначали суттєво рідше.

Спостереження за пацієнтами в гострому періоді показують, що симптоми ураження серця є вторинними й залежать від тяжкості перебігу захворювання (інтоксикації) [247, 248, 250, 257]. Ураження серця не буває ізольованим, у патологічний процес завжди втягаються інші органи (лімфатична

Таблиця 3.24

**Частота виявлення основних клінічних синдромів у пацієнтів із безеритемною формою Лайм-бореліозу (n=90)**

Синдром	Хворі	
	абс. число	%
Інтоксикаційний	35	38,9
Ураження серцево-судинної системи	23	25,5
Ураження опорно-рухового апарату	46	51,1
Ураження нервової системи	11	12,2
Ураження шкіри	25	27,8
Ураження очей	15	16,6

Таблиця 3.25

**Характеристика проявів ураження серцево-судинної системи у пацієнтів із безеритемною формою Лайм-бореліозу (n=90)**

Прояв	Хворі	
	абс. число	%
Неприємні відчуття в ділянці серця	12	13,3
Порушення серцевого ритму:	33	36,7
синусова тахікардія (>90 на 1 хв)	11	12,2
синусова брадикардія (<60 на 1 хв)	9	10,0
екстрасистолія	8	8,9
фібриляція передсердь	5	5,5
Кардіоміопатія	9	10,0
Міокардит	12	13,3
Перикардит	3	3,3
Мітральні вади (пролапс, недостатність)	6	3,3

система, центральна та периферійна нервова система, шкіра, опорно-руховий апарат та ін.) [248, 256, 257, 266]. Комбіновані ураження різних систем і органів виявляють у 62,7 % випадків. За результатами клінічного обстеження хворих на ЛБ відзначили пряму кореляцію між клінічними симптомами ураження серця і наявністю генералізованої лімфаденопатії, симптомів інфекційної інтоксикації (тривала періодична гарячка, слабкість, озноб і біль голови), ураження периферійного і центрального відділів нервової системи (радикулоневрит, гіперестезії, парестезії, дратівливість, сонливість, зниження пам'яті), ураження опорно-рухового апарату (артрит, міозит, артралгія, осалгія) і специфічних шкірних проявів (вогнищева склеродермія, доброякісна лімфоцитозна шкіри, хронічний атрофічний акродерматит). Такий поліморфізм клінічних проявів у різних поєднаннях з ураженням серцево-судинної системи свідчить про борелійне ураження організму загалом [257, 267].

Хоча найчастішими проявами Лайм-кардиту є порушення ритму і провідності серця [20], однак на електрокардіограмі протягом 1–2 тижнів хвороби у пацієнтів часто виявляють зміни, що інтерпретують як «гіпоксичні» (сплюснення та інверсія зубця Т, подовження інтервалу QT), які при лікуванні зникають разом із синдромом інфекційної інтоксикації [250, 257]. У пізніші терміни унаслідок дистрофічних змін у міокарді можуть виникати порушення провідності на різних рівнях провідної системи серця (передсердя, атріовентрикулярний вузол, ніжки пучка Гіса, волокна Пуркін'є) з розвитком блокад різного ступеня вираження. Частота порушень провідності, за даними різних авторів, коливається в межах 10–20–25 % випадків усіх кардіологічних проявів. Атріовентрикулярна блокада належить до найтяжчих, іноді летальних, ускладнень ЛБ [256, 257, 263]. Згідно з деякими авторами, існує висока ймовірність розвитку атріовентрикулярної блокади I ст. майже в усіх випадках Лайм-кардиту (98 %), ймовірність виникнення повної поперечної блокади серця при його ураженні необхідно очікувати близько у половині випадків (58 % за даними [263]) маніфестного ураження серця.

Для атріовентрикулярної блокади при ЛБ притаманний переміжний характер, коли ступінь її швидко змінюється від меншої до глибшої і назад протягом декількох годин. Водночас відзначають стійкість і тривалість порушень провідності по ніжках пучка Гіса і волокнах Пуркін'є [248, 257, 258, 266]. Результати електрофізіологічного дослідження серця вказують на те, що можливий одночасний розвиток блокади на декількох рівнях провідної системи серця [256].

Крім порушень провідності, на ЕКГ часто реєструють напади суправентрикулярної та шлуночкової тахікардії, екстрасистолії із різних відділів серця, аж до бігемінії, епізоди фібриляції передсердь, міграцію водія ритму в передсердях. Зазвичай спостерігають тимчасовий характер порушень ритму, коли клінічні й електрокардіографічні ознаки виникають і зникають неодноразово протягом доби [247, 257, 258]. Порушення ритму і провідності при ЛБ, як правило, виникають у поєднанні з клінічними ознаками міоперикардиту [256].

При розвитку порушень ритму і провідності постає питання диференційної діагностики ЛБ з такими захворюваннями, як ідіопатичний фіброз серця, гострий або перенесений раніше інфаркт міокарда, гіперкаліємія, ендокардит аортального клапана, виражена кальцифікація фіброзного кільця аортального клапана, інфільтративна кардіоміопатія (наприклад саркоїдоз, амілоїдоз), ятрогенні впливи (наприклад після абляції), хвороба Шагаса, підвищений тонус блукаючого нерва, хвороба Штейнерта (міотонічна дистрофія), а також з медикаментозними впливами (наприклад  $\beta$ -блокатори, блокатори кальцієвих каналів, дигоксин) [255].

Необхідно зазначити, що не у всіх випадках захворювання при рутинному ЕКГ-обстеженні фіксують клінічно значущі зміни. Найхарактернішими



проявами електричної нестабільності серця у хворих на ЛБ є зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу, синусова тахікардія, а вже тоді – порушення провідності [250, 258]. Епізоди синусової брадикардії зафіксовані у 5,4 % обстежених з гострим ЛБ без супутньої гіпертонічної хвороби та у 27,0 % пацієнтів із гострим ЛБ на тлі гіпертонічної хвороби [250].

Ознаки порушення процесів швидкої кінцевої реполяризації міокарда шлуночків (сплощення або інверсія зубця Т) на 1–3-й день захворювання реєстрували у 8,1 % хворих з інфекцією, спричиненою *B. miyamotoi* [250]. Такі порушення реполяризації поряд із клінічними проявами (неінтенсивний біль ниючого або колючого характеру в прекардіальній ділянці та в проекції верхівки серця без іррадіації, задишка при невеликому фізичному навантаженні, серцебиття) автори розцінювали як неспецифічну, але досить ранню ознаку ураження міокарда запального характеру [250].

При проведенні ультразвукового дослідження серця у значної частини пацієнтів із ЛБ не виявили специфічних змін [263]. Однак ймовірно, є певна особливість ураження серця при ЛБ, індукованого різними збудниками. Так, деякі дослідники виявляли порушення функціонального стану міокарда з розвитком ДДЛШ у хворих на ЛБ [250, 265]. Зокрема, при хворобі, спричиненій *B. miyamotoi*, спостерігали такі ознаки ДДЛШ: зниження трансмітрального градієнта, погіршення раннього діастолічного наповнення і компенсаторне збільшення наповнення у фазу передсердної систоли [250]. Такі порушення діастолічного розслаблення лівого шлуночка компенсуються більш енергійним механічним скороченням лівого передсердя, що, за даними ЕхоКГ характеризується збільшенням максимальної швидкості трансмітрального потоку крові у фазу скорочення передсердь.

При гострому і підгострому перебігу ЛБ поряд із клінічними й електрокардіографічними ознаками міокардиту іноді відзначають появу перикардиту. ЕхоКГ у більшості спостережень вказує на невеликий перикардіальний випіт у вигляді розходження листків перикарда в ділянці верхівки серця і задньої стінки лівого шлуночка [257].

Перебіг міоперикардиту при ЛБ достатньо доброякісний із тенденцією до зворотного розвитку протягом декількох тижнів, хоча можуть бути рецидиви [257]. Унаслідок малосимптомного перебігу кардіопатії при ЛБ лише використання більш чутливих досліджень виявляє ураження серця, особливо за наявності порушень його електричної функції [248]. Розвиток нових ультразвукових технологій, таких, як трансторакальна візуалізація коронарних артерій, оцінка інтрамурального (міокардного) градієнта за допомогою тканинного доплера дозволяють виявити найбільш ранні ознаки ураження серця, наприклад приховані зони порушення скоротливості, які при візуальному ЕхоКГ-дослідженні не визначають. Виявлено підвищення швидкості коронарного кровотоку в пацієнтів із ЛБ, можливою причиною якого є збільшення резистивного опору внаслідок розвитку запалення в інтимі су-

дини, васкуліту й ендотеліальної дисфункції [247, 250, 265]. В іншому дослідженні результати МРТ і сцинтиграфії міокарда з наявністю антитіл до міозину, мічених індієм-111, підтвердили дифузний характер ураження м'яза серця зі зниженням його насосної функції [257]. Застосування МРТ із гадолінієм дозволило виявити ознаки міоперикардиту в пацієнтів із гострою повною атріовентрикулярною блокадою, в якому при рутинному ультра-звуковому обстеженні таких змін не було видно [255]. Ці дані підтверджують наявність змін у серці та судинах при ЛБ, і важливість моніторингу пацієнтів із ЛБ стосовно ризику розвитку в них уражень серця.

Крім порушень ритму і провідності, міо- та перикардиту виявляють зміни артеріального тиску (АТ) у гострому періоді ЛБ, що, ймовірно, пов'язано з ендотеліальною дисфункцією. Досліджено [250], що ступінь підвищення АТ залежить від активності інфекційного процесу, оскільки рівень специфічних імуноглобулінів класу IgM у сироватці крові корелював із показниками добового моніторингу тиску в обстежених пацієнтів, а саме, з мінімальним систолічним АТ, індексом часу для діастолічного АТ. Погіршення перебігу супутньої гіпертонічної хвороби у пацієнтів із гострим ЛБ у вигляді почастишання гіпертонічних кризів супроводжувалося зростанням СРП.

Можлива наявність субклінічного Лайм-кардиту в пацієнтів із гострим ЛБ та гіпертонічною хворобою підтверджувалася такими кореляційними взаємозв'язками: рівень специфічних IgM прямо корелював із наявністю у пацієнтів брадикардії ( $r=0,55$ ,  $p=0,0379$ ) і гарячки ( $r=0,35$ ,  $p=0,0448$ ). ШОЕ прямо корелювала із задишкою ( $r=0,64$ ,  $p=0,0455$ ). Таким чином, ЛБ і супутня гіпертонічна хвороба перебігають за типом взаємного обтяження, що підтверджується наявністю кореляцій: специфічних IgM та індексу неблагополуччя у ранковий час (визначається варіабельністю і значенням АТ у ранкові години) ( $r=0,53$ ), погіршенням перебігу гіпертонічної хвороби й посиленням суб'єктивної симптоматики з наявністю субфебрильної температури тіла ( $r=0,47$ ) і підвищеної ШОЕ ( $r=0,66$ ).

Загалом, прогноз при порушеннях провідності, індукованих ЛБ, є сприятливим [253, 262]. Провідність в атріовентрикулярному вузлі, як правило, відновлюється протягом тижня, а менші порушення усуваються протягом 6 тижнів [253, 256]. До 12 місяців спостереження після проведення курсу антибактерійної терапії відбувається поступове зникнення порушень внутрішньошлуночкової провідності (у дослідженні – у 5,4 % обстежених реконвалесцентів), а також знижується частота реєстрації порушень провідності по правій ніжці пучка Гіса (відповідно у 21,6 % випадків) [250]. Однак нестабільність електричної активності серця в гострий період ЛБ вимагає госпіталізації та моніторингу таких пацієнтів для вчасного надання їм невідкладної допомоги, що ілюструє витяг з історії хвороби, наведений нижче (запозичено з J. Van Hattem [253]).

Пацієнта чоловічої статі молодого віку (36-років) госпіталізували у кардіохірургічне відділення лікарні після синкопального нападу. За даними розпитування хронічних захворювань в анамнезі у нього не було, однак за 2 тижні до госпіталізації виник біль та відчуття скутості у лівій верхній частині гомілки, які минули через 2 дні. Протягом останнього тижня періодично спостерігав запаморочення при переході з горизонтального у вертикальне положення тіла, задишку, серцебиття, згодом, вже напередодні госпіталізації – біль великих суглобів лівої руки. Шкідливих звичок не мав, даних щодо подорожей за кордон не було, укусів кліщів не виявлено.

Об'єктивно: артеріальний тиск, температура тіла, сатурація кисню крові в межах норми, однак пульс нерегулярний з частотою 48 уд./хв. З боку легень та серця при аускультатії відхилень не було, проте пальпаторно виявили збільшені лімфатичні вузли у лівій паховій ділянці. Зміни з боку суглобів та шкіри на момент первинного обстеження відсутні.

На ЕКГ при госпіталізації зареєстровано повну атріовентрикулярну блокаду, а в динаміці через декілька годин – атріовентрикулярну блокаду II ступеня, Мобіц 1 із висковзувальними пасивними комплексами (рис. 3.33).

Виходячи з того, що клінічна картина захворювання була нетиповою, наявні тяжкі порушення ритму серця в особи молодого віку без хронічної патології в анамнезі, проводили розширений діагностичний пошук. Гострий інфаркт міокарда та зміни з боку аортального клапана виключили на основі відсутності типових даних при трансторакальній ехокардіографії та відхилень від норми лабораторних маркерів некрозу міокарда.

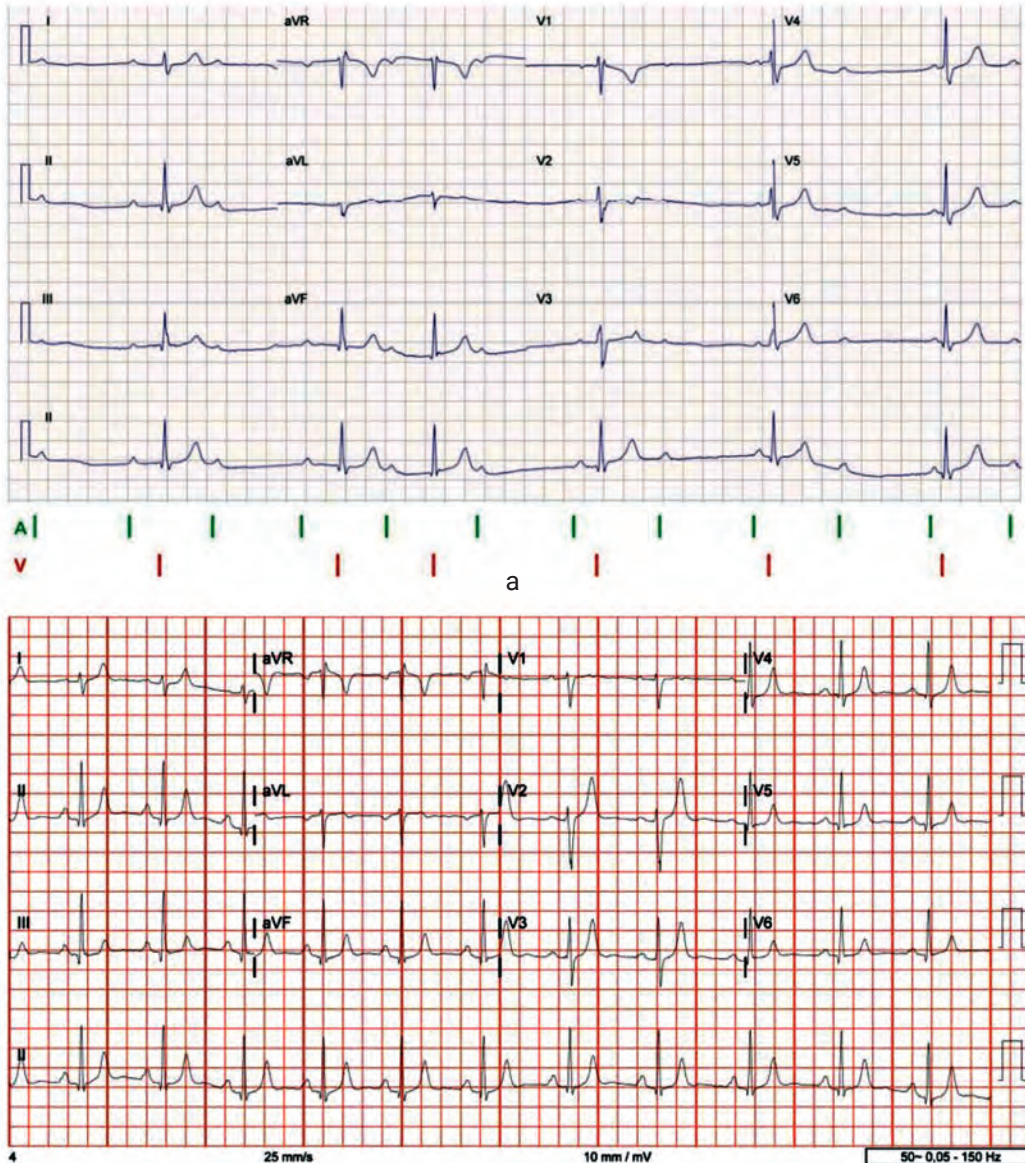
Беручи до уваги артралгію в анамнезі, у день прийому провели ІФА на Лайма-бореліоз. Установили підвищений рівень специфічних IgG (498 ОД/мл) та IgM (2,7 ОД/мл), що також підтвердили виявленням зазначених антитіл у реакції імуноблоту. Пацієнту призначили цефтриаксон у дозі 2000 мг внутрішньовенно щодня протягом 7-ми днів.

Через 5 днів після госпіталізації провели серцево-судинну МРТ, за результатами якої не виявили зниження систолічної функції шлуночків як і будь-яких інших відхилень у русі стінок серця.  $T_2$ -зважена візуалізація не показала ознак гострого запалення; однак пізні зображення, посилені гадолінієм, продемонстрували підвищену щільність середньобічної стінки епікарда (рис. 3.34). Такі дані свідчили на користь міокардиту, низька активність якого, ймовірно, була причиною відсутності відхилень при першому обстеженні, а тому типові зміни можна було спостерігати лише за допомогою  $T_2$ -зважених зображень. Таким чином, дані серцево-судинної МРТ та наявність антитіл до *Borrelia* IgM підтвердили наявність Лайм-кардиту.

У динаміці захворювання під впливом проведеного лікування на тлі покращення стану пацієнта відбулися розрешення атріовентрикулярної блокади та нормалізація тривалості інтервалу PR. Хворого виписали додому після 5-ти днів перебування у стаціонарі, рекомендували продовжити

лікування доксицикліном по 100 мг двічі на день перорально протягом 2-х тижнів.

Наступного тижня пацієнт знову звернувся до лікаря, на цей раз із неврологічними симптомами (скаргами на асиметричну деформацію обличчя,



6

Рис. 3.33. ЕКГ пацієнта в динаміці: а – атріовентрикулярна блокада II ст., Мобіц 1 з висковзувальними пасивними комплексами, б – після нормалізації провідності серця. Швидкість руху стрічки 25 мм/с [253].

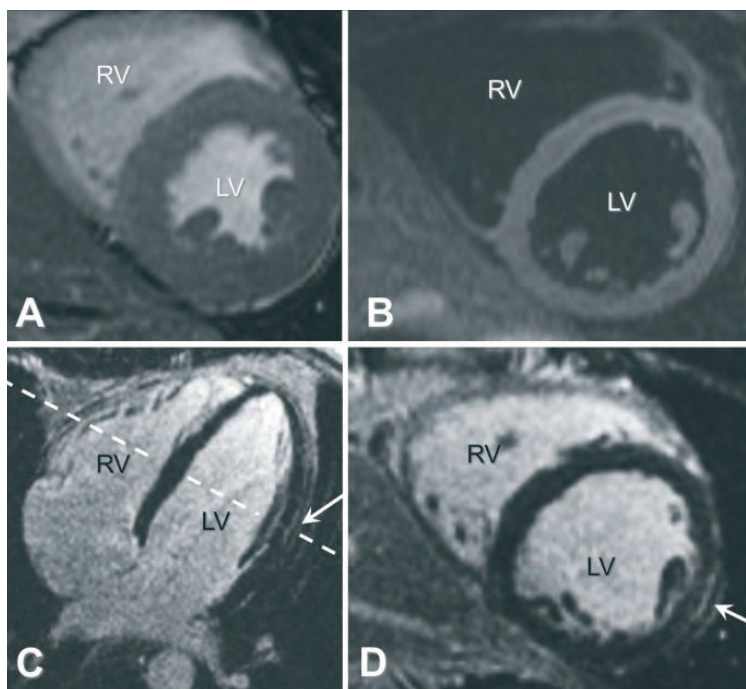


Рис. 3.34. Дані МРТ: А – нормальна систолічна функція лівого шлуночка без аномалій руху стінки; В –  $T_2$ -зважене зображення без високої інтенсивності сигналу в міокарді, відсутність доказів гострого запалення міокарда; С, D – пізні зображення, посилені гадолінієм, із невеликою площею потовщення епікарда (позначено білою стрілкою) [253].

Примітка. LV – лівий шлуночок, RV – правий шлуночок.

головний біль, світлобоязнь та біль у попереку та правому стегні, об'єктивно спостерігали підвищення м'язового тону, одnobічний параліч лицьового нерва та симптоми подразнення сідничного нерва справа). За результатами лабораторного дослідження ліквору після проведеної люмбальної пункції виявили підвищений вміст білка та збільшення IgG. ІФА ліквору показав підвищений рівень IgG при нормальному рівні IgM до борелії. Було виставлено діагноз нейробореліозу із менінгополірадикулітом (синдром Гаріна – Бужаду – Банварта). Необхідно зазначити, що на тлі неврологічних симптомів змін на ЕКГ не зареєстровано. Після корекції антибіотикотерапії («Цефтриаксон» внутрішньовенно у дозі 2000 мг щодня протягом 2-х тижнів) пацієнт повністю одужав.

Наведені дані підтверджують, що:

- Лайм-кардит необхідно підозрювати у пацієнтів молодого віку без хронічної серцевої патології в анамнезі, якщо в них виникають гострі порушення атріовентрикулярної провідності, навіть без факту присмокування кліща;

- діагноз Лайм-кардиту повинен ґрунтуватися на поєднанні клінічних проявів, ознак ЛБ (наприклад ME) і лабораторних даних;
- серцево-судинна МРТ є найбільш точним інструментом для неінвазивної оцінки запалення міокарда у пацієнтів із підозрою на міокардит, що може допомогти в діагностиці Лайм-кардиту [253, 266].

**Ураження серцево-судинної системи при хронічному ЛБ** вивчено менше. Виділяють такі стани, як хронічний ЛБ і так звану постлаймську хворобу або наслідки перенесеного ЛБ [248–250]. За деякими даними, хронічний або резидуальний бореліоз може розвиватися близько у третини (до 36,7 %) хворих [250, 253, 254]. Традиційно 3 стадія захворювання маніфестується змінами з боку суглобів, шкіри, нервової системи (Лайм-артрит, хронічний атрофічний акродерматит або нейробореліоз) [268].

В Україні, згідно з результатами досліджень Львівського науково-дослідного інституту епідеміології та гігієни, *B. burgdorferi* є причиною етіологічно недиагностованих 16,7 % неврологічних та 20,7 % псевдоревматичних патологій. Пізні ураження різних систем і органів через несвоєчасні діагностику та лікування призводять до хронізації (3,5–10,6 % випадків), довготривалої непрацездатності, інвалідизації, а інколи й до летальних випадків [249, 254].

У 15–53 % реконвалесцентів перенесеного ЛБ у перші 2–3 місяці формується ПЛХ, яка не асоціюється з лабораторними ознаками борелійної інфекції та, згідно з деякими повідомленнями, не супроводжується ознаками запалення. Однак клінічні симптоми, серед яких і серцеві, можуть зберігатися протягом декількох років [247, 250, 254, 262]. Загальноприйнятих діагностичних критеріїв ПЛХ на тепер немає. Термін застосовують для пацієнтів, в яких присутні суб'єктивні симптоми (загальна слабкість, міалгії, артралгії, порушення пам'яті, депресія, біль у ділянці серця тощо) протягом більше ніж 6 місяців після закінчення антибіотикотерапії. Такий стан пояснюють повільним розрешенням запального процесу, однак у дослідженнях не було виявлено підвищення рівня маркерів запалення у таких хворих [262].

Хронічний перебіг ЛБ із вираженим ураженням органів і систем часто спостерігають за короткого інкубаційного періоду, відсутності гарячки і загальноінфекційних проявів ЛБ на початку розвитку захворювання. Припускають, що це пов'язано з особливостями місцевого і загального імунітету, пригніченням синтезу цитокінів у гострому періоді ЛБ й утрудненням елімінації борелій. Крім того, захворювання переходить у хронічну стадію при неадекватному (за термінами початку, тривалості, призначеними дозами препаратів) лікуванні гострої фази хвороби або його відсутності, що часто буває при БЕФ ЛБ [248].

Доведено зв'язок схильності до хронічного перебігу захворювання із носійством певних генів гістосумісності [248, 267]. Зокрема, носійство алелі DRB1\*07 є прогностично несприятливим щодо тяжких форм захворювання, алель DRB1\*02 володіє протективним впливом, що визначає розвиток по-

рівняно з доброякісними формами ЛБ [2]. Визначення у фенотипі HLA-антигенів A9, A29, B41, Cw2, фенотипів A9,25; B8, B41 і гаплотипічних поєднань A9, B18; A25, B8 можна використовувати як маркери ризику розвитку хронічного ЛБ [267]. Ураження серця у пізній стадії ХЛ асоціюють із фенотипом A1,25 і гаплотипом A1, B15. З HLA-антигенами B41 пов'язаний розвиток кардіосклерозу [267]. З огляду на наведені дані, дослідження особливості розподілу HLA-антигенів є перспективним у плані прогнозування характеру ураження органів і систем на ранніх етапах ЛБ з метою поліпшення діагностики й вибору відповідної терапевтичної тактики [267].

ЛБ на стадії хронічної персистенції може мати рецидивний перебіг або поступово прогресує. Тривала персистенція борелій нерідко відбувається без клінічних проявів захворювання (латентна інфекція). Автоімунні реакції можуть підтримувати патологічний процес навіть після елімінації збудника [248, 251].

Можливість переходу захворювання у хронічну стадію зумовлена складністю імунопатологічних процесів, що розвиваються унаслідок унікальних механізмів пристосування борелій до існування в організмі людини [254]. Тривалу персистенцію і формування органної патології ряд авторів пояснює низкою причин: можливістю трансформації борелій у L-форму, внутрішньоклітинною локалізацією збудника; вираженою мінливістю поверхневих антигенів борелій; підвищеною стійкістю деяких генотипів збудника до неспецифічних чинників резистентності організму; супресорною активністю Т-клітин на початку захворювання; інгібуванням активності фагоцитозу, його незавершеністю; слабким антигенним подразненням при повільній реплікації борелій; недостатньою активацією макрофагів в умовах слабкої Th1-відповіді; уповільненим і слабким виробленням специфічних антитіл: IgM через 1–1,5 місяця та IgG через 2–3 місяці від початку захворювання; автоімунними реакціями, що запускаються збудником (молекулярна мімікрія, зумовлена наявністю у борелій антигенних детермінант, загальних із білками клітин і тканин людини); накопиченням специфічних імунних комплексів, що містять антигени спірохет, у синовіальній оболонці суглобів, дермі, нирках, міокарді на тлі порушення елімінаційної функції фагоцитів [248, 249]. На думку ряду авторів, клінічні прояви хронічного ЛБ більшою мірою зумовлені розвитком автоімунних реакцій, а не гематогенним поширенням збудника. Хронізації процесу сприяє відсутності МЕ в гострому періоді, тож такі пацієнти, як правило, вчасно не обстежуються і не отримують етіотропного лікування [264].

Доведено, що борелії здатні активувати синтез каспаз, безпосередніх виконавців апоптозу, та індукувати синтез матриксних металопротеїназ, що здійснюють процеси деградації колагену і, як наслідок, зумовлюють некроз кардіоміоцитів, що призводить до ремоделювання міокарда й може спричинити ураження серця у хронічній стадії недуги [250].

Дані стосовно частоти хронічного перебігу ЛБ є суперечливими. За результатами серологічного обстеження хворих у стаціонарах Санкт-Петербурга [257] досить часто в кардіологічні й терапевтичні відділення з ендемічних районів госпіталізують пацієнтів із клінічними проявами захворювань серцево-судинної системи (у середньому до 12 %), в яких при ретельному обстеженні виявляють хронічний ЛБ. Найчастішими діагнозами – «масками» в цих випадках виступають: нейроциркуляторна дистонія (19,8 %), гіпертонічна хвороба І ст. (19,4 %) і початкові прояви ішемічної хвороби серця (11,6 %). У хворих із міокардитом і міокардіосклерозом борелійна етіологія захворювання підтверджується в 9,5 % випадків [257].

Натепер до кінця не з'ясовано, чи мають пацієнти з основним захворюванням серця підвищений ризик його ураження або ускладнень від ЛБ порівняно зі загальною популяцією [256]. Ряд закордонних авторів вважає малоімовірною борелійну етіологію ураження серця більш ніж через 6 місяців після виникнення МЕ [248] і, зокрема, розвиток хронічної кардіоміопатії унаслідок ЛБ [256, 269].

З іншого боку, є дані, що підтверджують таку можливість. Так, за результатами добового моніторингу АТ при гострому і хронічному ЛБ у хворих із серологічно підтвердженим захворюванням спостерігали порушення функціонального стану серцево-судинної системи з переважанням симпатичного нейровегетативного тону [250]. У реконвалесцентів ЛБ, в яких раніше АТ реєстрували у межах норми, була встановлена тенденція до його підвищення. Зокрема, у 17,5 % пацієнтів, які перенесли захворювання, зумовлене *B. burgdorferi* s. l., і у 19 % випадків бореліозу, спричиненого *B. miyamotoi*, підвищення АТ мало стабільний характер й утримувалося через 6–12 місяців [250]. У пацієнтів у гострому і хронічному періодах ЛБ виявляли зменшення циркадного індексу внаслідок недостатнього зменшення частоти серцевих скорочень уночі. Реєстрували зниження числа пацієнтів із нормальним типом добового профілю *dipper* і підвищення – з несприятливим типом *non-dipper* (нічна гіпертензія) [250]. Спостерігали також короткотривалі коливання АТ, збільшення швидкостей ранкового підйому як систолічного, так і діастолічного тиску. Така його варіабельність є сильним достовірним предиктором розвитку інсульту та інфаркту міокарда [250, 261]. Частота вегетативних кризових факторів залежала від рівня специфічного IgM у сироватці крові у гострому періоді ( $r=0,66$ ) і зростала при збільшенні тривалості хронічного періоду недуги ( $r=0,52$ ) [250]. У 18 % реконвалесцентів формувалась артеріальна гіпертензія, асоційована з ДДЛШ, підвищеною екскрецією з сечею альбуміну і зниженою клубочковою фільтрацією [250].

Є дані про те, що тривалий субклінічний Лайм-кардит може призводити до морфофункціональної перебудови міокарда з формуванням його ексцентричної гіпертрофії [250, 265]. На відміну від гострої стадії захворювання, коли на ЕхоКГ виявляли ознаки порушення релаксації або явні зміни були



відсутні, у пізніші терміни знаходили ознаки дифузного ураження серця: розширення його порожнин, збільшення товщини міокарда, зниження скоротливої функції та фракції викиду [248, 250, 257]. Результати ЕхоКГ у хворих із хронічним перебігом ЛБ, а також клінічні дані вказують на імовірне формування при даному захворюванні специфічного міокардиту борелійної етіології, що є причиною дилатації порожнин і зниження систолічної функції серця [247, 248, 250, 265, 270]. Запальна етіологія порушення діастолічної та систолічної функцій підтверджується наявністю кореляцій між показниками ехокардіоскопії і лабораторних досліджень, зокрема між максимальною швидкістю потоку раннього діастолічного наповнення і ШОЕ ( $r=0,50$ ), кінцево-діастолічним напруженням стінки лівого шлуночка і рівнем СРП ( $r=0,97$ ), а в хронічному періоді – між ШОЕ і кінцево-діастолічним напруженням стінки лівого шлуночка та систолічним індексом ( $r=0,50$ ,  $r=0,74$ ) [247, 250, 265].

Результати досліджень [250] свідчать про ймовірність формування ДДЛШ при хронічному ЛБ: навіть через 12 місяців після закінчення гострого періоду хвороби майже у половини обстежених продовжували реєструвати ознаки порушеної релаксації лівого шлуночка що, певною мірою, вказує на стійкість зазначеного розладу. Ознаки ДДЛШ у групі реконвалесцентів кліщового бореліозу, зумовленого *B. miyamotoi*, спостерігали навіть через 2 місяці, що може бути пов'язано з Лайм-кардитом, оскільки підтверджується наявністю взаємозв'язків ШОЕ з ДДЛШ і його кінцевим діастолічним розміром ( $r=0,50$ ,  $p=0,0446$ ;  $r=0,85$ ,  $p=0,0309$  відповідно).

Інші автори описують ураження серцево-судинної системи в пізній період ЛБ у 50 % пацієнтів [247]. Причому в ранній період захворювання 60,8 % цих хворих отримували антибактерійну терапію. Зміни серцево-судинної системи в середньому розвивалися через  $(2,3 \pm 0,4)$  року після присмокування кліща. Клінічні ознаки ураження серцево-судинної системи виявлено у 30,4 % обстежених. Хворі скаржилися на біль у ділянці серця тиснучого або колючого характеру (41,2 %), відчуття дискомфорту в цій ділянці (7,8 %), напади серцебиття або перебоїв у роботі серця (15,7 %), задишку при фізичному навантаженні (13,7 %) [247].

При обстеженні на ЛБ пацієнтів із некоронарогенною кардіомегалією, які проживають в ендемічному регіоні [270] виявили 3 стадію ЛБ у 37,5 % осіб. Це підтверджено діагностично значними титрами специфічних антитіл до борелій у цих пацієнтів. При цьому в осіб із некоронарогенною кардіоміопатією у 28,1 % випадках встановлено зв'язок між фактом присмокування кліща і виникненням серцевої недостатності через  $(7,2 \pm 1,6)$  місяця після інокуляції, тобто ремодельовання серця автори асоціювали з перенесеним борелійним міокардитом. У пацієнтів із кардіомегалією та супутньою ІХС, які проживали в ендемічному регіоні, 3 стадію ЛБ виявляли у 28,1 %, що достовірно частіше, ніж у хворих на ІХС без кардіомегалії (6,3 %). Ураження серця у хворих на коронарогенну кардіоміопатію і хронічний ЛБ асоціювали

з більшою частотою повторних інфарктів міокарда, ніж у контрольній групі обстежених [270].

Існує ймовірність певної ролі ЛБ у розвитку коронарної недостатності та прогресуванні ІХС. Описано ураження бореліями коронарної артерії із формуванням аневризми при хронічному перебігу ЛБ [247, 252]. Виявлені зміни інтерпретують у рамках транзиторного васкуліту. Ряд авторів вказує на розвиток ендотеліальної дисфункції як на одну з причин ураження міокарда і судин при ЛБ. Як у стадії гострого, так і хронічного ЛБ ендотеліальна дисфункція і ремоделювання міокарда взаємопов'язані з автоімунним запаленням [250]. За допомогою холтерівського моніторингу у гострий період захворювання (1–3 дні) виявили епізоди безбольової ішемії міокарда, яких не було через 2 місяці, що автори пояснюють запальними змінами серцевого м'яза і коронарних артерій у гострому періоді ЛБ [250].

Вищезазначені зміни судин зберігаються на тлі стійкого підвищення (у межах середньої інтенсивності) маркерів системного запалення [250]. Доведено, що збільшення в крові рівня високочутливої фракції С-реактивного протеїну пов'язане з високим ризиком розвитку серцево-судинних подій [247]. Навіть після 12 місяців спостереження невелике, але значуще збільшення сироваткової концентрації СРП, оцінене ультраручливим методом, реєстрували більш ніж у чверті хворих на ЛБ [250].

Через 2 місяці маркери системної запальної реакції корелювали з параметрами коронарного кровотоку: ШОЕ із середньою швидкістю в діастолу у перфорантній артерії корелювала з рівнем високочутливого СРП, що не виключає самостійного внеску системного запалення у стійкість порушення коронарного кровотоку. Ймовірно, таке порушення коронарного кровотоку може привести до зниження активної релаксації лівого шлуночка в діастолу [247, 265], що підтверджується кореляційними взаємозв'язками показників діастолічної функції лівого шлуночка з параметрами коронарного кровотоку [250].

Обговорюється роль борелійної інфекції у розвитку системного атеросклерозу. За даними коронарографії у пацієнтів із більш ніж 50 % підвищенням титру специфічних IgG до борелій атеросклероз виявлено у 14 % випадків, тоді як в осіб із нормальними показниками коронарографії – лише у 6 % [247, 250]. Встановили суттєве потовщення комплексу «інтима-медіа» внутрішньої сонної артерії та збільшення частоти виникнення атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях у пацієнтів із підвищеним рівнем антитіл класу IgG до *B. burgdorferi* [247, 250, 265]. У зв'язку з цим, можна розглядати ЛБ як додатковий фактор ризику серцево-судинних захворювань. Проте єдиного уявлення про вплив цієї інфекції на судинну стінку досі немає. Можна припускати можливу роль борелійної інфекції у прогресуванні атеросклерозу, патогенетичною основою якого є персистентне системне запалення й дисліпідемія [247, 250].

Встановили взаємозв'язок параметрів системного запалення з показниками ліпідного спектра, що ілюструє внесок перенесеної інфекції у розвиток порушень атерогенної спрямованості: рівень високочутливого СРП корелював із холестерином ліпопротеїнів низької густини, ШОЕ – з ХС ЛПНГ, СРП і рівнем тригліцеридів. Крім того, у хворих на ЛБ доведено кореляцію між рівнями ХС ЛПНГ і тригліцеридами зі середньою швидкістю кровотоку в дистальному відділі ниркової артерії [247, 250].

Ряд авторів пов'язує розвиток судинних уражень при ЛБ з ендотеліальною дисфункцією [247, 250, 253, 258]. Так, у хворих в гострому і хронічному періодах ЛБ виявлено тенденцію до зниження лінійних швидкостей і підвищення резистентності в мозкових артеріях, що свідчить про збільшення жорсткості їх судинної стінки й можливе порушення кровотоку в дистальних відділах. Збільшення показника товщини комплексу «інтима-медіа» у сонних артеріях більш як 0,9 мм виявлено у 61,1 і 59,0 % хворих відповідно в гострому і хронічному періодах ЛБ. На користь ендотеліальної дисфункції свідчило зниження ендотеліальної вазодилатації менше ніж 10 % в усіх обстежених пацієнтів в обох періодах захворювання [250].

Запальний характер виявлених змін судинної стінки при ЛБ підтверджували, зокрема, наявністю кореляцій індексу резистентності Пурсело внутрішньої сонної артерії зі збільшенням ШОЕ та антитілами до *B. burgdorferi*, виявленими методом непрямой імунофлюоресценції ( $r=0,68$ ,  $r=0,71$ ), кореляцією рівня IgG з товщиною комплексу «інтима-медіа» внутрішньої сонної артерії, ендотеліальної вазодилатації з антитілами до *B. burgdorferi*, виявленими методом непрямой імунофлюоресценції ( $r=-0,67$ ), у хронічному періоді – товщини комплексу «інтима-медіа» внутрішньої сонної артерії та IgG ( $r=0,74$ ). Рівень СРП корелював із рівнем сироваткового цистатину та з показниками альбумінурії. Такі зміни з боку нирок свідчать про системне судинне ураження [250].

Таким чином, є дані про те, що ураження серцево-судинної системи при хронічному перебігу ЛБ може проявлятися симптомами міокардиту, перикардиту, панкардиту, але частіше кардіосклерозу, що більш характерно для осіб, які не отримували лікування під час маніфестного гострого періоду, а також системного васкуліту. Формування хронічного перебігу захворювання частіше відбувається після безеритемних і субклінічних форм раннього періоду ЛБ [248, 267]. Необхідно зазначити, що згідно з міжнародними клінічними настановами з ЛБ, тяжка або фульмінантна застійна серцева недостатність або розвиток клапанної хвороби серця не пов'язані з хворобою Лайма [256, 266]. З іншого боку, можливість зниження скоротливої функції лівого шлуночка унаслідок пери- та міокардиту підтверджують і закордонні автори [253]. Отже, проблема ураження серцево-судинної системи при ЛБ вивчена недостатньо і потребує подальших досліджень.

### 3.5. Ураження нервової системи

При ЛБ ураження нервової системи чи нейробореліоз відзначають досить часто. Здебільшого їх асоціюють з *B. garinii*, хоча й борелії інших геновидів можуть спричинити таку ж патологію [274, 275]. Важливе значення у патогенезі ЛБ відіграє інфекція. Із вхідних воріт борелії дисемінують у шкірі, спричинюючи місцевий запальний процес, згодом проникають в інші органи й тканини. Уже на початковій стадії хвороби ці спірохети можна виявити не лише у шкірі, а й у крові й лікворі, а також (у невеликій кількості) в міокарді, сітківці, м'язах, кістках, печінці, мозкових оболонках і головному мозку. Реакція захисту на інфекцію починається з фагоцитозу мікроорганізмів. У процесі фагоцитозу борелії гинуть, унаслідок чого включаються механізми специфічного імунного захисту [276, 277].

Клітинний імунітет у відповідь на антигени *B. burgdorferi* формується рано і спрямований на знищення спірохет. Проте у хворих на ЛБ встановлено зниження супресорної і природної кілерної активності, що може бути важливим механізмом, який дозволяє бореліям дисемінувати, у тому числі й у нервову систему. Однією з особливостей імунної відповіді при ЛБ є запізнення в підключенні гуморальної відповіді на антигени *B. burgdorferi*. Пік імунної відповіді припадає на період між 3-м і 6-м тижнями від початку недуги [277]. У міру прогресування хвороби розширюється спектр синтезу антитіл до численних білків борелій. Ці факти свідчать про можливе перехресне реагування імунної системи з антигенами борелій і макроорганізму з наступним формуванням автоімунних механізмів. Зазначені антитіла, спрямовані проти протеїнів *B. burgdorferi* та білків нервової тканини, спричиняють запалення і демієлінізацію [278–281]. Висловлюють припущення про можливу участь борелій в ініціації автоімунного процесу в результаті активації мієліноспецифічних Т-клітин і виявлення автореактивних антитіл до мієліну і компонентів мієліну при ЛБ [282]. Провідна роль при цьому належить тривалій персистенції збудника в тканинах і його внутрішньоклітинній локалізації.

Проникненню борелій і лімфоцитів, включаючи різні популяції Т-клітин, імовірно, сприяють дисфункція гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), зокрема активація або ушкодження ендотеліальних клітин. Про це свідчать дані про підвищення концентрації у 35,7 % хворих на нейробореліоз у сироватці крові антигена фактора фон Віллебранда – лабораторного маркера активації/деструкції ендотелію судин [283]. В експериментальних дослідженнях *in vivo*, проведених на мишах, показано, що борелії, які циркулюють у крові на ранній стадії захворювання, пізніше можуть проникати в органи й тканини як через місця з'єднання ендотеліальних клітин, так і через них самих. У такому разі відбувається активація ендотелію та експресія на його поверхні молекул адгезії, що суттєво полегшують трансміграцію збудника в глибші

структури судин [284]. З другого боку, у хворих на нейробореліоз у спинно-мозковій рідині (СМР) відбувається значне наростання рівня розчинної форми однієї з основних клітинних молекул адгезії – ICAM-1, що також сприяє підвищенню проникності ГЕБ.

Очевидно, важливу роль у розвитку як хронічного артрити, так і хронічного ураження нервової системи відіграє феномен молекулярної мімікрії з накопиченням клону Т-клітин, що розпізнають певні антигенні детермінанти борелій, які перехресно реагують із компонентами тканин організму людини. У реалізації цих реакцій велике значення мають генетичні фактори, зокрема носійство певних антигенів системи HLA – DR4 і DR2.

Можливо, з часом сам інфекційний агент відіграє вже значно меншу роль, хоча запальний процес зберігається і підтримується складними клітинними й гуморальними порушеннями з підключенням автоімунних механізмів. Сьогодні відомості про автореактивність при ЛБ суперечливі.

Вважають, що при ЛБ як в ранній, так і в пізній періоди захворювання відбувається ушкодження елементів паренхіми центральної нервової системи (ЦНС). Так, у хворих на нейробореліоз (менінгоградикуліт та енцефалопатію) у СМР виявлено підвищення рівня маркерів ушкодження тканин нервів і клітин астроглії на ранній стадії захворювання до початку лікування. При цьому їх концентрація знижується після початку активної терапії антибіотиками.

Таким чином, патогенез ЛБ досить складний. При розвитку захворювання запускаються гуморальні та клітинні реакції, в яких беруть участь медіатори запалення. У частини хворих включення усіх захисних механізмів ефективно, й у них настає одужання. Проте є доведення, що *B. burgdorferi* володіють властивостями, які допомагають їм виживати, уникаючи впливу захисних сил господаря, і персистувати навіть при наявності специфічних антитіл. Відомо, що ці механізми задіюють рекомбінацію генів імунодомінантних поверхневих білків борелій, яка призводить до зміни їх антигенних детермінант. Генна конверсія і точкові мутації спричинюють появу нових генетичних варіантів борелій, здатних вислизати з-під раніше сформованої імунної відповіді організму. При цьому є зворотний зв'язок між гуморальною відповіддю, що формується в процесі розвитку інфекції, та експресією ряду поверхневих антигенів борелій.

Гістологічно в уражених тканинах при ЛБ виявляють лімфоцитарну і плазмоклітинну інфільтрацію, а також васкулопатію, васкуліт та оклюзії судин проліферуючими клітинами, у біоптатах нервів – клітинні інфільтрати уздовж ендоневрію [285].

Ураження нервової системи, або нейробореліоз, залежно від географічної зони, спостерігають у 10–60 % хворих на ЛБ [284, 285]. Такі істотні коливання в частоті його розвитку пов'язані з особливістю геновидів борелій, а також із недостатнім вивченням цієї проблеми у ряді регіонів. Найвищу частоту

ураження нервової системи спостерігають на північному Заході й у Центрі Росії – 43–64 % [283]. Відмінності в частоті й клінічних проявах ураження нервової системи передусім пов'язують із генотипними та антигенними відмінностями збудників ЛБ.

Дотепер у світі обговорюють специфічні достовірні клінічні та лабораторні критерії пізніх форм ЛБ. Вважають, що діагностика цих форм захворювання однаково часто є як помилковою, так і недостатньою. Це перш за все пов'язано з відсутністю загальноприйнятих критеріїв діагностики і методів ідентифікації борелій, недоступних для широкої практики. Крім того, при тривалому перебігу захворювання нерідко втрачається зв'язок між розвитком ураження нервової системи і фактом присмокування кліща, особливо при БЕФ ЛБ [286, 287].

Найбільші труднощі в діагностиці викликають випадки хронічного ЛБ з ураженням нервової системи, що за клінічною картиною нагадують інші нозологічні форми: розсіяний склероз (РС), церебральний васкуліт, бічний аміотрофічний склероз, екстрапірамідні порушення та ін. Внесок борелійної інфекції у розвиток цих форм залишається недостатньо вивченим. Недарма ЛБ називають «новим великим імітатором» [288]. Немає даних про диференційно-діагностичні критерії основних проявів хронічного нейробореліозу, таких, як енцефаломієліт, радикулопатія, енцефалопатія.

Залишається відкритим питання про патогенетичні механізми і фактори ризику розвитку патології нервової системи при хронічному ЛБ, роль аутоімунних механізмів у розвитку хронічного нейробореліозу. В зарубіжній літературі обговорюється роль дисфункції ГЕБ [289].

Ми обстежили 92 пацієнтів, яких поділили на 3 групи (рис. 3.35):

– 15 осіб із гострою формою ЛБ оглянули в дебюті захворювання і в динаміці через 3–4 місяці від початку недуги з метою виявлення прогресу-

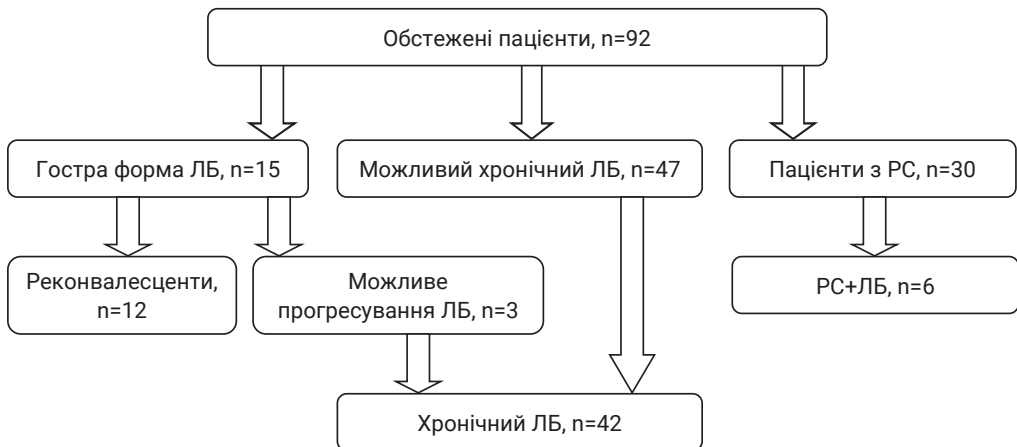


Рис. 3.35. Дизайн дослідження.

вання захворювання, з них 6 (40,0 %) чоловіків і 9 (60,0 %) – жінок віком від 18 до 68 років, середній вік – (48,2±9,4) року;

– 47 хворих із можливим хронічним нейробореліозом, які перебували під спостереженням співробітників кафедри нервових хвороб ТНМУ, 29 (61,7 %) чоловіків, 18 (38,3 %) жінок віком від 18 до 70 років, середній вік – (51,0±10,4) року;

– 30 пацієнтів із достовірним діагнозом РС, яких також спостерігали співробітники кафедри нервових хвороб з метою вивчення поширеності антитіл до *B. burgdorferi* та виявлення випадків ЛБ, не діагностованих раніше, – 8 (26,7 %) чоловіків і 22 (73,3 %) жінок віком від 19 до 56 років, середній вік – (36,6±10,3) року.

Діагноз хронічного нейробореліозу встановлювали на основі таких критеріїв:

- наявності клінічних ознак ураження нервової системи, характерних для пізніх стадій ЛБ;
- розвитку неврологічної симптоматики пізніше 6 місяців від появи МЕ і/або факту присмоктування кліща, або збереження симптоматики упродовж більше 6 місяців;
- виявлення діагностичних титрів антитіл до *B. burgdorferi* у сироватці крові при ІФА, а також знаходження IgG до борелій у реакції імуноблоту;
- виключення іншої етіології патологічного процесу в нервовій системі, який міг би стати причиною розвитку наявної у хворого клінічної симптоматики.

У результаті клініко-серологічного обстеження у 42 пацієнтів було діагностовано хронічну стадію ЛБ з ураженням нервової системи. Частоту виявлення основних діагностичних критеріїв ЛБ представлено в таблиці 3.26.

Усім пацієнтам здійснювали клінічне терапевтичне і неврологічне обстеження, враховували епідеміологічні дані (присмоктування кліща, перебування в лісовій зоні), наявність типових проявів ЛБ в анамнезі.

Когнітивні функції оцінювали за допомогою таблиць Шульте, тесту «10 слів» Лурії, короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination – MMSE), батареї лобової дисфункції (Frontal Assessment Battery), тесту малювання годинника.

У 28 (66,7 %) хворих на нейробореліоз із метою вивчення запальних змін у лікворі провели люмбальну пункцію.

Електронейроміографічне дослідження (ЕНМГ) здійснювали на двоканальному електроміографі «Нейро-МВП». Досліджували волокна середнього, ліктьового, великогомілкового і малогомілкового нервів. При стимуляції ЕНМГ застосовували нашкірні біполярні електроди. Визначали параметри М-відповіді, швидкості поширення збудження, резидуальної латентності, блоків проведення.

Таблиця 3.26

**Частота виявлення діагностичних ознак хронічної стадії Лайм-бореліозу у пацієнтів з ураженням нервової системи (n=42)**

Діагностичний критерій	Кількість хворих	
	абс. число	%
МЕ в анамнезі + позитивні серологічні тести ЛБ	19	45,2
Гострий період ЛБ без МЕ + позитивні серологічні тести ЛБ	6	14,3
Відсутність гострого періоду ЛБ за наявності позитивних серологічних тестів	17	40,5
Усього хворих	42	100,0

Для оцінки церебрального кровотоку вимірювали просвіт і лінійні (систоли) швидкості загальних і внутрішніх сонних, а також середньомозкових артерій, індекс резистентності Пурсело, визначали просвіт хребетних артерій, а також прохідність артерій головного мозку, тип атеросклеротичних бляшок за допомогою апарату «ACUSON SEQU1A-512».

Для виявлення статистичних відмінностей кількісних параметрів між групами пацієнтів при нормальному розподілі ознаки використовували t-критерій Стьюдента, при розподілі ознаки, відмінної від нормальної, і при малих вибірках застосовували непараметричний критерій Манна – Уїтні. Для усіх тестів обрали двосторонній 5 % рівень значущості. Таким чином, відмінності груп вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

При порівнянні груп за якісною ознакою застосовували обчислення  $\chi^2$ -критерію Пірсона. А у разі малих вибірок (коли частота хоч би в одному елементі таблиці очікуваних частот була менше або рівна 5) використовували точний критерій Фішера.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконали з використанням статистичної програми Statistica 6.0 (Statsoft Inc., USA).

Як відомо, гострому періоду хвороби Лайма відповідає проміжок часу 1–3 місяці від початку захворювання, підгострому – від 3 до 6 місяців, хронічному – збереження симптомів ЛБ більше 6 місяців. Відмічають залежність ступеня тяжкості хвороби від її тривалості. Хронічна інфекція може характеризуватися як безперервним, так і рецидивним перебігом.

Ураження нервової системи на ранніх термінах захворювання характеризується в основному такими синдромами: нейропатією черепних нервів (найчастіше лицевих), значно рідше – радикулопатією, лімфоцитарним менінгітом, енцефалітом (енцефалопатією). Досить часто залучаються декілька рівнів нервової системи. Будь-який із симптомів ураження нервової системи може бути єдиним в клініці ЛБ і проявлятися без еритеми та явних ознак загальної інтоксикації.



На ранніх стадіях нейробореліозу симптоми ураження в 30–50 % випадків визначають у сегментах, розміщених близько до МЕ або місця присмокування кліща [290, 291].

Усі 15 хворих із гострою формою нейробореліозу, яких ми обстежили, лікувалися в неврологічному відділенні з приводу однобічного неврити черепних нервів: лицевого – 12 (80,0 %) осіб та оковідвідного – 3 (20,0 %) пацієнтів. У зв'язку з пізнім зверненням за допомогою антибактерійне лікування було відтерміноване. Попри це 12 осіб одужали, хоча реконвалесценція ще тривала 3 місяці.

Наводимо клінічне спостереження.

Хвору О. М., 59 р. (медична карта стаціонарного хворого № 008330), обліковець ПрАТ «Тернопільський кар'єр» госпіталізовано 28.08.2019 р. у неврологічне відділення № 1 КНП «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» ТОР зі скаргами на перекошене обличчя зліва, утруднення при надутті лівої щоки, відчуття «повного сліз» лівого ока.

Вважає себе хворою з 28.08.2019 р., коли «після перебування на протязі» з'явилося перекошення обличчя зліва. У зв'язку з особливостями роботи багаторазово наражалась на напади кліщів, однак до профілактичного використання антибіотиків не вдавалася. Випадків появи кільцеподібної еритеми у себе не пригадує. АТ крові в дебюті 200 і 100 мм рт. ст.

Обстежено: загальний стан відносно задовільний. Шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору, чисті. Язик вологий, чистий. Серцева діяльність ритмічна, тони ослаблені. Пульс – 76 на 1 хв, АТ крові – 170 і 100 мм рт. ст. Над легеньми дихання везикулярне. Живіт м'який, неболючий.

Неврологічний статус: у свідомості, контактна, орієнтована. Очні щілини S>D, зіниці D=S. Ністагму та диплопії немає. Незначна слабкість *m. orbicularis oculi* зліва. Симптом Бела (+), лагофталм зліва. Тригемінальні та окципітальні точки не болючі. Помірно згладжені складки чола зліва. Згладжена ліва носогубна складка (рис. 3.36). Помірна слабкість *m. orbicularis oris*, *m. buccalis* зліва. Язик – по середній



Рис. 3.36. Пацієнтка О. М. хвора на гостру лицеvu лівобічну невропатію (28.08.2019 р.) борелійної етіології із вираженим прозопарезом зліва (помітне помірне згладження складки чола зліва та значне – лівої носогубної складки, що зумовлює асиметрію обличчя).

лінії. Мова, голос, ковтання збережені. М'язова сила в кінцівках – 5 балів. Сухожильні та періостальні рефлексії з рук D=S, жваві, з ніг: колінний справа відсутній, ахілові D=S, жваві, підшоввні D=S, жваві. Чутливих розладів не виявлено. Координаторні проби виконує задовільно. Менінгеальних знаків немає. Симптом Штрюмпеля (+) двобічно, чіткіше справа.

Загальний аналіз крові: ер. 4,0 Т/л, гем. 128 г/л, КП 0,9, лейкоц. 13,4 Г/л, п. 3 %, с. 86 %, лімф. 8 %, мон. 3 %, ШОЕ 25 мм/год. Біохімічний аналіз крові: глюкоза 5,8 ммоль/л, білірубін 12,0 мкмоль/л, сечовина 7,8 ммоль/л, білок загальний 79,8 г/л. RW від'ємна. Загальний аналіз сечі, кал на яйця глистів і найпростіші без особливостей.

Серологічне дослідження крові (09.09.2019 р.): IgM до *B. burgdorferi* – 14,277 (норма 0–0,9), IgG до *B. burgdorferi* – 9,033 (норма 0–1). Методом імуноблоту (16.09.2019 р.) виявлено IgM та IgG до *B. burgdorferi*.

Гормони щитоподібної залози (23.09.2019); ТТГ 1,88 мкМО/мл (норма 0,3–4,0 мкМО/мл) Т<sub>3</sub>-вільний 5,74 пмоль/л (норма 4,0–8,6 пмоль/л), Т<sub>4</sub>-вільний 24,43 пмоль/л (норма 10,0–24,5 пмоль/л).

Рентгенографія ОГП (30.08.2019 р.), ЕКГ (29.08.19 р.) – у межах норми. ЕЕГ (29.08.2019 р.): ознаки дифузного подразнення головного мозку з акцентом на стовбурові структури. УЗДГ (02.09.2019 р.): ангіоспазм зі зниженням кровообігу по хребцевих артеріях на 20–25 % а. v. dex., на 15–20 % а. v. sin. Сповільнений венозний відтік крові по венах, що викликає 5 % перенавантаження кров'ю dex=sin ЗМА, ВББ. Порушень прохідності судин, гемодинаміки, вроджених вад судин АВМ (артеріо-венозна мальформація) не виявлено. МРТ головного мозку (29.08.2019 р.): одиничні дрібні вогнища в обох частках півкуль головного мозку, ймовірно, судинного походження. Кістозне утворення (кіста?) шишкоподібної залози. УЗД щитоподібної залози (23.09.2019 р.): ехоознаки аутоімунного тиреоїдиту.

Консультації: гінеколога (30.08.2019 р.) – патології не виявлено; офтальмолога (09.09.19 р.; 16.09.2019 р.) – лагофтальм OS. Набряк рогівки лівого ока; інфекціоніста (17.09.2019 р.) – анамнестично, клінічно і серологічно у хворої гостра лицева лівобічна невропатія (28.08.2019 р.) борелійної етіології із вираженим прозопарезом зліва.

Лікування: цефтриаксон 2 г/добу внутрішньом'язово протягом 14 діб, дексаметазон, еуфілін, реналган, фуросемід, актовегін, платифілін, німесил, діокор, блокади з дексаметазоном, іонофорез із гідрокортизоновою маззю на ліву завушну ділянку.

У стані суттєвого клінічного покращення 02.10.2019 р. хвору виписали додому.

У решти 3 пацієнтів із гострою формою нейробореліозу клінічні прояви нейропатії згасали дуже мляво і невдовзі з'явилися прояви генералізації інфекції, які ми трактували як можливе прогресування ЛБ.

Однією із характерних ознак ЛБ у підгострій стадії захворювання є **синдром Баннварта**, який проявляється поєднанням ураження мозкових обо-

лонок і периферійної нервової системи (менінгорадикулонеуропатія). Особливістю менінгеального синдрому є незначна яскравість клінічних менінгеальних симптомів. Синдром Баннварта типовий передусім для європейського ЛБ.

Віддалені ураження нервової системи, що проявляються через місяці й роки після початку захворювання, часто після тривалого латентного періоду, також включають ознаки ураження усіх відділів нервової системи. Виділяють такі форми хронічного нейробореліозу: прогресуючий енцефаломієліт, церебральний васкуліт, енцефалопатію, радикулопатію, полінеуропатію [292–294].

На відміну від гострих проявів нейробореліозу, його пізні форми характеризуються повільним прогресуючим перебігом, імітуючи різні хвороби: РС, дисциркуляторну енцефалопатію, дистрофічні ураження хребта та ін. Крім того, при тривалому перебігу захворювання нерідко втрачається зв'язок розвитку ураження нервової системи з фактом присмокування кліща, особливо у разі БЕФ ЛБ. У зв'язку з цим діагностика ураження нервової системи при ЛБ часто буває відтермінованою.

У цілому частота розвитку хронічних форм нейробореліозу невисока і складає, за даними різних авторів, від 4 до 20 % усіх випадків ЛБ. Проте є дані про те, що після перенесеної БЕФ ЛБ цей показник може досягати 85 % [295, 296].

При динамічному клініко-серологічному обстеженні нам вдалося діагностувати хронічний ЛБ з ураженням нервової системи у 42 осіб. В основній групі із хронічним ЛБ було 28 (66,7 %) чоловіків і 14 (33,3 %) жінок віком від 19 до 70 років, середній вік – (49,3±9,8) року.

Встановили, що наявність присмокування кліщів, розвиток типових клінічних проявів у гострий період ЛБ, у тому числі симптомів ранньої дисемінації, характерні для пацієнтів із наступним розвитком пізніх форм ЛБ. З другого боку, відсутність зафіксованого нападу кліща в анамнезі у хворих на хронічний нейробореліоз може бути пов'язана з тим, що присмокування самців і незрілих особин нерідко перебігають непомітно для людей [297].

При порівняльній характеристиці хворих на хронічний нейробореліоз і реконвалесцентів гострої стадії було виявлено, що у групі з розвитком хронічного ЛБ достовірно частіше реєстрували множинні присмокування кліщів і симптоми ранньої дисемінації інфекції – відповідно 9 (21,4 %) проти 1 (8,3 %) пацієнта ( $p < 0,05$ ) і 27 (64,3 %) проти 2 (16,7 %) хворих ( $p < 0,01$ ).

Наявність МЕ достовірно частіше спостерігали у групі реконвалесцентів гострої стадії ЛБ, а загальнозапальний синдром без МЕ – у пацієнтів із наступною хронізацією процесу. Відсутність МЕ, як патогномонічної ознаки ЛБ, могла спричинити несвоєчасну діагностику і лікування недуги (у 14,3 % хворих) із наступним прогресуванням захворювання.

У хворих на хронічний ЛБ статистично вагомо частіше, ніж у групі реконвалесцентів, антибактерійне лікування було відтерміноване (здійснене пізніше, ніж через 2 тижні від початку захворювання) – у 10 (23,8 %) та 1 (8,3 %) пацієнта відповідно ( $p < 0,01$ ), у 4 (9,5 %) осіб із хронічним ЛБ лікування проводили коротким курсом.

Таким чином, у 3 (7,1 %) осіб із клінічно маніфестною ЕФ ЛБ у гострій стадії і у 18 (42,9 %) пацієнтів із відсутністю МЕ діагноз встановили на пізніх стадіях захворювання при розвитку генералізації інфекції. Необхідно зазначити, що, за даними наукової літератури, частота БЕФ ЛБ менша і становить від 2 до 20 % випадків [298].

Ураження нервової системи при хронічному ЛБ у хворих, яких ми обстежили, а було представлено різними синдромами, основними з яких були з боку периферійної нервової системи, – радикулопатія у 19 (45,2 %) пацієнтів і полінейропатія у 8 (19,0 %), з боку ЦНС – енцефалопатія в 21 (50,0 %) та енцефаломієліт у 3 (7,1 %) хворих. У 9 (21,4 %) осіб відзначали поєднане ураження периферійної і центральної нервової системи. Ці синдроми типові для хронічного нейробореліозу [299].

Перші ознаки хронізації інфекції від моменту укусу кліща спостерігали в терміни від 6 місяців до 15 років, у середньому через  $(23,6 \pm 14,3)$  місяця. Латентний період при пізньому нейробореліозі, за даними наукової літератури, може становити від 1,5 до 17 років [300]. Такий тривалий латентний перебіг захворювання може бути пов'язаний з переходом *B. burgdorferi* у неактивні форми (L-форми, цисти) з наступною їх реактивацією [301].

Дебют хронічних форм нейробореліозу в більшості (36; 85,7 %) пацієнтів був моносимптомним. Найчастіше захворювання розпочиналося з ознак ураження нервової системи (у 23; 54,8 %), рідше – суглобів і м'язів (8; 19,0 %) або інших органів (5; 11,9 %).

На момент дослідження тривалість захворювання ЛБ становила від 6 місяців до 18 років, середнє значення – 34,3 місяця. Незважаючи на те, що майже у половини хворих мав місце гострий період ЛБ, практично усі пацієнти спостерігалися в загальнолікувальній мережі з іншими діагнозами.

У більшості пацієнтів (36; 85,7 %), які не отримували лікування, відзначали неухильне прогресування патологічного процесу. Рідше (у 6; 14,3 %) було чергування періодів поліпшення і погіршення.

Загальноінфекційний синдром у пізній період ЛБ спостерігали майже у половини хворих (45,2 %). У 6 (14,3 %) осіб діагностовано генералізовану лімфаденопатію. Із 5 пацієнтів, у яких діагноз хронічного ЛБ було виключено, загальноінфекційний синдром простежували у 2 осіб, лімфаденопатії не було. Отже, ці прояви необхідно враховувати при диференційному діагнозі ЛБ.

Ураження нервової системи на пізній стадії ЛБ у 18 (42,9 %) пацієнтів було ізольованим, у 24 (57,1 %) воно поєднувалося з екстраневральними проява-

ми, що типово для хронічного перебігу захворювання [302]. Найчастіше, у 12 (50,0 %) осіб уражався опорно-руховий апарат у вигляді артриту, артралгій, міалгій, рідше – серце і шкіра, по 1 (8,3 %) випадку.

**Хронічна радикулопатія (РП)** трапляється приблизно у 30–60 % хворих на пізніх стадіях ЛБ [303]. Перебіг РП при ЛБ може бути рецидивним або безперервно прогресуючим. Ізольовану РП без інших характерних ознак захворювання нерідко розцінюють лікарі як прояв дистрофічних уражень хребта.

Хворі на РП часто скаржаться на корінцевій біль або дистальні парестезії у кінцівках. Відзначають постійний больовий синдром, рефрактерний до нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП). У цих осіб частіше, ніж при гострому перебігу ЛБ, виявляють симптоми випадання у вигляді рухових або чутливих порушень. Крім того, характерна незначна яскравість симптомів міофіксації та обмеження об'єму рухів у хребті. РП, зумовленій ЛБ, притаманне також часте поєднання вказаних клінічних проявів із загальнозапальним та астеничним синдромами, нерідко депресією, симптомами прогресування ЛБ, серед яких на першому місці стоїть ураження опорно-рухового апарату (артрити, артралгії, міалгії).

За нашими даними, РП у віддаленому періоді ЛБ виявлено у 19 (45,2 %) пацієнтів. Переважало багаторівневе ураження – 12 (63,2 %) осіб, множинна патологія корінців і периферійних нервів. Больовий синдром домінував у клінічній картині захворювання, при цьому відзначали його поступове прогресування, на що вказують й інші дослідники [304, 305]. У 7 (16,7 %) пацієнтів локалізація болю збігалася з місцем присмоктування кліща, що типовіше для ранніх стадій захворювання [306]. Чіткого взаємозв'язку больового синдрому між положенням тіла і руховим навантаженням не було, за інтенсивністю біль був помірним – (6,5±2,3) бала за ВАШ, в 1 особи біль у хребті посилювався вночі, що побічно свідчило про запальний характер больового синдрому. В більшості випадків біль був іррадіюючим (69,0 %), у половини пацієнтів (52,4 %) відзначали двобічну іррадіацію. Ефект від призначення НПЗП у хворих на ЛБ був незначним, ефективність – у 16,7 %.

Вертебральний синдром реєстрували більше ніж у половини хворих, при цьому він був легким або помірним. Ізольованого алгічного варіанта РП при ЛБ, описаного європейськими і, переважно, російськими дослідниками, не спостерігали [307, 308]. Об'єктивно чутливі порушення діагностовано в усіх пацієнтів, парестезії у кінцівках – у 29 (69,0 %) випадків. При цьому найчастіше (24 особи; 82,8 %) відзначали поєднання корінцевих і поліневритних розладів. Периферійні дистальні парези спостерігали тільки у четвертій частині пацієнтів, що характерно для російського та американського варіантів перебігу ЛБ [286]. Відмічали поступовий розвиток клінічних проявів: поява корінцевого болю, порушення чутливості, а потім – парезів, що типово для цього ураження при ЛБ.

У зв'язку з тим, що більшість пацієнтів із РП до постановки діагнозу ЛБ спостерігалася з діагнозом остеохондрозу, ми порівняли клінічні прояви хронічної РП при ЛБ (основна група, n=23) із вертеброгенною РП (група зіставлення, n=25) з метою виділення диференційно-діагностичних критеріїв цих захворювань. Зазначені групи були порівнювані за статевим і віковим складом. У групу зіставлення включали пацієнтів без нападів кліщів в анамнезі, з негативними серологічними тестами на ЛБ.

Результати дослідження показали (табл. 3.27, 3.28), що при ЛБ частіше був поступовий прогресуючий перебіг захворювання – у (73,9±9,2) % випадків, а вертеброгенній РП притаманні періоди ремісії і загострення – у (60,0±9,8) %. У групі ЛБ достовірно частіше (p<0,01) відзначали багаторівневе ураження з множинним залученням корінців і нервів.

Інтенсивність болю за ВАШ хворі обох груп оцінили практично однаково. При цьому в пацієнтів на ЛБ із РП больовий синдром лише небагато – у (26,1±9,2) % залежав від положення тіла і фізичного навантаження, тоді як при вертеброгенній РП достовірно частіше простежувалася ця залежність – у (96,0±3,9) % (p<0,01). Тільки хворі на ЛБ відзначали нічний біль. У більшості випадків в обох групах біль іррадіював, при цьому в пацієнтів із ЛБ іррадіація достовірно частіше була двобічною – (52,2±10,4) проти (12,0±6,5) % у групі зіставлення (p<0,01).

Таблиця 3.27

**Порівняльна характеристика корінцевого больового синдрому в пацієнтів із радикулопатією, спричиненою Лайм-бореліозом, і вертеброгенного генезу**

Ознака	Хворі на РП			
	зумовлена ЛБ		вертеброгенна	
	абс. число, n=23	%	абс. число, n=25	%
Гострий початок захворювання з періодами загострень і ремісій	6	26,1±9,2	15	60,0±9,8*
Поступове прогресування	17	73,9±9,2	9	36,0±9,6*
Наявність болю	23	100,0±0,0	25	100,0±0,0
Інтенсивність болю, за даними ВАШ, середній бал	6,5±2,3		7,0±0,3	
Залежність болю від положення тіла, фізичного навантаження	6	26,1±9,2	24	96,0±3,9*
Іррадіація болю	16	69,6±9,6	17	68,0±9,3
Двобічна іррадіація	12	52,2±10,4	3	12,0±6,5*
Знеболювання прийманням НПЗП	4	17,4±7,9	20	80,0±8,0*
Знеболювання після курсу антибіотиків	17	73,9±9,2	Не застосовували	

Примітка (тут і далі). \* – різниця достовірна порівняно з групою хворих на ЛБ, p<0,05–0,01.

Таблиця 3.28

**Порівняльна характеристика вертебрального і корінцевого синдромів при радикулопатії, спричиненій Лайм-бореліозом, і вертеброгенного генезу**

Ознака	Хворі на РП			
	зумовлена ЛБ		вертеброгенна	
	абс. число, n=23	%	абс. число, n=25	%
Болючість при пальпації паравертебральних точок і остистих відростків	15	65,2±9,9	25	100,0±0,0*
Тонічне напруження паравертебральних м'язів	16	69,6±9,6	25	100,0±0,0*
Обмеження рухів у відділах хребта:				
– помірне	15	65,2±9,9	25	100,0±0,0*
– виражене	10	43,5±10,3	14	56,0±9,9
	5	21,7±8,6	11	44,0±9,9*
Симптоми натягу	13	56,5±10,3	25	100,0±0,0*
Поєднання корінцевих і поліневритичних розладів чутливості	19	82,6±7,9	0	0,0±0,0*
Чутливі розлади за корінцевим типом	4	17,4±7,9	25	100,0±0,0*
Наявність парестезій у кінцівках	16	69,6±9,6	17	68,0±9,3
Рухові порушення в дистальних відділах кінцівок	5	21,7±8,6	3	12,0±6,5

Симптоми напруження паравертебральних м'язів і обмеження об'єму рухів у хребті при ЛБ були слабшими і спостерігали їх достовірно рідше, ніж при вертеброгенних РП ( $p<0,01$  і  $p<0,05$  відповідно). Поєднання корінцевих і поліневритичних розладів чутливості було типовим для ЛБ – у (82,6±7,9) % випадків, корінцевий тип розладу чутливості притаманний вертеброгенним РП – в усіх (100 %) пацієнтів ( $p<0,01$ ).

Загальноінфекційний синдром і генералізовану лімфаденопатію спостерігали тільки у хворих на хронічний ЛБ – відповідно у (26,1±9,2) і (13,0±7,0) %. Екстраневральні прояви достовірно частіше ( $p<0,05$ ) діагностовано при ЛБ, ніж при дистрофічних ураженнях хребта. Знеболювання за допомогою НПЗП у хворих на ЛБ із РП було достовірно рідше, ніж при вертеброгенній радикулопатії – у (17,4±7,9) проти (80,0±8,0) % випадків ( $p<0,01$ ).

**Ізольоване ураження черепних нервів** на пізніх стадіях ЛБ зареєстрували тільки у 2 пацієнток: в 1 – у вигляді нейропатії лицевого нерва через 6 місяців від моменту присмокування кліща при БЕФ ЛБ, в іншій – ретробульбарного невриту через 7 місяців після гострої стадії ЛБ. У цілому ізольовані нейропатії черепних нервів більш характерні для ранніх термінів захворювання [309].

При **хронічній полінейропатії** хворі скаржаться на помірний біль, парестезії або слабкість у дистальних відділах кінцівок. Поділ чутливих порушень зазвичай мозаїчний або може локалізуватися дистально і бути як асиметричним, так і симетричним. Часто спостерігають ослаблення сухожильних рефлексів аж до їх зникнення або легкі парези кінцівок.

За результатами електронейроміографії спостерігаються переважно аксональне ураження периферійних нервів із можливою частковою демієлінізацією проксимальних і дистальних сегментів. У ряді досліджень виявлені мозаїчні зміни параметрів, що свідчать про множинну мононейропатію, що перебігає субклінічно, за відсутності її клінічних ознак [309, 310].

При біопсії нервів відзначають периваскулярну лімфоцитарну і плазмоклітинну інфільтрацію, яка розподілена довкола епіневральних судин дрібно-го і середнього калібру і в епіневральних тканинах. Крім того, спостерігають дисеміновану втрату мієлінових волокон як результат аксональної дегенерації [311].

За даними дослідників [283], в усіх 30 обстежених хворих із хронічною радикулополінейропатією спостерігали чутливі розлади, з них за корінцевим типом – у 5 (16,7 %), поєднання корінцевого і поліневритичного – у 25 (83,3 %) пацієнтів. 21 (70,0 %) осіб відзначали парестезії у кінцівках, у 3 (10,0 %) виявлено біль за ходом нервових стовбурів. Симптоми тонічного напруження м'язів і обмеження об'єму рухів в ураженому відділі хребта траплялись у 22 (73,3 %) хворих. Важливо, що вертебральні синдроми були слабкими. Рухові порушення у вигляді легких дистальних парезів виявлені у 7 (23,3 %) хворих, помірних – у 3 (10,0 %). Гіпотрофія м'язів ураженої кінцівки, порушення м'язового тону встановлені в одиничних випадках. Синдром Баннварта діагностовано у 3 пацієнтів. Відсутність виражених запальних змін у СМР відрізняє нейробореліоз на території Росії від європейського варіанта. Ураження нервової системи тільки у 9 (30,0 %) пацієнтів було ізольованим, у 21 (70,0 %) – воно поєднувалося з іншими системними проявами, що характерно для хронічного ЛБ [283].

За нашими даними, хронічний нейробореліоз достовірно частіше, ніж у групі хворих із відсутністю ЛБ, діагностовано у пацієнтів із полінейропатією (ПНП), а також при поєднанні енцефалопатії і радикулопатії ( $p < 0,05$ ) і достовірно рідше – при ізольованих нейропатіях черепних нервів ( $p < 0,05$ ) та енцефаломієліті ( $p < 0,05$ ).

Хронічні моно- або полінейропатії кінцівок при хронічному ЛБ ми діагностували в 1 (2,4 %) і 5 (11,9 %) із 42 пацієнтів відповідно.

В однієї пацієнтки з множинною мононейропатією виявлені порушення поверхневої і глибокої чутливості верхніх і нижніх кінцівок за мононевритичним типом, рухових порушень не діагностували.

При об'єктивному обстеженні у більшості пацієнтів із ПНП відзначено порушення поверхневої і глибокої чутливості за поліневритичним типом.



Дистальні периферійні парези кінцівок діагностовано в 3 із 5 таких осіб, сегментарні вегетативні порушення – в 1 хворого. Ще в 1 пацієнта поліневритичні розлади були субклінічними і діагностовані тільки при електронейроміографічному дослідженні, що раніше відзначалося і в інших роботах [286].

Таким чином, клінічна картина полі- й мононейропатій характеризувалася переважанням чутливих розладів над руховими і вегетативними.

За даними ЕНМГ, у пацієнтів із ЛБ із наявністю клініки ураження периферійної нервової системи відзначали зниження амплітуди М-відповіді, що свідчило про переважання аксональної дегенерації нервів. На думку ряду дослідників, при хронічному ЛБ процес найчастіше є генералізованим, незважаючи на те, що клінічно визначається ізольоване ураження якого-небудь нерва [312].

На тлі антибактерійної терапії діагностовано достовірне підвищення амплітуди М-відповіді й швидкості розповсюдження збудження уражених нервів, що побічно доводить інфекційну етіологію патології периферійної нервової системи при ЛБ.

**Енцефалопатія (ЕП)** є одним із характерних проявів пізнього ЛБ, нерідко домінуючим у клінічній картині захворювання. У різних регіонах світу частота енцефалопатії варіює в межах від 7–15 до 76 % [313].

Проявами ЕП при ЛБ в основному є когнітивні порушення, про що свідчать зниження концентрації уваги і пам'яті, порушення мови у вигляді утруднення підбору слів і мікровогнищева неврологічна симптоматика. Може порушуватись психіка у вигляді депресії, дратливості або параної. За даними нейропсихологічних тестів відзначають статистично значуще зниження вербальної і зорової пам'яті. Ці розлади, а також порушення сну значною мірою знижують якість життя хворих і можуть призводити до стійкої втрати працездатності. У ряді випадків порушення пам'яті є вторинними до депресії або хронічного болю у хворих на ЛБ. Часто клінічні симптоми ЕП не супроводжуються запальними змінами в лікворі. При МРТ-дослідженні можна виявити багатовогнищеві ушкодження білої речовини головного мозку.

Ряд авторів у структурі ЕП при ЛБ виділяє сухожильну гіперрефлексію, легкі або помірні мозочкові порушення, астеничний синдром, супутнє ураження периферійних нервів [313, 314].

ЕП при ЛБ у зв'язку з неспецифічністю клінічних проявів нерідко імітує синдром хронічної втоми, депресію, нормальне старіння з невеликим зниженням пам'яті, ранню стадію хвороби Альцгеймера, хронічну ішемію мозку.

За даними дослідників [313, 315], ознаки ЕП на пізніх стадіях ЛБ виявлені у 50,0 % хворих на нейробореліоз. Відзначали когнітивні порушення, з них у 24,1 % хворих вони були легкими, у 48,3 % – помірними і у 27,6 % – вираженими. У 86,0 % пацієнтів когнітивні порушення поєднувалися з вестибуло-

атактичним синдромом і пірамідною недостатністю, у 65,5 % виявлено астеничний синдром і у 92,8 % – депресію різного ступеня.

Механізм розвитку ЕП остаточно не з'ясований. Досі незрозуміло, чи є вона проявом прямого інфікування спірохетами, дії екзотоксину борелій, чи пов'язана з дисфункцією центральної нервової системи унаслідок інфекції, перенесеної раніше. Мабуть, мають місце різні механізми, оскільки в ряді випадків ці прояви регресують на тлі антибактерійної терапії, а у частини хворих зберігаються або з'являються вже після проведеного лікування [316].

ЕП при ЛБ у хронічному періоді ми виявили у 21 (50,0 %) хворого, з них у 15 (71,4 %) чоловіків і 6 (28,6 %) жінок віком від 19 до 68 років, середній вік –  $(44,2 \pm 6,3)$  року.

При розвитку ЕП на пізніх стадіях ЛБ пацієнти скаржилися на зниження пам'яті й концентрації уваги, порушення сну, дратливість, зниження фону настрою, порушення мови у вигляді «утруднення підбору слів». У більшості хворих (85,7 %) спостерігали поєднані порушення, що відзначалося і в інших дослідженнях [317].

Розлади діяльності першого функціонального блоку мозку, виявлені за допомогою таблиць Шульте і тесту «10 слів» Лурії, були у більшості (80,9 %) пацієнтів, що проявлялося розладами пам'яті та уваги неспецифічного характеру, уповільненим виконанням завдань, виснажливістю, зниженням розумової працездатності. У 3 (14,3 %) пацієнтів скарги на порушення уваги і пам'яті були радше суб'єктивними, при цьому в них відзначали виражену депресію, яка могла імітувати когнітивні розлади. Інші автори також припускають, що порушення пам'яті при хронічному ЛБ можуть бути вторинними щодо депресії або хронічного болю [318].

Результати тесту MMSE у 66,7 % хворих показали легке зниження когнітивних функцій, у 14,3 % – помірний когнітивний дефіцит і в 19,0 % – нормальні значення. Тяжких когнітивних порушень не відзначили у жодного обстеженого. При проведенні батареї лобових тестів легкі когнітивні порушення діагностували в 47,6 % випадків. За допомогою тесту малювання годинника у 57,1 % пацієнтів виявили легкі когнітивні порушення, в 4,7 % – помірні.

Таким чином, у пацієнтів із хронічною ЕП при ЛБ за нейропсихологічним тестуванням були переважно легкі або помірні порушення різних видів операційної діяльності (праксису, гнозису, мовних порушень).

За даними ряду зарубіжних авторів, при нейропсихологічних тестах у пацієнтів з ЕП при ЛБ переважно виявляють порушення вербальної та зорової пам'яті й іноді – помірну депресію [319]. В пацієнтів, яких ми обстежили, переважно були різні когнітивні порушення.

В усіх хворих на ЕП ми діагностували мікрровогнищеві неврологічні симптоми. Синдром ураження пірамідних шляхів відзначали в 17 (81,0 %) пацієнтів, атактичний – у 15 (71,4 %), ураження черепних нервів – у 2 (9,5 %), синдром

екстрапірамідних розладів – у 1 (4,8 %). Ряд авторів у структурі ураження нервової системи при ЛБ також виділяє сухожильну гіперрефлексію (24–39 %), легкі або помірні мозочкові порушення (8–44 %), що значно рідше, ніж у групі наших хворих [320].

При МРТ головного мозку до антибактерійної терапії у 14 (66,7 %) пацієнтів виявлено перивентрикулярні дрібновогнищеві зміни і легку вентрикуломегалію, в 1 (4,8 %) випадку патології не знайдено. У 3 (14,3 %) осіб після антибактерійної терапії встановили постінфекційний вогнищевий гліоз у білій речовині півкуль головного мозку.

Одним із пізніх проявів ЛБ є **прогресуючий енцефаломієліт**. Уперше хронічний борелійний енцефаломієліт описали в 1985 р. R. Ackermann et al. у 8 хворих на ЛБ. Пізніше обстежували групу з 44 пацієнтів, у яких траплялися або переважно церебральні прояви, що нагадували мультифокальний енцефаліт, або спінальні симптоми, притаманні для спінального РС. Натепер частота виявлення енцефаломієліту при ЛБ складає в середньому 4–5 % [281], а за даними інших авторів, – від 4 до 20 % випадків ЛБ з ураженням нервової системи [321, 322].

Спостерігають борелійний прогресуючий енцефаломієліт, як правило, в пацієнтів 40–60-річного віку, однаково часто в чоловіків і жінок. Випадки серед дітей досить рідкісні. Тривалість хвороби до встановлення діагнозу може бути від 6 місяців до 25 років. Іноді розвивається у перший рік після МЕ.

Найчастіше спостерігають повільний розвиток ураження нервової системи, поступове поглиблення патологічного процесу з імітацією інших нозологічних форм, зокрема РС, розсіяного енцефаломієліту. Більшість хворих не вказує на попередню МЕ або напад кліща. Усе це зумовлює відтермінування у постановці правильного діагнозу.

На відміну від гострого ураження ЦНС, при прогресуючому енцефаломієліті рідко спостерігають попередній корінцевий синдром, біль голови та клінічні ознаки інфекції. Більш типовим є повільно прогресуючий перебіг без больового синдрому, який іноді можна відзначати при загостреннях недуги. Зазвичай не буває безсимптомних періодів. Подібно до нейросифілісу, може бути спінальний і церебральний тип уражень. Головними симптомами прогресуючого борелійного енцефаломієліту є спастичні пара- і тетрапарези, атаксія, дисфункція тазових органів, когнітивні розлади у вигляді зниження пам'яті та концентрації уваги. Ці прояви схожі із симптомами РС. Проте на ранніх стадіях нейробореліозу, на відміну від РС, у клінічній картині домінують інтелектуально-мнестичні розлади. Крім того, при борелійному енцефаломієліті глибина парезів, атаксії, тазових порушень менша, ніж при РС. Явища енцефаломієліту при ЛБ часто супроводжуються ураженням корінцевих спинномозкових або черепних нервів, які діагностують приблизно у чверті хворих. Є дані, що частіше страждає вестибулокохлеарний нерв (від 15 до 80 % випадків). Можлива наявність і поліорганного ураження із залученням

серця, суглобів, очей. Найбільш характерне поєднання хронічного ураження нервової системи і суглобів.

Подібно до гострого борелійного ураження нервової системи, енцефаломієліту, що прогресує притаманний парез черепних нервів, проте відзначають переважне ураження вестибулокохлеарного нерва (від 15 до 80 % випадків), а також зорового нерва – у 5–10 % [323].

Суттєво допомагають у встановленні діагнозу борелійного прогресуючого енцефаломієліту інструментальні та лабораторні методи. Так, при електроенцефалографії часто виявляють патологічні зміни, що підтверджують багатоголищеве ураження. МРТ у половині випадків виявляє запальні зміни в речовині головного і спинного мозку. Можливо, що борелійна інфекція є тригерним фактором у розвитку патологічних змін, що дозволяє пояснити виникнення іноді великих вогнищ ураження білої речовини мозку. При дослідженні головного мозку методом магнітного резонансу в частини пацієнтів визначають неспецифічні множинні перивентрикулярні вогнищеві зміни в білій речовині головного мозку, схожі з такими при РС. Ці зміни не є облігатними. Описані дані автопсії хворого з хронічним прогресуючим енцефаломієлітом. Виявлено базальний хронічний лептоменінгіт, епендиміт і лептоменінгеальна облітеруюча запальна васкулопатія з інфарктами в мієленцефалон [281].

Критерієм у постановці діагнозу борелійного енцефаломієліту, на думку більшості авторів, є виявлення запальних змін у СМР у вигляді лімфоцитарного плеоцитозу, підвищення рівня білка та інтратекального синтезу IgM-, IgG- та IgA-антитіл до борелій. Додатковим свідченням на користь борелійної етіології енцефаломієліту є повний або частковий регрес симптоматики на тлі здійснюваної етіотропної антибактерійної терапії.

За даними Національного товариства розсіяного склерозу США (*National Multiple Sclerosis Society*), в ендемічних із ЛБ районах країни було проведено два дослідження стосовно виявлення випадків нейробореліозу серед хворих із діагнозом вірогідного РС. У першому дослідженні в окремих хворих на підставі виявлення антитіл до *B. burgdorferi* у крові й СМР, атипичних змін на МРТ і відсутності олігоклональних антитіл діагноз РС був виключений на користь хвороби Лайма. У другому дослідженні було показано, що тільки в одиничних випадках енцефаломієліт у хворих із вірогідним діагнозом РС може бути проявом нейробореліозу.

За даними Н. С. Баранової [283], отриманими в результаті дослідження, проведеного серед 18 хворих на РС із позитивними титрами антитіл до борелій у сироватці крові, тільки в 1 (5,6 %) пацієнтів із наявністю гострого періоду ЛБ в анамнезі виявлено борелійну етіологію розвинутого енцефаломієліту. В 6 (33,3 %) серопозитивних до борелій пацієнтів із помірним ефектом від етіотропного лікування за відсутності інтратекального синтезу антитіл до *B. burgdorferi* можна було припустити поєднання РС і хроніч-

ного перебігу ЛБ. В 11 (61,1 %) пацієнтів із РС позитивні результати при динамічному серологічному тестуванні на ЛБ дослідники розцінили як псевдопозитивні.

Як правило, можна виявити специфічну антитільну імунну відповідь у лікворі й сироватці крові. Це полегшує диференційну діагностику від інших системних запальних захворювань з ураженням нервової системи (саркоїдоз, системний червоний вовчак).

Однак іноді виникають неочікувані поєднання захворювань, які при диференційній діагностиці необхідно виключати. Наводимо клінічне спостереження.

*Пацієнт Л., 1975 р. н. Анамнез хвороби: вважає себе хворим із травня 2017 р., коли без об'єктивної причини виникли підвищення температури тіла до 37,5 °С, перші ознаки слабкості, переважно у м'язах плечового пояса, параорбітальний набряк, втомлюваність. При обстеженні (червень 2017 р.) у загальному аналізі крові: гемоглобін – 134 г/л, ШОЕ – 12 мм/год, лейкопенія – 2,68 Г/л, тромбоцитопенія – 112 Г/л, гіпертрансаміназемія – АсАТ 80,3 Од/л, АлАТ – 59,5 Од/л. Вміст альбуміну і склад білкових фракцій – без відхилень від норми. Загальний аналіз сечі без особливостей.*

*Із серпня 2017 р. – збільшення параорбітального набряку з бузковим забарвленням, у зв'язку з амебією обличчя набуло маскоподібного вигляду, в ділянці носогубних складок, шиї та на грудях (зона декольте) – зливне еритемне висипання. Субфебрилітет утримувався. Різко наростала швидка втомлюваність. У цей час результати лабораторного обстеження вперше показали підвищення рівня кретинінфосфокінази (КФК) до 628 Од/л (норма 20–200 Од/л), лактатдегідрогенази (ЛДГ) – до 542 Од/л (норма 135–225 Од/л), креатиніну – до 134 мкмоль/л (норма 71–106 мкмоль/л), утримувалися тромбоцитопенія (110 Г/л) і лейкопенія (2,6 Г/л).*

*Враховуючи типові ураження – симптом «дерматоміозитових окулярів», еритему відкритих частин тіла (симптом «декольте»), проксимальної м'язової слабкості, маскоподібне обличчя, підвищення рівня КФК, у хворого діагностували дерматоміозит. У зв'язку з цим розпочали терапію метипредом внутрішньовенно в дозі 60 мг/добу. На тлі зазначеного лікування температура тіла нормалізувалася, параорбітальний набряк суттєво зменшився, рівні КФК, АсАТ, АлАТ знизились, до нормальних показників повернулась кількість лейкоцитів і тромбоцитів у крові. Проте через 2 тижні, ймовірно через швидке дворазове зниження дози глюкокортикостероїду, знову рецидивувала гарячка, посилились параорбітальний набряк, а також ознаки васкуліту відкритих частин тіла. До терапії додано циклофосфаміду 1000 мг у поєднанні з метипредом 500 мг внутрішньовенно краплинно 1 р./міс.*

*За період спостереження пацієнтові проведено онкопошук, що включає комп'ютерну томографію органів грудної порожнини, МРТ головного мозку, консультації фахівців – патології не виявлено.*

Зазначена терапія забезпечила швидко позитивну динаміку проявів хвороби: нормалізувалася температура тіла, згасла еритема на шкірі, наростала м'язова сила, знизились рівні КФК до 152 Од/л, ЛДГ до 224 Од/л, АсАТ до 36 Од/л, АлАТ до 32 Од/л. Гематологічні показники утримувалися в межах норми.

Проте на тлі позитивної динаміки основного захворювання (з жовтня 2017 р.) швидко наростали ознаки вогнищового ураження ЦНС: двобічний парез лицевого нерва (при збереженні чутливості); парез нижніх повік, що призвів до їх неповного стулювання і пересихання рогівки; однобічний неврит слухового нерва, що супроводжувався практично повною глухотою відповідного вуха; запаморочення при ортостазі. У зв'язку з прогресуючою слабкістю м'язів ніг, хворий був неспроможний самостійно ходити.

Малоймовірно, що зазначена вогнищева симптоматика була зумовлена дерматоміозитом. То ж розцінили її як прояв полінейропатії, що згодом було підтверджено при ЕНМГ.

Повторна МРТ головного мозку, здійснена у грудні 2017 р., засвідчила появу ознак набряку головного мозку, а також множинних інфільтративних вогнищ у кортикальному шарі обох лобних ділянок і в правій тім'яній ділянці.

З метою пошуку причини активованої латентно перебігаючої нейроінфекції, здійснено додаткові серологічні дослідження, що дозволили виключити сифіліс, ВІЛ-інфекцію, герпетичні інфекції (анти-IgM до HSV, VZV, CMV – не виявлено, відповідні анти-IgG – у титрах, що вкладалися в референтні значення). Однак ІФА засвідчив високий титр анти-IgG до *B. burgdorferi* – 4,33 R (референтні значення:  $R < 0,8$  – негативний,  $R \geq 1,1$  – позитивний результат) за відсутності відповідних анти-IgM. Результати дослідження ліквору показали наявність ще вищого титру анти-IgG до *B. burgdorferi* – 6,12 R (ліквор-сироватковий індекс (ЛСІ)=1,41) при ЛСІ до усіх протигерпетичних, протикраснушних, протикорових та інших імуноглобулінів  $< 0,8$ , що достовірно вказувало на нейробореліоз. Для підтвердження даних ІФА щодо бореліозу було застосовано методику імуного блотингу: анти-IgM до *B. burgdorferi* – пограничний результат (анти-IgM: до p41 виявлено, до OspC Bb, OspC Bg – пограничний результат), анти-IgG до *B. burgdorferi* – виявлено (анти-IgG: до VlsE *B. garinii*, до p41 – виявлено, до p21, p18 – пограничний результат). Інфікування ерліхіями та анаплазмами при лабораторному обстеженні було виключено.

Таким чином, враховуючи дані клінічного (картина вогнищового демієлінізуючого ураження ЦНС), серологічного (наявність анти-IgG до *B. burgdorferi* у лікворі й сироватці крові) та інструментального (МРТ – множинні інфільтративні вогнища і набряк мозку) дослідження, а також після виключення інших причин патологічного процесу в нервовій системі, які могли б зумовити розвиток наявної клінічної симптоматики, у хворого був діагностований Лайм-бореліоз, стадія пізнього інфікування: ураження нервової системи у вигляді енцефаломієліту (вогнищеві зміни в кортикальному шарі обох лобних ділянок

і в правій тім'яній ділянці), ураження черепних нервів, периферійна полінейропатія; міопатичний синдром; висока серопозитивність анти-IgG до борелій.

Уточнення діагнозу вимагало відповідної корекції лікування: циклофосфамід відмінили, розпочали зниження дози глюкокортикоїдів і підключення антибактерійної терапії – цефтриаксон 2,0 г/добу внутрішньовенно краплинно протягом 3 тижнів. Додатково призначено нейромідин по 10 мг 2 р./добу протягом 1 місяця, берлітрон 600 мг/добу, вітамін Е 400 мг/добу.

У січні 2018 р. на тлі зазначеної антибактерійної терапії, прийому преднізолону 40 мг/добу і відміни цитостатиків клінічна картина стабілізувалася, ознаки полінейропатії ніг повільно почали згасати – хворий міг самостійно сідати, ходити за допомогою ходунків.

Діагностична і терапевтична особливість ведення пацієнта зумовлена складністю диференційної діагностики. Так, з одного боку, наявність у клінічній картині васкуліту, гарячки, лейкопенії та тромбоцитопенії до лікування глюкокортикоїдами вимагали виключення передусім системного червоного вовчака, а також системного васкуліту, проте негативні результати лабораторних досліджень щодо ревматичних захворювань (анти-ДНК, антинуклеарний фактор, анти-Sm та ін.) не дозволили з упевненістю говорити про обговорювані діагнози. З другого боку, з урахуванням множинного прогресуючого ураження головного мозку в коло диференційного діагнозу включили розсіяний склероз і прогресуючу мультифокальну лейкоенцефалопатію. Остання є прогресуючим демієлінізуючим захворюванням ЦНС, що зумовлена реактивацією латентного JC-вірусу родини *Papovaviridae* і проявляється на тлі імуносупресії: ВІЛ-інфекції, лімфомієлопроліферативних захворювань, злоякісних пухлин тощо. При аналізі анамнестичних відомостей, клінічної картини, лабораторних та інструментальних даних обґрунтовано можна виключити зазначену неврологічну патологію. Натомість чітка позитивна динаміка неврологічного статусу на тлі антибактерійної терапії підтверджує діагноз ЛБ.

Таким чином, у хворого дебют дерматоміозиту на тлі активної імуносупресивної терапії супроводжувався наступною маніфестацією латентно перебігаючого ЛБ.

Ізольована мієлопатія трапляється в 5–10 % випадків хронічного перебігу ЛБ. Для неї характерні помірні провідникові розлади поверхневої і глибокої чутливості, порушення сечовипускання за центральним типом [297].

За нашими даними, хронічний борелійний енцефаломієліт (ХБЕМ) було виявлено у 3 (7,1 %) пацієнтів. У 2 із них спостерігали астеною, а також когнітивні розлади у вигляді зниження пам'яті, порушення концентрації уваги, в 1 особи загальноінфекційний синдром поєднувався з болем голови, артралгіями і міалгіями.

ХБЕМ характеризувався первинно-прогресуючим перебігом недуги. В усіх 3 хворих спостерігали ознаки поєданого ураження центральної і периферійної нервової системи. Переважали пірамідні, мозочкові, чутливі

порушення, ознаки ураження черепних нервів; дисфункції тазових органів, що в цілому характерно для цього ураження [288], не було.

При МРТ-дослідженні головного мозку в 1 з 3 випадків виявлені вогнища демієлінізації. Отримані дані узгоджуються з думкою інших дослідників, які вважають, що у частини хворих на нейробореліоз визначають вогнищеві ураження переважно білої речовини головного мозку [324, 325].

Усіх зазначених пацієнтів із ХБЕМ у хронічну стадію пролікували антибіотиками. Час початку антибактерійної терапії від моменту дебюту неврологічної симптоматики варіював від 1 до 8 місяців. Клінічне поліпшення поряд зі зниженням титрів антитіл до борелій у сироватці крові спостерігали у 2 хворих. Відсутність ефекту після лікування могла бути пов'язана з тривалим перебігом захворювання і з переважанням автоімунного процесу над інфекційним. У науковій літературі неодноразово припускалася можлива участь *B. burgdorferi* в ініціації автоімунного процесу [326]. У міру прогресування недуги розширюється спектр антитіл до багатьох білків борелій, що може бути фактором ризику перехресного реагування імунної системи з антигенами борелій і макроорганізму. Провідну роль при цьому відводять тривалій персистенції збудника в тканинах і його внутрішньоклітинній локалізації [275].

ХБЕМ за своїми клінічними проявами найбільше нагадує РС, у зв'язку з чим було проведено порівняльну характеристику двох захворювань з метою виявлення диференційно-діагностичних ознак. Групу порівняння склали 24 хворих із достовірним за критеріями Мак-Дональда (2005) РС, без наявності антитіл до *B. burgdorferi* в сироватці крові. За даними порівняльного аналізу групи РС і групи ХБЕМ можна виділити орієнтовні диференційно-діагностичні ознаки (табл. 3.29).

Присмоктування кліща в анамнезі, наявність МЕ, загальноінфекційного синдрому, астенії, артралгій притаманні передусім для хворих на ХБЕМ. У той же час в ендемічних із ЛБ регіонах на напади кліщів можуть наражатися великі контингенти населення, що пояснює наявність в анамнезі укусу кліща у 4 (16,7 %) хворих на РС.

Початок захворювання з одним ізольованим синдромом, зокрема нейропатією зорового або вестибулокохлеарного, або лицевого, чи трійчастого нервів встановили тільки у хворих на РС і не спостерігали у пацієнтів із ХБЕМ. Отже, дебют захворювання з ретробульбарного, вестибулокохлеарного, лицевого і трійчастого невриту більше свідчить на користь діагнозу РС, ніж ЛБ. У цілому частота ураження зорових нервів при хронічному нейробореліозі невисока (5–10 %) і є радше діагнозом виключення [286].

Ураження черепних нервів при РС було переважно пов'язане з ураженням стовбура головного мозку, а при ХБЕМ – нервових стовбурів. Чутливі порушення рідше спостерігали в групі РС – 11 (45,8 %) пацієнтів порівняно з групою ХБЕМ (усі 3 хворі).



Таблиця 3.29

**Порівняльна характеристика неврологічного статусу  
на момент огляду при розсіяному склерозі та хронічному  
борелійному енцефаломієліті**

Синдром	Характеристика синдрому		Група хворих	
			РС, n=24	ХБЕМ, n=3
Ознаки ураження черепних нервів	Нейропатія зорового нерва		1	0
	Нейропатія окорухового нерва		3	2
	Нейропатія вестибулокохлеарного нерва		1	0
	Нейропатія лицевого нерва		3	0
	Нейропатія трійчастого нерва		1	0
	Усього		9 (37,5 %)	2 з 3
Пірамідні порушення	Пірамідна недостатність без парезів		9	0
	Спастичний парапарез		6	1
	Центральний геміпарез		3	0
	Спастичний тетрапарез		0	1
	Спастичний монопарез		3	1
	Усього		21 (87,5 %)	3 з 3
Мозочкові симптоми			22 (91,7 %)	2 з 3
Сенсорні порушення	Ураження ПНС	Полінейропатія	4	1
		Радикулопатія	0	2
	Ураження ЦНС + ПНС	Провідниковий тип + полінейропатія	1	0
		Провідниковий тип	6	0
	Усього		11 (45,8 %)	3 з 3

Пірамідну недостатність без парезів відзначали лише в групі РС (9 з 24 осіб), і у жодного хворого на ХБЕМ. В обох порівнюваних групах реєстрували розвиток спастичних парапарезів і монопарезів. Проте центральний геміпарез розвинувся лише у 3 осіб із РС і у жодного – з ХБЕМ. Водночас наявність спастичного тетрапарезу спостерігали лише в 1 пацієнта з ХБЕМ і у жодного – з РС.

Для РС характерним був розвиток сенсорних розладів унаслідок ураження провідникових шляхів ЦНС, тоді як для ХБЕМ типовим було ураження периферійної нервової системи з розвитком поліневритичного або корінцевого типів розладів чутливості.

Лише у групі РС виявляли вогнища демієлінізації при МРТ-дослідженні головного мозку. В той же час у всіх 3 хворих на ХБЕМ була клінічна симптоматика, що свідчить про наявність вогнищевих уражень речовини головного мозку.

При МРТ-дослідженні спинного мозку вогнища демієлінізації виявлені у 16 (66,7 %) пацієнтів із РС і в жодного хворого на ХБЕМ. Наукові літературні

джерела також засвідчують більш характерну наявність вогнищ на рівні спинного мозку для РС, ніж для нейробореліозу [325].

Таким чином, основними відмінними клінічними проявами енцефаломієліту при ЛБ від РС є: первинно-прогресивний перебіг захворювання, ураження периферійної нервової системи з патологією корінців, відсутність ураження зорового, вестибулокохлеарного, лицевого і трійчастого нерва, поліорганність проявів.

В усіх 30 пацієнтів із достовірним діагнозом РС визначали наявність антитіл до *B. burgdorferi* у сироватці крові з метою виявлення недиагностованих випадків ЛБ. За даними серологічного дослідження, у 24 (80,0 %) хворих на РС антитіл до *B. burgdorferi* не виявляли, а в 6 (20,0 %) – було діагностовано поєднання достовірного РС і вірогідного ЛБ. У ряді досліджень також простежували статистично достовірний взаємозв'язок між РС і наявністю антитіл до *B. burgdorferi* у сироватці крові [325, 326].

Відмінності групи РС+ЛБ, порівняно з групою РС, полягали в епідеміологічних особливостях і приєднанні екстраневральних клінічних проявів ЛБ до картини основного захворювання. Присмоктування кліща достовірно частіше відзначали хворі з групи РС+ЛБ, порівняно з групою ізольованого РС, – у 4 з 6 (66,7 %) і 4 з 24 (16,7 %) випадків відповідно,  $p < 0,05$ .

Чутливі порушення та полінейропатію діагностували у 5 із 6 осіб (83,3 %) з групи РС+ЛБ. Водночас такі ж розлади були зафіксовані лише у 10 (41,6 %) хворих на лише РС ( $p < 0,05$ ). Усі 6 хворих на РС+ЛБ скаржилися на біль у великих суглобах, що було в 3 рази частіше, ніж у групі пацієнтів лише з РС.

Антибактерійну терапію провели усім 6 хворим групи РС+ЛБ. При динамічному спостереженні у них виявили зниження титрів антитіл до *B. burgdorferi* в сироватці крові. У 3 (50,0 %) пацієнтів після курсу антибактерійної терапії відзначили клінічне поліпшення у вигляді зменшення загальної слабості та атаксії.

Таким чином, у 20 % пацієнтів із достовірним РС спостерігали його поєднання з ЛБ. Борелійна інфекція сприяла полісимптомному дебюту РС, частішому ураженню чутливої сфери, розвитку полінейропатії та артралгій. Відзначений позитивний ефект після курсу проведеної антибактерійної терапії ЛБ у хворих групи РС+ЛБ був непрямим доказом активності інфекційного процесу, спричиненого бореліями.

Динаміку рівнів антитіл класів IgM та IgG до *B. burgdorferi* в сироватці крові на пізніх стадіях нейробореліозу оцінювали за допомогою методу ІФА у 28 хворих. Середні значення й інтерквартильний розмах анти-IgM до *B. burgdorferi* у хворих до лікування становили 1,33 (0,50; 1,70) од., а після терапії – 0,86 (0,30; 1,10) од., що достовірно нижче ( $p < 0,05$ ). Середні значення й інтерквартильний розмах анти-IgG до *B. burgdorferi* в пацієнтів до лікування були 2,18 (0,30; 2,70) од., а після терапії – 0,92 (0,20; 0,80) од., що також суттєво нижче ( $p < 0,05$ ).

У цілому після лікування не було виявлено діагностично значущих титрів антитіл у 23 (82,1 %) із 28 пацієнтів. Діагностичні титри анти-IgM і/або анти-IgG до *B. burgdorferi* зберігалися у 5 (17,9 %) пацієнтів, з них лише анти-IgM – в 1 (3,6 %) особи, тільки анти-IgG – у 2 (7,1 %), одночасно анти-IgM+анти-IgG – ще у 2 (7,1 %) хворих. При цьому в усіх пацієнтів не було зафіксовано наростання титрів антитіл і прогресування недуги на час дослідження.

Отже, у більшості пацієнтів із хронічним нейробореліозом на тлі терапії відзначають зниження титрів антитіл до недіагностичних значень, а у частини пацієнтів вони залишаються підвищеними, що, за відсутності появи нових клінічних ознак, не свідчить про прогресування ЛБ.

Дослідження СМР провели в 11 (26,2 %) із 42 хворих на хронічний нейробореліоз, в усіх – до початку антибактерійної терапії. Лімфоцитарний плеоцитоз виявлено тільки у 2 (18,2 %) пацієнтів. Підвищення рівня білка було у 3 (27,2 %) хворих. Залежності виявлення запальних змін у лікворі від терміну захворювання не отримали.

Таким чином, у дослідній групі пацієнтів запальні зміни в лікворі діагностували лише у четвертій частини хворих, що може бути пов'язано з особливостями нейробореліозу в нашій популяції пацієнтів, наявністю імунодефіциту і приєднанням аутоімунних процесів при тривалому перебігу захворювання. Відзначено, що при формуванні затяжного і хронічного перебігу в ряді випадків спостерігали пригнічення продукції специфічних антитіл [327].

Отже, за даними джерел наукової літератури, ураження нервової системи при ЛБ виникають приблизно у 10–25 % пацієнтів. Ознаки такого ураження реєструють як при гострому (підгострому), так і хронічному перебігу хвороби.

*B. burgdorferi* s. l. може уражати усі відділи нервової системи, що проявляється широким спектром клінічних симптомів і синдромів:

- моно(полі)неврит;
- лімфоцитарний менінгіт;
- хоріоретиніт;
- менінгорадикулоневрит;
- мієлітна параплегія;
- мієлорадикулоневрит;
- вогнищевий або поширений енцефаліт із проявами:
  - екстрапірамідними, пірамідними, психотичними;
  - пароксизмальних розладів свідомості;
  - епілептичних нападів;
  - церебрального васкуліту з інфарктами мозку;
  - прогресуючого енцефаломієліту.

Усі ці синдроми можна спостерігати як ізольовано, так і в різних поєднаннях. Проте наявність лише одного буває досить рідко (у 8 % пацієнтів). На початку захворювання ураження нервової системи має переважно за-

пальний характер. У міру прогресування хвороби усе чіткішими стають прояви дегенеративних змін у нервовій тканині [321].

Більшість пацієнтів із борелійним ураженням нервової системи захворює у період між червнем і жовтнем після інкубаційного періоду тривалістю від декількох діб до декількох тижнів (від 30 до 50 % хворих). Ознаки ураження нервової системи з'являються, як правило, дещо пізніше, ніж інші симптоми ЛБ.

У 85 % випадків першою ознакою хвороби є МЕ, яка супроводжується помірним синдромом загальної інфекційної інтоксикації (гарячка, частіше субфебрильна, почуття ломоти в тілі й біль голови). Іншим частим симптомом є корінцевий та псевдокорінцевий біль, який відзначають до 70 % пацієнтів з ураженням нервової системи, причому в 40 % вони з'являються вже на початку захворювання. В окремих випадках нейробореліоз розпочинається з ураження черепних нервів (12 %), болю голови (10 %), міалгій (7 %) або гарячки (5 %) [328, 329].

Важливо відзначити певну етапність появи симптомів при ураженні нервової системи.

1. Присмоктування кліща.
2. Виникнення МЕ (у разі вказівки на факт присмоктування кліща) після інкубаційного періоду, що становить в середньому 12 днів.
3. Поява корінцевого болю у середньому через 10–15 днів (інтервал від 0 до 95 днів) після розвитку МЕ.
4. Виникнення іншої неврологічної симптоматики в середньому через 40 днів після появи МЕ (інтервал від 0 до 150 днів).

Як відомо, організм ураження борелійної етіології супроводжуються запальною реакцією. Її основні механізми сьогодні вивчені тільки частково й стосуються процесу взаємодії між бореліями, неспецифічними і специфічними факторами резистентності організму. Реакції взаємодії борелій із факторами гуморальної (антитіла і система комплементу) та клітинної (активовані Т-лімфоцити) ланками імунної системи визначають подальший механізм не лише місцевого, але й загального запалення. Запальні реакції тривають до тих пір, поки специфічні та неспецифічні фактори резистентності організму повністю не елімінують збудників.

Ураження внутрішніх органів і систем при хронічному перебігу недуги супроводжуються яскравими клінічними проявами. Нерідко хвороба набуває рецидивного перебігу, коли загострення чергуються із безсимптомними періодами різної тривалості. В інших випадках захворювання перебігає з поступовим прогресуванням. Відомі випадки, коли у хворих перші клінічні прояви уражень органів і систем виникають через місяці й навіть роки після первинного інфікування, що свідчить про можливість латентного (безсимптомного) періоду борелійної інфекції. Такий широкий спектр варіантів клінічного перебігу хронічної інфекції вказує на певну недостатність з боку

імунної системи, яка не в змозі повністю іммобілізувати інфекційний процес. Персистенція борелій протягом тривалого часу характеризується формуванням нестійкої рівноваги між збудником й організмом хворого. Кожне загострення супроводжується збільшенням кількості борелій і посиленням запальних реакцій, які спрямовані на приведення взаємин до стану нової рівноваги. Конкретні механізми, що забезпечують можливість тривалої персистенції борелій в умовах очевидної імунної відповіді, можуть тільки припускатися.

Причина органних уражень при гострому або хронічному перебігу ЛБ багато в чому може бути зумовлена непостійністю факторів, що забезпечують запалення. Під впливом різних чинників резистентності організму борелії утворюють мембранні випинання, які містять ліпопротеїни (OspA, OspB, OspC). Ці ліпопротеїни – потужні індуктори запальних реакцій, що особливо характерно для OspA. Тривало зберігаючись на поверхні борелій, вони можуть активувати як клітини неспецифічної резистентності (макробактеріофаги), так і поліклональні клітини імунної системи (В- і Т-лімфоцити). Активація поліклональних В-лімфоцитів призводить до синтезу антитіл, які спричинюють запальні реакції у відповідному органі. При цьому продуковані антитіла мають перехресну імунну активність як відносно антигенів борелій, так і тканинних білків (наприклад аксональні білки нервової тканини, білки синовіальної оболонки та ін.). Таким чином, автоімунні механізми з переважним порушенням гуморальної відповіді (інтратекальний синтез антиборелійних моноклональних антитіл, частина з яких схожа з мієліном) зумовлюють розпад мієліну і вторинне аксональне ураження нервової системи на кшталт механізму «молекулярної мімікрії» [330]. Висловлюють припущення про можливу участь борелій в ініціації автоімунного процесу в результаті активації мієлінспецифічних Т-клітин і виявлення автореактивних антитіл до мієліну і компонент мієліну при ЛБ [331].

Розвиток запалення при борелійній інфекції – не єдиний механізм патологічної дії збудника на макроорганізм. У *B. burgdorferi* ідентифікований ген, відповідальний за синтез білка екзотоксину, який називається Vbtox1. Його дія аналогічна ботулотоксину С2 і саме з його продукцією пов'язують деякі патологічні зміни з боку нервової системи [332].

Випадок, який ми описали, цікавий не лише як клінічне спостереження – маніфестація раніше латентно перебігаючого ЛБ у вигляді швидкопрогресуючої нейроінфекції на тлі імуносупресивної терапії. Становлять інтерес також широта диференційно-діагностичного пошуку, ускладненого деяким атипізмом дебюту і перебігу дерматоміозиту, і початок спостереження за хворим вже на тлі лікування глюкокортикоїдами.

У структурі нейробореліозу описані такі рідкісні ураження нервової системи, як ізольовані мозочкові розлади, психічні, екстрапірамідні порушення у вигляді хореї, синдрому паркінсонізму, синдром Броун – Секара. Відомі

випадки двобічного ураження зорового нерва, ретробульбарного невриту, ізольованої нейропатії під'язикового нерва, міастеноподібного синдрому. В частини хворих бувають симптоми подразнення вегетативних гангліїв і широкий спектр вегетативних реакцій [333].

Діагностика ЛБ ґрунтується на епідеміологічних ознаках, клінічній картині й підтверджується прямими або непрямими лабораторними методами визначення інфікованості *B. burgdorferi* [27, 60]. Тести для виявлення антигенів борелій доки не знайшли широкого застосування в діагностичній практиці. Полімеразна ланцюгова реакція для дослідження цереброспінальної рідини хворих на нейробореліоз за специфічністю не має рівних, але за чутливістю поступається серологічному тестуванню. Чутливість ПЛР-діагностики при ранньому ЛБ становить 25–30 %, а при хронічному нейробореліозі – 10 %. Головний недолік ПЛР – велика кількість псевдонегативних результатів [283].

На сьогодні залишається відкритим питання про частоту виявлення антитіл до *B. burgdorferi* у СМР хворих на ЛБ з ознаками ураження нервової системи. Поява *B. burgdorferi* у СМР є стимулом до інтратекальної імунної відповіді зазвичай з 2-го тижня неврологічних проявів, що, на думку більшості західноєвропейських учених [274], є одним з основних діагностичних критеріїв нейробореліозу.

Визначення високої концентрації специфічних IgG у лікворі дозволяє покращити діагностику персистентних нейроінфекцій, однак у разі патологічно підвищеної проникності гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) високий вміст таких антитіл у СМР може не вказувати на наявність локальної імунної відповіді, а бути результатом дифузії імуноглобулінів із сироватки крові [334]. У нормі ГЕБ майже непроникний для молекул імуноглобулінів, тому концентрація IgG у лікворі здорових людей становить лише 0,2 % від такої у сироватці крові [335]. Однак при інфекційно-запальних хворобах ЦНС, епілепсії, а також під впливом деяких медичних препаратів проникність ГЕБ може суттєво підвищуватися.

Подолати діагностичну проблему, пов'язану з труднощами у виявленні персистентних нейроінфекцій, дозволяють порівняльні серологічні дослідження, вперше розроблені й апробовані для діагностики васкулітів церебральних судин, спричинених вірусом герпесу 3-го типу (VZV) [336].

Необхідно зазначити, що забір матеріалу (ліквору і крові) потрібно проводити в один день. Розрахунок ліквор-сироваткового індексу (ЛСІ) виконують за формулою:

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

При застосуванні ІФА величину ЛСІ більше 2 вважають за позитивний результат, що свідчать про наявність у ЦНС інтратекального синтезу антитіл

до борелій, 1,5–2 – пограничний. При використанні для визначення специфічних антитіл непрямой реакції імунофлуоресценції (НРІФ), показники індексу більше 4 вважають позитивними, 2–3 пограничними, менше 2 – негативними [261].

Щоправда є й інша думка про те, що відсутність плеоцитозу та інтратекального синтезу антитіл до *B. burgdorferi* не виключає нейробореліоз навіть у віддалені терміни захворювання. Це більш характерно для американських пацієнтів, в яких інтратекальний синтез антитіл до *B. burgdorferi* непостійний і непослідовний [337]. Така ситуація виглядає цілком логічно, враховуючи, що, як правило, хронічні форми ЛБ розвиваються в умовах імунного дефіциту пацієнтів і/або слабкої імуногенності визначених генотипів борелій.

Таким чином, гостра форма нейробореліозу проявляється одностороннім ураженням нервів черепа: лицевого – у 80,0 % осіб та оковідвідного – у 20,0 % пацієнтів. У структурі хронічного ЛБ з ураженням нервової системи переважають синдроми енцефалопатії (50,0 %), радикулопатії (45,2 %), полінейропатії (19,0 %) та енцефаломієліту (7,1 %). У 21,4 % пацієнтів відзначають поєднане ураження периферійної і центральної нервової системи. Гострий період захворювання ЛБ передуює розвитку хронічних форм нейробореліозу тільки у 59,5 % хворих, в інших (40,5 %) випадках спостерігають первинно-хронічний перебіг захворювання. Факторами ризику хронізації ЛБ є множинні епізоди присмоктування кліщів, відсутність у хворих первинної МЕ, ранній розвиток ознак дисемінації, відтермінований і/або неповний курс антибактерійної терапії у гострий період захворювання.

Для хронічного ЛБ характерне поступове прогресування ураження нервової системи, яке в 45,2 % випадків супроводжується загальноінфекційним синдромом, а в 14,3 % – лімфаденопатією і у 57,1 % поєднується з екстра-невральними синдромами, серед яких переважають (у 50,0 %) міалгії, артралгії/артрит. Радикулопатія при хронічному ЛБ характеризується багаторівневим ураженням (у 63,2 % хворих), помірним постійним больовим синдромом, незалежним від зміни положення тіла і фізичного навантаження, поєднанням корінцевих і поліневритичних розладів (82,8 %), переважно (у 52,4 % випадків) двобічною іррадіацією болю, легким вертебральним синдромом, слабкою відповіддю на нестероїдні протизапальні засоби.

Основними проявами енцефалопатії при хронічному ЛБ є легкі або помірні когнітивні порушення (90,5 %) у поєднанні з атактичним синдромом (71,4 %) і пірамідною недостатністю (80,9 %). Для хронічного борелійного енцефаломієліту, на відміну від РС, характерні первинно-прогресивний перебіг, ураження периферійної нервової системи з патологією корінців, відсутність ураження зорового, вестибулокохлеарного, лицевого і трійчастого нервів, поліорганистия проявів. У 20,0 % випадків відзначено поєднання РС і ЛБ, яке проявляється частим полісимптомним дебютом, вираженими чутливими порушеннями, розвитком полінейропатії і артралгій.

Курс антибактерійної терапії у хворих на хронічний ЛБ призводить до статистично достовірного зниження титрів анти-IgM та анти-IgG до *B. burgdorferi* в сироватці крові. У 17,9 % пацієнтів титр антитіл до борелій зберігається вищим від нормальних значень за відсутності клінічних ознак прогресування недуги. При хронічному ЛБ запальні зміни в лікворі виявляються переважно при поєднаному ураженні периферійної і центральної нервової системи у вигляді підвищення рівня білка (27,2 %) та лімфоцитарного плеоцитозу (18,2 %). У пацієнтів із хронічним ЛБ позитивний клініко-лабораторний ефект після курсу антибактерійної терапії необхідно розглядати як додатковий критерій наявності в них активного інфекційного процесу.

### 3.6. Вплив безеритемної форми Лайм-бореліозу на перебіг туберкульозу легень

**Туберкульоз (ТБ)** продовжує залишатися важливою медичною та соціальною проблемою людства. Згідно з даними ВООЗ, він є основною причиною смерті серед інфекційних хворих у світі, перевищуючи цей показник при ВІЛ-інфекції, а внаслідок пандемії COVID-19 захворюваність на ТБ може зрости більш ніж на 1 млн випадків на рік [338]. В останні роки ситуація щодо ТБ в Україні мала тенденцію до покращення через зниження захворюваності, однак передбачається погіршення епідеміологічних показників через пандемію COVID-19 [338–340].

Ефективність лікування залежить не лише від раціонального використання етіотропних і патогенетичних засобів, але й від наявності супутніх захворювань, у тому числі інфекційної етіології [341–345]. Поширеність ТБ залишається високою в регіонах, які є ендемічними для паразитарних і кров'яних інфекцій, що може призвести до їх поєднання [345].

За даними літератури, в Ефіопії [343] серед одноразово копроскопічно обстеженого 91 хворого на ТБ із виділенням мікобактерій кишкової паразитози виявили у 20 (22 %) осіб, найчастіше *Giardia lamblia* – у 8 (33,3 %), дещо рідше *Ascaris lumbricoides* та *Hymenolepis nana* – по 4 (16,7 %). В Індії серед 118 пацієнтів із ТБ легень бактеріовиділення діагностували у 84 (71,18 %) осіб [344]. Після триразового копроскопічного обстеження гельмінти виявили у 28 (87,5 %) пацієнтів, протозойні інвазії – у 4 (12,5 %). Найпоширенішою інвазією був анкілостомоз (у 66,6 % випадку). Варто зазначити, що поширеність паразитозів була вищою у пацієнтів із бактеріовиділенням, ніж без нього – у 26 (31,0 %) проти 6 (17,0 %) випадків відповідно. Встановили, що в ендемічних регіонах Росії показники інфікування населення трематодами коливаються від 47,3 до 60,3 %. Серед 189 хворих на ТБ із супутніми трематодозами (клонорхоз, нанофієтоз, метагоніоз) мікобактерії виявляли у 80,5 % пацієнтів, у групі без трематодозів – у 69,8 % [345].



Незважаючи на протитуберкульозні заходи, поширеність ТБ у світі та Україні зокрема, залишається високою, у тому числі в регіонах, які є ендемічними для кров'яних і паразитарних інфекцій, зокрема ЛБ та лямбліозу [346–350]. Водночас у доступній науковій літературі немає даних про вплив ЛБ на перебіг туберкульозу легень.

Метою дослідження було вивчити вплив ЛБ, лямбліозу та їх поєднання на перебіг ТБ легень.

Під спостереженням було 99 пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (ВДТБЛ). Чоловіків – 77 (77,8 %), жінок – 22 (22,2 %). Пацієнти були віком від 21 до 76 років. Переважали мешканці сільської місцевості – 76 (76,8 %) осіб.

Залежно від наявності супутньої БЕФ ЛБ і лямбліозу хворих на ВДТБЛ поділили на три групи: групу 1 склав 21 хворий із ВДТБЛ та супутніми БЕФ ЛБ і лямбліозом, до групи 2 увійшли 43 пацієнтів із ВДТБЛ, в яких діагностували лямбліоз як супутнє захворювання, у 3 групу – 35 хворих лише на ВДТБЛ.

Статистичне опрацювання отриманих даних здійснено із використанням U-критерію Манна – Уїтні та T-критерію Вілкоксона. На основі скарг і даних фізикального обстеження у хворих на ВДТБЛ як за наявності супутніх БЕФ ЛБ і лямбліозу, так і без них виділено такі синдроми: бронхолегеневий – у 67,8 % обстежених, інтоксикаційний – у 50,5 %, ураження серцево-судинної системи – у 41,4 %, травної системи – у 38,4 %, ОРС – у 16,2 %. Частота цих синдромів у групах хворих показана на рисунку 3.37.

Бронхолегеневий синдром найчастіше діагностували у хворих лише на ВДТБЛ (група 3) – 94,3 % ( $p > 0,05$ ). Інтоксикаційний синдром виявили в усіх хворих із двома зазначеними бактерійними інфекціями і лямбліозом (група 1) порівняно з групами 2 і 3 (100,0 проти 48,8 % ( $p < 0,05$ ) і 100,0 проти 48,6 % ( $p < 0,05$ )). Водночас клінічні прояви ураження травної системи частіше діагностували у пацієнтів із супутніми ЛБ і лямбліозом (групи 1 і 2), порівняно з хворими на лише ВДТБЛ (група 3) (57,1 проти 14,3 % і 39,5 проти 14,3 % ( $p < 0,05$ )). Необхідно зазначити, що ураження ОРА частіше виявляли у хворих групи 1 порівняно з пацієнтами двох інших груп (52,4 проти 2,8 % і 52,4 проти 9,3 % відповідно) ( $p < 0,05$ ).

Результати аналізу клінічних проявів бронхолегеневого синдрому показали, що задишка суттєво частіше турбувала хворих на лише ВДТБЛ, порівняно з хворими на ВДТБЛ із супутнім лямбліозом, – 82,5 проти 34,9 % ( $p < 0,05$ ). Водночас нічне потовиділення однаковою мірою турбувало пацієнтів усіх трьох груп.

При аналізі результатів фізикального (об'єктивного) обстеження суттєвої різниці щодо вислуховування жорсткого дихання і хрипів у пацієнтів усіх трьох груп не виявили. Ослаблене дихання частіше мали хворі з двома бактерійними інфекціями і лямбліозом (група 1) порівняно з хворими груп 3 і 2 (42,8 проти 17,1 % і 42,8 проти 16,3 % ( $p < 0,05$ )). Участь в акті дихання допо-

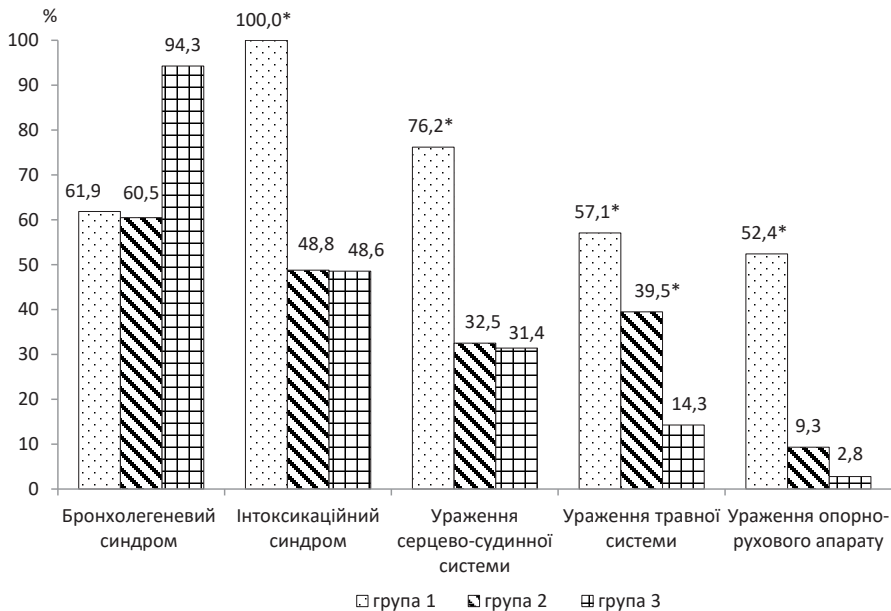


Рис. 3.37. Порівняльна характеристика синдромів у хворих: вперше діагностований туберкульоз легень із супутніми Лайм-бореліозом і лямбліозом (група 1, n=21); вперше діагностований туберкульоз легень і лямбліоз (група 2, n=43); лише із вперше діагностованим туберкульозом легень (група 3, n=35). Примітка. \* – достовірність різниці між групами у межах одного синдрому,  $p < 0,05$ .

міжних м'язів частіше відзначали у хворих групи 1, порівняно з групами 3 і 2 (28,6 % проти 14,3 і 28,6 % проти 7,0 відповідно) ( $p < 0,05$ ). Водночас підвищення ЧСС частіше відзначали у хворих групи 1, порівняно з пацієнтами груп 2 (68,6 проти 25,6 %) ( $p < 0,05$ ) і 3 (68,6 проти 33,3 %) ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.30).

Результати аналізу клінічних проявів інтоксикаційного синдрому показали, що гарячку частіше відмічали пацієнти з ВДТБЛ, поєднаним із БЕФ ЛБ і лямбліозом (група 1) порівняно з обстеженими груп 2 і 3 (100,0 проти 48,6 %) ( $p < 0,05$ ) і (100,0 проти 48,8 %) ( $p < 0,05$ ). У хворих на ВДТБЛ із супутнім лямбліозом (група 2) і ВДТБЛ із супутнім БЕФ ЛБ і лямбліозом (група 1) найчастішою була скарга на загальну слабкість – 83,7 і 90,5 % відповідно ( $p < 0,05$ ). Скарги на відсутність/зниження апетиту також переважали у хворих із двома бактерійними інфекціями і лямбліозом (група 1), із достовірною відмінністю лише щодо групи 3 ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.31).

Результати аналізу клінічних проявів ураження серцево-судинної системи показали, що скарги на порушення серцевого ритму суттєво переважали у хворих із двома бактерійними інфекціями і лямбліозом (група 1), ніж у пацієнтів лише із ВДТБЛ (група 3) і ВДТБЛ із лямбліозом (група 2) ( $p < 0,05$ ). Окрім того, ослаблення тонів серця (аускультативно) також переважало у хворих на ВДТБЛ із БЕФ ЛБ і лямбліозом порівняно з пацієнтами лише із

Таблиця 3.30

**Порівняння частоти клінічних проявів бронхолегеневого синдрому в пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (n=99)**

Симптом	Група хворих					
	1 (n=21)		2 (n=43)		3 (n=35)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Скарги						
Кашель	13	61,9	21	48,8	33	94,3
Задишка	12	57,1	15	34,9	29	82,5*
Нічне потовиділення	9	42,8	18	41,9	16	45,7
Результати фізикального обстеження						
Ослаблене дихання	9	42,8*	7	16,3	6	17,1
Жорстке дихання	12	57,1	34	79,1	26	74,3
Хрипи	16	76,2	21	48,8	15	42,8
Участь в акті дихання допоміжних м'язів	6	28,6*	3	7,0	5	14,3
Підвищення ЧДР	11	53,4	15	34,9	17	48,6
Підвищення ЧСС	7	33,3	11	25,6	24	68,6*

Примітка. Тут і в табл. 3.30–3.32: \* – достовірність різниці показників однієї групи щодо двох інших,  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.31

**Порівняльна характеристика клінічних проявів інтоксикаційного синдрому в пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (n=99)**

Критерій	Група хворих					
	1 (n=21)		2 (n=43)		3 (n=35)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гарячка	21	100,0*	21	48,8	17	48,6
Загальна слабкість	19	90,5	36	83,7	21	60,0
Відсутність/зниження апетиту	12	57,1*	19	44,2	8	22,8
Схуднення	13	61,9	23	51,5	18	51,4

ВДТБЛ чи з ВДТБЛ і лямбліозом (76,2 проти 31,4 % і 76,2 проти 32,5 %) ( $p < 0,05$ ). Дискомфорт за грудниною однаково часто турбував пацієнтів усіх груп (табл. 3.32).

При аналізі клінічних проявів ураження травної системи виявили, що пацієнтів із супутнім лямбліозом, окрім гіркоти в роті, часто турбувала тяжкість у правому підребер'ї із суттєвою різницею щодо пацієнтів лише з ВДТБЛ (44,2 проти 14,3 % і 61,9 проти 14,3 % відповідно) ( $p < 0,05$ ). На нудоту частіше скаржилися особи із супутніми інфекціями порівняно з хворими на лише

Таблиця 3.32

**Порівняльна характеристика клінічних проявів ураження серцево-судинної системи у пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (n=99)**

Критерій	Група хворих					
	1 (n=21)		2 (n=43)		3 (n=35)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Скарги						
Порушення серцевого ритму	15	71,4*	11	25,6	12	34,3
Дискомфорт за грудниною	7	33,3	10	23,2	8	22,8
Результати фізикального обстеження						
Ослаблення тонів серця	16	76,2*	14	32,5	11	31,4

ВДТБЛ (30,2 проти 14,3 %) ( $p < 0,05$ ) і (57,1 проти 14,3 %) ( $p < 0,05$ ). Аналогічну різницю виявлено у пацієнтів із скаргами на нестійкі випорожнення (закрепи, проноси): 39,5 проти 17,1 % і 38,1 проти 17,1 %,  $p < 0,05$  (табл. 3.33).

Таблиця 3.33

**Порівняльна характеристика клінічних проявів ураження травної системи у пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (n=99)**

Скарги	Група хворих					
	1 (n=21)		2 (n=43)		3 (n=35)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гіркота у роті	16	76,2*	21	48,8*	4	11,4
Тяжкість у правому підребер'ї	13	61,9*	19	44,2*	5	14,3
Нудота	12	57,1*	13	30,2*	5	14,3
Нестійкі випорожнення (закрепи, проноси)	8	38,1*	17	39,5*	6	17,1

Результати аналізу клінічних проявів ураження ОРА показали, що пацієнтів, які мали біль суглобів, було у 4 рази більше за наявності лише супутнього лямбліозу і в 11 разів – при наявності двох бактерійних інфекцій і лямбліозу порівняно з хворими лише з ВДТБЛ ( $p < 0,05$ ). Окрім того, у пацієнтів із ВДТБЛ і супутнім БЕФ ЛБ та лямбліозом (група 1) скарги на біль суглобів турбували частіше, ніж біль м'язів (52,4 проти 4,8 %) ( $p < 0,05$ ). На біль м'язів не скаржилися пацієнти лише з ВДТБЛ і ВДТБЛ й супутнім лямбліозом. Необхідно зазначити, що припухлість і болючість суглобів діагностували лише у хворих групи 1 ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.34).

У подальшому детально аналізували результати рентгенологічного обстежених хворих на ВДТБЛ (табл. 3.35).

Таблиця 3.34

**Порівняльна характеристика клінічних проявів синдрому ураження опорно-рухового апарату в пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (n=99)**

Критерій		Група хворих					
		1 (n=21)		2 (n=43)		3 (n=35)	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Скарги:	біль суглобів	11	52,4**	4	9,3**	1	2,8
	біль м'язів	1	4,8	0	0	0	0
ВАШ, мм		41,21±1,09		-		-	
Число припухлих суглобів		2	9,5	0	0	0	0
Число болючих суглобів		11	52,4	0	0	0	0

Примітка. Тут і в табл. 3.34, 3.35: \*\* – достовірність різниці показників двох груп щодо однієї,  $p < 0,05$ .

Таблиця 3.35

**Порівняльна характеристика даних рентгенологічного обстеження пацієнтів із вперше діагностованим туберкульозом легень (n=99)**

Результат рентгенологічного обстеження		Група хворих					
		1 (n=21)		2 (n=43)		3 (n=35)	
		абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Клінічна форма туберкульозу	Вогнищева	0	0	2	4,6	1	2,8
	Інфільтративна	11	52,4	15	34,9	18	51,4
	Дисемінована	12	57,1	16	37,2	12	34,3
	Наявність плевриту	2	9,5	6	13,9	4	11,4
Наявність порожнин деструкції		12	57,1**	26	60,5**	10	28,6

Результати аналізу наведених показників показали, що у хворих лише на ВДТБЛ (група 3) дещо частіше виявляли інфільтративну форму туберкульозу легень – 51,4 % ( $p > 0,05$ ), тоді як у пацієнтів із супутніми інфекціями незначно переважала дисемінована форма – 37,2 і 57,1 % відповідно ( $p > 0,05$ ). Цікавим виявився той факт, що серед хворих із двома бактерійними інфекціями і лямбліозом не виявлено жодного пацієнта з вогнищевою формою туберкульозу легень. Наявність порожнин деструкції переважала в пацієнтів із супутніми інфекціями щодо хворих лише на ВДТБЛ (60,5 проти 28,6 % і 57,1 проти 28,6 %) ( $p < 0,05$ ).

При аналізі результатів бактеріологічного дослідження мокротиння пацієнтів із ВДТБЛ встановили, що хворі з зазначеними двома бактерійними інфекціями і лямбліозом (група 1) і ВДТБЛ із супутнім лямбліозом (група 2)

виділяли мікобактерії туберкульозу (МБТ) частіше, ніж пацієнти лише із ВДТБЛ (група 3) ( $p < 0,05$ ). І навпаки, МБТ у мокротинні частіше не мали хворі лише на ВДТБЛ, ніж пацієнти із супутніми інфекціями ( $p < 0,05$ ) (табл. 3.36).

Таблиця 3.36

**Порівняння результатів бактеріологічного дослідження мокротиння хворих трьох груп (n=99)**

Бактеріо- виділення	Група хворих					
	1 (n=21)		2 (n=43)		3 (n=35)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
МБТ+	16	76,2±9,3**	31	72,1±6,8**	18	51,4±8,4
МБТ-	5	23,8±9,3	12	27,9±6,8	17	48,6±8,4**

Хворі на ВДТБЛ отримували стандартну схему хіміотерапії згідно з Уніфікованим клінічним протоколом «Туберкульоз» (1, 2, 3 категорії): «Ізоніазид», «Рифампіцин», «Етамбутол», «Піразинамід» – протягом 2–3 місяців інтенсивної фази лікування (не менше 60 і не більше 90 доз), далі – 4 місяці «Ізоніазид» і «Рифампіцин» (120 доз) у підтримувальній фазі хіміотерапії [351].

Ефективність лікування оцінювали за загальноприйнятими показниками – припинення бактеріовиділення і загоєння деструктивних змін у легенях в динаміці захворювання: до початку лікування, після 2 і 6 місяців основного курсу хіміотерапії (ОКХТ) [338, 344]. Динаміка виділення мікобактерій в обстежених хворих мала такий вигляд (рис. 3.38).

Після 2 місяців ОКХТ виділювачами мікобактерій частіше залишалися пацієнти із супутніми інфекціями (групи 1 і 2) порівняно з хворими лише на ВДТБЛ (група 3) (41,9 проти 17,1 % і 42,8 проти 17,1 %) ( $p < 0,05$ ). Аналогічну різницю виявлено і після 6 місяців лікування ( $p < 0,05$ ), причому із суттєвою різницею у хворих групи 1 щодо хворих групи 2 (8,6 проти 11,6 %) ( $p < 0,05$ ).

При результатах аналізу деструктивних змін в обстежених показали, що після 2 місяців ОКХТ порожнини деструкції у легенях хворих на лише ВДТБЛ (група 3) закрились у 2 рази швидше порівняно з пацієнтами із супутніми інфекціями (групи 1 і 2) ( $p < 0,05$ ). Після 6 місяців лікування деструктивні зміни суттєво частіше зберігались у хворих груп 1 і 2 порівняно з групою 3 (28,6 проти 5,7 % і 11,6 проти 5,7 %) ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.39).

Ефективність лікування хворих на лише ВДТБЛ (група 3) була вищою, ніж у пацієнтів із супутніми інфекціями (групи 1 і 2), зокрема припинення виділення мікобактерій досягнули у 88,8 % пацієнтів лише з ВДТБЛ та у 62,5 % осіб групи 1 і 61,3 % – групи 2. Подібну тенденцію виявлено і щодо закриття порожнин деструкції легеневої тканини – у 80,0 % хворих групи 3 та 50,0 і 61,5 % пацієнтів груп 1 і 2 відповідно ( $p < 0,05$ ).

За даними ряду авторів, ураження органів дихання не належить до типової клінічної картини ЛБ, однак наукова література містить поодинокі пові-

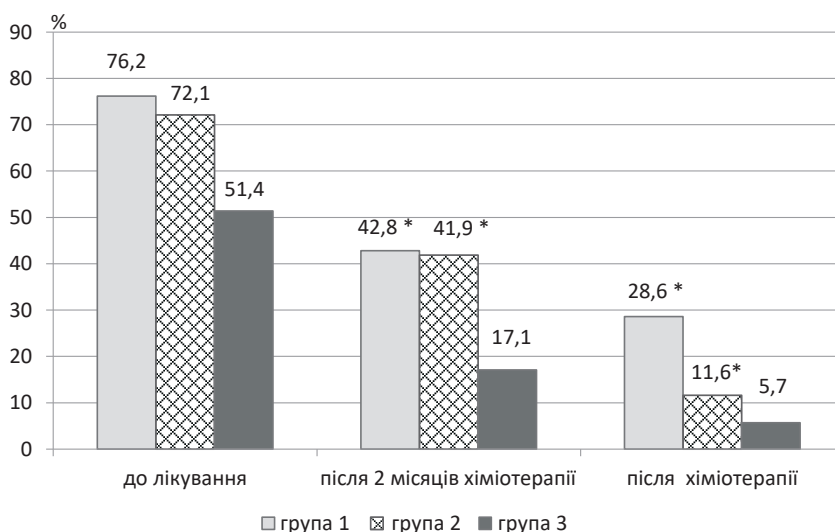


Рис. 3.38. Динаміка виділення мікобактерій у хворих: вперше діагностований туберкульоз легень із супутніми Лайм-бореліоз і лямбліозом (група 1, n=21); вперше діагностований туберкульоз легень і лямбліоз (група 2, n=43); лише із вперше діагностованим туберкульозом легень (група 3, n=35).  
Примітка. Тут і на рис. 3.38: \* – достовірність різниці між групами в межах одного показника,  $p < 0,05$ .

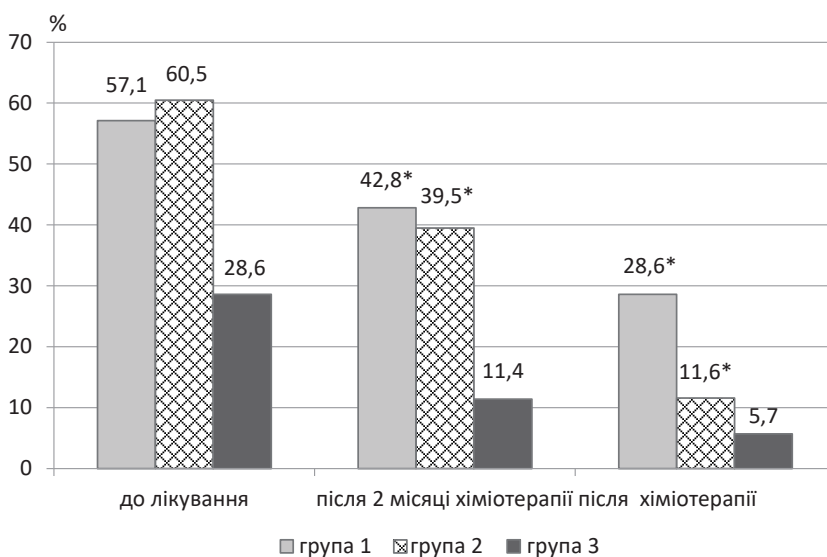


Рис. 3.39. Динаміка деструктивних змін у легенях хворих: вперше діагностований туберкульоз легень із супутніми Лайм-бореліозом і лямбліозом (група 1, n=21); вперше діагностований туберкульоз легень і лямбліоз (група 2, n=43); лише із вперше діагностованим туберкульозом легень (група 3, n=35).

домлення про маніфестацію синдрому плеврального випоту як прояв ЛБ [352, 353]. Водночас не вдалося знайти даних про особливості перебігу туберкульозу і ЛБ в поєднанні, а також про вплив борелій і лямблій на деструктивний процес при туберкульозі легень.

Інтоксикаційний синдром, за даними авторів, супроводжує усі інфекційні хвороби, зокрема туберкульоз, ЛБ і лямбліоз [339, 349, 354], чим можна пояснити його суттєво частіші прояви у пацієнтів із поєднанням цих інфекцій. Ураження серця, за даними дослідників, реєструють у 1–10 % хворих на ЛБ [3, 355]. У пацієнтів із туберкульозом також можуть спостерігатись порушення серцево-судинної діяльності, які зумовлені туберкульозною інтоксикацією та вираженими патологічними змінами в легенях; під впливом протитуберкульозного лікування частота симптомів цих порушень зменшується [356].

Згідно із спостереженнями деяких науковців, симптоми ураження травної та гепатобіліарної систем характерні як для ЛБ [357], лямбліозу [349], так і для туберкульозу [358], проте при туберкульозі вони розвиваються переважно з 2–3-го місяця лікування. Тому виявлені скарги з боку травної системи до початку хіміотерапії туберкульозу в наших хворих можна пояснити поєднаним впливом ЛБ і лямбліозу. Розлади опорно-рухового апарату в обстежених хворих, на нашу думку, можна віднести на рахунок переважного впливу бореліозу і лямбліозу, оскільки їх реєстрували до початку лікування, і лише у пацієнтів із цими супутніми інфекціями [3, 357, 359].

Таким чином, ми встановили обтяжливий вплив ЛБ і лямбліозу на клінічний перебіг туберкульозу легень: у разі супутнього лямбліозу – частіші клінічні прояви ураження травної системи ( $p < 0,05$ ); ЛБ і лямбліозу в поєднанні – інтоксикаційного синдрому, ураження опорно-рухового апарату ( $p < 0,05$ ), серцево-судинної систем ( $p < 0,05$ ). У хворих на туберкульоз суттєво частіше виявляються деструктивні зміни легень і виділення мікобактерій при супутніх ЛБ і лямбліозі, ніж за їх відсутності. Ефективність лікування пацієнтів із лише ВДТБЛ за показниками припинення виділення мікобактерій і загоєння порожнин легеневої деструкції була вищою порівняно з пацієнтами із супутніми ЛБ і лямбліозом ( $p < 0,05$ ).

## Список бібліографічних посилань

1. Pacian A., Kulik T., Szvedo E. Lyme borreliosis as a current health problem of the 21st century. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11. № 2. P. 66–70.
2. Bhat C., Schwartz R. A. Lyme disease. *J Am Acad Dermatol*. 2011. Vol. 64. P. 619–636.
3. Лобзин Ю. В., Усков А. П., Козлов С. С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). СПб: Фолиант, 2000. 156 с.
4. Куляс С. М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013. № 20. С. 245–251.



5. Clinical spectrum of skin manifestations of Lyme borreliosis in 204 children in Austria / M. Glatz, A. Resinger, K. Semmelweis et al. *Acta Derm Venereol.* 2015. Vol. 95. № 5. P. 565–571.
6. Aprospective study on the incidence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection after a tick bite in Sweden and on the Åland Islands, Finland (2008–2009) / P. Wilhelmsson, L. Fryland, P. Lindblom et al. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016. Vol. 7. № 1. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2015.08.009.
7. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society / H. Hofmann, V. Fingerle, K. P. Hunfeld et al. *Ger Med Sci.* 2017. Vol. 15. № 14. DOI: 10.3205/000255.
8. Lyme borreliosis / A. C. Steere, F. Strle, G. P. Wormser et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2016. Vol. 2. № 16090. DOI: 10.1038/nrdp.2016.90.
9. Course and Outcome of Erythema Migrans in Pregnant Women / V. Maraspin, L. Lusa, T. Blejec et al. *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9. № 2364. DOI: 10.3390/jcm9082364 (20).
10. Control of Lyme borreliosis and other *Ixodes ricinus*–borne diseases / H. Sprong, T. Azagi, D. Hoornstra et al. *Parasites Vectors.* 2018. Vol. 11. № 145. DOI: 10.1186/s13071–018–2744–5.
11. Чемич М. Д., Лутай І. В. Хвороба Лайма. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *EUMJ.* 2020. Vol. 8. № 2. P. 230–241.
12. Свінціцький А. С. Лаймська хвороба як актуальна інтегрована проблема сучасної внутрішньої медицини. *Здоров'я України. Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія».* 2012. № 5. С. 84–87.
13. CCL19 as a Chemokine Risk Factor for Posttreatment Lyme Disease Syndrome: a Prospective Clinical Cohort Study / J. N. Aucott, M. J. Soloski, A. W. Rebman et al. *Clinical and Vaccine Immunology.* 2016. Vol. 23. № 9. P. 757–766.
14. Iliopoulou B. P., Huber B. T. Infectious arthritis and immune dysregulation: lessons from Lyme disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2010. Vol. 22. № 4. P. 451–455.
15. Berndtson K. Review of evidence for immune evasion and persistent infection in Lyme disease. *International Journal of General Medicine.* 2013. Vol. 6. P. 291–306.
16. Genome stability of Lyme disease spirochetes: comparative genomics of *Borrelia burgdorferi* plasmids / S. R. Casjens, E. F. Mongodin, W. G. Qiu et al. *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7. № 3. DOI: 10.1371/journal.pone.0033280.
17. Qiu W. G., Martin C. L. Evolutionary Genomics of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: Findings, Hypotheses, and the Rise of Hybrids. *Infect Genet Evol.* 2014. Vol. 27. P. 576–593.
18. Phage-mediated horizontal gene transfer of both prophage and heterologous DNA by φBB-1, a bacteriophage of *Borrelia burgdorferi* / C. H. Eggers, C. M. Gray, A. M. Preisig et al. *Pathogens and Disease.* 2016. Vol. 74. № 9. DOI: 10.1093/femspd/ftw107.
19. Stanek G. Lyme borreliosis, ticks and *Borrelia* species. *Wien Klin. Wochenschr.* 2012. Vol. 130. № 15–16. P. 459–462.
20. Маврутенков В. В. Лаймская болезнь. Общие вопросы (I часть). *Здоровье ребенка.* 2014. № 2. С. 106–110.
21. Андрейчин М. А., Копча В. С., Шкільна М. І. Лайм-бореліоз. Діагностичні критерії, лікування і профілактика: метод. рек. Тернопіль: ТДМУ, 2019. 52 с.
22. Попович О. О. Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія.* 2016. № 3 (12). С. 114–122.
23. Сарксян Д. С. Иксодовый клещевой боррелиоз, вызванный *Borrelia miyamotoi* – клинично-эпидемиологическая характеристика, диагностика, лечение: дис. ... доктора мед. наук: 14.01.09. Москва, 2016. 281 с.

24. Latent Lyme Disease Resulting in Chronic Arthritis and Early Career Termination in a United States Army Officer / T. Weiss, P. Zhu, H. White et al. *Military medicine*. 2019. Vol. 184. № 7–8. DOI: 10.1093/milmed/usz026.
25. Anderson C., & Brissette C. A. The Brilliance of Borrelia: Mechanisms of Host Immune Evasion by Lyme Disease-Causing Spirochetes. *Pathogens* (Basel, Switzerland). 2021. Vol. 10 (3). 281. DOI: 10.3390/pathogens10030281.
26. Волоха А. П. Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) у дітей. *Інфекційні хвороби*. 2014. № 1. С. 80–87.
27. Age-related differential stimulation of immune response by *Babesia microti* and *Borrelia burgdorferi* during acute phase of infection affects disease severity / V. Djokic, S. Primus, L. Akoolo et al. *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. № 2891. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02891.
28. Robust B cell responses predict rapid resolution of Lyme disease / L. K. Blum, J. Z. Adamska, D. S. Martin et al. *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. № 1634. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01634.
29. Updates on *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex with respect to public health / N. Rudenko, M. Golovchenko, L. Grubhoffer, J. H. Oliver. *Ticks Tick Borne Dis*. 2011. Vol. 2. № 3. P. 123–128.
30. Multiple infections in questing nymphs and adult female *Ixodes ricinus* ticks collected in a recreational forest in Denmark / K. Klitgaard, L. Jung Kjer, A. Isbrand. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2019. Vol. 10. P. 1060–1065.
31. Lyme borreliosis / G. Stanek, G. P. Wormser, J. Gray, F. Strle. *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9814. P. 461–473.
32. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis / E. C. Coipan, S. Jahfari, M. Fonville et al. *Infect Genet Evol*. 2016. Vol. 42. P. 66–76.
33. Control of Lyme borreliosis and other *Ixodes ricinus*-borne diseases / H. Sprong, T. Azagi, D. Hoornstra et al. *Parasites Vectors*. 2018. Vol. 11. № 145. DOI: 10.1186/s13071-018-2744-5.
34. Europewide meta-analysis of *Borrelia burgdorferi* sensu lato prevalence in questing *Ixodes ricinus* ticks / M. Strnad, V. Honig, D. Ruzek et al. *Appl Environ Microbiol*. 2017. Vol. 83. DOI: 10.1128/AEM.00609-17.
35. Малий В. П., Шепилева Н. В. Кліщові інфекції (хвороба Лайма, гранулоцитарний анаплазмоз і моноцитарний ерліхіоз) у Харківській області. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2013. № 2. С. 49–52.
36. Özdemir D., Ince N. Lyme Disease. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases*. 2014. Vol. 4. № 5. P. 32–40.
37. Texas Occurrence of Lyme Disease and Its Neurological Manifestations / J. A. Dandashi, D. Nizamutdinov, S. Dayawansa et al. *J Neuroinfect Dis*. 2016. Vol. 7. № 2. DOI: 10.4172/2314-7326.1000217.
38. British Infection Association. The epidemiology, prevention, investigation and treatment of Lyme borreliosis in United Kingdom patients: a position statement by the British Infection Association. *J. Infect*. 2011. Vol. 62. № 5. P. 329–338.
39. Stanek G., Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiology Reviews*. 2018. Vol. 42. № 3. P. 233–258.
40. Lyme disease: a case report with typical and atypical lesions / A. Sharma, S. Guleria, R. Sharma, A. Sharma. *Indian Dermatol. Online J*. 2017. Vol. 8. P. 124–127.
41. Pedrycz-Wieczorska A. Analysis of the methods for diagnosing borreliosis – Lyme disease. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11. № 2. P. 80–86.

42. Lindsay L. R., Bernat K., Dibernardo A. Laboratory diagnostics for Lyme disease. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2014. Vol. 40. № 11. P. 209–217.
43. A Dutch nationwide evaluation of serological assays for detection of *Borrelia* antibodies in clinically well-defined patients / C. W. Ang, A. H. Brandenburg, N. D. van Burgel et al. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2015. Vol. 83. № 3. P. 222–228.
44. Multiple erythema migrans due to borreliosis / N. Di Meo, C. Retrosi, P. Corneli, G. Trevisan. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019. Vol. 154. № 5. P. 599–600.
45. Arnež M., Ružic-Sabljić E. *Borrelia burgdorferi* sensu lato bacteremia in Slovenian children with solitary and multiple erythema migrans. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011. Vol. 30. № 11. DOI: 10.1097/INF.0b013e318225b8c3.
46. Quantitation of cell-associated borrelial DNA in the blood of Lyme disease patients with erythema migrans / D. Liveris, I. Schwartz, D. McKenna et al. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2012. Vol. 31. № 5. P. 791–795.
47. The many faces of solitary and multiple erythema migrans / P. Eriksson, M. T. Schröder, K. Niiranen et al. *Acta Derm Venereol.* 2013. Vol. 93. № 6. P. 693–700.
48. Stanek G., Reiter M. The expanding Lyme *Borrelia* complex – clinical significance of genomic species? *Clinical Microbiology and Infection.* 2011. Vol. 17. № 4. P. 487–493.
49. Шкільна М. І. Клініко-епідеміологічні особливості мігруючої еритеми в мешканців Тернопільської області. *Дерматологія та венерологія.* 2019. № 1 (83). С. 37–41.
50. Шкільна М. І. Епідеміологічні особливості та деякі етіологічні збудники мігруючої еритеми. *Актуальна інфектологія.* 2019. № 2 (7). С. 84–85.
51. Aberer E., Wutte N. Atrophosclerodermic Manifestations of Lyme Borreliosis. *The Open Dermatology Journal.* 2016. Vol. 10. № 1. P. 27–43.
52. Verberkt R. M., Janssen M., Wesseling J. A boy with a tight skin: *Borrelia*-associated early-onset morphea. *Clin Exp Rheumatol.* 2014. Vol. 32. № 1. P. 121–122.
53. Зінчук О. М., Калюжна Л. Д. Ураження шкіри у хворих на Лайм-бореліоз пізнього періоду. *Дерматологія, косметологія, сексопатологія.* 2016. № 1–2. С. 10–14.
54. Gade A., Matin T., Rubenstein R., Robinson C. A. Acrodermatitis Chronica Atrophicans. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL). 2021. PMID: 33085436.
55. Farhangdoost F. The role of infection in morphea disease. *Reviews in Clinical Medicine.* 2015. Vol. 2. № 4. P. 187–189.
56. Santos M., Haddad Júnior V., Ribeiro-Rodrigues R. Lyme borreliosis. *An Bras Dermatol.* 2010. Vol. 85. № 6. P. 930–938.
57. Romanenko K. V., Gritsay O. D. About the role of *Borrelia burgdorferi* in the development of localized scleroderma. *The questions of experimental and clinical medicine: a collection of articles.* 2010. Vol. 14. № 2. P. 161–164.
58. Zinchuk A. N., Kalyuzhna L. D., Pasichna I. A. Is Localized Scleroderma Caused by *Borrelia burgdorferi*? *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2016. Vol. 16. № 9. P. 577–580.
59. Rapidly Progressing Generalized Morphea with High Lyme Disease / M. S. Choi, G. H. Seong, M. J. Park et al. *Indian J Dermatol.* 2020. Vol. 65. № 5. P. 432–434.
60. Etiologic role of *Borrelia burgdorferi* in morphea: A case report / F. Şandru, A. Popa, A. Petca et al. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2020. Vol. 20. № 3. P. 2373–2376.
61. Шкільна М. І. Морфеа і Лайм-бореліоз. Діагностика і терапія інфекційних хвороб на різних рівнях надання медичної допомоги: матеріали наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 29–30 вересня 2016 р. Вінниця, 2016. С. 196–197.
62. Shkilna M. I., Yavorska K. B. Localized scleroderma, associated with Lyme disease. *Journal of Dermatology and Cosmetology.* 2018. Vol. 2. № 4. P. 191.

63. Иксодовые клещевые боррелиозы (обучающий модуль) / Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова, Л. В. Ханипова и др. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014. № 4. С. 57–81.
64. Lyme disease in Poland – A serious problem? / P. Czupryna, A. Moniuszko-Malinowska, S. Pancewicz et al. *Adv. Med. Sci.* 2016. Vol. 61 (1). P. 96–100.
65. Stricker R. B., Fesler M. C. Chronic Lyme Disease: A Working Case Definition. *Chronic Dis. Int.* 2017. Vol. 4 (1). P. 96–100.
66. Lyme disease: a unique human model for an infectious etiology of rheumatic disease / S. E. Malawista, A. C. Steere, J. A. Hardin, J. Yale. *Biol. Med.* 1984. Vol. 57 (4). P. 473–477.
67. Зінчук О. М. Виявлення Лайм-бореліозу серед хворих на реактивний артрит. Клінічні та діагностичні аспекти. *Інфекційні хвороби*. 2008. № 2. С. 28–31.
68. Justin D. Radolf Lyme Disease in Humans. *Current issues in molecular biology*. 2021. Vol. 42. P. 333–384. DOI: 10.21775/cimb.042.333.
69. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease / J. L. Benach, E. M. Bosler, J. P. Hanrahan et al. *N Engl J Med.* 1983. Vol. 308 (13). P. 740–742. DOI: 10.1056/NEJM198303313081302.
70. The spirochetal etiology of Lyme disease / A. C. Steere, R. L. Grodzicki, A. N. Kornblatt et al. *N Engl J Med.* 1983. Vol. 308 (13). P. 733–740. DOI: 10.1056/NEJM198303313081301.
71. Wormser G. P. Clinical practice. Early Lyme disease. *N Engl J Med.* 2006. Vol. 354 (26). P. 2794–2801. DOI: 10.1056/NEJMcp061181.
72. Lyme borreliosis / A. C. Steere, F. Strle, G. P. Wormser et al. *Nat Rev Dis Primers.* 2016. Vol. 2. P. 16090. DOI: 10.1038/nrdp.2016.90.
73. Metabolic differentiation of early Lyme disease from southern tick-associated rash illness (STARI) / C. R. Molins, L. V. Ashton, G. P. Wormser et al. *Sci Transl Med.* 2017. Vol. 9 (403). DOI: 10.1126/scitranslmed.aal2717.
74. Measurement of Organ-Specific and Acute-Phase Blood Protein Levels in Early Lyme Disease / Y. Zhou, S. Qin, M. Sun et al. *J Proteome Res.* 2020. Vol. 19 (1). P. 346–359. DOI: 10.1021/acs.jproteome.9b00569.
75. Comstock L. E., Thomas D. D. Penetration of endothelial cell monolayers by *Borrelia burgdorferi*. *Infect Immun.* 1989. Vol. 57 (5). P. 1626–1628. DOI: 10.1128/iai.57.5.1626-1628.1989.
76. Interaction between *Borrelia burgdorferi* and endothelium in vitro / A. Szczepanski, M. B. Furie, J. L. Benach et al. *J Clin Invest.* 1990. Vol. 85 (5). P. 1637–1647. DOI: 10.1172/JCI114615.
77. Real-time high resolution 3D imaging of the Lyme disease spirochete adhering to and escaping from the vasculature of a living host / T. J. Moriarty, M. U. Norman, P. Colarusso et al. *PLoS Pathog.* 2008. Vol. 4 (6). P. e1000090. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000090.
78. Molecular mechanisms involved in vascular interactions of the Lyme disease pathogen in a living host / M. U. Norman, T. J. Moriarty, A. R. Dresser et al. *PLoS Pathog.* 2008. Vol. 4 (10). P. e1000169. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000169.
79. Arthritis and Diagnostics in Lyme Disease / J. A. Quintero, R. Attah, R. Khianey et al. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2021. Vol. 6. № 18. DOI: 10.3390/tropicalmed6010018.
80. Steere A. C., Schoen R. T., Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med.* 1987. Vol. 107 (5). P. 725–731. DOI: 10.7326/0003-4819-107-5-725.
81. Herzer P. Joint manifestations of Lyme borreliosis in Europe. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1991. Vol. 77. P. 55–63.

82. Bockenstedt L. K., Wormser G. P. Review: unraveling Lyme disease. *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66 (9). P. 2313–2323. DOI: 10.1002/art.38756.
83. Stanek G., Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev.* 2018. Vol. 42 (3). P. 233–258. DOI: 10.1093/femsre/fux047.
84. The immunoglobulin (IgG) antibody response to OspA and OspB correlates with severe and prolonged Lyme arthritis and the IgG response to P35 correlates with mild and brief arthritis / E. Akin, G. L. McHugh, R. A. Flavell et al. *Infect Immun.* 1999. Vol. 67 (1). P. 173–181. DOI: 10.1128/IAI.67.1.173-181.1999.
85. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America / G. P. Wormser, R. J. Dattwyler, E. D. Shapiro et al. *Clin Infect Dis.* 2006. Vol. 43 (9). P. 1089–1134. DOI: 10.1086/508667.
86. Gryczynska A., Welc-Faleciak R. Long-term study of the prevalence of *Borrelia burgdorferi* s.l. infection in ticks (*Ixodes ricinus*) feeding on blackbirds (*Turdus merula*) in NE Poland. *Exp Appl Acarol.* 2016. Vol. 70. P. 381–394. DOI: 10.1007/s10493-016-0082-x.
87. Kmiecik W., Ciszewski M., Szewczyk E. M. Tick-borne diseases in Poland: Prevalence and difficulties in diagnostics [in Polish]. *Med Pr.* 2016. Vol. 67. P. 73–87. DOI: 10.13075/mp.5893.00264.
88. Differences in genotype, clinical features, and inflammatory potential of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto strains from Europe and the United States / T. Cerar, F. Strle, D. Stupica et al. *Emerging Infect Dis.* 2016. Vol. 22. P. 818–827. DOI: 10.3201/eid2205.151806.
89. Complement evasion by *Borrelia burgdorferi*: it takes three to tango / S. W. de Taeye, L. Kreuk, A. P. van Dam et al. *Trends Parasitol.* 2013. Vol. 29. P. 119–128.
90. Kraiczy P., Stevenson B. Complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*: structure, function and regulation of gene expression. *Ticks Tick Borne Dis.* 2013. Vol. 4. P. 26–34.
91. Rogovskyy A. S., Bankhead T. Variable VlsE is critical for host reinfection by the Lyme disease spirochete. *PLoS ONE.* 2013. Vol. 8. P. e61226.
92. Russell T. M., Johnson B. J. Lyme disease spirochaetes possess an aggrecan-binding protease with aggrecanase activity. *Mol Microbiol.* 2013. Vol. 90. P. 228–240.
93. Arvikar S. L., Steere A. C. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infect Dis Clin North Am.* 2015. Vol. 29 (2). P. 269–280. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.004.
94. Stanek G., Strle F. Lyme borreliosis-from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev.* 2018. Vol. 42 (3). – P. 233–258. DOI: 10.1093/femsre/fux047.
95. Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013–2017 / J. Enkelmann, M. Böhrer, V. Fingerle et al. *Sci Rep.* 2018. Vol. 8 (1). P. 14976. DOI: 10.1038/s41598-018-33136-0.
96. Kuo J., Warner T. F., Schell R. F. *Borrelia*-primed and -infected mice deficient of interleukin-17 develop arthritis after neutralization of gamma-interferon. *Infect. Immun. Pathog. Dis.* 2017. Vol. 75 (2). P. 4681–4687.
97. Role of interleukin-23 (IL-23) receptor signaling for IL-17 responses in human Lyme disease / M. Oosting, Hadewych ter Hofstede, F. L. van de Veerdonk et al. *Clin. Infect. Dis.* 2017. Vol. 64 (7). P. 930–938.
98. Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis / J. T. Crowley, K. Strle, E. E. Drouin et al. *J. Autoimmun.* 2016. Vol. 69. P. 37.
99. T-Helper 17 cell cytokine responses in Lyme disease correlate with *Borrelia burgdorferi* antibodies during early infection and with autoantibodies late in the illness in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis / K. Strle, K. B. Sulka, A. Pianta et al. *J. Autoimmun.* 2016. Vol. 69. P. 24–37.

100. Sahay B. CD14 signaling restrains chronic inflammation through induction of p38-MAPK/SOCS-dependent tolerance. *PLoS Pathog.* 2009. Vol. 5. P. e1000687.
101. Association of a Toll-like receptor 1 polymorphism with heightened Th1 inflammatory responses and antibiotic-refractory Lyme arthritis / K. Strle, J. J. Shin, L. J. Glickstein, A. C. Steere. *Arthritis Rheum.* 2012. Vol. 64. P. 1497–1507.
102. Steere A. C., Glickstein L. Elucidation of Lyme arthritis. *Nat. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 4. P. 143–152.
103. Nardelli D. T., Callister S. M., Schell R. F. Lyme arthritis: current concepts and a change in paradigm. *Clin Vaccine Immunol.* 2008. Vol. 15. P. 21–34. DOI: 10.1128/CVI.00330-07.
104. Swidrowska-Jaros J., Orczyk K., Smolewska E. Macrophages – silent enemies in juvenile idiopathic arthritis. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016. Vol. 70. P. 743–750. DOI: 10.5604/17322693.1208887.
105. An enhanced ELISPOT assay for sensitive detection of antigen-specific T cell responses to borrelia burgdorferi / C. Jin, D. R. Roen, P. V. Lehmann, G. H. Kellermann. *Cells.* 2013. Vol. 2. P. 607–620. DOI: 10.3390/cells2030607.
106. Localized production of IL-10 suppresses early inflammatory cell infiltration and subsequent development of IFN- $\gamma$ -mediated Lyme arthritis. *J Immunol / F. L. Sanderregger, Y. Ma, H. Maylor-hagan et al.* 2012. Vol. 188. P. 1381–1393. DOI: 10.4049/jimmunol.1102359.
107. Arthritis is developed in Borrelia-primed and -infected mice deficient of interleukin-17 / J. Kuo, T. F. Warner, E. L. Munson et al. *Pathog Dis.* 2016.
108. Inhibition of interleukin-17 prevents the development of arthritis in vaccinated mice challenged with Borrelia burgdorferi / M. A. Burchill, D. T. Nardelli, D. M. England et al. *Infection and Immunity.* 2003. Vol. 71 (6). P. 3437–3442.
109. Association of CD4+CD25+ T cells with prevention of severe destructive arthritis in Borrelia burgdorferi-vaccinated and challenged gamma interferon-deficient mice treated with anti-interleukin-17 antibody / D. T. Nardelli, M. A. Burchill, D. M. England et al. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 2004. Vol. 11 (6). P. 1075–1084.
110. Microbial lipopeptides induce the production of IL-17 in Th cells / C. Infante-Duarte, H. F. Horton, M. C. Byrne, T. Kamradt. *The Journal of Immunology.* 2000. Vol. 165 (11). P. 6107–6115.
111. Katchar K., Drouin E. E., Steere A. C. Natural killer cells and natural killer T cells in Lyme arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013. Vol. 15. P. R183. DOI: 10.1186/ar4373.
112. Decreased Th1-type inflammatory cytokine expression in the skin is associated with persisting symptoms after treatment of erythema migrans / J. Sjöwall, L. Fryland, M. Nordberg et al. *PLoS ONE.* 2011. Vol. 6. P. e18220. DOI: 10.1371/journal.pone.0018220.
113. Dysregulation of CD4+CD25(high) T cells in the synovial fluid of patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis / N. K. Vudattu, K. Strle, A. C. Steere, E. E. Drouin. *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65. P. 1643–1653. DOI: 10.1002/art.37910.
114. Kinjo Y. Natural killer T cells recognize diacylglycerol antigens from pathogenic bacteria. *Nat. Immunol.* 2006. Vol. 7. P. 978–986.
115. Philipp M. T. Early and early disseminated phases of Lyme disease in the rhesus monkey: a model for infection in humans. *Infect. Immun.* 1993. Vol. 61. P. 3047–3059.
116. Hamster and Murine Models of severe destructive Lyme arthritis / E. Munson, D. T. Nardelli, B. K. Du Chateau et al. *Clin. Dev. Immunol.* 2012. Vol. 2012. Article ID 504215. DOI: 10.1155/2012/504215).

117. The Lyme disease pathogen *Borrelia burgdorferi* infects murine bone and induces trabecular bone loss / T. T. Tang, L. Zhang, A. Bansal et al. *Infect Immun*. 2017. Vol. 85 (2). P. e00781-16. DOI: 10.1128/IAI.00781-16).

118. Chronic Lyme arthritis. Clinical and immunogenetic differentiation from rheumatoid arthritis / A. C. Steere, A. Gibofsky, M. E. Patarroyo et al. *Ann Intern Med*. 1979. Vol. 90 (6). P. 896–901. DOI: 10.7326/0003-4819-90-6-896.

119. Duray P. H., Steere A. C. The spectrum of organ and systems pathology in human Lyme disease. *Zentralbl Bakteriell Mikrobiol Hyg A*. 1986. Vol. 263 (1–2). P. 169–178. DOI: 10.1016/s0176-6724(86)80120-1.

120. Higher mRNA levels of chemokines and cytokines associated with macrophage activation in erythema migrans skin lesions in patients from the United States than in patients from Austria with Lyme borreliosis / K. L. Jones, R. R. Muellegger, T. K. Means et al. *Clin Infect Dis*. 2008. Vol. 46 (1). P. 85–92. DOI: 10.1086/524022.

121. T-Helper 17 Cell Cytokine Responses in Lyme Disease Correlate With *Borrelia burgdorferi* Antibodies During Early Infection and With Autoantibodies Late in the Illness in Patients With Antibiotic-Refractory Lyme Arthritis / K. Strle, K. B. Sulka, A. Pianta et al. *Clin Infect Dis*. 2017. Vol. 64 (7). P. 930–938. DOI: 10.1093/cid/cix002.

122. Murphy G., Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research. *Mol Aspects Med*. 2008. Vol. 29 (5). P. 290–308. DOI: 10.1016/j.mam.2008.05.002.

123. Host metalloproteinases in Lyme arthritis / L. T. Hu, M. A. Eskildsen, C. Masgala et al. *Arthritis Rheum*. 2001. Vol. 44 (6). P. 1401–1410.

124. Differences in synovial fluid levels of matrix metalloproteinases suggest separate mechanisms of pathogenesis in Lyme arthritis before and after antibiotic treatment / B. Lin, J. M. Kidder, R. Noring et al. *J Infect Dis*. 2001. Vol. 184 (2). P. 174–180. DOI: 10.1086/322000.

125. *Borrelia burgdorferi*-induced expression of matrix metalloproteinases from human chondrocytes requires mitogen-activated protein kinase and Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling pathways / A. K. Behera, C. M. Thorpe, J. M. Kidder et al. *Infect Immun*. 2004. Vol. 72 (5). P. 2864–2871. DOI: 10.1128/IAI.72.5.2864-2871.2004.

126. Gebbia J. A., Coleman J. L., Benach J. L. Selective induction of matrix metalloproteinases by *Borrelia burgdorferi* via toll-like receptor 2 in monocytes. *J Infect Dis*. 2004. Vol. 189 (1). P. 113–119. DOI: 10.1086/380414.

127. *Borrelia burgdorferi* in joint fluid in chronic Lyme arthritis / D. R. Snyderman, D. P. Schenkein, V. P. Berardi et al. *Ann Intern Med*. 1986. Vol. 104 (6). P. 798–800. DOI: 10.7326/0003-4819-104-6-798.

128. Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from joint fluid three months after treatment of facial palsy due to Lyme borreliosis / J. Schmidli, T. Hunziker, P. Moesli, U. B. Schaad. *J Infect Dis*. 1988. Vol. 158 (4). P. 905–906. DOI: 10.1093/infdis/158.4.905.

129. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis / J. J. Nocton, F. Dressler, B. J. Rutledge et al. *N Engl J Med*. 1994. Vol. 330 (4). P. 229–234. DOI: 10.1056/NEJM199401273300401.

130. Kinetics of *Borrelia burgdorferi* dissemination and evolution of disease after intradermal inoculation of mice / S. W. Barthold, D. H. Persing, A. L. Armstrong, R. A. Peeples. *Am J Pathol*. 1991. Vol. 139 (2). P. 263–273.

131. Steere A. C., Angelis S. M. Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006. Vol. 54 (10). P. 3079–3086. DOI: 10.1002/art.22131.

132. Singh S. K., Girschick H. J. Lyme borreliosis: from infection to autoimmunity. *Clin Microbiol Infect.* 2004. Vol. 10 (7). P. 598–614. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2004.00895.x.
133. Shin J. J., Glickstein L. J., Steere A. C. High levels of inflammatory chemokines and cytokines in joint fluid and synovial tissue throughout the course of antibiotic-refractory lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56 (4). P. 1325–1335. DOI: 10.1002/art.22441.
134. Steere A. C., Dwyer E., Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. *N Engl J Med.* 1990. Vol. 323 (4). P. 219–223. DOI: 10.1056/NEJM199007263230402.
135. Bolz D. D., Weis J. J. Molecular mimicry to *Borrelia burgdorferi*: pathway to autoimmunity? *Autoimmunity.* 2004. Vol. 37 (5). P. 387–392. DOI: 10.1080/08916930410001713098.
136. Identification of LFA-1 as a candidate autoantigen in treatment-resistant Lyme arthritis / D. M. Gross, T. Forsthuber, M. Tary-Lehmann et al. *Science.* 1998. Vol. 281 (5377). P. 703–706. DOI: 10.1126/science.281.5377.703.
137. Antibiotic-refractory Lyme arthritis is associated with HLA-DR molecules that bind a *Borrelia burgdorferi* peptide / A. C. Steere, W. Klitz, E. E. Drouin et al. *J Exp Med.* 2006. Vol. 203 (4). P. 961–971. DOI: 10.1084/jem.20052471.
138. A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease. Recombinant Outer-Surface Protein A Lyme Disease Vaccine Study Consortium / L. H. Sigal, J. M. Zahradnik, P. Lavin et al. *N Engl J Med.* 1998. Vol. 339 (4). P. 216–222. DOI: 10.1056/NEJM199807233390402.
139. Plotkin S. A. Correcting a public health fiasco: The need for a new vaccine against Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2011. Vol. 52. Suppl. 3. P. s271–275. DOI: 10.1093/cid/ciq119.
140. Willyard C. Resurrecting the 'yuppie vaccine'. *Nat Med.* 2014. Vol. 20 (7). P. 698–701. DOI: 10.1038/nm0714-698.
141. A novel human autoantigen, endothelial cell growth factor, is a target of T and B cell responses in patients with Lyme disease / E. E. Drouin, R. J. Seward, K. Strle et al. *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65 (1). P. 186–196. DOI: 10.1002/art.37732.
142. Association of antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis with T cell responses to dominant epitopes of outer surface protein A of *Borrelia burgdorferi* / J. Chen, J. A. Field, L. Glickstein et al. *Arthritis Rheum.* 1999. Vol. 42 (9). P. 1813–1822.
143. Steere A. C. Posttreatment Lyme disease syndromes: distinct pathogenesis caused by maladaptive host responses. *J Clin Invest.* 2020. Vol. 130 (5). – P. 2148–2151. DOI: 10.1172/JCI138062.
144. Robust interferon signature and suppressed tissue repair gene expression in synovial tissue from patients with postinfectious, *Borrelia burgdorferi*-induced Lyme arthritis / R. B. Lochhead, S. L. Arvikar, J. M. Aversa et al. *Cell Microbiol.* 2019. Vol. 21 (2). P. e12954. DOI: 10.1111/cmi.12954.
145. Interferon-gamma production in Lyme arthritis synovial tissue promotes differentiation of fibroblast-like synoviocytes into immune effector cells / R. B. Lochhead, D. Ordoñez, S. L. Arvikar et al. *Cell Microbiol.* 2019. Vol. 21 (2). P. e12992. DOI: 10.1111/cmi.12992.
146. *Borrelia burgdorferi* peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis / B. L. Jutras, R. B. Lochhead, Z. A. Kloos et al. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019. Vol. 116 (27). P. 13498–13507. DOI: 10.1073/pnas.1904170116.
147. Spirochete antigens persist near cartilage after murine Lyme borreliosis therapy / L. K. Bockenstedt, D. G. Gonzalez, A. M. Haberman, A. A. Belperron. *J. Clin. Invest.* 2012. Vol. 122 (7). P. 2652–2660.



148. Lyme disease and the orthopaedic implications of Lyme arthritis / B. G. Smith, A. Jr. Cruz, M. D. Milewski, E. D. Shapiro. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 2011. Vol. 19 (2). P. 91–100.
149. Bachur R. G., Adams C. M., Monuteaux M. C. Evaluating the child with acute hip pain («irritable hip») in a Lyme endemic region. *J. Pediatr.* 2015. Vol. 166 (2). P. 407–411.
150. Pediatric Lyme Arthritis of the hip: The Great Imitator? / A. I. Jr. Cruz, F. J. Aversano, M. A. Seeley et al. *J. Pediatr. Orthop.* 2017. Vol. 37 (5). P. 355–361.
151. Lyme disease: a potential source for culture-negative prosthetic joint infection / C. A. Collins, A. Kristi, J. R. Gotoff et al. *JAAOS Global Research & Reviews.* 2017. Vol. 1 (5). P. 23.
152. Ultrasonographic evaluation of knee joints in patients with Lyme disease / P. L. Czupryna, A. Moniuszko, A. Czczuga et al. *Int. J. Infect. Dis.* 2012. Vol. 16 (4). P. 252–255.
153. Arvikar S. L., Steere A. C. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2016. Vol. 29 (2). P. 269–280.
154. 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 / P. M. Lantos, J. Rumbaugh, L. K. Bockenstedt et al. *Arthritis Rheum.* 2021. Vol. 73 (1). P. 12–20.
155. Сучасні аспекти етіології, патогенезу, клінічного перебігу та лікування Лайм-артриту (огляд літератури, власні спостереження) / С. І. Сміян, М. І. Шкільна, В. В. Регалюк та ін. *Український ревматологічний журнал.* 2018. № 72 (2). С. 40–45.
156. Олюнин Ю. А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. *Современная ревматология.* 2014. Т. 8. № 2. С. 15–20.
157. Arvikar S. L. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2016. Vol. 29 (2). P. 269–280.
158. Sjögren's syndrome and lymphadenopathy unraveling the diagnosis of Lyme disease / S. I. Smiyan, I. Yo. Galaychuk, I. V. Zhulkevych et al. *Reumatologia.* 2019. Vol. 57 (1). P. 59–62. DOI: 10.5114/reum.2019.83242.
159. Borrelial Lymphadenopathy in Oncology Practice (Clinical Observations) / I. Y. Galaychuk, I. V. Zhulkevych, S. I. Smiyan et al. *Онкологія.* 2019. Т. 21. № 3. С. 251–253. DOI: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7896.
160. Shapiro E. D. Lyme disease. *New England Journal of Medicine.* 2014. Vol. 370 (18). P. 1724–1731.
161. Autoimmune arthritides, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or peripheral spondyloarthropathy, following Lyme disease / S. L. Arvikar, J. T. Crowley, K. B. Sulka, A. C. Steere. *Arthritis Rheum.* 2017. Vol. 69 (1). P. 194–202.
162. Elevated levels of collagenase and prostaglandin E<sub>2</sub> from synovium associated with erosion of cartilage and bone in a patient with chronic Lyme arthritis / A. C. Steere, C. E. Brinckerhoff, D. J. Miller et al. *Arthritis Rheum.* 1980. Vol. 238 (5). P. 591–599.
163. Lyme disease manifestations in the foot and ankle: a retrospective case series / J. R. Miller, K. W. Dunn, D. Braccia et al. *J Foot Ankle Surg.* 2016. Vol. 55. P. 1241–1244. DOI: 10.1053/j.jfas.2015.06.006.
164. Lyme arthritis of the pediatric lower extremity in the setting of polyarticular disease / A. Aiyer, W. Hennrikus, J. Walrath et al. *J Child Orthop.* 2014. Vol. 8. P. 359–365. DOI: 10.1007/s11832-014-0602-3.
165. Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артрити, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини.* 2019. № 4. С. 111–116.

166. Кузьміна Г. П., Лазаренко О. М. Показники якості життя та функціонального статусу хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідною подагрою. *Семейная медицина*. 2019. № 2. С. 89–93.

167. Якість життя пацієнтів з ревматоїдним артритом на фоні лікування інгібіторами фактору некрозу пухлини / А. М. Степаненко, І. І. Бібліва, О. В. Монастирський та ін. *Актуальні питання клінічної медицини: тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. лікарів-інтернів (м. Полтава, 23 трав. 2019 р.)*. Полтава, 2019. С. 90–92.

168. Вансович О. С. Суглобова форма бореліозу в практичній діяльності лікаря ревматолога. *International medical students' conference in Poltava: тези доп. 1-ї Міжнар. студ. наук. конф. (м. Полтава, 2–3 квіт. 2020 р.)*. Полтава, 2020. С. 10–11.

169. Випадок важкого перебігу ревматоїдного артриту в структурі хронічного Лайм-бореліозу / О. А. Світлицька, О. П. Федорова, О. В. Дудко та ін. *Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку: зб. тез (м. Харків, берез.-трав. 2018 р.)*. Харків: ХНМУ, 2018. С. 45–46.

170. Поник Р. М., Коритко З. І. Захворюваність та особливості реабілітації хворих на ревматоїдний артрит в умовах сьогодення. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 3. С. 183–187.

171. Sexual function in married women with rheumatoid arthritis / F. Frikha, F. Maazoun, S. R. Ben et al. *Presse medicale*. 2011. Vol. 40 (12). P. 521–527. DOI: 10.1016/j.lpm.2011.04.015.

172. Future expectations and worst-case future scenarios of patients with rheumatoid arthritis: a focus group study / L. Buitinga, L. M. Braakman-Jansen, E. Taal, M. A. van de Laar. *Musculoskeletal care*. 2012. Vol. 10 (4). P. 240–247.

173. Hill E. M., Frost A. Illness perceptions, coping, and health-related quality of life among individuals experiencing chronic Lyme disease. *Chronic Illn*. 2020. DOI: 10.1177/1742395320983875.

174. Vallerand I. A., Patten S. B., Barnabe C. Depression and the risk of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019. Vol. 31 (3). P. 279–284. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000597.

175. Effect of antidepressant treatment on peripheral inflammation markers-A meta-analysis / M. Więdołcha, P. Marcinowicz, R. Krupa et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018. Vol. 80. P. 217–226.

176. Severity of chronic Lyme disease compared to other chronic conditions: a quality of life survey / L. Johnson, S. Wilcox, J. Mankoff, R. B. Stricker. *Peer J*. 2014. Vol. 2. P. e322. DOI: 10.7717/peerj.322.

177. Autoimmune Arthritides, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Peripheral Spondyloarthritis, Following Lyme Disease / S. L. Arvikar, J. T. Crowley, K. B. Sulka, A. C. Steere. *Arthritis Rheum*. 2017. Vol. 69 (1). P. 194–202.

178. Шарифуллина Л. Д., Мурзабаева Р. Т. Значение иммуноцитоклинових нарушений в патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2017. Т. 12. № 1 (67). С. 99–104.

179. Миноранская Н. С., Усков А. Н., Сарап П. В. Значение иммунного статуса для прогноза хронизации боррелиозной инфекции. *Журнал инфектологии*. 2014. Т. 6. № 1. С. 35–40.

180. Monoinfections caused by borrelia burgdorferi and borrelia burgdorferi / anaplasma phagocytophilum coinfections in forestry workers and farmers / M. Tokarska-Rodak, A. Pańczuk, M. Koziół-Montewka et al. *Medycyna Pracy*. 2015. Vol. 66 (5). P. 645–651.

181. Динаміка інтерлейкінів у хворих на Лайм-бореліоз / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, О. Л. Івахів та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22. № 1 (83). С. 17–22.

182. Barnes T. C., Anderson M. E., Moots R. J. The many faces of interleukin-6: The role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis. *International Journal of Rheumatology*. 2011. Vol. 2011.

183. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса / С. Н. Серебренникова, И. Ж. Семинский, Н. В. Семенов, Е. В. Гузовская. *Сибирский медицинский журнал*. 2012. Т. 115 (8). С. 5–7.

184. A joint effort: The interplay between the innate and the adaptive immune system in Lyme arthritis / M. A. Brouwer, F. R. van de Schoor, H. D. Vrijmoeth et al. *Immunological reviews*. 2020. Vol. 294 (1). P. 63–79.

185. Correlation of Lyme Disease-Associated IgG4 Autoantibodies With Synovial Pathology in Antibiotic-Refractory Lyme Arthritis / K. B. Sulka, K. Strle, J. T. Crowley et al. *Arthritis Rheum*. 2018. Vol. 70 (11). P. 1835–1846.

186. Кишечная микробиота: связь с возраст-ассоциированными заболеваниями (обзор литературы) / С. В. Булгакова, Е. В. Тренева, Н. О. Захарова, И. Г. Труханова. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019. Т. 64 (4). С. 250–256.

187. Кузнецова Э. Э., Горохова В. Г., Богородская С. Л. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016. Т. 61 (10). С. 723–726.

188. Picchianti-Diamanti A., Rosado M. M., D'Amelio R. Infectious agents and inflammation: the role of microbiota in autoimmune arthritis. *Front. Microbiol*. 2018. Vol. 8. P. 2696.

189. The role of gut microbiota in the pathogenesis of rheumatic diseases / D. Zhong, C. Wu, X. Zeng, Q. Wang. *Clin. Rheumatol*. 2018. Vol. 37 (1). P. 25–34.

190. Hernandez C. J. The Microbiome and bone and joint disease. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2017. Vol. 19 (12). P. 77.

191. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation / Z. Huang, T. Stabler, F. Pei, V. B. Kraus. *J. Osteoarthritis Cartilage*. 2016. Vol. 24 (10). P. 1769–1775.

192. Bacterial lipopolysaccharides form procollagen-endotoxin complexes that trigger cartilage inflammation and degeneration: implications for the development of rheumatoid arthritis / W. Lorenz, C. Buhrmann, A. Mobasheri et al. *Arthritis Res. Ther*. 2013. Vol. 15 (5). P. R111.

193. Maeda Y., Takeda K. Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Med*. 2017. Vol. 6 (6). P. 60.

194. Larsen J. M. The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease. *J. Immunol*. 2017. Vol. 151 (4). P. 363–374.

195. Sakkas L. I., Bogdanos D. P. Multiple hit infection and autoimmunity: the dysbiotic microbiota–ACPA connection in rheumatoid arthritis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2018. Vol. 30 (4). P. 403–409.

196. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine / Y. Maeda, T. Kurakawa, E. Umemoto et al. *Arthritis Rheum*. 2016. Vol. 68 (11). P. 2646–2661.

197. Prevotella copri in individuals at risk for rheumatoid arthritis / D. Alpizar-Rodriguez, T. R. Lesker, A. Gronow et al. *Ann. Rheum. Dis*. 2019. Vol. 78 (5). P. 590–593.

198. Two rheumatoid arthritis-specific autoantigens correlate microbial immunity with autoimmune responses in joints / A. Pianta, S. L. Arvikar, K. Strle et al. *J. Clin. Invest*. 2017. Vol. 127 (8). P. 2946–2956.

199. An expansion of rare lineage intestinal microbes characterizes rheumatoid arthritis / J. Chen, K. Wright, J. M. Davis et al. *J. Gen. Med*. 2016. Vol. 8 (1). P. 43.

200. Analysis of gut microbiota in rheumatoid arthritis patients: disease-related dysbiosis and modifications induced by etanercept / A. Picchianti-Diamanti, C. Panebianco, S. Salemi et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19 (10). P. 2938.

201. Меркулова А. Антибиотикотерапия, дисбактериоз и возможные риски. *Здоров'я України – XXI сторіччя*. Т. 20. С. 72–73.

202. Діагностика та лікування дисбактеріозу кишечника у ревматологічних хворих: метод. рек. / Г. І. Лисенко, І. П. Білько, О. І. Нікольська, Л. В. Теслюк. К.: Знання, 1999. 22 с.

203. Сміян С. І., Юськевич В. В., Маховська О. С. Стан мікробіоти порожнини товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим з *Borrelia burgdorferi*. *Український ревматологічний журнал*. 2020. № 80 (2). С. 9–13.

204. Long-term follow-up of patients with Lyme disease: longitudinal analysis of clinical and quality-of-life measures / A. B. Wills, A. B. Spaulding, J. Adjemian et al. *Clin Infect Dis.* 2016. Vol. 62. P. 1546–1551.

205. Wessely S. Chronic fatigue: symptom and syndrome. *Ann Intern Med.* 2001. Vol. 134. P. 838–843.

206. Prevalence of specific types of pain diagnoses in a sample of United States adults / K. R. Murphy, J. L. Han, S. Yang et al. *Pain Physician.* 2017. Vol. 20 (2). P. E257–E268.

207. Memory-related subjective cognitive symptoms in the adult population: prevalence and associated factors – results of the LIFE-Adult-Study / T. Luck, S. Roehr, F. S. Rodriguez et al. *BMC Psychol.* 2018. Vol. 6. P. 23.

208. Dinerman H., Steere A. C. Lyme disease associated with fibromyalgia. *Annals of internal medicine.* 1992. Vol. 117 (4). P. 281–285.

209. The Emergence of a Forgotten Entity: Dermatomyositis-like Presentation of Lyme Disease in Rural Wisconsin / M. Novitch, A. Wahab, R. Kakarala, R. Mukerji. *Cureus.* 2018. Vol. 10 (5). P. e2608. DOI: 10.7759/cureus.2608.

210. Fraser D. D., Kong L. I., Miller F. W. Molecular detection of persistent *Borrelia burgdorferi* in a man with dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 1992. Vol. 10. P. 387–390.

211. Coexistent dermatomyositis, relapsing polychondritis, and positive Lyme serology. A case-report / D. Arniaud, J. P. Mattei, T. Pham et al. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997. Vol. 64. P. 589–590.

212. Nguyen H., Le C., Nguyen H. Acute lyme infection presenting with amyopathic dermatomyositis and rapidly fatal interstitial pulmonary fibrosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2010. Vol. 4. P. 187. DOI: 10.1186/1752-1947-4-187.

213. Lyme disease could mimic dermatomyositis. Article in French / J. Waton, A. L. Pinault, J. Pouaha, F. Truchetet. *Rev Med Interne.* 2007. Vol. 28. P. 343–345.

214. Dermatomyositis associated with Lyme disease: case report and review of Lyme myositis / H. W. Horowitz, K. Sanghera, N. Goldberg et al. *Clin Infect Dis.* 1994. Vol. 18. P. 166–171. DOI: 10.1093/clinids/18.2.166.

215. Fraser D. D., Kong L. I., Miller F. W. Molecular detection of persistent *Borrelia burgdorferi* in a man with dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 1992. Vol. 10. P. 387–390.

216. Coexistent dermatomyositis, relapsing polychondritis, and positive Lyme serology. A case-report / D. Arniaud, J. P. Mattei, T. Pham et al. *Rev Rhum Engl Ed.* 1997. Vol. 64. P. 589–590.

217. Nguyen H., Le C., Nguyen H. Acute lyme infection presenting with amyopathic dermatomyositis and rapidly fatal interstitial pulmonary fibrosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2010. Vol. 4. P. 187. DOI: 10.1186/1752-1947-4-187.

218. Lyme disease could mimic dermatomyositis / J. Waton, A. L. Pinault, J. Pouaha, F. Truchetet. *Rev Med Interne.* 2007. Vol. 28. P. 343–345. DOI: 10.1016/j.revmed.2007.01.002.

219. Lyme disease in a 74-year-old forest owner with symptoms of dermatomyositis / J. C. Hoffmann, D. O. Stichtenoth, H. Zeidler et al. *Arthritis Rheum.* 1995. Vol. 38. P. 1157–1160.
220. The role of *Borrelia burgdorferi* infection in scleroderma / Żaneta Smoleńska, Anna Masiak, Adrian Strzelecki, Zbigniew Zdrojewski. *Reumatologia.* 2014. Vol. 52. № 5. P. 326–331. DOI: 10.5114/reum.2014.46671.
221. Müller K. E. Damage of collagen and elastic fibres by *Borrelia burgdorferi* – known and new clinical and histopathological aspects. *Open Neurol J.* 2012. Vol. 6. P. 179–186.
222. Berndtson K. Review of evidence for immune evasion and persistent infection in Lyme disease. *Int J Gen Med.* 2013. Vol. 6. P. 291–306.
223. Lack of evidence for bacterial infections in skin in patients with systemic sclerosis / M. D. Mayes, J. A. Whittum-Hudson, C. Oszust et al. *Am J Med Sci.* 2009. Vol. 337. P. 233–235.
224. Wackernagel A., Bergmann A. R., Aberer E. Acute exacerbation of systemic sclerosis in *Borrelia burgdorferi* infection. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2005. Vol. 19. P. 93–96.
225. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study / I. Hickie, T. Davenport, D. Wakefield et al. *BMJ.* 2006. Vol. 333. P. 575. DOI: 10.1136/bmj.38933.585764.
226. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology.* 2020. Vol. 95. P. 559–560. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010640.
227. Aucott J. N. Posttreatment Lyme disease syndrome. *Infect Dis Clin North Am.* 2015. Vol. 29. P. 309–323. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.012.
228. The clinical, symptom, and quality-of-life characterization of a well-defined group of patients with posttreatment Lyme disease syndrome / A. W. Rebman, K. T. Bechtold, T. Yang et al. *Front. Med.* 2017. Vol. 4. P. 224. DOI: 10.3389/fmed.2017.00224.
229. New insights into stages of Lyme disease symptoms from a novel hospital-based registry / J. Lobraico, A. Butler, J. Petrini et al. *J Prim Care Community Health.* 2014. Vol. 5. P. 284–287. DOI: 10.1177/2150131914540693.
230. Non-Specific symptoms in adult patients referred to a Lyme centre / T. P. Zomer, J. N. M. Barendregt, B. van Kooten et al. *Clin Microbiol Infect.* 2019. Vol. 25. P. 67–70. DOI: 10.1016/j.cmi.2018.09.016.
231. The clinical, symptom, and quality-of-life characterization of a well-defined group of patients with posttreatment Lyme disease syndrome / A. W. Rebman, K. T. Bechtold, T. Yang et al. *Front. Med.* 2017. Vol. 4. P. 224. DOI: 10.3389/fmed.2017.00224.
232. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups / C. Curtis, S. P. Shah, S.-F. Chin et al. *Nature.* 2012. Vol. 486. P. 346–352. DOI: 10.1038/nature10983.
233. Mukherjee S., Mez J., Trittschuh E. H. Genetic data and cognitively defined late-onset Alzheimer's disease subgroups. *Mol Psychiatry.* 2018.
234. Fibromyalgia syndrome: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment / E. Bellato, E. Marini, F. Castoldi et al. *Pain Res Treat.* 2012. P. 1–17. DOI: 10.1155/2012/426130.
235. Rebman A. W., Aucott J. N. Post-Treatment Lyme disease as a model for persistent symptoms in Lyme disease. *Front. Med.* 2020. Vol. 7. DOI: 10.3389/fmed.2020.00057.
236. Alison W. Rebman, Ting Yang, John N. Aucott. Symptom heterogeneity and patient subgroup classification among US patients with post-treatment Lyme disease: an observational study. *BMJ Open.* 2021. Vol. 11 (1). P. e040399. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040399.

237. Alison W. Rebman, John N. Post-treatment Lyme Disease as a Model for Persistent Symptoms in Lyme Disease. *Aucott Front Med (Lausanne)*. 2020. Vol. 7. P. 57. DOI: 10.3389/fmed.2020.00057.

238. Long-term follow-up of patients with culture-confirmed Lyme disease / J. Nowakowski, R. B. Nadelman, R. Sell et al. *Am J Med*. 2003. Vol. 115. P. 91–96. DOI: 10.1016/S0002-9343(03)00308-5.

239. Musculoskeletal and neurologic outcomes in patients with previously treated Lyme disease / N. A. Shadick, C. B. Phillips, O. Sangha et al. *Ann Intern Med*. 1999. Vol. 131. P. 919–926. DOI: 10.7326/0003-4819-131-12-199912210-00003.

240. Evaluation of study patients with Lyme disease, 10–20-year follow-up / R. A. Kalish, R. F. Kaplan, E. Taylor et al. *J Infect Dis*. 2001. Vol. 183. P. 453–460. DOI: 10.1086/318082.

241. Long-term follow-up of patients with Lyme disease: longitudinal analysis of clinical and quality-of-life measures / A. B. Wills, A. B. Spaulding, J. Adjemian et al. *Clin Infect Dis*. 2016. Vol. 62. P. 1546–1551. DOI: 10.1093/cid/ciw189.

242. Obstacles to diagnosis and treatment of Lyme disease in the USA: a qualitative study / A. G. Hirsch, R. J. Herman, A. Rebman et al. *BMJ Open*. 2018. Vol. 8. P. e021367. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021367.

243. Robust B cell responses predict rapid resolution of Lyme disease / L. K. Blum, J. Z. Adamska, D. S. Martin et al. *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 1634. DOI:10.3389/fimmu.2018.01634.

244. CCL19 as a chemokine risk factor for posttreatment Lyme disease syndrome: a prospective clinical cohort study / J. N. Aucott, M. J. Soloski, A. W. Rebman et al. *Clin Vaccine Immunol*. 2016. Vol. 23. P. 757–766. DOI: 10.1128/CVI.00071-16.

245. Elevated levels of IL-23 in a subset of patients with post-Lyme disease symptoms following erythema migrans / K. Strle, D. Stupica, E. E. Drouin et al. *Clin Infect Dis*. 2014. Vol. 58. P. 372–380.

246. Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness / P. J. Krause, S. R. Telford, A. Spielman et al. *JAMA*. 1996. Vol. 275. P. 1657–1660. DOI: 10.1001/jama.1996.03530450047031.

247. Багаутдинова Л. И. Клинико-функциональное состояние системы кровообращения у перенесших иксодовый клещевой боррелиоз: дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.09, 14.01.05. Ижевск, 2017. 192 с.

248. Клещевой боррелиоз у детей: учеб.-метод. пособ. / О. Н. Довнар-Запольская, Р. Н. Манкевич. Минск, БГМУ. 2017. 73 с.

249. Методичні рекомендації з епідеміології, діагностики та профілактики іксодового кліщового борреліозу (хвороби Лайма) в Україні: наказ МОЗ України від 16.05.2005 р. № 218. 19 с.

250. Сандугей А. В. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных лайм-боррелиозом в остром и хроническом периодах: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.05. Тверь, 2012. 32 с.

251. Зінчук О. М. Особливості протимікробного лікування Лайм-борреліозу. *Запорозький медичинський журнал*. 2011. Т. 13. № 5. С. 109–111.

252. Лайм-боррелиоз: современное состояние проблемы / В. П. Малый, Н. В. Шепилева, О. В. Волобуева, В. А. Гринен. *Международный медицинский журнал*. 2009. № 1. С.123–126.

253. Jarne M. van Hattem, Jan T. Keijer, Robin Nijveldt. A man with cardiac Lyme borreliosis. *CMAJ*. 2015. Vol. 187 (14). P. 1071–1073. URL: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4592300/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4592300/).

254. Попович О. О. Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія*. 2016. № 3 (12). С. 114–122.

255. Krause P. J., Linda K. B. Lyme Disease and the Heart. *Circulation*. 2013. Vol. 127. № 7. P. 451–454. URL: [www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101485](http://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.101485).

256. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America / Gary P. Wormser, Raymond J. Dattwyler, Eugene D. Shapiro et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2006. Vol. 43. Issue 9. P. 1089–1134. URL: <https://academic.oup.com/cid/article/43/9/1089/422463>.

257. Кардиальные поражения при Лайм-боррелиозе. Информация для специалистов/публикации: веб-сайт. URL: <https://encephalitis.ru/index.php?newsid=585>.

258. Fish A. E., Pride Y. B., Pinto D. S. What you Need to Know About Lyme Carditis. Reprinted from *Infectious Disease Clinics of North America*. 2008. Vol. 22. P. 275–288. With permission from Elsevier Recognizing Lyme Carditis External CDC Expert Commentary, January 2014. URL: [www.medscape.com/viewarticle/818773?src=par\\_cdc\\_stm\\_mscpedt&faf=1](http://www.medscape.com/viewarticle/818773?src=par_cdc_stm_mscpedt&faf=1).

259. A vaccine consisting of recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A to prevent Lyme disease / L. H. Sigal, J. M. Zahradnik, P. Lavin et al. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 216–222.

260. Vaccination against Lyme disease with recombinant *Borrelia burgdorferi* outer-surface lipoprotein A with adjuvant / A. C. Steere, V. K. Sikand, F. Meurice et al. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 209–215.

261. Болезнь Лайма у взрослых: клин. рек. Утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 г. Москва, 2014. 76 с.

262. Diagnosis and treatment of Lyme disease / Robert Bratton, John W. Whiteside, Michael J. Hovan et al. // *Mayo Clin Proc.* 2008. Vol. 83 (5). P. 566–571. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18452688>.

263. Goldberg Nieca. Cardiologists: Know the signs of Lyme disease. *Healio News – Cardiology*. URL: [www.healio.com/news/cardiology/20140414/cardiologists-know-the-signs-of-lyme-disease](http://www.healio.com/news/cardiology/20140414/cardiologists-know-the-signs-of-lyme-disease) (accessed 2 July 2021).

264. Козловська А. Хвороба Лайма: клінічна картина, діагностика та лікування. *Український медичний часопис*. 2019. № 6. С. 10. URL: <https://www.umj.com.ua/article/158253/hvoroba-lajma-klinichna-kartina-diagnostika-ta-likuvannya>.

265. Малинин И. У. Клиническое значение показателей функционального состояния сердца при иксодовых клещевых боррелиозах: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.09. Москва, 2013. 21 с.

266. Pinto D. S. Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med. Clin. North. Am.* 2002. Vol. 86. P. 285–296.

267. Быстрых Н. Ю. Клиническая оценка антигенов гистосовместимости в изучении условий хронизации Лайм-боррелиоза: дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.10. Москва, 2006. 127 с.

268. Лайм-бореліоз: сучасні принципи лікування від А до Я. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2020/5%28126%29/pages-34-39/laym-borelioz-suchasni-principi-likuvannya-vid-a-do-ya>.

269. Karkkonen K., Stiernstedt S. H., Karlsson M. Follow-up of patients treated with oral doxycycline for Lyme borreliosis. *Scand. J. Infect. Dis.* 2001. Vol. 33. P. 259–262.

270. Жолобова Т. В. Боррелиозная инфекция как возможная причина развития кардиомиопатии в эндемичном регионе: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.10, 14.00.06. Москва, 2008. 21 с.
271. Scheffold N., Sucker C., Bergler-Klein J. Acute myocarditis and cardiomyopathy in Lyme borreliosis. *Z. Kardiol.* 2000. Vol. 89. № 11. P. 1046–1052.
272. Burrascano J. J. Diagnostic hints and treatment Guidelines for Lyme and other tick borne illnesses. *Fifteenth Edition.* N.Y., 2005. 33 p.
273. Renaud I., Cachin C., Gerster J. C. Good outcomes of Lyme arthritis in 24 patients in an endemic area of Switzerland. *Joint. Bone Spine.* 2004. Vol. 71. № 1. P. 39–43.
274. Лайм-боррелиоз. Діагностичні критерії, лікування і профілактика: метод. рек. / уклад.: М. А. Андрейчин, В. С. Копча, М. І. Шкільна та ін. Тернопіль: ТДМУ, 2019. 52 с.
275. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis / A. Mygland, U. Ljostad, V. Fingerle et al. *Eur J Neurol.* 2010. Vol. 17 (1). P. 8–16. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02862.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
276. Cerebrospinal fluid findings in adults with acute Lyme neuroborreliosis / M. Djukic, C. Schmidt-Samoa, P. Lange et al. *J Neurol.* 2012. Vol. 259 (4). P. 630–636. DOI: 10.1007/s00415-011-6221-8.
277. Course and outcome of Early European Lyme Neuroborreliosis (Bannwarth Syndrome): clinical and laboratory findings / K. Ogrinc, L. Lusa, S. Lotric-Furlan et al. *Clin Infect Dis.* 2016. Vol. 63 (3). P. 346–353. DOI: 10.1093/cid/ciw299.
278. Ljostad U., Mygland A. Remaining complaints 1 year after treatment for acute Lyme neuroborreliosis; frequency, pattern and risk factors. *Eur J Neurol.* 2010. Vol. 17 (1). P. 118–123. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02756.x.
279. European neuroborreliosis: neuropsychological findings 30 months post-treatment / R. Eikeland, U. Ljostad, A. Mygland et al. *Eur J Neurol.* 2012. Vol. 19 (3). P. 480–487. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03563.x.
280. Importance of follow-up cerebrospinal fluid analysis in cryptococcal meningoencephalitis / T. Skripuletz, P. Schwenkenbecher, K. Pars et al. *Dis Markers.* 2014. Vol. 2014. P. 162576. DOI: 10.1155/2014/162576.
281. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization / Ph. Schwenkenbecher, R. Pul, U. Wurster et al. *BMC Infect. Dis.* 2017. Vol. 17. P. 90. DOI: 10.1186/s12879-016-2112-z.
282. Methodological quality of guidelines for management of Lyme neuroborreliosis / R. Dersch, I. Toews, H. Sommer et al. *BMC Neurol.* 2015. Vol. 15. P. 242. DOI: 10.1186/s12883-015-0501-3.
283. Баранова Н. С., Спиринов Н. Н., Буланова В. А. Поражение нервной системы при хроническом Лайм-боррелиозе. *Медицинский совет.* 2012. № 6. С. 28–35.
284. Quality of life, fatigue, depression and cognitive impairment in Lyme neuroborreliosis / R. Dersch, A. A. Sarnes, M. Maul et al. *J Neurol.* 2015. Vol. 262 (11). P. 2572–2577. DOI: 10.1007/s00415-015-7891-4.
285. Neuroborreliosis causing focal cerebral arteriopathy in a child / M. G. Cox, T. F. Wolfs, T. H. Lo et al. *Neuropediatrics.* 2005. Vol. 36 (2). P. 104–107. DOI: 10.1055/s-2005-837573.
286. Halperin J. J. Nervous System Lyme Disease. *Infectious Disease Clinics of North America.* 2015. Vol. 29 (2). P. 241–253. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.002.
287. Lyme borreliosis / G. Stanek, G. P. Wormser, J. Gray, F. Strle. *Lancet.* 2012. Vol. 379 (9814). P. 461–473. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60103-7.
288. McDonald criteria 2010 and 2005 compared: persistence of high oligoclonal band prevalence despite almost doubled diagnostic sensitivity / P. Schwenkenbecher, A. Sarikidi, U. Wurster et al. *Int J Mol Sci.* 2016. Vol. 17. P. 9. DOI: 10.3390/ijms17091592.



289. Blood-cerebrospinal fluid barrier dysfunction in patients with neurological symptoms during the 2011 Northern German *E. coli* serotype O104:H4 outbreak / T. Skripuletz, U. Wurster, H. Worthmann et al. *Brain*. 2013. Vol. 136. P. e241. DOI: 10.1093/brain/aws361.

290. Intrathecal synthesis of anti-Hu antibodies distinguishes patients with paraneoplastic peripheral neuropathy and encephalitis / P. Schwenkenbecher, L. P. Chacko, U. Wurster et al. *BMC Neurol*. 2016. Vol. 16 (1). P. 136. DOI: 10.1186/s12883-016-0657-5.

291. Multiple ischemic strokes due to *Borrelia garinii* meningovascularitis / V. Rey, R. Du Pasquier, A. Muehl et al. *Rev Neurol*. 2010. Vol. 166 (11). P. 931–934. DOI: 10.1016/j.neurol.2010.03.010.

292. Lyme Neuroborreliosis / S. Rauer, S. Kastenbauer, V. Fingerle et al. *Dtsch. Arztebl. Int*. 2018. Vol. 115 (45). P. 751–756. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0751.

293. Acute ischaemic pontine stroke revealing lyme neuroborreliosis in a young adult / S. Van Snick, T. P. Duprez, B. Kabamba et al. *Acta Neurol Belg*. 2008. Vol. 108 (3). P. 103–106.

294. Stroke due to lyme neuroborreliosis: changes in vessel wall contrast enhancement / A. Lebas, F. Toulgoat, G. Saliou et al. *J Neuroimaging*. 2012. Vol. 22 (2). P. 210–212. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2010.00550.x.

295. Neuroborreliosis-associated cerebral vasculitis: long-term outcome and health-related quality of life / T. Back, S. Grunig, Y. Winter et al. *J Neurol*. 2013. Vol. 260 (6). P. 1569–1575. DOI: 10.1007/s00415-013-6831-4.

296. Aboul-Enein F., Kristoferitsch W. Normal pressure hydrocephalus or neuroborreliosis? *Wien Med Wochenschr*. 2009. Vol. 159 (1–2). P. 58–61. DOI: 10.1007/s10354-008-0581-4.

297. Dramatic response to a 3-week course of ceftriaxone in late neuroborreliosis mimicking atypical dementia and normal pressure hydrocephalus / R. Topakian, H. Artemian, B. Metschitzer et al. *J Neurol Sci*. 2016. Vol. 366. P. 146–148. DOI: 10.1016/j.jns.2016.05.002.

298. Castaldo J. E., Griffith E., Monkowski D. H. Pseudotumor cerebri: early manifestation of adult Lyme disease. *Am J Med*. 2008. Vol. 121 (7). P. e5–6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2008.02.032.

299. 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. Vol. 11. P. 215. DOI: 10.1186/1471-2334-11-215.

300. Neuroborreliosis – an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden / A. J. Henningsson, B. E. Malmvall, J. Ernerudh et al. *Clin Microbiol Infect*. 2010. Vol. 16 (8). P. 1245–1251. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03059.x.

301. CXCL13: a biomarker for acute Lyme neuroborreliosis: investigation of the predictive value in the clinical routine / T. A. Rupprecht, C. Lechner, H. Tumani, V. Fingerle. *Nervenarzt*. 2014. Vol. 85 (4). P. 459–464. DOI: 10.1007/s00115-014-4020-z.

302. Evaluation of CXCL8, CXCL10, CXCL11, CXCL12 and CXCL13 in serum and cerebrospinal fluid of patients with neuroborreliosis / A. Moniuszko, P. Czupryna, S. Pancewicz et al. *Immunol Lett*. 2014. Vol. 157 (1–2). P. 45–50. DOI: 10.1016/j.imlet.2013.11.002.

303. Lyme meningoradiculitis: prospective evaluation of biological diagnosis methods / F. Roux, E. Boyer, B. Jaulhac et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007. Vol. 26 (10). P. 685–693. DOI: 10.1007/s10096-007-0347-8.

304. Picha D., Moravcova L., Smiskova D. Prospective study on the chemokine CXCL13 in neuroborreliosis and other aseptic neuroinfections. *J Neurol Sci.* 2016. Vol. 368. P. 214–220. DOI: 10.1016/j.jns.2016.05.059.
305. Methodological quality of guidelines for management of Lyme neuroborreliosis / R. Dersch, I. Toews, H. Sommer et al. *BMC Neurol.* 2015. Vol. 15.
306. Rauer S. S3 Leitlinie Neuroborreliose Deutsche Gesellschaft für Neurologie (ed.) / *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.* 2018. www.dgn.org/leitlinien.
307. Клинико-инструментальная характеристика хронических форм нейроборрелиоза / Н. С. Баранова, Н. Н. Спири́н, Л. А. Низовцева и др. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова.* 2012. Т. 112. № 9. Вып. 2. С. 40–47.
308. Поражение нервной системы на отдаленных стадиях Лайм-боррелиоза (лит. обзор) / Н. С. Баранова, Н. Н. Спири́н, Е. Г. Шипова, И. О. Степанов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова.* 2010. Т. 110. № 2. С. 90–96.
309. Mygland A., Skarpaas T., Ljostad U. Chronic polyneuropathy and Lyme disease. *Eur J Neurol.* 2006. Vol. 13. P. 1213–1215.
310. Rothermel H., Hedges T. R., Steere A. C. Optic neuropathy in children with Lyme disease. *Pediatrics.* 2001. Vol. 108. P. 477–481.
311. Lopez-Alberola R. F. Neuroborreliosis and the pediatric population: a review. *Rev Neurol.* 2006. Vol. 42 (suppl 3). P. S91–96.
312. Genomic and phenotypic characterization of *Borrelia afzelii* B023 and *Borrelia garinii* CIP 103362 / S. Bontemps-Gallo, K. A. Lawrence, C. L. Richards, F. C. Gherardini. *PLoS ONE.* 2018. Vol. 13. P. e0199641. DOI: 10.1371/journal.pone.0199641.
313. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy / B. A. Fallon, J. G. Keilp, K. M. Corbera et al. *Neurology.* 2008. Vol. 70. P. 992–1003.
314. Reversible cerebral hypoperfusion in Lyme encephalopathy / E. L. Logigian, K. A. Johnson, M. F. Kijewski et al. *Neurology.* 2007. Vol. 49. P. 1661–1670.
315. Lyme borreliosis mimicking central nervous system malignancy: the diagnostic pitfall of cerebrospinal fluid cytology / M. Kieslich, A. Fiedler, P. H. Driever et al. *Brain Dev.* 2000. Vol. 22. P. 403–406.
316. MR imaging assessment of brain and cervical cord damage in patients with neuroborreliosis / F. Agosta, M. A. Rocca, B. Benedetti et al. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006. Vol. 27. P. 892–894.
317. Severe neuroborreliosis: the benefit of prolonged high-dose combination of antimicrobial agents with steroids—an illustrative case / S. A. Massengo, F. Bonnet, C. Braun et al. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005. Vol. 51. P. 127–130.
318. Delayed resolution of white matter changes following therapy of *B burgdorferi* encephalitis / J. P. Steinbach, A. Melms, M. Skalej et al. *Neurology.* 2005. Vol. 64. P. 758–759.
319. Brief communication: hematogenous dissemination in early Lyme disease / G. P. Wormser, D. McKenna, J. Carlin et al. *Ann Intern Med.* 2005. Vol. 142. P. 751–755.
320. Acute peripheral facial palsy in adults / U. Ljostad, S. Okstad, T. Topstad et al. *J Neurol.* 2005. Vol. 252. P. 672–676.
321. Pachner A. R., Steiner I. Lyme neuroborreliosis: infection, immunity, and inflammation. *Lancet Neurol.* 2007. Vol. 6. P. 544–552.
322. Зінчук О. М. Лайм-борреліоз: клініко-імунопатогенетичні особливості та екстрене превентивне лікування: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.01.13. Львів, 2010. 42 с.
323. Эпидемиология, этиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Комитет по здравоохранению Санкт-

Петербурга. *Вестник инфектологии и паразитологии*. 2013. URL: [http://www.infectology.ru/nosology/infectious/tick\\_borne/lyme7.aspx](http://www.infectology.ru/nosology/infectious/tick_borne/lyme7.aspx).

324. Hoppa E., Bachur R. Lyme disease update. *Curr Opin Pediatr*. 2007. Vol. 19. P. 275–280.

325. Triulzi F., Scotti G. Differential diagnosis of multiple sclerosis: contribution of magnetic resonance techniques. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998. Vol. 64 (suppl 1). P. S6–S14.

326. Molecular mimicry and antigen-specific T cell responses in multiple sclerosis and chronic CNS Lyme disease / R. Martin, B. Gran, Y. Zhao et al. *J Autoimmun*. 2001. Vol. 16. P. 187–192.

327. Lyme borreliosis and facial paralysis – a prospective analysis of risk factors and outcome / M. Peltomaa, I. Pyykko, I. Seppala, M. Viljanen. *Am J Otolaryngol*. 2002. Vol. 23 (3). P. 125–132. DOI: 10.1053/ajot.2002.123434.

328. Feder H. M. A critical appraisal of «chronic Lyme disease» *N. Engl. J. Med*. 2007. Vol. 357. P. 1422–1430.

329. Wormser G. P., Shapiro E. D. Implications of gender in chronic Lyme disease. *J. Womens Health*. 2009. Vol. 18. P. 831–834.

330. The Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis: From Infection to Inflammation / T. A. Rupprecht, U. Koedel, V. Fingerle, H.-W. Pfister. *Mol. Med*. 2008. № 14 (3–4). P. 205–212. DOI: 10.2119/2007-00091.

331. Prevalence and genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Ixodes ticks in Belgium / T. Kesteman, C. Rossi, P. Bastien et al. *Acta Clin. Belg*. 2010. Vol. 65 (5). P. 319–322. DOI: 10.1179/acb.2010.069.

332. Усова Н. Н. Неврологические осложнения Лайм-боррелиоза. 2014. URL: <https://borrelioz.com/forum/resources/nevrologicheskie-oslozhnenija-lajm-borrelioz.101/>.

333. Seronegative Lyme neuroborreliosis in a patient on treatment for chronic lymphatic leukemia / T. Harrer, W. Geissdorfer, C. Schoerner et al. *Infection*. 2007. Vol. 35 (2). P. 110–113. DOI: 10.1007/s15010-007-6121-0.

334. Мальцев Д. В., Казмірчук В. Є. Модифікована методика порівняльних серологічних досліджень для діагностики персистуючої герпесвірусної нейроінфекції. *Лабораторна діагностика*. 2011. № 3 (57). С. 24–30.

335. Saunders N. R., Knott G. W., Dziegielewska K. M. Barriers in the immature brain. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2000. № 20. P. 29–40.

336. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis and treatment / Don Gilden, J. Cohrs, R. Mahalingam, M. A. Nagel. *Lancet Neurol*. 2009. Vol. 8. P. 731–740.

337. Ljostad U., Skarpaas T., Mygland A. Clinical usefulness of intrathecal antibody testing in acute Lyme neuroborreliosis. *Eur J Neurol*. 2007. Vol. 14. P. 873–876.

338. World Health Organization, Global Tuberculosis Report 2020: WHO Report 2020. Geneva, 2020. 232 p.

339. Особливості перебігу туберкульозу в умовах пандемії COVID-19 / Л. Д. Тодоріко, М. М. Островський, І. О. Сем'янів, О. С. Шевченко. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2020. Т. 4 (43). С. 52–63.

340. Туберкульоз. Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL: <https://phc.org.ua/kontrolzakhvoryuvan/tuberkuloz>.

341. Влияние сопутствующих кишечных паразитозов на некоторые показатели иммунного статуса у больных туберкулёзом лёгких / Н. А. Давис, Ж. И. Исламова, Н. Н. Парпиева и др. *Туберкулез и болезни легких*. 2012. Т. 89. № 2. С. 47–50.

342. Фещенко Ю. І. Сучасні тенденції вивчення проблем туберкульозу. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2019. № 1. С. 8–24.
343. Intestinal parasites co-infection and associated factors among active pulmonary tuberculosis patients in selected health centers, Addis Ababa, Ethiopia: unmatched case control study / A. Alemu, A. Kebede, B. Dagne et al. *BMC infectious diseases*. 2019. Vol. 19 (1). P. 407. URL: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4009-0>.
344. Prevalence of intestinal parasitic infections among pulmonary tuberculosis patients in a Tertiary Care Hospital, Bhubaneswar, Odisha, India / K. Panigrahi, A. Jena, P. Singh et al. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2019. Vol. 13 (8). P. DC12–DC15. URL: <https://www.doi.org/10.7860/JCDR/2019/41590/13067>.
345. Кораблев В. Н. Клиника и лечение больных туберкулезом с сопутствующими эндемичными хроническими трематодозами: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.01.26. М., 1992. 33 с.
346. Інфекційні хвороби у загальній практиці та сімейній медицині / за ред. М. А. Андрейчина. Тернопіль: ТДМУ, 2007. 500 с.
347. Epidemiological situation of Lyme borreliosis in the Polish-Belarusian borderland in the years 2012–2016 (Podlasie Province and Grodno Region) / A. L. Sovkich, A. Pańczuk, M. Kozioł-Montewka et al. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11 (2). P. 71–79.
348. Частота серопозитивних осіб до борелій серед працівників лісових господарств Житомирської, Хмельницької та Волинської областей / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, М. М. Корда та ін. *Інфекційні хвороби*. 2018. № 3 (93). С. 18–25.
349. Малий В. П. Лямбліоз. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2014. № 3 (72). С. 35–43.
350. Seroepidemiological study of Lyme borreliosis among forestry workers in southern Poland / A. Buczek, A. Rudek, K. Bartosik et al. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2009. Vol. 16. P. 257–261.
351. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги дорослим. Туберкульоз: наказ МОЗ України від 04.09.2014 р. № 620. 179 с.
352. Carranza-Tamayo C. O., Costa J. N. G., Bastos W. M. Lyme disease in the state of Tocantins, Brazil: report of the first cases. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2012. Vol. 16 (6). С. 586–589.
353. Синдром плеврального випоту та хвороба Лайма / І. Д. Дужий, Г. П. Олещенко, І. Я. Гресько, А. В. Юрченко. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2016. № 2. С. 79–84.
354. Lyme Disease Pathogenesis / J. Coburn, B. Garcia, L. T. Hu. *Current Issues in Molecular Biology*. 2021. Vol. 42 (1). P. 473–518.
355. Suspicious index in Lyme carditis: Systematic review and proposed new risk score / G. Besant, D. Wan, C. Yeung et al. *Clin Cardiol*. 2018. Vol. 41. P. 1611–1616.
356. Корнага С. І. Стан гемодинаміки і функції міокарда у хворих на туберкульоз легень в процесі антимікобактеріальної терапії: клінічне значення та методи корекції: автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.01.26 / ДУ «Національний інститут фізіотерпії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України». К., 2012. 30 с.
357. Зінчук О. М. Особливості клінічних проявів та діагностики дисемінованих форм Лайм-бореліозу. *Практична медицина*. 2008. № 2. С. 204–209.
358. Марченко Г. В. Стан функції печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень у поєднанні з вірусними гепатитами В і/або С. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2015. № 1 (20). С. 30–34.
359. Painter J., Collier S., Gargano J. Association between *Giardia* and arthritis or joint pain in a large health insurance cohort: Could it be reactive arthritis? *Epidemiology and Infection*. 2017. Vol. 145 (3). P. 471–477.

## Розділ 4. ДІАГНОСТИКА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ

### 4.1. Методи загальноклінічні та біохімічні

Лабораторна діагностика ЛБ включає загальноклінічні, біохімічні та специфічні методи [1–3]. Зазвичай у загальному аналізі крові в початковому періоді недуги суттєвих змін може не бути, у періоді дисемінації борелій відзначають помірний лейкоцитоз, анемію, знижену кількість тромбоцитів, різко збільшену ШОЕ (до 40 мм/год і більше).

У крові підвищується вміст неспецифічних показників запалення, таких, як СРП, сіалові кислоти, ЦІК. Визначення концентрації останнього показника доцільно робити для контролю за ефективністю етіотропного лікування хворих на ЕФ ЛБ. ЦІК зникають на тлі терапії і можуть зберігатися при розвитку пізніх проявів бореліозу після МЕ [1]. Також доведено, що специфічні антитіла до борелій можуть циркулювати в крові й у вільному вигляді, а не як імунні комплекси, причому спостерігається це не так вже й рідко.

У випадках ураження серцево-судинної системи в крові може зростати активність «серцевих» фракцій лактатдегідрогенази, проте рівень креатинкінази завжди залишається у межах норми.

У 5–30 % випадків ЛБ уражається печінка, про що свідчить підвищення активності амінотрансфераз у сироватці крові. Хоча тяжкий гепатит не виникає, у ряді випадків активність цих печінкових ферментів може зростати у 100 разів. У кожного десятого хворого на ЛБ дещо підвищується активність альфа-амілази, що свідчить про ураження підшлункової залози.

Результати інших біохімічних досліджень крові – ниркові проби не змінені; ревматоїдний фактор залишається нормальним або дещо підвищується [3]. При дослідженні сечі виявляють мікрогематурію, протеїнурію. При ураженні суглобів у синовіальній рідині значно збільшується вміст поліморфноядерних лейкоцитів і білка [4].

### 4.2. Специфічна діагностика

Специфічні методи лабораторної діагностики ЛБ ґрунтуються як на виявленні самого збудника (бактеріоскопічний та бактеріологічний методи) чи його ДНК, так й антитіл до нього (серологічний) [3, 5, 6].

Виявити збудника у різних біологічних матеріалах (кров, біоптат шкіри, ліквор, синовіальна рідина, сеча) можна прямими мікроскопічними методами. Нефарбовані збудники видні в темному полі мікроскопа чи при фазово-

му контрасті, за формою нагадують спіраль (рис. 4.1). При обробленні матеріалу методом сріблення за Levaditi або Warthin борелії зафарбовуються в оксамитово-чорний колір [7]. Можливе застосування флуоресцентної та електронної мікроскопії [8]. Пряму темнопольну мікроскопію застосовують для встановлення як зараження кліщів, знятих із пацієнта (досліджують гемолімфу та вміст кишечника), так і його ступеня. Проте така діагностика не дозволяє визначити видову приналежність борелій та оцінити їх патогенність для людини [3, 5, 6, 9].

Так, за даними ДУ «Тернопільський обласний лабораторний центр МОЗ України», за період з 2015 до 2020 р. зараження кліщів бореліями коливалась від 17,6 до 23,4 %.

Оскільки концентрація борелій у тканинах і біологічних рідинах хворої людини дуже низька, прямі мікроскопічні методи часто не дають змоги виявити їх у досліджуваному матеріалі навіть після збагачення центрифугуванням. Тому негативні результати мікроскопічного дослідження не виключають присутності збудника в організмі хворого. Щодо бактеріологічного методу діагностики, то борелії дуже вимогливі до умов культивування, а для виділення та ідентифікації необхідно не менше 3-х тижнів [3, 10].

Найперспективнішим методом діагностики ЛБ є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), яка дозволяє виявити фрагменти ДНК борелій у різному біологічному матеріалі [11]. Чутливість методу варіює від 20 до 80 % залежно від субстрату і тривалості захворювання [12]. Цим методом можна встановити інфікування пацієнта уже на 7–14-й день від часу присмокування кліща, навіть ще в інкубаційному періоді недуги [1, 2]. ПЛР використовують при менінгітах, менінгоенцефалітах, атиповій еритемі, артритях для з'ясування етіології захворювання. Перевага методу ще й у тому, що він дозволяє ідентифікувати вид борелій. ПЛР можна виконувати в усіх біологічних матеріалах (крові, сечі, біоптатах тканин, спинномозковій рідині, синовіальній рідині

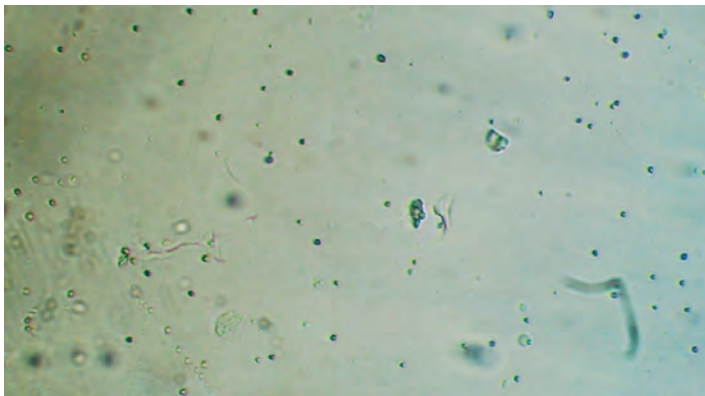


Рис. 4.1. Борелії у темному полі світлооптичного мікроскопа.

хворих, а також кліщів). Цим методом можна діагностувати борелійні мікст-інфекції, виявляти випадки повторних захворювань, проводити контроль за ефективністю лікування [5, 13, 14].

Для отримання більшої вірогідності результатів ПЛР доцільно використовувати декілька діагностичних систем. Європейська група з вивчення кліщових інфекцій з приводу застосування ПЛР у діагностиці ЛБ зазначає, що негативний результат не можна вважати абсолютним критерієм відсутності борелій [4], а виняткове використання цього методу не рекомендується для щоденної практики [3]. Водночас, за даними літератури [15], позитивний результат ПЛР не обов'язково означає, що інфекція активна.

Ми спостерігали 43 вагітних віком від 19 до 43 років, які протягом 2018–2019 рр. лікувалися стаціонарно в гінекологічному відділенні КНП «Тернопільська комунальна міська лікарня № 2». Обстежені були на 22–27-му тижнях вагітності. У них за допомогою ультразвукового дослідження було знайдено низку патологічних змін, часто в однієї вагітної виявлено декілька (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

#### Патологічні зміни в обстежених вагітних

Діагноз	Вагітні (n=43)	
	абс. число	%
Дисфункція плаценти	26	60,5
Багатоводдя	14	32,6
Обтяжений акушерський анамнез	7	16,3
Внутрішньоутробна інфекція	5	11,6
Викидень, що розпочався	5	11,6
Маловоддя	4	9,3
Гіперплазія плаценти	3	6,9
Гестаційні набряки	3	6,9
Затримка росту плода	3	6,9

Вагітних також обстежували з приводу наявності у них збудників кліщових інфекцій. Дослідження крові проводили в лабораторії Центру із вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

ДНК *B. burgdorferi* s. l. (*B. burgdorferi sensu stricto* (s. s.), *B. afzelii* та *B. garinii*), *A. phagocytophilum* та *Babesia* sp. визначали за допомогою ПЛР у режимі реального часу із використанням наборів «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s. l.», «РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum* / *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia chaeensis*», «РеалБест РНК *Babesia species*». Для оброблення результатів використовували сервісну програму «РеалБест Діагностика» (ЗАТ «Вектор-Бест»).

Для отримання екстракції РНК/ДНК із клінічного матеріалу та суспензії кліщів використовували набір «РеалБест екстракція 100». Ампліфікацію на виявлення РНК/ДНК проводили за допомогою ампліфікатора з флуоресцентною детекцією в режимі реального часу «Rotor Gene-6000» («Corbett Research», Австралія) і наборів реагентів «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi s. l.*» [16], «РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum/Ehrlichia muris, Ehrlichia chaffeensis*» [17], ДНК *Borrelia miyamotoi* [18], а також «РеалБест ДНК *Babesia species*» [19]. Для оброблення результатів використовували сервісну програму «РеалБест Діагностика».

При дослідженні крові вагітних ДНК *B. burgdorferi s. l.* знайдено в 5 (11,6 %) із 43 осіб; ДНК *A. phagocytophilum* – у 3 (6,9 %), ДНК *Babesia sp.* – у 2 (4,7 %). Водночас нуклеїнових кислот жодного зі збудників кліщових інфекцій, на наявність яких їх обстежували, не виявлено у крові 36 (83,7 %) із 43 майбутніх матерів (рис. 4.2).

Варто відзначити, що у 4 (9,3 %) вагітних було одночасно виявлено як антитіла до борелій, так і ДНК *B. burgdorferi s. l.*, тобто результат можна вважати позитивним. Таким чином, ДНК борелій виявили в крові майже кожної одинадцятої обстеженої вагітної [20–22].

При МЕ ЛБ борелій вдається виділити з біоптатів шкіри (біля 50–80 %) культуральним методом на середовищі BSK-II (Barbour-Stoenner-Kelly). Значно рідше позитивні результати культивування борелій при дослідженні синовіальної рідини, ліквору (10–15 %), крові (1–3 %). Клінічна діагностична цінність методу невелика через його трудомісткість і високу вартість, проте він залишається провідним у наукових дослідженнях мікробіологічних властивостей збудника і при створенні діагностичних тест-систем [23, 24].

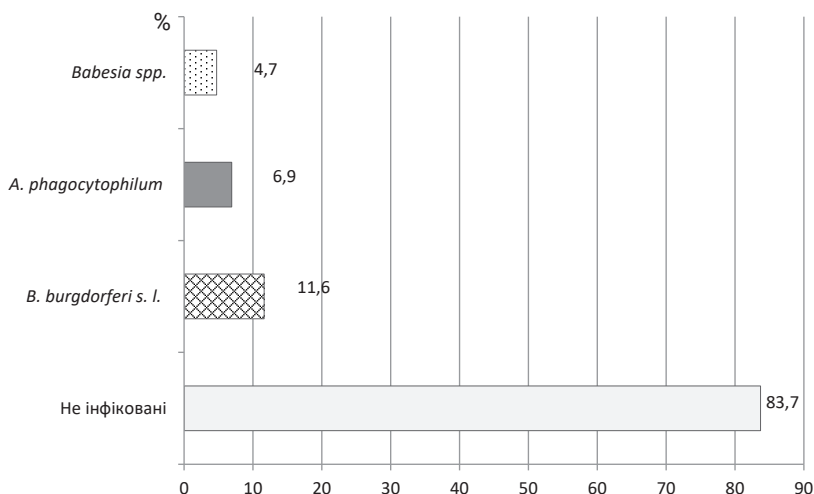


Рис. 4.2. Частота виявлення нуклеїнових кислот збудників деяких кліщових інфекцій у крові вагітних (n=43).



Серологічні методи виявляють антитіла до антигенів збудника в сироватці крові, лікворі (інтратекальні) та внутрішньосуглобовій рідині за допомогою РІФ або ІФА, РЗК, РНГА, ELISA, РНІФ, імуоблоту (визначають специфічні антитіла роздільно до окремих антигенів борелій) [25–29].

Антитіла до антигенів комплексу *B. burgdorferi* s. l. у сироватці крові визначають імуоферментним методом із використанням тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина): антитіла класу М – тест-системою *Anti-Borrelia burgdorferi* ELISA (IgM) [30], класу G – *Anti-Borrelia plus VlsE* ELISA (IgG) [31].

Визначення цих антитіл базується на оптимізованій суміші лізатів найбільш значимих патогенних для людини штамів борелій (*B. burgdorferi* s. s., *B. afzelii*, *B. garinii*). Тест-система *Anti-Borrelia plus VlsE* ELISA (IgG) додатково містить рекомбінантний VlsE – варіабельний головний протеїн, схожий за послідовністю до *B. burgdorferi* (*variable major protein-like sequence, expressed*), нещодавно виділений поверхневий білок борелій, який експресується виключно *in vivo* та містить високоімуногенні епітопи.

На 1 стадії в лунках інкубують розведені досліджувані зразки. Наявні в позитивних зразках специфічні антитіла класу IgM (а також класів IgA та IgG) до *Borrelia* зв'язуються з антигенами. Для виявлення зв'язаних антитіл проводять другу інкубацію. Інтенсивність фарбування прямо пропорційна концентрації антитіл до *Borrelia* в зразках.

Зразки сироватки чи плазми крові пацієнтів розводять 1:100 буфером для зразків, зафарбованих у зелений колір. Суміш інкубують протягом щонайменше 10 хв при кімнатній температурі (18–25 °С). Потім зразки вносять у лунки планшета відповідно до схеми внесення реагентів (рис. 4.3). Результати оцінюють кількісним методом. Показник  $\geq 22$  Од/мл вважають позитивним, 16–22 Од/мл – проміжним,  $\leq 16$  Од/мл – негативним.

Лінійність імуоферментного тесту *Anti-Borrelia* ELISA (IgM) становить 3–177 Од/мл. Лінійність імуоферментного тесту *Anti-Borrelia plus VlsE* ELISA (IgG) складає 8–124 Од/мл. Межі вимірювання обох тестів становлять 0–200 Од/мл. Найнижчий рівень визначення антитіл тестом *Anti-Borrelia* ELISA (IgM) складає 1,3 Од/мл; у тесті *Anti-Borrelia plus VlsE* ELISA (IgG) – 0,7 Од/мл.

Специфічність і чутливість для EUROIMMIN *Anti-Borrelia* ELISA (IgM) дорівнюють 96,4 та 100 % відповідно; для EUROIMMIN *Anti-Borrelia plus VlsE* ELISA (IgG) – 90,2 та 100 % відповідно [30, 31].

Даний метод ми використали для скринінгової діагностики антитіл до збудників ЛБ працівників лісових господарств ряду областей України.

Проведено лабораторне обстеження 1070 працівників лісових господарств семи областей: Волинської, Житомирської, Закарпатської, Тернопільської, Хмельницької, Чернівецької та Чернігівської. Чоловіків було значно більше ніж жінок – 972 проти 98. Обстежені були віком від 20 до 69 років. Лісівники віком 69 років працювали лише в Хустському лісгоспі Закарпатської

EUROIMMUN



12.12.2017 19:41 I

2017-007.wsp - Anti-borrelia ELISA Ig.mth\*

Страница 1

Anti-Borrelia ELISA (IgM)

EI 2132-9601 M

22.May 2018

LOT E170523AY



EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG  
 D-23560 Lübeck (Deutschland) · Seekamp 31  
 Telefon 045 1/58 55-0 · Fax 58 55-591  
 euroimmun@euroimmun.de · www.euroimmun.de

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	2 0.042	4.7355 0.123 <sub>4</sub>	118.43 1.597 <sub>12</sub>	4.803 0.125 <sub>20</sub>	6.9306 0.188 <sub>28</sub>	4.9381 0.129 <sub>36</sub>	2.439 0.055 <sub>44</sub>	4.0938 0.104 <sub>52</sub>	10.814 0.303 <sub>60</sub>	10.375 0.29 <sub>68</sub>	4.4315 0.114 <sub>76</sub>	6.2552 0.168 <sub>84</sub>
B	20 0.575	10.781 0.302 <sub>5</sub>	7.606 0.208 <sub>13</sub>	4.7017 0.122 <sub>21</sub>	9.3283 0.259 <sub>29</sub>	4.364 0.112 <sub>37</sub>	7.8762 0.216 <sub>45</sub>	6.8293 0.185 <sub>53</sub>	8.6867 0.24 <sub>61</sub>	14.056 0.399 <sub>69</sub>	9.0244 0.25 <sub>77</sub>	14.462 0.411 <sub>85</sub>
C	200 2.444	30.979 0.689 <sub>6</sub>	19.325 0.555 <sub>14</sub>	5.1069 0.134 <sub>22</sub>	2.1013 0.045 <sub>30</sub>	4.9719 0.13 <sub>38</sub>	6.3902 0.172 <sub>46</sub>	2.7767 0.065 <sub>54</sub>	3.1144 0.075 <sub>62</sub>	2.8781 0.068 <sub>70</sub>	38.299 0.765 <sub>78</sub>	3.0807 0.074 <sub>86</sub>
D	99.262 1.398	85.971 1.26 <sub>7</sub>	4.3977 0.113 <sub>15</sub>	3.1144 0.075 <sub>23</sub>	6.7955 0.184 <sub>31</sub>	7.167 0.195 <sub>39</sub>	5.4109 0.143 <sub>47</sub>	8.788 0.243 <sub>55</sub>	6.4916 0.175 <sub>63</sub>	6.0863 0.163 <sub>71</sub>	<Min 0.037 <sub>79</sub>	5.2083 0.137 <sub>87</sub>
E	2.6079 0.06	19.561 0.562 <sub>8</sub>	<Min 0.025 <sub>16</sub>	6.1539 0.165 <sub>24</sub>	3.4184 0.084 <sub>32</sub>	2.8105 0.066 <sub>40</sub>	5.0732 0.133 <sub>48</sub>	3.2495 0.079 <sub>56</sub>	8.3827 0.231 <sub>64</sub>	8.7542 0.242 <sub>72</sub>	3.182 0.077 <sub>80</sub>	4.6004 0.119 <sub>88</sub>
F	4.2964 0.11	40.225 0.785 <sub>9</sub>	11.118 0.312 <sub>17</sub>	39.936 0.782 <sub>25</sub>	5.8161 0.155 <sub>33</sub>	2.2026 0.048 <sub>41</sub>	11.321 0.318 <sub>49</sub>	3.5872 0.089 <sub>57</sub>	5.4109 0.143 <sub>65</sub>	2.1351 0.046 <sub>73</sub>	11.625 0.327 <sub>81</sub>	<Min 0.04 <sub>89</sub>
G	12.03 0.339	14.597 0.415 <sub>10</sub>	2.4728 0.056 <sub>18</sub>	4.2289 0.108 <sub>26</sub>	2.3377 0.052 <sub>34</sub>	2.743 0.064 <sub>42</sub>	35.987 0.741 <sub>50</sub>	6.3902 0.172 <sub>58</sub>	10.882 0.305 <sub>66</sub>	35.12 0.732 <sub>74</sub>	4.7017 0.122 <sub>82</sub>	4.6004 0.119 <sub>90</sub>
H	10.038 0.28 <sub>3</sub>	137.11 1.791 <sub>11</sub>	21.733 0.593 <sub>19</sub>	3.9925 0.101 <sub>27</sub>	9.0582 0.251 <sub>35</sub>	63.628 1.028 <sub>43</sub>	54.093 0.929 <sub>51</sub>	48.411 0.87 <sub>59</sub>	17.4 0.498 <sub>67</sub>	5.4109 0.143 <sub>75</sub>	5.0394 0.132 <sub>83</sub>	8.3152 0.229 <sub>91</sub>

График: Кривая стандартов

Point

< 16 Ru/ml - негативний

7,16 - < 22 Ru/ml - протізаєний

7,22 Ru/ml - позитивний

Завідуючий КДЛ Бєдєко ІБ Бєдєко

Magellan

Scanned by CamScanner

Рис. 4.3. Дані лунок планшета із зразками сироватки чи плазми крові пацієнтів.

області. Середній вік обстежених коливався від (37,96±0,79) року в Чернівецькій області до (45,26±11,10) року – в Чернігівській ( $p>0,05$ ).

У групу обстежених увійшли: лісничі, помічники лісничих, майстри лісу, лісоруби, вальники, верстатники, сортувальники, трактористи, робітники, працівники адміністрації, егері та інші – механіки, автоелектрики, станочники. Найбільшу частку склали майстри лісу (65,9 %) Чернігівської області, лісничі (42,3 %) Тернопільщини та працівники адміністрації (38,4 %) Буковини.

Результати досліджень сироваток крові лісівників на наявність специфічних IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* методом ІФА дали позитивні або проміжні результати виявлення антитіл хоча б одного класу в 474 (44,3 %) обстежених: найрідше ці антитіла виявляли у лісівників Буковини (29,0 %), найчастіше – Житомирщини (58,0 %) (рис. 4.4).

Далі з'ясовували залежність наявності специфічних IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові лісівників різних областей від природних зон України (Полісся, Лісостеп і Карпати), де вони працюють (табл. 4.2, рис. 4.5).

Відомо, що ці зони суттєво відрізняються за лісорослинними умовами, методами ведення лісового господарства, використанням лісових ресурсів і корисних властивостей лісу. В зоні мішаних лісів (Полісся) працювали лісівники держлісгоспів Чернігівської та Житомирської областей, у зоні лісостепу – Волинської, Тернопільської та Хмельницької; у зоні Карпат – Закарпатської та Чернівецької областей.



Рис. 4.4. Частота виявлення специфічних анти-IgM та анти-IgG методом ІФА до *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові 1070 працівників лісових господарств семи областей України.

Таблиця 4.2

**Наявність IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові лісівників із різних ландшафтно-географічних зон України, тест ELISA (n=1070)**

Ландшафтно-географічна зона	Область	Кількість обстежених	Позитивний результат	
			абс. число	%
Полісся	Чернігівська	120	56	46,7
	Житомирська	100	58	58,0
Разом		220	114	51,8
Лісостеп	Волинська	147	72	48,9
	Тернопільська	339	146	43,1
	Хмельницька	150	60	40,0
Разом		636	278	43,7
Карпати	Чернівецька	73	21	28,8
	Закарпатська	141	61	43,3
Разом		214	82	38,3
Усього		1070	474	44,3

Найчастіше позитивні результати (позитивні і/або проміжні) наявності специфічних IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* були при дослідженні сироваток крові працівників лісових господарств Чернігівської та Житомирської областей (Українське Полісся) – у 114 (51,8 %) із 220 обстежених (табл. 4.2, рис. 4.5).

Найрідше специфічні антитіла знаходили у сироватках крові лісівників Чернівецької та Закарпатської областей (Українські Карпати) – у 82 (38,3 %) із 214 обстежених (табл. 4.2, рис. 4.5).

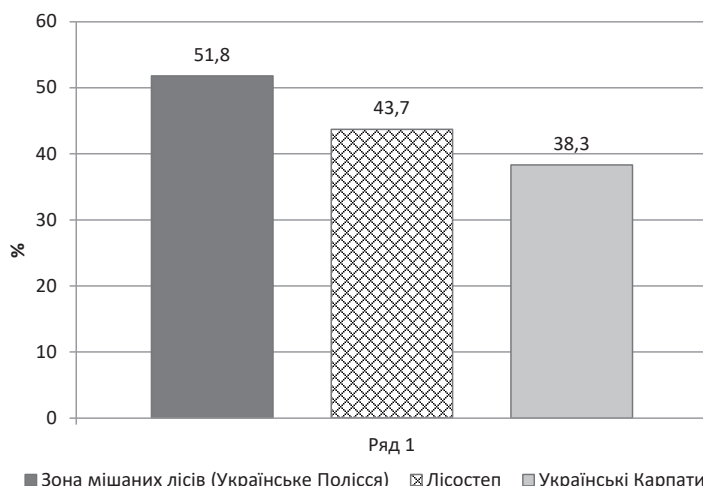


Рис. 4.5. Наявність антитіл класів IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові працівників лісових господарств різних ландшафтно-географічних зон, тест ELISA (n=1070).

Окрім того, метод ІФА ми використали для виявлення специфічних антитіл IgM та IgG до збудників Лайм-бореліозу в пацієнтів з еритемною формою ЛБ [32].

Проведено лабораторне обстеження 146 хворих із МЕ ЛБ, які протягом 2015–2020 рр. перебували на амбулаторному і стаціонарному лікуванні в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» та інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги». Пацієнти були віком від 19 до 79 років, середній вік їх склав  $(43,09 \pm 14,29)$  року. Чоловіків було 63 (43,2 %), жінок – 83 (56,8 %). Кров для дослідження забирали через 3–4 тижні після появи МЕ.

При аналізі результатів серологічного дослідження сироватки крові пацієнтів за допомогою ІФА на наявність специфічних IgM та IgG до комплексу *B. burgdorferi s. l.* встановили, що позитивні результати наявності антитіл класу IgM до борелій отримано у 65 (44,5 %) осіб, проміжні – в 18 (12,3 %), негативні – у 63 (43,2 %). Водночас позитивні результати наявності специфічних антитіл класу IgG знайдено у 49 (33,6 %) осіб, проміжні – у 8 (5,5 %), негативні – у 89 (60,9 %) (рис. 4.6).

У подальшому визначали концентрацію антитіл класів IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* (*B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*) у сироватках крові пацієнтів із МЕ ЛБ, у тому числі вивчали залежність вмісту специфічних IgM та IgG у сироватках крові осіб із МЕ ЛБ від їх статі (табл. 4.3, рис. 4.7). Достовірної різниці щодо кількості специфічних антитіл класу IgM залежно від статі не встановили. Водночас концентрація антитіл класу IgG до *B. burgdorferi s. l.* у сироватці крові жінок була вищою, ніж у чоловіків ( $p < 0,05$ ).

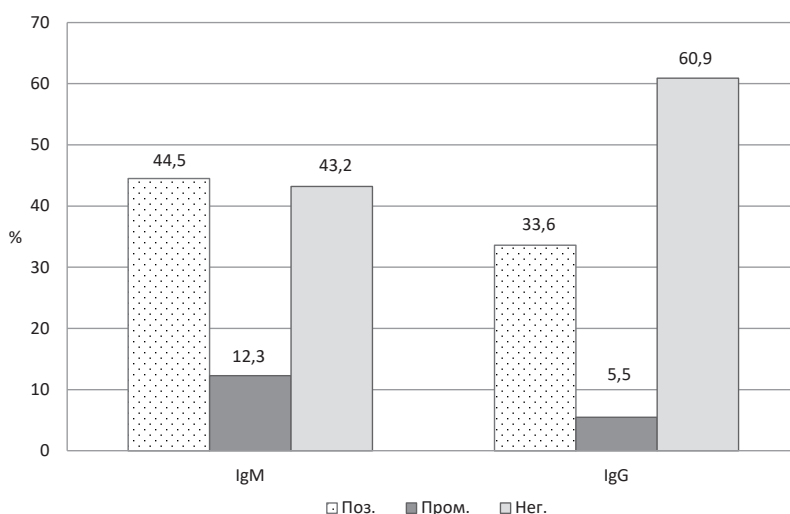


Рис. 4.6. Результати дослідження сироваток крові пацієнтів з еритемною формою Лайм-бореліозу на наявність антитіл класів IgM та IgG методом ІФА до *B. burgdorferi s. l.* (n=146).

Таблиця 4.3

**Вміст специфічних IgM та IgG у сироватках крові пацієнтів різної статі з еритемною формою Лайм-бореліозу (тест ELISA; Me (Lq; Uq)), Од/мл**

Клас імуноглобулінів	Чоловіки	Жінки	Коефіцієнт достовірності критерію Манна-Уїтні, p
M	12,77 (6,79; 28,02)	19,99 (7,24; 57,21)	p=0,108
G	5,17 (3,66; 17,09)	15,60 (4,96; 61,60)	p=0,006*

Примітка. \* – різниця достовірна,  $p < 0,05$ .

Досліджували ще й вміст антитіл класів IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* (*B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*) у сироватках крові осіб із різними клінічними варіантами МЕ (табл. 4.4). Встановили, що кількість IgM була значно більшою в пацієнтів з атиповою формою МЕ при ЛБ, ніж при типовому варіанті еритеми, – 35,59 проти 11,14 Од/мл,  $p < 0,001$ .

Ці методи незамінні при рутинній діагностиці ЛБ, особливо при безеритемних, латентних і хронічних формах хвороби. Сероконверсію відмічають у 20–50 % хворих на гострий ЛБ. Титр антитіл класу IgM досягає найвищого рівня на 4–6-му тижнях від початку захворювання, а за наявності клінічних проявів ці антитіла виявляють навіть до 1 року. Динаміку титру антитіл у

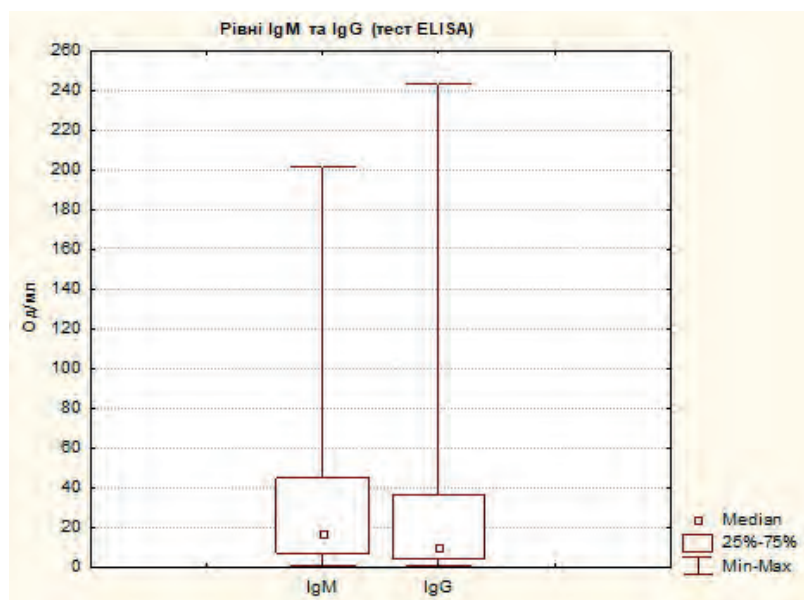


Рис. 4.7. Концентрація специфічних IgM та IgG у сироватці крові пацієнтів з еритемною формою Лайм-бореліозу (тест ELISA), Од/мл.

Таблиця 4.4

**Вміст специфічних IgM та IgG у сироватках крові пацієнтів із різними варіантами мігруючої еритеми при Лайм-бореліозі (тест ELISA; Me (Lq; Uq)), Од/мл**

Клас імуноглобулінів	ME		Коефіцієнт достовірності критерію Манна-Уїтні, p
	типова	атипова	
M	11,14 (4,01; 20,17)	35,59 (12,96; 101,00)	p=0,001*
G	16,51 (4,55; 40,80)	14,32 (4,85; 49,60)	p=0,739

Примітка. \* – різниця достовірна,  $p < 0,05$ .

хворого оцінюють через 3–4 тижні. Можуть бути отримані хибнонегативні результати через відсутність або низький рівень антитіл у ранній стадії хвороби («серологічне вікно»), різні імунодепресивні стани, антигенну неоднорідність збудника, недостатню чутливість тест-систем [33]. Після ефективного лікування недуги та елімінації збудника вміст антитіл може досить швидко знижуватися, що використовують для контролю за ефективністю лікування. Зниження рівня антитіл завжди є прогностично сприятливою ознакою [5].

У випадках, коли у пацієнта при неодноразових дослідженнях постійно виявляються підвищені титри IgM без сероконверсії, результат необхідно оцінювати як хибнопозитивний (причини часто залишаються нез'ясованими) [3, 5, 6]. Таке можливе у хворих на інші спірохетози (сифіліс, лептоспіроз, поворотний тиф), ревматоїдний артрит неборелійної етіології тощо, у тому числі на системний червоний вовчак, а також у пацієнтів з інфекцією, спричиненою вірусами цитомегалії чи Епштейна – Барр, або у вагітних [2, 33].

Можливі протилежні ситуації, коли за наявності борелійної інфекції специфічні антитіла в периферійній крові відсутні. Причиною помилково негативних результатів серологічного обстеження можуть бути ранній забір матеріалу до появи антитіл в кількості, що відповідає діагностичній чутливості використаного методу, ранній початок лікування антибіотиками в адекватних або неадекватних дозах, що затримує імунну відповідь [5].

Для виявлення специфічних антиборелійних антитіл застосовують ще й непрямую реакцію імунофлуоресценції (НРІФ). Натепер розроблено новий метод мультиплексної непрямої імунофлуоресценції із використанням технології БІОЧИП, який дозволяє виявити специфічні антитіла класів IgM або IgG одночасно до збудників багатьох інфекційних і паразитарних хвороб в одному зразку. Слайд для проведення досліджень містить 5 полів. У кожному з них розміщено 4 чипи – поля з нанесеними субстратами бактерій, інфікованих клітин або тканин. У першому полі додатково розміщений верифікаційний чип, що дозволяє оцінити правильність проведення реакції

і показує клас імуноглобулів, зв'язаних у цій реакції.

Результати визначення антитіл до збудників вказаних інфекцій оцінюють у полі зору флуоресцентного мікроскопа Olympus IX70, ок.×10, об.×20; 40 за яскраво-зеленим світінням імунного комплексу антиген-антитіло, міченого флуоресцеїном. Враховують особливості світіння кожного збудника інфекційної хвороби. Так, при ЛБ комплекс антиген-антитіло, мічений флуоресцеїном, дає чітку яскраво-зелену флуоресценцію за контуром спірохет у кожному полі зору (рис. 4.8).

Для виявлення специфічних антитіл до збудників, які можуть бути причиною розвитку уражень опорно-рухового апарату, ми використали тест-системи «Mosaic for Infectious Serology, Infections arthritis profile 1(IgM)» та «Mosaic for Infectious Serology, Infections arthritis profile 1(IgG)», EUROIMMUN, Німеччина. У цих тест-системах є мічені флуоресцеїном антигени збудників таких інфекційних хвороб: Лайм-бореліоз, вітряна віспа, грип, кишковий ерсиніоз, токсоплазмоз і хламідіоз.

Обстежено 26 хворих віком від 19 до 68 років, які лікувались амбулаторно і стаціонарно в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» і КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР з приводу ураження опорно-рухового апарату. Жінок було 17, чоловіків – 9.

У пацієнтів виявлено специфічні анти-IgM та анти-IgG до 11 збудників інфекційних хвороб, у тому числі ЛБ, здебільшого у різних поєднаннях, які можуть бути причетні до виникнення зазначеної патології (рис. 4.9). Зокрема, анти-IgM до *B. garinii* наявні в сироватках крові 3 (11,5 %) пацієнтів, до *B. burgdorferi s. s.* – у 4 (15,4 %) і до *B. afzelii* – у 4 (15,4 %); анти-IgG до *B. burgdorferi s. s.* – в 1 (3,8 %), до *B. garinii* – в 1 (3,8 %), до *B. afzelii* – в 1 (3,8 %) обстеженого.

У сироватках крові обстежених хворих також детектовано специфічні антитіла обох класів до збудників інших інфекційних хвороб, при яких можливе ураження суглобів, часто у різних поєднаннях. Отже, метод мультиплексної НРІФ з використанням технології БЮЧИП у пацієнтів з артритами дозволяє одночасно виявляти специфічні антитіла до шести збудників різних інфекційних хвороб, у тому числі й ЛБ.

Вестерн-імуноблот – високоінформативний метод виявлення специфічних антитіл до певних білків збудника, якому властиві вищі чутливість і специ-

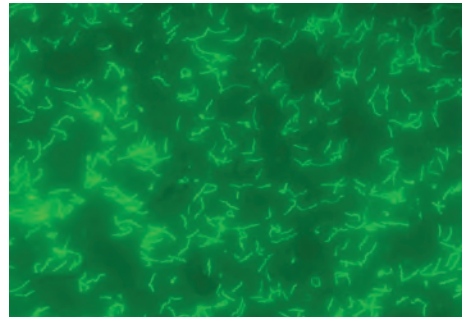


Рис. 4.8. Виявлення антитіл до *B. burgdorferi s. l.* методом непрямой імуноферментації у сироватці крові хворого С., 42 роки. Діагноз: безеритемна форма Лайм-бореліозу з переважним ураженням опорно-рухового апарату, гострий перебіг.



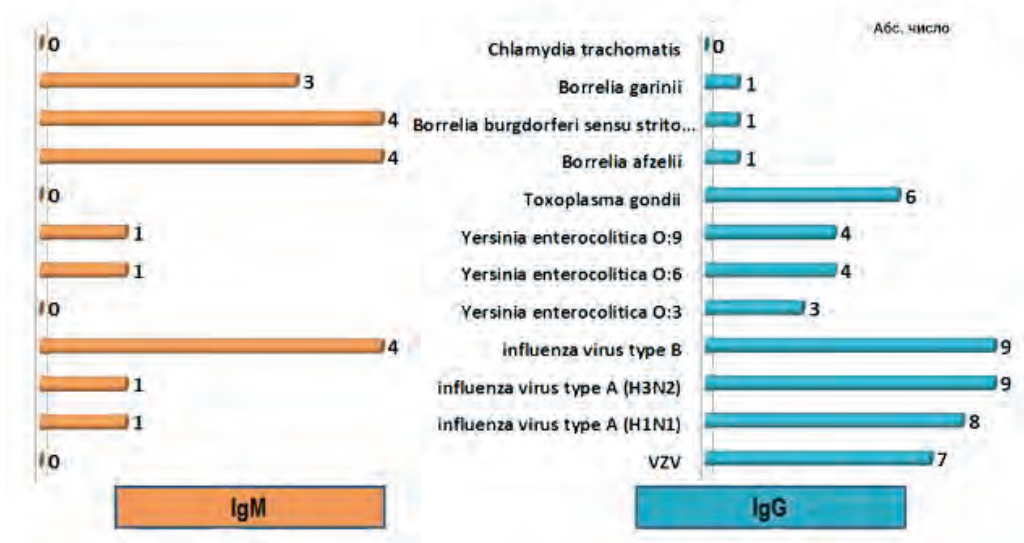


Рис. 4.9. Наявність специфічних антитіл IgM та IgG до 11-ти збудників інфекційних хвороб у сироватках крові 26 пацієнтів з ураженням опорно-рухового апарату.

фічність порівняно з іншими методами. В якості антигенів в основному використовують рекомбінантні білки p83-100, p58, p41 (флагелін), VmpA (p39); OspC (p20-25), p17 (Dbp A), BBK32, VlsE, отримані для 2, а іноді й 3 видів борелій [34]. Вестерн-імуноблот дозволяє провести диференційну діагностику між антитільною відповіддю на специфічні й неспецифічні білки борелій, проте за його допомогою неможливо ідентифікувати тип борелій, які зумовлюють особливості клінічної картини захворювання [3].

Окрім того, згідно з рекомендаціями Другої національної конференції із серологічної діагностики хвороби Лайма [35] про виявлення IgM при блот-аналізі, можна говорити лише тоді, коли присутні щонайменше 2 із 3 антигенів борелії, нанесених на стрипи. Натомість IgG при блот-аналізі наявні в тому випадку, коли визначаються 5 із 10 антигенів бактерії [35]. Позитивний результат вестерн-блоту на тлі негативного ІФА не вважається діагностично значимим [2].

Проте така інтерпретація може бути використана при виявленні антитіл лише до антигенів *B. burgdorferi s. s.*, які поширені у США [2, 36], оскільки в Європі, крім цього виду борелій, зустрічаються ще чотири збудники: *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* та *B. bavariensis*. Окрім того, існує значна гетерогенність серед штамів усередині кожного виду борелій, включаючи антигени, найбільш важливі для серодіагностики [37].

Саме тому європейські імуноблоти готують із лізатів спірохет та/або очищених антигенів із різних видів *B. burgdorferi s. l.*, відповідно до регіону, в якому використовують тест-системи. Окрім того, критерії інтерпретації

імуноблотів повинні бути визначені саме видами борелій, відібраних для конкретної тест-системи, виключаючи універсальні рекомендації інтерпретацій, подібно до рекомендацій Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC), які використовують у США [37].

Отже, лабораторне обстеження хворих на ЛБ проводять в два етапи: перший етап – скринінг із застосуванням НРІФ або ІФА; другий – виключення хибнопозитивних результатів першого етапу досліджень і визначення специфічних антитіл до певних антигенів збудників методом імуного блотингу [38–40], рідше – визначенням ДНК-збудника методом ПЛР [6, 35]. На жаль, натепер усі вищезазначені специфічні методи досліджень не запобігають отриманню як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів, тому в сумнівних випадках обстеження пацієнта повинно бути комплексним, тривалим, проводитись у динаміці [2, 4].

Існує декілька видів реакції імуноблоту: вестерн-блот (WB), EUROLINE-WB, EUROLINE *Borrelia* RN-AT, які відрізняються кількістю наявних антигенів і, відповідно, різною інтерпретацією отриманих результатів.

*Anti-Borrelia* EUROLINE-WB дозволяє визначити антитіла IgM та IgG проти різних антигенів одного геновиду борелій. Ми діагностували специфічні антитіла до таких антигенів *B. burgdorferi* s. l.: p83 (антитіла належать до пізньої імунової відповіді, типові для нейробореліозу), p41 (антитіла ранньої імунової відповіді), p39/VmpA (антитіла пізньої імунової відповіді, притаманні для дисемінованої стадії ЛБ, часто асоційовані з Лайм-артритом), p31/OspA (антитіла пізньої імунової відповіді, притаманні для нейробореліозу), p30 (антитіла переважно пізньої імунової відповіді), p25/OspC (антитіла ранньої імунової відповіді), p21 (антитіла ранньої і пізньої імунової відповіді), p17, p19 і мембранний чип із рекомбінантним антигеном VlsE (варіабельний поверхневий основний білковий антиген).

Даним видом імуноблоту дослідили сироватки крові 54 працівників лісових господарств Тернопільської області, в яких отримано позитивні та проміжні результати щодо наявності антитіл до комплексу *B. burgdorferi* s. l. в тесті ELISA. У таблиці 4.5 наведено характер уражень різних органів і систем у цих лісівників.

Таблиця 4.5

**Кількість лісівників Тернопільської області з безритемною формою Лайм-бореліозу з ураженням різних органів і систем (n=54)**

Характер уражень	Хворі	
	абс. число	%
Інтоксикаційний синдром	20	37,0
Переважно опорно-рухового апарату	26	48,1
Переважно серцево-судинної системи	8	14,9
Усього	54	100,0

Згідно з рекомендаціями виробника тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина), показник IgM вважали позитивним, проміжним або негативним залежно від комбінацій OspC-антигену та р83, р39, р31, р30, р21, р19, р17 (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

**Критерії оцінювання антитіл класу IgM до антигенів комплексу *B. burgdorferi s. l.***

Смуга OspC	Смуги специфічних антигенів: р83, р39, р31, р30, р21, р19, р17	
	1 смуга позитивна	відсутність позитивних смуг
Смуга антигену позитивна	Позитивний	Позитивний
Смуга антигену слабопозитивна	Позитивний	Проміжний
Смуга антигену негативна	Позитивний	Негативний

Позитивні результати наявності специфічних IgM до борелій отримали у 28 (51,9 %) осіб, проміжні – у 2 (3,7 %), негативні – у 24 (44,4 %) Також методом імуноблоту в сироватках крові лісівників визначали наявність антитіл класу IgG до борелій.

Згідно з рекомендаціями виробника, результат дослідження IgG вважали позитивним або негативним залежно від комбінацій VlsE-антигену і таких антигенів: р83, р39, р31, р30, р21, р19, р17 (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

**Критерії оцінювання антитіл класу IgG до антигенів комплексу *B. burgdorferi s. l.***

Смуга VlsE	Смуги специфічних антигенів: р83, р39, р31, р30, р21, р19, р17		
	2 або більше позитивних смуг	1 смуга позитивна	відсутність позитивних смуг
Смуга антигену позитивна	Позитивний	Позитивний	Позитивний
Смуга антигену слабопозитивна	Позитивний	Позитивний	Негативний
Смуга антигену негативна	Позитивний	Негативний	Негативний

Позитивні результати отримали у 47 (87,1 %) пацієнтів, негативні – у 7 (12,9 %). Проміжного результату не було у жодного з обстежених (рис. 4.10).

Встановили, що серед 28 лісівників Тернопільщини з БЕФ ЛБ, в яких методом імуноблоту виявили IgM (позитивні результати) до *B. burgdorferi s. l.*, було 25 осіб з ураженням переважно опорно-рухового апарату і 3 – з інтоксикаційним синдромом; а серед 47 осіб, у сироватках яких цим методом дослідження знайдено позитивні результати щодо антитіл класу IgG до *B. burg-*

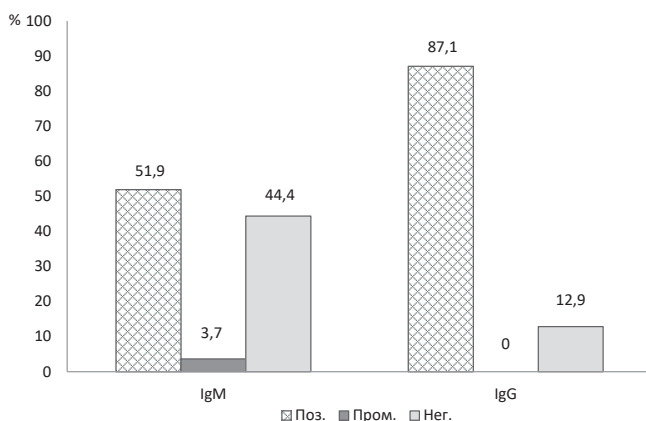


Рис. 4.10. Результати дослідження сироваток крові лісівників Тернопільської області з безеритемною формою Лайм-бореліозу (n=54) на наявність антитіл класів IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* (тест імуноблот).

*borferi s. l.*, виявилось 28 осіб з ураженням ОРА, 16 – з інтоксикаційним синдромом і 3 – з ураженням серцево-судинної системи.

Оскільки тест-системи EUROLINE-WB містять стрипи з електрофоретично розділеними екстрактами одних і тих самих антигенів щодо антитіл класу IgM та IgG, етіологічну структуру БЕФ ЛБ у подальшому вивчали лише у 25 працівників лісових господарств Тернопільщини з ураженням переважно ОРА.

Встановили, що у сироватках крові 25 лісівників антитіла IgM виявлено до таких антигенів борелій: p17 – в 1 (4,0 %) особи, p25 – у 4 (16,0 %); p31 – у 2 (8,0 %).

Щодо наявності сироваткових антитіл класу IgG до різних антигенів борелій, то у 22 (88,0 %) лісівників знайдено антитіла цього класу до VlsE, у 21 (84,0 %) – до p39, у 20 (80,0 %) – до p83 (рис. 4.11). Антитіла IgG до інших антигенів борелій в обстежених пацієнтів виявляли дещо рідше: до p25 – у 19 (76,0 %), до p21 – у 8 (32,0 %), до p17 – у 10 (40,0 %), до p19 – у 7 (28,1 %) осіб [41, 42].

Дослідження проводили відповідно до рекомендацій фірми-виробника [43, 44]. Отримані результати оцінювали за допомогою програмного забезпечення EURO Line Scan, відповідно до кольору забарвлення стрипів, де 0 – повна відсутність забарвлення, 256 – максимальне чорне забарвлення. Відповідно до цього рівень забарвлення стрипів у межах 19–256 вважали позитивним результатом, від 12 до 18 – проміжним, від 0 до 11 – негативним (рис. 4.12).

Наступний імуноблот, який ми використали, був EUROLINE *Borrelia RN-AT*. Його особливістю є те, що він поєднує в собі переваги вестерн-блоту і лінійного блоту в одній тест-мембрані. Набір Anti-Borrelia EUROLINE забезпечує

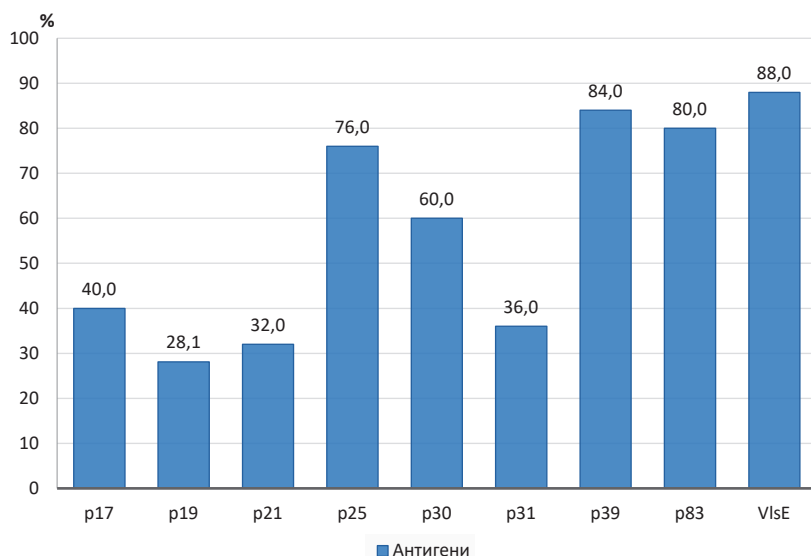


Рис. 4.11. Наявність антитіл IgG до різних антигенів *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові лісівників з ураженням опорно-рухового апарату при безриземній формі Лайм-бореліозу (n=25) (тест імуноблот).

кількісне визначення *in vitro* антитіл людини до антигенів борелій у сироватці чи плазмі крові. Для визначення специфічних IgG використали класичні природні очищені антигени (p83, p39), взяті з вестерн-блоту (WB), рекомбінантні VlsE (*variable like sequence expressed*), природні очищені Osp (*outer surface proteins*) C-антигени трьох видів борелій (*B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii*), імунореактивні ліпіди з цитоплазматичної мембрани *Borrelia* (Lipid Ba, Lipid Bb) і найспецифічнішими рекомбінантні антигени p18, p19, p20, p21, p58. Порівняно з традиційною системою WB, EUROLINE *Borrelia* RN-AT має набагато більшу чутливість (до 89 % залежно від виду антигену) і вищу специфічність (щонайменше 95 %).

Для виявлення IgM використовують специфічну лінію системи RN-AT, що містить природні очищені OspC-антигени трьох видів борелій (*B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii*), p39, VlsE та джгутиковий антиген (p41) (рис. 4.13). Специфічність лінії системи RN-AT становить 97–99 % за чутливістю до 88 %. Основним антигеном для виявлення IgG є VlsE (чутливість – 89 %, специфічність – 99 %) [45].

Саме цей вид імуноблоту ми використали для вивчення етіологічної структури ЛБ у 731 працівника лісових господарств шести областей України, які мали позитивні і/або проміжні результати визначення специфічних антитіл IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* за методом ІФА.

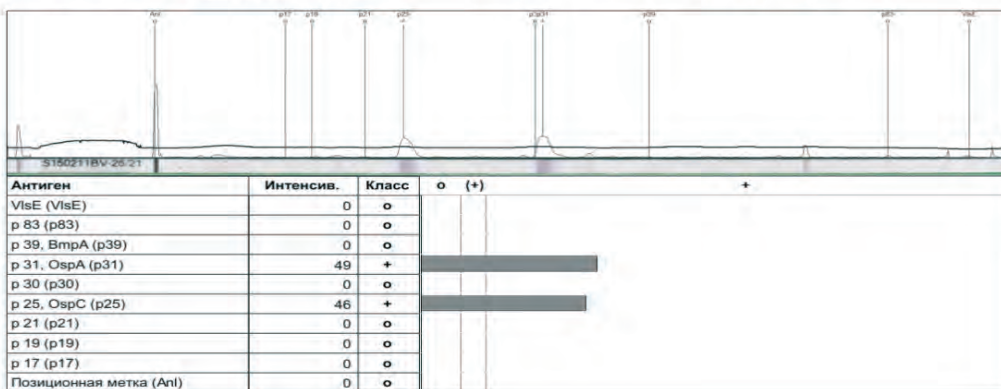
Згідно з рекомендаціями виробника тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина), показник IgM вважали позитивним, проміжним або негативним

Клініко - діагностична лабораторія  
Комунальної установи Тернопільської обласної ради  
"Тернопільський обласний клінічний шкірно - венерологічний  
диспансер"

46006, м. Тернопіль, вул. Князя Острозького, 30

**ID пацієнта:** Дзидза В.І.  
**Создано:** 14.12.2015  
**Результаты от:** 14.12.2015  
**Номер стрипа:** 21  
**Прислано из::** Бучацьке лісництво  
**Имя протокола:** 20151214 borrelia Ig M

**Тест:** Боррелии EUROLINE-WB IgM  
**Лунка:** 8  
**№ лаборатории:** КУТОР "ТОКШВД"  
**Получение образца:** 05.11.2015  
**Лот:** S150211BV-26  
**Оценено:** Бойко, Івахова



Тест	Результат
Боррелии EUROLINE-WB IgM	Положительный

Интенсив.	Класс	Комментарии
0 - 11	о	Отрицательный
12 - 18	(+)	Пограничный
19 - 256	+	Положительный

Рис. 4.12. Діагностична смуга антигенів *B. burgdorferi* для визначення IgM у сироватці крові лісівника Д., 32 роки, тест-система EUROLINE-WB IgM.

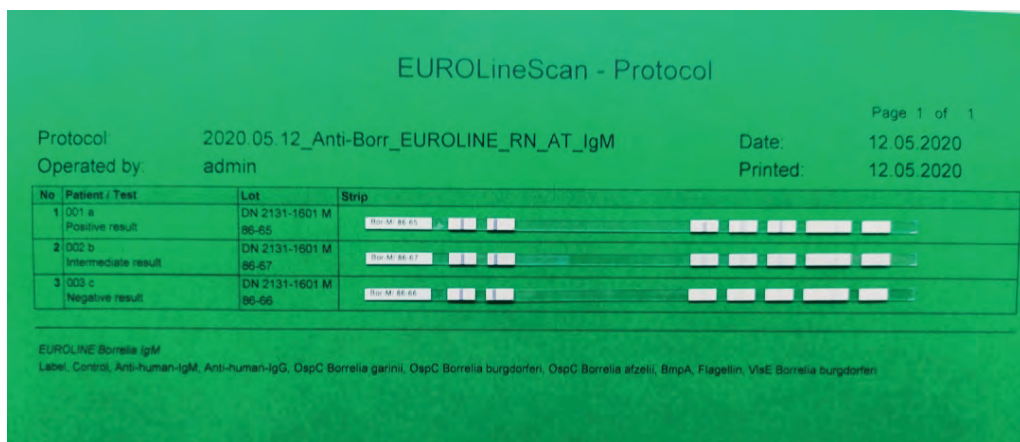


Рис. 4.13. Зразок протоколу оцінювання отриманих результатів імуноблоту (EUROLINE Borrelia RN-AT IgM) за допомогою програмного забезпечення EURO Line Scan.

залежно від комбінацій OspC-антигенів трьох видів борелій (*B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii*), p39 та VlsE Bb (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

**Критерії оцінювання антитіл класу IgM до антигенів комплексу  
*B. burgdorferi s. l.***

Смуги OspC Ba або OspC Bb, або OspC Bg	Смуги специфічних антигенів: p39, VlsE Bb	
	1 смуга позитивна	відсутність позитивних смуг
Смуга антигенів позитивна	Позитивний	Позитивний
OspC Ba або OspC Bg слабопозитивна	Позитивний	Проміжний
Смуга антигенів негативна	Позитивний	Негативний

Згідно з рекомендаціями виробника, результат дослідження IgG вважали позитивним або негативним залежно від комбінацій VlsE-антигенів трьох видів борелій (*B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii*) та інших специфічних антигенів: p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, Lipid Ba, Lipid Bb (табл. 4.9).

Таблиця 4.9

**Критерії оцінювання антитіл класу IgG до антигенів комплексу  
*B. burgdorferi s. l.***

Смуги VlsE Ba або VlsE Bb, або VlsE Bg	Смуги специфічних антигенів: p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, Lipid Ba, Lipid Bb		
	2 або більше позитивних смуг	1 смуга позитивна	відсутність позитивних смуг
Смуга антигенів позитивна	Позитивний	Позитивний	Позитивний
Смуга антигенів слабопозитивна	Позитивний	Позитивний	Негативний
Смуга антигенів негативна	Позитивний	Негативний	Негативний

Методом імуноблоту досліджено сироватки крові 190 (123 позитивні й 67 проміжних результатів) лісівників з наявними IgM і 227 (187 позитивних та 40 проміжних) – з IgG (табл. 4.10).

Подальша верифікація наявності специфічних антитіл класу IgM у сироватках крові 123 лісівників, які в тесті ELISA мали позитивні результати, за допомогою методу імуноблоту виявила таке: позитивні результати отримано у 77 (62,6 %) осіб, проміжні – в 20 (12,3 %), негативні – у 26 (21,1 %). При аналізі даних дослідження крові 67 осіб, які за тестом ELISA мали проміжні результати визначення антитіл класу IgM до *B. burgdorferi s. l.*, встановили, що позитивний результат був у 12 (17,9 %), проміжний – в 18 (26,9 %), нега-

Таблиця 4.10

**Результати дослідження сироваток крові лісівників шести областей  
на наявність антитіл класів IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.*  
(тест ELISA та EUROLINE *Borrelia* RN-AT) (n=731)**

IgM					
тест ELISA			EUROLINE <i>Borrelia</i> RN-AT		
Результат	Разом (n=731)		Результат	Разом (n=190)	
	абс. число	%		абс. число	%
Позитивний	123	16,8	Позитивний	77	62,6
			Проміжний	20	12,3
			Негативний	26	21,1
Проміжний	67	9,2	Позитивний	12	17,9
			Проміжний	18	26,9
			Негативний	37	55,2
Негативний	541	74,0	*		
			*		
			*		
IgG					
тест ELISA			EUROLINE <i>Borrelia</i> RN-AT		
Результат	Разом (n=731)		Результат	Разом (n=227)	
	абс. число	%		абс. число	%
Позитивний	187	25,6	Позитивний	180	96,3
			Проміжний	0	0
			Негативний	7	3,7
Проміжний	40	5,5	Позитивний	27	67,5
			Проміжний	0	0
			Негативний	13	32,5
Негативний	504	68,9	*		
			*		
			*		

Примітка. \* – тест не виконували (результат ELISA був негативним).

тивний – у 37 (55,2 %) пацієнтів. Отже, позитивні результати наявності антитіл класу IgM до *B. burgdorferi s. l.* методом імуноблоту вдалося підтвердити у 89 (77+12) із 190 працівників лісових господарств Волинської, Житомирської, Закарпатської, Хмельницької, Чернівецької та Чернігівської областей, що склало 46,8 % від пацієнтів, які в тесті ELISA мали позитивні та проміжні результати.

Аналіз наявності специфічних антитіла класу IgG у сироватках крові 187 лісівників, у яких за першим етапом діагностики (тест ELISA) були позитивні



результати, за допомогою методу імуноблоту показали, що позитивні дані отримано у 180 (96,3 %) осіб, негативні – в 7 (3,7 %). При дослідженні сироваток крові 40 осіб, які за тестом ELISA мали проміжні результати наявності антитіл класу IgG до *B. burgdorferi s. l.*, встановили позитивні результати у 27 (67,5 %), негативні – в 13 (32,5 %) пацієнтів. Проміжного результату не було у жодного з цих обстежених.

Отже, наявність антитіл класу IgG до *B. burgdorferi s. l.* методом імуноблоту вдалося підтвердити у 207 (180+27) працівників лісових господарств Волинської, Житомирської, Закарпатської, Хмельницької, Чернівецької та Чернігівської областей, що склало 91,2 % від 227 осіб, які в тесті ELISA мали позитивні та проміжні результати.

Далі вивчали специфічні антитіла IgM до конкретних антигенів у 89 лісівників. Встановлено, що в різних областях у сироватках крові лісівників частота виявлення антитіл класу IgM до OspC-борелій двох видів: *B. burgdorferi s. s.* і *B. garinii* суттєво не відрізнялась. Водночас IgM до OspC *B. afzelii* найрідше визначали в сироватках крові лісівників Закарпаття (в 11 обстежених), найчастіше – Хмельницької та Чернігівської областей (відповідно у 13 (76,5 %) із 17 та у 13 (72,2 %) із 18 обстежених) ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.11). У сироватках крові 89 лісівників також визначали антитіла класу IgM до антигенів р41, р39 і VlsE. Встановили що антитіла цього класу до р41 виявлено у 70 (78,7 %) обстежених, до р39 не виявлено в лісівників Волинської та Закарпатської областей ( $p < 0,05$ ), в обстежених із решти чотирьох областей позитивні результати були лише в 9 (10,1 %) осіб, майже порівно у кожній ( $p < 0,05$ ). Водночас антитіла класу IgM до VlsE не виявили у жодного з обстежених.

Також методом імуноблоту визначали наявність антитіл класу IgG до різних антигенів борелій – VlsE (*B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*), р18, р19, р20, р21, р58, р39, р41, р83, LB (*B. burgdorferi s. s.* та *B. afzelii*) у сироватках крові 207 лісівників шести областей: Волинської, Житомирської, Закарпатської, Хмельницької, Чернівецької та Чернігівської, в яких методом ІФА виявлено специфічні IgG (позитивні) до *B. burgdorferi s. l.* Проаналізовано частоту виявлення антитіл IgG до імунореактивних ліпідів (Lipid Ba, Lipid Bb). З'ясували, що антитіла зазначеного класу до Lipid Ba детектували майже однаково часто в лісівників усіх областей; відсоток позитивних результатів виявлення IgG до класичних антигенів р83, р39 та OspC у сироватках крові обстежених лісівників в усіх областях також суттєво не відрізнявся (табл. 4.11). Водночас антитіла IgG до р41 були в усіх лісівників Волинської, Житомирської, Закарпатської, Чернівецької та Чернігівської областей, тоді як у Хмельницькій області були відсутні в 1 (2,2 %). Позитивні IgG до р18 – знайдено у сироватках крові 75 (36,2 %) лісівників, найчастіше Хмельницької області – у 27 (58,7 %) із 46 ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.12) [46–49].

Для виявлення лише антитіл класу IgM до OspC антигенів борелій чотирьох видів одночасно: *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spielmanii*

Таблиця 4.11

Результати дослідження сироваток крові лісівників кожної із шести областей (n=89) на наявність антитіл класу IgM до різних антигенів *B. burgdorferi* s. l. (метод імуноблоту)

Антиген	Результат												
	Волинська (n=16)		Житомирська (n=20)		Закарпатська (n=11)		Хмельницька (n=17)		Чернівецька (n=7)		Чернігівська (n=18)		
	1	2	3	4	5	6	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
OspC Bg	+	9	56,2	11	55,0	5	45,5	12	70,6	5	71,4	12	66,7
	-	7	43,8	9	45,0	6	54,5	5	29,4	2	28,6	6	33,3
OspC Bb	+	9	56,2	13	65,0	4	36,4	11	64,7	3	42,9	6	33,3
	-	7	43,8	7	35,0	7	63,6	6	35,3	4	57,1	12	66,7
OspC Ba	+	10	62,5	13	65,0	3	27,3	13	76,5	4	57,1	13	72,2
	-	6	37,5	7	35,0	8	72,7	4	23,5	3	42,9	5	27,8
p39	+	0	0	3	15,0	0	0	2	11,8	1	14,3	3	16,7
	-	16	100,0	17	85,0	11	100,0	15	88,2	6	85,7	15	83,3
p41	+	12	75,0	18	90,0	8	72,7	16	94,1	5	71,4	11	61,1
	-	4	25,0	2	10,0	3	27,3	1	5,9	2	28,6	7	38,9

Примітка. OspC Bg, OspC Bb  $p > 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона, OspC Ba  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона;  $p < 0,05$  порівняно з групами 1, 3; 2, 3; 3, 4; 3, 6; p39  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона;  $p < 0,05$  порівняно з групами 1, 2; 1, 4; 1, 5; 1, 6; 2, 3; 3, 4; 3, 5; 3, 6; p41  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона;  $p < 0,05$  порівняно з групами 1, 6; 2, 6; 3, 4; 4, 6.

Таблиця 4.12

**Результати дослідження сироваток крові лісівників із шести областей (n=207) на наявність антитіл класу IgG до різних антигенів *B. burgdorferi* s. I. (метод імуноблоту)**

Антиген	Результат																	
	Волинська (n=48)			Житомирська (n=35)			Закарпатська (n=32)			Хмельницька (n=46)			Чернівецька (n=11)			Чернігівська (n=35)		
	1		2		3		4		5		6							
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
p18	+	14	29,2	17	48,6	6	18,7	27	58,7	4	36,4	7	20,0					
	-	34	70,8	18	51,4	26	81,3	19	41,3	7	63,6	28	80,0					
p19	+	12	25,0	10	28,6	2	6,3	14	30,4	5	45,5	5	14,3					
	-	36	75,0	25	71,4	30	93,7	32	69,6	6	54,5	30	85,7					
p20	+	4	8,3	3	8,6	2	6,3	3	6,5	0	0	3	8,6					
	-	44	91,7	32	91,4	30	93,7	43	93,5	11	100,0	32	91,4					
p21	+	7	14,6	2	5,7	3	9,4	8	17,4	1	9,1	5	14,3					
	-	41	85,4	33	94,3	29	90,6	38	82,6	10	90,9	30	85,7					
p58	+	9	18,8	5	14,3	5	15,6	6	13,1	3	27,3	10	28,6					
	-	39	81,2	30	85,7	27	84,4	40	86,9	8	72,7	25	71,4					
OspC	+	19	39,6	14	40,0	13	40,6	21	45,7	5	45,5	17	48,6					
	-	29	60,4	21	60,0	19	59,4	25	54,3	6	54,5	18	51,4					
p39	+	17	35,4	16	45,7	9	28,1	18	39,1	4	36,4	23	65,7					
	-	31	64,6	19	54,3	23	71,9	28	60,9	7	63,6	12	34,3					
P41	+	48	100,0	35	100,0	32	100,0	45	97,8	11	100,0	35	100,0					
	-	0	0	0	0	0	0	1	2,2	0	0	0	0					
p83	+	25	52,1	19	54,3	11	34,4	26	56,5	6	54,5	17	48,6					
	-	23	47,9	16	45,7	21	65,6	20	43,5	5	45,5	18	51,4					

Продовження табл. 4.12

Антиген	Результат											
	Волинська (n=48)		Житомирська (n=35)		Закарпатська (n=32)		Хмельницька (n=46)		Чернівецька (n=11)		Чернігівська (n=35)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
	1		2		3		4		5		6	
LBb	5	10,4	12	34,3	8	25,0	18	39,1	2	18,2	5	14,3
-	43	89,6	23	65,7	24	75,0	28	60,9	9	81,8	30	85,7
LBa	12	25,0	6	17,1	10	31,3	17	36,9	2	18,2	12	34,3
-	36	75,0	29	82,9	22	68,7	29	63,1	9	81,8	23	65,7
VisE-Bg	42	87,5	28	80,0	21	65,6	39	84,8	8	72,7	34	97,1
-	6	12,5	7	20,0	11	34,4	7	15,2	3	27,3	1	2,9
VisE-Bb	42	87,5	34	97,1	28	87,5	44	95,7	9	81,8	33	94,3
-	6	12,5	1	2,9	4	12,5	2	4,3	2	18,2	2	5,7
VisE-Ba	41	85,4	27	77,1	22	68,8	40	86,9	10	90,9	33	94,3
-	7	14,6	8	22,9	10	31,2	6	13,1	1	9,1	2	5,7

Примітка. р18  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона;  $p < 0,05$  порівняно з групами 1, 5; 2, 3; 2, 6; 3, 5; 4, 6; р19  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона;  $p < 0,05$  порівняно з групами 1, 3; 2, 3; 4; 3, 5; LBb  $p < 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона;  $p < 0,05$  порівняно з групами 1, 2; 1, 4; р20, р21, р58, OspC, р41, р83, LBa, VisE-Bg, VisE-Bb, VisE-Ba  $p > 0,05$  для  $\chi^2$ -критерію Пірсона.

використали тест-систему EUROLINE *Borrelia RN-AT adv*. Відповідно до рекомендацій виробника, результат вважали позитивним, проміжним або негативним залежно від комбінацій OspC-антигенів борелій чотирьох видів: OspC Ba (*B. afzelii*), OspC Bb (*B. burgdorferi*), OspC Bg (*B. garinii*), OspC Bsp (*B. spielmanii*), р39 та VlsE Bb (табл. 4.13) [50].

Таблиця 4.13

**Критерії оцінювання антитіл класу IgM до антигенів комплексу *B. burgdorferi s. l.***

Смуги OspC Ba або OspC Bb, або OspC Bg, або OspC Bs	Смуги специфічних антигенів: р39, VlsE Bb	
	1 смуга позитивна	відсутність позитивних смуг
Смуга антигенів позитивна	Позитивний	Позитивний
OspC Ba, або OspC Bg, або OspC Bs слабопозитивна	Позитивний	Проміжний
Смуга антигенів негативна	Позитивний	Негативний

Під спостереженням було 77 осіб віком від 19 до 65 років, хворих на ЛБ, які протягом 2015–2020 рр. перебували на амбулаторному і стаціонарному лікуванні в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР. Серед них було 29 (37,7 %) чоловіків і 48 (62,3 %) жінок. Найчастіше хворі на ЛБ були у віковій групі 30–39 років: з МЕ – 13 (28,2 %), БЕФ – 12 (38,7 %).

Діагноз ЛБ встановлювали на підставі характерних епідеміологічних, анамнестичних і клінічних даних, підтверджували серологічними методами. Залежно від клінічних проявів ЛБ пацієнтів поділили на дві групи: 1 – 46 осіб мали МЕ і 2 – 31 хворий, в яких діагностували БЕФ недуги. Чисельно переважали жителі міста над мешканцями села ( $p < 0,05$ ), серед містян децю більше було осіб із МЕ, ніж з БЕФ ЛБ ( $p > 0,05$ ).

Хворі з БЕФ ЛБ мали різноманітні прояви недуги (табл. 4.14), однак у них значно переважали ураження суглобів над патологічними змінами інших органів і систем ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.14

**Клінічні прояви у хворих із безритемною формою Лайм-бореліозу (n=31)**

Клінічний прояв	Абс. число	%
Ураження суглобів	24*	77,4
Ураження серцево-судинної системи	3	9,6
Ураження нервової системи	2	6,5
Інтотоксикаційний синдром	2	6,5

Примітка. \* – різниця щодо інших клінічних проявів,  $p < 0,05$ .

Відповідно до рекомендацій Центру з контролю та профілактики хвороб США (CDC), для серологічної діагностики ЛБ використано двоетапну схему. На першому етапі антитіла до антигенів комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватці крові пацієнтів визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина): антитіла класу М детектували тест-системою *Anti-Borrelia burgdorferi* ELISA (IgM), класу G – *Anti-Borrelia plus VlsE* ELISA (IgG). Відповідно до рекомендацій виробника, показник  $\geq 22$  Од/мл вважали позитивним, 16–22 Од/мл – проміжним,  $\leq 16$  Од/мл – негативним.

За допомогою тесту ELISA специфічні IgM виявлено у 23 (50,0 %) пацієнтів із МЕ, проміжні дані були в 6 (13,1 %), негативні – у 17 (36,9 %). Специфічні IgG знайдено у 9 (19,6 %) обстежених, проміжні результати – в 3 (6,5 %), негативні – у 34 (73,9 %) (рис. 4.14).

При аналогічному аналізі результатів обстеження 31 хворого з БЕФ ЛБ специфічні IgM встановлено у 18 (58,1 %) пацієнтів, проміжні дані – в 4 (12,9 %), негативні – у 9 (29,0 %). Також у сироватках крові визначали наявність специфічних IgG. Позитивні результати отримано у 8 (25,8 %) обстежених, негативні – у 23 (74,2 %) (рис. 4.15). Проміжного результату не було у жодного з обстежених.

Зразки крові з проміжними й позитивними результатами першого етапу роботи (тест *ELISA*) досліджували методом імуноблоту, використовуючи тест-систему *EUROLINE Borrelia RN-AT adv.* Досліджено сироватки крові

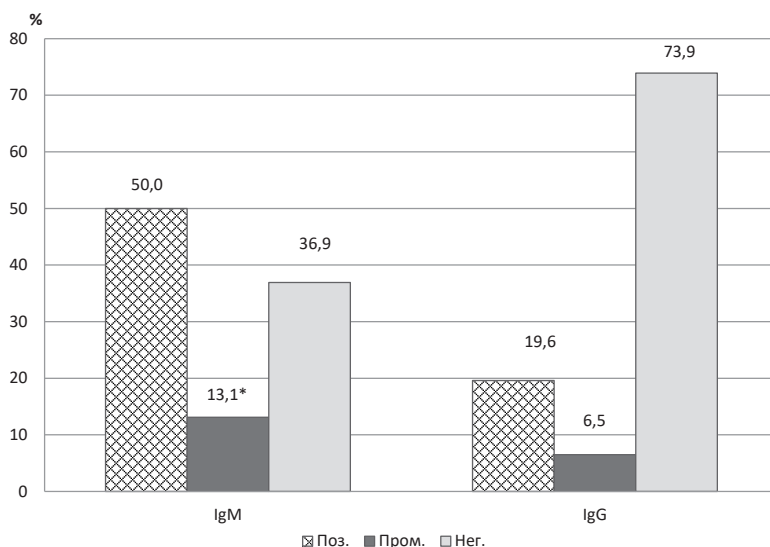


Рис. 4.14. Результати дослідження сироваток крові пацієнтів з еритемною формою Лайм-бореліозу методом ІФА на наявність антитіл класів IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* (n=46).

Примітка. \* – різниця достовірна між IgM та IgG,  $p < 0,05$ .

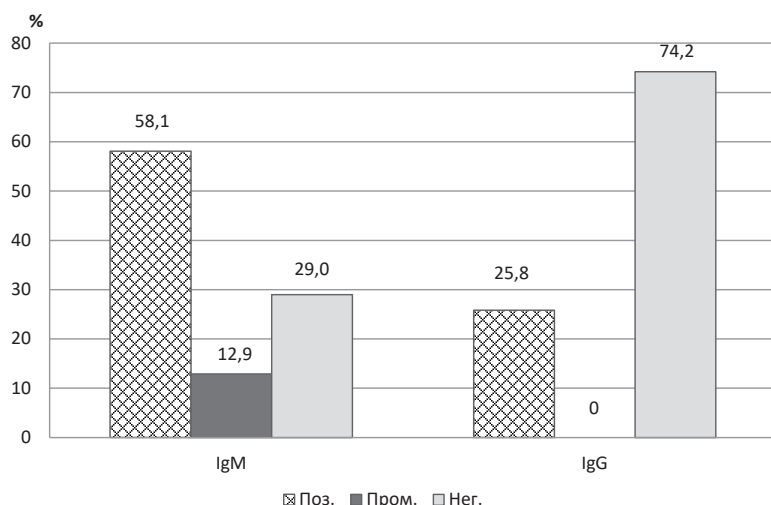


Рис. 4.15. Результати дослідження сироваток крові пацієнтів із безритемною формою Лайм-бореліозу методом ІФА на наявність антитіл класів IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* (n=31).

пацієнтів групи 1 – 29 (23 позитивні й 6 проміжних) осіб і групи 2 – 22 (18 позитивних та 4 проміжні). У сироватках крові пацієнтів виявили лише антитіла класу IgM до OspC-антигенів одночасно чотирьох видів борелій: *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spielmanii* (табл. 4.15).

Подальша верифікація вмісту специфічних антитіл класу IgM у сироватці крові 23 пацієнтів із МЕ, які в тесті ELISA мали позитивні результати, за допомогою методу імуноблоту виявила таке: позитивні результати отримано у 18 (72,3 %) осіб, проміжні – в 4 (17,4 %), негативні – в 1 (4,3 %). Результати аналізу даних дослідження крові 6 осіб із МЕ, які за тестом ELISA мали проміжні результати наявності антитіл класу IgM до *B. burgdorferi s. l.*, виявили таке: позитивні результати отримано в 1 (16,7 %), проміжні – у 3 (50,0 %), негативні – в 2 (33,3 %) пацієнтів.

Отже, позитивні результати наявності антитіл класу IgM до *B. burgdorferi s. l.* методом імуноблоту вдалося підтвердити у 19 (65,5 %) із 29 осіб із МЕ, які в тесті ELISA мали позитивні та проміжні результати.

При аналізі наявності специфічних антитіл класу IgM у сироватках крові 18 хворих із БЕФ ЛБ, в яких за першим етапом діагностики (тест ELISA) були позитивні результати, за допомогою методу імуноблоту виявлено таке: позитивні результати отримано у 15 (83,3 %) осіб, проміжні – в 1 (5,6 %), негативні – у 2 (11,1 %). При дослідженні сироваток крові 4 осіб із БЕФ ЛБ, які за тестом ELISA мали проміжні результати наявності антитіл класу IgM до *B. burgdorferi s. l.*, встановлено, що позитивні результати були у 2 (50,0 %), проміжні – також у 2 (50,0 %) пацієнтів. Негативного результату за другим етапом обстеження не було у жодного з хворих.

Таблиця 4.15

**Наявність антитіл класів IgM до *B. burgdorferi* s. l. у сироватках крові пацієнтів із еритемною і безеритемною формами Лайм-бореліозу (тест ELISA та EUROLINE *Borrelia* RN-ATadv) (n=77)**

Пацієнти з ЕФ ЛБ					
IgM (тест ELISA)			IgM (EUROLINE <i>Borrelia</i> RN-AT adv)		
Результат	Разом (n=46)		Результат	Разом (n=29)	
	абс. число	%		абс. число	%
Позитивний	23	50,0	Позитивний	18	72,3
			Проміжний	4	17,4
			Негативний	1	4,3
Проміжний	6	13,1	Позитивний	1	16,7
			Проміжний	3	50,0
			Негативний	2	33,3
Негативний	17	36,9	*		
			*		
			*		
Пацієнти з БЕФ ЛБ					
IgM (тест ELISA)			IgM (EUROLINE <i>Borrelia</i> RN-ATadv)		
Результат	Разом (n=31)		Результат	Разом (n=22)	
	абс. число	%		абс. число	%
Позитивний	18	58,1	Позитивний	15	83,3
			Проміжний	1	5,6
			Негативний	2	11,1
Проміжний	4	12,9	Позитивний	2	50,0
			Проміжний	2	50,0
			Негативний	0	0
Негативний	9	29,0	*		
			*		
			*		

Примітка: \* – тест не виконували (результат ELISA був негативним).

Отже, наявність антитіл класу IgM до *B. burgdorferi* s. l. методом імуноблоту вдалось підтвердити у 17 (77,3 %) із 22 осіб із БЕФ ЛБ, які в тесті ELISA мали позитивні та проміжні результати.

З'ясували частоту виявлення антитіл класу IgM до антигенів 4 видів борелій окремо у пацієнтів обох груп. Антитіла цього класу до OspC *B. spielmannii* знайдено в сироватках крові 18 (94,7 %) осіб групи 1 і 16 (94,1 %) – 2, до OspC *B. garinii* – у 18 (94,7 %) і 14 (82,4 %), до OspC *B. burgdorferi* s. s. – у 16 (84,2 %) і 14 (84,2 %), до OspC *B. afzelii* – у 17 (89,5 %) і 12 (70,6 %) пацієнтів відповідно.

У сироватках крові обстежених пацієнтів також визначали антитіла класу IgM до антигенів р41, р39 і до VlsE. Встановили, що антитіла IgM до р41



виявлено в 11 (57,9 %) хворих групи 1 та 8 (47,1 %) – у 2, до антигену р39 – відповідно у 4 (21,1 %) і 5 (29,4 %), до VlsE – не виявлено у жодного з обстежених (рис. 4.16).

Також вивчали варіанти, в яких поєднувалися IgM до поверхневого OspC-антигену різних генотипів борелій. При дослідженні сироваток крові хворих із МЕ і БЕФ ЛБ у багатьох осіб визначали антитіла до декількох збудників одночасно (рис. 4.17).

Необхідно зазначити, що у 15 (78,9 %) пацієнтів із МЕ і 11 (64,7 %) – з БЕФ ЛБ одночасно виявили антитіла класу IgM до OspC-антигенів 4-х видів борелій: *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spielmanii*; антитіла зазначеного класу до поверхневих антигенів одночасно 3-х збудників (OspC Ba, OspC Bg, OspC Bsp) відзначено в 1 (5,3 %) особи з МЕ і в жодній із БЕФ недуги. Також лише 1 (5,3 %) пацієнт із МЕ мав антитіла IgM до OspC-антигенів одночасно 3-х збудників (OspC Bb, OspC Bg, OspC Bsp); одночасно антитіла до двох антигенів – OspC Bg і OspC Bsp діагностували у сироватці крові 1 (5,3 %) пацієнта із МЕ і 3 (17,6 %) – із БЕФ ЛБ; до OspC Bg і OspC Ba – лише в 1 (5,9 %) хворого із БЕФ. Варто зазначити, що одночасно антитіла до таких антигенів як OspC Bg і OspC Bsp виявляли частіше в осіб із БЕФ недуги, ніж з МЕ – у 17,6 проти 5,3 % ( $p < 0,05$ ). Також встановлено, що лише в 1 (5,3 %) пацієнта з МЕ знайдено тільки антитіла IgM до *B. afzelii* та в 1 (5,9 %) з БЕФ – до *B. burgdorferi s. s.* Антитіл IgM лише до OspC *B. spielmanii* (моноінфекція) ми не знайшли в жодного пацієнта (рис. 4.17).

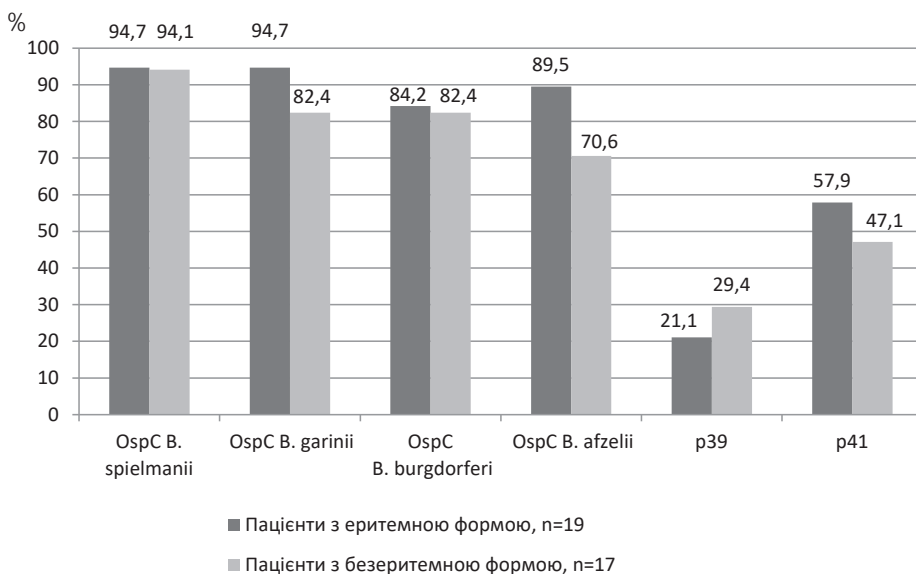


Рис. 4.16. Частота виявлення IgM (позитивні результати) до OspC *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spielmanii* у сироватках крові пацієнтів з еритемною і безеритемною формами Лайм-бореліозу тестом EUROLINE *Borrelia* RN-AT adv.

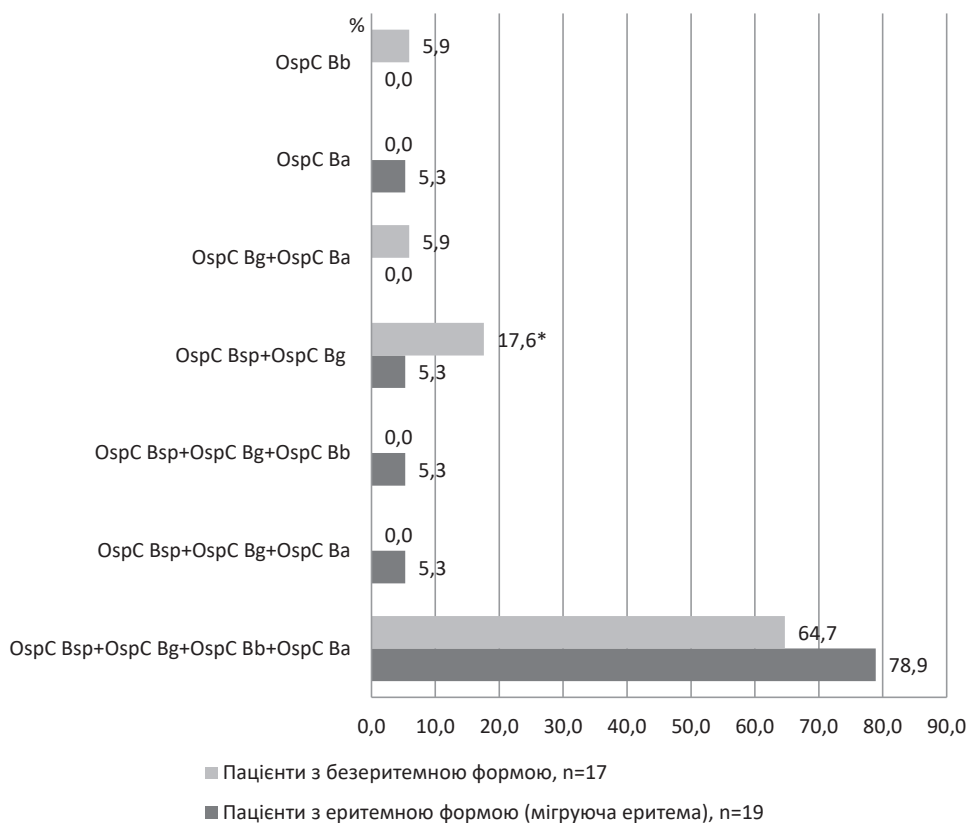


Рис. 4.17. Варіанти одночасного виявлення антитіл IgM (позитивні результати) до OspC антигенів *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spielmanii* у сироватках крові пацієнтів з еритемною і безеритемною формами Лайм-бореліозу тестом EUROLINE Borrelia RN-AT adv.

Примітка. \* – різниця достовірна щодо пацієнтів із ЕФ ЛБ,  $p < 0,05$ .

Отже, застосування тест-системи EUROLINE *Borrelia RN-AT adv* IgM дозволило розширити спектр збудників еритемної і безеритемної форм Лайм-бореліозу в пацієнтів із переважним ураженням опорно-рухового апарату шляхом виявлення анти-IgM одночасно до OspC *B. spielmanii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii*, зокрема у 78,9 % хворих з еритемною формою і у 64,7 % – із безеритемною [51, 52].

### 4.3. Методи інструментальної діагностики

При ЛБ, залежно від ураження тих чи інших органів і систем, застосовують інструментальні методи досліджень. Усім без винятку хворим доцільно робити електрокардіографію для виявлення можливого, на початках безсимптомного, ураження серця.

Пацієнтам із клінічними симптомами ЛБ і наявністю вогнищевої неврологічної симптоматики, судомного синдрому та інших ознак ураження центральної чи периферійної нервової системи проводять електроенцефалографію, магнітно-резонансну томографію (МРТ) чи комп'ютерну томографію (КТ) головного мозку, в окремих випадках – електронейроміографію. МРТ інформативніша за КТ, оскільки дозволяє виявити зміни запального характеру в спинному мозку, стовбурових структурах, білої і сірої речовини головного мозку, явища васкуліту. В осіб із ХЛ, які мають ознаки ураження серцево-судинної системи, здійснюють ехокардіографію, холтерівський моніторинг. Хворим з ураженням опорно-рухового апарату проводять ультразвукове дослідження суглобів, їх рентгенографію, сцинтиграфію. При ураженні органа зору виконують офтальмоскопію. За потреби проводять ультразвукову діагностику органів черевної порожнини.

При переважному ураженні окремих органів і систем призначають консультацію відповідних спеціалістів [4, 53].

#### **4.4. Термографічна діагностика суберитемної форми Лайм-бореліозу**

Для діагностики суберитемної форми ЛБ, крім серологічного обстеження, ми використали один із додаткових інструментальних методів дослідження – термографію, в основі якого лежить дистанційна реєстрація інфрачервоного випромінювання людського тіла. Таке дослідження не шкідливе для пацієнта, оскільки організм не піддається ні опроміненню, ні uszkodженню. Можливість виявлення захворювання за допомогою термографії ґрунтується на тому, що різні патологічні стани впливають як на розподіл, так і на інтенсивність теплового (інфрачервоного) випромінювання. Температура шкіри є інтегральним показником і в її формуванні бере участь декілька факторів: судинна сітка, рівень обмінних процесів, теплопровідність, теплопередача. При аналізі термограм необхідно враховувати усі ці чинники. Головним із них є судинний, який і визначає основні тепловізійні симптоми у клінічній медицині [54].

На сьогодні в Україні й світі є чимало публікацій, присвячених термографічному методу в різних галузях медицини: онкології (виявлення і диференційна діагностика пухлин молочних залоз, захворювань щитоподібної залози, меланобластоми шкіри тощо), ангіології (при хворобі Рейно, ендартеріїті, ангіопатії, варикозній хворобі), акушерстві та гінекології (ранні термографічні маркери вагітності, мастит, доброякісні та злоякісні пухлини, післяопераційні гнійні ускладнення), хірургії (гострий панкреатит, апендицит, інфіковані рани), урології (нефрит, цистит, орхіт), ортопедії й травматології (остеохондроз, артрит, остеомієліт), комбустіології (приживання пересадженої шкіри, визначення меж опіків чи обморожень), офтальмології (внутріш-

ньоорбітальні пухлини, кон'юнктивіт), неврології (порушення вегетативної іннервації, парези й паралічі), дерматології (колагенози, дерматити, акне та ін.) та багатьох інших галузях [55–57]. Широко термографічні дослідження застосовують в інфектології. Так, співробітники кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України розробили термосеміотику вірусних гепатитів, ГРВІ, бешихи, еризипелоїду, лептоспірозу та інших кишкових інфекцій [1]. Тому ми вирішили використати цей метод діагностики у пацієнтів із МЕ і БЕФ ЛБ.

Підготовку до проведення термографії та саме обстеження проводили відповідно до рекомендацій виробника китайської компанії «ULIRvision» [58]: перед проведенням термографії пацієнтові за 24 год до дослідження відмінляли усі види фізіопроцедур, масаж, приймання вазоактивних препаратів, нанесення на ділянку інтересу лікувальних мазей, гелів, за 40–60 хв до обстеження рекомендували утриматися від тютюнокуріння та їди. У кабінеті термографії витримували постійний температурний режим 18–22 °С. Протягом 10–15 хв пацієнт адаптувався до температури повітря термографічного кабінету з метою встановлення стабільних температурних взаємовідношень між тілом людини і довкіллям.

Термозображення зони інтересу проводили в положенні хворого сидячи або стоячи, прилад фокусували на відстані 40–50 см у фасній проекції. Зонами інтересу була ділянка присмоктування кліща, еритема і навколишні тканини, а при ураженні парної ділянки (кінцівки, бокові поверхні тулуба) – ще й симетрична частина тіла.

Для визначення особливостей інфрачервоного випромінювання у нормі обстежили 42 здорових волонтерів із нормальною температурою тіла, які не мали органічної патології шкіри та внутрішніх органів, віком від 19 до 57 років, середній вік –  $(34,4 \pm 6,5)$  року. З них 24 чоловіки, що склало 57,1 %, і 18 жінок – 42,9 %, середній вік з урахуванням статі виявився приблизно однаковим, у чоловіків –  $(34,9 \pm 7,2)$  року, в жінок –  $(33,7 \pm 7,8)$  року.

Термозображення оцінювали візуально шляхом порівняння колірної палітри з навколишніми ділянками, а за наявності термоасиметрії термограми описували за таким алгоритмом: термоасиметрія; локалізація ділянки з підвищеною і зниженою інтенсивністю інфрачервоного випромінювання; температурні значення та їх різниця зі симетричною ділянкою. Величини температур в усіх точках зображення програма фіксувала автоматично. Для більшої інформативності використовували побудову термографіків, гістограм. Подібна методика є прецизійною і дозволяє представити розподіл температур не лише в загальному регіоні, але й у певних точках.

При аналізі зони інтересу враховували форму термоактивної ділянки (вогнищева, розлита), її структуру за ступенем однорідності (гомогенна, гетерогенна), особливості контурів (чіткі, нечіткі), топографічну відповідність

зони інтересу і локалізації патологічного вогнища. Система може одночасно обробляти до 20 точкових об'єктів, 10 ліній, 20 полів, 10 полігональних і 10 еліптичних об'єктів.

Щоб порівняти між собою симетричні ділянки чи вогнище розігріву з навколишніми тканинами, використовували передусім опцію точок, горизонтальної лінії та прямокутного поля. У такому випадку фіксувалася температура позначених точок, що дозволяло вирахувати використовувану надалі різницю температур ( $\Delta T$ ) усєї лінії інтересу з автоматичним зазначенням екстремальних значень (максимальної і мінімальної температур), а обране прямокутне поле забезпечувало автоматичну побудову гістограми, що наочно демонструвало розподіл масиву температур від мінімальної до максимальної (рис. 4.18).

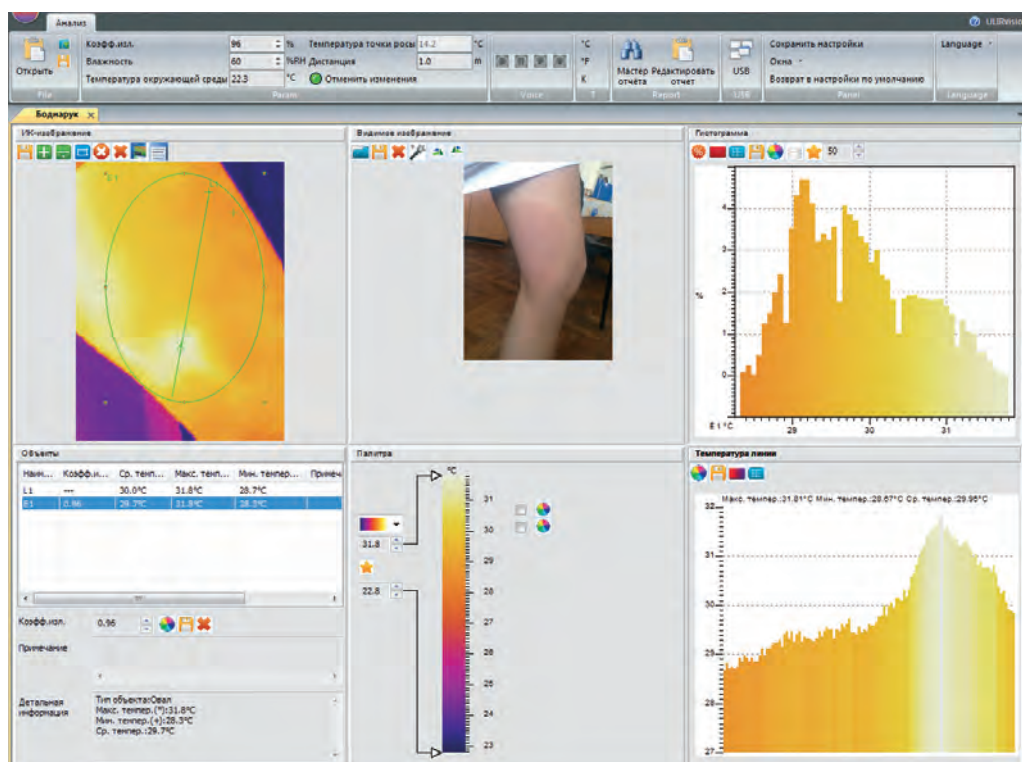


Рис. 4.18. Аналіз термограми лівого стегна хворої Б. із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі за допомогою програми «IRSee Software».

Примітка. У верхньому лівому кутку – інфрачервоне зображення з виділеними лінією L1 і полем інтересу E1; у верхньому правому кутку – гістограма виділеного поля E1, на якій у відсотках показаний розподіл масиву температур в інтервалі від 28,3 до 31,8 °С; у нижньому лівому кутку – об'єкти і палітра із зазначенням середньої, максимальної та мінімальної температур овалу E1 ( $T_{\max} = 31,8$  °С,  $T_{\min} = 28,3$  °С,  $\Delta T = 3,5$  °С); у нижньому правому кутку – температура лінії інтересу L1 з перепадами температур від 28,67 до 31,81 °С.

Оброблені термограми зберігали в електронному архіві для наступного порівняння при спостереженні хворого в динаміці.

Спостерігали 33 хворих на ЛБ: 12 осіб із **безеритемною** і малосимптомною формою недуги, які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги»; КНП «Тернопільська університетська лікарня» ТОР та 21 – з мігруючою еритемою (шкірна форма), яких лікували в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер».

Пацієнти були віком від 24 до 49 років, середній вік становив  $(34,3 \pm 1,5)$  року. Серед обстежених було 15 (45,5 %) чоловіків і 18 (54,5 %) жінок. Більшість обстежених (28; 84,8 %) була активного працездатного віку (до 60 років).

Діагноз ЛБ встановлювали на підставі характерних скарг, анамнестичних, клінічних даних, підтверджували виявленням специфічних антитіл. Антитіла до антигенів збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина): антитіла класу М – тест-системою *Anti-Borrelia burgdorferi* ELISA (IgM), класу G – *Anti-Borrelia plus VlsE* ELISA (IgG).

Враховували, що борелії, проникнувши у шкіру внаслідок нападу кліща, зумовлюють мінімальне місцеве запалення, яке навіть за відсутності видимої гіперемії усе ж супроводжується локальним підвищенням температури тіла («розігрівом»). Таку місцеву гіпертермію можна виявити шляхом термографії.

Після збирання анамнестичних відомостей встановлювали місце присмокування кліща.

При аналізі отриманих відповідей пацієнтів у загальному і в межах кожної групи з'ясували таке: найчастішим місцем присмокування кліщів були ноги – у 39,1 % осіб із безеритемною формою та 26,1 % – з мігруючою еритемою. Наступними за частотою уражень в осіб із безеритемною формою ЛБ був тулуб спереду і живіт (330,4 і 21,7 %), у хворих із мігруючою еритемою – були руки ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.19).

Далі проводили дослідження теплової картини шкіри за допомогою дистанційної термометрії місця нападу кліща, а висновок про наявність ураження шкіри у вигляді субклінічної мігруючої еритеми робили за встановленням локального «розігріву».

При цьому враховували, що у нормі термографічна картина шкіри людини характеризується симетричністю і гомогенністю ( $\Delta T$  – перепад температури між сусідніми чи симетричними ділянками тіла не перевищує  $0,3^\circ\text{C}$ ). У разі локального ураження (запалення) шкіри визначатиметься її місцевий «розігрів» ( $\Delta T$  більше  $0,5^\circ\text{C}$ ).

Діагноз безеритемної форми ЛБ встановлювали за наявністю місцевого запалення шкіри на місці присмокування кліща у вигляді її незначної гіпертермії ( $\Delta T = 0,6 - 1,1^\circ\text{C}$ ), що утримувалася протягом двох і більше тижнів.

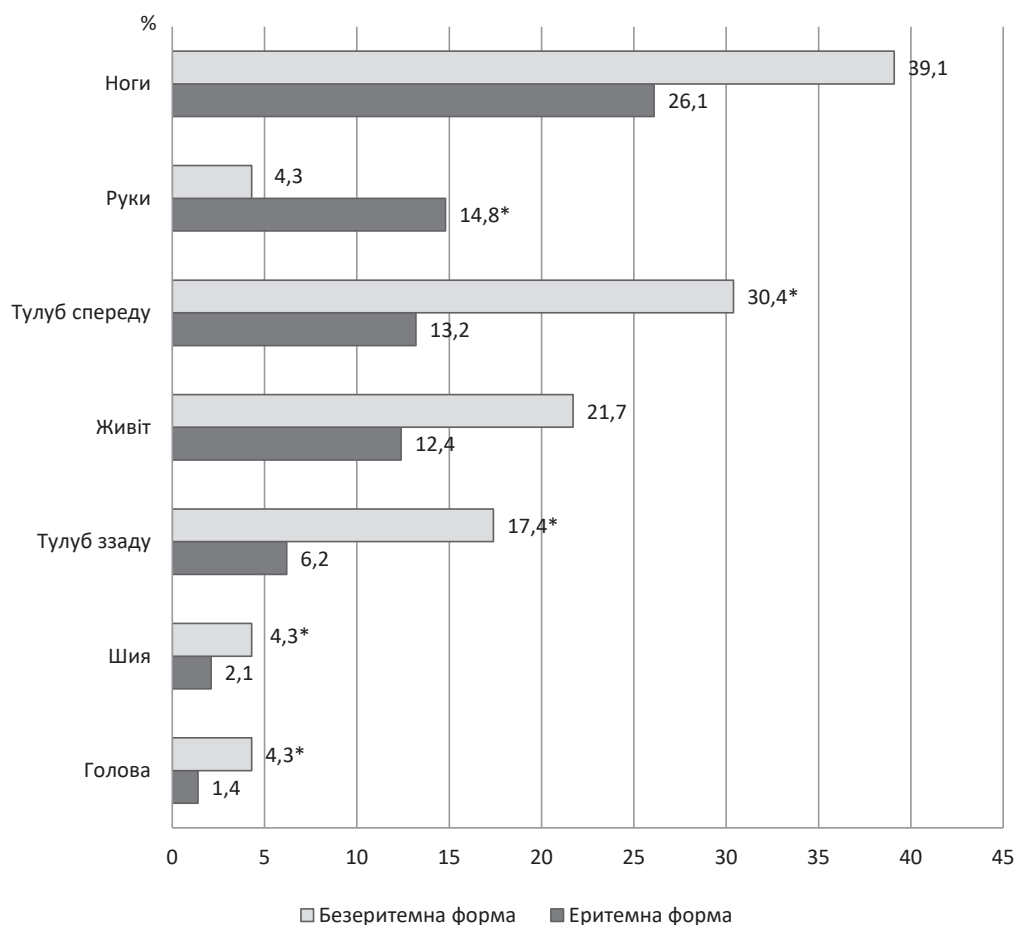


Рис. 4.19. Місця присмоктування кліщів у хворих з еритемною (n=21) і суберитемною (n=12) формами Лайм-бореліозу.  
Примітка. \* – достовірність порівняно із пацієнтами з іншою формою хвороби в межах однієї локалізації.

В усіх хворих із клінічно маніфестною шкірною формою ЛБ (мігруюча еритема) встановили наявність гіпертермії у місці укусу кліща, причому  $\Delta T$  перевищував  $0,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ , майже у половини пацієнтів перебував в інтервалі  $1,2\text{--}1,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а у кожного четвертого – навіть був вищим за  $1,6\text{ }^{\circ}\text{C}$  (табл. 4.16).

На термограмах ділянок присмоктування у хворих із суберитемною формою ЛБ завжди реєстрували наявність локального «розігріву». При цьому майже у кожній четвертій такої особи  $\Delta T$  перебував у діапазоні  $0,6\text{--}1,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ , в половини –  $1,2\text{--}1,6\text{ }^{\circ}\text{C}$  і лише у  $16,7\%$  перевищував  $1,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Локальний «розігрів» ділянок присмоктування більше  $1,6\text{ }^{\circ}\text{C}$  майже удвічі частіше відзначали у пацієнтів із мігруючою еритемою, ніж при суберитемній формі.

Наводимо клінічне спостереження.

Таблиця 4.16

**Результати тепловізійного обстеження ділянок укусів кліщів у хворих з еритемною і безеритемною формами Лайма-бореліозу**

Наявність гіпертермії (ΔТ °С)	Мігруюча еритема	Хворі з локальним «розігрівом» шкіри у місці укусу кліща	
		абс. число	%
0–0,5 (норма)	Є (n=12)	0	0,0
	Немає (n=21)	0	0,0
0,6–1,1	Є (n=12)	5	23,7
	Немає (n=21)	4	33,3
1,2–1,6	Є (n=12)	10	47,6
	Немає (n=21)	6	50,0
>1,6	Є (n=12)	6	28,6
	Немає (n=21)	2	16,7

Хвора С. О., 32 р., госпіталізовано з діагнозом гострого інфекційно-алергічного міокардиту. Проксимальна АВ-блокада III ступеня з епізодами фібриляції шлуночків. Серцева недостатність 2а стадії на основі клінічних проявів та ЕКГ-дослідження. Додатково до анамнезу додано, що близько 1 місяця тому виявила у себе на спині присмоктуваного іксодового кліща, якого вдалося видалити, не звертаючись у лікувальну установу. При цьому ознак локального ураження шкіри у вигляді мігруючої еритеми не було. Використання антиаритмічної, гормональної та інших видів терапії виявилось ефективним і через 3 тижні пацієнтку виписали з одужанням. Антибіотиків хвора не отримувала. Подальше серологічне дослідження (ІФА та імуноблот) виявило у неї IgM та IgG проти *B. burgdorferi* s. l. Зазначені дані дали змогу діагностувати перенесений Лайм-кардит.

Термографія спини, яку здійснили через 1 місяць після виписування зі стаціонару, засвідчила місцеву округлу гіпертермію діаметром до 8 см у підлопатковій ділянці зліва (ΔТ=1,5 °С). Тривалість утримування локального «розігріву» шкіри на місці присмоктування кліща (близько 3 місяців) дала змогу виключити можливу фізіологічну реакцію шкіри на укуси паразита на користь патологічної гіпертермії. Враховуючи те, що бореліозне ураження серця не буває ізольованим, а завжди патологічний процес захоплює й інші органи, зокрема шкіру, діагностували суберитемну форму ЛБ.

Ще через 1 місяць після здійснення відповідної етіотропної терапії шкірної форми Лайм-бореліозу доксицикліну гідрохлоридом по 200 мг на день (у 2 прийоми по 100 мг) протягом 21 дня, локальна гіпертермія зникла (рис. 4.20–4.22).

Отже, методика дистанційної термометрії місця присмоктування кліща до шкіри людини, яку ми вперше застосували, дозволила діагностувати суберитемну шкірну форму ЛБ, обґрунтувати необхідність призначення етіотропної терапії, щоб попередити розвиток несприятливих віддалених на-



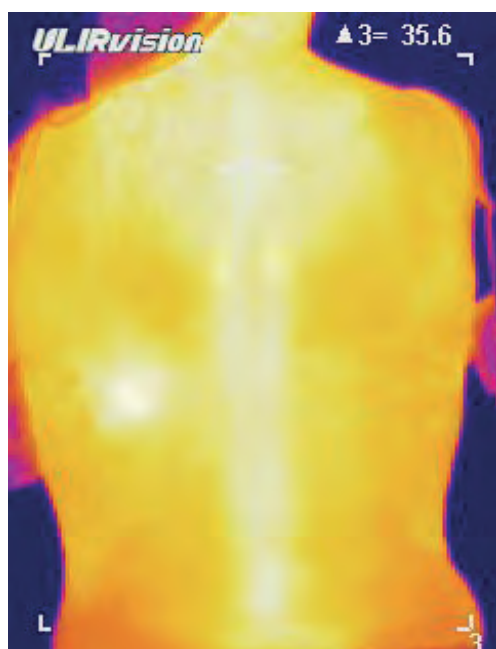


Рис. 4.20. Термографічна картина хворої С. О. при субритемній формі Лайм-бореліозу (вогнищевий «розігрів» у підлопатковій ділянці зліва).

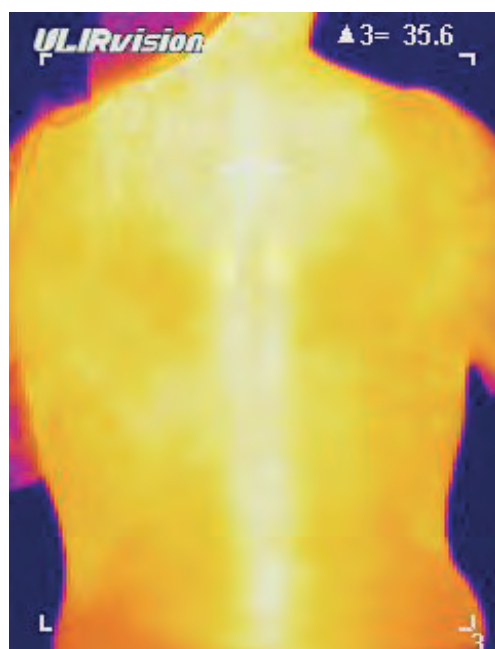


Рис. 4.21. Термографічна картина хворої С. О. через 1 місяць після проведеного етіотропного лікування (патологічних змін не виявлено).

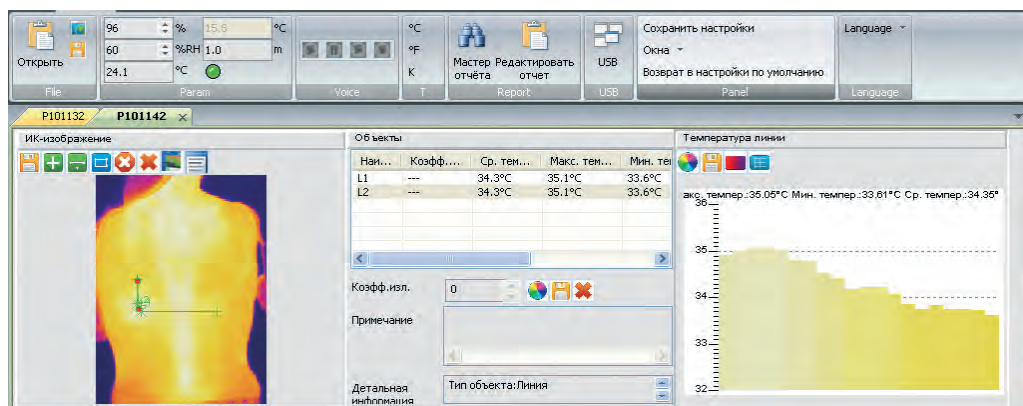


Рис. 4.22. Аналіз термограми хворої С. О. із субритемною формою Лайм-бореліозу за допомогою програми «IRSee Software».

Примітка. 1 – у лівій половині – інфрачервоне зображення з виділеними лініями інтересу L1 (епіцентр «розігріву» та навколишня ділянка) і L2 (епіцентр «розігріву» та симетрична ділянка тулуба); 2 – у правій половині – гістограма виділеної лінії L2, що з'єднує симетричні точки на протилежних ділянках тулуба, на якій у відсотках показаний розподіл масиву температур в інтервалі від 33,6 до 35,1 °C; посередині – температура лінії інтересу L1 і L2 з перепадами температур від 33,6 до 35,1 °C.

слідків хвороби. Цей метод доцільно рекомендувати практичним лікарям як неінвазивний, безпечний і такий, що немає абсолютних протипоказань до виконання і, водночас високоінформативний метод діагностики суберитемної форми Лайм-бореліозу [59–62].

## Список бібліографічних посилань

1. Лайм-бореліоз. Діагностичні критерії, лікування і профілактика: метод. реком. / [уклад.: М. А. Андрейчин, В. С. Копча, М. І. Шкільна та ін.]. Тернопіль: ТДМУ, 2019. 52 с.
2. Попович О. О. Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія*. 2016. № 3 (12). С. 114–122.
3. Свінціцький А. С. Лаймська хвороба як актуальна інтегрована проблема сучасної внутрішньої медицини. *Здоров'я України. Тематичний номер «Кардіологія. Ревматологія. Кардіохірургія»*. 2012. № 5. С. 84–87.
4. Stanek G., Strle F. Lyme borreliosis – from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiology Reviews*. 2018. Vol. 42. № 3. P. 233–258.
5. Иксодовые клещевые боррелиозы (обучающий модуль) / Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова, Л. В. Ханипова и др. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014. №4. С. 57–81.
6. Куляс С. М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013. № 20. С. 245–251.
7. MacDonald A. B. *Borrelia burgdorferi* tissue morphologies and imaging methodologies. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013. Vol. 32. P. 1077–1082.
8. A high frequency of viral agents yet absence of *Borrelia burgdorferi* is seen within the myocardium of subjects with normal left ventricular systolic function: an electron microscopy study / P. Kuchynka, T. Palecek, T. Grus et al. *Folia Microbiol.* 2016. Vol. 61. P. 129–135.
9. Lindsay L.R., Bernat K., Dibernardo A. Laboratory diagnostics for Lyme disease. *Can. Commun. Dis. Rep.* 2014. Vol. 40. № 11. P. 209–217.
10. Tylewska–Wierzbanowska S., Chmielewski T. Tick–borne bacterial diseases in Poland. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11. № 2. P. 56–65.
11. Blood cell disruption to significantly improve the *Borrelia* PCR detection sensitivity in borreliosis in humans / A. Lacout, Y. Mone, M. Franck et al. *Med. Hypotheses*. 2018. Vol. 116. P. 1–3. DOI: 10.1016/j.mehy.2018.04.012.
12. Nolte O. Nucleic acid amplification based diagnostic of Lyme (Neuro-) borreliosis – Lost in the jungle of methods, targets, and assays? *Open Neurol. J.* 2012. Vol. 6. P. 129–139.
13. Znaczenie metody PCR w diagnostyce boreliozy z Lyme / J. Dunaj, A. Moniuszko, J. Zajkowska, S. Pancewicz. *Przegl epidemiol.* 2013. Vol. 67. P. 119–123.
14. Ružić-Sabljčić E, Cerar T. Progress in the molecular diagnosis of Lyme disease. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2017. Vol. 17. P. 19–30.
15. Burden and viability of *Borrelia burgdorferi* in skin and joints of patients with erythema migrans or lyme arthritis / X. Li, G. A. McHugh, N. Damle et al. *Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 63. № 8. P. 2238–2247.
16. Набір реагентів (D1499) для виявлення ДНК борелій комплексу *Borrelia burgdorferi* s. l. методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу.

РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l (комплект 2). URL: <https://diavector.com/tick-borne-infections.htm>.

17. Набір реагентів (D5399) для виявлення ДНК борелій комплексу *Anaplasma phagocytophilum/Ehrlichia muris, Ehrlichia chaffeensis* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum/Ehrlichia muris, Ehrlichia chaffeensis* (комплект 2). URL: <https://diavector.com/tick-borne-infections.htm>.

18. Набір реагентів (D1496) для виявлення ДНК борелій комплексу *Borrelia miyamotoi* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. РеалБест ДНК *Borrelia miyamotoi* (комплект 2). URL: <https://vector-best.kiev.ua/drupalcon/uploads/2019/11/nabory-plr-diagnostyky-kompaniyi-vektor-best-ukrayina.pdf>.

19. Набір реагентів (D5390) для виявлення ДНК *Babesia species* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. РеалБест ДНК *Babesia species* (комплект 2). URL: <https://vector-best.kiev.ua/drupalcon/uploads/2019/11/nabory-plr-diagnostyky-kompaniyi-vektor-best-ukrayina.pdf>.

20. Анаплазмоз у жителів Тернопільської області / М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів та ін. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 4–5 жовтня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 3–4.

21. Застосування методу полімеразної ланцюгової реакції для діагностики трансмісивних інфекцій у жителів Тернопільщини / М. М. Корда, М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2019. Т. 21, № 3 (80). С. 197–198.

22. Діагностика кліщових інфекцій у вагітних / А. В. Бойчук, Ю. Б. Якимчук, М. А. Андрейчин та ін. *Акушерство та гінекологія*. 2020. № 2. С. 50–55.

23. Волоха А. П. Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) у дітей. *Інфекційні хвороби*. 2014. № 1. С. 80–87.

24. Comparison of isolation rate of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in two different culture media, MKP and BSK-H / E. Ružić-Sabljić, V. Maraspin, J. Cimperman et al. *Clin Microbiol Infect*. 2014. Vol. 20. № 7. P. 636–641.

25. Intrathecally produced IgG and IgM antibodies to recombinant VlsE, VlsE peptide, recombinant OspC and whole cell extracts in the diagnosis of Lyme neuroborreliosis / G. Stanek, L. Lusa, K. Ogrinc et al. *Med. Microbiol. Immunol*. 2013. Vol. 203. № 2. P. 125–132.

26. Matuszek P., Herbst V., Woźniak M. The role of laboratory diagnostic of boreliose in the environment of forest workers. *Environmental Medicine*. 2013. Vol. 16. № 4. P. 16–25.

27. Halperin J. J. Nervous system Lyme disease. *Handb. Clin. Neurol*. 2014. Vol. 121. P. 1473–1483.

28. Hauser U. Modified interpretation criteria significantly improve performance of commercially available confirmatory assays for the serodiagnosis of Lyme borreliosis: a case-control study with clinically defined serum samples. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2019. Vol. 38. P. 529–539.

29. The assessment of the level of antibodies against specific antigenic Proteins *Borrelia Burgdorferi* s.l. in the group of persons occupationally exposed to tick stings in the North-Eastern region of Lubelskie Voivodeship / M. Tokarska-Rodak, M. Koziol-Montewka, D. Plewik et al. *Human and Health*. 2013. Vol. 2. № 7. P. 26–32.

30. Набір реагентів для імуноферментного виявлення імуноглобулінів класу М до збудників іксодових кліщових бореліозів: Anti-Borrelia ELISA (IgM) (к. номер: EI 2132-9601 M). URL: <https://www.euroimmun.us/fda-cleared/elisa>.

31. Набір реагентів для імуноферментного виявлення імуноглобулінів класу G до збудників іксодових кліщових бореліозів: Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG) (к. номер: EI 2132-9601-2 G). URL: [https://www.euroimmun.com/documents/Indications/Infections/Borrelia/HI\\_2132\\_I\\_UK\\_C.pdf](https://www.euroimmun.com/documents/Indications/Infections/Borrelia/HI_2132_I_UK_C.pdf).

32. Підвищення інформативності серологічної діагностики гострого Лайм-бореліозу / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, О. Л. Івахів та ін. *Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Т. 26. № 1. С. 35–39.

33. High frequency of false positive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in Clinical Practice / V. Seriburi, N. Ndukwe, Z. Chang et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012. Vol. 18. P. 1236–1240.

34. Association of seroprevalence and risk factors in Lyme disease / A. Bušová, E. Dorko, E. Feketeová et al. *Central European Journal of Public Health*. 2018. Vol. S61–S66. DOI:10.21101/cejph.a5274.

35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for test performance and interpretation from the second national conference on serologic diagnosis of Lyme disease. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 1995. Vol. 44. № 31. P. 590–591.

36. Differences in Genotype, Clinical Features, and Inflammatory Potential of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* Strains from Europe and the United States / T. Cerar, F. Strle, D. Stupica et al. *Emerg Infect Dis.* 2016. Vol. 22. № 5. P. 18–27.

37. Performance of United States serologic assays in the diagnosis of Lyme borreliosis acquired in Europe / J. A. Branda, F. Strle, K. Strle et al. *Clin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 57. № 3. P. 333–340.

38. Lyme Borreliosis Serology: Performance of Several Commonly Used Laboratory Diagnostic Tests and a Large Resource Panel of Well-Characterized Patient Samples / C. R. Molins, M. J. Delorey, C. Sexton, M. E. Schriefer. *J. Clin. Microbiol.* 2016. Vol. 54. № 11. P. 2726–2734.

39. Serological Diagnostics of Lyme Borreliosis: Comparison of Universal and *Borrelia* Species-Specific Tests Based on Whole-Cell and Recombinant Antigens / P. Kodym, Z. Kurzová, D. Berenová et al. *J. Clin. Microbiol.* 2018. Vol. 56, № 11. DOI: 10.1128/JCM.00601-18.

40. Evaluation of Modified 2-Tiered Serodiagnostic Testing Algorithms for Early Lyme Disease / J. A. Branda, K. Strle, L. E. Nigrovic et al. *Clin. Infect. Dis.* 2017. Vol. 64. P. 1074–1080.

41. Шкільна М. І. Лайм-бореліоз у працівників лісових господарств Тернопільської області. *Інфекційні хвороби*. 2016. № 1 (83). С. 36–40.

42. Serological research towards lyme borreliosis in hunters and forestry workers in selected areas of Poland and Ukraine / M. Tokarska-Rodak, M. Shkilna, D. Plewik et al. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11. № 4. P. 287–292.

43. Набір реагентів для визначення антитіл класу М до антигенів (p17, p19, p21, p25, p30, p31, p39, p41, p83, VlsE) методом Вестерн-блоту Anti-Borrelia EUROLINE-WB IgM (к. номер: DY 2131-1601-1 M). URL: [http://shop.tinyterya.com/index.php?route=extension/module/free\\_downloads/download&did=308](http://shop.tinyterya.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=308).

44. Набір реагентів для визначення антитіл класу G до антигенів (p17, p19, p21, p25, p30, p31, p39, p41, p83, VlsE) методом Вестерн-блоту Anti-Borrelia EUROLINE-WB IgG (к. номер: DY 2131-1601-1 G). URL: [http://shop.tinyterya.com/index.php?route=extension/module/free\\_downloads/download&did=310](http://shop.tinyterya.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=310).

45. Небогаткін І. В., Шульган А. М. Епідеміологічні й епізоотичні особливості хвороби Лайма у 2019 році в Україні. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8. № 5–6. С. 57–61.

46. Epidemiological situation of Lyme borreliosis and Diagnosis standards in Poland and Ukraine / M. Andreychyn, A. Panczuk, M. Shkilna et al. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11. № 3. P. 190–194.

47. Частота серопозитивних осіб до борелій серед працівників лісових господарств Житомирської, Хмельницької та Волинської областей / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, М. М. Корда та ін. *Інфекційні хвороби*. 2018. № 3 (93). С. 18–25.

48. Двоетапна діагностика лайм-бореліозу в працівників лісових господарств / М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, М. М. Корда та ін. *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2019. № 1 (25). С. 73–78.

49. Оцінка результатів імуноблоту для визначення антитіл до збудників хвороби Лайма у працівників деяких лісових господарств України / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, Н. А. Васильєва та ін. *Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях: матеріали наук.-практ. конф.*, 12–13 квітня 2018 р. Київ, 2018. С. 81–83.

50. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу М до антигенів *Borrelia burgdorferi s.l.* (OspC-adv Bsp, OspC-adv Bg, OspC-adv Bb, OspC-adv Ba, p39, p41 та VlsE Bb) в сироватці крові методом імуноблотингу Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT adv, кат. номер реактивів: DN 2131-3201-2 М. URL: [http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free\\_downloads/download&did=275](http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=275).

51. Шкільна М. І., Андрейчин М. А., Івахів О. Л. *Borrelia spielmanii* у жителів Тернопільщини. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста* : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. і Пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 4–5 жовтня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 124–126.

52. Шкільна М. І. Етіологічна структура гострого Лайм-бореліозу за видами збудника. *Інфекційні хвороби*. 2019. № 1 (95). С. 43–49.

53. Чемич М. Д., Лутай І. В. Хвороба Лайма. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *EUMJ*. 2020. Vol. 8. № 2. С. 230–241.

54. Rapidly Progressing Generalized Morphea with High Lyme Disease / М. S. Choi, G. H. Seong, M. J. Park et al. *Indian J Dermatol*. 2020. Vol. 65. № 5. P. 432–434.

55. Пантелеєва О. Г. Компьютерная термография в диагностике злокачественных опухолей глаза и орбиты. *Клиническая офтальмология*. 2011. № 42 (1). С. 36–42.

56. Андрейчин М. А., Копча Ю. В. Дистанційна термографія та її значення для діагностики гострого тонзиліту. *Інфекційні хвороби*. 2016. № 3 (85). С. 82–88.

57. Ата М. А. Дистанционное термометрическое исследование измененных кожных покровов у больных очаговой склеродермией. *Дерматология та венерология*. 2018. № 2 (80). С. 50–53.

58. Тепловізор Xintest HT-18. URL: [https://brom.ua/index.php?route=product/product&product\\_id=18190](https://brom.ua/index.php?route=product/product&product_id=18190).

59. Шкільна М. І., Васильєва Н. А. Мігруюча еритема при Лайм-бореліозі: термографічні зміни. *Епідемічні і клінічні ускладнення інфекційних та паразитарних хвороб у сучасних умовах: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. і навчально-методичної наради завідувачів кафедр інфекційних хвороб вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації*, 5–6 жовтня 2017 р. Житомир, 2017. С. 165–167.

60. Термосеміотика шкірної форми Лайм-бореліозу / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, М. М. Корда та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини: матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф.*, 13 червня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 31–32.

61. Спосіб діагностики безеритемної форми хвороби Лайма / М. А. Андрейчин, М. М. Корда, В. С. Копча, М. І. Шкільна. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 1 (99). С. 16–19.

62. Спосіб діагностики безеритемної форми хвороби Лайма: пат. на корисну модель 133091 Україна: МПК А61В 5/01, G01К 7/42. № U 2017 07 608 М. А. Андрейчин, М. М. Корда, В. С. Копча, М. І. Шкільна; заявл. 18.07.2017; опубл. 25.05.2018, Бюл. № 8.

## Розділ 5. ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ

### 5.1. Етіотропна терапія

Натепер медицина не має єдиних загальноприйнятих стандартів етіотропного лікування хворих на ЛБ [1]. Результати численних рандомізованих клінічних випробовувань продемонстрували ефективність антибіотикотерапії у пацієнтів із МЕ при ЛБ, згідно з якими такі антибактерійні препарати, як «Доксицикліну гідрохлорид», «Амоксицилін» і «Цефуроксим аксетил», характеризуються еквівалентною ефективністю на ранній стадії ЛБ з еритемою [2, 3]. Окрім того, «Доксициклін» є одним з препаратів, який найчастіше застосовують при лікуванні хворих на ЛБ, а також виявився досить ефективним при кліщових інфекціях, спричинених *A. phagocytophilum*, *B. miyamotoi* та *Babesia sp.* [4].

Хворі з легким перебігом Лайм-бореліозу (стадія локальної інфекції із МЕ без вираженого інтоксикаційного синдрому) можуть лікуватися амбулаторно під контролем інфекціоніста. Госпіталізації в інфекційні стаціонари підлягають пацієнти із середньої тяжкості й тяжким перебігом недуги, при підозрі на мікст-інфекцію з КЕ, БЕФ ЛБ (для проведення диференційної діагностики). За наявності тяжких уражень серцево-судинної і нервової систем, опорно-рухового апарату, шкіри (рясне, не типове для ЛБ висипання) можливе лікування хворих у відповідних відділеннях, оскільки вони епідеміологічної небезпеки для оточуючих не становлять [5].

Лікування хворих на ЛБ передбачає проведення комплексної терапії з обов'язковим призначенням етіотропних і патогенетичних засобів. Основні принципи антибактерійної терапії ЛБ на сьогодні такі.

Застосовують антибіотики 4 груп, до яких чутливі борелії:

- тетрацикліни, зокрема «Доксициклін» і його гідрат [6, 7];
- бета-лактамі антибіотики, пеніциліни широкого спектра дії, зокрема «Амоксицилін»;
- цефалоспорини II і III поколінь – до них борелії найчутливіші, використовують «Цефотаксим», «Цефтриаксон» [8];
- макроліди [9].

Етіотропну терапію повинні призначати якомога раніше. Оптимальним вважають початок етіотропної терапії від 3 днів до 4 тижнів від моменту захворювання. Пізніше – це фактор ризику її неефективності [5, 10].

Підбирають антибіотики для лікування ЛБ з урахуванням їх здатності проникати у відповідні органи і тканини й досягати в них концентрацій, достатніх для впливу на збудника:

- тетрацикліни швидко всмоктуються і добре накопичуються в кістковій тканині, тканині ока, печінки, нирках, легенях, підшлунковій залозі, лімфовузлах, але слабо – у спинномозковій рідині [11];

- «Доксициклін» та «Азитроміцин» добре проникають усередину клітини, що необхідно враховувати з огляду на внутрішньоклітинну локалізацію збудника [11];

- цефалоспорини II і III покоління, особливо при парентеральному введенні, швидко проникають у кров і досягають різних органів та тканин, включаючи кісткову тканину, суглоби, кістковий мозок і передміхурову залозу [12].

Лікування повинно бути досить тривалим та адекватним за способами введення препаратів і дозами, щоб домогтися елімінації збудника й попередити рецидиви. Науковці ряду країн пропонують при гострій локальній інфекції курс антибіотиків протягом 10–14 днів [5, 13]. Водночас інші вчені при гострій стадії ЛБ курс лікування антибіотиками призначали впродовж 14–21 дня [14]. У хворих у стадії дисемінації, відповідно до різних рекомендацій, пропонують збільшити тривалість антибіотикотерапії або змінити спосіб введення препарату на парентеральний, або збільшити дозу препарату. В 3 стадії хронічної інфекції використовують тривалі курси антибіотикотерапії – не менше 3–4 тижнів [5].

«Доксицикліну гідрохлорид» і «Амоксицилін» – антибіотики вибору в європейських і американських керівництвах з лікування хворих на ЛБ.

Дотепер «Доксициклін» є антибіотиком, який найчастіше призначають при інфекції, спричиненій *B. burgdorferi* s. l. [6, 7]. Він належить до антибіотиків широкого спектра дії, групи тетрациклінів. З'ясовано, що однією з побічних дій цього препарату, як й інших тетрациклінів, є фотодерматит [6].

Водночас у дослідженнях *in vitro* науковці встановили виражену активність доксицикліну гідрохлориду проти рухомої форми *Borrelia sp.*, помірну – проти біоплівки і відсутність ефективності проти атипичних форм даної бактерії [15].

Результати подальших досліджень вчених виявили стійкість симптомів ЛБ або їх рецидивів за відсутності постійного лікування антибіотиками [16], що, мабуть, є підтвердженням того, що доксициклін може сприяти генеруванню атипичних форм збудника чи бути неефективним при його елімінації [17].

Доксициклін протипоказаний дітям віком до 12 років, вагітним, жінкам, які годують дітей груддю, при тяжкій печінковій недостатності, лейкопенії.

З макролідів «Азитроміцин» виявився досить ефективним у лікуванні хворих на ЛБ [18–21]. Хоча, за даними інших дослідників, він дещо менш ефективний, ніж інші пероральні антибіотики, і його необхідно використову-

вати як препарат другої лінії лікування [22]. Тривалий період напіввиведення препарату з тканин підвищує його ефективність, оскільки час генерації борелій також значний. Дані про клінічну ефективність препарату «Кларитроміцин» досить суперечливі. Хоча в одному з відкритих рандомізованих досліджень при лікуванні дітей із МЕ кларитроміцин за ефективністю не поступався амоксициліну [23]. Через невизначену резорбцію та ознаки резистентності борелій до еритроміцину він більше не є препаратом вибору [24, 25]. Рокситроміцин також недостатньо ефективний.

Результати застосування при ЛБ перорального пеніциліну неоднозначні. Хоча австрійські, шведські та словенські дослідники вважають його достатньо ефективним при цій недусі [26–29].

Деякі антибіотики не показані для терапії ХЛ через відсутність активності *in vitro*, непереконаливу клінічну ефективність, потенційну токсичність і надмірно широкий спектр дії. До них належать: цефалоспорини I покоління, алоспорини, фторхінолони, аміноглікозиди, піразинамід, ванкоміцин, тигециклін, рифампін [7, 8, 10, 17]. Водночас такі препарати, як «Кліндаміцин», «Хінін», необхідно застосовувати лише в рекомендованих комбінаціях для лікування бабезіозу, за наявності мікст-інфекції [4].

У 5–25 % хворих, які лікуються на ранній стадії ХЛ, можливе тимчасове посилення симптомів недуги (підвищення температури тіла, збільшення інтоксикації та місцевих шкірних реакцій) на кшталт реакції Яриша – Герксгеймера – Лукашевича [30, 31]. Це зумовлено масовою загибеллю борелій і надходженням ендотоксину в кров. Така реакція свідчить про ефективність антибіотикотерапії і не вимагає її припинення, зазвичай реакція розвивається на 1–3-й дні парентерального лікування і триває не більше 7–10 днів [5].

Як і в інших випадках антибіотикотерапії, можливий розвиток кандидозу, дисбактеріозу і псевдомембранозного коліту, у зв'язку з чим необхідно призначати протигрибкові препарати, вітаміни, еубіотики.

Пацієнтів необхідно інформувати про ризик фототоксичних шкірних реакцій при прийманні антибіотиків. Під час лікування амоксициліном неалергенна шкірна екзантема на тулубі часто з'являється на 8-й день. Якщо реакція легка, то лікування можна продовжувати. У випадку свербіж доцільно застосовувати антигістамінні препарати і засоби для догляду за шкірою. Кортикостероїди не потрібні.

Пацієнтам з порушеннями імунітету і з ЛБ призначають ті ж схеми терапії, як і імунокомпетентним особам [15–21].

Отже, основними етіотропними препаратами (препарати першої лінії) є: тетрацикліни («Доксициклін»), пеніциліни («Амоксицилін»), цефалоспорини («Цефуросим» або «Цефтриаксон» чи їх аналоги), резервними (препарати другої лінії) – макроліди («Азитроміцин», «Кларитроміцин»). Вибір антибіотика, його дозування та тривалість застосування залежать від клінічної форми та стадії захворювання (табл. 5.1).



Таблиця 5.1

## Схеми лікування при різних стадіях Лайм-бореліозу з уточненнями і доповненнями [39, 40]

Стадія хвороби	Препарат і доза	Тривалість, доба
Мігруюча еритема	<p><b>Засоби першої лінії</b> (перорально)</p> <p>Дітям до 8 років – «Амоксицилін» 20–50 мг/кг 3 р./добу (не більше 500 мг одноразово) або «Цефуроксим» 15–30 мг/кг 2 р./добу.</p> <p>Дітям після 8 років – «Доксициклін» («Юнідокс») 2 мг/кг 2 р./добу.</p> <p>Дорослим – «Доксициклін» 100 мг 2 р./добу (протипоказаний вагітним і матерям, які годують груддю!) або «Амоксицилін» чи «Аугментин» 500 мг 3 р./добу, або «Цефуроксим» 500 мг 2 р./добу</p> <p><b>Альтернативні препарати</b> (у разі непереносимості попередніх засобів, перорально)</p> <p>Дітям – «Азитроміцин» 10 мг/кг 1 р./добу (не більше 500 мг одноразово) або «Еритроміцин» 30–50 мг/кг 4 р./добу, або «Кларитроміцин» 15 мг/кг 2 р./добу (не більше 500 мг одноразово), або «Цефуроксим ацетат» 15–30 мг/кг 2 р./добу (не більше 250 мг одноразово).</p> <p>Дорослим – «Азитроміцин» 500 мг 1 р./добу або «Еритроміцин» 500 мг 4 р./добу, або «Кларитроміцин» 500 мг 2 р./добу</p>	<p>10–21</p> <p>(у більшості випадків – 14)</p>
Кардіальні ускладнення з високої AV-блокади	<p>Дітям з I або II ступенем блокади – лікування аналогічне мігруючій еритемі.</p> <p>Дорослим – «Доксициклін» 100 мг 2 р./добу або «Амоксицилін» 500 мг 3 р./добу, або «Цефуроксим» 500 мг 2 р./добу перорально</p>	<p>10–21</p> <p>(у більшості випадків – 14)</p>
Кардіальні ускладнення з високою AV-блокадою	<p><b>Засоби першої лінії</b></p> <p>Дітям – «Цефтриаксон» 50–100 мг/кг 1 р./добу внутрішньовенно.</p> <p>Дорослим – «Цефтриаксон» 2 г 1 р./добу внутрішньовенно</p> <p><b>Засоби другої лінії</b></p> <p>Дітям – «Бензилпеніцилін» 25–50 мг/кг 6–8 р./добу внутрішньом'язово, внутрішньовенно або «Цефотаксим» 150–200 мг/кг 3 р./добу внутрішньовенно.</p> <p>Дорослим – «Бензилпеніцилін» 2–4 г 6 р. внутрішньом'язово або «Цефотаксим» 2 г 3 р./добу внутрішньовенно</p>	<p>10–28</p> <p>(у більшості випадків – 14)</p>

Продовження табл. 5.1

Стадія хвороби	Препарат і доза	Тривалість, доба
Ранні периферичні неврологічні ускладнення	<p><b>Альтернативні препарати</b>  Дітям після 8 років – «Доксициклін» («Юнідокс») 2 мг/кг 2 р./добу.  Дорослим – «Доксициклін» 100 мг 2 р./добу.</p> <p>Примітка. За показаннями – тимчасовий кардіостимулятор</p> <p>Дітям до 8 років – «Амоксицилін» 50 мг/кг 3 р./добу (не більше 500 мг одноразово).  Дітям після 8 років – «Доксициклін» («Юнідокс») 2 мг/кг 2 р./добу або  «Цефтриаксон» 50–100 мг/кг 1 р./добу внутрішньовенно або  «Цефотаксим» 150–200 мг/кг 3 р./добу внутрішньовенно, або  «Бензилпеніцилін» 25–50 мг/кг 6–8 р./добу внутрішньом'язово, внутрішньовенно.</p> <p>Дорослим – «Доксициклін» 100 мг 2 р./добу перорально або  «Цефтриаксон» 2 г 1 р./добу внутрішньовенно, або  «Цефотаксим» 2 г 3 р./добу внутрішньовенно, або  «Бензилпеніцилін» 2,4 г 6 р. внутрішньом'язово чи внутрішньовенно</p>	14
Пізні периферичні неврологічні ускладнення	<p>Дітям після 8 років – «Доксициклін» («Юнідокс») 2 мг/кг 2 р./добу перорально або  «Цефтриаксон» 50–100 мг/кг 1 р./добу внутрішньовенно.  Дорослим – «Доксициклін» 100 мг 2 р./добу перорально або  «Цефтриаксон» 2 г 1 р./добу внутрішньовенно</p>	21
Ураження ЦНС	<p>Дітям – «Цефтриаксон» 50–100 мг/кг 1 р./добу внутрішньовенно  Дорослим – «Цефтриаксон» 2 г 1 р./добу внутрішньовенно</p>	14–21
Артрити	<p><b>Засоби першої лінії</b> (перорально)  Дітям до 8 років – «Амоксицилін» 20–50 мг/кг 3 р./добу або «Цефуроксим» 15–30 мг/кг 2 р./добу.  Дітям після 8 років – «Доксициклін» («Юнідокс») 2 мг/кг 2 р./добу  Дорослим – «Доксициклін» 100 мг 2 р./добу або  «Аксицилін» 500 мг 3 р./добу, або  «Цефуроксим» 500 мг 2 р./добу</p>	28

Продовження табл. 5.1

Стадія хвороби	Препарат і доза	Тривалість, доба
	<p><b>Засоби другої лінії</b> (перорально)  Дітям до 14 років – «Еритроміцин» 30–50 мг/кг 4 р./добу або «Кларитроміцин» 15 мг/кг 2 р./добу (не більше 500 мг одноразово).  Дітям після 14 років і дорослим – «Еритроміцин» 500 мг 4 р./добу або «Кларитроміцин» 500 мг 2 р./добу.</p> <p>Примітка. Паралельно показані нестероїдні протизапальні засоби: «Ібупрофен» 10 мг/кг 4–6 р./добу (максимум 40 мг/кг/добу); після 14 років – «Диклофенак» 2–3 мг/кг 3 р./добу; дорослим – «Диклофенак» 50 мг 3 р./добу чи ібупрофен 300–400 мг 3 р./добу</p>	
Персистуючі або рецидивні артрити	<p><b>Засоби першої лінії</b> (перорально)  Дітям до 8 років – «Амоксицилін» 20–50 мг/кг 3 р./добу (не більше 500 мг одноразово) або «Цефуроксим» 15–30 мг/кг 2 р./добу.  Дітям після 8 років – «Доксициклін» 2 мг/кг 2 р./добу.  Дорослим – «Доксициклін» 100 мг 2 р./добу або «Амоксицилін» 500 мг 3 р./добу, або «Цефуроксим» 500 мг 2 р./добу</p>	14–28
	<p><b>Засоби другої лінії</b> (внутрішньовенно)  Дітям – «Цефтриаксон» 50–100 мг/кг 1 р./добу  Дорослим – «Цефтриаксон» 2 г 1 р./добу</p> <p>Примітка. У разі неефективності рекомендують артроскопічну синовектомію або внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів чи нестероїдні протизапальні засоби системної дії, а також «Плаквеніл» або «Гідроксихлорохін»</p>	14–28

При МЕ з дисемінацією борелій (наявність грипоподібних проявів) або у випадку множинної МЕ і борелійної лімфоцитоми лікування має тривати 21 день. Курс терапії доксицикліном чи амоксицикліном протягом 30 днів необхідний при пізніх шкірних проявах (хронічний акродерматит у набряково-інфільтративній або атрофічній стадії) без неврологічних уражень [41, 42]. Однак, якщо є ще й неврологічні симптоми, доцільне внутрішньовенне застосування пеніциліну G (20–30 млн МО на добу в 2–3 приймання) чи цефалоспоринов III покоління («Цефтриаксон» або «Цефотаксим»).

У пацієнтів з ураженням опорно-рухового апарату при ЛБ, в яких після першого курсу перорального приймання антибіотика настало часткове покращення (менший набряк суглобів), доцільний другий курс антибіотикотерапії. Перед цим потрібно виключити інші причини набряків суглобів, врахувати прихильність пацієнта до приймання ліків, тривалість артриту до лікування, ступінь синовіальної проліферації і набряк суглобів. Другий курс перорального антибіотика до 1 місяця може бути альтернативою для осіб, в яких синовіальна проліферація є помірною порівняно з набряком суглобів, і для тих, хто віддає перевагу повторному курсу приймання антибіотика не парентерально. Пацієнтам із Лайм-артритом, в яких не настало суттєвого поліпшення, пропонують другий 2–4-тижневий курс внутрішньовенного введення цефтриаксону. Антибіотикотерапія довше 8 тижнів не виправдана для хворих із стійким артритом, якщо це лікування включало 1 курс парентеральної терапії.

Ряд клініцистів пропонує при неврологічних проявах ЛБ продовжити тривалість лікування до 28 днів [43–46].

У науковій літературі немає єдиного підходу щодо комбінування антибіотиків при лікуванні хворих на ЛБ. Так, за офіційними рекомендаціями IDSA (Infectious Diseases Society of America), таке комбінування є недоцільним [47], хоча, відповідно до рекомендацій ILADS (International Lyme and Associated Diseases Society), поєднання антибіотиків можливе у випадку форм ЛБ, рефрактерних до лікування [48].

Пацієнтам, які мають стійкі або періодичні неспецифічні симптоми, такі, як втомлюваність, біль голови або когнітивні порушення після лікування ХЛ, але в них відсутні об'єктивні дані активного процесу (артрит, менінгіт або невропатія) чи реінфекції, повторна антибіотикотерапія не показана.

## 5.2. Патогенетична терапія

При ЛБ важливу роль відіграють автоімунні механізми з переважним порушенням гуморальної відповіді (інтратекальний синтез антиборелійних моноклональних антитіл, частина з яких схожа з мієліном), що зумовлюють розпад мієліну і вторинне аксональне ураження нервової системи на кшталт механізму «молекулярної мімікрії» [49, 50]. Висловлюють

припущення про можливу участь борелій в ініціації автоімунного процесу в результаті активації мієліноспецифічних Т-клітин і виявлення автореактивних антитіл до мієліну і компонент мієліну при ЛБ [51].

Ігнорування значення автоімунного та можливих інших інтимних механізмів у патогенезі ЛБ спонукало окремих дослідників абсолютизувати значення антибіотиків у лікуванні хворих на ЛБ і навіть дуже пролонгувати їх застосування (за окремими рекомендаціями – на багато місяців!). Такий підхід розцінюємо як формальний та неаргументований, адже борелії дуже чутливі до окремих антибіотиків. Однак часта наявність L-форм збудників та інших антибіотикорезистентних штамів, які селекціонуються під впливом тривалої етіотропної терапії, як правило, нівелює вплив цих медикаментів. Необхідно враховувати й інші неминучі побічні ефекти подовженої антибіотикотерапії (дисбіоз і гіповітаміноз К, пов'язаний з ним, токсичні та алергічні ефекти, цефалоспориновий холедохолітиаз тощо).

Максимального ефекту терапії хворих на нейробореліоз досягають при застосуванні не тільки антибіотиків, але й імунокоректорів, біорегуляторів нейротропної дії. Кортикостероїдами при нейробореліозі не варто надуживати. Передусім їх рекомендують призначати при значному радикулярному больовому синдромі, який утримується, незважаючи на призначення антибіотиків та анальгетиків. Імуносупресивна терапія (кортикостероїди, циклофосфамід) показана також при нейробореліозному васкуліті, підтвердженому вираженими ангиографічними змінами [46, 52].

Оскільки тривалі курси лікування антибіотиками спричинюють дисбіоз кишечника, доцільно паралельно призначати біоентеросептики, природно резистентні до дії антибіотиків «Ентерол-250», «Ентерожерміна», «Нормагут» та ін.

### **5.3. Оптимізація комплексного лікування хворих із еритемною формою Лайм-бореліозу з використанням доксицикліну гідрохлориду і стевії медоносної**

Відомо, що особи, які проживають у регіонах ендемічних щодо ЛБ, при нападах кліщів *Ixodes* можуть інфікуватися збудниками інших кліщових інфекцій, які поширюють кліщі. Так, за результатами наших досліджень, проведених у лабораторії Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, зараження кліщів *I. ricinus*, знятих з людей, було таким: *B. burgdorferi* s. l. – 19,2 % особин, *A. phagocytophilum* – 14,7 %, *B. miyamotoi* – 1,7 %, *Babesia* sp. – 0,3 %, декількома збудниками одночасно – 3,8 %.

За допомогою методу ПЛР ми досліджували сироватки крові вагітних з обтяженим акушерським анамнезом. Встановлено, що у 9,3 % жінок знайдено ДНК *B. burgdorferi s. l.*, у 6,9 % – ДНК *A. phagocytophilum*, у 4,7 % – ДНК *Babesia sp.*

Враховуючи вищезазначене, для лікування пацієнтів із МЕ при ЛБ ми обрали доксицикліну гідрохлорид. Оптимальну тривалість терапії при МЕ при ЛБ визначали науковці різних країн Європи. Більшість вважає, що етіотропне лікування осіб із МЕ при ЛБ із застосуванням доксицикліну гідрохлориду має тривати 10–21 день, а з використанням амоксициліну чи цефуроксиму аксетилу – 14–21 день [53]. У межах вказаного діапазону деякі фахівці віддають перевагу меншій тривалості лікування, наприклад, 10 днів при використанні доксицикліну гідрохлориду і 14 – амоксициліну чи цефуроксиму [54].

Борелії генотипу *B. burgdorferi s. l.* є плеоморфними мікроорганізмами (бактеріями), які здатні змінювати свою морфологічну форму у відповідь на ряд несприятливих умов (дефіцит харчування, високе рН навколишнього середовища або несприятлива температура) [15, 55]. Вони перетворюються зі своєї активної спірохетної форми у латентні округлі форми (тіла) та біоплівку [14, 56, 57].

Латентні округлі форми – це живі форми з низьким рівнем метаболізму. На відміну від спірохет, вони не рухливі; однак як і спірохети, вони можуть бути трансмісивними та здатними спричинити інфекцію. Морфологічно такі бактерії розсіюються у гранульовану форму (точкові спірохети), дефіцитну форму клітинної стінки (сферопласт, L-форма, міхуроподібна спірохета) або кістозну форму (кругле тіло/форма) [58]. Їх вважають відповідальними за стійкість проявів недуги [59–62].

Біоплівка, навпаки, є тонкошаровим агрегатом бактерій, який покритий самоутвореною екстра-полісахаридною речовиною, що формується для захисту від важких і суворих умов [63]. Біоплівка може містити гетерогенну популяцію спірохет і округлих форм з різними генетичними та білковими профілями. Борелії усередині біоплівки набагато складніше усунути, і вони можуть бути навіть до 1000 разів стійкішими до антибіотиків [16, 63, 64]. Окрім того, встановлено, що самі антибіотики також можуть провокувати утворення атипичних форм бактерій [14].

Тому в ряді випадків лікування пацієнтів з ЕФ при ЛБ є недостатньо ефективним.

Ми спостерігали 146 хворих із МЕ при ЛБ, з них чоловіків – 63 (43,2 %), жінок – 83 (56,8 %). Пацієнти були віком від 19 до 79 років, середній вік склав  $(43,09 \pm 14,29)$  року. 108 (73,9 %) хворих проживали у містах, 38 (26,1 %) – у сільській місцевості. Серед них 96 (65,8 %) осіб були без ознак дисемінації інфекції, 50 (34,2 %) – з органічними ураженнями раннього періоду. Гострий перебіг недуги був у 112 обстежених, у тому числі у 89 осіб із МЕ й у 33 – з

МЕ з органічними ураженнями раннього періоду, підгострий – у 34 хворих, з них у 7 осіб без дисемінації і 27 – з дисемінацією (табл. 5.2). У жодного з пацієнтів не встановлено хронічного перебігу недуги.

Таблиця 5.2

**Розподіл пацієнтів із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі за перебігом (M±m)**

Перебіг	Хворі з МЕ при ЛБ					
	без дисемінації (n=96)		з дисемінацією (n=50)		разом (n=146)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гострий	89	92,7	33	66,0	112	76,7
Підгострий	7	7,3	27	34,0	34	23,3
Разом	96	100,0	50	100,0	146	100,0

Тяжкість патологічного процесу оцінювали у балах: від 1 до 3 балів – легкий; від 4 до 6 – середньої тяжкості; 7 балів і більше – тяжкий. Тяжкий перебіг хвороби зареєстровано лише у 8 осіб із МЕ з дисемінацією, середньої тяжкості – у 8 (8,3 %) пацієнтів групи лише з МЕ і 20 (40,0 %) – з МЕ з дисемінацією, легкий – у 88 (91,7 %) і 22 (44,0 %) осіб відповідно. Отже, пацієнти з тяжким перебігом недуги і перебігом середньої тяжкості переважали у групі хворих із МЕ, які мали ще й органічні ураження раннього періоду, тоді як легкий перебіг частіше був у пацієнтів лише з МЕ – відповідно, у 91,7 проти 44,0 % ( $p < 0,05$ ). Необхідно зазначити, що середній ступінь тяжкості у 8 пацієнтів лише з МЕ був зумовлений множинними (від 3 до 6 вогнищ) еритемами (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

**Розподіл пацієнтів із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі за ступенем тяжкості (M±m)**

Ступінь тяжкості	Хворі з МЕ при ЛБ					
	без дисемінації (n=96)		з дисемінацією (n=50)		разом (n=146)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Тяжкий	–	–	8	16,0*	8	5,5
Середньої тяжкості	8	8,3	20	40,0*	28	19,2
Легкий	88	91,7*	22	44,0	110	75,3
Разом	96	100,0	50	100,0	146	100,0

Примітка. \* – різниця достовірна між групами,  $p < 0,05$ .

У процесі лікування хворих застосували таку схему терапії: доксицикліну гідрохлорид по 100 мг двічі на день перорально протягом 21 дня, а також карсил і хілак у середньотерапевтичних дозах такий же час. Загалом це лікування отримували 76 хворих, у тому числі 50 осіб лише з МЕ і 26 – із МЕ з ознаками ранньої органної дисемінації інфекції.

Оцінку ефективності проведеного лікування в обстежених пацієнтів здійснювали за такими критеріями: клінічна ефективність, зменшення ступеня тяжкості ЛБ, зникнення МЕ, наявність/відсутність побічних явищ приймання доксицикліну гідрохлориду (фототоксична медикаментозна реакція), динаміка вмісту прозапального (ІЛ-18) і протизапального (ІЛ-10) цитокінів, а також наявність і концентрація специфічних антитіл IgM та IgG у сироватці крові.

Клінічну ефективність лікування хворих із МЕ при ЛБ оцінювали на 30-й день від початку терапії, були можливі такі варіанти: клінічне одужання, значне покращення та покращення. За клінічне одужання вважали зникнення МЕ та всіх клінічних проявів ЛБ; значне покращення – зникнення МЕ і декількох інших симптомів ЛБ чи зменшення тяжкості недуги хоча б на 2 бали; покращення – зникнення МЕ та одного з інших симптомів ЛБ або зниження ступеня тяжкості хоча б на 1 бал.

Після проведеного лікування у пацієнтів із МЕ при ЛБ як за наявності дисемінації, так і без неї було досягнуто позитивної динаміки лікування у вигляді покращення, значного покращення і клінічного одужання. Проте в обох групах сумарно переважали пацієнти з покращенням і значним покращенням – у них зникла мігруюча еритема, проте зберігались ознаки дисемінації борелій (виражені в балах) проти осіб із клінічним одужанням (відсутність будь-яких клінічних проявів ЛБ): серед пацієнтів без дисемінації – 60,0 проти 40,0 % і з дисемінацією – 65,4 проти 34,6 % (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

**Клінічна ефективність лікування хворих із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі доксицикліном гідрохлоридом протягом 21 дня (на 30-й день, n=76)**

Клінічна ефективність	Хворі з МЕ при ЛБ					
	без дисемінації (n=50)		з дисемінацією (n=26)		разом (n=76)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Клінічне одужання	20	40,0	9	34,6	29	38,2
Значне покращення	12	24,0	10	38,5	22	28,9
Покращення	18	36,0	7	26,9	25	32,9

Далі з'ясовували динаміку ступеня тяжкості недуги у хворих із МЕ при ЛБ. Під впливом монотерапії доксицикліном гідрохлоридом у пацієнтів на 10-й день відзначено тенденцію до зменшення тяжкості перебігу хвороби,



на 30-й день – вона знизилася суттєво. Так, тяжкість патологічного процесу за сумою балів до терапії склала ( $4,37 \pm 0,42$ ) бала, а на 30-й день – ( $0,85 \pm 0,43$ ) бала ( $p < 0,05$ ).

Динаміку цих цитокінів досліджували тому, що ІЛ-10 є одним із найважливіших протизапальних інтерлейкінів з антицитокіновою дією, інгібітором гіперчутливої відповіді сповільненого типу Th1-клітин, що опосередковує посилення вироблення антитіл класу IgG, синтез цитокінів Th1, хемокінів, адгезивних молекул, пригнічує утворення моноцитарно-макрофагального ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-12. Цей медіатор підсилює ріст опасистих клітин, В-клітинну проліферацію та секрецію імуноглобулінів. Отже, головною функцією ІЛ-10 є обмеження та ліквідація запального процесу [65–68]. Водночас ІЛ-18 володіє плейотропним ефектом щодо багатьох типів клітин і впливає на секрецію різних за своєю спрямованістю медіаторів [69]. Є дані щодо його як прозапальної, так і протизапальної дії [70]. Він стимулює продукування прозапальних цитокінів – ІФН- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-1 $\beta$ , простагландину E2 [71–74] і протизапальних – ІЛ-4, ІЛ-13 [75], відіграє ключову роль у саногенезі інфекційних хвороб [76]. Його основний ефект – індукція продукування ІФН- $\gamma$  Т-лімфоцитами та природними кілерами, у зв'язку з чим ІЛ-18 спочатку було названо ІФН- $\gamma$ -індукуючим фактором [69, 71].

Первинне визначення даних цитокінів показало, що їх концентрація в крові була підвищеною щодо донорів, але залишалась у межах референтних значень (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

**Вміст ІЛ-10 і ІЛ-18 у сироватках крові хворих із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі до лікування (Me (Lq; Uq))**

Інтерлейкін	Здорові особи (n=33)	Хворі з МЕ при ЛБ (n=76)
ІЛ-10, пг/мл	0,15 (0,00; 1,50)	4,10 (3,10; 10,40)
ІЛ-18, пг/мл	110,35 (75,30; 165,40)	211,45 (163,25; 264,15)

Підвищений вміст протизапального ІЛ-10 на тлі високих рівнів прозапального цитокіну ІЛ-18, можливо, є показанням до негайного призначення етіотропного лікування або заміни одного антибіотика іншим, щоб запобігти подальшій дисемінації збудника в організмі. Саме тому вміст цих цитокінів ми використали для контролю за ефективністю лікування [77].

До лікування концентрація ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів була в 4 рази більшою, ніж у здорових осіб (група контролю), проте перебувала в межах референтної величини (табл. 5.6). На 60-й день рівень цього цитокіну збільшився у 2 рази щодо початкового вмісту й у 8 – щодо групи контролю ( $p < 0,05$ ), однак також не виходив за межі фізіологічної норми. До призначення терапії рівень прозапального ІЛ-18 у сироватці крові хворих був не підвищеним. У динаміці на 60-й день від початку лікування вміст цього цитокіну

в сироватці крові пацієнтів зменшився, проте не відрізнявся від показника у здорових осіб.

Таблиця 5.6

**Динаміка вмісту ІЛ-10 і ІЛ-18 у сироватках крові хворих із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі та після лікуванні доксицикліном гідрохлоридом протягом 21 дня (Me (Lq; Uq))**

Інтерлейкін	Здорові особи (n=33)	Хворі з МЕ при ЛБ (n=76)	
		до лікування	на 60-й день
ІЛ-10, пг/мл	0,15 (0,00; 1,50)	4,10 (3,10; 10,40)	8,35 (4,30; 14,20)*
ІЛ-18, пг/мл	110,35 (75,30; 165,40)	211,45 (163,25; 264,15)	190,65 (158,80; 220,70)

Водночас у 8 (10,5 %) пацієнтів на тлі призначеного лікування доксицикліном гідрохлоридом виникли зміни на шкірі, не пов'язані з присмоктуванням кліщів, і ряд суб'єктивних скарг. Вони з'являлись після тривалого перебування на сонці. Зокрема, в 5,3 % осіб фотодерматоз проявився у вигляді еритеми, у 2,6 % – виникли різні суб'єктивні відчуття.

Саме зберігання у частини хворих деяких клінічних ознак ЛБ після зникнення мігруючої еритеми (покращення і значне покращення, але не клінічне одужання), а також виникнення фототоксичної медикаментозної реакції на тлі тривалого лікування доксицикліном гідрохлоридом спонукали нас до пошуку альтернативної схеми лікування.

Враховуючи можливість призначення доксицикліну гідрохлориду тривалістю від 10 до 21 дня, ми запропонували таку схему (II) лікування хворих із МЕ при ЛБ: доксицикліну гідрохлорид по 100 мг двічі на день упродовж 14 днів разом із карсиллом і хілаком у середньотерапевтичних дозах такий же час із наступним призначенням настою з листків стевії медоносної по 1 склянці двічі на день протягом 14 днів.

При виборі зазначеної схеми лікування ми врахували, як було вже зазначено раніше, ще й те, що *B. burgdorferi s. l.* належить до плеоморфних бактерій і здатна трансформувати свою активну спірохетну форму в латентну, а саме округлі тіла та біоплівку [14, 56]. Це відбувається у відповідь на дію низки негативних факторів (дефіцит харчування, високе рН навколишнього середовища або несприятлива температура) [65, 78]. У дослідженнях *in vitro* встановлено високу активність доксицикліну гідрохлориду проти рухомої форми *Borrelia sp.*, помірну – проти біоплівок і неефективність проти атипових форм цих бактерій [78]. Тому, на нашу думку, в ряді випадків лікування хворих із ЕФ ЛБ є недостатньо ефективним.

Для усунення цих негативних явищ уже проведено низку досліджень ефективності доксицикліну гідрохлориду в поєднанні з різними протимікробними засобами природного походження, зокрема шоломницею байкаль-

ською, резедою жовтенькою, розмарином, вітамінами D<sub>3</sub> і С, які чинять подібний чи доповнюють згубний вплив антибіотика на борелії [78]. Відомо, що низка рослин є цінним джерелом природних сполук, які виявляють свою ефективність щодо збудників різних інфекційних хвороб, у тому числі й ЛБ [79, 80].

Однією з таких рослин є стевія медоносна (*Stevia rebaudiana* (Bertoni) Hemsley) – багаторічна трав'яниста рослина, яка в дикому вигляді зустрічається лише в Парагваї та Південній Бразилії. Культивується в Парагваї, Японії, США, Ізраїлі, Аргентині, на півдні України [81]. Вона знайшла широке застосування у медичній практиці при лікуванні таких захворювань, як цукровий діабет, ожиріння та гіпертензія [82].

Антимікробну дію стевії медоносної проти низки збудників інфекційних хвороб, у тому числі ЛБ, забезпечують біоактивні сполуки: терпени і флавоноїди, а також ряд так званих фітохімікатів – австроінулін, β-каротин, рибофлавін, тіамін та ін., яких вона має понад 100 [80, 82]. Стевія містить ферулову, розмаринову, хлорогенову, кавову кислоти та їх похідні; флавоноїди – кемферол, рутин, катехін, лютеолін, кверцетин; похідні бензойної і саліцилової кислот; епікатехін. У листках рослини виявили значну кількість протокатехової кислоти, яка забезпечує антиоксидантну та протизапальну активності [83–85].

За даними досліджень з університету Нью-Гейвена (США), стевія медоносна проявляє виражену активність проти різних морфологічних форм *B. burgdorferi* [79]. Власне для усунення вищезазначених недоліків доксицикліну гідрохлориду за рахунок зменшення тривалості його застосування до комплексного лікування хворих із МЕ при ЛБ вирішили долучити листки стевії медоносної у вигляді настою.

За схемою II лікували 70 осіб: 46 пацієнтів лише з МЕ і 24 – із МЕ та іншими проявами ЛБ.

Встановили, що з використанням схеми II на 30-й день лікування як серед хворих із МЕ, так і серед тих, в яких були ще й ознаки органних уражень, значно більше було осіб із клінічним одужанням – 42 (91,3 %) і 19 (79,2 %) відповідно ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.7). Порівнюючи результати лікування хворих, які отримували терапію за схемою II, і пацієнтів, яких лікували за схемою I, з'ясували, що серед перших було суттєво більше осіб із клінічним одужанням, зокрема при МЕ без дисемінації – 42 (91,3 %) проти 20 (40,0 %) у групі порівняння, а серед хворих із МЕ з органними ураженнями – 19 (79,2 %) проти 9 (34,6 %) ( $p < 0,001$ ).

Щодо пацієнтів, у яких лікування привело до значного покращення або лише покращення, то їх відсоток був достовірно вищим серед хворих, яких лікували за схемою I, порівняно зі схемою II, як серед осіб із МЕ з дисемінацією процесу – 17 (65,4 %) проти 5 (20,8 %) ( $p < 0,001$ ), так і серед хворих лише з МЕ – 30 (60,0 %) проти 4 (8,7 %) ( $p < 0,001$ ) (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

**Клінічна ефективність різних схем лікування хворих із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі (на 30-й день)**

Клінічна ефективність	Хворі з МЕ при ЛБ																	
	без дисемінації (n=96)				з дисемінацією (n=50)				без дисемінації з дисемінацією разом (n=146)									
	схема лікування						схема лікування											
	I (n=50)		II (n=46)		разом (n=96)		I (n=26)		II (n=24)		разом (n=50)		I (n=76)		II (n=70)		разом (n=146)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Клінічне одужання	20	40,0	42	91,3**	62	64,6	9	34,6	19	79,2**	28	56,0*	29	38,2	61	87,1**	90	61,6
Значне покращення	12	24,0	3	6,5	15	15,6	10	38,5	4	16,7	14	28,0	22	28,9	7	10,0	29	19,9
Покращення	18	36,0	1	2,2	19	19,8	7	26,9	1	4,1	8	16,0	25	32,9	2	2,9	27	18,5

Примітки:

- \* – різниця достовірна у межах однієї схеми лікування,  $p < 0,05$ .
- \*\* – різниця достовірна між різними схемами лікування,  $p < 0,05$ .

Далі порівнювали динаміку ступеня тяжкості недуги у пацієнтів із МЕ при ЛБ залежно від схеми лікування. За ступенем тяжкості патологічного процесу, вираженим у балах, до лікування групи хворих, які отримували різне лікування, суттєво не відрізнялись ( $p > 0,05$ ). Під впливом терапії за схемою II показники тяжкості недуги на 10-й день лише знижувались, а на 30-й – були суттєво меншими, ніж до лікування ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.7). Водночас варто відзначити, що на 30-й день в осіб, яких лікували за схемою II, ступінь тяжкості патологічного процесу був значно меншим, ніж у пацієнтів групи, які отримували терапію за схемою I ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

**Динаміка ступеня тяжкості патологічного процесу в пацієнтів із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі при використанні різних схем лікування, бали ( $M \pm m$ )**

Схема лікування	Строк обстеження		
	до лікування	10-й день	30-й день
I (n=76)	4,37±0,42	3,68±0,52	0,85±0,43*
II (n=70)	4,06±0,40	2,46±0,37	0,26±0,15*. **

Примітки:

1. \* – різниця достовірна з показником до лікування,  $p < 0,05$ .
2. \*\* – різниця достовірна між групами в один і той же термін,  $p < 0,05$ .

Таким чином, у хворих із МЕ при ЛБ, які у комплексному лікуванні отримували ще й настій із листків стевії медоносної, швидше зменшувався ступінь тяжкості недуги, і на 30-й день він виявився суттєво нижчим, ніж в осіб, які не отримували фітонастій.

Одночасно визначали час зникнення МЕ – одного з показників клінічної ефективності лікування хворих. З'ясували, що цей час на тлі лікування у 146 пацієнтів склав 11 (7; 15) днів і не залежав від запропонованих схем терапії. Окрім того, не встановили залежності часу зникнення МЕ на тлі приймання антибіотика від статі та віку обстежених, пори року, місцевості нападу кліщів, кількості укусів і термінів їх видалення. Аналізуючи період зникнення МЕ на тлі приймання антибіотика, виявили, що різна локалізація присмокування кліщів чинить на цей час статистично значущий вплив (за достовірним рівнем критерію Краскела – Уолліса,  $p = 0,02$ ). Однак жодне попарне порівняння не досягло рівня статистичної значущості ( $p > 0,07$ ), що можна пояснити малою вибіркою. Також були відмінності у показниках часу зникнення МЕ за наявності присмокування кліщів до різних ділянок тіла: верхні кінцівки та живіт –  $p = 0,014$ ; нижні кінцівки та тулуб ззаду –  $p = 0,026$ .

Необхідно зазначити, що результати проведеного кореляційного аналізу показали, що час зникнення МЕ на тлі приймання антибіотика статистично значуще залежить від часу її існування. Це підтверджує позитивний кореля-

ційний взаємозв'язок помірної сили між зазначеними показниками (коефіцієнт кореляції Спірмена,  $r=0,38$ ,  $p<0,001$ ) (рис. 5.1). Отже, етіотропну терапію при МЕ при ЛБ необхідно розпочинати якомога раніше.

Ефективність апробованої схеми II у хворих із МЕ при ЛБ, як і попередньої (схема I), оцінювали за динамікою рівнів цитокінів у сироватці крові пацієнтів: прозапального ІЛ-18 та протизапального ІЛ-10. Інтерлейкіни визначали двічі – до лікування і через 60 днів. Референтні концентрації цитокінів: для ІЛ-10 – до 31 пг/мл; для ІЛ-18 – від 104 до 650 пг/мл.

До лікування концентрація ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів була майже в 4 рази більшою, ніж у здорових осіб, однак залишалась у межах референтних величин. На 60-й день рівень цього цитокіну збільшився майже у 3 рази щодо початкового вмісту й у 18 – щодо показника у здорових ( $p<0,05$ ), хоча й залишався у межах норми (табл. 5.9). До призначення терапії рівень прозапального ІЛ-18 у сироватці крові хворих і здорових осіб був у межах фізіологічної норми (табл. 5.9). У динаміці на 60-й день від початку лікування вміст цього цитокіну в сироватці крові пацієнтів зменшився вдвічі порівняно з початковим рівнем, залишаючись у межах фізіологічної норми.

Отже, лікування хворих із використанням настою з листків стевії медоносною сприяло збільшенню концентрації протизапального ІЛ-10 у сироватці їх крові. На 60-й день вона була в 3 рази вищою від початкового рівня й у

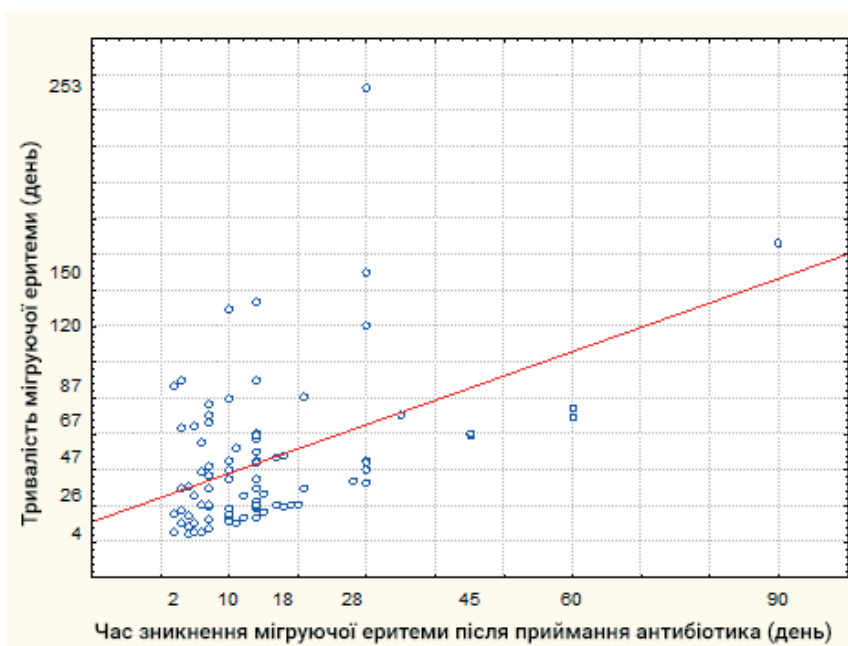


Рис. 5.1. Взаємозв'язок між часом зникнення мігруючої еритеми та її тривалістю у 137 пацієнтів із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі. Коефіцієнт кореляції Спірмена,  $r=0,38$  ( $p<0,001$ ).

Таблиця 5.9

**Динаміка вмісту ІЛ-10 і ІЛ-18 у сироватках крові хворих із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі при використанні різних схем лікування (Me (Lq; Uq))**

Интерлейкін	Здорові особи	Строк обстеження хворих			
		I (n=76)		II (n=70)	
		до лікування	60-й день	до лікування	60-й день
ІЛ-10, пг/мл	0,15 (0,00; 1,50)	4,10 (3,10; 10,40)	8,35 (4,30; 14,20)*	3,85 (1,25; 17,08)	18,55 (12,40; 26,00)
ІЛ-18, пг/мл	110,35 (75,30; 165,40)	211,45 (163,25; 264,15)	190,65 (158,80; 220,70)	276,35 (174,60; 314,40)	128,70 (134,40; 221,10)*

Примітки:

- \* – різниця достовірна між групами в один термін,  $p < 0,05$ .
- \*\* – різниця достовірна щодо початку лікування,  $p < 0,05$ .

18 разів – від рівня пацієнтів групи контролю та удвічі більшою, ніж в осіб, які отримували терапію без фітонастою.

Застосування настою з листків стевії медоносної у хворих із МЕ при ЛБ сприяло зниженню у 2 рази вмісту прозапального ІЛ-18 у сироватці крові щодо початкового рівня порівняно з особами, які отримували лише традиційне лікування антибіотиком (див. табл. 5.9) [86].

Особливістю ЛБ є відносно повільна та слабка специфічна гуморальна імунна відповідь, яка полягає в утворенні антиборелійних антитіл, переважно класів IgM та IgG, а також невеликої кількості антитіл інших класів – IgA та IgE. Ці антитіла, як правило, з'являються не раніше 2–3-го тижня від початку захворювання, що утруднює ранню діагностику хвороби [87]. Рівень специфічних IgM поступово знижується на 8–10-му тижнях ЛБ, але за умови дисемінації збудника їх утворення пролонгується. Рівень IgG (переважно G1, G3, які є комплементактивуючими ізотипами) починає зростати через 4–6 тижнів від початку хвороби, досягаючи максимальних показників на 4–6-му місяцях недуги [88, 89].

В-клітинні реакції можуть бути пригнічені раннім застосуванням антибактерійної терапії на початковій стадії захворювання. При локальних проявах недуги, ранньому призначенні антибіотиків специфічних антитіл може не бути [90].

Ми також вивчали динаміку концентрації (кількісне визначення) специфічних антитіл класів IgM та IgG до *B. burgdorferi* s. l. у сироватці крові хворих із МЕ при ЛБ залежно від схем лікування. Специфічні антитіла визначали тричі: перед початком лікування, через 60 і 120 днів. З'ясували, що при

обстеженні пацієнтів до лікування вміст антитіл класу IgM був вищим у хворих, яких лікували за схемою I, порівняно з пацієнтами, які отримували лікування за схемою II ( $p < 0,01$ ), а концентрація анти-IgG суттєво не відрізнялась (табл. 5.10). Через 60 днів вміст специфічних анти-IgM дещо збільшився: у пацієнтів, яких лікували за схемою II, – в 1,35 раза, за схемою I – в 1,14, а концентрація анти-IgG зменшилася в 1,52 і 1,75 раза відповідно ( $p > 0,05$ ). На 120-й день відзначено суттєве зниження вмісту специфічних антитіл обох класів ( $p < 0,01$ ): рівень антитіл класу IgM виявився нижчим як щодо їх вмісту на 60-й день, так і до лікування. Концентрація їх в осіб, які отримували лікування лише доксицикліном гідрохлоридом, зменшилась у 2,15 раза, у пацієнтів, які отримували ще й настій листків стевиї медоносної, – у 3,31. Враховуючи рекомендації виробника, згідно з якими показник вмісту специфічних IgM та IgG у сироватці крові 16–22 Од/мл є проміжним, а  $\leq 16$  Од/мл – негативним, то можна вважати, що антитіла обох класів до *B. burgdorferi s. l.* зникли лише у пацієнтів, яких лікували за схемою II (IgM ( $12,61 \pm 1,26$ ) та IgG ( $13,14 \pm 1,74$ ) Од/мл), а в осіб, які отримували лікування за схемою I, залишилися проміжними (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

**Динаміка вмісту антитіл класів IgM і IgG до *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові пацієнтів із мігруючою еритемою при Лайм-бореліозі, які отримували різне лікування, Од/мл ( $M \pm m$ )**

Схема лікування	Строк обстеження					
	до лікування (n=146)		60-й день (n=146)		120-й день (n=146)	
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
I (n=76)	54,42± 8,95*	37,15± 6,86	62,18± 8,79	21,27± 3,77	16,40± 2,43**	16,00± 2,45**
II (n=70)	27,20± 3,12	27,56± 3,99	36,83± 3,98	18,17± 2,47	12,61± 1,26**	13,14± 1,74**

Примітки:

1. \* – різниця достовірна між групами в один термін,  $p < 0,05$ .
2. \*\* – різниця достовірна щодо початку лікування,  $p < 0,05$ .

Отже, суттєве зниження концентрації специфічних антитіл класів IgM та IgG на 120-й день спостереження свідчить про ефективність апробованої схеми лікування хворих із МЕ прип ЛБ та можливу елімінацію *B. burgdorferi s. l.*

Також в осіб, які отримували лікування за схемою II, з'ясовували частоту виникнення фотодерматозів і суб'єктивних скарг, пов'язаних із використанням доксицикліну гідрохлориду (табл. 5.11).

Виявилось, що скорочення тривалості приймання антибіотика з 21 до 14 днів зменшило частоту виникнення вищезазначених негативних явищ. Так, еритеми на відкритих ділянках шкіри, віддалених від місць присмокуту-



Таблиця 5.11

**Частота появи фотодерматозів у пацієнтів із безеритемною формою Лайм-бореліозу при різному лікуванні (n=26)**

Симптом	Схема лікування			
	I (n=76)		II (n=70)	
	абс. число	%	абс. число	%
Еритеми на відкритих ділянках шкіри, віддалені від місць присмокування кліщів	4	5,3	1	1,4
Набряк шкіри	1	1,3	1	1,4
Везикули	1	1,3	0	0
Суб'єктивні відчуття: поколювання, свербіж, загальна слабкість	2	2,6	1	1,4
Разом	8	10,5	3	4,3

вання кліщів, мали лише 1,4 % пацієнтів проти 5,3 % у групі лікованих за схемою I, суб'єктивні відчуття – 1,4 проти 2,6 % осіб ( $p<0,05$ ) (див. табл. 5.11).

Таким чином, лікування хворих із використанням антибіотика «Доксицикліну гідрохлорид» і настою з листків стевії медоносної сприяло зменшенню частоти виникнення такої побічної дії доксицикліну гідрохлориду, як фототоксична медикаментозна реакція, майже у 3,8 раза ( $p<0,05$ ).

Катамнестично через 8–10 місяців після лікування обстежено 44 пацієнти, які мали МЕ при ЛБ, з них 21 особа отримувала доксицикліну гідрохлорид по 100 мг двічі на день перорально протягом 21 дня разом із карсиллом і хілаком (група 1), а 23 пацієнти – доксицикліну гідрохлорид по 100 мг двічі на день лише 14 днів разом із карсиллом і хілаком з наступним застосуванням настою з листків стевії медоносної по 1 склянці двічі на день протягом 14 днів (група 2). Протягом періоду, що минув після лікування, обстежені особи не зазнавали нападів кліщів (рис. 5.2).

Погіршення стану у вигляді появи нових симптомів ЛБ (артралгії, зниження зору, парез лицевого нерва) відмічали частіше пацієнти, яких лікували лише антибіотиком (група 1), порівняно з особами групи 2 – 9,5 проти 4,3 % ( $p<0,05$ ); утримувалися прояви недуги у них також частіше – відповідно, у 19,1 проти 13,1 % осіб, водночас тих, у кого настало клінічне одужання, було більше серед пацієнтів групи 2, ніж 1, – 82,6 проти 71,4 % (див. рис. 5.2).

Отже, результати проведених досліджень показали, що серед 146 хворих із МЕ при ЛБ у 96 (65,8 %) недуга перебігала без ознак дисемінації борелій, у 50 (34,2 %) – з органічними ураженнями раннього періоду. Особи з тяжким перебігом хвороби і перебігом середньої тяжкості переважали у групі хворих із МЕ, які мали ще й органічні ураження раннього періоду, тоді як легкий перебіг частіше відзначали в пацієнтів лише з МЕ – відповідно, у 91,7 проти 44,0 %

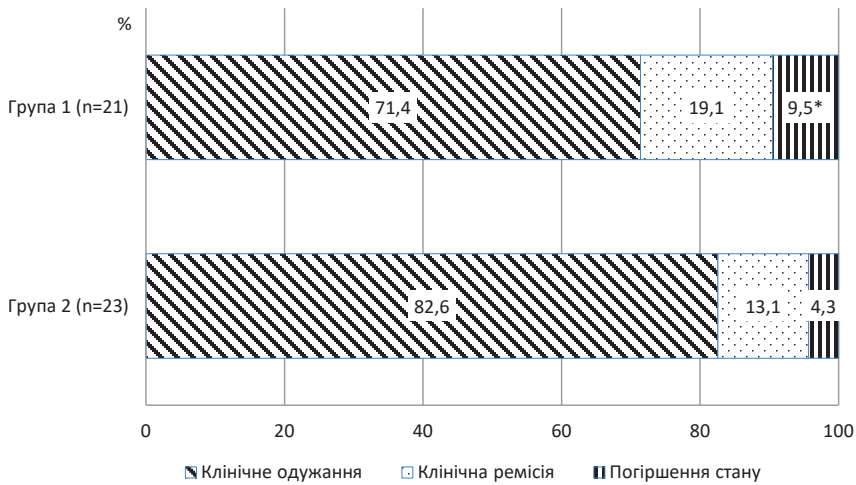


Рис. 5.2. Катанез хворих залежно від отриманих схем лікування (n=44).  
Примітка. \* – різниця достовірна між групами,  $p < 0,05$ .

( $p < 0,05$ ). Ступінь середньої тяжкості у 8 пацієнтів лише з МЕ був зумовлений множинними (від 3 до 6) еритемами.

76 хворих із МЕ при ЛБ, у тому числі 50 осіб лише з МЕ і 26 – із МЕ з ознаками ранньої органної дисемінації, отримували таке лікування: доксицикліну гідрохлорид по 100 мг двічі на день перорально протягом 21 дня, а також карсил і ілалек у середньотерапевтичних дозах такий же час.

Після проведеного лікування у пацієнтів як з наявністю дисемінації борелій, так і без неї досягнуто позитивної динаміки у вигляді покращення, значного покращення і клінічного одужання. Проте в обох групах переважали пацієнти з покращенням і значним покращенням – у них зникла мігруюча еритема, проте зберігались ознаки дисемінації борелій (виражені в балах), проти осіб з клінічним одужанням (відсутність будь-яких клінічних проявів ЛБ): в осіб без дисемінації – 60,0 проти 40,0 %, із дисемінацією – 65,4 проти 34,6 %.

У частини пацієнтів на тлі призначеного лікування доксицикліном гідрохлоридом виникли зміни на шкірі, не пов'язані з присмокуванням кліщів, і ряд суб'єктивних скарг. Вони з'являлись після тривалого їх перебування на сонці. Зокрема, в 5,3 % осіб фотодерматоз проявився у вигляді еритеми, у 2,6 % – виникли різні суб'єктивні відчуття.

Саме наявність у частини хворих деяких клінічних ознак ЛБ після зникнення мігруючої еритеми (покращення і значне покращення, а не клінічне одужання), а також виникнення фототоксичної медикаментозної реакції на тлі тривалого лікування доксицикліном гідрохлоридом спонукали нас до пошуку альтернативної схеми лікування. Вирішили тривалість призначення доксицикліну гідрохлориду скоротити до 14 днів, натомість після курсу

антибіотикотерапії долучити настій із листків стевії медоносної. Ця лікарська рослина, згідно з даними літератури, виявляла ефективність проти усіх морфологічних форм борелій, навіть тих, які були резистентними до доксицикліну гідрохлориду. Тому схема II лікування хворих із МЕ при ЛБ мала вигляд: доксицикліну гідрохлорид по 100 мг двічі на день упродовж 14 днів разом із карсиллом і хілаком у тих же дозах такий же час з наступним призначенням настою з листків стевії медоносної по 1 склянці двічі на день протягом 14 днів. Таке лікування отримали 70 осіб: 46 пацієнтів лише з МЕ і 24 – із МЕ та іншими проявами ЛБ.

Розроблене комплексне лікування хворих із МЕ при ЛБ з використанням антибіотика «Доксицикліну гідрохлорид» і настою з листків стевії медоносної забезпечило клінічне одужання більшого числа осіб порівняно з терапією лише антибіотиком – у 87,1 проти 38,2 % ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що час зникнення мігруючої еритеми на тлі приймання антибіотика суттєво залежить від локалізації присмоктування кліщів і від його тривалості, що підтверджено позитивним, помірної сили кореляційним взаємозв'язком між зазначеними показниками.

Застосування настою з листків стевії медоносної при МЕ при ЛБ також сприяло суттєвому зниженню рівня прозапального ІЛ-18 і збільшенню концентрації протизапального ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів ( $p < 0,05$ ), що забезпечує ранню запальну реакцію, формування клітинного і гуморально-го імунітету, а відтак – сприяє елімінації борелій та одужанню хворого.

Призначення в комплексному лікуванні хворих із МЕ при ЛБ доксицикліну гідрохлориду разом з настоем із листків стевії медоносної сприяло зменшенню частоти виникнення фототоксичної медикаментозної реакції доксицикліну гідрохлориду майже у 3,8 раза ( $p < 0,05$ ).

## Список бібліографічних посилань

1. Лайм-бореліоз: питання діагностики і терапії / Л. Р. Шостакович-Корецька, І. В. Будаєва, А. В. Чергінець та ін. *Актуальна інфектологія*. 2014. № 2 (3). С. 27–31.
2. Lindblom P., Wilhelmsson P., Fryland L. Tick-borne encephalitis virus in ticks detached from humans and follow-up of serological and clinical response. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014. Vol. 5. № 1. P. 21–28.
3. Rollend L., Fish D., Childs J. E. Transovarial transmission of *Borrelia spirochetes* by *Ixodes scapularis*: a summary of the literature and recent observations. *Ticks Tick Borne Dis*. 2013. Vol. 4. № 1–2. P. 46–51.
4. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review / E. Sanchez, E. Vannier, G. P. Wormser, L. T. Hu. *JAMA*. 2016. Vol. 315(16). P. 1767–1777. DOI: 10.1001/jama.2016.2884.
5. Иксодовые клещевые боррелиозы (обучающий модуль) / Э. А. Кашуба, Т. Г. Дроздова, Л. В. Ханипова и др. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014. № 4. С. 57–81.

6. Shapiro E. D. Clinical practice. Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370. P. 1724–1731.
7. Cameron D. J., Johnson L. B., Maloney E. L. Evidence assessments and guideline recommendations in Lyme disease: the clinical management of known tick bites, erythema migrans rashes and persistent disease. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2014. Vol. 12. № 9. P. 1103–1135.
8. In vitro and in vivo evaluation of cephalosporin's for the treatment of Lyme disease / V. R. Pothineni, M. B. Parekh, M. M. Babar et al. *Drug Des. Devel. Ther.* 2018. Vol. 12. P. 2915–2921.
9. Arnez M., Ružić-Sabljić E. Azithromycin Is Equally Effective as Amoxicillin in Children with Solitary Erythema Migrans. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015. Vol. 34. № 10. P. 1045–1048.
10. Feng J., Auwaerter P. G., Zhang Y. Drug combinations against *Borrelia burgdorferi* persists in vitro: eradication achieved by using daptomycin, cefoperazone and doxycycline. *PLoS One.* 2015. Vol. 10. № 3. DOI: 10.1371/journal.pone.0117207.
11. Revisiting doxycycline in pregnancy and early childhood – time to rebuild its reputation? / R. Cross, C. Ling, N. P. Day et al. *Expert Opinion on Drug Safety.* 2016. Vol. 15. № 3. P. 367–382.
12. Treatment trials for post Lyme disease symptoms revisited / M. S. Klempner, P. J. Baker, E. D. Shapiro et al. *Am. J. Med.* 2013. Vol. 126. P. 665–669.
13. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society / H. Hofmann, V. Fingerle, K. P. Hunfeld et al. *Ger Med Sci.* 2017. Vol. 15. № 14. DOI: 10.3205/000255.
14. Попович О. О. Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія.* 2016. № 3 (12). С. 114–122.
15. Characterization of Biofilm Formation by *Borrelia burgdorferi* In Vitro / E. Sapi, S. L. Bastian, C. M. Mpy et al. *PLoS One.* 2012. Vol. 7. № 10. DOI: 10.1371/journal.pone.0048277.
16. Effect of RpoN, RpoS and LuxS Pathways on the Biofilm Formation and Antibiotic Sensitivity of *Borrelia Burgdorferi* / E. Sapi, P. A. Theophilus, T. V. Pham et al. *Eur J. Microbiol. Immunol. (Bp).* 2016. Vol. 6. № 4. P. 272–286.
17. Ineffectiveness of tigecycline against persistent *Borrelia burgdorferi* / S. W. Barthold, E. Hodzic, D. M. Imai et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2010. Vol. 54. № 2. P. 643–651.
18. Azithromycin versus penicillin V for the treatment of early Lyme borreliosis / K. Weber, B. Wilske, V. Preac-Mursic, R. Thurmayer. *Infection.* 1993. Vol. 21 (6). P. 367–372. DOI: 10.1007/BF01728915.
19. Azithromycin compared with amoxicillin in the treatment of erythema migrans. A double-blind, randomized, controlled trial / B. J. Luft, R. J. Dattwyler, R. C. Johnson et al. *Ann Intern Med.* 1996. Vol. 124 (9). P. 785–791. DOI: 10.7326/0003-4819-124-9-199605010-00002.
20. Comparison of azithromycin and doxycycline in the treatment of erythema migrans / B. Barsic, T. Maretic, L. Majerus, J. Strugar. *Infection.* 2000. Vol. 28 (3). P. 153–156. DOI: 10.1007/s150100050069.
21. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with azithromycin and phenoxymethylpenicillin / M. Arnez, D. Pleterski-Rigler, T. Luznik-Bufon et al. *Wien Klin Wochenschr.* 2002. Vol. 114 (13–14). P. 498–504.

22. Veinović G., Cerar T., Strle F. In vitro susceptibility of European human *Borrelia burgdorferi* sensu stricto strains to antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents*. 2013. Vol. 41 (3). P. 288–291.
23. Solitary erythema migrans in children: comparison of treatment with clarithromycin and amoxicillin / T. Nizic, E. Velikanje, E. Ružic-Sabljić, M. Arnež. *Wien Klin Wochenschr*. 2012. Vol. 124. (13–14) P. 427–433. DOI: 10.1007/s00508-012-0194-1.
24. Roxithromycin in Lyme borreliosis: discrepant results of an in vitro and in vivo animal susceptibility study and a clinical trial in patients with erythema migrans K. Hansen, A. Hovmark, A. M. Lebech et al. *Acta Derm Venereol*. 1992. Vol. 72 (4) P. 297–300.
25. Adaptive and innate immune responsiveness to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in exposed asymptomatic children and children with previous clinical Lyme borreliosis / B. H. Skogman, S. Hellberg, C. Ekerfelt et al. *Clin. Dev. Immunol*. 2012. P. 294587. DOI: 10.1155/2012/294587.
26. Children with multiple erythema migrans: are there any pre-treatment symptoms and/or signs suggestive for central nervous system involvement? / M. Arnez, D. Pleterski-Rigler, T. Luznik-Bufon et al. *Wien Klin Wochenschr*. 2002. Vol. 114 (13–14). P. 524–529.
27. Bennet L., Danell S., Berglund J. Clinical outcome of erythema migrans after treatment with phenoxymethyl penicillin. *Scand J Infect Dis*. 2003. Vol. 35 (2). P. 129–131. DOI: 10.1080/0036554021000027009.
28. Comparison of a two- or three-week regimen and a review of treatment of erythema migrans with phenoxymethylpenicillin / E. Aberer, P. Kahofer, B. Binder et al. *Dermatology (Basel)*. 2006. Vol. 212 (2). P. 160–167. DOI: 10.1159/000090657.
29. Arnez M. Antibiotic treatment of children with erythema migrans. *Clin Infect Dis*. 2007. Vol. 44 (8). P. 1133–1334. DOI: 10.1086/512978
30. The Jarisch-Herxheimer reaction associated with doxycycline in a patient with Lyme arthritis / S. Nykytyuk, O. Boyarchuk, S. Klymnyuk, S. Levenets. *Reumatologia*. 2020. Vol. 58. № 5. P. 335–338.
31. Koton Y., Bisharat N. Tick-borne relapsing fever with severe Jarisch-Herxheimer reaction. *Isr. Med. Assoc. J*. 2018. Vol. 1. P. 62–63.
32. Erythema migrans in the immunocompromised host / V. Maraspin, S. Lotric-Furlan, J. Cimperman et al. *Wien Klin Wochenschr* 1999. Vol. 111. P. 923–932.
33. The impact of immunosuppression on erythema migrans: a retrospective study of clinical presentation, response to treatment and production of *Borrelia* antibodies in 33 patients / B. Fürst, M. Glatz, H. Kerl, R. R. Müllegger. *Clin Exp Dermatol*. 2006. Vol. 31. P. 509–514.
34. Erythema migrans in solid-organ transplant recipients / V. Maraspin, J. Cimperman, S. Lotric-Furlan et al. *Clin Infect Dis*. 2006. Vol. 42. P. 1751–1754.
35. Lyme neuroborreliosis in HIV-1 positive men successfully treated with oral doxycycline: a case series and literature review / D. Bremell, C. Säll, M. Gisslén, L. Hagberg. *J Med Case Rep*. 2011. Vol. 5. P. 465.
36. Course and outcome of early Lyme borreliosis in patients with hematological malignancies / V. Maraspin, E. Ružić-Sabljić, L. Lusa, F. Strle. *Clin Infect Dis*. 2015. Vol. 61. P. 427–431.
37. Erythema migrans: course and outcome in patients treated with rituximab / V. Maraspin, P. Bogovic, T. Rojko et al. *Open Forum Infect Dis*. 2019. Vol. 6. P. ofz292.
38. Lyme borreliosis in patients treated with tumour necrosis factor-alfa inhibitors / V. Maraspin, P. Bogovic, T. Rojko et al. *J Clin Med*. 2019. Vol. 8 (11). P. 1857. DOI: 10.3390/jcm8111857.

39. BMJ Best Practice. Lyme disease. 2016. URL: bestpractice.bmj.com.
40. Лайм-бореліоз. Діагностичні критерії, лікування і профілактика: метод. рек. / уклад.: М. А. Андрейчин, В. С. Копча, М. І. Шкільна та ін. Тернопіль: ТДМУ, 2019. 52 с.
41. Asbrink E. Acrodermatitis chronica atrophicans. *Clin Dermatol.* 1993. Vol. 11 (3). P. 369–375. DOI: 10.1016/0738-081X(93)90092-Q.
42. Success and failure in the treatment of acrodermatitis chronica atrophicans / E. Aberer, F. Breier, G. Stanek, B. Schmidt. *Infection.* 1996. Vol. 24 (1). P. 85–87. DOI: 10.1007/BF01780666
43. Зінчук О. М. Лайм-бореліоз: клініко-імунопатогенетичні особливості та екстрене превентивне лікування: автореф. ... доктора мед. наук: 14.01.13. Київ, 2010. 41 с.
44. EFNS guidelines on the diagnosis and management of European Lyme neuroborreliosis / A. Mygland, U. Ljøstad, V. Fingerle et al. *Eur. J. Neurol.* 2010. Vol. 17. P. 8–16.
45. Efficacy and safety of pharmacological treatments for acute Lyme neuroborreliosis – a systematic review / R. Dersch, M. H. Freitag, S. Schmidt et al. *Eur. J. Neurol.* 2015. Vol. 22. № 9. P. 1249–1259.
46. Guidelines for diagnosis and treatment in neurology – Lyme neuroborreliosis / S. Rauer, S. Kastenbauer, H. Hofmann et al. *Ger. Med. Sci.* 2020. Vol. 18. DOI: 10.3205/000279.
47. The Clinical Assessment, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America / G. P. Wormser, R. J. Dattwyler, E. D. Shapiro et al. *Clin. Infect. Dis.* 2006. Vol. 43. P. 1089–1134.
48. Evidence-based guidelines for the management of Lyme disease. Expert Rev. / D. Cameron, A. Gaito, N. Harris et al. *Anti-infect. Ther.* 2014. Vol. 2. № 1. – P. 2–13.
49. The Pathogenesis of Lyme Neuroborreliosis: From Infection to Inflammation / T. A. Rupprecht, U. Koedel, V. Fingerle, H.-W. Pfister. *Mol. Med.* 2008. Vol. 14 (3–4). P. 205–212. DOI: 10.2119/2007-00091.
50. Strieker R. B. Natural Killer Cells in Chronic Lyme Disease. *Clin. Vaccine Immunol.* 2009. Vol. 16 (11). P. 1704–1706. DOI: 10.1128/CVI.00260-09.
51. Prevalence and genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Ixodes ticks in Belgium / T. Kesteman, C. Rossi, P. Bastien et al. *Acta Clin. Belg.* 2010. Vol. 65 (5). P. 319–322. DOI: 10.1179/acb.2010.069.
52. Зінчук О. М. Етіотропна терапія Лайм-бореліозу / О. М. Зінчук // *Новости медицины и фармации.* 2010. № 330. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/13590>.
53. Козловська А. Лайм-бореліоз: сучасні принципи лікування від А до Я. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2020. № 5 (126). С. 34–39.
54. Comparison of clinical course and treatment outcome for patients with early disseminated or early localized Lyme borreliosis / D. Stupica, V. Maraspin, P. Bogovic et al. *JAMA Dermatol.* 2018. Vol. 154. № 9. P. 1050–1056.
55. Berndtson K. Review of evidence for immune evasion and persistent infection in Lyme disease. *International Journal of General Medicine.* 2013. Vol. 6. P. 291–306.
56. Biofilm formation by *Borrelia burgdorferi sensu lato* / V. A. Timmaraju, P. A. Theophilus, E. Sapi et al. *FEMS Microbiol Lett.* 2015. Vol. 362. № 15. DOI: 10.1093/femsle/fnv120.

57. Evidence of *in vivo* existence of *Borrelia* biofilm in borrelial lymphocytomas / E. Sapi, K. Balasubramanian, A. Poruri et al. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2016. Vol. 6. № 1. P. 9–24.
58. The Emerging Role of Microbial Biofilm in Lyme Neuroborreliosis / E. G. Di Domenico, I. Cavallo, V. Bordignon et al. *Front Neurol*. 2018. Vol. 9. № 1048. DOI: 10.3389/fneur.2018.01048.
59. *Borrelia* and *Chlamydia* Can Form Mixed Biofilms in Infected Human Skin Tissues / E. Sapi, K. Gupta, K. Wawrzeniak et al. *European Journal of Microbiology and Immunology*. 2019. Vol. 9. № 2. P. 46–55.
60. Persistence of *Borrelia burgdorferi* in rhesus macaques following antibiotic treatment of disseminated infection / M. E. Embers, S. W. Barthold, J. T. Borda et al. *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 1. DOI: 10.1371/journal.pone.0029914.
61. Stricker R., Johnson L. *Borrelia burgdorferi* aggregase activity: more evidence for persistent infection in Lyme disease. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2013. Vol. 3. № 40. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00040.
62. Hodzic E. Lyme Borreliosis: is there a preexisting (natural) variation in antimicrobial susceptibility among *Borrelia burgdorferi* strains? *Bosn. J. Basic Med. Sci*. 2015. Vol. 15. № 3. P. 1–13.
63. Безродний Б. Г., Петренко О. М. Біоплівки патогенних бактерій та їх роль у хронізації інфекційного процесу. *Здоров'я України*. 2014. № 3 (17). С. 25–29.
64. Control of Biofilm Formation: Antibiotics and Beyond / A. Algburi, N. Comito, D. Kashtanov et al. *Appl Environ Microbiol*. 2017. Vol. 83. № 3. DOI: 10.1128/AEM.02508-16.
65. Berndtson K. Review of evidence for immune evasion and persistent infection in Lyme disease. *International Journal of General Medicine*. 2013. Vol. 6. P. 291–306.
66. Куляс С. М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013. № 20. С. 245–251.
67. Lyme borreliosis / A. C. Steere, F. Strle, G. P. Wormser et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2016. Vol. 2. № 16090. DOI: 10.1038/nrdp.2016.90.
68. Fallahi P., Elia G., Bonatti A. Interferon-gamma-induced protein 10 in Lyme disease. *Clin Ter*. 2017. Vol. 168. № 2. DOI: 10.7417/CT.2017.1997.
69. Nakanishi K. Unique Action of Interleukin-18 on T Cells and Other Immune Cells. *Front. Immunol*. 2018. Vol. 9. № 763. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00763.
70. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases / J. Luiz Marques-Rocha, M. Samblas, F. I. Milagro et al. *FASEB J*. 2015. Vol. 29. P. 3595–3611.
71. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20. № 3. DOI: 10.3390/ijms20030649.
72. Evaluation of Serum Cytokines Levels and the Role of Cannabidiol Treatment in Animal Model of Asthma / F. Vuolo, F. Petronilho, B. Sonai et al. *Mediators Inflamm*. 2015. Vol. 2015. № 538670. DOI: 10.1155/2015/538670.
73. Pages M., Atard C. T., Galan M. B3-integrin sequence variation and rodent susceptibility to hantaviruses. HFRS, HPS and hantaviruses: abstracts of VIII Int. conf. Athens (Greece). 2010. P. 205.
74. The Ngal Reporter Mouse Detects the Response of the Kidney to Injury in Real Time / N. Paragas, A. Qiu, Q. Zhang et al. *Nat. Med*. 2011. Vol. 17. № 2. P. 216–222.
75. Course and Outcome of Erythema Migrans in Pregnant Women / V. Maraspin, L. Lusa, T. Blejec et al. *J. Clin. Med*. 2020. Vol. 9. № 2364. DOI: 10.3390/jcm9082364 (20).

76. The role of interleukin-1 and interleukin-18 in pro-inflammatory and anti-viral responses to rhinovirus in primary bronchial epithelial cells / S. C. Piper, J. Ferguson, L. Kay et al. *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 5. DOI: 10.1371/journal.pone.0063365.

77. Динаміка інтерлейкінів у хворих на Лайм-бореліоз / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, О. Л. Івахів та ін. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22. № 1 (83). С. 17–22.

78. Evaluation of in-vitro antibiotic susceptibility of different morphological forms of *Borrelia burgdorferi* / E. Sapi, N. Kaur, S. Anyanwu et al. *Infection and drug resistance*. 2011. Vol. 4. P. 97–113.

79. Effectiveness of *Stevia Rebaudiana* Whole Leaf Extract Against the Various Morphological Forms of *Borrelia Burgdorferi* in Vitro / P. A. Theophilus, M. J. Victoria, K. M. Socarras et al. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*. 2015. Vol. 5. № 4. P. 268–280.

80. Goc A., Rath M. The anti-borreliae efficacy of phytochemicals and micronutrients: an update. *Ther Adv Infect Dis*. 2016. Vol. 3. № 3–4. P. 75–82.

81. Попова Н. В., Литвиненко В. И., Куцянн А. С. Лекарственные растения мировой флоры. Харьков: Діка плюс, 2016. С. 405.

82. Phytochemical streening and comparative antimicrobial potential of different extract of *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves / A. B. Siddique, S. M. M. Rahman, M. A. Hos-sain, M. A. Rashid. *Asian. Pacific J*. 2014. Vol. 4. P. 275–280.

83. Study on chemical composition and biological activities of essential oil and extracts from *Stevia rebaudiana* Bertoni leaves / F. N. Muanda, R. Soulimani, B. Diop, A. Dico. *Food Sci. Technol*. 2011. Vol. 44. P. 1865–1872.

84. Kakkar S., Bais S. A review on protocatechuic acid and its pharmacological potential. *ISRN Pharmacol*. 2014. P. 943-952.

85. *Stevia rebaudiana* Bert. Leaf Extracts as a Multifunctional Source of Natural Antioxidants / K. Gawel-Bęben, T. Bujak, Z. Nizioł-Lukaszewska et al. *Molecules*. 2015. № 20. P. 5468–5486.

86. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на Лайм-бореліоз із використанням стевії медоносної / М. І. Шкільна, С. М. Марчишин, М. А. Андрейчин та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2020. № 1. С. 195–201.

87. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: A systematic review and meta-analysis / M. M. Leeflang, C. W. Ang, J. Berkhout. *BMC Infect. Dis*. 2016. Vol. 16. DOI: 10.1186/s12879-016-1468-4.

88. Чемич М. Д., Лутай І. В. Хвороба Лайма. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *EUMJ*. 2020. Vol. 8. № 2. P. 230–241.

89. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis / C. Eldin, A. Raffetin, K. Bouiller et al. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2019. Vol. 49. № 2. P. 121–132.

90. Волоха А. П. Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) у дітей. *Інфекційні хвороби*. 2014. № 1. С. 80–87.



## Розділ 6. ПРОФІЛАКТИКА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ

### 6.1. Первинна профілактика

Аби уникнути захворювання на ЛБ, рекомендовано не відвідувати місць, де можуть бути кліщі. Якщо ж це неможливо, необхідно вдаватися до таких кроків: одягати захисний одяг, наприклад довгі штани, заправлені в шкарпетки, і сорочку з довгими рукавами, щоб максимально ізолювати шкіру від нападу кліщів; бажано брати світлий одяг, тому що на ньому краще видно членистоногих [1].

Перед відвідуванням лісу чи інших місць, населених кліщами, слід обробити репелентами одяг і відкриті ділянки шкіри. Репеленти (лат. *repellentia*, *repellere* – відганяти, відштовхувати) – речовини, що відлякують членистоногих (комахи, кліщі). Їх використовують для захисту людей і тварин від нападів членистоногих з метою профілактики трансмісивних хвороб (Лайм-бореліоз, анаплазмоз, кліщовий енцефаліт, лейшманіоз, малярія, москітна гарячка тощо). До репелентів зазвичай належать синтетичні сполуки різної хімічної будови з відлякувальною дією різної тривалості. За механізмом дії розрізняють такі репеленти: ольфакторні, або фумігати (леткі речовини, діють на відстані на нервові закінчення органів нюху членистоногих), контактні (діють при контакті членистоногих з обробленою поверхнею), дезодоруючі, або маскуючі (нейтралізують чи знищують запахи, що приваблюють членистоногих) [2, 3].

Сучасні репеленти, які проявляють одночасно ольфакторну і контактну дію, є найефективнішими. Це діетилтолуамід, бензимін, карбоксид, ребемід, діетиламід феноксиоцтової кислоти, бензоїлпіридин, оксимат. Їх використовують у вигляді розчинів, водних емульсій та аерозолів, якими обробляють одяг, захисні сітки, палатки з розрахунку 20–30 г препарату на 1 м<sup>2</sup> тканини. Одноразове нанесення репеленту на шкіру забезпечує захист від нападів кровосисних членистоногих протягом 2–5 год; одяг, просочений ним, без прання зберігає захисні властивості протягом 2–3 тижнів, оброблений з аерозольного балона – протягом 1–2 діб. Тривалість захисної дії визначається дозою речовини, чисельністю та видом кровосисних членистоногих, метеорологічними факторами, умовами праці. Розроблено рецептури універсальної дії, які передбачають поєднання відлякувальних властивостей з інсектицидними. За формою випуску репелентів розрізняють спреї, олівці, лосьйони. Найбільш поширений варіант – спрей, який дозволяє швидко і рівномірно обробити велику поверхню одягу або тіла.

Правила застосування репелентів:

1. Наносити дуже тонким шаром лише на відкриті ділянки шкіри, але не під одяг.
2. Перед нанесенням на обличчя невелику кількість репеленту розподілити між долонями, а потім нанести на обличчя.
3. Після нанесення ретельно вимити руки з милом, щоб запобігти потраплянню залишків речовини в очі, рот, на слизові оболонки.
4. Не наносити на ушкоджену шкіру (опіки, рани).
5. Не допускати потрапляння на слизові оболонки очей, губ, носа.
6. Не наносити репелентів в аерозолях і спреях у закритих приміщеннях або біля продуктів харчування.
7. Не наносити на руки маленьким дітям (смокчуть пальці, труть очі).
8. Повторно наносити згідно з рекомендаціями виробника.
9. Не варто комбінувати засоби: сонцезахисний + репелент, тому що перший потрібно наносити повторно частіше, ніж репелент.
10. За появи подразнення шкіри негайно змити водою.

Найбільш розповсюдженими репелентами є препарати:

1. З вмістом N,N-діетил-мета-толуаміду (ДЕТА) – «золотий стандарт» серед репелентів, ефективний проти комарів, кліщів, мух, мошок. Використовують у концентраціях від 10 до 30 %. Від концентрації діючої речовини залежить тривалість захисту: при концентрації 10 % – протягом 2 год, понад 24 % – протягом 5 год. Американська академія педіатрії дозволяє застосовувати ДЕТА в дітей віком від 2 місяців при дотриманні всіх правил безпеки.

2. З вмістом пікаридину – не має запаху, не подразнює шкіри, ефективний у концентрації 20 % і більше, менш токсичний, ніж ДЕТА. Також дозволений для використання в дітей, старших 2 місяців.

3. З вмістом олії лимонного евкаліпту – рослинної сполуки, менш ефективною, ніж ДЕТА і пікаридин. Застосовують у концентрації не менше 30 %. Спричиняє подразнення очей. Дозволена для використання в дітей, старших 3 років.

Кліщ довго шукає місце для нападу (присмоктується до тіла протягом 2 год). Для своєчасного його виявлення необхідно кожні 2 год перебування в лісі чи інших місцинах, населених кліщами, та після виходу з них проводити само- і взаємообстеження [4].

Здійснюючи само- та взаємоогляд тіла з метою виявлення присмоктаних паразитів, слід особливу увагу звертати на ший, пахові ділянки, вухні раковини – в цих ділянках шкіра особливо ніжна і тонка, й кліщ найчастіше присмоктується саме там [5]. За наявності членистоногого його негайно вилучають мікропінцетом або спеціальним пристосуванням – тік твістером (рис. 6.1, 6.2), уникаючи роздавлювання самого паразита. Категорично не рекомендують обробляти присмоктаного кліща будь-якими мазями або алкоголем, які б перешкоджали диханню паразита. За такої дії він інтенсив-

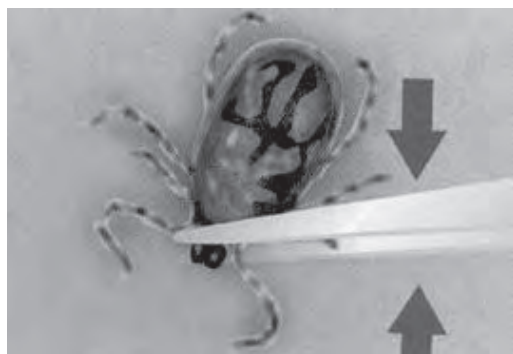


Рис. 6.1. Видалення кліща за допомогою мікропінцета.

но виділяє у шкіру слину, а тому ймовірність інфікування людини бореліями різко зростає.

Практикують заходи, спрямовані на скорочення чисельності кліщів у місцях, які вони населяють: скошування високої трави, акарицидну обробку території тощо.

Вакцинація нині не доступна. У США відповідну вакцину створили, і вона навіть пройшла клінічні випробування [6]. Її ефективність досягала 80 %. Однак, у зв'язку зі слабким попитом, вакцину було усунено з ринку. На сьогодні триває пошук більш ефективної та дешевої вакцини для населення гіперендемичних зон і груп високого ризику (лісівників, мисливців, збирачів грибів та ягід, працівників парково-рекреаційних господарств тощо) [7].



Рис. 6.2. Тік твістери для видалення кліщів і хід такої операції.

## 6.2. Вторинна (постконтактна) профілактика

За своєю суттю екстрена антибіотикопротекція бореліозу – це призначення антибіотиків в інкубаційний період, коли борелій ще відносно мало, що дозволяє застосовувати препарати в значно менших дозах і коротшим курсом, ніж під час захворювання.

Екстрену профілактику ЛБ здійснюють суворо індивідуально в тих випадках, коли точно встановлено, що кліщ був інфікований бореліями, або присмокування кліща відбулося в місцевості з високим ризиком зараження, тобто за умови, що він присмоктався на території з рівнем імовірного

інфікування кліщів понад 20 %. Для дослідження кліщів на інфікованість бореліями користуються методом темнопольної мікроскопії або полімеразної ланцюгової реакції, яка більш чутлива.

Для екстреної профілактики ЛБ застосовують антибіотики різних груп (пеніциліни, тетрацикліни, макроліди), які показані й для лікування маніфестних форм хвороби. Однією з важливих умов використання антибіотиків різних фармакологічних груп є їх добрі проникність і накопичення в шкірі – місці персистенції збудника в інкубаційний період ЛБ.

Показання до призначення екстреної антибіотикопрофілактики ЛБ такі:

- 1) дані епідеміологічного анамнезу – факт укусу іксодових кліщів;
- 2) результати паразитолого-мікробіологічних досліджень – виявлення борелій у гемолімфі присмоктаного кліща;
- 3) максимально ранні терміни початку антибіотикопрофілактики після нападу;
- 4) добра індивідуальна переносимість рекомендованих антибіотиків;
- 5) проведення антибіотикопрофілактики під контролем лікаря;
- 6) контрольне обстеження через 1–3 місяці після курсу антибіотикотерапії для своєчасного виявлення можливого переходу недуги у хронічну стадію.

Для екстреної антибіотикопрофілактики ЛБ можна рекомендувати такі схеми:

1. Доксциклін, або юнідокс солютаб (дериват доксицикліну) перорально (0,2 г для дорослих і 4 мг/кг маси тіла для дітей, старших 8 років) одноразово в тих випадках, якщо:

- після нападу минуло не більше 36 год;
- інвазованість кліщів *B. burgdorferi* на конкретній території перевищує 20 %;
- цей препарат не протипоказаний (суворі протипоказання стосуються вагітних, матерів, які годують груддю, і дітей віком до 8 років) [8].

2. У разі виявлення борелій у кліщі в інтервалі від 36 год до 3 діб після його присмоктування призначають курс доксицикліну (юнідокс солютаб) по 0,1 г 1 раз на добу протягом 5 днів; після 3-ї доби від моменту нападу кліща (але не пізніше 5-ї доби) його продовжують до 10 днів.

3. Досить високу ефективність спостерігають при використанні сумамеду за схемою: 1,0 г перорально одноразово в 1-й день і по 0,5 г 1 раз на добу в наступні 4 дні.

4. Іншими антибіотиками, які можна використовувати для превентивного лікування, є препарати пролонгованого пеніциліну: біцилін-3, або ретарпен (екстенцилін), у дозі 2,4 млн ОД внутрішньом'язово одноразово після проведення внутрішньошкірної проби на індивідуальну переносимість антибіотика.

5. Не менш ефективним є комбінований препарат амоксициліну з клавулановою кислотою (амоксиклав) по 0,375 г 3 рази на добу протягом 5 днів [9].

Антибіотикотерапія в ранні терміни (до 5 днів після присмокування кліща) спроможна практично в усіх пацієнтів перервати інфекційний процес, причому ефективність застосування різних антибіотиків приблизно однакова і досить висока (97–98 %). Використання таких схем антибіотикопрофілактики пізніше, ймовірно, матиме меншу ефективність.

Згідно з настановою Польського товариства епідеміологів та інфекціоністів, єдиним показанням до профілактичного застосування одноразової дози доксицикліну (200 мг) можуть бути багаторазові напади кліщів в ендемічному регіоні на дорослу особу, яка приїхала з іншої місцевості [10].

### Список бібліографічних посилань

1. Лайм-бореліоз. Діагностичні критерії, лікування і профілактика: метод. рек. / М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, В. С. Копча та ін. Тернопіль, 2018. 42 с.
2. Factors associated with preventive behaviors regarding Lyme disease in Canada and Switzerland: a comparative study / C. Aenishaenslin, P. Michel, A. Ravel et al. *BMC Public Health*. 2015. Vol. 15. P. 185.
3. Виноград Н. О., Василюшин З. П., Козак Л. П. Загальна епідеміологія: навч. посіб. 4-те вид., випр. Київ: ВСВ «Медицина», 2017. 200 с.
4. Preventive behaviors and knowledge of tick-borne illnesses: results of a survey from an endemic area / S. L. Valente, D. Wemple, S. Ramos et al. *J Public Health Manag Pract*. 2015. Vol. 21. P. 16–23.
5. Stjernberg L., Berglund J. Risk of acquiring tick bites in South-Eastern Sweden. *Scand J Infect Dis*. 2002. Vol. 34. P. 840–844.
6. Slunge D., Boman A. Learning to live with ticks? The role of exposure and risk perceptions in protective behaviour against tick-borne diseases. *PLoS One*. 2018. Vol. 13. e0198286.
7. Lyme borreliosis: diagnosis and management / B. J. Kullberg, H. D. Vrijmoeth, F. van de Schoor, J. W. Hovius. *BMJ*. 2020. Vol. 369. m1041. DOI: 10.1136/bmj.m1041.
8. Intrathecally produced IgG and IgM antibodies to recombinant VlsE, VlsE peptide, recombinant OspC and whole cell extracts in the diagnosis of Lyme neuroborreliosis / G. Stanek, L. Lusa, K. Ogrinc et al. *Med. Microbiol. Immunol*. 2013. Vol. 203 (2). P. 125–132.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for test performance and interpretation from the Second National Conference on Serologic Diagnosis of Lyme Disease. *Morb. Mortal. Wkly Rep*. 1995. Vol. 44. P. 590–591.
10. Flisiak R. Boreliosa z Lyme. Choroby zakaźne i pasożytnicze. Red. J. Cianciara, J. Juszczyk. Lublin, 2012. T. 2. S. 621.

## Розділ 7. ПІДСУМКИ І ПРОПОЗИЦІЇ

Лайм-бореліоз – це найбільш поширена природно-осередкова інфекція з групи бактерійних зоонозів, яка спричиняється бореліями, передається переважно кліщами і перебігає з ураженням шкіри, опорно-рухової, серцево-судинної та нервової систем. В останні роки значно розширилася географія реєстрації недуги, а захворюваність суттєво зростає. Експерти ВООЗ вважають, що кількість зареєстрованих випадків менша від фактичної захворюваності мінімум у 5 разів. Збудників кліщових інфекцій уже виявляють у понад 80 країнах, до 2050 р. вони можуть уразити 35 % населення світу.

В Україні Лайм-бореліоз офіційно віднесено до групи особливо небезпечних інфекційних хвороб, його офіційну реєстрацію розпочато у 2000 р. Тенденцію до зростання захворюваності на ЛБ спостерігають у всіх областях, однак найбільше хворих зареєстровано у лісостеповій ландшафтно-географічній зоні. Є підстави вважати, що сучасна офіційна статистика стосовно ЛБ значно занижена. Причинами недообліку є, з одного боку, недостатня поінформованість населення стосовно ЛБ та, як наслідок, нехтування засобами профілактики, пізні звертання за допомогою до лікарів після укусів кліщів, з іншого – мала настороженість лікарів щодо цієї недуги, часті помилкові діагнози, недосконала лабораторна діагностика.

Ізольованих природних осередків окремих кров'яних інфекцій, очевидно, немає. В Європі існують асоційовані осередки, в яких циркулює до 7 патогенів, що здатні передаватися людині під час присмокування кліщів. Встановлено, що у 84,4 % випадків ЛБ перебігає у вигляді мікст-інфекції з кліщовим енцефалітом, ГАЛ та/або моноцитарним ерліхіозом. Крім того, кліщі є ще й переносниками чи резервуарами збудників туляремії, кліщового вірусного і весняно-літнього енцефалітів, Крим-Конго геморагічної гарячки, окремих рикетсіозів, бабезіозу, гарячки Ку та ін. В останні роки епідемічна ситуація нерідко ускладнюється за рахунок збільшення кількості нападів кліщів в умовах міст. Формування урбаністичних ендемічних осередків є визнаною проблемою.

Результати наших досліджень підтвердили можливість виникнення в населення України ЛБ у вигляді як моно-, так і мікст-інфекцій у зв'язку з доведеною зараженістю 36,0 % кліщів, відібраних від людей, збудниками кліщових інфекцій. Так, *B. burgdorferi s. l.* виявлено в 19,2 % особин, *A. phagocytophilum* – у 14,7 %, *B. miyamotoi* – в 1,7 %, *Babesia sp.* – у 0,3 %. Водночас 3,8 % відібраних від людей кліщів були заражені декількома збудниками одночасно.

Лайм-бореліоз спричиняє гетерогенна популяція різних видів бактерій роду *Borrelia*. Загальний список борелій охоплює не лише патогенні для людини бактерії, що є факторами ХЛ, кліщових поворотних гарячок, вошивого поворотного тифу, а й велику групу спірохет цього роду, роль яких у виникненні патології в людини доведено лише на певних територіях чи ще не з'ясовано, а також і непатогенні мікроби. Натепер борелії групи ЛБ (понад 50 видів) становлять комплекс *B. burgdorferi s. l.* Зі спірохет групи кліщових поворотних гарячок здебільшого в людей виявляють *B. miyamotoi*, *B. lonestari* та *B. theileri*. Так, зареєстровано випадки недуги, зумовленої *B. miyamotoi*, в Європі та США, в тому числі й у лісівників. Ми встановили причетність *B. miyamotoi* до виникнення інтоксикаційного синдрому й ураження опорно-рухової системи у 29,8 % лісівників Тернопільської області на підставі виявлення в них антитіл IgM та/або IgG (імуноблот) одночасно до *B. miyamotoi* й *B. burgdorferi s. l.*

Виконані дослідження дозволили нам розширити спектр збудників ЕФ і БЕФ ЛБ у пацієнтів з переважним ураженням опорно-рухової системи. У частини таких хворих виявляли анти-IgM одночасно до OspC *B. spielmanii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii*, зокрема в 78,9 % хворих з ЕФ і в 64,7 % – із БЕФ, застосувавши метод імуноблоту EUROLINE *Borrelia* RN-AT adv.

Крім типової форми борелій, описано інші морфологічно змінені варіанти, які називають «формами незбалансованого росту». Доведено, що цистні та гранулярні форми зберігають здатність розмножуватися, а за певних умов можуть реверсувати у звичайні спіралеподібні форми, зберігаючи патогенні властивості. Припускають, що утворення атипичних форм сприяє виживанню спірохет і розвитку хронічних форм ЛБ.

Не всі борелії комплексу *B. burgdorferi s. l.* є патогенними для людини. В Європі доведено патогенність 5 генотипів – *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* та *B. bavariensis*. Окремі науковці зазначають, що в західних регіонах України патогенними для людини є *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. lusitaniae* і *B. valaisiana*; інші такими, крім *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, вважають *B. valaisiana* та *B. spielmanii*. Поширеність цих генотипів у різних країнах різна, як й інших представників комплексу *B. burgdorferi s. l.*

У складі *B. burgdorferi* виявлено понад 100 білків (ліпопротеїнів), біологічне значення більшості з них не відоме. Кількісне співвідношення окремих поверхневих білків навіть у борелій одного генотипу широко варіює. Особливо варіабельний вміст поверхневих протеїнів OspA й OspC. Найбільшу гетерогенність білкового складу виявляють у *B. garinii* (за OspA – 7, OspC – 13 варіантів) і *B. afzelii* (за OspA – 2, OspC – 8 варіантів).

Борелії комплексу *B. burgdorferi s. l.* використовують як переносників твердих кліщів роду *Ixodes*, при цьому основну роль відіграють 4 види кліщів комплексу *I. ricinus*: *I. ricinus* L (Європа), *I. persulcatus* Schulze (Азія), *I. scapularis* Say (атлантичне узбережжя США) й *I. pacificus* Cooley & Kohls (тихоокеанське узбережжя США). Було доведено, що кліщі *I. pavlovskyi* (тайговий

кліщ), що поширені на Алтаї і Далекому Сході, також є переносниками борелій.

Заражені бореліями кліщі в процесі харчування, через слину, заражають тварин, а неінфіковані отримують збудників від тварин, у крові яких циркулюють борелії. Популяції хребетних тварин, які є джерелом і резервуарами збудників ЛБ, нараховують понад 200 видів, у тому числі дрібні ссавці (миші-полівки, щури, білки, зайці, їжаки тощо), інші дикі та домашні тварини, і більше 170 видів птахів (переважно ті, що гніздяться на землі). Ймовірно, значнішу роль у поширенні борелій відіграють перелітні птахи, оскільки вони не лише є резервуарами і господарями для таких видів, як *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. valaisiana*, але й переносять заражених кліщів на великі відстані.

Борелії до людини передаються під час присмокування іксодових кліщів, які є не тільки переносниками, але й основними резервуарами борелій, оскільки зберігають їх усе своє життя і можуть передавати трансваріально потомству. Кліщі завдяки трансфазовій, трансваріальній і трансмісивній передачі збудника заражаються на будь-якій стадії свого розвитку і здатні зберігати борелій при зміні сезонів понад 4 роки.

Встановлено, що один кліщ виду *I. ricinus* може бути одночасно носієм до 7 патогенів вірусної та бактерійної етіології. Мікст-інфекція здебільшого спричиняє атиповий перебіг захворювання, утруднює діагностику та, як наслідок, лікування. За даними літератури, зараженість кліщів декількома збудниками одночасно в різних країнах Європи охоплює від 3,2 до 45,0 % особин. Поєднані кліщові інфекції потребують поглибленого вивчення.

Кліщі прикріплюються до людини найчастіше в ділянках шиї, грудей, пахвових западин і складок, тобто в місцях з тонкою шкірою та інтенсивним кровопостачанням. Спочатку кліщ передає борелії, які знаходяться в слинних залозах. Якщо ж вони перебувають тільки в кишечнику кліща, їх передача здійснюється в другій фазі харчування (через 1–2 доби після присмокування). Тому раннє видалення кліщів запобігає в ряді випадків інфікуванню людини. Можлива передача збудника через фекалії кліща при потрапленні їх на шкіру і подальшому втиранні в мікротріщини при розчухуванні. Ймовірними є випадки механічної передачі борелій при випадковому роздавлюванні кліщів під час зняття їх із тварин (собаки, кішки) і потраплення вмісту кишечника в мікротравми шкіри або на кон'юнктиву очей. Трапляється й аліментарний шлях інфікування (при споживанні в їжу контамінованого сирого козячого молока чи молочних продуктів без попередньої термічної обробки). Борелії можуть передаватися ще й трансплацентарно під час вагітності від матері до плода.

Для збору кліщів ми розробили ефективніші за традиційний прапор засоби, зокрема прапор на Г-подібному тримачу і прапор на 2 паралельних металевих стержнях. На традиційному прапорі після його застосування середнє число кліщів з розрахунку на прапоро-кілометр становило 3,9 ек-



земпляра, на прапорі на Г-подібному тримачу – 12,7 екземпляра, на прапорі на 2 паралельних металевих стержнях – 13,4 екземпляра. Отже, запропоновані прапори мають суттєві переваги перед традиційним прапором для збору кліщів у природних біотопах.

Для оцінки епідемічних загроз, прогнозування активності природних осередків кліщових інфекцій, стійкості паразитарної системи традиційно використовують так звані зоопаразитологічні індекси, а саме: рясності, домінування, виявлення та інші. Однак, на нашу думку, основним об'єктивним показником чисельності кліщів на територіях може бути індекс заселення, або індекс розселення, тобто число кліщів на одиницю площі. Оцінка чисельності в перерахунку особин щодо площі дозволяє говорити про щільність заселення кліщів і має перспективу стосовно стандартизації показників. Зазначений показник у комплексі з іншими (наприклад, зараженість кліщів і ступінь інфікування патогенними мікроорганізмами) дає змогу розробити критерії оцінки епідемічних ризиків.

Протягом 2017–2019 рр. проводили акарологічні обстеження різних лісових біотопів Тернопільської області: 8 біотопів 5 лісництв 3 клімато-погодних зон (мале Полісся, холодне та тепле Поділля (Дністровський каньйон)) і 5 парків м. Тернополя. При аналізі отриманих результатів з використанням коефіцієнта осциляції встановлено, що при застосуванні нашого способу, порівняно із загальноприйнятим, він менший, тому дозволяє точніше розрахувати й оцінити показники заселення біотопів чи обстежуваних територій кліщами.

За період спостереження найнижчий середній рівень індексу рясності кліщів встановлено у зоні малого Полісся (7,3). У зоні холодного Поділля він становив 11,1 з коливанням від 3,7 до 19,1, в зоні теплого Поділля – 11,2 з коливанням від 8,0 до 13,1. Отже, цей індекс підвищується з півночі на південь, із зони хвойних лісів (мале Полісся) до змішаних (лісостеп) та в напрямку зростання середньорічних температур повітря.

Серед зібраних кліщів 96,2 % склали особини виду *I. ricinus*, з них 33,2 % – самки, 30,4 % – самці, 36,4 % – німфи. Частка *D. reticulatus* становила 3,7 % від усіх зібраних кліщів, з них 65,6 % – самки, 34,4 % – самці.

Обстежені біотопи і природно-географічні зони відрізняються за чисельністю і видовим складом мишуватих гризунів. Найбільш поширеними є мишак лісовий і мишак жовтогрудий. Їх чисельність зростає в напрямку з півночі на південь. Чисельність нориці рудої є найвищою в малому Поліссі. Зона теплого Поділля, особливо південніший біотоп з дубово-грабовим лісом та підліском, має найвищу чисельність гризунів і найбільший видовий склад.

За даними досліджень кліщів методом ПЛР, у лісових біотопах Тернопільської області виявлено ДНК *B. burgdorferi* s. l., *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum* і *Babesia* sp. Водночас не знайдено ДНК збудників моноцитарного ерліхіозу – *E. muris* та *E. chaffeensis*. Частка *B. burgdorferi* s. l. складала 53,6 %

від усіх виявлених патогенів: у зоні малого Полісся їх відсоток – 66,7, холодного Поділля – 60,9, теплого Поділля – 44,5. Тобто частка цих борелій у сумі позитивних знахідок знижувалась у напрямку з півночі на південь. Водночас відсоток позитивних результатів загалом і знахідок *Babesia sp.*, *B. miyamotoi* мав зворотну тенденцію. Очевидно, особливості флори та фауни, географічна віддаленість, погодні умови сприяли формуванню на території Тернопільської області різних природних осередків кліщових інфекцій.

Серед кліщів на самців і самок припало 72,5 % від усіх виявлених патогенів, серед них 80 % становили *A. phagocytophilum*, 70 % – *B. burgdorferi s. l.*, 67 % – *B. miyamotoi*. Найпростіші *Babesia sp.* частіше знаходили в пулах з личинок і німф (62,5 %). Вища зараженість імаго патогенними бактеріями, очевидно, зумовлена змінами ними більшого числа господарів, адже *I. ricinus* і *D. reticulatus* належать до кліщів із трирічним циклом розвитку.

Протягом 2018–2019 рр. у 5 парках м. Тернополя зібрано 358 кліщів, яких розділили на 63 пули. Два пули становили *D. reticulatus* (самиця та німфа), решту (61) – *I. ricinus* (111 самиць, 130 самців, 115 личинок і німф). Найпоширенішими патогенами були *B. burgdorferi s. l.* (виявлено в 46,8 % пулів), рідше – *A. phagocytophilum*, ще рідше – *Babesia sp.* Загалом зараженість збудниками, крім *Babesia sp.*, імаго є вищою, ніж кліщів преімагінальних стадій розвитку. Не виявлено суттєвої різниці між зараженістю пулів із самців і самок, за винятком зараженості *B. miyamotoi*. У пулах, в яких одночасно виявлено фрагменти ДНК декількох патогенних мікроорганізмів, найчастіше були *B. burgdorferi s. l.* (72,7 %) та *A. phagocytophilum* (66,6 %). Таким чином, у парках м. Тернополя наявні поєднані антропоургічні осередки трансмісивних інфекцій, в яких підтримується циркуляція *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum*, *Babesia sp.* Їх домінантним переносником є *I. ricinus*. Наявні ризики зараження людей посилює рекреаційна функція парків. Наведені дані досліджень використовують під час проведення комплексу протиепідемічних заходів і в клінічній практиці. Важливим науковим завданням є виявлення циркуляції на території різних ландшафтно-географічних зон України ще недосліджених генотипів борелій та збудників інших кліщових інфекцій.

Протягом 2017–2019 рр. ми досліджували 1226 кліщів, відібраних від людей, з них 1179 – отримали від мешканців м. Тернополя та області, 47 – від жителів інших областей України. Зі слів майже кожного п'ятого, напади на них кліщів сталися в населених пунктах Тернопільської області, за винятком м. Тернополя. Кожний третій постраждалий тернополянин зазнав укусів кліщів у паркових зонах, кожний п'ятий – на дачно-городніх ділянках міста і прилеглих до нього сіл, а кожний сьомий – навіть у місцях, розташованих за межами парків. Напади кліщів реєстрували з лютого до листопада з піками у травні – червні.

Серед ідентифікованих кліщів 98,9 % становили *I. ricinus*, 0,9 % – *D. reticulatus* і 0,2 % – *R. sanguineus*. При ідентифікації кліщів виду *I. ricinus* за статтю

і стадією розвитку відзначено, що самок було 32,3 %, самців – 0,9 %, личинок – 2,6 %, більшу частину (53,5 %) склали німфи; в 10,6 % кліщів не вдалося встановити стадії розвитку і статі. ДНК лише одного зі збудників (*B. burgdorferi* s. l., *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum* або *Babesia* sp.) виявили в третини досліджених кліщів, декількох одночасно – у 3,8 %. Встановлено 6 типів різних поєднань: по 2 збудники виявлено в 45 кліщів, по 3 – у 2. *B. burgdorferi* s. l. була наявна в усіх 6 поєднаннях, *A. phagocytophilum* – у 84,4 % усіх мікст-заражень.

Уперше ми провели анкетування 1070 працівників лісових господарств Волинської, Житомирської, Закарпатської, Тернопільської, Хмельницької, Чернівецької та Чернігівської областей для з'ясування їх знань щодо ЛБ і для встановлення ризиків інфікування лісівників бореліями при виконанні професійних обов'язків. Також опитано 723 студенти тернопільських національних університетів: двох немедичних і одного медичного, а саме 119 студентів Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка, 133 – Тернопільського національного технічного університету імені Івана Пулюя, 471 – Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Дане обстеження проводили в рамках науково-дослідницьких проєктів Європейського Союзу. Для реалізації мети було використано уніфіковану анкету-опитувальник, яку розробили науковці Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України разом з колегами з Державної вищої школи імені Папи Римського Іоанна Павла II (Бяла Подляска, Польща).

Усі обстежені дали відповіді на запитання уніфікованої Міжнародної анкети-опитувальника, в якій відзначали кількість кліщів і місця їх укусу, описували способи видалення, інформували про застосування репелентів перед входом у лісову зону та самоогляд шкірних покривів після повернення з неї. Окрім того, працівники лісу і хворі відмічали скарги, які турбували їх після нападів кліщів. У подальшому, на основі отриманих результатів анкетування, проведено аналіз поінформованості працівників лісових господарств ряду областей України і студентів м. Тернополя щодо ЛБ, а також запропоновано шляхи поліпшення їх знань стосовно зазначеної проблеми.

При анкетуванні встановлено недостатню обізнаність респондентів щодо профілактики ЛБ: 57,7 % лісівників і 65,4 % студентів не володіли методами видалення кліщів, лише 4,6 % лісівників та 10,0 % студентів скористалися для цього допомогою медичних працівників; 56,7 % лісівників (на Буковині – 90,4 %) і 42,2 % студентів не застосовували засобів захисту при вході у лісову зону, тільки 18,0 % лісівників та 8,9 % студентів проводили самоогляд шкірних покривів після повернення з неї.

З наведених даних випливає, що для профілактики ЛБ та інших інфекцій, які передаються кліщами, необхідно забезпечити лісівників відповідними

засобами захисту (одяг і взуття), репелентами, спеціальними індивідуальними пристроями (тік твістери) для видалення кліщів та зобов'язати застосовувати їх. Потрібно систематично підвищувати рівень санітарної освіти щодо ХЛ не лише лісівників, а й широких верств населення за допомогою інженерів з техніки безпеки лісництва, сімейних лікарів, науково-педагогічних працівників кафедр інфекційних хвороб та епідеміології, регіональних і всеукраїнських засобів масової інформації.

З'ясовано ряд епідеміологічних особливостей ЛБ у пацієнтів з ЕФ і БЕФ недуги. Серед хворих з ЕФ ЛБ понад 3 напади кліщів відмітили 41,8 % осіб, майже кожний четвертий пацієнт не пам'ятав присмоктування кліщів, проте появу МЕ пов'язував з відвідуванням лісопаркових зон або дач. Найчастіше обстежені після присмоктування виривали кліща (21,9 %), 12,3 % – викручували його пінцетом, майже кожний десятий видаляв простими рухами чи змащував олією, і лише 8,2 % пацієнтів скористалися допомогою лікаря. Більше третини хворих видаляли кліща протягом 1-ї доби після присмоктування, а майже половина не могла вказати часу видалення. Найчастіше кліщі нападали при перебуванні особи в лісосмузі (31 %) чи на присадибній ділянці (23 %), рідше – у парковій зоні (17 %), не пам'ятали цього 29 % опитаних. Напади кліщів реєстрували з березня до листопада з піками у травні – липні та вересні в різні роки. Більша частина хворих вказала на присмоктування кліщів до нижніх кінцівок ( $p < 0,05$ ), кожний п'ятий чітко місце присмоктування кліщів зазначити не зміг. Встановлено ризик виникнення ЕФ ЛБ: ризик розвитку МЕ є значущо вищим при присмоктуванні кліщів до однієї ділянки порівняно з присмоктуванням кліщів до декількох місць ( $VШ=0,28$ ; 95 % ДІ 0,09–0,89;  $p=0,031$ ); напади кліщів восени знижують ризик виникнення МЕ порівняно з нападами, які відбулися навесні та влітку ( $VШ=0,31$ ; 95 % ДІ 0,10–0,98;  $p=0,046$ ). Причину цього ще необхідно з'ясувати.

Ми створили інтерактивну медичну мапу (на основі геоінформаційної системи), яка дає змогу отримати інформацію он-лайн. Її доцільно використовувати для розробки і проведення комплексу заходів з діагностики та профілактики кліщових інфекцій, прогнозування епідемічної небезпеки на обстежених територіях, у практичній діяльності лікарів-інфекціоністів, працівників служби санітарно-епідеміологічного нагляду, центрів громадського здоров'я.

Лайм-бореліоз як мультисистемну хворобу часто називають «новим великим імітатором» за різноманітність клінічних проявів. У перебігу недуги виділяють період ранньої інфекції, в якому розрізняють стадії локалізованої та дисемінованої інфекцій, і період пізньої інфекції. Розподіл на стадії досить умовний і значною мірою ґрунтується на клінічних проявах, а також тимчасових характеристиках від моменту інфікування. Захворювання може послідовно переходити з однієї стадії в іншу або минути яку-небудь з них, а також проявитися вперше у будь-якій стадії без наявності попередньої.

Здебільшого Лайм-бореліоз проявляється як захворювання шкіри, тоді як ураження інших органів і систем відзначають значно рідше. У місці проникнення збудника виникає первинний афект у вигляді МЕ, яка є патогномонічною ознакою ЛБ. Частота її появи коливається від 27 до 90 %. Виділяють типові та атипові варіанти МЕ. Ми з'ясували окремі клінічні особливості ЕФ ЛБ: переважають поодинокі вогнища еритеми (94,5 %) над множинними, типові форми (64,4 %) над атиповими ( $p < 0,05$ ), з нетипових форм частіше спостерігають суцільну гіперемічну пляму; еритема локалізується переважно в місцях присмокування кліщів (82,8 %), здебільшого – на нижніх кінцівках, рідше – віддалено ( $p < 0,001$ ); середня тривалість МЕ становить 30 днів (95 % ДІ 19; 59); ризик розвитку інших клінічних ознак ЛБ при МЕ більший у разі виникнення її до 30 днів від часу присмокування кліща (ВШ=0,12; 95 % ДІ 0,01–0,95;  $p=0,04$ ); МЕ з дисемінацією борелій реєстрували в 34,2 % хворих з ураженням переважно опорно-рухового апарату (10,9 %), серцево-судинної (5,5 %) і нервової (6,2 %) систем та інтоксикаційним синдромом (11,6 %).

Ураження шкіри при ЛБ також можуть проявлятися у вигляді доброякісної лімфоцитозної шкіри, ХААД, локалізованої склеродермії. Виявлено низку клінічних особливостей локалізованої склеродермії шкіри при БЕФ ЛБ, зокрема: множинні вогнища виникають переважно на животі, в місцях присмокування кліщів ( $p < 0,05$ ) на відміну від поодиноких поверхневих атрофій здебільшого на ногах пацієнтів з локалізованою склеродермією без ЛБ; суттєво нижчий ступінь індурації шкіри (за модифікованим шкірним рахунком за G. P. Rodnan).

Ураження шкіри при БЕФ ЛБ рідше можуть бути у вигляді кропив'янки, лишая Жибера, панікуліту Вебера – Крисчена, червоного плоского лишая, атрофодермії Пазіні – П'єріні, яка розвивається через 6 місяців (до 4 років) після інфікування бореліями.

Дедалі актуальнішою стає проблема ЛБ для ревматологічної практики, оскільки при недузї часто відзначають складні для діагностики ураження опорно-рухового апарату. Загадковою особливістю ЛБ є повільне наростання симптомів з боку опорно-рухового апарату, які можуть не зникати після проведення повного курсу лікування, причому в деяких хворих розвивається хронічний запальний артрит, резистентний до антибіотикотерапії.

Лайм-артрит є найбільш поширеним і серйозним ураженням суглобів при ХЛ. Припускають, що спірохети зазвичай потрапляють у суглоби задовго до появи клінічних симптомів. У деяких пацієнтів епізоди артралгій можуть передувати клінічному артриті. Лайм-артрит – це моноартикулярний або олігоартикулярний артрит великих суглобів, що характеризується епізодами запалення з припухлістю, великими випотами і незначним болем. Найчастіше уражається колінний суглоб, проте в патологічний процес можуть також втягуватися інші як великі, так і малі суглоби, як-от гомілковостопний (другий

за частотою залучення в патологічний процес), плечовий, ліктьовий або зап'ястний; ізольоване ураження дрібних суглобів є нетиповим.

Артрити, асоційовані з *B. burgdorferi*, мають схильність до хронізації, можуть призводити до тривалої непрацездатності й інвалідності. Спільні ознаки Лайм-артриту із запальними захворюваннями суглобів сприяють маскуванню одних іншими. Найчастіше необхідно диференціювати з РА при нетиповому його перебігу.

Лайм-артрит може мати ізольований перебіг, а в інших випадках – запускати механізми виникнення інших форм артритів і обтяжувати перебіг останніх. Запальні артрити, як-от РА, реактивний або псоріатичний артрит, остеоартрит, можуть розвинутися протягом декількох місяців після ЛБ, начебто спровоковані спірохетною інфекцією. У разі розвитку запального артрити на тлі ЛБ потрібно розрізняти 3 варіанти: пацієнтів з активною інфекцією в суглобах; хворих на післяінфекційний Лайм-артрит; пацієнтів з іншою формою запального артрити, що виникає після ХЛ.

Ревматичне захворювання суглобів може маскувати перебіг Лайм-артриту, тому ми провели аналіз клінічного перебігу ізольованого РА і РА, асоційованого з *B. burgdorferi*. Встановлено, що серед обстежених хворих РА, асоційованих з *B. burgdorferi*, діагностовано в 53,97 % осіб, причому цей стан супроводжувався інтенсивнішим больовим синдромом з високим значенням ВАШ, більшою активністю запального синдрому, наявністю гіпертрофічного синовііту, переважно колінного суглоба, з кістами Бейкера, що в сукупності сприяє прогресії артрити і призводить до тяжчого перебігу недуги порівняно з ізольованим РА. Вважаємо, що раннє виявлення борелій та їх елімінація сприятимуть менш агресивному перебігу РА.

Досліджували також стратифікацію факторів, які впливають на якість життя пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, та з ізольованим РА, на підставі анкетування за опитувальниками Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) і Short Form Medical Outcomes Study (SF-36). Отримані дані свідчать про негативний вплив артрити на всі показники якості життя пацієнтів за шкалами SF-36 та індексом HAQ-DI. Зниження фізичного функціонування у хворих обох груп спостерігали на тлі підвищення активності запального процесу за індексом DAS 28. Однак виявлено і відмінності: у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, значно нижчі показники психологічного компонента здоров'я, що можна пояснити важкою психологічною адаптацією їх до власного захворювання, враховуючи поширеність ЛБ і схильність його до хронізації. Факторами, які впливають на якість життя хворих обох груп, є активність і тривалість захворювання.

Вивчення динаміки активності прозапальних і протизапальних цитокінів дозволяє з'ясувати нові ланки імунопатогенезу ЛБ. У хворих на Лайм-артрит вміст протизапальних цитокінів (ІЛ-10 й ІЛ-4) був суттєво вищим, ніж у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, та з ізольованим РА. Це свідчить

про те, що початок запалення суглобів при борелійній інфекції супроводжується формуванням адекватної імунної відповіді. Високий рівень зазначених протизапальних цитокінів знижує активність макрофагів, синтез ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6, створюючи умови для переходу захворювання в стадію обмеженого запалення і швидкого закінчення патологічного процесу.

Фіброміалгія є другою за частотою «ревматичною» недугою (після остеоартрозу), що зустрічається у 2–8 % загальної популяції. Одним з імовірних тригерних чинників її є ЛБ. Захворювання може індукувати також складні дерматологічні стани, що призводять до аутоімунних запальних дерматоміопатій, у тому числі й дерматополіміозиту. Вважають, що тривала персистенція *B. burgdorferi* може спричинити виникнення системної склеродермії.

Необхідно зазначити, що тоді як більшість пацієнтів, які отримували адекватне лікування ЛБ, одужують, у деяких осіб розвиваються незрозумілі хронічні стани у вигляді постійних або рецидивних симптомів після лікування, які не можна пояснити. Причому фенотип симптомів аналогічний з нещодавно описаним «long-COVID-19». Найбільш часті прояви – втома, біль в опорно-руховому апараті та когнітивна дисфункція. Для цього стану запропоновано термін «постлаймська хвороба». Однак пацієнти з ПЛХ часто повідомляють також про інші, надзвичайно різноманітні неврологічні симптоми: порушення сну, настрою, ураження очей тощо. Постлаймська хвороба потребує подальших досліджень для розробки чітких діагностичних критеріїв, з'ясування факторів, що сприяють і запобігають її розвитку, адекватних терапевтичних заходів.

Також ми спостерігали й інші системні прояви ЛБ, а саме: лімфоаденопатію, м'язовий біль (ВАШ 90 мм), локалізовану склеродермію, синдром Шегрена, васкуліт за типом лейкоцитокластичного, панікуліт Вебера – Кристчена, стани, подібні на системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром, полінейропатію (була підозра на системний васкуліт) з ознаками запального синдрому.

Отже, ревматологічні аспекти ЛБ і ПЛХ на тепер недосконало вивчено, що спонукає до подальших наукових розробок.

Ураження серцево-судинної системи при ЛБ також мають ознаки системної запальної відповіді організму з можливим аутоімунним компонентом, що зумовлює ураження як тканин серця, так і судинної стінки. Лайм-кардит зазвичай виникає в ранню дисеміновану стадію, часто з порушенням ритму серця та провідності, як правило, не ізольовано, а в поєднанні зі суглобовими проявами або симптомами ураження лімфатичної, нервової систем, хоча кардіальні ураження можуть домінувати. Дисемінацію збудника без попередньої МЕ спостерігають близько у 20–45 % випадків недуги.

Ураження серця можуть проявлятися міокардитом як з недостатністю кровообігу, так і без неї (здебільшого страждає лівий шлуночок), рідше – перикардитом із шумом тертя перикарда або з появою випоту. Вкрай рідко виявляють ендокардит з формуванням вад серця.

Атріовентрикулярна блокада належить до найтяжчих, іноді летальних, ускладнень ЛБ. Їй притаманний переміжний характер: ступінь швидко змінюється від меншого до більшого і назад протягом декількох годин. Крім порушень провідності, на електрокардіограмі часто реєструють напади суправентрикулярної та шлуночкової тахікардії, екстрасистолії з різних відділів серця, аж до бігемінії, епізоди фібриляції передсердь, міграцію водія ритму в передсердях.

Необхідно цілеспрямовано виявляти у пацієнтів з підозрою на ЛБ скарги з боку серцево-судинної системи і, навпаки, уточнювати у хворих із гострими незрозумілими серцевими симптомами факт можливого нападу кліща та наявність інших проявів ХЛ. Оскільки кардит зазвичай розвивається протягом 2 місяців після початку інфекції, він часто виникає в той самий період, що й МЕ або неврологічні ураження, це полегшує діагностичний пошук.

Усім хворим, які проживають в ендемічних регіонах, з дилатацією камер серця нез'ясованого або ішемічного генезу, незалежно від наявності в анамнезі факту присмоктування кліща, доцільно проводити серологічне обстеження на ЛБ. Те ж саме стосується осіб з ендемічних регіонів, які мають прогресивну ішемічну хворобу серця, перенесли кілька інфарктів міокарда. При виявленні діагностичних титрів антитіл до борелій необхідна консультація інфекціоніста для вибору подальшої тактики лікування.

За відсутності МЕ клінічні прояви Лайм-кардиту занадто не специфічні. Для діагностики необхідно визначити наявність специфічних антитіл до борелій. Більшість пацієнтів із серцевими проявами ЛБ є серопозитивними на момент виникнення симптомів з боку серця.

Госпіталізація хворих і постійний моніторинг доцільні за наявності симптомів ураження серцево-судинної системи, таких, як синкопе, задишка або біль у грудях, а також атріовентрикулярної блокади II чи III ступеня, а то й I ступеня, якщо інтервал PR більший ніж 30 мс. Важливо проводити ЕКГ-обстеження пацієнтам за кожної підозри на цю недугу. В сумнівних діагностичних випадках магнітно-резонансна томографія серця є методом вибору для верифікації міокардиту у хворих на ЛБ.

У період хронічного ЛБ ураження ендотелію та міокарда спричиняє як діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, так і судинні порушення, що зумовлює необхідність моніторингу АТ, динамічного спостереження з ЕКГ-контролем, профілактичних заходів щодо розвитку атеросклерозу. У хворих на гострий та хронічний ЛБ за наявності супутньої гіпертонічної хвороби потрібно враховувати можливість погіршення її перебігу.

В осіб, які перенесли ЛБ, до переліку обов'язкових досліджень на постгоспітальному етапі варто включати визначення гострофазових показників запалення, активності міокардіальних ферментів, ЕКГ та ехокардіографію, за необхідності – добове ЕКГ-моніторування; при виявленні міокардиту тактику подальшого ведення пацієнтів повинен розробити кардіолог. Визначення



HLA-фенотипів – маркерів для формування груп ризику розвитку хронічного захворювання, специфічного ураження тканин серця, кардіосклерозу, за можливості його проведення, може бути корисним для стратифікації ризику серцево-судинних ускладнень, спричинених ЛБ, в ендемічних зонах.

При ЛБ ураження НС чи нейробореліоз відзначають досить часто. Здебільшого їх асоціюють з *B. garinii*, хоча й борелії інших генотипів можуть спричинити таку патологію. Ураження НС, залежно від географічної зони, спостерігають у 10–60 % хворих на ЛБ. Такі істотні коливання в частоті його розвитку пов'язані з особливістю генотипів борелій, а також з недостатнім вивченням цієї проблеми в ряді регіонів.

При ЛБ елементи паренхіми ЦНС ушкоджуються як у ранній, так і в пізній періоди. Гостра форма нейробореліозу, за нашими даними, проявляється головню однобічним ураженням черепних нервів: лицевого – у 80,0 % осіб та оковідвідного – у 20,0 % пацієнтів. У структурі хронічного ЛБ з ураженням НС переважають синдроми енцефалопатії (50,0 %), радикулопатії (45,2 %), полінейропатії (19,0 %) та енцефаломієліту (7,1 %). У 21,4 % пацієнтів відзначають поєднане ураження периферичної і центральної нервової систем. Гострий період ЛБ передуює розвитку хронічних форм нейробореліозу тільки в 59,5 % хворих, в інших (40,5 %) випадках спостерігають первинно-хронічний перебіг захворювання. Факторами ризику хронізації ЛБ є множинні епізоди присмокування кліщів, відсутність у пацієнтів первинної МЕ, ранній розвиток ознак дисемінації, відстрочений та/або неповний курс антибактерійної терапії в гострий період недуги.

Для хронічного ЛБ характерне поступове прогресування ураження НС, яке в 45,2 % випадків супроводжується загальноінфекційним синдромом, а в 14,3 % – лімфаденопатією, в 57,1 % – поєднується з екстраневральними синдромами, серед яких переважають міалгії (в 50,0 %), артралгії/артрит. Радикулопатія при хронічному ЛБ характеризується багаторівневим ураженням (у 63,2 % хворих), помірним постійним больовим синдромом, що не залежить від зміни положення тіла і фізичного навантаження, поєднанням корінцевих та поліневритичних розладів (82,8 %), переважно (в 52,4 % випадків) двобічною іррадіацією болю, легким вертебральним синдромом, слабкою відповіддю на НПЗП.

Основними проявами енцефалопатії при хронічному ЛБ є легкі або помірні когнітивні порушення (90,5 %) у поєднанні з атактичним синдромом (71,4 %) і пірамідною недостатністю (80,9 %). Для хронічного борелійного енцефаломієліту, на відміну від РС, характерні первинно-прогресивний перебіг, ураження периферичної НС із патологією корінців, відсутність ураження зорового, вестибулокохлеарного, лицевого і трійчастого нервів, поліорганність проявів. У 20,0 % випадків відзначено поєднання РС і ЛБ, яке проявляється частим полісимптомним дебютом, вираженими чутливими порушеннями, розвитком полінейропатії та артралгій.

При проведенні курсу антибактерійної терапії пацієнтам із хронічним ЛБ достовірно знижуються титри анти-IgM та анти-IgG до *B. burgdorferi* у сироватці крові. У 17,9 % пацієнтів титр антитіл до борелій зберігається вищим від нормальних значень за відсутності клінічних ознак прогресування недуги. При хронічному ЛБ запальні зміни у лікворі виявляють переважно в разі поєданого ураження периферичної і центральної нервової систем у вигляді підвищення рівня білка (27,2 %) та лімфоцитарного плеоцитозу (18,2 %).

Як відомо, залишається високою поширеність туберкульозу у світі та Україні зокрема, у тому числі в регіонах, які є ендемічними для кліщових і паразитарних інфекцій, зокрема ЛБ та лямбліозу. Вивчали вплив ЛБ, лямбліозу та їх поєднання на перебіг вперше діагностованого туберкульозу легень. Встановлено обтяжливий вплив ЛБ і лямбліозу на клінічний перебіг туберкульозу легень: у разі супутнього лямбліозу – частіші клінічні прояви ураження травної системи ( $p < 0,05$ ); поєднання ЛБ і лямбліозу – інтоксикаційного синдрому, ураження опорно-рухового апарату ( $p < 0,05$ ), серцево-судинної системи ( $p < 0,05$ ). У хворих на туберкульоз суттєво частіше виявляють деструктивні зміни легень і виділення мікобактерій при супутніх ЛБ та лямбліозі, ніж за їх відсутності. Ефективність лікування хворих на лише вперше діагностований туберкульоз легень, за показниками припинення виділення мікобактерій і загоєння порожнин легеневої деструкції, була вищою порівняно з пацієнтами із супутніми ЛБ та лямбліозом ( $p < 0,05$ ).

Специфічні методи лабораторної діагностики ЛБ ґрунтуються на виявленні як самого збудника (бактеріоскопічний та бактеріологічний) чи його ДНК, так й антитіл до нього (серологічний).

Виявити збудника в різних біологічних матеріалах можна прямими мікроскопічними методами. Збудники у вигляді спіралі видно в темному полі мікроскопа чи при фазовому контрасті. Можливе застосування флуоресцентної та електронної мікроскопії. Пряму темнопольну мікроскопію використовують для встановлення факту зараження кліщів і його ступеня. Проте вона не дозволяє визначити видову приналежність борелій та оцінити їх патогенність для людини.

Серологічними методами виявляють антитіла до антигенів збудника у сироватці крові, лікворі (інтратекальні) та внутрішньосуглобовій рідині. Скринінгові дослідження проводять за допомогою РІФ або ІФА, РЗК, РНГА, НРІФ. Ці методи не замінні при рутинній діагностиці ЛБ, особливо безеритемних, латентних і хронічних форм. Сероконверсію відмічають у 20–50 % хворих на гострий ЛБ. Титр специфічних анти-IgM стає найвищим на 4–6-му тижнях від початку захворювання, а за наявності клінічних проявів ці антитіла виявляють навіть до 1 року. Однак можуть бути як хибнонегативні, так і хибнопозитивні результати. Динаміку титру антитіл у хворого необхідно оцінювати через 3–4 тижні. Після ефективного лікування недуги та елімінації

збудника рівень антитіл швидко знижується, що є прогностично сприятливою ознакою.

Досить перспективною натепер є мультиплексна НРІФ із використанням технології БІОЧИП, яка дозволяє виявити специфічні антитіла IgM та/або IgG одночасно до багатьох збудників інфекційних і паразитарних хвороб в одному зразку. Перші результати, які ми отримали при обстеженні хворих з ураженням суглобів і пацієнтів з лімфаденопатією, були досить інформативними. Тому цей метод доцільно ширше впроваджувати у практичну медицину.

Імуноблот дозволяє виявити антитіла до певних білків збудника, має вищу чутливість і специфічність порівняно з іншими методами. Його застосовують для підтвердження позитивних і проміжних результатів скринінгових серологічних досліджень. Існує декілька видів реакції імуноблоту: вестерн-блот (WB), EUROLINE-WB, EUROLINE *Borrelia* RN-AT. Вони відрізняються за кількістю наявних антигенів і, відповідно, інтерпретацією отриманих результатів. *Anti-Borrelia* EUROLINE-WB дозволяє визначити анти-IgM та анти-IgG проти різних антигенів одного геновиду борелій. Наступний використаний імуноблот EUROLINE *Borrelia* RN-AT поєднує в собі переваги вестерн-блоту і лінійного блоту в одній тест-мембрані. Для виявлення специфічних IgG використано антигени з вестерн-блоту, рекомбінантні VlsE, природні очищені OspC-антигени борелій 3 видів (*B. burgdorferi* s. s., *B. garinii* та *B. afzelii*), імунореактивні ліпіди із цитоплазматичної мембрани *Borrelia* (Lipid Ba, Lipid Bb) і рекомбінантні антигени p18, p19, p20, p21, p58. Порівняно з традиційною системою WB EUROLINE *Borrelia* RN-AT набагато чутливіший і специфічніший.

Методом ІФА ми дослідили сироватку крові 1070 працівників лісових господарств 7 областей: Волинської, Житомирської, Закарпатської, Тернопільської, Хмельницької, Чернівецької та Чернігівської. Частота серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi* s. l. серед лісівників ряду областей України коливалася від 22,8 % у Чернівецькій до 58,0 % – у Житомирській. Методом імуноблоту підтверджено наявність антитіл IgM та IgG до *B. burgdorferi* s. s., *B. garinii*, *B. afzelii* (окремо або в поєднанні) у 84,1 % обстежених лісівників; частота виявлення анти-IgM до OspC *B. burgdorferi* s. s. і *B. garinii* суттєво не відрізнялася в областях, водночас анти-IgM до OspC *B. afzelii* найчастіше знаходили у сироватці крові лісівників Хмельницької та Чернігівської областей, найрідше – Закарпаття ( $p < 0,05$ ); частота виявлення анти-IgG до VlsE *B. burgdorferi* s. s., *B. garinii*, *B. afzelii* суттєво не відрізнялась у лісівників обстежених областей ( $p > 0,05$ ).

Отримані результати дають підстави віднести працівників лісових господарств України до групи високого ризику щодо захворювання на ЛБ, а цю інфекційну хворобу – до професійних захворювань лісівників.

Застосування двоетапного серологічного методу діагностики ЛБ дозволило тестом ELISA виявити антитіла IgM та/або IgG до *B. burgdorferi* s. l. у

73,9 % хворих з ЕФ ЛБ, 63,3 % пацієнтів лікарень м. Тернополя і 65,6 % лісівників з БЕФ ЛБ. Методом імуноблоту наявність анти-IgM до *B. burgdorferi s. l.* підтвердили в 62,7 % хворих з ЕФ ЛБ, при БЕФ – у 50,0 % пацієнтів лікарень і 57,9 % лісівників, анти-IgG – у 54,4; 82,5 і 87,9 % осіб відповідно. Анти-IgG до VlsE-антигену *B. afzelii* виявлено у 100,0 % лісівників з ознаками інтоксикаційного синдрому і лише в 45,5 % хворих із морфеа, до VlsE *B. burgdorferi s. s.* – у 100,0 % пацієнтів з ураженням серцево-судинної системи та 54,5 % хворих із морфеа, до VlsE *B. garinii* – у 94,7 % лісівників з інтоксикаційним синдромом і тільки в 41,9 % пацієнтів з ЕФ ЛБ. Також отримано серологічне підтвердження Лайм-артриту і нейробореліозу в лісівників Тернопільщини, у сироватці крові яких у 80,0 % випадків виявлено високоспецифічні анти-IgG до антигенів p39 та p83.

Застосування тест-системи EUROLINE *Borrelia RN-AT adv IgM* дозволило нам розширити спектр виявлених збудників ЕФ і БЕФ ЛБ у пацієнтів з ураженням переважно опорно-рухового апарату шляхом виявлення анти-IgM одночасно до OspC *B. spielmanii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii*, зокрема в 78,9 % хворих з ЕФ і 64,7 % пацієнтів із БЕФ.

Методом лінійного блоту (в лабораторії «IGeneX Inc.», Мілпітас, Каліфорнія, США) у 29,8 % лісівників Тернопільської області з БЕФ ЛБ з інтоксикаційним синдромом та ураженням опорно-рухового апарату виявлено антитіла IgM та/або IgG одночасно до *B. miyamotoi* й *B. burgdorferi s. l.*, чим доведено причетність *B. miyamotoi* до виникнення зазначеної патології. Тому пацієнтів з ЕФ і БЕФ ЛБ за відсутності в них специфічних анти-IgM до *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spielmanii* доцільно обстежувати на наявність інших генотипів *B. burgdorferi* й збудників кліщових інфекцій. Дуже важливо розширити дослідження етіологічної структури ЛБ і підтвердити його у хворих.

Найбільш перспективним методом діагностики ЛБ є полімеразна ланцюгова реакція, яка дозволяє виявити фрагменти ДНК борелій та ідентифікувати їх вид у різному біологічному матеріалі. Чутливість методу варіює від 20 до 80 %; ним можна встановити інфікування людини вже на 7–14-й дні від часу видалення кліща, навіть ще в інкубаційний період недуги. Полімеразну ланцюгову реакцію використовують при менінгітах, менінгоенцефалітах, атипівій еритемі, артритих. Цим методом можна діагностувати борелійні мікст-інфекції, повторні захворювання, контролювати ефективність лікування. Використання декількох діагностичних систем дає змогу отримати вірогідніші результати.

Ми спостерігали вагітних, в яких за допомогою УЗД було виявлено низку патологічних змін. При дослідженні їх крові ДНК *B. burgdorferi s. l.* знайдено в 11,6 % обстежених, ДНК *A. phagocytophilum* – у 6,9 %, ДНК *Babesia sp.* – у 4,7 %. Варто відзначити, що в 9,3 % вагітних одночасно виявлено як антитіла до борелій, так і ДНК *B. burgdorferi s. l.*, тобто результат можна вважати позитивним. Тому вагітних з обтяженим акушерським анамнезом доцільно

додатково обстежувати на наявність збудників ЛБ та інших кров'яних інфекцій, які можуть призводити до виникнення патології вагітності.

Отже, лабораторне обстеження хворих на ЛБ необхідно проводити у 2 етапи: перший – скринінг із застосуванням НРІФ або ІФА; другий – підтвердження результатів першого етапу і визначення специфічних антитіл до певних антигенів збудників методом імунного блотингу, рідше – шляхом виявлення ДНК збудника методом ПЛР. На жаль, натепер усі зазначені вище специфічні методи досліджень не запобігають отриманню як хибнопозитивних, так і хибнонегативних результатів, тому в сумнівних випадках обстеження пацієнта повинно бути комплексним, тривалим, і його потрібно проводити в динаміці.

Для діагностики суберитемної форми ЛБ, крім серологічного обстеження, ми проводили термографію, в основі якої лежить дистанційна реєстрація інфрачервоного випромінювання людського тіла. У нормі термографічна картина шкіри людини характеризується симетричністю і гомогенністю ( $\Delta T$  не перевищує  $0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). У разі локального ураження (запалення) шкіри визначатиметься її місцевий «розігрів» ( $\Delta T$  понад  $0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

У всіх хворих з ЕФ ЛБ встановлено наявність гіпертермії в місці нападу кліща, причому  $\Delta T$  перевищував  $0,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ , майже у половини пацієнтів перебував в інтервалі  $1,2\text{--}1,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ , а в кожного четвертого навіть був більшим  $1,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Діагноз суберитемної форми ХЛ встановлювали за наявністю місцевого запалення шкіри в місці присмокування кліща у вигляді її незначної гіпертермії ( $\Delta T=0,6\text{--}1,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), що утримувалася протягом 2 тижнів і більше.

Методика дистанційної термометрії місця присмокування кліщів до шкіри людини, яку ми вперше використали, дозволила діагностувати суберитемну форму ЛБ, обґрунтувати необхідність призначення етіотропної терапії, щоб попередити розвиток несприятливих віддалених наслідків хвороби. Цей метод доцільно застосовувати практичним лікарям як неінвазивний, безпечний, без абсолютних протипоказань до виконання і, водночас, високоінформативний.

Натепер медицина не має єдиних загальноприйнятих стандартів етіотропного лікування хворих на ЛБ. Застосовують антибіотики 4 груп, до яких чутливі борелії: тетрацикліни, зокрема доксициклін; бета-лактамі антибіотики, пеніциліни широкого спектра дії, здебільшого амоксицилін; цефалоспорины II і III поколінь (цефотаксим, цефтриаксон); макроліди. Етіотропну терапію необхідно призначати якомога раніше. Оптимально розпочинати її від 3 днів до 4 тижнів від моменту захворювання, пізніше це фактор ризику її неефективності. Доксициклін є одним із препаратів, які найчастіше використовують при лікуванні хворих на ЛБ, він досить ефективний при кліщових інфекціях, спричинених *A. phagocytophilum*, *B. miyamotoi* та *Babesia sp.*

Лікування повинно бути тривалим та адекватним за способами введення препаратів і дозами, щоб домогтися елімінації збудника та попередити

рецидиви. При гострій локальній інфекції курс антибіотикотерапії триває 10–21 день, у стадії дисемінації його тривалість доцільно збільшити або вводити препарат парентерально, або збільшити дозу антибіотика. У стадії хронічної інфекції використовують тривалі курси антибіотикотерапії (не менше 3–4 тижнів).

При ЛБ, за показаннями, застосовують дезінтоксикаційну терапію, НПЗП, препарати, що покращують мікроциркуляцію, антиоксиданти, імуномодулювальні, антигістамінні засоби та інші симптоматичні середники.

У частини пацієнтів з МЕ при ЛБ на тлі призначеного лікування доксицикліном гідрохлоридом виникають явища фотодерматозу, не настає клінічне одужання. Тому ми вирішили тривалість використання доксицикліну гідрохлориду (по 100 мг двічі на добу) скоротити до 14 днів, натомість після нього застосувати настій з листків стевії медоносної, яка ефективна проти всіх морфологічних форм борелій, навіть резистентних до доксицикліну, по 1 склянці двічі на добу протягом 14 днів. Таке лікування забезпечило клінічне одужання більшого числа осіб порівняно з терапією лише антибіотиком – у 87,1 проти 38,2 % ( $p < 0,05$ ), а також сприяло суттєвому зниженню рівня прозапального ІЛ-18 і зростанню концентрації протизапального ІЛ-10 у сироватці крові пацієнтів ( $p < 0,05$ ), що зумовлювало ранню запальну реакцію, формування клітинного і гуморального імунітету, а відтак допомагало елімінації борелій та цілковитому одужанню хворого. Крім того, у пацієнтів, лікованих за нашою схемою, зменшилася частота виникнення фототоксичної медикаментозної реакції доксицикліну гідрохлориду майже в 3,8 раза ( $p < 0,05$ ).

Тому для пришвидшення клінічного одужання, скорочення тривалості застосування антибіотика і зменшення ймовірності виникнення фототоксичної медикаментозної реакції на доксицикліну гідрохлорид у лікуванні хворих з ЕФ ЛБ доцільно використовувати схему комплексної терапії, яку запропонували ми. Водночас необхідно продовжити роботу, спрямовану на подальшу оптимізацію комплексної терапії хворих, щоб завадити формуванню хронічного процесу і домогтися кращих результатів лікування за його наявності.

Для запобігання виникненню ЛБ розроблено низку ефективних методів первинної і вторинної профілактики. Вакцинація нині не доступна. У США відповідну вакцину створено, однак попит на неї слабкий і її усунуто з ринку. Натепер триває пошук ефективнішої та дешевшої вакцини для населення гіперендемичних зон і груп високого ризику зараження бореліями.

Протягом останніх років зроблено значний поступ у вивченні проблеми Лайм-бореліозу, розроблено рекомендації для практичної медицини щодо вдосконалення діагностики недуги, підвищення ефективності лікування хворих, поліпшення профілактичних заходів. Утім низка питань потребує глибших досліджень і швидкого вирішення.

## Section 7. RESULTS AND SUGGESTIONS

Lyme borreliosis (LB) is the most common natural focal infection from the group of bacterial zoonoses, which is caused by *Borrelia* spp., is transmitted mainly by ticks and affects the skin, musculoskeletal, cardiovascular and nervous systems. In recent years, the geography of disease spread has significantly expanded, and the incidence is growing significantly. WHO experts believe that the number of reported cases is at least five times less than the actual incidence. Ticks are already being detected in more than 80 countries, and by 2050 they could affect 35% of the world's population.

In Ukraine, Lyme borreliosis is officially classified as a particularly dangerous infectious disease, and its official registration began in 2000. The trend of increasing incidence of LB is observed in all regions, but most patients are registered in the forest-steppe landscape-geographical zone. There is a reason to believe that current official statistics on LB are significantly underestimated. The reasons for under-reporting are, on the one hand, lack of public awareness about LB and, as a consequence, neglect of preventive measures, late seeking for medical help after tick attacks, on the other – low vigilance of doctors about this disease, frequent misdiagnosis, and imperfect laboratory diagnosis.

Obviously, there are no isolated natural foci of individual blood infections. In Europe, there are associated foci in which up to seven pathogens circulate, that can be transmitted to humans during the tick bites. It was found that 84.4% of LB cases occur as a mixed infection with tick-borne encephalitis, human granulocytic anaplasmosis and/or monocytic ehrlichiosis. In addition, ticks are also carriers or reservoirs of pathogens of tularemia, tick-borne viral and spring-summer encephalitis, Crimea-Congo hemorrhagic fever, rickettsioses, babesiosis, Q fever and others. In recent years, the epidemic situation is often complicated by an increase in the number of tick attacks in urban areas. The formation of urban endemic foci is a recognized problem.

The results of our research confirmed the possibility of LB in the population of Ukraine in the form of both mono- and mixed infections in connection with the proven infection of 36.0% of ticks selected from humans by pathogens of tick-borne infections. Thus, *B. burgdorferi* s. l. was found in 19.2% of ticks, *A. phagocytophilum* – in 14.7%, *B. miyamotoi* – in 1.7%, *Babesia* sp. – in 0.3%. At the same time, 3.8% of ticks removed from humans were infected with several pathogens simultaneously.

Lyme borreliosis is caused by a heterogeneous population of different species of bacteria of the *Borrelia* genus. The general list of *Borrelia* spp. includes not only pathogenic for humans bacteria that are factors of Lyme borreliosis (LB), tick-borne

fever, louse typhus, but also a large group of spirochetes of this genus, whose role in the pathology of humans is proven only in certain areas or not yet clarified, as well as non-pathogenic microbes. At present, *Borrelia* of the LB group (more than 50 species) form the *B. burgdorferi s. l.* complex. Of the spirochetes of the group of tick-borne relapsing fever, *B. miyamotoi*, *B. lonestari*, and *B. theileri* are mostly found in humans.

Thus, cases of *B. miyamotoi* disease have been reported in Europe and the United States, including foresters. We established the involvement of *B. miyamotoi* in the occurrence of intoxication syndrome and lesions of the musculoskeletal system in 29.8% of foresters of Ternopil region on the basis of detection of IgM antibodies and / or IgG (immunoblot) simultaneously to *B. miyamotoi* and *B. burgdorferi s. l.*

The performed studies allowed us to expand the range of pathogens for EF (erythematous form) and NEF (non-erythematous form) LB in patients with predominant lesions of the musculoskeletal system. In some of such patients, anti-IgM was detected simultaneously to OspC of *B. spielmanii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* and *B. afzelii*, in particular in 78.9% of patients with EF and in 64.7% – with NEF, using the method of immunoblot EUROLINE *Borrelia* RN-AT adv.

In addition to the typical form of *Borrelia* spp., other morphologically altered variants are described, which are called «forms of unbalanced growth». It has been proven that cystic and granular forms retain the ability to reproduce, and under certain conditions can reverse into normal spiral forms, while retaining pathogenic properties. It is assumed that the formation of atypical forms contributes to the survival of spirochetes and the development of chronic forms of LB.

Not all *Borrelia* spp. from *B. burgdorferi s. l.* complex are pathogenic to humans. In Europe, the pathogenicity of five gene species – *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* and *B. bavariensis*, is proven. Some scientists note that in the western regions of Ukraine pathogenic to humans are *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. lusitaniae* and *B. valaisiana*; other scientists note that besides *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, also *B. valaisiana* and *B. spielmanii* are considered. The prevalence of these *Borrelia* spp. in different countries is different, as well as other members of the *B. burgdorferi s. l.* complex.

More than 100 proteins (lipoproteins) have been found in *B. burgdorferi*, the biological significance of most of them is unknown. The quantitative ratio of individual surface proteins, even in *Borrelia* of one species, varies widely. Particularly variable content of surface proteins OspA and OspC was noted. The greatest heterogeneity of protein composition is found in *B. garinii* (for OspA – 7, OspC – 13 variants) and *B. afzelii* (for OspA – 2, OspC – 8 variants).

*Borrelia* of the *B. burgdorferi s. l.* complex use hard ticks of the genus *Ixodes* as vectors, with the main role played by four species of ticks of the complex *I. ricinus*: *I. ricinus* L (Europe), *I. persulcatus* Schulze (Asia), *I. scapularis* Say (Atlantic coast of the USA) and *I. pacificus* Cooley & Kohls (Pacific Coast of the USA). It has been



proved that the ticks *I. pavlovskyi* (taiga tick), common in the Altai and the Far East, are also carriers of *Borrelia* spp.

*Borrelia*-infected ticks infect animals through feeding through saliva, and uninfected ticks become infected from animals with *Borrelia* in their blood. The population of vertebrates, which are the sources and reservoirs of LB pathogens, includes more than 200 species, including small mammals (voles, rats, squirrels, hares, hedgehogs, etc.), other wild and domestic animals, and more than 170 species of birds (mostly those nesting on the ground). Migratory birds probably play a significant role in the spread of *Borrelia*, as they are not only reservoirs and hosts for species such as *B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. valaisiana*, but also carry infected ticks over long distances.

*Borrelia* are transmitted to humans during the bites of *Ixodes* ticks, which are not only vectors, but also the main reservoirs of *Borrelia* spp, as they retain them throughout their lives and can be transmitted transovarially to offspring. Due to transphage, transovarian and transmissible transmission of the pathogen, ticks become infected at any stage of their development and are able to retain *Borrelia* when the seasons change for more than 4 years.

It was found that one *I. ricinus* tick can simultaneously carry up to seven pathogens of viral and bacterial etiology. Mixed infection mostly causes an atypical course of the disease, complicates diagnosis and, as a consequence, treatment. According to the literature review, the infestation of ticks with several pathogens simultaneously in different European countries ranges from 3.2 to 45.0% of tick population.

Ticks attach to humans most often to the neck, chest, armpits and other skin folds, ie in areas with thin skin and heavy blood supply. Initially, the tick transmits *Borrelia*, which are located in the salivary glands. If they are only in the intestines of the tick, their transmission is carried out in the second phase of nutrition (1–2 days after the bite). Therefore, early removal of ticks prevents in some cases human infection. There is a possibility for the transmission of the pathogens through the feces of ticks when they get on the skin followed by their subsequent rubbing and incorporation into the skin microcracks when scratching. Cases of mechanical transmission of *Borrelia* during accidental crushing of ticks during their removal from animals (dogs, cats), when the contents of the tick intestine gets into the microcracks of the skin or conjunctiva of the eyes, are also likely. There is also an alimentary way of infection (i.e, eating contaminated raw goat's milk or dairy products without prior heat treatment). *Borrelia* can also be transmitted transplacentally during pregnancy from mother to fetus.

To collect ticks, we have developed tools that are more effective than the traditional «flag» method, including a flag on a L-shaped holder and a flag on 2 parallel metal rods. On the traditional flag after its application, the average number of ticks per flag-kilometer was 3.9 pieces, on the flag on a L-shaped holder – 12.7 pieces, while on the flag on 2 parallel metal rods – 13.4 pieces. Therefore, the

proposed modified flags have significant advantages over the traditional flag for collecting ticks in natural habitats.

To assess epidemic threats, predict the activity of natural foci of tick infections, the stability of the parasitic system, traditionally the so-called zooparasitological indices are used, namely: abundance, dominance, detection and others. However, in our opinion, the main objective indicator of the number of ticks on the territories can be the population index, or the settlement index, i.e. the number of ticks per unit area. Estimation of the number of ticks in the terms of area allows us to talk about the population density of ticks and has a perspective on the standardization of indicators. This indicator in combination with others (for example, tick infestation and the degree of infection with pathogenic microorganisms) allows to develop criteria for assessing epidemic risks.

During 2017–2019, acarological surveys of various forest biotopes of Ternopil region were conducted: 8 biotopes, 5 forestries, 3 climatic and weather zones (small Polissya, cold and warm Podillya (Dniester Canyon)) and 5 parks in Ternopil. When analyzing the obtained results using the coefficient of oscillation, it was found that when using our method, compared to the conventional one, it is smaller, so it allows you to more accurately calculate and estimate the population of habitats or surveyed areas by ticks.

During the observation period, the lowest average level of tick abundance index was established in the area of small Polissya (7.3). In the zone of cold Podillya it was 11.1 with fluctuations from 3.7 to 19.1, in the zone of warm Podillya – 11.2 with fluctuations from 8.0 to 13.1. Thus, this index increases from north to south, from the zone of coniferous forests (small Polissya) to mixed (forest-steppe) and in the direction of increasing average annual air temperatures.

Among the collected ticks, 96.2% were of the species *I. ricinus*, of which 33.2% were females and 30.4% were males, and 36.4% were nymphs. The share of *D. reticulatus* was 3.7% of all collected ticks, of which 65.6% were females and 34.4% - males.

The surveyed habitats and natural-geographical areas differ in the number and species composition of murine rodents. The most common are forest mice and yellow-breasted mice. Their numbers are growing in the direction from north to south. The number of bank voles is the highest in small Polissya. The area of warm Podillya, especially the southern biotope with oak-hornbeam forest and undergrowth, has the highest number of rodents and the largest species composition.

According to PCR tick studies, DNA of *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum* and *Babesia sp.*, were found in Ternopil region. At the same time, no DNA of pathogens monocytic ehrlichiosis – *E. muris* and *E. chaffeensis* – were found in ticks. Share of *B. burgdorferi s. l.* amounted up to 53.6% of all detected pathogens: in the area of small Polissya their percentage was 66.7%, cold Podillya – 60.9%, and warm Podillya – 44.5%. That is, the share of these Borrelia in the sum of positive findings decreased in the direction from north to south. At the same

time, the percentage of positive results in general and the findings of *Babesia* sp., *B. miyamotoi* had the opposite trend. Obviously, the peculiarities of flora and fauna, geographical remoteness, weather conditions contributed to the formation of various natural foci of tick infections in the Ternopil region.

Among ticks, males and females accounted for 72.5% of all pathogens detected, of which 80% were *A. phagocytophilum*, 70% – *B. burgdorferi* s. l., and 67% – *B. miyamotoi*. The simplest *Babesia* sp. was more often found in pools of larvae and nymphs (62.5%). The higher infestation of adults with pathogenic bacteria is obviously due to the changes in a larger number of hosts, as *I. ricinus* and *D. reticulatus* belong to ticks with a three-year development cycle.

Between 2018 and 2019, 358 ticks were collected from five recreational parks of Ternopil, which were divided into 63 pools. Two pools were *D. reticulatus* (female and nymph), the rest (61) – *I. ricinus* (111 females, 130 males, 115 larvae and nymphs). The most common pathogens were *B. burgdorferi* s. l. (found in 46.8% of pools), less often – *A. phagocytophilum*, even less often – *Babesia* sp. In general, infestation with pathogens other than *Babesia* sp., of imago ticks is higher than ticks of preimaginal stages of development. No significant difference was found between the infection of male and female pools, with the exception of *B. miyamotoi* infection. In pools, where DNA fragments of several pathogenic microorganisms were detected simultaneously, *B. burgdorferi* s. l. (72.7%) and *A. phagocytophilum* (66.6%), were the most common. Thus, in the parks of Ternopil, there are combined anthropurgical foci of transmissible infections, which maintain the circulation of *B. burgdorferi* s. l., *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum*, and *Babesia* sp. The dominant vector is *I. ricinus*. The existing risks of human infection are exacerbated by the recreational function of parks. These studies are used during a set of anti-epidemic measures and in clinical practice. An important scientific task is to identify the circulation on the territory of various landscape-geographical zones of Ukraine of unexplored species and genotypes of *Borrelia* and pathogens of other tick infections.

During 2017–2019, we studied 1226 ticks removed from humans, of which 1179 were obtained from residents of Ternopil and the region, 47 – from residents of other regions of Ukraine. According to the interviews of bitten humans, almost one in five of them was attacked by ticks in the cities and villages of Ternopil region, except for the city of Ternopil. One in three Ternopil residents has been attacked by ticks in park areas, one in five – in the suburban areas of the city and surrounding villages, and one in seven – even in places outside the parks. Tick attacks were recorded from February to November with peaks in May – June.

Among the identified ticks, 98.9% were *I. ricinus*, 0.9% – *D. reticulatus*, and 0.2% – *R. sanguineus*. When identifying ticks of the species *I. ricinus* by sex and stage of development, it was noted that females were 32.3%, males – 0.9%, larvae – 2.6%, most (53.5%) were nymphs; in 10.6% of ticks we failed to establish the stage of development and sex. DNA of only one of the pathogens (*B. burgdorferi* s. l.,

*B. miyamotoi*, *A. Phagocytophilum* and *Babesia sp.*) was found in a third of the studied ticks, simultaneous presence of several pathogens – in 3.8%. There are 6 types of different combinations: two pathogens were found in 45 ticks, three – in 2 ticks, *B. burgdorferi s. l.* was present in all 6 combinations, *A. phagocytophilum* – in 84.4% of all mixed infections.

For the first time, we conducted a survey of 1,070 forestry workers in Volyn, Zhytomyr, Zakarpattia, Ternopil, Khmelnytsky, Chernivtsi and Chernihiv regions to find out their knowledge of LB and to identify the risks of infecting foresters with *Borrelia* while performing their professional duties. Also, 723 students of Ternopil National Universities were interviewed, including two non-medical and one medical, namely, 119 students from Ternopil Volodymyr Hnatiuk National Pedagogical University, 133 – from Ternopil Ivan Puluj National Technical University, and 471 – from Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

This survey was conducted in the framework of research projects of the European Union. To achieve this goal, a unified questionnaire was used, developed by scientists from I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine together with colleagues from the State Higher School named after Pope John Paul II (Biala Podlaska, Poland).

All respondents answered the questions of the unified International Questionnaire, in which they noted the number of ticks and locations of their bites, described methods of removal, informed about the use of repellents before entering the forest areas, and about self-examination of skin after returning from such areas. In addition, forest workers and patients reported complaints that plagued them after the tick attacks. Based on the results of the survey, an analysis of the awareness of forestry workers in some regions of Ukraine and students of Ternopil about LB was conducted, as well as we suggested new ways to improve their knowledge about this problem.

The survey revealed insufficient awareness of respondents about the prevention of LB: 57.7% of foresters and 65.4% of students did not know methods of removing ticks, only 4.6% of foresters and 10.0% of students used the help of health workers; 56.7% of foresters (in Bukovyna – 90.4%) and 42.2% of students did not use protection before the entrance to the forest area, only 18.0% of foresters and 8.9% of students conducted a self-examination of the skin after returning from the forest areas.

It follows from the above data, that in order to prevent LB and other tick-borne infections, it is necessary to provide foresters with appropriate means of protection (clothing and footwear), repellents, special individual devices (tick twisters) to remove ticks and to oblige them to use them. It is necessary to systematically increase the level of sanitary education about LB among not only foresters, but also among the general population with the help of forest safety engineers, family doctors, research and teaching staff of the departments of infectious diseases and epidemiology, regional and national media.

A number of epidemiological features of LB in patients with EF and NEF disease have been elucidated. Among patients with EF LB, more than three tick attacks were noted by 41.8% of people, almost every fourth patient did not remember the tick bites, but the appearance of migrating erythema (ME) was associated with visits to forests, parks, or village cottages. Most often, the subjects pulled out the tick after the bite (21.9%), 12.3% of the subjects twisted it out with tweezers, almost every tenth removed with simple movements or lubricated with oil, and only 8.2% of subjects sought medical help. More than a third of the patients removed the tick within one day after the bite, and almost half could not indicate the time of removal. Ticks attacked most often when a person was in the forest (31%) or in the backyard (23%), less often in a park area (17%), 29% of the respondents did not remember the event. Tick bites were recorded from March to November with peaks between May – July or September in different years. The majority of patients reported ticks biting to the lower extremities ( $p < 0.05$ ), and one in five could not clearly indicate the site of tick attack. The risk of EF LB was established: the risk of developing ME is significantly higher when ticks are biting to one area compared to ticks attacking several locations ( $OR = 0.28$ ; 95% CI 0.09-0.89;  $p = 0.031$ ); tick attack in autumn reduces the risk of ME compared to attacks which occurred in spring and summer ( $OR = 0.31$ ; 95% CI 0.10-0.98;  $p = 0.046$ ).

We have created an interactive medical map (based on a geographic information system) that allows an interested person to get information online. It is expedient to use it for the development and carrying out of a complex of actions for diagnostics and prevention of tick infections, forecasting of epidemic danger in the inspected territories, in practical activity of doctors-infectiologists, employees of service of sanitary and epidemiological supervision, public health centers.

Lyme borreliosis as a multisystem disease is often called the «new great simulator» for the variety of clinical manifestations. In the course of the disease, there is a period of early infection, which distinguishes between stages of localized and disseminated infections, and the period of late infection. The stage definition and differentiation is quite conditional and is largely based on clinical manifestations, as well as on temporal characteristics from the moment of infection. The disease can sequentially move from one stage to another or skip any of them, as well as appear for the first time in any stage without a previous one.

For the most part, Lyme borreliosis manifests itself as a skin disease, while lesions of other organs and systems are noted much less frequently. At the site of the pathogen penetration, there is a primary affect in the form of ME, which is a pathognomonic sign of LB. The frequency of its occurrence varies from 27 to 90%. There are typical and atypical variants of ME. We found out some clinical features of EF LB: single foci of erythema (94.5%) prevail over the multiple ones; typical forms (64.4%) – over atypical ones ( $p < 0.05$ ); from atypical forms, a continuous hyperemic spot is observed more often; erythema is localized mainly in the areas of tick bites (82.8%), most commonly – in the lower extremities, less

often – remotely ( $p < 0.001$ ); the average duration of ME was 30 days (95% CI 19; 59); the risk of developing other clinical signs of LB during ME is higher if it occurs up to 30 days from the time of tick bite (OR=0.12; 95% CI 0.01-0.95;  $p=0.04$ ); ME with dissemination of *Borrelia* was registered in 34.2% of patients with lesions mainly of the musculoskeletal system (10.9%), cardiovascular (5.5%) and nervous (6.2%) systems and intoxication syndrome (11.6 %).

Skin lesions in LB can also manifest themselves in the form of benign lymphocytoma of the skin, chronic atrophic acrodermatitis (CAAD), localized scleroderma. A number of clinical features of localized scleroderma of the skin in NEF LB were revealed, in particular: multiple foci occur mainly on the abdomen, in places of tick bite ( $p < 0.05$ ) in contrast to single superficial atrophies mostly on the legs of patients with localized scleroderma without LB; significantly lower degree of skin induration (according to a modified skin score by G. P. Rodnan).

Skin lesions in NEF LB may be less common in the form of urticaria, pityriasis rosea rash, Weber-Christian panniculitis, Lichen ruber planus, Pasini-Pierini atrophoderma, which develops 6 months (or up to 4 years) after *Borrelia* infection.

The problem of LB is becoming increasingly important for rheumatological practice, as the disease is often manifested by lesions of the musculoskeletal system which are difficult to diagnose. A mysterious feature of LB is the slow increase in the pathological symptoms of the musculoskeletal system, which may not disappear after a full course of treatment, and some patients develop chronic inflammatory arthritis, resistant to antibiotic therapy.

Lyme arthritis is the most common and serious joint disease in LB. It is suggested that spirochetes usually enter the joints long before the onset of clinical symptoms. In some patients, episodes of arthralgia may precede clinical arthritis. Lyme arthritis is a monoarticular or oligoarticular arthritis of the large joints, characterized by episodes of inflammation with swelling, large effusions and slight pain. The knee joint is most often affected, but other large and small joints, such as the ankle (the second most frequently involved joint), shoulder, elbow or wrist, may also be involved in the pathological process; isolated lesions of small joints are atypical.

Arthritis associated with *B. burgdorferi* is prone to chronicity, can lead to long-term disability and disablement. The common symptoms of Lyme arthritis with inflammatory diseases of the joints contribute to masking each other. It is often necessary to differentiate from rheumatoid arthritis (RA) in its atypical course.

Lyme arthritis can have an isolated course, and in other cases it can trigger the mechanisms of other forms of arthritis and aggravate the course of the latter. Inflammatory arthritis, such as RA, reactive or psoriatic arthritis, osteoarthritis, can develop within a few months after LB, as if triggered by a spirochete infection. In the case of inflammatory arthritis on the background of LB, there are three options: patients with active infection in the joints; patients with post-infectious Lyme arthritis; patients with other form of inflammatory arthritis that occurs after LB.

Rheumatic joint disease can mask the course of Lyme arthritis, so we analyzed the clinical course of isolated RA and RA associated with *B. burgdorferi*. It was found that among the examined patients, RA associated with *B. burgdorferi* was diagnosed in 53.97% of people, and this condition was accompanied by more intense pain with high visual analog pain scale (VAS) score, greater activity of the inflammatory syndrome, the presence of hypertrophic synovitis, mainly of the knee joint, with synovial cysts of popliteal space, also known as Baker's cysts, which together contribute to the progression of arthritis and lead to a more severe course of the disease compared with isolated RA. We believe that early detection of *Borrelia* presence and their elimination will contribute to a less aggressive course of RA.

The stratification of factors influencing the quality of life of patients with RA associated with *B. burgdorferi* and with isolated RA was also investigated on the basis of the Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) and the Short Form Medical Outcomes Study (SF-36). The data obtained indicated a negative impact of arthritis on all indicators of quality of life of patients based on SF-36 scale and the HAQ-DI index. Decreased physical functioning in patients of both groups was observed against the background of increased activity of the inflammatory process according to the DAS 28. However, differences were found: in patients with RA associated with *B. burgdorferi*, significantly lower psychological component of health was observed, which can be explained by difficult psychological adaptation to their own disease, given the prevalence of LB and its tendency to chronicity. Factors that affect the quality of life of patients in both groups are the physical activity and duration of the disease.

The study of the dynamics of the activity of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines allows us to elucidate new links in the immunopathogenesis of LB. In patients with Lyme arthritis, the content of anti-inflammatory cytokines (IL-10 and IL-4) was significantly higher than in patients with RA associated with *B. burgdorferi* and with isolated RA. This suggests that the onset of joint inflammation in *Borrelia* infection is accompanied by the formation of an adequate immune response. The high level of these anti-inflammatory cytokines reduces the activity of macrophages, the synthesis of TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, creating conditions for the transition of the disease to a stage of limited inflammation and rapid termination of the pathological process.

Fibromyalgia is the second most common «rheumatic» disease (after osteoarthritis), occurring in 2 to 8% of the general population. One of its probable triggers is LB. The disease can also induce complex dermatological conditions that lead to autoimmune inflammatory dermatomyopathies, including dermatopolymyositis. Prolonged persistence of *B. burgdorferi* is thought to cause systemic scleroderma.

It should be noted that while most patients who receive adequate treatment for LB recover, some individuals develop unexplained chronic conditions in the form of persistent or recurrent symptoms after treatment that cannot be explained. Moreover, the phenotype of symptoms is similar to the recently described «long-

COVID-19». The most common manifestations are fatigue, pain in the musculoskeletal system and cognitive dysfunction. The term «post-Lyme disease» (PLD) has been proposed for this condition. However, patients with PLD often also report other, extremely diverse neurological symptoms: sleep disturbances, mood disorders, eye damage, and so on. Post-Lyme disease requires further research to develop clear diagnostic criteria, elucidation of factors that contribute to and prevent its development, and adequate therapeutic measures.

We also observed other systemic manifestations of LB, namely: lymphadenopathy, muscle pain (VAS score 90 mm), localized scleroderma, Sjogren's syndrome, leukocytoclastic vasculitis, Pfeifer – Weber – Christian panniculitis, systemic lupus erythematosus-like conditions, antiphospholipid syndrome, polyneuropathy (systemic vasculitis was suspected) with signs of inflammatory syndrome.

Thus, the rheumatological aspects of LB and PLD are currently imperfectly studied, which encourages further research.

Lesions of the cardiovascular system in LB also have signs of systemic inflammatory response of the body with a possible autoimmune component, which causes damage to both heart tissue and vascular wall. Lyme carditis usually occurs in the early disseminated stage, often with cardiac arrhythmias and conduction deviation, usually not alone, but in combination with joint damage manifestations or symptoms of lymphatic and nervous system damage, although cardiac lesions may dominate. Dissemination of the pathogen without previous ME is observed in about 20 to 45% of cases.

Heart lesions can be manifested by myocarditis both with circulatory failure, as well as without it (mostly the left ventricle suffers), less often – pericarditis with pericardial friction noise or with the appearance of effusion. Endocarditis with the formation of heart defects is extremely rare.

Atrioventricular block is one of the most severe, sometimes fatal, complications of LB. It is characterized by an intermittent nature: the degree changes rapidly from smaller to larger and back within a few hours. In addition to conduction disturbances, the electrocardiogram often records attacks of supraventricular and ventricular tachycardia, extrasystoles from various parts of the heart, up to bigeminy, episodes of atrial fibrillation, migration of the pacemaker in the atria.

It is necessary to purposefully identify complaints from the patients with suspected LB about cardiovascular system and, conversely, to ask patients with acute unexplained cardiac symptoms about facts of a possible tick attack and the presence of other manifestations of Lyme disease. As carditis usually develops within 2 months of the onset of infection, it often occurs in the same period as migrating erythema or neurological lesions, making it easier to diagnose.

It is advisable to conduct a serological examination for LB detection for all patients living in endemic regions of LB with dilatation of the chambers of the heart of unknown or ischemic origin, regardless of the presence of a history of tick bite. The same applies to people from endemic regions who have progressive coronary



heart disease, or have suffered several myocardial infarctions. If diagnostic titers of antibodies to *Borrelia* are detected, an infectious disease specialist should be consulted to choose further treatment tactics.

In the absence of ME, the clinical manifestations of Lyme carditis are not very specific. It is necessary to determine the presence of specific antibodies to *Borrelia* for diagnosis. Most patients with cardiac manifestations of LB are seropositive at the time of cardiac symptoms.

Hospitalization of patients and continuous monitoring are appropriate in the presence of symptoms of cardiovascular disease, such as syncope, shortness of breath or chest pain, as well as atrioventricular block (the second or the third degree), and even the first degree, if the PR interval is greater than 30 ms. It is important to perform ECG examinations of patients for each suspected disease. In doubtful diagnostic cases, magnetic resonance imaging of the heart is the method of choice for verification of myocarditis in patients with LB.

In the period of chronic LB, endothelial and myocardial damage causes both diastolic dysfunction of the left ventricle and vascular disorders, which necessitates blood pressure monitoring, dynamic ECG monitoring, and preventive measures for the development of atherosclerosis. In patients with acute and chronic LB in the presence of concomitant hypertension, one should consider the possibility of worsening of its course.

In persons who were treated for LB, the list of mandatory tests at the posthospital stage should include the determination of acute inflammation markers, myocardial enzyme activity, ECG and echocardiography, if necessary – daily ECG monitoring; if myocarditis is detected, the tactics of further management of patients should be developed by a cardiologist. Determination of HLA phenotypes – markers for the formation of risk groups for chronic disease, specific heart tissue damage, cardiosclerosis, if possible, may be useful for stratification of the risk of cardiovascular complications caused by LB in endemic areas.

Lesions of the nervous system (NS) or neuroborreliosis are noted quite often in LB. They are mostly associated with *B. garinii*, although *Borrelia* of other species can cause such pathology. NS lesions, depending on the geographical area, were observed in 10 to 60% of patients with LB. Such significant fluctuations in the frequency of NS damage are associated with the variety of the *Borrelia* species and genotypes, as well as with the insufficient study of this problem in a number of regions.

Elements of parenchyma of central nervous system (CNS) are damaged both in the early, as well as in the late periods, during the course of LB. The acute form of neuroborreliosis, according to our data, is manifested mainly by unilateral lesions of the cranial nerves: facial – in 80.0% of patients, and ocular – in 20.0% of patients. The structure of chronic LB with NS lesions is dominated by the syndromes of encephalopathy (50.0%), radiculopathy (45.2%), polyneuropathy (19.0%) and encephalomyelitis (7.1%). There are combined lesions of the peripheral and central

nervous systems in 21.4% of patients. The acute period of LB precedes the development of chronic forms of neuroborreliosis in only 59.5% of patients, while there is a primary-chronic course of the disease in other cases (40.5%). Risk factors for chronic LB are multiple episodes of tick bites, absence of primary ME in patients, early development of signs of dissemination, delayed and/or incomplete course of antibacterial therapy in the acute period of the disease.

Chronic LB is characterized by a gradual progression of the NS lesions, which is accompanied by a general infectious syndrome in 45.2% of cases, by lymphadenopathy in 14.3% of cases, and in 57.1% of cases – is combined with extraneural syndromes, among which myalgias predominate (in 50.0% of cases), as well as arthralgia/arthritis. Radiculopathy in chronic LB is characterized by multilevel damage (in 63.2% of patients), moderate persistent pain, independent of changes in body position and physical exercise, a combination of nerve root and polyneuritic disorders (82.8%), mainly with bilateral irradiation of pain (52.4% of cases), mild vertebral syndrome, weak response to non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

The main manifestations of encephalopathy in chronic LB are mild or moderate cognitive impairment (90.5%) in combination with atactic syndrome (71.4%) and pyramidal insufficiency (80.9%). Chronic *Borrelia* encephalomyelitis, in contrast to multiple sclerosis (MS), is characterized by primary-progressive course, lesions of peripheral NS with nerve root pathology, lack of damage to the optic, vestibulocochlear, facial and trigeminal nerves, multiorgan manifestations. In 20.0% of cases, a combination of MS and LB was noted, which is manifested by frequent polysymptomatic onset, severe sensory disturbances, the development of polyneuropathy and arthralgia.

Serum anti-IgM and anti-IgG titers to *B. burgdorferi* in the blood of patients with chronic LB are significantly reduced during the course of antibacterial therapy. In 17.9% of patients, the titer of antibodies to *Borrelia* remains above normal in the absence of clinical signs of disease progression. In chronic LB, inflammatory changes in the cerebrospinal fluid are detected mainly in the case of combined lesions of the peripheral and central nervous systems in the form of increased protein levels (27.2%) and lymphocytic pleocytosis (18.2%).

It is known that the prevalence of tuberculosis remains high in the world and in Ukraine in particular, including regions that are endemic for tick-borne and parasitic infections, such as LB and giardiasis. The influence of LB, giardiasis and their combination on the course of newly diagnosed pulmonary tuberculosis was studied. The aggravating effect of LB and giardiasis on the clinical course of pulmonary tuberculosis was established: in the case of concomitant giardiasis – more frequent clinical manifestations of digestive system disorders ( $p < 0.05$ ); combination of LB and giardiasis caused intoxication syndrome, disorders of the musculoskeletal system ( $p < 0.05$ ), cardiovascular system ( $p < 0.05$ ). Destructive changes in the lungs and mycobacterial excretion in concomitant LB and giardiasis

were significantly more common in patients with tuberculosis than in their absence. The effectiveness of treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis, in terms of cessation of mycobacterial excretion and healing of the cavities of pulmonary destruction, was higher compared to patients with tuberculosis and concomitant LB and giardiasis ( $p < 0.05$ ).

Specific methods of laboratory diagnosis of LB are based on the detection of the pathogen itself (bacterioscopic and bacteriological methods) or its DNA, as well as antibodies to it (serological).

The pathogen can be detected in various biological materials by direct microscopic methods. Pathogens in the form of a spiral are visible in a dark field of a microscope or at a phase contrast. Fluorescence and electron microscopy can be used as well. Direct dark field microscopy is used to establish the fact of tick infestation and its degree. However, it does not allow to determine the species of *Borrelia* and assess their pathogenicity to humans.

Serological methods detect antibodies to pathogen antigens in blood serum, cerebrospinal fluid (intrathecal) and intra-articular fluid. Screening studies are performed using immunofluorescence reaction (IFR) or immunofluorescence assay (IFA, ELISA), complement fixation test (CF), indirect hemagglutination test (IHA), indirect immunofluorescence assay (iIFA). These methods are not interchangeable in the routine diagnosis of LB, especially NEF LB, latent and chronic forms. Seroconversion is observed in 20 to 50% of patients with acute LB. The titer of specific anti-IgM becomes the highest at 4 to 6 weeks from the onset of the disease, and in the presence of clinical manifestations, these antibodies are detected even up to one year. However, there can be both false-negative and false-positive results. The dynamics of antibody titer in the patient should be assessed in 3 to 4 weeks. After effective treatment of the disease and elimination of the pathogen, the level of antibodies decreases rapidly, which is a positive prognostic sign.

Quite promising now is a multiplex iIFA using BIOCHIP technology, which allows to detect specific IgM and/or IgG antibodies simultaneously to many pathogens of infectious and parasitic diseases in one sample. The first results which we obtained during examination of patients with joint damage and patients with lymphadenopathy were quite informative. Therefore, this method should be more widely implemented in practical medicine.

Immunoblot allows us to detect antibodies to certain proteins of the pathogen, it has a higher sensitivity and specificity compared to other methods. It is used to confirm positive and intermediate results of serological screening tests. There are several types of immunoblot reactions: Western blot (WB), EUROLINE-WB, EUROLINE *Borrelia* RN-AT. They differ in the number of available antigens and, accordingly, the interpretation of the results. Anti-*Borrelia* EUROLINE-WB allows the detection of anti-IgM and anti-IgG against different antigens of the same *Borrelia* species/genotype. The next used immunoblot, namely, EUROLINE *Borrelia* RN-AT,

combines the advantages of Western blot and linear blot in one test membrane. Western blot antigens, recombinant VlsE, natural purified OspC antigens of *Borrelia* species (*B. burgdorferi* ss, *B. garinii*, and *B. afzelii*), immunoreactive lipids from the cytoplasmic membrane of *Borrelia* (Lipb Ba, Lipid Bb), and the most specific recombinant antigens p18, p19, p20, p21, p58, all were used to detect specific IgG. Compared to the traditional WB system, EUROLINE *Borrelia* RN-AT is much more sensitive and specific.

Using the IFA method, we surveyed serum samples of 1,070 forestry workers from seven regions – Volyn, Zhytomyr, Zakarpattia, Ternopil, Khmelnytsky, Chernivtsi and Chernihiv. Frequency of seropositive individuals for *B. burgdorferi* s. l. among foresters in different regions of Ukraine ranged from 22.8% in Chernivtsi region to 58.0% in Zhytomyr region. The presence of IgM and IgG antibodies to *B. burgdorferi* s.s., *B. garinii*, *B. afzelii* (alone or in combination) was confirmed by immunoblotting in 84.1% of surveyed foresters; the frequency of anti-IgM detection to OspC of *B. burgdorferi* s. s. and *B. garinii* did not differ significantly between regions, while anti-IgM to OspC of *B. afzelii* was most often detected in the serum of foresters from Khmelnytsky and Chernihiv regions, least often – from Zakarpattia ( $p < 0.05$ ); frequency of anti-IgG detection to VlsE of *B. burgdorferi* s. s., *B. garinii*, *B. afzelii* did not differ significantly in foresters of the surveyed regions ( $p > 0.05$ ).

The obtained results give grounds to classify the forestry workers of Ukraine as a high risk group for LB, and this infectious disease should be considered as an occupational disease of foresters.

The use of a two-stage serological method for the diagnosis of LB allowed the ELISA test to detect IgM and/or IgG antibodies to *B. burgdorferi* s. l. in 73.9% of patients with EF LB, 63.3% of patients in hospitals in Ternopil and 65.6% of foresters with NEF LB. By immunoblotting, the presence of anti-IgM to *B. burgdorferi* s. l. was confirmed in 62.7% of patients with EF LB, with NEF – in 50.0% of hospital patients and 57.9% of foresters, anti-IgG – in 54.4, 82.5 and 87.9% of persons, respectively. Anti-IgG to VlsE antigen of *B. afzelii* was found in 100.0% of foresters with signs of intoxication syndrome and only in 45.5% of patients with morphea; to VlsE of *B. burgdorferi* s. s. – in 100.0% of patients with cardiovascular lesions and 54.5% of patients with morphea; to VlsE of *B. garinii* – in 94.7% of foresters with intoxication syndrome and only in 41.9% of patients with EF LB. Serological confirmation of Lyme arthritis and neuroborreliosis was also shown in foresters of Ternopil region, in the blood serum of which in 80.0% of cases highly specific anti-IgG to p39 and p83 antigens were detected.

The use of the EUROLINE *Borrelia* RN-AT adv IgM test system allowed us to expand the range of detected pathogens of EF and NEF LB in patients with lesions mainly of the musculoskeletal system by detecting anti-IgM simultaneously to OspC of *B. spielmanii*, *B. burgdorferi* s. s., *B. garinii* and *B. afzelii*, in particular in 78.9% of patients with EF and 64.7% of patients with NEF.

Linear blotting in the laboratory of IGeneX Inc., Milpitas, California, USA, revealed IgM and/or IgG antibodies simultaneously to *B. miyamotoi* and *B. burgdorferi s. l.* in 29.8% of foresters from Ternopil region with NEF LB with intoxication syndrome and musculoskeletal disorders, which proved the involvement of *B. miyamotoi* in the occurrence of this pathology. Therefore, patients with EF and NEF LB in the absence of specific anti-IgM to *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* and *B. spielmanii* should be advised to examine for the presence of other species of Borrelia and pathogens of tick-borne infections. It is very important to expand the study of the etiological structure of LB and confirm it in patients.

The most promising method for the diagnosis of LB is polymerase chain reaction (PCR), which allows to detect fragments of Borrelia DNA and identify their species in different biological material. The sensitivity of the method varies from 20 to 80%; it can establish human infection as early as 7 to 14 days after the removal of the tick, even during the incubation period of the disease. PCR is used in meningitis, meningoencephalitis, atypical erythema, arthritis. This method can diagnose Borrelia mixed infections, recurrent diseases, monitor the effectiveness of treatment. The use of several diagnostic systems allows to obtain more reliable results.

We observed pregnant women in whom ultrasound revealed a number of pathological changes. While examining their blood, DNA of *B. burgdorferi s. l.* was found in 11.6% of subjects, DNA of *A. phagocytophilum* – in 6.9%, RNA of *Babesia sp.* – in 4.7%. It should be noted that in 9.3% of pregnant women both antibodies to Borrelia and *B. burgdorferi s. l.* DNA were detected simultaneously, so the result can be considered positive. Therefore, pregnant women with a burdensome obstetric history should be further examined for the presence of LB pathogens and other blood infections that can lead to pregnancy pathology.

Therefore, laboratory examination of patients with LB should be performed in two stages: the first – screening using iIFA or IFA; the second - confirmation of the results of the first stage and determination of specific antibodies to certain antigens of pathogens by immune blotting, or by detecting the DNA of the pathogen by PCR. Unfortunately, at present, all the above specific research methods do not prevent obtaining both false-positive and false-negative results, so in doubtful cases, the patient's examination should be comprehensive, long-lasting, and it should be carried out in dynamics.

To diagnose the sub-erythema form of LB, in addition to serological examination, we performed thermography, which is based on remote registration of infrared radiation from the human body. Normally, the thermographic picture of human skin is characterized by symmetry and homogeneity ( $\Delta T$  does not exceed 0.3 °C). In the case of local damage (inflammation) of the skin, local «heating» ( $\Delta T$  over 0.5 °C) was observed.

All patients with EF LB had hyperthermia at the site of the tick attack, and  $\Delta T$  exceeded 0.6 °C, almost half of the patients had it in the range of 1.2–1.6 °C, and

in every fourth patient it was even greater than 1.6 °C. The diagnosis of sub-erythema form of LB was established by the presence of local inflammation of the skin at the site of tick bite in the form of its slight hyperthermia ( $\Delta T=0.6-1.1$  °C), which lasted for 2 weeks or more.

The method of remote thermometry of the place of tick attachment to human skin, which we used for the first time, allowed to diagnose sub-erythema form of LB, to justify the need for etiotropic therapy to prevent the development of adverse long-term consequences of the disease. This method should be used by general practitioners as non-invasive, safe, without absolute contraindications and, at the same time, highly informative.

At present, public health care does not have uniform standards of etiotropic treatment of patients with LB. Antibiotics of four groups, to which *Borrelia* are sensitive, are used: tetracyclines, in particular doxycycline; beta-lactam antibiotics, broad-spectrum penicillins, mostly amoxicillin; cephalosporins of the second and the third generations (cefotaxime, ceftriaxone); macrolides. Etiotropic therapy should be prescribed as early as possible. It is optimal to start it from three days to four weeks from the moment of the disease, as later there is a risk factor for its ineffectiveness. Doxycycline is one of the most commonly used drugs in the treatment of patients with LB, it is quite effective in tick-borne infections caused by *A. phagocytophilum*, *B. miyamoto* and *Babesia* sp.

Treatment should be long and adequate in the methods of medicine administration and doses, in order to eliminate the pathogen and prevent recurrence. In acute local infection, the course of antibiotic therapy lasts 10 to 21 days; in the dissemination stage, its duration should be increased, or the drug should be administered parenterally, or the dose of antibiotic should be increased. In the stage of chronic infection, long courses of antibiotic therapy are used (at least 3 to 4 weeks).

In LB, according to the indications, detoxification therapy, NSAIDs, drugs that improve microcirculation, antioxidants, immunomodulatory, antihistamines and other symptomatic agents are used.

In some patients with ME LB on the background of prescribed treatment with doxycycline hydrochloride, there are phenomena of photodermatosis and no clinical recovery. Therefore, we decided to reduce the duration of doxycycline hydrochloride therapy (100 mg twice a day) to 14 days, then apply an infusion of stevia plant (*Stevia rebaudiana* Bertoni), which is effective against all morphological forms of *Borrelia*, even resistant to doxycycline, 1 cup twice a day for 14 days. This treatment provided a clinical recovery of more patients compared with antibiotic therapy alone – in 87.1% versus 38.2% ( $p<0.05$ ), and also contributed to a significant reduction in the level of pro-inflammatory IL-18 and an increase in the concentration of anti-inflammatory IL-10 in patient blood serum ( $p<0.05$ ), which caused an early inflammatory reaction, the formation of cellular and humoral immunity, and thus helped to eliminate *Borrelia* and accelerate complete recovery of the patient. In

addition, in patients treated according to our scheme, the incidence of phototoxic drug reaction to doxycycline hydrochloride decreased by almost 3.8 times ( $p < 0.05$ ).

Therefore, to accelerate clinical recovery, to reduce the duration of antibiotic use and decrease the likelihood of phototoxic drug response to doxycycline hydrochloride in the treatment of patients with EF LB, it is advisable to use the scheme of complex therapy, which we proposed. At the same time, it is necessary to continue the work aimed at further optimization of complex therapy of patients in order to prevent the formation of a chronic process and achieve better treatment results in its presence.

A number of effective methods of primary and secondary prevention have been developed to prevent the occurrence of LB. Vaccination is not currently available. Although a vaccine has been developed in the United States, demand for it is weak and it has been eliminated from the market. The search for a more effective and cheaper vaccine for the population of hyperendemic areas and groups at high risk of *Borrelia* infection is ongoing.

In recent years, significant progress has been made in studying the problem of Lyme borreliosis, recommendations were developed for practical medicine to improve the diagnosis of the disease, increase the effectiveness of treatment of patients, improve preventive measures. However, a number of issues need in-depth research and quick solutions.

## ДОВІДКА ПРО АВТОРІВ

- М. А. Андрейчин, академік НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор
- М. М. Корда, член-кореспондент НАМН України, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор
- М. І. Шкільна, доктор медичних наук, доцент
- О. Л. Івахів, заслужений лікар України, кандидат медичних наук, доцент
- С. М. Андрейчин, доктор медичних наук, професор
- Н. А. Бількевич, кандидат медичних наук, доцент
- Н. Ю. Вишневська, кандидат медичних наук, доцент
- В. С. Глушок, кандидат медичних наук
- М. Т. Гук
- Р. О. Гуменна
- І. С. Іщук, кандидат медичних наук, доцент
- С. Й. Запорожан, заслужений працівник охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор
- Н. А. Кавецька, кандидат медичних наук, доцент
- М. О. Кашуба, доктор медичних наук, професор
- І. М. Кліщ, заслужений діяч науки і техніки України, доктор біологічних наук, професор
- В. С. Копча, доктор медичних наук, професор
- С. М. Марчишин, доктор фармацевтичних наук, професор
- О. М. Марчук
- Л. П. Мельник
- С. О. Никитюк, кандидат медичних наук, доцент
- В. О. Паничев
- А. М. Петрук
- С. С. Подобівський, кандидат біологічних наук, доцент
- І. О. Рогальський, заслужений лікар України, кандидат медичних наук, доцент
- Л. Б. Романюк, кандидат медичних наук, доцент
- А. С. Сверстюк, доктор технічних наук, доцент
- Р. О. Семенина
- С. І. Сміян, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор
- Л. Я. Федонюк, доктор медичних наук, професор
- С. І. Шкробот, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор
- К. Б. Штойкало
- В. В. Юськевич



Наукове видання

АНДРЕЙЧИН Михайло Антонович  
КОРДА Михайло Михайлович  
ШКІЛЬНА Марія Іванівна  
ІВАХІВ Олег Любомирович та ін.

## **ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ**

Монографія

*За редакцією академіка НАМН України, професора М. А. Андрейчина  
та члена-кореспондента НАМН України, професора М. М. Корди*

Редагування і коректура	В. Г. Ситар
	О. П. Шпак
Дизайн обкладинки	П. С. Кушик
Технічний редактор	С. Т. Демчишин
Комп'ютерне верстання	Н. Ю. Нижегородова

Підп. до друку 27.05.2021. Формат 70×100/16.  
Папір офсет. № 1. Гарн. «Roboto». Друк офсет.  
Ум. друк. арк. 30,55. Обл.-вид. арк. 29,00.  
Тираж 300 пр. Зам. № 196.

Видавець і виготовлювач  
Тернопільський національний медичний  
університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.  
Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна.

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів  
видавничої справи ДК № 7242 від 02.02.2021 р.