

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ГУК МАР'ЯНА ТАРАСІВНА**

УДК: 616.98:579.834.114-06:616.993.192.5:616.155.34]-07/-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ ТА**  
**ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗУ ЛЮДИНИ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ М. Т. Гук

**Науковий керівник:** АНДРЕЙЧИН Михайло Антонович, академік НАМН  
України, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2022

## АНОТАЦІЯ

Гук М.Т. Оптимізація діагностики і терапії Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації діагностики і терапії Лайм-бореліозу (ЛБ) та гранулоцитарного анаплазмозу людини (ГАЛ) на підставі клініко-епідеміологічних особливостей їх перебігу і даних лабораторно-інструментальних методів обстеження.

Обстежено 127 пацієнтів із кліщовими інфекціями. Хворих з ЛБ було 61 (48,0 %), із поєднанням ЛБ + ГАЛ – 34 (26,8 %), пацієнтів із ГАЛ – 32 (25,2 %). При цьому, в групі 61 пацієнта лише з ЛБ, осіб з еритемною формою ЛБ (ЕФ ЛБ) було 31 (50,8 %), із безеритемною формою ЛБ (БЕФ ЛБ) – 30 (49,2 %).

Порівняно епідеміологічні аспекти ЛБ та його поєднання з ГАЛ. Встановлено, що серед хворих на БЕФ ЛБ і поєднання БЕФ ЛБ + ГАЛ більшість осіб зазнали нападів кліщів у лісосмузі/лісі, ніж у парках чи присадибних ділянках ( $p < 0,05$ ). Пацієнти з поєднанням БЕФ ЛБ + ГАЛ суттєво частіше зазнавали нападу кліща один раз, ніж особи лише з БЕФ ЛБ ( $p < 0,05$ ). Хворі на БЕФ ЛБ порівняно з особами, які мали БЕФ ЛБ + ГАЛ, значно частіше зазнавали укусів кліщів у живіт ( $p < 0,05$ ), а з поєднанням БЕФ ЛБ + ГАЛ – у ділянку тулуба ( $p < 0,05$ ). Допомогою лікаря чи

медичної сестри для видалення кліща скористалися лише 3 (6,9 %) особи з обох груп.

Клінічну симптоматику БЕФ ЛБ, ГАЛ та їх поєднання вивчено у 96 хворих. Встановлено, що найчастіше пацієнти відзначали ураження опорно-рухової системи – у 67 (69,8 %) осіб, гарячка була у 52,1 %, головний біль – у 36,5 %, біль у м'язах – у 33,3 %, збільшення лімфатичних вузлів (лімфаденопатія) – у 34,4 %, підвищена втомлюваність/загальна слабкість – у 22,9 %, ураження очей – у 17,7 %, ураження серцево-судинної системи – у 8,3 % хворих.

У хворих на БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ суттєво частіше відзначали поєднання припухлості та болю у суглобах, ніж лише болю – відповідно 95,7 % проти 4,3 % і 88,5 % проти 11,5 % ( $p < 0,05$ ). Пацієнтів із ГАЛ турбували лише артралгії. Найчастіше в обстежених хворих виникав біль у колінних суглобах без суттєвої різниці між групами. Водночас біль у гомілково-ступневих суглобах частіше турбував осіб з ГАЛ, ніж пацієнтів з БЕФ ЛБ і з обома інфекціями БЕФ ЛБ + ГАЛ – відповідно у 55,6 % проти 4,3 % і 7,7 % ( $p < 0,05$ ). У хворих із БЕФ ЛБ і поєднаною патологією БЕФ ЛБ + ГАЛ біль у дрібних суглобах кистей виявляли суттєво частіше, ніж в осіб з ГАЛ ( $p < 0,05$ ).

Встановлено, що у хворих на БЕФ ЛБ + ГАЛ порівняно з особами лише з БЕФ ЛБ значно частіше виявляли збільшення лімфатичних вузлів: 35,3 % проти 12,9 % ( $p < 0,05$ ), а з хворими на ГАЛ – головний біль: відповідно 47,1 % проти 21,8 % ( $p < 0,05$ ). Водночас вдалося з'ясувати, що в пацієнтів з ГАЛ збільшення лімфатичних вузлів виникало найчастіше, порівняно з особами інших груп, ( $p < 0,05$ ). Гострий перебіг ЛБ відзначали частіше в осіб з БЕФ ЛБ + ГАЛ, ніж у хворих лише з БЕФ ЛБ ( $p < 0,05$ ).

БЕФ ЛБ серологічно, за допомогою двохетапної схеми, підтверджено у 64 (66,7 %) пацієнтів із 96 обстежених із проявами кліщових інфекцій. Методом імуноблоту (другий етап) верифіковано наявність специфічних

анти-IgM до *B. burgdorferi sensu lato (s. l.)* у 25,0 % осіб, а анти-IgG – у 95,3 %. У пацієнтів із БЕФ ЛБ суттєво частіше виявляли сироваткові анти-IgG до VlsE антигенів *B. burgdorferi sensu stricto (s. s.)* та *B. garinii*, імунореактивного ліпиду цитоплазматичної мембрани *B. burgdorferi s. s.* (маркер хронізації ЛБ) і р39 (маркер Лайм-артриту) порівняно з хворими на БЕФ ЛБ+ГАЛ ( $p < 0,05$ ). У хворих лише на БЕФ ЛБ частіше причетними до виникнення недуги були *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii*.

ГАЛ за двома методами діагностики (полімеразна ланцюгова реакція – ПЛР і реакція непрямой імунофлюоресценції – РНІФ) встановлено у 66 (68,8 %) пацієнтів із 96 обстежених із проявами кліщових інфекцій. Лише БЕФ ЛБ у вигляді моноінфекції верифіковано в 30 (31,3 %) пацієнтів, ГАЛ – у 32 (33,3 %), поєднання БЕФ ЛБ + ГАЛ – у 34 (35,4 %) осіб.

Методом мультиплексної РНІФ з використанням технології «БІОЧИП» виявлено у сироватці крові специфічні IgM до *B. burgdorferi s. s.* і *B. afzelii* у 15,4 % хворих на Лайм-артрит та до *B. garinii* в 11,5 %, а також специфічні IgG до вказаних генотипів в 3,8 % пацієнтів. Знайдено специфічні IgM до збудників інших інфекцій, що можуть бути причиною артритів: у 15,4 % хворих – до *Influenza virus type B* та по 3,8 % особи до *Yersinia enterocolitica O:6*, *Yersinia enterocolitica O:9*, *Influenza virus type A (H1N1)*, *Influenza virus type A (H3N2)*. У сироватці крові 34,6 % пацієнтів знайдено специфічні антитіла IgG до *Influenza virus type B*, у 34,6 % – до *Influenza virus type A (H3N2)*, у 30,8 % – до *Influenza virus type A (H1N1)*, у 26,9 % – до *Varicella-zoster virus*, у 23,1 % – до *Toxoplasma gondii*. Отримані дані диктують необхідність відповідної диференційної діагностики артритів у хворих на ЛБ.

У сироватці крові 75,0 % пацієнтів із збільшенням лімфатичних вузлів, за наявності у них попередньо діагностованого ЛБ, виявлено специфічні антитіла IgM і/або IgG до *Parainfluenza virus type 1*. У хворих лише з ГАЛ найчастіше (37,5 %) знаходили специфічні антитіла IgM і/або IgG до

*Parainfluenza virus type 1*, *EBV-CA* та *Bartonella hensalae*. У пацієнтів з одночасно діагностованими ЛБ і ГАЛ 50,0 % позитивних результатів припали на антитіла IgM і/або IgG до вірусу *EBV-CA*, по 45 % – до *HSV-1* і *HHV-6*, по 40,0 % – до *EBV-EA* і *Toxoplasma gondii*. Метод мультиплексної РНІФ із використанням технології «БЮЧИП» у пацієнтів з артритидами та збільшенням лімфатичних вузлів є високоінформативним, оскільки дає змогу виявити специфічні антитіла класів IgM або IgG одночасно до 12 та 20 інфекційних збудників відповідно. Використання цього методу дасть змогу повніше оцінити клінічне значення поліінфекцій і провести відповідні лікувальні заходи.

Доведено залежність тривалості мігруючої еритеми – МЕ (доби) від локального розігріву в ділянці ураження до призначення етіотропного лікування: найдовша у пацієнтів без локального розігріву ( $\Delta T \leq 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ), порівняно з хворими, які мали діагностично вагомих перепад температури ( $\Delta T > 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ),  $p < 0,05$ . Під впливом комплексного лікування хворих на ЕФ ЛБ із застосуванням доксицикліну гідрохлориду відбувається зниження різниці температур ( $\Delta T$ ) між ураженою (МЕ) і здоровою ділянками шкіри як при локалізованому процесі, так і при дисемінованому.

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між тривалістю МЕ та показником різниці температур ( $\Delta T$ ) ураженої (МЕ) та здорової ділянок шкіри як до проведення етіотропного лікування ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), так і після нього ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,001$ ).

Запропоновано та впроваджено у практику ефективний спосіб комплексного лікування хворих на ЛБ і ГАЛ з артритидами, який полягає в поетапному призначенні цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду в поєднанні з ліофілізованими *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої. Почергове призначення цих антибактерійних препаратів сприяло настанню ремісії у 43,5 % осіб, зменшенню відсотка пацієнтів із високим ступенем активності патологічного

процесу в суглобах у 8 разів порівняно з початком лікування і в 4 рази порівняно з 14-им днем лікування лише цефтріаксоном; збільшенню частки осіб із низьким ступенем активності ураження суглобів – відповідно у 10 і 2 рази ( $p < 0,05$ ). Запропонована схема лікування хворих забезпечила швидше зникнення гарячки, лімфаденопатії й втоми/загальної слабості в пацієнтів і зменшення відсотка осіб із болем голови у 12 разів порівняно з початком лікування і у 7 разів – з 14-им днем терапії цефтріаксоном ( $p < 0,001$ ). Застосування апробованої схеми суттєво знизило концентрацію прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6 у сироватці крові хворих в 3,7 і 3,4 рази відповідно ( $p < 0,001$ ).

*Наукова новизна одержаних результатів.* Вперше запропоновано термографічні критерії перебігу ЕФ ЛБ, зокрема для оцінки ефективності лікування. Дано клінічну оцінку використанню РНІФ (технологія «БЮЧИП») для серологічної діагностики пошуку інших інфекцій у хворих на ЛБ і ГАЛ з артритами й збільшенням лімфатичних вузлів.

Вперше обґрунтовано раціональну схему комплексного лікування хворих на ЛБ і ГАЛ в поєднанні, яка полягає у послідовному призначенні цефтріаксону й доксицикліну гідрохлориду в поєднанні з ліофілізованими *Saccharomyces boulardii CNCM I-745* і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої.

Вперше оцінено ефективність комплексної терапії хворих з ЛБ і ГАЛ за динамікою активності ураження суглобів (за DAS 28) і рівнями цитокінів (IL-6 і TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові пацієнтів.

Доповнено відомості про епідеміологічні та клінічні особливості кліщових інфекцій (ЛБ і ГАЛ). Доведено, що серед хворих на БЕФ ЛБ і за поєднання його з ГАЛ більшість становлять особи, які зазнали одноразового нападу кліща в лісосмузі/лісі, ніж у парках чи на присадибних ділянках ( $p < 0,05$ ). Вивчено клінічні прояви БЕФ ЛБ, поєднання БЕФ ЛБ із ГАЛ і лише ГАЛ.

Уточнено частку серопозитивних осіб (31,3 %) щодо *B. burgdorferi s. l.* із клінічними проявами ЛБ, використавши двохетапну схему серологічної діагностики (імуноферментний аналіз – ІФА та імуноблот). Поєднання БЕФ ЛБ і ГАЛ – у 35,4 % осіб. Лише ГАЛ за допомогою ПЛР та РНІФ діагностовано у 33,3 % хворих.

*Практичне значення отриманих результатів.* У хворих з артритами і збільшенням лімфатичних вузлів обґрунтовано необхідність проведення диференційної діагностики ЛБ і ГАЛ (як моноінфекцій) за наявності чи відсутності у них факту присмокування кліщів у анамнезі.

Доведено доцільність застосування високоінформативного методу мультиплексної РНІФ із використанням технології «БІОЧИП» для одночасної серологічної діагностики 12 інфекцій у пацієнтів з артритами та 20 – із лімфаденопатією, у яких виявлено ЛБ і ГАЛ.

Запропоновано термографічні критерії оцінки ефективності лікування хворих з ЕФ ЛБ шляхом визначення тривалості МЕ за перепадом різниці температур ( $\Delta T$ ) ураженої та здорової ділянок шкіри.

Розроблено та доведено ефективність способу комплексного лікування хворих на ЛБ і ГАЛ з артритами, який полягає в поетапному призначенні цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду в поєднанні з ліофілізованими *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої, застосування якого сприяло клінічному одужанню пацієнтів (зникнення скарг, гарячки, артриту, зменшення лімфатичних вузлів) та зниженню концентрації прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6 у крові в 3,7 та 3,4 рази відповідно ( $p < 0,001$ ).

**Ключові слова:** Лайм-бореліоз, гранулоцитарний анаплазмоз людини, інфекція, коінфекції, епідеміологія, Лайм-артрит, лімфаденопатія, діагностика, антитіла, імуноблот, дистанційна термографія, цитокіни

## SUMMARY

*Huk M.T.* Optimization of diagnosis and therapy of Lyme borreliosis and human granulocytic anaplasmosis. – Qualification thesis, manuscript copyright.

PhD thesis, specialty 222 Medicine (22 Health care). I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2022.

Optimization of diagnosis and therapy of Lyme borreliosis (LB) and human granulocytic anaplasmosis (HGA) according to the clinical and epidemiological features of their course and results of laboratory and instrumental examination is studied in this thesis.

The study involved 127 patients with tick-borne infections. The number of patients with LB was 61 (48.0 %), 34 (26.8 %) – with combined LB + HGA, and 32 (25.2 %) – with HGA. However, in the group of 61 patients with LB only, 31 (50.8 %) patients were with erythemic LB (EF LB) and 30 (49.2 %) – with non-erythemic LB (NEF LB).

Comparative epidemiological aspects of LB and its combination with HGA were defined as well. It was found that among patients with NEF LB and NEF LB + HGA combined, more individuals were exposed to tick attacks in the forest belt/woods than in parks or homesteads ( $p < 0.05$ ). The patients with combined NEF LB + HGA were significantly more likely to experience a tick attack once than the individuals with NEF LB only ( $p < 0.05$ ). The patients with NEF LB were significantly more likely to have a tick bite to the abdomen ( $p < 0.05$ ) compare to those with NEF LB + HGA, and those with combined NEF LB + HGA – to the torso area ( $p < 0.05$ ). Only 3 (6.9 %) patients of both groups asked a physician or nurse to remove the tick.



The clinical symptomatology of NEF LB, HGA and their combination was studied in 96 patients. It was established that the musculoskeletal damage was the most common in 67 (69.8 %) patients, fever – in 52.1 %, headache – in 36.5 %, muscle pain – in 33.3 %. Lymph node enlargement (lymphadenopathy) was present in 34.4 % of patients, severe fatigue/general weakness – in 22.9 %, eye involvement – in 17.7 %, cardiovascular involvement – in 8.3 %.

The patients with NEF LB and NEF LB + HGA were significantly more likely to have a combination of joint swelling and pain than pain only, 95.7 % versus 4.3 % and 88.5 % versus 11.5 %, respectively ( $p < 0.05$ ). The patients with HGA experienced only arthralgia. Knee joint pain was more common in these patients, with no significant difference between the groups. At the same time, ankle joint pain was more frequent in the patients with HGA than in those with NEF LB and with both NEF LB + HGA infections, in 55.6 % versus 4.3 % and 7.7 %, respectively ( $p < 0.05$ ). The patients with NEF LB and NEF LB+HGA co-infections suffered from pain in the small joints of the hands much more frequently than those with HGA ( $p < 0.05$ ).

LB + HGA patients were found to have significantly more frequent lymph node enlargement (35.3 % vs. 12.9 %,  $p < 0.05$ ) and headache (47.1 % vs. 21.8 %,  $p < 0.05$ ), compare to the individuals with LB NEF only. At the same time, it was found that HGA patients had more frequent lymph node enlargement compare to those in other groups ( $p < 0.05$ ). The acute course of LB was evidenced more frequently in the individuals with NEF LB+HGA than in the patients with NEF LB only ( $p < 0.05$ ).

NEF LB was serologically confirmed using a two-step scheme in 64 (66.7 %) patients out of 96 examined individuals with manifestations of tick-borne infections. The immunoblot method (second stage) verified the presence of specific anti-IgM to *B. burgdorferi sensu lato (s. l.)* in 25.0 % of individuals, and anti-IgG – in 95.3 %. In the patients with NEF LB, serum anti-IgG to VlsE antigens of *B. burgdorferi sensu stricto (s. s.)* and *B. garinii*, cytoplasmic membrane

immunoreactive lipid of *B. burgdorferi s. s.* (marker of chronic LB) and p39 (Lyme arthritis marker) were revealed much more frequently compare to the NEF LB+HGA patients ( $p < 0.05$ ). *B. burgdorferi s. s.* and *B. garinii* were more frequently implicated in the patients with NEF LB only.

HGA by two diagnostic methods (polymerase chain reaction – PCR and indirect immunofluorescence test – IIFT) was revealed in 66 (68.8 %) patients out of 96 examined individuals with manifestations of tick-borne infections. Only NEF LB as a monoinfection was proved in 30 (31.3 %) patients, HGA – in 32 (33.3 %), combined NEF LB + HGA – in 34 (35.4 %) patients.

By the method of multiplex reaction of IIFT using BIOCHIP technology, specific IgM to *B. burgdorferi s. s.* and *B. afzelii* were found in the serum of 15.4 % of patients with Lyme arthritis and *B. garinii* – in 11.5 %, and specific IgG to these genotypes – in 3.8 % of patients. Specific IgM to pathogens of other infections causing arthritis were established: in 15.4 % of patients to *Influenza virus type B* and in 3.8 % of patients – to *Yersinia enterocolitica O:6*, *Yersinia enterocolitica O:9*, *Influenza virus type A (H1N1)*, *Influenza virus type A (H3N2)*. IgG specific antibodies to *Influenza virus type B* were found in the serum of 34.6 % of patients, *Influenza virus type A (H3N2)* – in 34.6 %, *Influenza virus type A (H1N1)* – in 30.8 %, *Varicella-zoster virus* – in 26.9 %, *Toxoplasma gondii* – in 23.1 %. These findings proved the need for appropriate differential diagnosis of arthritis in LB patients.

Specific *Parainfluenza virus type 1* IgM and/or IgG antibodies were found in the serum of 75.0 % of patients with enlarged lymph nodes and previously diagnosed LB. Specific IgM and/or IgG antibodies to *Parainfluenza virus type 1*, *EBV-CA* and *Bartonella hensalae* were found in the patients with HGA only the most frequently (37.5 %). In the patients with concurrent diagnosis of LB and HGA, 50.0 % of positive results were for IgM and/or IgG antibodies to *EBV-CA*, 45 % to *HSV-1* and *HHV-6*, and 40.0 % to *EBV- EA* and *Toxoplasma gondii*. The BIOCHIP multiplex IIFT method in the patients with arthritis and enlarged lymph

nodes was highly revealing as it detected specific antibodies of IgM or IgG class for up to 12 and 20 infectious agents at the same time, respectively. This method allows a more complete assessment of clinical significance of polyinfections and proper treatment.

The dependence of the duration of erythema migrans (EM) (24 hours) on the local heating on the affected area before prescription of etiotropic treatment has been established: the longest – in the patients without local heating ( $\Delta T \leq 0.5$  °C) compare to those with diagnostically significant temperature difference ( $\Delta T > 0.5$  °C),  $p < 0.05$ . The complex treatment of patients with EF LB with doxycycline hydrochloride caused a decrease in the temperature difference ( $\Delta T$ ) between the affected (EM) and healthy skin areas both in localized and disseminated process.

An inverse correlation between the duration of ME and the temperature difference index ( $\Delta T$ ) of the affected (EM) and healthy skin area was established both before etiotropic therapy ( $r = -0.48$ ;  $p < 0.05$ ) and after it ( $r = -0.59$ ;  $p < 0.001$ ).

An effective method of integrated treatment of LB and HGA patients with arthritis has been suggested and implemented. It involves stepwise administration of ceftriaxone and doxycycline hydrochloride in combination with lyophilized *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Silybi mariani fructus extractum siccum*. Regular prescription of these antibacterial agents promoted the remission in 43.5 % of patients, a decrease in the number of patients with a high degree of joint pathological activity in 8 times compare to the start of treatment and in 4 times compare to 14 days of treatment with ceftriaxone only, an increase in the number of patients with a low degree of joint damage in 10 and 2 times respectively ( $p < 0.05$ ). The suggested treatment contributed to a faster managing of fever, lymphadenopathy and fatigue/general weakness in the patients, a decrease in the number of those with headaches in 12 times compare to the beginning of treatment, and a decrease in the number of those with headaches in 7 times compare to day 14 of ceftriaxone therapy ( $p < 0.001$ ). The approved regimen significantly decreased

the concentrations of the proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 in the blood in 3.7 and 3.4 times, respectively ( $p < 0.001$ ).

*Scientific novelty of the obtained results.* For the first time, thermographic criteria for the course of EF LB have been suggested, in particular for evaluation of treatment efficacy. A clinical evaluation for IIFT (BIOCIP technology) in serological diagnosis for searching for other infections in LB and HGA patients with arthritis and enlarged lymph nodes has been performed.

A rational scheme of complex treatment of patients with combined LB and HGA, which involves a sequential administration of ceftriaxone and doxycycline hydrochloride in combination with lyophilized *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Silybi mariani fructus extractum siccum*, was substantiated for the first time.

For the first time, the efficacy of complex therapy for LB and HGA patients was evaluated by the dynamics of joint damage (according to DAS 28) and the levels of cytokines (IL-6 and TNF- $\alpha$ ) in the serum of patients.

The epidemiological and clinical features of tick-borne infections (LB and HGA) were complemented. It was proved that among patients with NEF LB and in combination with HGA, the majority were those who had a single tick attack in the forest belt/woods rather than in parks or homesteads ( $p < 0.05$ ). Clinical manifestations of NEF LB, combined NEF LB and HGA, and HGA only were studied.

The part of seropositive individuals (31.3 %) for *B. burgdorferi s. l.* and clinical manifestations of LB was defined using a two-step serological diagnostic scheme (enzyme-linked immunosorbent assay – ELISA and immunoblot). Combined NEF LB and HGA was revealed in 35.4 % of patients. HGA only by PCR and IIFT was diagnosed in 33.3 % of patients.

*Practical importance of the attained results* In the patients with arthritis and enlarged lymph nodes, the necessity for differential diagnosis of LB and HGA (as

monoinfections) in the presence or absence of a history of tick sucking was justified.

The feasibility of highly informative multiplex IIFT method by BIOCHIP technology for simultaneous serological diagnosis of 12 infections in patients with arthritis and 20 patients with lymphadenopathy diagnosed with LB and HGA has been proved.

Thermographic criteria for evaluation of the efficacy of treatment of patients with EF LB by determining the duration of EM according to the difference in temperature ( $\Delta T$ ) of the affected and healthy skin areas have been suggested.

The method of complex treatment of LB and HGA patients with arthritis has been developed and proved to be effective. It involves a staged administration of ceftriaxone and doxycycline hydrochloride in combination with lyophilized *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Silybi mariani fructus extractum siccum*. It contributed to clinical recovery of patients (reduction of fever, arthritis, lymphadenopathy) and a decrease in the proinflammatory cytokines TNF- $\alpha$  and IL-6 in blood in 3.7 and 3.4 times, respectively ( $p < 0.001$ ).

*Key words:* Lyme borreliosis, human granulocytic anaplasmosis, infection, coinfections, epidemiology, Lyme arthritis, lymphadenopathy, diagnosis, antibodies, immunoblot, remote thermography, cytokines

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

*Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:*

1. Serological Surveillance of Hospitalized Patients for Lyme Borreliosis in Ukraine / M. Shkilna, M. Andreychyn, M. Korda, O. Pokryshko, R. Humenna, M. Huk, S. Liu, A. S. Rogovsky. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2021. Vol. 21, № 4. P. 301–303. doi: 10.1089/vbz.2020.2715. **SCOPUS (Q2)**

2. Гук М. Т. Клініко-імунологічні особливості безритемної форми Лайм-бореліозу і гранулоцитарного анаплазмозу людини. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 3 (105). С. 43–48. doi: 10.11603/1681-2727.2021.3.12493.

3. Гук М. Т., Андрейчин М. А. Оптимізація лікування хворих з Лайм-бореліозом і гранулоцитарним анаплазмозом людини. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 4. С. 23–29. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12756

4. Дослідження сироваток крові пацієнтів із лімфаденопатією на антитіла до збудників кліщових та інших інфекцій / М. А. Андрейчин, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, К. Б. Штокайло, М. М. Корда. *Запорозький медичинський журнал*. 2022. № 24 (1). С. 38–43. doi: 10.14739/2310-1210.2022.1.238413 **WEB OF SCIENCE**

5. Специфічна діагностика. *Лайм-бореліоз* : монографія / М. М. Корда, М. А. Андрейчин, І. М. Кліщ, М. І. Шкільна, О. М. Марчук, Р. О. Гуменна, М. Т. Гук ; за ред. М. А. Андрейчина, М. М. Корди. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. 376 с.

6. Термографічне дослідження мігруючої еритеми / М. Т. Гук, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, С. Й. Запорожан. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина*. 2021. № 1 (63). С. 20–25.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

7. Павлюк М. Т. Трансмісивні інфекції на Тернопільщині. *Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 24–26 квітня 2017 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2017. С. 183–184.

8. Застосування полімеразної ланцюгової реакції для діагностики анаплазмозу у жителів Тернопільщини та кліщів, відібраних від мешканців області та довкілля / М. І. Шкільна, С. С. Подобівський, О. М. Марчук, М. Т. Гук. *Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях* : матеріали наук.-практ. конф., 12 квітня 2018 р. Київ, 2018. С. 84–85.

9. Huk M., Al-Abdulhadi R. Risk of human granulocytic anaplasmosis among inhabitants of Ternopol region. *Матеріали XXII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 24–26 квітня 2018 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2018. С. 163–164.

10. Анаплазмоз у жителів тернопільської області / М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук, Н. А. Ничик. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів»*, 4–5 жовтня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 3–4.

11. Шкільна М. І., Гук М. Т. Епідеміологічні особливості хвороби Лайма у пацієнтів з ураженням опорно-рухової системи. *Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря* : матеріали наук.-практ. конф., 04–05 квітня 2019 р. Київ, 2019. С. 44.

12. Гук М. Т. Клініко-епідеміологічні особливості Лайм-артритів в поєднанні з *V. spielmanii*. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 15–17 квітня 2019 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2019. С. 194–195.

13. Термосеміотика шкірної форми Лайм-бореліозу / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, М. М. Корда, І. М. Кліщ, М. Т. Гук. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присв. 165-річчю від дня народження І. Я. Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2019. С. 31–32.

14. Гук М. Т. Спосіб діагностики шкірних проявів Лайм-бореліозу. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2020. С. 129.

15. Андрейчин М. А., Гук М. Т., Шкільна М. І. Епідеміологічні дослідження гранулоцитарного анаплазмозу людини на Тернопільщині.

*Мечниковські читання – 2020* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 5–6 листопада 2020 р. Харків, 2020. С. 8–9.

16. Гук М. Т. Сучасні методи діагностики гранулоцитарного анаплазмозу людини. *Мечниковські читання – 2020* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю 5–6 листопада 2020 р. Харків, 2020. С. 50–52.

17. Гук М. Т. Використання методу непрямого імунофлюоресцентного аналізу для діагностики деяких інфекцій у пацієнтів із артритами. *Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми діагностики, лікування, спостереження* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 8–9 квітня 2021 р. Київ, 2021. С. 72–73.

18. Гук М. Т. Застосування реакції непрямої імунофлюоресценції для діагностики інфекційних захворювань у пацієнтів з лімфаденопатією. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. С. 173–174.

19. Гук М. Т. Серологічна діагностика Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу у хворих з лімфаденопатією. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. С. 17–18.

20. Гук М. Т., Іщук І. С., Івахів О. Л. Визначення цитокінового статусу у пацієнтів з кліщовими моно- і ко-інфекціями. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці* : матеріали X з'їзду інфекціоністів України, 6–7 жовтня 2021 р. Суми, 2021. С. 37–39.

21. Андрейчин М. А., Гук М. Т. Проблема поєднаних інфекцій. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці* : матеріали X з'їзду інфекціоністів України, 6–7 жовтня 2021 р. Суми, 2021. С. 4–5.



22. Андрейчин М. А., Гук М. Т. Порівняльний аналіз клінічних проявів кліщових моно- і ко-інфекцій. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці* : матеріали X з'їзду інфекціоністів України, 6–7 жовтня 2021 р. Суми, 2021. С. 5–8.

23. Гук М. Т. Деякі аспекти лікування Лайм-бореліозу у пацієнтів з ураженням опорно-рухової системи. *Матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2022. С. 119.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	21
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ І ГРАНУЛОЦИТАРНИЙ АНАПЛАЗМОЗ ЛЮДИНИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	30
1.1 Основні дані про епідеміологію, патогенез і клінічні ознаки Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини.....	30
1.2 Методи діагностики Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини.....	41
1.3 Досягнення у лікуванні хворих на Лайм-бореліоз і гранулоцитарний анаплазмоз людини.....	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	54
2.1 Загальна характеристика хворих. Об'єм виконаних досліджень.....	54
2.2 Використані методи діагностики Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини.....	58
2.2.1 Двохетапна схема серологічної діагностики Лайм- бореліозу.....	58
2.2 Полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі.....	60
2.2.3 Реакція непрямой імунофлуоресценції.....	60
2.3 Імуноферментний аналіз для визначення концентрації інтерлейкінів у сироватках крові хворих.....	63
2.4 Термографічне обстеження пацієнтів.....	63
2.5 Статистичні методи дослідження.....	65

РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ ТА ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗУ ЛЮДИНИ.....	66
3.1 Епідеміологічні особливості безрительної форми Лайм-бореліозу та його поєднання з гранулоцитарним анаплазмозом людини.....	66
3.2 Клінічні ознаки безрительної форми Лайм-бореліозу, його поєднання з гранулоцитарним анаплазмозом людини і лише гранулоцитарного анаплазмозу людини.....	70
РОЗДІЛ 4 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ І ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗУ ЛЮДИНИ ЗА ДОПОМОГОЮ ІМУНО-БІОЛОГІЧНИХ ТА ТЕРМОГРАФІЧНОГО МЕТОДІВ.....	81
4.1 Ефективність діагностики Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини за використання імуноферментного аналізу, імунного блотингу, реакції непрямой імунофлуоресценції і полімеразної ланцюгової реакції .....	81
4.2 Виявлення у сироватці крові хворих із Лайм-бореліозом і гранулоцитарним анаплазмозом людини специфічних антитіл до збудників, які можуть спричинювати артрити та збільшення лімфатичних вузлів, при застосуванні реакції непрямой імунофлуоресценції (технологія «БІОЧИП»).....	88
4.3 Ефективність діагностики і контролю перебігу мігруючої еритеми при Лайм-бореліозі з використанням дистанційної термографії .....	94
РОЗДІЛ 5 ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ І ГРАНУЛОЦИТАРНИЙ АНАПЛАЗМОЗ ЛЮДИНИ.....	108

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	112
ВИСНОВКИ.....	136
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	138
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	139
ДОДАТКИ.....	172

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЕФ ЛБ – безеритемна форма Лайм-бореліозу

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ГАЛ – гранулоцитарний анаплазмоз лююдини

ДІ – довірчий інтервал

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕФ ЛБ – еритемна форма Лайм-бореліозу

ІФА (ELISA) – імуноферментний аналіз (enzyme-linked immuno sorbent assay)

ЛБ – Лайм-бореліоз

МЕ (EM) – мігруюча еритема (erythema migrans)

МКХ – міжнародна класифікація хвороб

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПЛР (PCR) – полімеразна ланцюгова реакція (polymerase chain reaction)

РНІФ (IIFT) – реакція непрямой імунофлуоресценції (indirect immunofluorescence test)

РНК – рибонуклеїнова кислота

ССС – серцево-судинна система

УЗД – ультразвукове дослідження

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

DAS (disease activity score) – індекс активності захворювання

IgM, IgG – імуноглобуліни класів M, G

ІЛ-4 – інтерлейкін-4

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

Me – медіана

Lq – нижній кuartиль

TNF- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин альфа

s. l. – sensu lato

s. s. – sensu stricto

$U_q$ – верхній кuartиль

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Кліщові інфекції – природно-осередкові хвороби з трансмісивним механізмом передачі, який здійснюється через укуси кліщів. У цю групу входять ЛБ, ГАЛ, моноцитарний ерліхіоз людини, кліщовий енцефаліт та інші [1, 2].

Найбільше епідеміологічне значення серед них в Європі мають ЛБ і ГАЛ [3-5]. ЛБ є найпоширенішою трансмісивною інфекцією, що передається кліщами [6-8]. Рівень захворюваності на цю недугу у різних країнах Європи сягає від 22–58 випадків на 100 тис. населення (Польща) до 100 і більше (Словенія) [9, 10]. ЛБ в Україні офіційно віднесено до групи особливо небезпечних інфекційних хвороб, його офіційну реєстрацію розпочато у 2000 р. [11, 12]. Кількість зареєстрованих хворих в Україні зростає: з 58 – у 2000 до 5418 – у 2019 р. [13]. У 2019 р. інцидентність ЛБ склала 10,62 на 100 тис. населення проти 7,96 у 2015 р. [14].

Другою за поширеністю важливою кліщовою інфекцією є ГАЛ [15]. Описані випадки діагностики ГАЛ у США, Канаді, Австрії, Хорватії, Франції, Італії, Латвії, Нідерландах, Норвегії, Польщі, Словенії, Іспанії, Швейцарії [16-20], у Китаї та Південній Кореї [21, 22]. Проблема цього захворювання в Україні недостатньо вивчена, узагальнених статистичних даних немає. За даними Львівського НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України, ГАЛ у структурі захворювань, що передаються трансмісивним механізмом, займає 8–10 % [23, 24].

У літературі наводяться численні докази причетності ЛБ і ГАЛ до уражень опорно-рухової системи, лімфатичних вузлів та шкіри [26-30].

Враховуючи те, що людина може інфікуватися відразу декількома збудниками різних кліщових інфекцій, дедалі гостріше постає питання клінічних ознак поєднаних захворювань [25]. Важливою особливістю ЛБ є суттєві відмінності його перебігу не лише після інфікування різними видами

*B. burgdorferi s. l.* й на різних стадіях інфекційного процесу, але й залежно від наявності коінфекції з ГАЛ [31, 32]. Проблема обох інфекцій в Україні є недостатньо вивченою.

Для підтвердження діагнозу ЛБ та ГАЛ запропоновано низку молекулярно-біологічних і серологічних методів [33], проте єдиного підходу щодо інтерпретації отриманих результатів немає [34].

Запропоновані схеми лікування хворих на ЛБ і ГАЛ незавжди є ефективними, тому терапія цих недуг потребує суттєвого удосконалення [35, 36]. Досі у багатьох хворих ці інфекції призводять до інвалідності та скорочення тривалості життя [37]. З огляду на зазначене вище, проблема ЛБ і ГАЛ в Україні є ще далекою до вирішення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у межах 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, зокрема 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). Авторка є виконавцем вказаних досліджень.

**Мета дослідження:** оптимізувати діагностику і терапію Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини на підставі клініко-епідеміологічних особливостей їх перебігу і даних лабораторно-інструментальних методів обстеження.



**Завдання дослідження:**

1. Порівняти епідеміологічні аспекти БЕФ ЛБ і поєднання його з ГАЛ.
2. Вивчити клінічну симптоматику БЕФ ЛБ, його коінфекції з ГАЛ і самого ГАЛ.
3. Встановити частоту серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi s. l.* серед пацієнтів із клінічними ознаками ЛБ, використавши двохетапну схему серологічної діагностики (ІФА та імуоблот).
4. Виявити частоту специфічних антитіл до *A. phagocytophilum* (РНІФ) у сироватці крові хворих та її ДНК (ПЛР) у плазмі крові пацієнтів із клінічними ознаками ГАЛ.
5. Визначити цінність РНІФ за технологією «БІОЧИП» для серологічної діагностики інших інфекцій у хворих на ЛБ і ГАЛ з артритами й збільшенням лімфатичних вузлів.
6. Запропонувати термографічні критерії ЕФ ЛБ, зокрема для оцінки ефективності лікування.
7. Розробити раціональну схему комплексного лікування хворих на ЛБ і ГАЛ.
8. Оцінити ефективність комплексної терапії хворих на ЛБ і ГАЛ за рівнями цитокінів (IL-6 та TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові.

*Об'єкт дослідження:* Лайм-бореліоз, гранулоцитарний анаплазмоз людини, коінфекція.

*Предмет дослідження:* епідеміологічні особливості БЕФ ЛБ і поєднання його з ГАЛ; клінічні ознаки БЕФ ЛБ, БЕФ ЛБ + ГАЛ і ГАЛ як моноінфекції; двохетапна схема серологічної діагностики ЛБ; лабораторна діагностика ГАЛ; серологічна діагностика інших інфекцій у хворих на ЛБ і ГАЛ з артритами і лімфаденопатією; термографічні критерії мігруючої еритеми (МЕ) у пацієнтів з ЛБ; оптимізація комплексної терапії ЛБ і ГАЛ.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (опитування, огляд, об'єктивне обстеження, загальний аналіз крові) серологічні (ІФА, імуноблот, РНІФ, визначення специфічних антитіл класів IgM та IgG до антигенів збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.*, *A. phagocytophilum*), молекулярно-біологічні (ДНК *A. phagocytophilum*), інструментальні (дистанційна термографія, магнітно-резонансна томографія – МРТ, ультразвукове дослідження суглобів – УЗД, рентгенографія, електрокардіографія), статистичні (методи параметричної та непараметричної статистики з обчисленням критеріїв Стюдента, Манна-Уїтні, Краскела-Уолліса, Q-критерію Кохрена, Пірсона, тесту Тьюкі, за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA»).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше запропоновано термографічні критерії перебігу ЕФ ЛБ, зокрема для оцінки ефективності лікування. Дано клінічну оцінку використанню РНІФ (технологія «БЮЧИП») для серологічної діагностики пошуку інших інфекцій у хворих на ЛБ і ГАЛ з артритами й збільшенням лімфатичних вузлів.

Вперше обґрунтовано раціональну схему комплексного лікування хворих на ЛБ і ГАЛ разом, яка полягає у послідовному призначенні цефтріаксону й доксицикліну гідрохлориду в поєднанні з ліофілізованими *Saccharomyces boulardii CNCM I-745* і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої.

Вперше оцінено ефективність комплексної терапії хворих з ЛБ і ГАЛ за динамікою активності ураження суглобів (за DAS 28) і рівнями цитокінів (IL-6 та TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові пацієнтів.

Доповнено відомості про епідеміологічні та клінічні особливості кліщових інфекцій (ЛБ і ГАЛ). Доведено, що серед хворих на БЕФ ЛБ і за поєднання його з ГАЛ більшість становлять особи, які зазнали одноразового нападу кліща в лісосмузі/лісі, ніж у парках чи на присадибних ділянках

( $p < 0,05$ ). Вивчено клінічні прояви БЕФ ЛБ, поєднання БЕФ ЛБ із ГАЛ і лише ГАЛ.

Уточнено частку серопозитивних осіб (31,3 %) щодо *B. burgdorferi s. l.* із клінічними проявами ЛБ, використавши двохетапну схему серологічної діагностики (ІФА та імуноблот). Поєднання безеритемної форми Лайм-бореліозу з гранулоцитарним анаплазмозом людини – у 35,4 % осіб. Лише ГАЛ за допомогою ПЛР та РНІФ діагностовано у 33,3 % хворих.

**Практичне значення отриманих результатів.** У хворих з артритами і збільшенням лімфатичних вузлів обґрунтовано необхідність проведення диференційної діагностики ЛБ і ГАЛ (як моноінфекцій) за наявності чи відсутності у них факту присмокування кліщів у анамнезі.

Доведено доцільність застосування високоінформативного методу мультиплексної РНІФ із використанням технології «БІОЧИП» для одночасної серологічної діагностики 12 інфекцій у пацієнтів з артритами та 20 – із лімфаденопатією, у яких виявлено ЛБ і ГАЛ.

Запропоновано термографічні критерії оцінки ефективності лікування хворих з ЕФ ЛБ шляхом визначення тривалості МЕ за перепадом різниці температур ( $\Delta T$ ) ураженої та здорової ділянок шкіри.

Розроблено ефективний спосіб комплексного лікування хворих на ЛБ і ГАЛ з артритами, який полягає в поетапному призначенні цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду в поєднанні з ліофілізованими *Saccharomyces boulardii CNCM I-745* і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої, що дав змогу досягнути клінічного одужання (зникнення скарг, гарячки, артриту, лімфаденопатії) та зниження концентрації прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та ІЛ-6 у крові в 3,7 і 3,4 рази відповідно ( $p < 0,05$ ).

Результати роботи впроваджені у клінічну практику КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний центр» Тернопільської обласної ради, КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради», КНП

«Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний цент ВОР», КП «Лікарня №1» Житомирської міської ради.

Теоретичні положення і практичні рекомендації впроваджені у навчальний процес на кафедрі внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедрі дерматовенерології Буковинського державного медичного університету, кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувачки.** Дисертанткою визначено актуальність дослідження, виконано пошук і аналіз джерел літератури. Проанкетовано 157 осіб, обстежено та проліковано 61 пацієнта із ЛБ, 34 – із поєднанням БЕФ ЛБ і ГАЛ, 32 – із ГАЛ, сформовано групи відповідно до мети і завдань наукової роботи. Проведено статистичне опрацювання отриманих даних, аналіз і узагальнення результатів, написано всі розділи дисертації, підготовлено до друку наукові публікації. Разом із науковим керівником сформульовано мету, завдання роботи, висновки і практичні рекомендації.

У наукових працях, опублікованих за темою дисертації у співавторстві, роль авторки провідна і полягає у зборі матеріалу, формуванні бази даних, статистичній обробці цифрових даних і аналізі отриманих результатів, їх інтерпретації, підготовці до друку.

Загальноклінічні та біохімічні обстеження проведено на базі клініко-біохімічних лабораторій КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» (завідувачка лабораторії Гриндула О. П.); КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги» (завідувачка лабораторії Василюк В. Л.); ТОР КНП «Тернопільська університетська лікарня» (завідувачка лабораторії Степанчук Н. С.). Спеціальні лабораторні дослідження (ПЛР в реальному часі, ІФА, імуноблот, РНІФ, зокрема за технологією «БЮЧИП») виконані в міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного

університету імені І. Я. Горбачевського (завідувачка лабораторії Г. Г. Волошин).

**Апробація результатів дисертації.** Основні теоретичні положення та практичні результати дисертаційної роботи оприлюднено на: Першому міжнародному Україно-німецькому симпозиумі з громадського здоров'я (Тернопіль, 2019), науково-практичних конференціях (Київ, 2018, 2019; Тернопіль, 2019, 2021), науково-практичних конференціях з міжнародною участю (Київ, 2020, 2021, 2022; Тернопіль, 2018; Харків, 2020), науково-практичних конференціях і пленумах Всеукраїнської асоціації інфекціоністів (Чернівці, 2018; Хмельницький, 2019; Кропивницький, 2019; Тернопіль, 2021; Суми 2021), науково-практичних конференціях студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2017, 2018, 2019, 2020, 2021, 2022).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 23 наукові праці, серед яких 5 статей (1 – у моноавторстві): 3 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – стаття у закордонному періодичному виданні (*що індексується у базі Scopus, другого квартилю Q2*), 1 – у вітчизняних виданнях, співавторка одного розділу монографії; 17 тезів доповідей у матеріалах конгресів, симпозиумів і науково-практичних конференцій.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 187 сторінках і складається зі анотації, вступу, 6 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що вміщує 263 найменування (кирилицею – 68, латиницею – 195), та додатків. Робота містить 24 рисунки та 25 таблиць. Список використаних джерел і додатки викладено на 48 сторінках.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ І**  
**ГРАНУЛОЦИТАРНИЙ АНАПЛАЗМОЗ ЛЮДИНИ**  
**(огляд літератури)**

1.1 Основні дані про епідеміологію, патогенез і клінічні прояви Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини

Кліщові інфекції – це природно-осередкові хвороби з трансмісивним механізмом передачі, який здійснюється через укуси кліщів. Кліщі можуть передавати збудників різних інфекційних хвороб: ЛБ (*B. burgdorferi s. l.*), кліщових поворотних гарячок (*B. miyamotoi*, *B. hispanica*, *B. persica*), ГАЛ (*Anaplasma phagocytophilum*), ерліхіозу (*Ehrlichia chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. muris*), бартонельозу (*Bartonella henselae*), Ку-гарячки (*Coxiella burnetii*), плямистої гарячки Скелястих гір (*Rickettsia rickettsii*), туляремії (*Francisella tularensis*), марсельської гарячки (*Rickettsia conorii*), ендемічного поворотного тифу (*B. duttoni*, *B. hermsii*, *B. parkerii*, *B. turicatae*)), бабезіозу (*Babesia microti*, *B. divergens*, *B. rodhaini*), вірусного кліщового енцефаліту (*Tick-borne encephalitis virus*), Крим-Конго геморагічної гарячки (*Nairovirus*), Омської геморагічної гарячки (*Omsk hemorrhagic fever virus*), К'ясанурської лісової хвороби (*Kyasanur forest disease virus*) [38]. Найбільше епідеміологічне значення серед зазначених інфекційних хвороб в Європі мають ЛБ і ГАЛ [39, 40].

За даними наукової літератури, збудників кліщових інфекцій виявляють у понад 80 країнах і до 2050 р. вони можуть уразити 35,0 % населення світу [41]. У їх поширенні найважливіше значення мають такі види кліщів: *Ixodes scapularis* – у США, Канаді, *I. ricinus* – в Європі та *I. persulcatus* – в Азії [42]. Ареали кліщових інфекцій продовжують розширюватись або навіть зміщатися через динамічні, постійні зміни

поведінки людей; модифікацію середовищ їх існування; збільшення популяції людини, хребетних господарів (теплокровних тварин) і кліщів; зміни мікро- та макроклімату [43].

Зараженість кліщів *B. burgdorferi s. l.* у країнах Європи становить від 6,8 % (Нідерланди) до 40,8 % (Угорщина), у деяких регіонах Північної Америки від 17,0 % (Канада) до 50,0 % (США). *A. phagocytophilum* виявлена у кліщах європейського континенту з частотою від 1,0 % (Австрія) до 14,5 % (Польща), у США – 5,2 % [44, 45]. Зараженість цими двома бактеріями відзначається у 0,5–13,0 % кліщів в Європі та в 1,0–28,0 % – в ендемічних регіонах США [46, 47].

Ареали розселення кліщів *I. ricinus* виявлено в 57 населених пунктах Тернопільської області. Встановлено зараженість 36,0 % кліщів цього виду, відібраних від людей, такими збудниками кліщових інфекцій: *B. burgdorferi s. l.* – 19,2 % особин, *A. phagocytophilum* – 14,7 %, *B. miyamotoi* – 1,7 %, *Babesia spp.* – 0,3 %, зокрема, 3,8 % – декількома одночасно, що підтверджує можливість виникнення в населення відповідних моно- і мікст-інфекцій [48-50].

Найпоширенішою хворобою, яка передається кліщами в помірних зонах Північної Півкулі, є ЛБ [51, 52]. Збудниками цієї хвороби є *B. burgdorferi s. l.* – високомобільні спіралеподібні бактерії, що належать до ряду *Spirochaetales*, родини *Spirochaetaceae* [53, 54]. Рід борелій поділяється на групу збудників ЛБ (комплекс *B. burgdorferi s. l.*) і різновиди мікробів борелійних гарячок (*B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri* та *B. miyamotoi*) [55]. Відмінність окремих штамів визначають за антигенною структурою борелій. Основні групи антигенів – поверхневі (OspA, OspB, OspC, OspD, OspE та OspF), джгутиковий і цитоплазматичний [56, 57].

Нині у комплексі *B. burgdorferi s. l.* налічують 22 генотипи борелій, однак не всі вони спричиняють захворювання людини [58]. У Північній Америці *B. burgdorferi s. s.* був єдиним відомим генотипом борелій, який

заражав людей до 2016 р., коли у цьому регіоні було виявлено *B. mayonii* як новий геновид у комплексі *B. burgdorferi s. l.* [59-61]. В Європі основними патогенами для людей є *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii* та *B. garinii*, тоді як в Азії – *B. afzelii* та *B. garinii* [62-64].

ЛБ вперше діагностований в 1975 р. в м. Лайм (штат Коннектикут, США). Однак описи синдрому, подібного до МЕ при ЛБ, згадуються вперше в науковій літературі Європи ще в 1883 р., а в 1940-х роках для лікування пацієнтів із симптомами, подібними до клінічних ознак ЛБ, почали використовувати антибіотики. *B. burgdorferi s. s.* вперше виростили за допомогою культорального методу з *I. scapularis* в 1982 р., а згодом із ураженої шкіри людини та ліквору. *B. afzelii* та *B. garinii* – основні види борелій, що спричиняють ЛБ в Європі. *B. garinii* була офіційно зареєстрована в 1992 р. у журналі «Microbiologica», а *B. afzelii* було відмежовано від *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii* – в 1993 р. [65, 66].

Згідно з Наказом МОЗ України № 133 від 19.07.1995 р., офіційну реєстрацію ЛБ в Україні введено у 2000 р. Нині випадки цієї недуги виявляють в усіх областях країни. Найбільше хворих зареєстровано в лісостеповій зоні, а саме, Вінницькій, Київській, Львівській, Сумській, Тернопільській, Черкаській і Чернігівській областях [11, 13]. Кількість облікових випадків ЛБ із кожним роком зростає: з 58 – у 2000 р. до 5 418 – у 2019 р., зокрема, в Тернопільській області за цей період – від 4 до 125 [13, 29]. У 2019 р. інцидентність ЛБ склала 10,62 на 100 тис. населення проти 3,77 – у 2014 р. [14].

Тернопільська область є ендемічним осередком ЛБ, оскільки розташована в зоні з родючими ґрунтами, має помірний континентальний клімат, лісові ландшафти з широколистими і змішано-широколистими породами дерев, що сприяє збереженню в природі основного переносника борелій – іксодових кліщів [67-69].



Другою за поширеністю, але не менш важливою кліщовою інфекцією є ГАЛ. Збудника цього захворювання (*A. phagocytophilum*) вважають одним із найважливіших видів щодо можливого зараження людини, внаслідок його масштабного зоонозного резервуару [70].

Рід *Anaplasma* складається з різних видів бактерій, здатних спричинити хвороби у багатьох хребетних господарів, зокрема, й у людей. Нині виділяють такі види: *A. platys*, *A. ovis*, *A. odocoilei* та *A. capra* [71-73]. Проте саме *A. phagocytophilum* – основний патоген, який інфікує людей. Цей збудник є дрібною, грамнегативною, облігатною внутрішньоклітинною бактерією з порядку *Rickettsiales*, родини *Anaplasmataceae*. У хворих людей *A. phagocytophilum* розташована в інтрацитоплазматичних включеннях (морулах) гранулоцитів. Мікроорганізми роду *Anaplasma* спричинюють неспецифічні гарячкові захворювання, що переважно є самовиліковними. Однак у деяких випадках хвороба, зумовлена *E. chaffeensis* та *A. phagocytophilum*, може бути тяжкою або навіть смертельною, якщо не лікувати. Люди похилого віку із супутніми захворюваннями чи імунною супресією мають більший ризик захворіти і навіть померти.

Вперше *A. phagocytophilum* була виявлена у людини в 1994 р., і спочатку її вважали новим видом *Ehrlichia*, що локалізується в клітинах крові (нейтрофілах). Завдяки цьому бактерія й отримала назву *E. phagocytophilum* – збудник гранулоцитарного ерліхіозу людини. Бактерія нагадувала *E. equi*, яка також має тропізм до нейтрофілів і є інфекційним збудником для коней. У 2001 р. *E. phagocytophilum* було офіційно перейменовано в *A. phagocytophilum*. Захворювання назвали гранулоцитарним анаплазмозом людини [66].

Нині *A. phagocytophilum* виявляють на Східному узбережжі та в середньозахідних регіонах США, Європі та Центральній Азії. Перші серологічні докази наявності ГАЛ були отримані в Швейцарії в 1995 р. Через два роки інфекцію діагностовано у Словенії, що було підтверджено

серологічними дослідженнями, методом ПЛР та секвеструванням. Описані випадки діагностики ГАЛ в США, Канаді, Австрії, Хорватії, Франції, Італії, Латвії, Нідерландах, Норвегії, Польщі, Словенії, Іспанії, Швейцарії [16-20], у Китаї та Південній Кореї [21, 22].

В Україні офіційної реєстрації ГАЛ досі немає. Відомі окремі повідомлення про виявлення цієї хвороби у Волинській, Львівській і Харківській областях [74, 75]. Частка хворих із коінфекцією ЛБ і ГАЛ становить від 2,3 до 10,0 % [17]. Серед виявлених і лабораторно підтверджених випадків ГАЛ у західному регіоні України, 46,7 % припали на його поєднання з ЛБ [76].

Зараження кліщів відбувається вже на стадії личинки під час її харчування кров'ю дрібних гризунів, інфікованих *B. burgdorferi s. l.* Коли кліщі досягають стадії німфи, вони заражають широкий спектр ссавців і людину. *B. burgdorferi s. l.* проникає в шкіру принаймні впродовж 24 год, а то й пізніше після прикріплення кліща [77]. Зі шкіри спірохета поширюється гематогенно або лімфогенно в інші органи організму. Може пройти кілька тижнів або місяців, перш ніж імунна система господаря зможе контролювати цю інфекцію. Якщо не лікувати, спірохета може утворювати біоплівки і перебувати у тілі людини впродовж декількох років. Її патогенність залежить від рухливості, цитотоксичності, антигенної мінливості, стимуляції лімфоцитів і стійкості до активації комплементу за відсутності специфічних антитіл [78].

Перебуваючи в шкірі господаря, збудник стимулює місцеві реакції клітин запалення та їх медіаторів, спричиняючи розвиток МЕ. Борелія також активує протеази та інші індуковані молекули клітини-господаря, зумовлюючи вторинні ураження шкіри, суглобів, серця і нервової тканини [79].

Різниця у тяжкості перебігу та інших клінічних проявах недуги у пацієнтів, інфікованих *B. burgdorferi s. l.*, є однією з особливостей ЛБ.

Причини цієї варіації включають як генетичні відмінності між видами борелій, так і відмінності у відповідях організму господаря [80]. Генетично відмінні види відрізняються неоднорідністю білка зовнішньої поверхні С (OspC). [81]. Крім того, *B. burgdorferi s. l.* характеризуються великим і складним вмістом плазмід. Зміна поверхневих антигенів дає змогу бактерії врятуватися від її знищення в початковий період зараження. Після проникнення в організм людини поверхневі Osp-білки *B. burgdorferi s. l.* активують макрофаги, дендритні клітини, Т- і В-лімфоцити, що зумовлює виділення цитокінів [82, 83].

Патогенез ГАЛ пов'язаний з активацією макрофагів інтерфероном (IFN)- $\gamma$  і посиленням виробленням запальних медіаторів пошкодження тканин, зокрема, прозапальних (інтерлейкін IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, фактор некрозу пухлини (TNF), IFN) і протизапальних (IL-4, IL-10, трансформуючий фактор росту (TGF)) цитокінів. Як відомо, IL-4, IL-6 і TNF- $\alpha$  є важливими чинниками в розвитку імунної відповіді організму на бактерійну інфекцію [84, 85].

Виділяють 3 стадії клінічного перебігу ЛБ:

1. Рання локалізована стадія. Розвивається через декілька днів чи тижнів після нападу кліща, якого пацієнт може не помітити через невеликий розмір його на стадії німфи. У місці присмокування виникає МЕ. Спочатку вона виглядає як невелика червона папула або пляма, що відцентрово збільшується у розмірах, утворюючи кільцеподібне або однорідно забарвлене ураження. МЕ зумовлена поширенням спірохет у тканинах шкіри.

2. Рання дисемінована стадія. Розвивається після гематогенного або лімфогенного поширення борелій. У пацієнтів можуть виникати віддалені від місця присмокування кліща вторинні МЕ, які часто супроводжуються інтоксикаційним синдромом (головним болем, скутістю в шії, гарячкою, ознобом, артралгіями, болями м'язів і вираженим нездужанням). Через

деякий час можуть з'явитися ознаки ураження нервової системи (менінгіт, енцефаліт, мононеврит, нейропатія, атаксія або мієліт), регіональна чи генералізована лімфаденопатія, рідше – прояви ураження серцево-судинної системи у вигляді атріовентрикулярної блокади різного ступеня, міокардиту, перикардиту або кардіомегалії.

3. Пізня дисемінована стадія. Вона настає через кілька місяців після зараження *B. burgdorferi s. l.* Часто характеризується артритом, переважно великих суглобів, який триває від тижня до місяців і років. Лайм-артрит зумовлений запальною реакцією у відповідь на інфекційний агент і характеризується набряком, синовіальними потовщеннями, тендинітом і лейкоцитарною інфільтрацією, що складається переважно з нейтрофілів і мононуклеарних клітин. Ще одними проявами пізньої стадії захворювання можуть бути хронічні неврологічні захворювання. Серед них – енцефалопатія, що негативно впливає на пам'ять, настрій або сон і з'являється через місяці чи роки після інфікування.

Збудник ГАЛ також потрапляє в організм людини під час нападу кліща і проникає в кістковий мозок і селезінку. *A. phagocytophilum* може вибірково виживати і розмножуватися в цитоплазматичних вакуолях поліморфно-ядерних клітин крові. Зараження відбувається через окремі бактерії діаметром приблизно 1 мкм, які зазвичай мають кокоподібну або еліпсоподібну форму. Вони потрапляють у клітини господаря завдяки фагоцитозу, де розмножуються шляхом бінарного поділу, утворюючи скупчення щільно упакованих елементарних тілець, що називають початковими. Вони призводять до утворення мікроколоній, так званих морул певної конфігурації, що характеризує рід. Апоптоз клітини-господаря спричинює розпад морул, завдяки чому бактерії потрапляють у кров і здатні заражати нові клітини. Крім того, анаплазми також можуть виділятися з клітини шляхом екзоцитозу.

Встановлено, що *A. phagocytophilum* індукує прозапальні реакції в організмі людини, які ведуть до дезактивації нейтрофілів, а вивільнення цитокінів сприяє їх дегрануляції. IL-10, IL-12 та IFN-гамма при ГАЛ сприяють постійному пошкодженню тканин, що заважає нейтрофілам здійснювати ефективну протимікробну дію. Ці механізми, контрольовані цитокінами, пояснюють клінічні прояви ГАЛ. Інші ефекти *A. phagocytophilum* включають зниження регуляції активності фагоцитоксидази, затримання апоптозу, недостатнє зв'язування і трансміграцію активованого ендотелію та пригнічення фагоцитозу. Цей мікроорганізм асоціюється з порушеннями запальної та імунної функцій господаря [4].

У клінічній практиці використовують різні класифікації форм ЛБ (код за МКХ-10: A69.2). Найвживаніша клінічна класифікація ЛБ: [86].

За формою: латентна; маніфестна.

За стадією: локалізована (стадія первинного ефекту); дисемінована (генералізована); персистуюча (хронічна); резидуальна (постлаймівський синдром).

За варіантом переважного ураження: шкіри; нервової системи; суглобів; серця; змішаний.

За перебігом: гострий (до 3 міс); підгострий (3-6 міс); хронічний (понад 6 міс); безперервний; рецидивуючий.

За важкістю перебігу: легкий; середньої важкості; важкий.

За ознакою інфікованості: серопозитивний; серонегативний.

Шкірними проявами ранньої локалізованої стадії ЛБ є поодинокі МЕ, ранньої дисемінованої – множинні МЕ та доброякісна лімфоцитома, пізньої дисемінованої – хронічний атрофічний акродерматит [87-91]. Об'єктивними ознаками МЕ є висипання рожево-червонуватого кольору, овальної форми, з центральним просвітленням (не в усіх випадках), відцентровим збільшенням у розмірах (> 5 см на момент встановлення діагнозу), без свербіжності, з наявним місцем присмокування кліща (не в усіх випадках).

У 90,0 % хворих у ранній дисемінованій стадії ЛБ (< 6 місяців від нападу кліща) спостерігають неврологічні порушення [92]. Нейробореліоз переважно перебігає у вигляді менінгорадикуліту і паралічу черепно-мозкових нервів, переважно лицьового [93, 94]. Менінгорадикуліт спричинює атиповий корінцевий сильний біль, що призводить до безсоння і може поширюватися за межі корінцевих сегментів. Він часто локалізується на рівні грудного відділу хребта. Також можуть бути сенсорні та рухові порушення [95]. Параліч лицьового нерва настає більш як у 36,0 % випадків нейробореліозу в Європі. Ізольовані порушення інших черепних нервів (окорухового або зорового) трапляються рідше. Менінгіт, гострий мієліт та енцефаліт діагностують набагато рідше [96], але у цих пацієнтів слід запідозрити нейробореліоз за наявності чинників ризику. У пізній дисемінованій стадії (> 6 місяців від нападу кліща) частота уражень нервової системи становить від 1,0 до 9,0 %. Ізольований менінгіт (5,0 % випадків нейробореліозу) проявляється скаргами на біль голови і нудоту, рідше – ознаками менінгізму. Гострий поперечний мієліт (< 5,0 % випадків нейробореліозу) уражає кілька сегментів, переважно в ділянці шиї. На гострий або підгострий енцефаліт припадає 6,0 % нейробореліозу [97]. Порушення мозкового кровообігу (< 1,0 %) виявляють як у ранній, так і пізній стадії дисемінації. Нейробореліоз є дуже рідкісною причиною когнітивних розладів і деменції, навіть у регіонах із високою поширеністю хвороби [98].

Загальною ознакою ЛБ (50,0–70,0 %) на ранній дисемінованій стадії вважають артралгії. Типовим спільним проявом пізнього дисемінованого ЛБ є моноартрит (уражає суглоби у 85,0 % випадків) і рідше олігоартрит [99, 100]. Типовий Лайм-артрит – це підгострий артрит, який діагностують у період від декількох тижнів до двох років після укусу кліща [101-104].

М'язові симптоми є клінічно плеоморфними, локалізованими і пов'язаними з іншими проявами ЛБ (неврологічний, суглобовий). Є повідомлення про хронічну міалгію, пов'язану з виявленням ДНК борелій у зразках м'язів (методом ПЛР), але її механізм не описаний [105].

Ураження серця є ускладненням ЛБ у 0,3–4,0 % випадків і більше (10,0 % у Сполучених Штатах Америки) [106]. Початок проявів ураження серцево-судинної системи (ССС) після перенесеної МЕ у середньому спостерігають через 21 день (від 7 днів – до 7 місяців). Проміжок між МЕ та ураженням серця може бути безсимптомним. При безритемній формі симптоми ураження ССС можуть бути першим проявом ЛБ [107]. Найпоширенішими серцевими проявами є порушення провідності: вузлові атріовентрикулярні блокади [108-110]. Також можливі синоатріальні блокади, екстрасистолії, фібриляція передсердь, суправентрикулярна або шлуночкова тахікардія [109]. Поширеність міокардиту становить 0,4–4,0 % випадків серед хворих на ЛБ в Європі [111].

Офтальмологічними проявами ЛБ можуть бути: увеїт, кон'юнктивіт, кератит, іридоцикліт, васкуліт сітківки, хоріоїдит, нейропатія зорового нерва, епісклерит, панувеїт, панофтальміт. Проте нині вони вивчені недостатньо. Найдослідженішим вважають увеїт [112].

До інших симптомів, які зазвичай спостерігаються на ранній дисемінованій стадії ЛБ, належать: гарячка, збільшення лімфовузлів, біль у горлі, втома, головний біль, Лайм-гепатит, які характерні для інтоксикаційного синдрому недуги і свідчать про поширення збудника в організмі [113, 114].

ГАЛ, відповідно МКХ-10, належить до неуточнених рикетсіозів і кодується так: А79.8 – інші неуточнені рикетсіози. Гранулоцитарний анаплазмоз людини. За стадією ГАЛ виділяють ранню та пізню, за перебігом – легкий, середньої тяжкості і тяжкий [115].

Інкубаційний період ГАЛ триває від 1 до 2 тижнів. Більшість захворювань, ймовірно, є субклінічними. Клінічні прояви варіюють від легких до тяжких, включаючи гарячку, нездужання, міалгії та головний біль [116-118]. Менш як 50,0 % пацієнтів скаржаться на нудоту, блювання, діарею, кашель, артралгії, скутість шиї та запаморочення. Від однієї третини до половини хворих із тяжким перебігом недуги потребують госпіталізації, а 3,0–7,0 % – мають ускладнення, що загрожують життю. Ці важкі прояви включають дихальну недостатність, септичний шок, поліорганну недостатність, рабдоміоліз [119-122]. Ураження центральної нервової системи при ГАЛ трапляється в 1,0 % випадків. На ураження периферичної нервової системи можуть вказувати плечова нейропатія, неврити черепних нервів, демієлінізуюча полінейропатія та двобічний параліч лицьового нерва [123-127].

Оскільки ЛБ і ГАЛ можуть передаватися одночасно при укусі кліщів, клінічні прояви гострого і хронічного захворювання можуть бути атиповими, складними та варіабельними [128-130].

Поєднання ГАЛ із пізніми дисемінованими формами ЛБ нерідко має тяжкий перебіг з ураженням нервової системи, опорно-рухового апарату і серцево-судинної системи [131]. Відомо, що патогномічною ознакою ЛБ є МЕ, тоді як її поєднання з інтоксикаційним синдромом більше свідчить про коінфекцію [3, 132, 133]. Однак лише ЛБ у формі моноінфекції в 10,0 % може проявлятися гарячкою, ознобом і головним болем [128, 134].

За даними українських науковців, для ГАЛ у формі моноінфекції характерні фебрильна гарячка, інтоксикаційний синдром, гепатит, гостра нефропатія. При коінфекції ЛБ і ГАЛ відзначали множинні еритеми та збільшення печінки [131].

Спільний механізм передачі та подібність у клінічних проявах між ЛБ і ГАЛ потребує детального вивчення клініко-епідеміологічних особливостей цих недуг (окремо та в поєднанні).



## 1.2 Методи діагностики Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини

Діагностика кліщових інфекцій ґрунтується на клінічних ознаках недуги, епідеміологічному анамнезі хворого і даних лабораторного обстеження. У зв'язку зі спільним механізмом передачі та подібністю клінічної картини ЛБ і ГАЛ обов'язково потребують специфічної лабораторної діагностики.

Зміни в клініко-біохімічних показниках крові: лейкоцитоз, анемія, тромбоцитопенія, різко збільшена ШОЕ (стадія дисемінації), підвищення активності амінотрансфераз крові, мікроскопічна гематурія або протеїнурія залежать від стадії та тяжкості перебігу ЛБ. При нейробореліозі, а саме менінгіті, у лікворі виявляють лімфоцитарний плейоцитоз, помірне підвищення вмісту білка при нормальному рівні глюкози. У разі лейкопенії і/або тромбоцитопенії у пацієнта з ЛБ слід запідозрити можливу коінфекцію з ГАЛ [134]. Саме для ГАЛ притаманними є тромбоцитопенія, лейкопенія, підвищена активність амінотрансфераз, збільшення кількості незрілих нейтрофілів та анемія [134-136]. Лімфоцитоз у пацієнтів з ГАЛ може свідчити про період відновлення [134].

У пацієнтів з тяжким перебігом захворювання лабораторні відхилення корелюють з ураженням внутрішніх органів. Підвищений рівень креатиніну, лактатдегідрогенази, креатинфосфокінази та амілази може поєднуватися як із порушеннями електролітного обміну та кислотно-основної рівноваги. У пізній стадії недуги можна виявити значну гіпотензію, дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію, печінкову, ниркову і надниркову недостатності та дисфункцію міокарда. При ураженні центральної нервової системи аналіз ліквору виявляє лімфоцитарний плейоцитоз і помірне підвищення рівня білка.

Двохетапну схему серологічної діагностики ЛБ вважають загальноприйнятим у країнах Європи і США [137, 138]. На першому етапі використовують ІФА або РНІФ. Якщо отримано позитивний чи проміжний результат, то для остаточної верифікації діагнозу використовують один із видів блотаналізу (Вестен-блот, імуноблот) – це другий етап дослідження [139-143]. Майже всі доступні тест-системи, які застосовуються для ІФА, містять антигени до трьох основних патогенних для людини видів *B. burgdorferi s. l.* (*B. afzelii*, *B. garinii* та *B. burgdorferi s. s.*). Використання двоетапного методу рекомендоване на всіх стадіях ЛБ, проте не раніше як 28-го дня від моменту нападу кліща. Чутливість і специфічність ІФА зростає до 90,0 % і вище за умови його проведення через 6 тижнів після появи симптомів недуги [139, 140, 144]. Сероконверсія специфічних антитіл класів IgM та IgG відбувається в термін від 3 до 6 тижнів. Підвищення рівня специфічних сироваткових IgM без сероконверсії понад 6 тижнів після виникнення скарг чи нападу кліща слід вважати хибнопозитивним [145, 146]. Це зумовлено високим ризиком неспецифічних перехресних реакцій за наявності збудників інших інфекцій [147, 148].

Для усунення хибнопозитивних результатів, отриманих при ІФА, застосовують блотаналіз. Враховуючи складності, пов'язані зі серологічним тестуванням ЛБ, CDC у 1995 р. запропонував відповідний протокол і визначив певні антигени *B. burgdorferi s. s.* для Вестен-блоту. Вони відповідають критеріям позитивної реактивності сироватки крові пацієнта і мають смуги з нанесеними антигенами молекулярної маси 24, 37, 39 і 41 кДа (для специфічних IgM) та 18, 24, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 та 93 кДа (для специфічних IgG). Щоб оцінити результат як позитивний, необхідна наявність принаймні двох із вказаних смуг у ланці IgM і п'ять – у ланці IgG. Ця інтерпретація найчастіше використовується для ідентифікації антитіл лише до антигенів *B. burgdorferi s. s.*, які поширені у США [149]. На європейському континенті виявляють ще чотири збудники ЛБ, а саме

*B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* та *B. bavariensis*. Враховуючи значну гетерогенність штамів цих мікроорганізмів, у тест-системах використовують найважливіші антигени збудників ЛБ [150].

Саме тому європейські тест-системи для імуноблоту готують із лізатів спірохет і/або очищених антигенів з різних видів *B. burgdorferi s. l.* Антигени підбирають залежно від поширення генотипів борелій у регіоні. Результати інтерпретують відповідно до рекомендацій виробника. Якщо у пацієнта початкові серологічні результати негативні, рекомендовано таке двоетапне дослідження сироватки крові приблизно через 10–14 днів або після завершення лікування антибіотиками [151].

Через ранні локалізовані прояви ЛБ, а саме МЕ, серологічні дослідження мають слабку чутливість (30,0–40,0 %). Тому діагностика на цій стадії захворювання не повинна базуватися лише на серологічних тестах [152, 153]. При ранніх дисемінованих проявах нейробореліозу серологічне дослідження крові може дати негативний результат, у цьому разі діагноз повинен базуватися на результатах аналізу ліквору. Чутливість серологічних тестів при пізній дисемінованій стадії сягає 100,0 %, при цьому спостерігаються дуже високі рівні специфічних IgG [101, 139, 154]. Наявність лише специфічних IgG без IgM є закономірною для цієї стадії. Негативний результат серологічного дослідження у пізній дисемінованій стадії захворювання ставить під сумнів діагноз ЛБ [8, 155, 156].

Повторне серологічне дослідження через чотири тижні після появи скарг чи нападу кліща у пацієнтів зможе виявити підвищений рівень специфічних IgG і підтвердити реінфекцію. Одноразовий позитивний результат серологічного методу діагностики ЛБ не дає змоги відрізнити активну інфекцію від постінфекційного імунітету [157]. Позитивний серологічний результат без будь-яких клінічних ознак і симптомів свідчить про наявність постінфекційного імунітету або безсимптомну сероконверсію [155, 158].

Отже, особливостями серологічної діагностики ЛБ є:

– Серологічні тести є нечутливими під час перших кількох тижнів зараження. На цьому етапі у пацієнтів з МЕ діагноз встановлюється клінічно.

– В осіб із тривалістю захворювання більш як 1 місяць слід проводити комбіноване тестування на наявність специфічних серологічних IgG / IgM.

– Наявні лише специфічні серологічні IgM у пацієнта з тривалістю хвороби > 6 тижнів не є надійним підтвердженням ЛБ.

– Інші чинники, зокрема деякі кліщові хвороби, вірусні, бактерійні або автоімунні захворювання, можуть спричинити помилкові позитивні результати у ланці IgM.

– Завдяки стійкості антитіл, одноразовий позитивний результат серологічного дослідження крові пацієнта не може бути верифікацією різниці між активною інфекцією та постінфекційним імунітетом. Необхідно проводити ці обстеження в динаміці.

– Результати серологічних тестів не можна використовувати для оцінки відповіді пацієнта на лікування.

Серологічні дослідження на наявність збудника ГАЛ проводять за наявності клінічних ознак, характерних для цієї недуги. «Золотим» стандартом для діагностики ГАЛ вважають РНІФ. Використання методики парних сироваток у пацієнтів з ГАЛ демонструє зростання титру антитіл у 4 рази і більше (граничне значення 1 : 64) і свідчить про активну інфекцію [40]. Перший зразок крові слід взяти в перший тиждень хвороби (під час гострої фази), другий – через два-чотири тижні від першого зразка [40]. Виявлення лише специфічних IgM дає помилково позитивні результати. Окрім того, їх не слід використовувати для рутинної лабораторної діагностики через низьку чутливість [40]. Титри антитіл часто низькі чи відсутні в перші 7–10 днів захворювання.

За допомогою методу ПЛР найкраще діагностувати Лайм-артрит і нейробореліоз, відповідно треба дослідити синовіальну рідину та ліквор [35].

Чутливість ПЛР змінюється залежно від стадії та локалізації захворювання [159, 160]. Якщо у пацієнтів виявили специфічні IgG до збудників ЛБ, чутливість дослідження синовіальної рідини методом ПЛР сягає 75,0 % [128]. Результати пошуку ДНК збудників ЛБ у крові та лікворі за допомогою ПЛР зазвичай негативні через малу кількість бактерій у цих рідинах [35, 128], проте негативний результат дослідження не виключає діагноз ЛБ [161].

ПЛР є високоспецифічним і високочутливим методом ГАЛ. Найбільшу чутливість спостерігають у перший тиждень захворювання, яка швидко знижується після застосування антибіотикотерапії. Виявлення ДНК *A. phagocytophilum* методом ПЛР має чутливість від 67,0 до 90,0 %, специфічність – від 60,0 до 85,0 %. Найчастіше визначають наявність таких цільових генів для *A. phagocytophilum*: 16S рРНК (*rrs*), білка теплового шоку (*groEL*), цитратсинтази (*gltA*), основних поверхневих білків (*msp1*, *msp2*, *msp4*, *msp5*) [162]. На результат ПЛР впливають матеріал, якість і час забору зразка. Беручи до уваги тропізм *A. phagocytophilum* до лейкоцитів, доцільно використовувати зразки цільної крові в гостру фазу захворювання. Найспецифічнішими та чутливими результати застосування ПЛР у режимі реального часу для діагностики ГАЛ будуть упродовж перших 1–2 тижнів від моменту зараження. Надалі діагностичні можливості цього тесту значно знижуються [163-165].

Культуральний метод для діагностики ЛБ є еталонним біологічним методом із 100,0 % специфічністю, але з обмеженою чутливістю через мізерну кількість бактерій у місцях відбору проб [39]. Оскільки носійства *B. burgdorferi s. l.* немає, виділення бактерій свідчить про активний ЛБ. Дослідження здійснюють в спеціалізованих лабораторіях. Поживне середовище для вирощування борелій Barbour-Stoenner-Kelly є специфічним, збагаченим, проте легко забруднюється коменсальними бактеріями. Дослідження є тривалим у часі (зазвичай 2–8 тижнів), а про негативні

результати можна стверджувати лише через три місяці. Гістологічні дослідження біоптатів застосовують для проведення диференційної діагностики, але отримані результати не підтверджують ЛБ [161].

Мікроскопічне дослідження впродовж першого тижня хвороби виявляє морули *A. phagocytophilum* у цитоплазмі нейтрофілів мазків крові пацієнтів із ГАЛ. Проте відсоток виявлення морул у гострій фазі варіює від низьких значень у Європі до високих результатів (25,0–60,0 % або навіть більше) у США [40]. Фарбування за Грамом не використовується для візуалізації внутрішньоклітинних бактерій через відсутність контрасту в цитоплазмі. Фарбування за Романовським-Гімзою є загальноприйнятим, при цьому бактерії забарвлюються у фіолетовий колір, що дає змогу візуалізувати характерні морули.

Беручи до уваги переваги і недоліки кожного з описаних методів, можна використовувати узагальнену таблицю 1.1 для діагностики ЛБ.

Виділяють такі критерії лабораторного підтвердження ГАЛ (CDC, Атланта, Джорджія, США) у пацієнтів із клінічними показаннями:

1. Серологічні дані про чотириразову зміну титру IgG-специфічних антитіл, виявлених шляхом РНІФ, у парних зразках сироватки (перший, взятий упродовж першого тижня хвороби, а другий – через 2–4 тижні) або за допомогою специфічного тесту ампліфікації нуклеїнової кислоти (зразок крові потрібно забрати під час гострої фази захворювання).

2. Виявлення ДНК *A. phagocytophilum* у клінічному зразку шляхом ампліфікації певної мішені методом ПЛР.

3. Наявність анаплазмового антигену у зразку біопсії / розтину імуногістохімічними методами.

4. Виділення *A. phagocytophilum* з клінічного зразка в культурі клітин.

Таблиця 1.1 – Застосування різних методів діагностики Лайм-бореліозу (перший етап) залежно від стадії захворювання [155]

Клінічні прояви	ІФА	Чутливість ІФА	Специфічність ІФА	ПЛР	Інші методи
Напад кліща	–	–	–	–	–
Мігруюча еритема (рання локалізована стадія ЛБ)	Не рекомендують	IgM – 42 % (36–49) IgG – 36 % (29–43)	IgM – 95 % (92–97) IgG – 96 % (94–97)	ПЛР шкірного біоптату (Чутливість 69 % (35–81))	ПЛР шкірного біоптату
Доброякісна лімфоцитома	IgG + IgM	≥ 80 %	92–97 %	ПЛР шкірного біоптату	Гістологічне дослідження
Нейробореліоз (рання дисемінована стадія, <6 тижнів )	IgG + IgM	67–85 %	92–97 %	ПЛР ліквору (Чутливість варіабальна)	Інтратекальний індекс/ дослідження ліквору (лімфоцитоз)
Нейробореліоз (пізня дисемінована стадія, >6 тижнів)	IgG	99 %	92–97 %	ПЛР ліквору (не інформативне)	–
Лайм-артрит	IgG	IgM – 39 % (28–52) IgG – 94 % (86–98)	IgM – 95 % (88–98) IgG – 97 % (94–98)	ПЛР синовіальної рідини (Чутливість 36–85%)	ПЛР синовіальної рідини/ біопсія синовіальних оболонок
Ураження серцево-судинної системи	IgG + IgM	> 80 %	92–97 %	–	–
Очні симптоми	IgG + IgM	Змінюється залежно від проявів	92–97 %	ПЛР водянистої вологи ока, ліквору (Чутливість варіабальна)	Інтратекальний індекс/ дослідження ліквору (лімфоцитоз)
Хронічний атрофічний акродерматит	IgG	IgM – 18 % (9–34) IgG – 99 % (82–99)	IgM – 97 % (93–98) IgG – 97 % (95–98)	ПЛР біоптату шкіри (Чутливість 16–92 %)	Гістологічне дослідження

Непідтверджувальні лабораторні результати включають:

- 1) ідентифікацію морул у цитоплазмі клітин нейтрофільного ряду шляхом мікроскопічного дослідження крові;
- 2) одноразовий титр антитіл IgG до *A. phagocytophilum* 1:128 або більше, а також титр антитіл IgM до *A. phagocytophilum* 1:20 і більше [134].

Критерії діагностики ГАЛ, розроблені Європейським центром із контролю за захворюваннями і профілактики (ECDC) та Європейською дослідницькою групою з питань хламідій, коксіел, анаплазм, рикетсій та інших внутрішньоклітинних бактерій (ESCCAR), відповідають вимогам CDC.

Для з'ясування клініко-патогенетичних особливостей поєднаних інфекцій, зокрема, й кліщових, а саме ЛБ і ГАЛ, необхідна їх лабораторна діагностика. Важливої уваги заслуговує метод мультиплексної непрямої імуофлуоресценції з використанням технології «БЮЧИП», за допомогою якого одночасно можна виявити специфічні антитіла класів IgM та IgG до збудників багатьох хвороб вірусної, бактерійної та протозойної етіології. Даних про можливість застосування цього методу у науковій літературі недостатньо, що диктує необхідність оцінки його застосування у хворих з ЛБ і ГАЛ.

Триває пошук інших, інструментальних, методів діагностики шкірних проявів інфекційних захворювань. Одним із них є дистанційна термографія, яку широко застосовують у різних галузях медицини [166]. Актуальним залишається використання цього методу для діагностики різноманітних уражень шкіри. Так, є повідомлення про вивчення термографічних особливостей локалізованої склеродермії, алергозів, пухлинних процесів [167-179]. Науковцями кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України встановлено високу інформативність термографії для діагностики бешихи і контролю



ефективності лікування хворих, а також респіраторних захворювань, гострого і хронічного тонзиліту [170, 171]. Запропоновано використання цього методу для діагностики суберитемної форми ЛБ [172]. Однак термографічні критерії МЕ ще не запропоновані, а також нема даних про використання цього методу для контролю ефективності лікування хворих з ЕФ ЛБ.

### 1.3 Досягнення в лікуванні хворих на Лайм-бореліоз і гранулоцитарний анаплазмоз людини

Хворі з легким перебігом ЛБ і на ранній локалізованій стадії інфекції можуть перебувати під амбулаторним спостереженням, проте на ранній і пізній дисемінованих стадіях недуги здебільшого потребують стаціонарного лікування.

Найефективнішою є етіотропна терапія. Вона починається з правильного підбору антибіотиків, залежно від виду збудника. Тривалість лікування і число курсів залежить від стадії та тяжкості захворювання [173, 174]. Борелії комплексу *B. burgdorferi s. l.* чутливі до таких антибіотиків: доксициклін, цефуроксим аксетил, цефтріаксон, азитроміцин, міноциклін, пеніцилін, феноксиметилпеніцилін і амоксицилін [175]. Хоча доксициклін використовують найчастіше, на вибір антибіотиків впливає низка чинників: вік, алергія на ліки, побічні ефекти, клінічні прояви захворювання, амбулаторне чи стаціонарне лікування, вплив сонця, а також підозра на коінфекції. Тривалість курсу варіює від 7 до 28 днів залежно від проявів захворювання, вибору антибіотика і шляху його введення [176, 177].

Лікування пацієнтів на ранніх стадіях ЛБ часто закінчується повним одужанням. Неспецифічні ознаки захворювання можуть зберігатися впродовж декількох місяців, але зазвичай у більшості пацієнтів вони зникають упродовж одного року [90, 178]. За їх наявності не потрібно

призначати новий курс антибіотикотерапії. Однак пацієнтам слід повідомляти, що у разі появи нових симптомів хвороби необхідна повторна консультація лікаря, оскільки міжвидовий імунітет не виробляється і можливе зараження новим видом збудника [155].

МЕ та множинні мігруючі еритеми можуть зникати без лікування (впродовж декількох тижнів), проте борелії комплексу *B. burgdorferi s. l.* часто можуть зберігатися в шкірі [161], а нові прояви захворювання внаслідок їх дисемінації виникають пізніше. Тому необхідна терапія антибіотиками із задокументованою ефективністю, незалежно від тривалості симптомів недуги. У випадках однієї або множинних мігруючих еритем рекомендується 14-денний курс лікування, незалежно від наявності дисемінації збудника [155]. *A. phagocytophilum* універсально чутливий до доксицикліну [70, 179].

Ураження опорно-рухового апарату при ЛБ супроводжується болем і припухлістю великих суглобів. Гострий артрит виникає внаслідок спричиненої *B. burgdorferi s. l.* інфільтрації мононуклеарами синовіальної оболонки і накопичення нейтрофілів, імунних комплексів, комплементу й цитокінів у синовіальній рідині [180, 181].

Зазвичай борелії комплексу *B. burgdorferi s. l.* перебувають у формі спірохет, проте залежно від умов існування, можуть перетворюватися у круглі форми, персистери. Також збудники ЛБ здатні формувати біоплівки, що значно погіршує ефективність лікування [182, 183].

Лікувальні заходи залежать від клінічних проявів і стадії ЛБ, проте не завжди є ефективними. Однією з причин відсутності успіху терапії може бути поєднання ЛБ з іншими кліщовими інфекціями, наприклад, з ГАЛ, однієї з ознак якого є інтоксикаційний синдром. Хоча механізм поєданого впливу цих інфекцій на організм людини ще вивчений недостатньо, припускають їх синергічну дію [184].

Для лікування хворих на Лайм-артрит рекомендують різні антибактерійні препарати, одним з яких є цефтріаксон. Рандомізовані дослідження показали, що застосування цього антибіотика по 2,0 г/добу впродовж 14–28 днів було ефективним у 90,0 % пацієнтів з Лайм-артритом [185]. Однією з переваг цього препарату є його дія на різні морфологічні форми бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.* [186].

Однак за даними інших авторів, у 10,0–20,0 % пацієнтів після лікування тривалий час зберігаються клінічні симптоми Лайм-артриту [185]. Причинами цього можуть бути утворення резистентних морфологічних форм *B. burgdorferi s. l.* або наявність, окрім ЛБ, інших кліщових інфекцій, які не враховані при виборі лікувальної тактики [187]. Нині немає чітких рекомендацій щодо лікування пацієнтів із поєднанням ЛБ і ГАЛ.

Цефтріаксон є ефективним антибактерійним препаратом для лікування різних проявів ЛБ, зокрема й Лайм-артриту [188, 189]. Висока концентрація цього препарату в крові забезпечує його проникнення в синовіальні оболонки, що надає йому перевагу перед застосуванням пероральних антибактерійних препаратів [190].

Внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів можливі за умови уже розпочатої відповідної антибіотикотерапії. Клінічний досвід показує, що персистуючий артрит після двох курсів лікування зазвичай пов'язаний із реактивним артритом, що потенційно прогресує до запального ревматизму. Тому такі пацієнти повинні отримувати лікування під наглядом ревматолога.

Враховуючи потенціал ускладнень, пов'язаних з ГАЛ, що можуть загрожувати життю хворого, лікування необхідно розпочинати якомога швидше, не чекаючи лабораторного підтвердження діагнозу цієї інфекції. Доксициклін – це препарат вибору для лікування дорослих і дітей. Дозування по 100 мг двічі на день внутрішньовенно або перорально впродовж 10–14 днів є високоефективним, надалі рецидивів інфекції не було [191-194]. Часто

спостерігають швидку реакцію на лікування з помітним клінічним покращення вже впродовж перших 24–48 год застосування препарату [191]. Альтернативою для дітей, пацієнтів з алергією на доксициклін або вагітних жінок є рифампіцин з таким дозуванням per os: для дітей 20 мг / кг / добу, максимум 600 мг за два рази і для дорослих по 300 мг двічі на день упродовж 5–7 днів [191, 192]. Також є обнадійливі попередні дані про ефективність застосування левофлоксацину. Він показав хорошу антимікробну активність при дослідженнях in vitro, але клінічного підтвердження не отримано. *A. phagocytophilum* виявила стійкість до амоксициліну та інших бета-лактамінів, еритроміцину, азитроміцину, кларитроміцину, кліндаміцину, триметопримсульфаметоксазолу [134].

Відповідь пацієнта на лікування дає підказки щодо можливої коінфекції. Наприклад, ГАЛ повинен добре реагувати на лікування доксацикліном. Якщо клінічна відповідь затримується, у відповідних епідеміологічних умовах можуть бути розглянуті питання коінфекції або альтернативної інфекції [134, 195]. І навпаки, якщо хворого на ЛБ лікувати бета-лактамінім антибактерійним препаратом, у разі нерозпізнаної коінфекції *A. phagocytophilum*, симптоми ГАЛ можуть зберігатися [134]. За наявності у пацієнтів коінфекції ЛБ і ГАЛ (відомою або підозрюваною), антимікробну терапію слід продовжувати ще впродовж 10 днів [134].

## РЕЗЮМЕ

Незважаючи на те, що є деякі дані про моно- та коінфекції у пацієнтів із ЛБ і ГАЛ, їх клінічна картина описана недостатньо. Спільний механізм передачі та подібність у клінічних проявах між ЛБ і ГАЛ потребує детального вивчення клініко-епідеміологічних особливостей цих недуг (окремо та в поєднанні). Доцільно проводити порівняльні дослідження у напрямі вивчення епідеміологічних і клінічних особливостей БЕФ ЛБ, БЕФ ЛБ + ГАЛ і ГАЛ. Важливо оцінити РНІФ (технологія «БЮЧИП») для

серологічної діагностики інших інфекцій у хворих. Варто запропонувати термографічні критерії ЕФ ЛБ, зокрема до та після лікування, оскільки з доступних нам джерел літератури даних про застосування цього методу для визначення тривалості МЕ та динаміки її регресії немає. Доцільно розробити раціональну схему комплексного лікування хворих на БЕФ ЛБ і ГАЛ за їх поєднання.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика хворих. Об'єм виконаних досліджень

Обстежено 127 хворих із кліщовими інфекціями, яких лікували амбулаторно та стаціонарно на базі КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер»; інфекційного відділення «Тернопільська міська клінічна лікарня швидкої допомоги»; ТОР КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня». Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження проводили на базах цих лікувальних закладів, а також у лабораторії Центру вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Хворих на ЛБ було 61 (48,0 %), на ГАЛ – 32 (25,2 %), із поєднанням ЛБ + ГАЛ – 34 (26,8 %). При цьому в групі з ЕФ ЛБ була 31 (50,8 %) особа, із БЕФ ЛБ – 30 (49,2 %).

Критерії включення:

- особи віком від 19 до 67 років;
- проживання в ендемічній зоні та/або укусу кліща в анамнезі;
- клінічні ознаки кліщових інфекцій (ЛБ і ГАЛ);
- особи без інших гострих інфекцій або хронічних недуг у стадії загострення; вони не приймали імуномодуляторів; не вакцинувалися впродовж останніх 30 днів перед відбором зразків крові;
- позитивний результат лабораторного дослідження для ЛБ (двохетапна схема: ІФА та імунолот); для ГАЛ (РНІФ або ПЛР).

Хворі, що не відповідали вказаним критеріям, були виключені з дослідження.

Контрольну групу склали 30 донорів крові, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися від обстежених хворих. Встановлено, що усі вони заперечували факт нападу кліщів в анамнезі і не мали клінічних симптомів ЛБ і ГАЛ. (рис. 2.1).

Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 67 від 04.01.2022 р.) порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено. Усі пацієнти дали інформацію згоду на проведення досліджень та використання світлин.

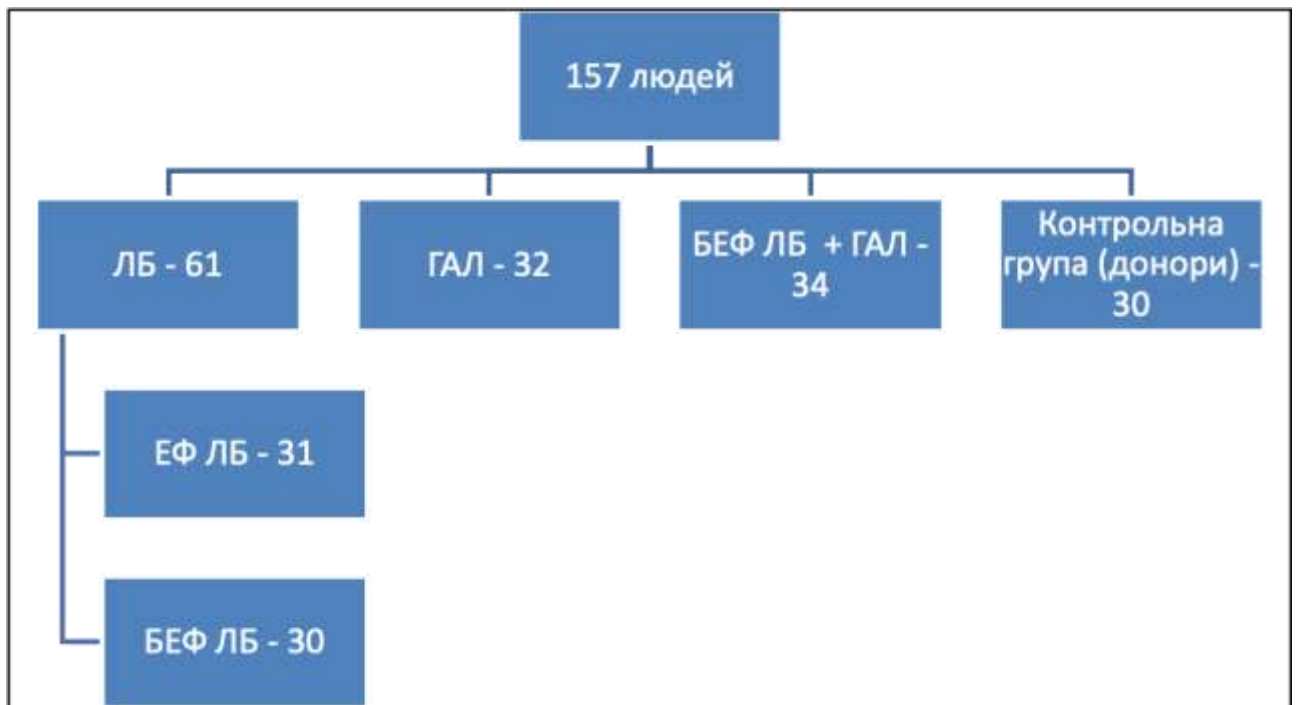


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Серед хворих чоловіків було 74 (58,3 %), жінок – 53 (41,7 %). Їхній вік коливався від 19 до 65 років, без суттєвої різниці щодо віку і статі ( $p > 0,05$ ) (табл. 2.1).

Серед обстежених пацієнтів було більше число міських жителів порівняно з сільськими, проте суттєву різницю встановлено лише у групах

хворих із моноінфекціями ЕФ ЛБ і ГАЛ – відповідно 93,5 проти 6,5 % і 71,8 проти 28,2 %,  $p < 0,05$  (табл. 2.2).

Таблиця 2.1 – Розподіл хворих з кліщовими інфекціями за віком і статтю,  $n = 127$

Критерій	ЕФ ЛБ, n = 31	БЕФ ЛБ, n = 30	БЕФ ЛБ і ГАЛ, n = 34	ГАЛ, n = 32	p
Чоловіки абс.число (%)	17 (54,8)	20 (66,7)	16 (47,0)	11 (34,4)	>0,05
Жінки абс.число (%)	14 (45,2)	10 (33,3)	18 (53,0)	21 (65,6)	>0,05
Середній вік чоловіка, M ± m, роки	44,18 ± 3,35	49,05 ± 2,99	48,31 ± 3,14	40,18 ± 4,29	>0,05
Середній вік жінки, M ± m, роки	44,21 ± 3,11	43,27 ± 2,82	41,11 ± 2,96	42,95 ± 2,61	> 0,05
Примітка. p – рівень достовірності					

Таблиця 2.2 – Розподіл хворих із кліщовими інфекціями за місцем проживання,  $n = 127$

Місце прожи- вання	ЕФ ЛБ, n = 31		БЕФ ЛБ, n = 30		БЕФ ЛБ + ГАЛ, n = 34		ГАЛ, n = 32		Разом, n = 127	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Місто	29	93,5*	13	43,3	20	58,8	23	71,8*	85	66,9
Село	2	6,5	17	56,7	14	41,2	9	28,2	42	33,1
Примітка. * – різниця достовірна між досліджуваними параметрами, в межах однієї групи, $p < 0,05$ .										

Основним клінічним проявом ЕФ ЛБ була МЕ: пляма або папула рожевого чи червонуватого кольору, овальної форми, з центральним просвітленням (не в усіх випадках), поступовим відцентровим збільшенням у



розмірах (часто > 5 см на момент встановлення діагнозу). Про дисеміновану стадію свідчили головний біль, скутість у шії, гарячка, озноб, артралгії, міалгії, симптоми ураження нервової та серцево-судинної систем. Встановлено, що 11 (35,5 %) із 31 обстеженого пацієнта з ЕФ ЛБ мали МЕ без ознак дисемінації борелій, а у 20 (64,5 %) осіб відзначено ознаки їх дисемінації.

Основними симптомами БЕФ ЛБ були ознаки ураження опорно-рухового апарату (біль і припухлість суглобів), ураження серцево-судинної системи (біль у ділянці серця, міокардит), ураження периферичної нервової системи (периферичні неврити, полінейропатії), ураження очей (увеїт, кератит), ураження лімфатичної системи (лімфаденопатія), інтоксикаційний синдром (втома/загальна слабкість, підвищення температури тіла, головний біль).

Для оцінки ураження суглобів використали модифікований індекс активності патологічного процесу DAS, а саме одну з його модифікацій – DAS 28 [196]. Цей показник обчислювали за допомогою спеціального калькулятора [263], який враховував: число припухлих суглобів; число болючих суглобів (брали до уваги 28 суглобів: суглоби зап'ястні, п'ястно-фалангові, проксимальні міжфалангові, ліктьові, плечові та колінні); ШОЕ; визначену пацієнтом загальну оцінку інтенсивності болю у суглобах, за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ, *visual analog scale*) [197]. ВАШ – це горизонтальна або вертикальна лінія довжиною 10 см (100 мм) і розташованими на ній двома крайніми точками: «відсутність болю» і «сильний біль, який можна лише уявити». За допомогою лінійки вимірювали відстань (мм) між «відсутністю болю» та інтенсивністю болю, визначеною пацієнтом. Більша відстань вказувала на інтенсивніший біль. Інтерпретація отриманих результатів: немає болю (0–4 мм); слабкий біль (5–44 мм); помірний біль (45–74 мм); сильний біль (75–100 мм).

Згідно з критеріями оцінки DAS 28, показник  $< 2,6$  балів відповідав ремісії,  $\geq 2,6$  і  $\leq 3,2$  – низькій активності процесу,  $> 3,2$  і  $\leq 5,1$  – середній активності,  $> 5,1$  – високій активності. Також за допомогою DAS 28 оцінювали результат відповідей пацієнтів на проведене лікування. Відповідь вважалася хорошою, якщо показник DAS 28 знижувався більш як на 1,2, а кінцевий рівень складав  $< 3,2$ . Якщо динаміка показника DAS 28  $< 0,6$  або варіювала в межах від 0,6 до 1,2 при кінцевому рівні  $> 5,1$ , ефект лікування вважали незадовільним. В інших випадках він розцінювався як задовільний.

Лише у пацієнтів групи 3, згідно з класифікацією CDC, виділено ранні (гарячка, головний біль, лімфаденопатія, загальна слабкість, міалгії, артралгії, нудота, блювання, діарея) і пізні клінічні прояви (ниркова та дихальна недостатність, периферичні нейропатії, коагулопатії, крововиливи) ГАЛ. Встановлено, що суттєво переважили пацієнти з ранніми клінічними проявами цієї недуги: 31 (96,9 %), проти 1 (3,1 %),  $p < 0,05$ .

## 2.2 Використані методи діагностики Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини

### 2.2.1 Двохетапна схема серологічної діагностики Лайм-бореліозу

Для серологічного підтвердження ЛБ застосували двохетапну схему діагностики. На першому етапі визначали специфічні антитіла до антигенів комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватці крові пацієнтів методом імуноферментного аналізу. Використали тест-системи «Anti-Borrelia burgdorferi ELISA (IgM)» [198] для визначення антитіл класу М та «Anti-Borrelia plus VIsE ELISA (IgG)» [199] – для ідентифікації антитіл класу G, виробник Euroimmun AG (Німеччина).

Набори для проведення ІФА містили 8-лункові стрипи. Для виявлення специфічних IgM на поверхні кожної лунки нанесено іммобілізовану суміш

екстрактів цілісних антигенів комплексу *B. burgdorferi s. l.*, для знаходження специфічних антитіл класу IgG – ще й рекомбінантний антиген VlsE *B. burgdorferi*. Розведені зразки сироваток крові пацієнтів вносили у лунки та інкубували. Усі класи специфічних антитіл (IgA, IgM та IgG) до *B. burgdorferi* зв'язувалися з відповідними до них антигенами. Для виявлення специфічних лише IgM чи IgG, що зв'язалися, проводили другу інкубацію. У лунки додавали мічені ферментом антитіла до IgM чи IgG (кон'югат ферменту), здатні спричиняти кольорову реакцію. Інтенсивність забарвлення, що сформувалась, була прямо пропорційна концентрації певного класу антитіл до *B. burgdorferi* в зразку. Діапазон вимірювання в межах 2–200 Од. /мл. Відповідно до рекомендацій виробника, результат  $\geq 22$  Од. /мл вважали позитивним, від 16 до 22 Од. /мл – проміжним,  $\leq 16$  Од. /мл – негативним.

На другому етапі позитивні та проміжні результати, отримані методом ІФА, підтверджували методом імуного блотингу з використанням тест-систем EUROLINE *Borrelia* RN-AT, Euroimmun AG (Німеччина) [200, 201]. Тест ґрунтувався на методиці лінійного блоту. Набір містив тестові стрипи, покриті паралельними смугами високоочищених антигенів, розділених гелелектрофорезом. У ланці IgM визначали специфічні антитіла до антигенів VlsE, p39, p41, p39, OspC Ba, OspC Bb і OspC Bg, у ланці IgG – до VlsE Ba, VlsE Bb, VlsE Bg, LBa, LBb, p83, p41, p39, OspC (p25), p58, p21, p20, p19, p18.

Стрипи із зразком розведеної сироватки крові пацієнта інкубували двічі. У позитивному зразку специфічні антитіла класу IgM, IgG та IgA зв'язувалися з відповідними антигенними смугами. Для виявлення лише специфічних IgM чи IgG проводили другу інкубацію з використанням ферментного кон'юганту (антитіла до IgM чи IgG людини, мічені лужною фосфатазою), який здатний викликати забарвлення.

### 2.2.2 Полімеразна ланцюгова реакція в реальному часі

Для лабораторної діагностики ГАЛ використали ПЛР у режимі реального часу, за допомогою якої в плазмі крові обстежених пацієнтів визначали ДНК *A. phagocytophilum*, використавши набори «РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum* / *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia chaeensis*» [202].

В основі цього аналізу лежить процес ампліфікації вибраного фрагменту ДНК, що вкладається в повторювальні цикли із подальшим вимірюванням сигналів флуоресценції в кожному циклі ПЛР. При цьому динаміка наростання флуоресценції залежить від кількості ДНК збудника в досліджуваному зразку. Результат виділення ДНК *Anaplasma phagocytophilum* / *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia chaeensis* із плазми крові пацієнта порівнювали з попередньо внесеним контрольним зразком. Чутливість і специфічність методу 100,0 %. Обробку отриманих результатів здійснювали в сервісній програмі «РеалБест діагностика» (ЗАТ «Вектор-Бест»).

### 2.2.3 Реакція непрямой імунофлуоресценції

Визначення специфічних антитіл за допомогою РНІФ здійснювали в два етапи. На першому етапі розведену сироватку крові пацієнта поміщали у лунки на предметному склі, на поверхні яких попередньо було нанесено антигени *A. phagocytophilum*. У позитивних зразках утворювався комплекс антиген-антитіло. На другому етапі додавали кон'югант (мічені флуоресцеїном антитіла до IgM чи IgG людини), який зв'язувався із сформованим на попередньому етапі комплексом.

Специфічні антитіла класів IgM та IgG до *A. phagocytophilum* знаходили методом непрямого імунофлуоресцентного аналізу з використанням тест-систем компанії Focus Diagnostics (США) [203, 204]. Методику виконували згідно з інструкцією виробника. Оцінку зразків проводили в полі зору флуоресцентного мікроскопа Olympus IX70 у світлі ртутної лампи на 100 Вт, фільтр збудження з 470–490 нм, бар'єрний фільтр з 520–560 нм, ок ×10,

об  $\times 20$ ; 40. Позитивним вважали зразок, в якому наявне яскраво-зелене світіння комплексу антиген-антитіл міченого флуоресцеїном.

Також застосували мультиплексну РНІФ, з використанням технології «БІОЧИП». Ця технологія дає змогу в одному зразку провести одночасне паралельне виявлення антитіл одного класу IgM або IgG до збудників багатьох інфекційних хвороб вірусної, бактерійної та протозойної етіології. Для проведення дослідження використали слайди, які містять лунки. У кожній з них розміщено 4 чипи – поля з нанесеними субстратами бактерій, інфікованих клітин або тканин. В першій лунці додатково розміщений верифікаційний чип, що дає змогу оцінити правильність проведення реакції і показує клас імуноглобулінів, зв'язаних у цій реакції. Набір використовувався відповідно до інструкцій виробника.

Для діагностики специфічних антитіл збудників інфекційних хвороб, які можуть бути причиною артритів і артралгій, використали тест – системи «Mosaic for Infectious Serology, Infections arthritis profile 1(IgM)» [205] та «Mosaic for Infectious Serology, Infections arthritis profile 1(IgG)» [206], EUROIMMUN, Німеччина, які містили мічені флуоресцеїном антигени збудників таких інфекційних хвороб: Лайм-бореліоз (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*), вітряна віспа (*Varicella zoster virus*), грип (*Influenza virus type A (H1N1)*, *Influenza virus type A (H3N2)*, *Influenza virus type B*), ерсеніоз (*Yersinia enterocolitica O:3*, *Yersinia enterocolitica O:6*, *Yersinia enterocolitica O:9*), токсоплазмоз (*Toxoplasma gondii*) та хламідіоз (*Chlamydia trachomatis*).

Для виявлення специфічних антитіл до збудників інфекційних хвороб, які можуть бути причиною лімфаденопатій, використали тест-системи «Mosaic for Infectious Serology, Lymphadenitis profile 1(IgM/IgG)» [207, 208], EUROIMMUN, Німеччина, вироблені за технологією «БІОЧИП». Тест-системи містили антигени збудників 20 інфекційних хвороб: вірусів імунодефіциту людини (*HIV-1/HIV-2*), краснухи (*Rubella virus*), кору (*Measles*

*virus*), паротиту (*Mumps virus*), аденовірусної інфекції (*Adenovirus type 3*), парагрипу (*Parainfluenza virus type 1*), інфекції Епштейна-Барр (*EBV-CA/EBV-EA*), простого герпесу 1-го типу (*HSV-1*), простого герпесу 2-го типу (*HSV-2*), герпесу 6-го типу (*HHV-6*), цитомегаловірусу (*CMV*), вірусу Коксакі (*Coxsackievirus type B5/ type A9*), збудника токсоплазмозу (*Toxoplasma gondii*), сифілісу (*Treponema pallidum*), бартонельозу (*Bartonella hensalae*) та хламідіозу (*Chlamydia trachomatis/ Chlamydia pneumoniae*).

Зразки оцінювали в полі зору флуоресцентного мікроскопа Olympus IX70 у світлі ртутної лампи на 100 Вт, фільтр збудження з 450–490 нм, бар'єрний фільтр з 515 нм, ок  $\times 10$ , об  $\times 20$ ; 40. Враховували особливості світіння кожного з досліджуваних збудників інфекційних захворювань. Позитивним вважали зразок, в якому наявне яскраво-зелене світіння комплексу антиген-антитіло міченого флуоресцеїном. Результати дослідження порівнювали зі запропонованим компанією-виробником стандартним позитивним і негативним контролем (рис. 2.2). Валідний контроль був підтверджений у всіх зразках.

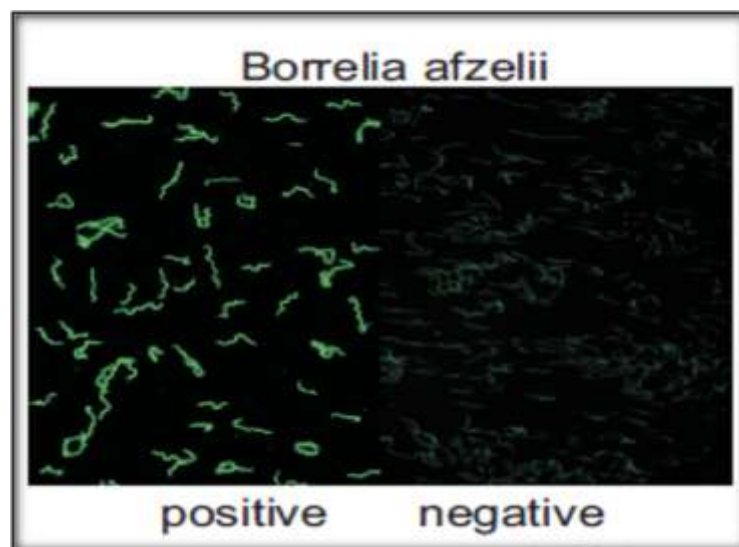


Рисунок 2.2 – Зразок позитивного та негативного результату РНІФ до збудника Лайм-бореліозу (*B. afzelii*), EUROIMMUN, Німеччина [262]

### 2.3 Імуноферментний аналіз для визначення концентрації інтерлейкінів у сироватках крові хворих

Рівень цитокінів (IL-4, IL-6 та TNF- $\alpha$ ) у сироватці крові пацієнтів визначали методом ІФА із застосуванням тест-систем виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» [209-211].

Метод заснований на твердофазному ІФА із застосуванням моноклональних антитіл до IL-6 та «сендвіч» варіанті з використанням моно- та поліклональних антитіл до IL-4 та TNF- $\alpha$ . Реакція відбувається в лунках, на внутрішню поверхню яких нанесено іммобілізовані антитіла. Надалі цитокіни в сироватках крові пацієнтів утворюють комплекс антиген-антитіло, що зв'язується з кон'югантом і зафарбовується розчином тетраметилбензидину. Ступінь забарвлення пропорційна концентрації цитокінів у досліджуваних зразках.

Референтними значеннями були такі концентрації: для IL-4 – до 4 пг/мл; для IL-6 – до 10 пг/мл; для TNF- $\alpha$  – до 6 пг/мл.

### 2.4 Термографічне обстеження пацієнтів

Метод дистанційної термографії надає інформацію про фізіологічні і патологічні процеси в організмі завдяки реєстрації та інтерпретації розподілу температури шкіри різних ділянок тіла людини [212]. Він заснований на оцінці різниць температури ( $\Delta T$ ) уражених, симетричних і неушкоджених сегментів тіла людини. Підвищення температури окремої анатомічної ділянки переважно пов'язане із запаленням або інфекційним процесом, зниження – часто ознака судинної чи пухлинної патології. Основними перевагами застосування дистанційної термографії є висока чутливість, неінвазивність, безболісність і безконтактність цього методу, можливість швидкого проведення та здійснення об'єктивної оцінки отриманих зображень.

Термографічні дослідження проводили у приміщенні 3х2,8х2,5 м з постійним температурним режимом 18–22 °С, при цьому екранували активні джерела тепла, домагалися припинення повітряних потоків. Забезпечували термоадаптацію пацієнтів упродовж 20 хвилин. Усі пацієнти дотримувалися рекомендацій виробника щодо відповідної підготовки перед проведенням дослідження: за 24 год до дослідження скасовували усі види фізпроцедур, масаж, вживання вазоактивних препаратів, нанесення на певну ділянку лікувальних мазей, гелів, утримання від куріння та їди за 40–60 хв до дослідження.

Дослідження проводили медичним тепловізором ULIRVISION T1-120 [213]. Певними ділянками були зона еритеми і довколишніх тканин, а також симетрична частина тіла при ураженні кінцівок чи тулуба (рис. 2.3).

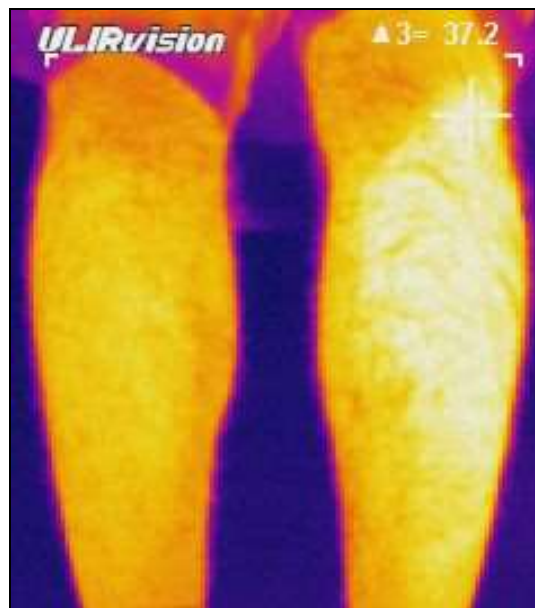


Рисунок 2.3 – Термограма гомілок пацієнта Г, 43 років. Вогнищевий розігрів лівої гомілки, вигляд спереду. Діагноз: Лайм-бореліоз, еритемна форма.

Мігруюча еритема лівої гомілки, гострий перебіг

Термографічну зйомку МЕ проводили під кутом 90°, у положенні хворого сидячи або стоячи, прилад фокусували на відстані 40–100 см, залежно від того, яка відстань була найкращою, щоб охопити всю площу



ураження. Термографію проводили двічі: при звертанні пацієнта і після зникнення видимої еритеми на шкірі.

Для аналізу термографічних зображень використовували програмний пакет «IRSee Software», патологічне вогнище аналізували за допомогою показника різниці температур ( $\Delta T$ ) між ураженою та здоровою ділянками (норма  $\leq 0,5$  °C). Враховували форму та топографічне розташування МЕ. Використовували протокол Гламорган (атлас термографічної картини здорової шкіри) для зіставлення та об'єктивізації даних [214]. Коефіцієнт випромінювання шкіри на термограмах становив 0,96.

## 2.5 Статистичні методи дослідження

Статистичне опрацювання проводили за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA» v. 10.0 StatSoft, USA. Для кількісних даних із нормальним розподілом розраховували середнє значення ( $M \pm$  стандартне відхилення SD); для кількісних даних з ненормальним розподілом – медіана ( $Me$ ) та нижній ( $Lq$ ) і верхній кuartилі ( $Uq$ ); для якісних показників – абсолютна ( $n$ ) та відносна кількість (%) та 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ).

Під час порівняння правильно розподілених величин використовували критерій Стьюдента, при неправильному розподілі – критерій Манна-Уїтні, Вілкоксона. Результати вважали статистично достовірними при значеннях  $p < 0,05$ .

Порівняння правильно розподілених кількісних показників у трьох і більше групах здійснювали параметричним дисперсійним аналізом, а для неправильно розподілених величин – за допомогою критерію Краскела-Уолліса, Q-критерій Кохрена, тесту Тьюкі.

### РОЗДІЛ 3

## КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ ТА ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗУ ЛЮДИНИ

### 3.1 Епідеміологічні особливості безеритемної форми Лайм-бореліозу та його поєднання з гранулоцитарним анаплазмозом людини

Епідеміологічні особливості ЛБ вивчали у 64 пацієнтів. Використали уніфіковану анкету-опитувальник, яку розробили науковці ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України і Державної Вищої школи імені Папи Іоанна-Павла II (Бяла Подляська, Польща). Визначали сезонність, місцевість і кількість нападів кліщів на обстежених пацієнтів, місця, тривалість присмокування та способи видалення їх із поверхні тіла.

Враховуючи наявність у частини обстежених хворих не лише ЛБ, але й ГАЛ, усіх розподілили на дві групи: 1) особи з БЕФ ЛБ – 30 (46,9 %) і 2) пацієнти з поєднанням БЕФ ЛБ + ГАЛ – 34 (53,1 %). Чоловіків було 36 (56,3 %), жінок – 28 (43,7 %).

Встановили, що вказували на укуси кліщів лише 43 (67,2 %) із 64 респондентів, решта 21 (32,8 %) – не пам'ятали цього, проте наявні у них скарги пов'язували з відвідуванням лісу, присадибних ділянок або міських парків.

Далі встановлювали кількість укусів кліщів, яких зазнали постраждалі. З'ясовано, що осіб, які вказали на один укус кліща, було суттєво більше серед пацієнтів із БЕФ ЛБ + ГАЛ, ніж поміж тих, хто мав лише БЕФ ЛБ – відповідно 29,4 проти 10,0 %,  $p < 0,05$  (табл. 3.1).

Стосовно місяців, коли пацієнти зазнавали нападів кліщів, вдалося з'ясувати таке. Пам'ятали час присмокування кліщів лише 20 (46,5 %) із 43 опитаних, із них майже кожний третій (7; 16,3 %) вказав на червень (рис. 3.1).

Таблиця 3.1 – Кількість укусів кліщів у хворих на БЕФ ЛБ і поєднання БЕФ ЛБ + ГАЛ

Кількість укусів	Група 1 n = 30 (БЕФ ЛБ)		Група 2 n = 4 (БЕФ ЛБ + ГАЛ)		Разом n = 64	
	n	%	n	%	n	%
Один	3	10,0	10	29,4*	13	20,3
Два	3	10,0	2	5,8	5	7,8
Три і більше	14	46,6	11	32,4	25	39,1
$\chi^2 = 6,04; p = 0,048^*$						
Не пам'ятають	10	33,4	11	32,4	21	32,8

Примітка 1.  $\chi^2$  – критерій Пірсона  $\chi^2$ ; p – рівень достовірності для критерію Пірсона.  
Примітка 2. \* – різниця достовірна між 1 та 2 групами, p < 0,05.

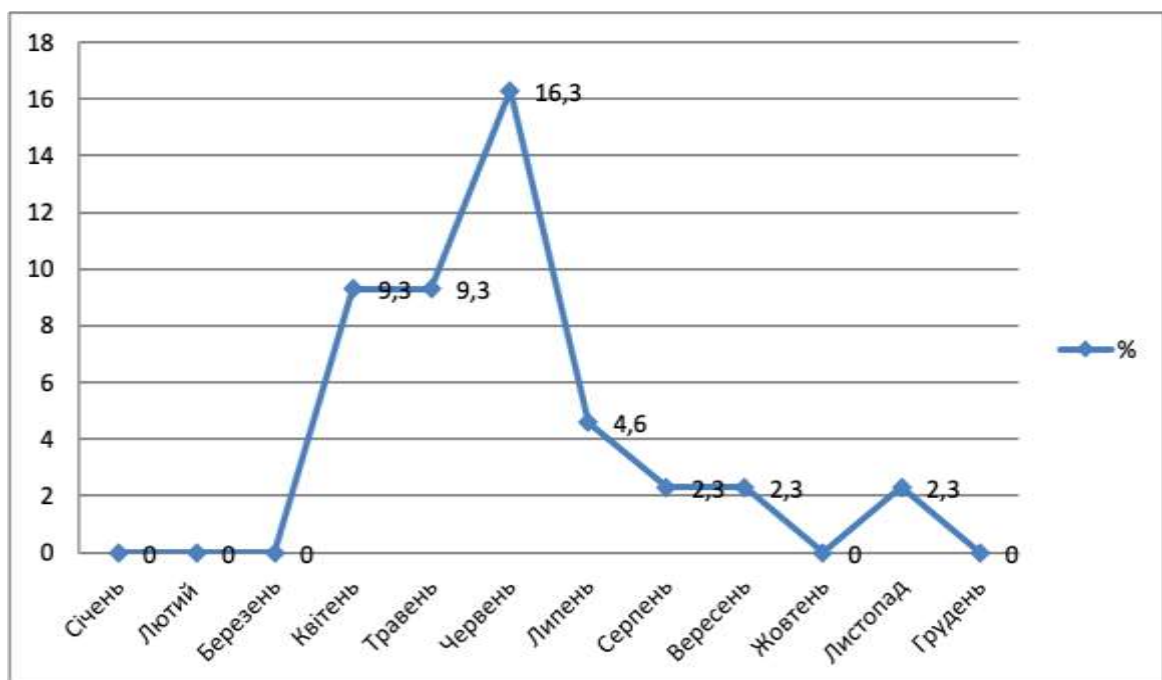


Рисунок 3.1 – Місяці, коли зазнавали нападів кліщів хворі на БЕФ ЛБ і поєднання БЕФ ЛБ + ГАЛ, n = 43, %

Водночас встановлювали місцевість, на якій пацієнти зазнали нападів кліщів. В обох обстежених групах найбільше було пацієнтів, які піддалися

нападам кліщів під час відпочинку в лісосмузі/лісі – 15 (75,0 %) і 17 (73,9 %) осіб, відповідно з БЕФ ЛБ і коінфекцією БЕФ ЛБ + ГАЛ (табл. 3.2). Разом у лісосмузі/лісі від кліщів постраждало 32 (74,4 %) хворих, що суттєво більше за кількість укушених кліщами на інших місцевостях ( $p < 0,05$ ). Ще 8 (18,6 %) хворих отримали укуси кліщів під час роботи на садово-городніх ділянках, 2 (4,7 %) – під час прогулянок у парковій зоні, не змогли вказати такої місцевості 1 (2,3 %) особи. Статистичної різниці щодо кількості хворих, які зазнали нападів кліщів у різних місцевостях, між групами не виявлено (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Місцевість, де зазнавали нападів кліщів хворі на БЕФ ЛБ і поєднання БЕФ ЛБ + ГАЛ

Місцевість укусу	Група 1 n = 20 (БЕФ ЛБ)		Група 2 n = 23 (БЕФ ЛБ + ГАЛ)		Разом n = 43	
	n	%	n	%	n	%
Лісосмуга/ліс	15	75,0*	17	73,9*	32	74,4
Парк/гідропарк	0	0	1	4,4	1	2,3
Дача/город/сад	4	20,0	4	17,3	8	18,6
	$\chi^2 = 10,47; p = 0,033^*$					
Не пам'ятає	1	5,0	1	4,4	2	4,7
Примітка 1. $\chi^2$ – критерій Пірсона $\chi^2$ ; p – рівень достовірності для критерію Пірсона. Примітка 2. * – різниця достовірна між місцевостями в межах однієї групи, $p < 0,05$ .						

Крім того, з'ясовували локалізацію укусів кліщів в обстежених хворих (табл. 3.3). Встановлено, що як особи з БЕФ ЛБ, так і з поєднанням БЕФ ЛБ + ГАЛ частіше відзначали укуси у декілька місць – відповідно 12 (60,0 %) і 7 (30,5 %), однак лише у пацієнтів першої групи різниця була достовірною ( $p < 0,05$ ) порівняно з частотою укусів в інші ділянки. Разом цю локалізацію присмокування кліщів зазначили 19 (44,2 %) хворих обох груп. Серед пацієнтів лише з БЕФ ЛБ було більше осіб з укусами в живіт – відповідно 4

(20,0 %) проти 2 (8,7 %) у групі зіставлення,  $p < 0,05$ . Водночас серед обстежених із поєднанням БЕФ ЛБ + ГАЛ частіше виявляли осіб з укусами в тулуб спереду і ззаду,  $p < 0,05$  (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Локалізацій укусів кліщів у хворих на БЕФ ЛБ і поєднання БЕФ ЛБ + ГАЛ

Локалізація укусу кліща	Група 1 n = 20 (БЕФ ЛБ)		Група 2 n = 23 (БЕФ ЛБ + ГАЛ)		Разом n = 43	
	n	%	n	%	n	%
Руки	0	0	3	13,0	3	7,00
Ноги	2	10,0	3	13,0	5	11,6
Тулуб спереду	1	5,0	4	17,4*	5	11,6
Тулуб ззаду	1	5,0	4	17,4*	5	11,6
Живіт	4	20,0*	2	8,7	6	14,0
Декілька місць	12	60,0**	7	30,5	19	44,2
$\chi^2 = 20,69; p = 0,023^*$						
Примітка 1. $\chi^2$ – критерій Пірсона $\chi^2$ ; p – рівень достовірності для критерію Пірсона. Примітка 2. * – різниця достовірна в межах однієї локалізації між групами, $p < 0,05$ ; ** – різниця достовірна між різними локалізаціями в межах однієї групи, $p < 0,05$ .						

Також зясували способи видалення кліщів пацієнтами обстежених груп (табл. 3.4). Найчастіше хворі обох груп, як й особи лише з БЕФ ЛБ застосовували декілька способів видалення кліщів порівняно з іншими методами – відповідно 16 (37,2 %) і 10 (50,0 %),  $p < 0,05$ . Пацієнти групи БЕФ ЛБ + ГАЛ частіше викручували кліща і користувалися декількома методами – по 6 (26,1 %) хворих.

Допомогою лікаря чи медичної сестри для видалення кліща скористалися лише 3 (6,9 %) особи з обох груп. Суттєвої різниці між способом видалення кліща у пацієнтів двох груп не встановлено.

Таблиця 3.4 – Способи видалення кліщів хворими на БЕФ ЛБ і поєднання БЕФ ЛБ і ГАЛ

Спосіб видалення кліща	Група 1 n = 20 (БЕФ ЛБ)		Група 2 n = 23 (БЕФ ЛБ + ГАЛ)		Разом n = 43	
	n	%	n	%	n	%
Видалив лікар	2	10,0	1	4,4	3	6,9
Видалила інша особа	0	0	1	4,4	1	2,3
Вирвав кліща пальцями	3	15,0	3	13,0	6	13,9
Видалили енергійним рухом	1	5,0	1	4,4	2	4,7
Кліща викрутили	2	10,0	6	26,1	8	18,6
Зішкрябали нігтем	1	5,0	1	4,4	2	4,7
Продезинфікували місце укусу	1	5,0	1	4,4	2	4,7
Декілька способів видалення	10	50,0	6	26,1	16	37,2
	$\chi^2 = 11,67; p = 0,631$					
Інше	0	0	1	4,4	1	2,3
Не пам'ятає	0	0	2	8,7	2	4,7
Примітка. $\chi^2$ – критерій Пірсона $\chi^2$ ; p – рівень достовірності для критерію Пірсона.						

3.2 Клінічні прояви безеритемної форми Лайм-бореліозу, його поєднання з гранулоцитарним анаплазмозом людини і лише гранулоцитарного анаплазмозу людини

Особливості клінічних проявів БЕФ ЛБ, ГАЛ та їх поєднання вивчали у 96 пацієнтів. Чоловіків було 57 (59,4 %), жінок – 39 (40,6 %). Усі хворі лікувались амбулаторно та стаціонарно на базі інфекційного відділення КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги» і ТОР КНП «Тернопільська університетська лікарня». Діагноз ЛБ і ГАЛ встановлювали

на підставі характерних клінічних проявів, формулювали згідно клінічної класифікації [86], підтверджували лабораторними методами і шифрували за МКХ-10.

Обстежених пацієнтів розподілили на три групи: група 1 – 30 (31,3 %) осіб з БЕФ ЛБ, група 2 – 34 (35,4 %) хворих на БЕФ ЛБ + ГАЛ, група 3 – 32 (33,3 %) особи з ГАЛ.

У хворих відзначали скарги на гарячку, головний біль, біль у м'язах, біль і припухлість суглобів, збільшення лімфатичних вузлів, втому/загальну слабкість, болі в серці, зниження зору, однак з різною частотою в групах.

Встановлено, що ураження опорно-рухової системи (артрити і артралгії) відзначили 67 (69,8 %) із 96 осіб, яке здебільшого проявлялося болем і припухлістю суглобів і турбувало 23 (34,3 %) пацієнтів групи 1, 26 (38,8 %) групи 2 та 18 (26,9 %) групи 3. При цьому слід зазначити, що вказані вище скарги були в поєднанні (біль і припухлість), або непокоїв лише біль. Жоден із респондентів трьох груп не вказав лише на припухлість суглобів.

В кожній групі окремо з'ясовували кількість осіб, які скаржилися одночасно на припухлість і біль у суглобах, і число тих, кого турбував лише біль у суглобах. Так, у групі 1 (з БЕФ ЛБ) виявилось 22 (95,7 %) особи з 23, яких турбували припухлість і біль суглобів, лише 1 (4,3 %) хворий відзначав тільки біль у суглобах; у групі 2 (БЕФ ЛБ + ГАЛ) – відповідно 23 (88,5 %) і 3 (11,5 %) із 26 осіб, а у групі 3 (ГАЛ) усі 18 (100,0 %) пацієнтів скаржилися лише на біль у суглобах.

При аналізі частоти виявлення зазначених вище проявів ураження опорно-рухової системи у хворих встановлено, що у 1 та 2 групах суттєво більше було осіб, які скаржилися на припухлість і біль у суглобах, ніж тих, які відзначали лише біль у суглобах – відповідно 95,7 проти 4,3 % і 88,5 проти 11,5 %,  $p < 0,05$ . Водночас особи 3 групи вказували тільки на біль у суглобах,  $p < 0,05$  (рис. 3.2). Отже, лише біль у суглобах достовірно частіше

відзначали хворі на ГАЛ (3 група), порівняно з пацієнтами з БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ (1 і 2 групи) – відповідно 100,0 проти 4,3 та 11,5 %,  $p < 0,05$ .

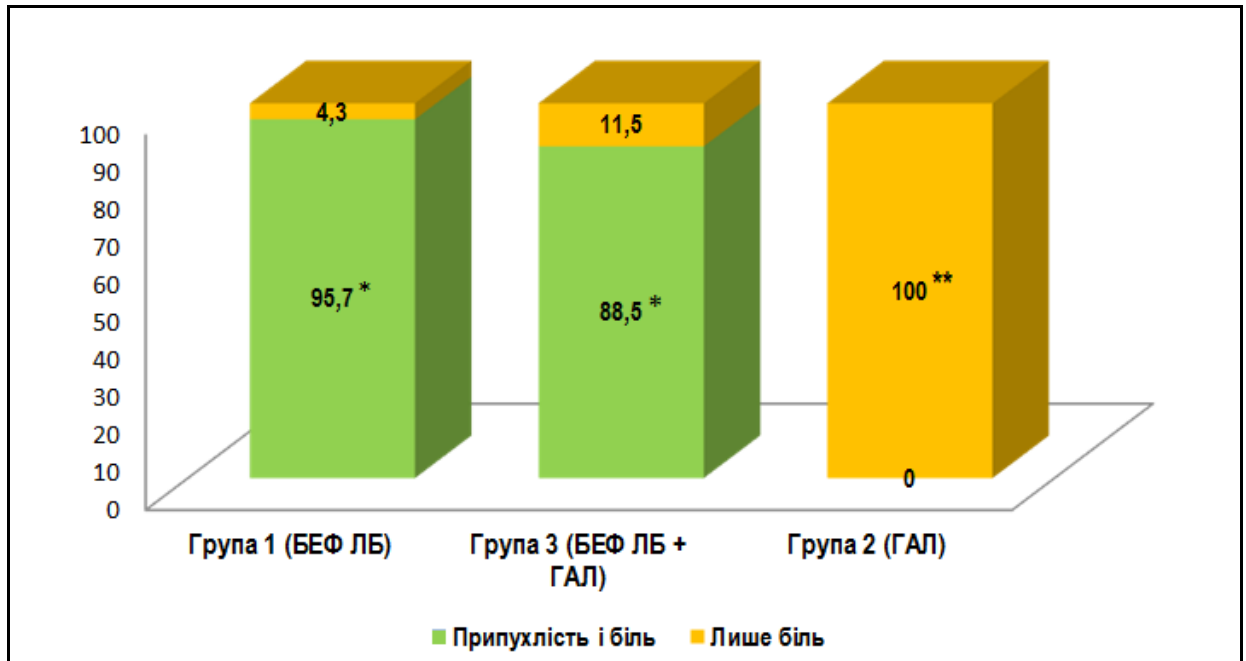


Рисунок 3.2 –Частота проявів ураження опорно-рухової системи у пацієнтів різних груп,  $n = 67$ , %

Примітка. \* – різниця достовірна стосовно скарг на припухлість і біль та лише біль у суглобах у межах групи,  $p < 0,05$ ; \*\* – різниця достовірна стосовно скарг лише на біль у суглобах між групами,  $p < 0,05$ .

Проведено детальний аналіз частоти виникнення скарг на біль у різних суглобах у хворих обстежених груп (рис. 3.3). Встановлено, що найчастіше в пацієнтів виникав біль у колінних суглобах без суттєвої різниці між групами з різними кліщовими інфекціями, відповідно у хворих на БЕФ ЛБ, БЕФ ЛБ + ГАЛ і ГАЛ – 73,9; 69,2 і 66,7 %,  $p > 0,05$ . Водночас виявлено, що біль у гомілково-ступневих суглобах в осіб лише з ГАЛ (3 група) відзначався значно частіше як у пацієнтів лише з БЕФ ЛБ (1 група), так і у хворих із поєднаною інфекцією БЕФ ЛБ + ГАЛ (2 група) – відповідно у 55,6 проти 4,3 і 7,7 %,  $p < 0,05$ .

На противагу зазначеному вище, у пацієнтів з БЕФ ЛБ і поєднаною патологією БЕФ ЛБ + ГАЛ (2 група) на другому місці за частотою уражень



стосовно болю були дрібні суглоби кистей. Причому біль у хворих цих груп зустрічався суттєво частіше, ніж у 3 групі (лише ГАЛ),  $p < 0,05$  (рис. 3.3).

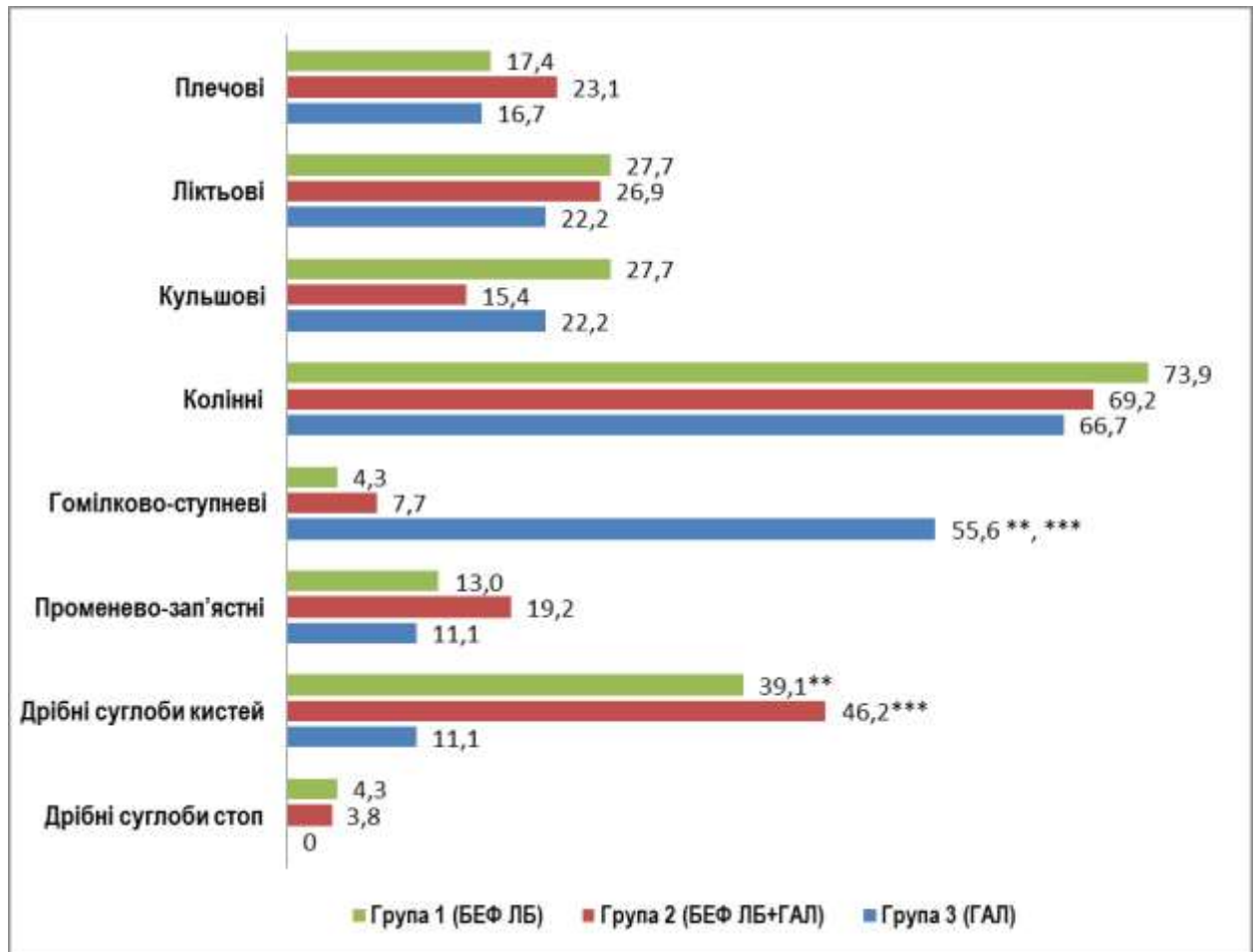


Рисунок 3.3 – Частота артралгій уражених суглобів у хворих різних груп,  $n = 67$ , %

Примітка. \* – різниця достовірна між 1 та 2 групами,  $p < 0,05$ ; \*\* – різниця достовірна між 3 та 1 групами,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – різниця достовірна між 3 та 2 групами,  $p < 0,05$ .

Щодо частоти ураження інших суглобів, то біль у хворих обстежених груп виникав приблизно однаково часто без суттєвої різниці між групами,  $p > 0,05$ .

Інтенсивність болю суглобів вимірювали за допомогою ВАШ – горизонтальної або вертикальної лінії довжиною 100 мм і розташованими на ній двома крайніми точками: «відсутність болю» і «сильний біль, який можна тільки уявити».

Встановлено, що інтенсивність болю (за ВАШ) у суглобах була різною в обстежених пацієнтів трьох груп (табл. 3.5). Під час ретельного аналізу величин цього критерію з'ясовано, що пацієнтів 1 групи (БЕФ ЛБ) достовірно частіше турбував помірний біль у суглобах, ніж слабкий і сильний біль – 65,2 проти 4,3 і 30,5 % відповідно,  $p < 0,05$ . У хворих 2 і 3 груп достовірної різниці між частотою виявлення помірного і сильного болю не відзначено ( $p > 0,05$ ), а пацієнтів зі слабким болем взагалі не було.

Таблиця 3.5 – Частота інтенсивності болю суглобів (за ВАШ) у хворих різних груп

Група	ВАШ, мм							
	Немає болю 0–4		Слабкий біль 5–44		Помірний біль 45–74		Сильний біль 75–100	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 (БЕФ ЛБ), n = 23	–	–	1	4,3	15*	65,2	7	30,5
2 (БЕФ ЛБ + ГАЛ), n = 26	–	–	–	–	14	53,8	12	46,2
3 (ГАЛ) n = 18	–	–	–	–	7	38,9	11	61,1

Примітка. \* – різниця достовірна в межах групи 1,  $p < 0,05$ .

За допомогою додаткових методів обстеження (рентгенографія, УЗД, МРТ) вдалося виявити кісти Бейкера у 5 (7,5 %) пацієнтів, з них у 3 (13,0 %) – 1 групи, 2 (7,7 %) – 2 групи.

Окрім ураження опорно-рухової системи, у 50 (52,1 %) осіб із 96 обстежених пацієнтів трьох груп виявили гарячку, у 35 (36,5 %) – головний біль, у 32 (33,3 %) – біль у м'язах, у 33 (34,4 %) – лімфаденопатію, у 22 (22,9 %) – підвищену втомлюваність/загальну слабкість, у 17 (17,7 %) – ураження очей, у 8 (8,3 %) – ураження серцево-судинної системи (рис. 3.4).

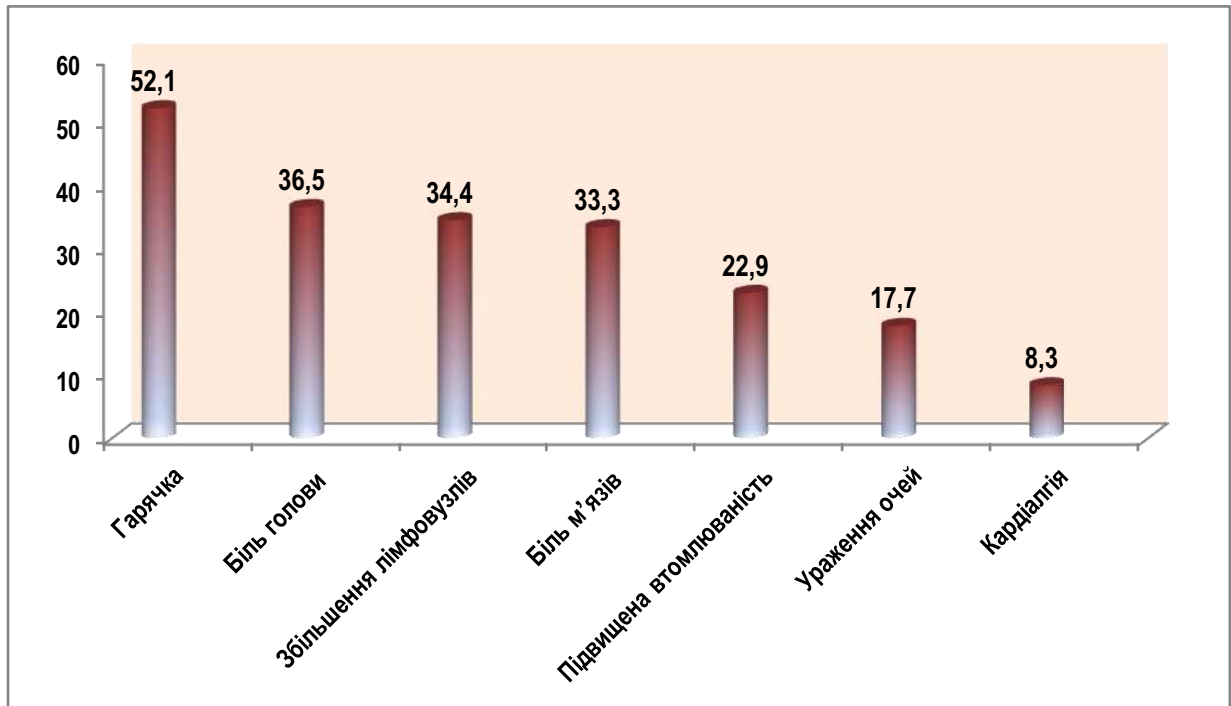


Рисунок 3.4 – Клінічні прояви кліщових інфекцій, окрім ураження опорно-рухової системи, в обстежених пацієнтів, n = 96, %

Серед 50 (52,1 %) осіб з гарячкою 20 (62,5 %) становили хворі групи 3, 18 (52,9 %) – групи 2 і 12 (40,0 %) – групи 1. У пацієнтів з БЕФ ЛБ та коніфекцією БЕФ ЛБ + ГАЛ було більше осіб з субрефрелітетом, середня температура ( $37,4 \pm 0,09$ ) °С, ( $37,6 \pm 0,12$ ) °С, відповідно, тоді як у хворих з ГАЛ встановлено фебрильну гарячку, середня температура ( $38,1 \pm 0,21$ ) °С.

Лімфаденопатію виявлено у 33 (34,4 %) хворих трьох груп. У 23 (69,7 %) осіб було збільшення регіональних лімфатичних вузлів, переважно пахвові та пахвинні (рис. 3.5). Варто зазначити, що у 10 (30,3 %) хворих знайдено генералізовану лімфаденопатію.

Надалі з'ясовували частоту зазначених вище клінічних проявів недуги у хворих кожної групи зокрема (табл. 3.6). Гарячку, біль у м'язах, втому/загальну слабкість, ураження очей і серцево-судинної системи однаково часто відзначали у пацієнтів різних груп.

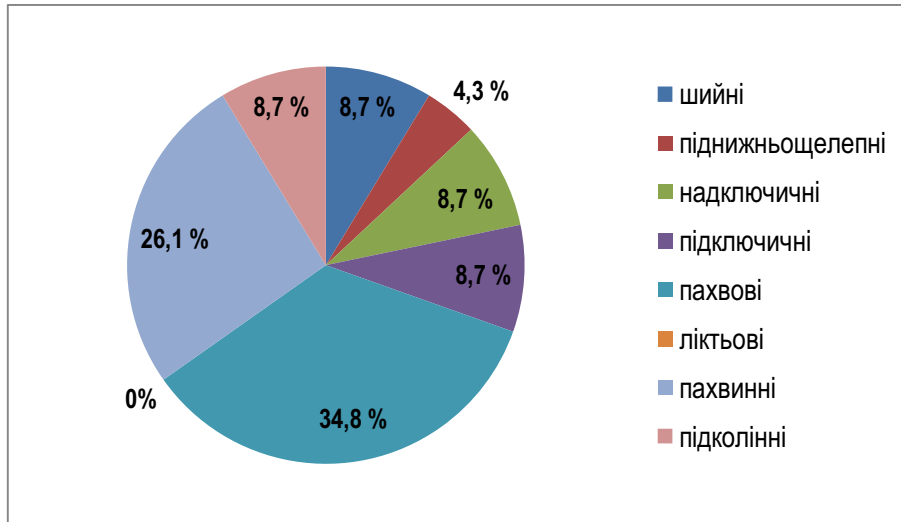


Рисунок 3.5 – Локалізація збільшених регіональних лімфатичних вузлів у обстежених хворих, n = 23, %

Таблиця 3.6 – Частота клінічних проявів кліщових інфекцій, окрім ураження опорно-рухової системи, у пацієнтів різних груп (n = 96), %

Симптоми/ синдроми	1 група n = 30 (БЕФ ЛБ)		2 група n = 34 (БЕФ ЛБ + ГАЛ)		3 група n = 32 (ГАЛ)	
	n	%	n	%	n	%
Гарячка	12	40,0	18	52,9	20	62,5
Головний біль	12	38,7	16	47,1**	7	21,8
Біль у м'язах	10	33,3	10	29,4	12	37,5
Лімфаденопатія	4	12,9	12	35,3*	17	53,1***
Втома/загальна слабкість	6	19,4	10	29,4	12	37,5
Ураження ССС	3	10,0	3	8,8	2	6,3
Ураження очей	4	12,9	8	23,5	5	15,6

Примітка. \* – різниця достовірна між групами 2 та 1,  $p < 0,05$ ; \*\* – різниця достовірна між групами 2 та 3,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – різниця достовірна між групами 3 та 1,  $p < 0,05$ .

Варто зазначити, що хворих з БЕФ ЛБ + ГАЛ (2 група) порівняно з особами 1 групи (БЕФ ЛБ) значно частіше виявляли лімфаденопатію: 35,3 % проти 12,9 %,  $p < 0,05$ , а щодо хворих 3 групи (ГАЛ) – головний біль: відповідно 47,1 % проти 21,8 %,  $p < 0,05$ . Водночас вдалося з'ясувати, що в осіб 3 групи (ГАЛ) лімфаденопатія розвивалася найчастіше, порівняно з особами інших груп, а стосовно осіб з 1 групи (БЕФ ЛБ) ця різниця була достовірною – 53,1 % проти 12,9 %,  $p < 0,05$  (табл. 3.6).

Проведено детальний аналіз клінічних проявів ураження очей у 17 (17,7 %) пацієнтів (рис. 3.6). Оскільки таких осіб виявилось небагато, проводити розподіл частоти різних уражень очей у групах вважали за недоцільне через неможливість встановити достовірність різниці. Отже, увеїт відзначали 8 (47,0 %) хворих, дещо рідше діагностували кератит – у 7 (41,2 %), водночас ангіопатію і синдром сухого ока виявляли найрідше – по 1 (5,9 %) особі.

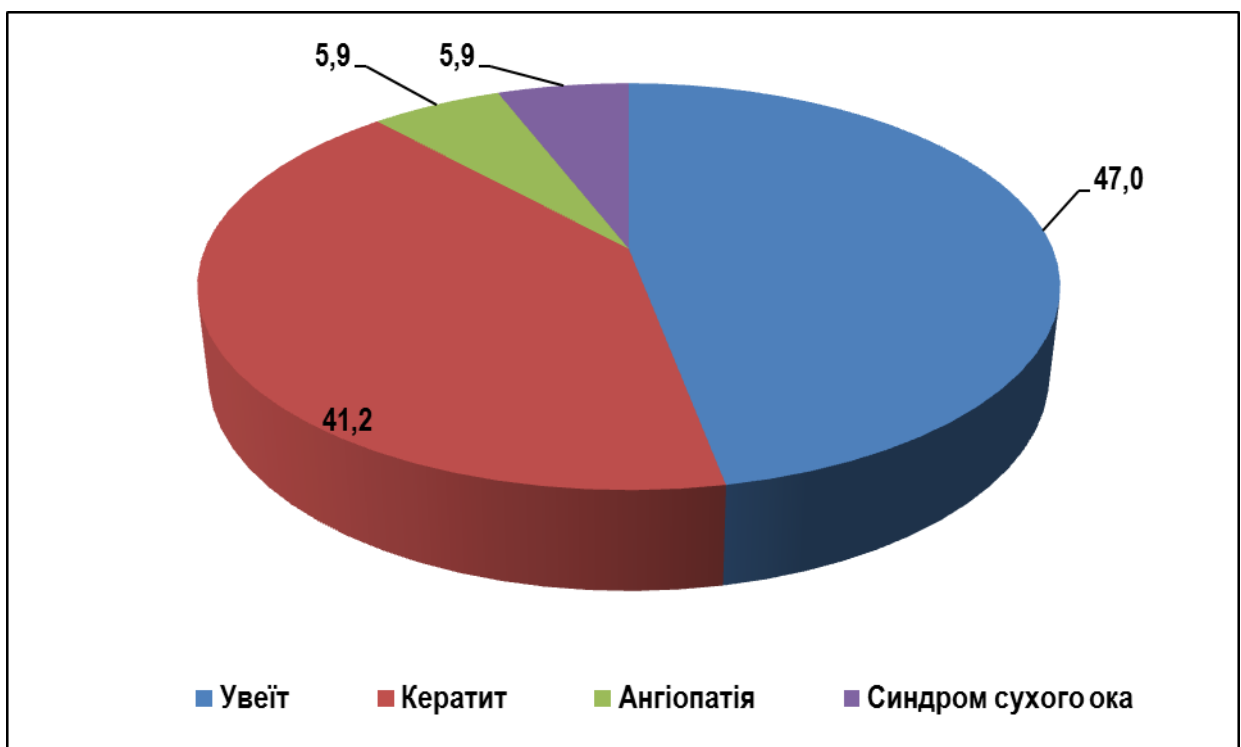


Рисунок 3.6 – Частота різних уражень очей в обстежених пацієнтів  
(n = 25), %

Ураження серцево-судинної системи виявляли у 8 пацієнтів, серед них у 6 (75,0 %) міокардити, 1 (12,5 %) порушення ритму та 1 (12,5 %) кардіалгію. Статистично достовірної різниці між частотою цих скарг у пацієнтів кожної групи зокрема, не встановлено.

Оскільки МЕ є патогномонічною ознакою ЛБ, тому лише у хворих 1 і 2 груп з'ясовували наявність епізоду МЕ в анамнезі. Так, 11 (17,2 %) осіб із 64 опитаних вказали на наявність МЕ в минулому. Виявилося, що кількість пацієнтів, які мали МЕ, була значно більшою у групі з поєднанням БЕФ ЛБ + ГАЛ порівняно з групою лише з БЕФ ЛБ – 26,5 проти 6,7 %, ( $p < 0,05$ ).

Надалі аналізували перебіг ЛБ у хворих груп 1 (БЕФ ЛБ) і 2 (БЕФ ЛБ + ГАЛ) (рис. 3.7).

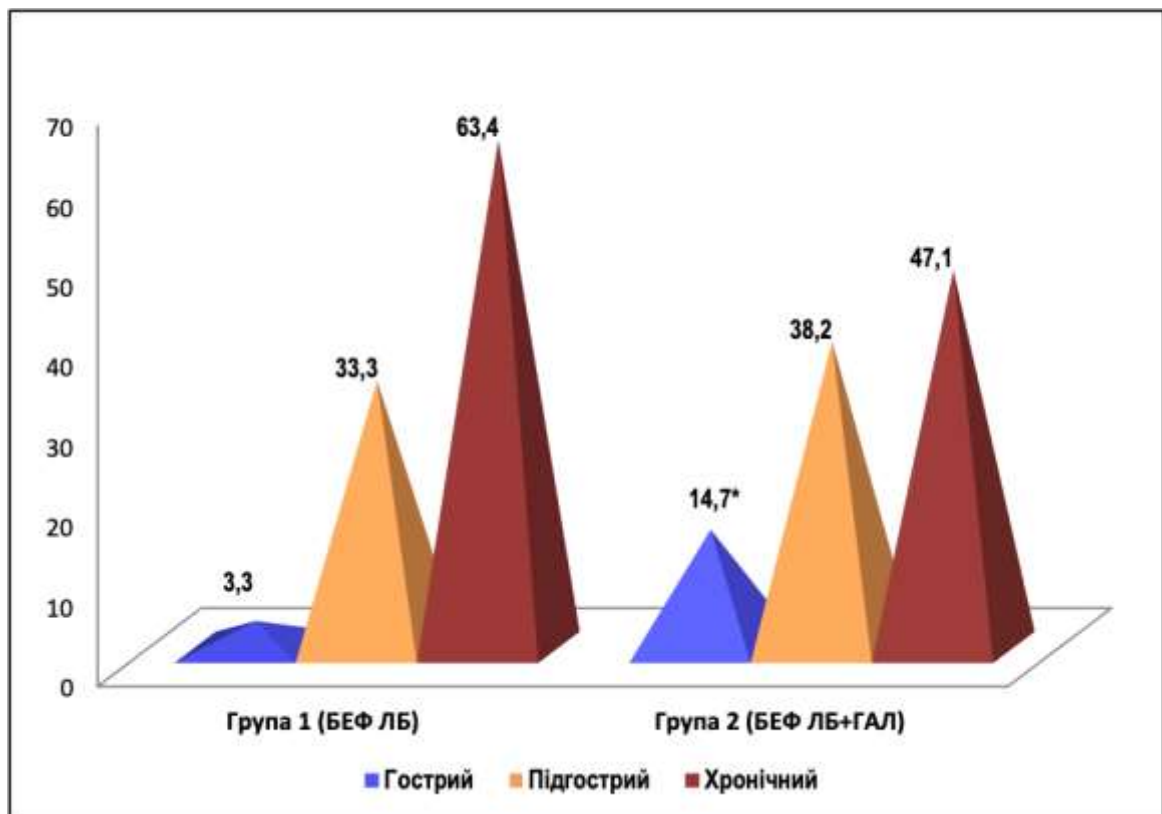


Рисунок 3.7. – Частота різних варіантів перебігу ЛБ у хворих на БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ, %

Примітка. \* – різниця достовірна щодо одного варіанту перебігу ЛБ,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що відсоток пацієнтів із гострим перебігом недуги у 2 групі був суттєво більшим порівняно з 1 групою – 14,7 проти 3,3 %,  $p < 0,05$ . Число осіб відповідно з підгострим і хронічним перебігом ЛБ в обстежених групах достовірно не відрізнялося.

Висновки:

1. Серед хворих на БЕФ ЛБ і поєднання БЕФ ЛБ + ГАЛ встановлено більшу частину осіб, які зазнали нападів кліщів у лісосмузі/лісі, ніж у парках чи присадибних ділянках ( $p < 0,05$ ).

2. Пацієнти з поєднанням БЕФ ЛБ + ГАЛ суттєво частіше зазнавали нападу кліща один раз, ніж особи лише з БЕФ ЛБ ( $p < 0,05$ ).

3. Хворі на БЕФ ЛБ порівняно з особами, які мали БЕФ ЛБ + ГАЛ, значно частіше зазнавали укусів кліщів у живіт ( $p < 0,05$ ), а з поєднанням БЕФ ЛБ + ГАЛ – у ділянку тулуба ( $p < 0,05$ ).

4. Допомогою лікаря чи медичної сестри для видалення кліща скористалися лише 3 (6,9 %) особи з обох груп.

5. В обстежених хворих на кліщові інфекції найчастіше відзначали ураження опорно-рухової системи – у 67 (69,8 %) осіб, гарячка була у 52,1 %, головний біль – у 36,5 %, біль у м'язах – у 33,3 %, лімфаденопатія – у 34,4 %, підвищена втомлюваність/загальна слабкість – у 22,9 %, ураження очей – у 17,7 %, ураження серцево-судинної системи – у 8,3 % хворих.

6. У хворих на БЕФ ЛБ (1 група) і БЕФ ЛБ + ГАЛ (2 група) суттєво частіше відзначали поєднання припухлості та болю у суглобах, ніж лише болю – відповідно 95,7 проти 4,3 % і 88,5 проти 11,5 %,  $p < 0,05$ . Водночас у пацієнтів із ГАЛ (3 група) турбували лише артралгії.

7. Найчастіше в обстежених хворих виникав біль у колінних суглобах без суттєвої різниці між групами. Водночас біль у гомілково-ступневих суглобах частіше турбував осіб лише з ГАЛ, ніж у пацієнтів з БЕФ ЛБ і з обома інфекціями БЕФ ЛБ + ГАЛ – відповідно у 55,6 проти 4,3 і 7,7 %, ( $p < 0,05$ ).

8. У пацієнтів з БЕФ ЛБ і поєднаною патологією БЕФ ЛБ + ГАЛ біль у дрібних суглобах кистей зустрічався суттєво частіше, ніж в осіб з ГАЛ ( $p < 0,05$ ).

9. У хворих із поєднанням БЕФ ЛБ + ГАЛ суттєво частіше виявляли лімфаденопатію, ніж в осіб лише з ГАЛ та біль голови порівняно лише з БЕФ ЛБ ( $p < 0,05$ ), а серед пацієнтів з ГАЛ частіше виявляли лімфаденопатію, ніж у пацієнтів з БЕФ ЛБ ( $p < 0,05$ ).

10. Основними клінічними ознаками ураження очей у пацієнтів трьох груп із кліщовими інфекціями був увеїт – у 47,0 % хворих, кератит – у 41,2 %, ангіопатія сітківки і синдром сухого ока – по 5,9 %.

11. Гострий перебіг ЛБ відзначали частіше серед осіб з БЕФ ЛБ + ГАЛ, ніж у хворих лише з БЕФ ЛБ ( $p < 0,05$ ).

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [215-223].



**РОЗДІЛ 4**  
**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ І**  
**ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗУ ЛЮДИНИ ЗА**  
**ДОПОМОГОЮ ІМУНО-БІОЛОГІЧНИХ І ТЕРМОГРАФІЧНОГО**  
**МЕТОДІВ**

4.1 Ефективність діагностики Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини за використання імуноферментного аналізу, імунного блотингу, реакції непрямой імунофлуоресценції і полімеразної ланцюгової реакції

Обстежено 96 пацієнтів з клінічною симптоматикою БЕФ ЛБ. Чоловіків було 57 (59,4 %), жінок – 39 (40,6 %). Етіологічну верифікацію діагнозу ЛБ проводили за наявності антитіл до специфічних антигенів борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* Застосували двохетапний підхід: скринінгові дослідження сироваток хворих здійснювали ІФА, а позитивні і проміжні результати, отримані на першому етапі, підтверджували методом імуноблоту.

Для виявлення сироваткових антитіл класу М до борелій імуноферментним методом використали тест-систему *Anti-Borrelia burgdorferi* ELISA (IgM), а антитіл класу G – *Anti-Borrelia plus VIsE* ELISA (IgG). Згідно з інструкцією виробника, результат  $\geq 22$  Од/мл вважали позитивним, 16-22 Од/мл – проміжним,  $\leq 16$  Од/мл – негативним.

Позитивні або проміжні результати наявності специфічних антитіл класів М і/або G до *B. burgdorferi s. l.* відзначено у сироватках крові 64 (66,7 %) пацієнтів із 96 обстежених, зокрема антитіла класу М – у 21 (21,9 %), класу G – у 57 (59,4 %), обох класів одночасно – у 18 (18,8 %) (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Результати дослідження сироваток крові пацієнтів з клінічними проявами, подібними до БЕФ ЛБ, на наявність антитіл класів М та G до *B. burgdorferi s. l.* (тест ELISA) (n = 96)

Критерій		Частота	
IgM	IgG	n	%
Позитивний	Позитивний	18	18,8
Позитивний	Негативний	–	–
Проміжний	Позитивний	5	5,2
Позитивний	Проміжний	3	3,1
Проміжний	Проміжний	–	–
Негативний	Позитивний	34	35,4
Проміжний	Негативний	–	–
Негативний	Проміжний	4	4,2
<i>Разом позитивних</i>		64	66,7
Негативний	Негативний	32	33,3
Всього		96	100,0

Сироватки 64 (66,7 %) хворих з позитивними або проміжними результатами виявлення специфічних IgM і/або IgG до *B. burgdorferi s. l.* надалі досліджували методом імуноблоту.

Позитивні результати наявності специфічних сироваткових антитіл класу М в імуноблоті отримано в 16 (25,0 %) пацієнтів, проміжні – у 7 (10,9 %), негативні – у 3 (4,7 %) обстежених. Враховували позитивні або проміжні результати виявлення анти-IgM лише у пацієнтів із сероконверсією стосовно специфічних IgG. Водночас у сироватках крові хворих визначали наявність специфічних антитіл класу G. Позитивні результати отримано у 61 (95,3 %) обстеженого, негативні – у 3 (4,7 %); проміжних результатів щодо антитіл цього класу не було в жодного із пацієнтів (рис. 4.1).

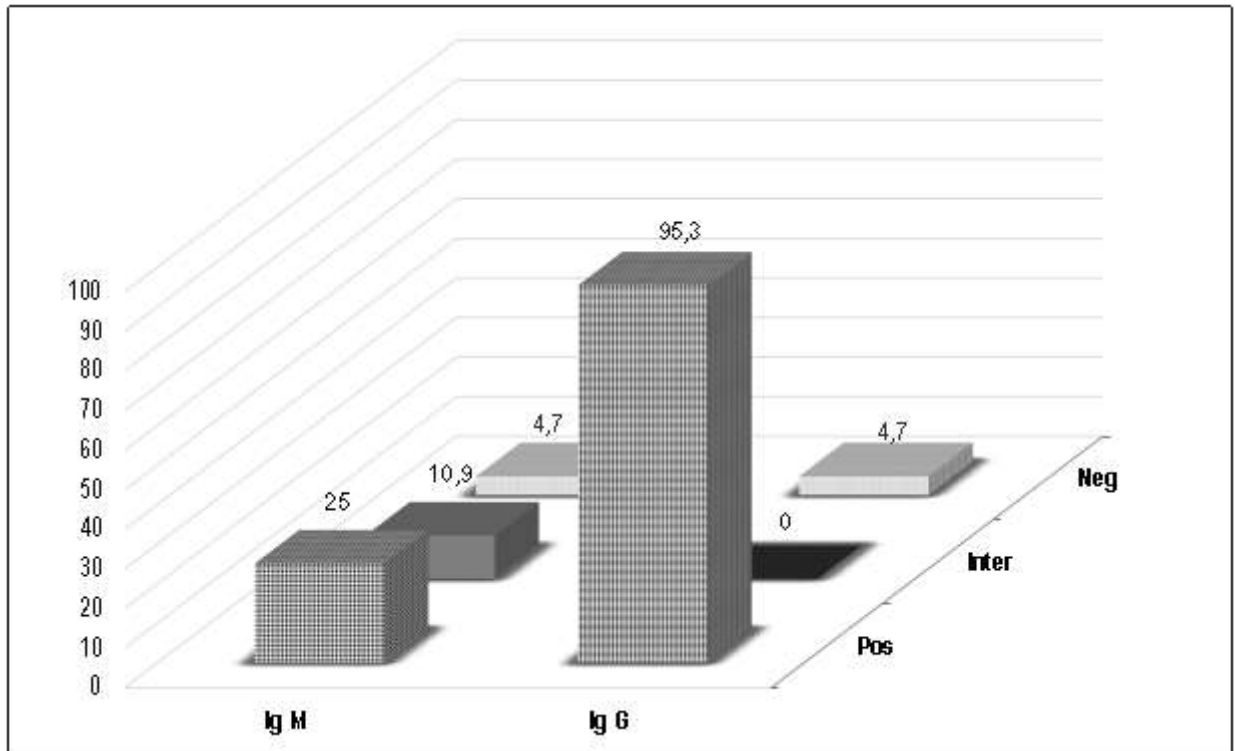


Рисунок 4.1 – Результати дослідження сироваток крові пацієнтів із клінічними проявами, подібними до БЕФ ЛБ, на наявність антитіл класів М та G до *B. burgdorferi s. l.* (метод імунного блоту) (n = 64), %

Отже, діагноз БЕФ ЛБ підтверджено у 64 обстежених пацієнтів.

Для лабораторної діагностики ГАЛ у 96 хворих використали два методи: ПЛР у режимі реального часу та РНІФ.

Методом ПЛР у крові пацієнтів визначали ДНК *A. phagocytophilum*, використавши набори «РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum* / *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia chaeensis*». ДНК *A. phagocytophilum* знайдено у крові 11 (11,5 %) із 96 обстежених пацієнтів.

За допомогою непрямого імуофлуоресцентного аналізу визначали специфічні антитіла класів IgM та IgG до *A. phagocytophilum*, використовуючи тест-системи компанії Focus Diagnostics (США).

Специфічні антитіла класів IgM та IgG до *A. phagocytophilum* виявили в сироватці крові 55 (57,3 %) із 96 пацієнтів.

Оцінку зразків проводили в полі зору флуоресцентного мікроскопа Olympus IX70 у світлі ртутної лампи 100 Вт, фільтр збудження 470–490 нм, бар'єрний фільтр 520–560 нм ок  $\times 10$ , об  $\times 20$ ; 40, Позитивним вважали результат, коли у взірці було наявне яскраво-зелене світіння комплексу антиген-антитіло, міченого флуоресцеїном (рис. 4.2).

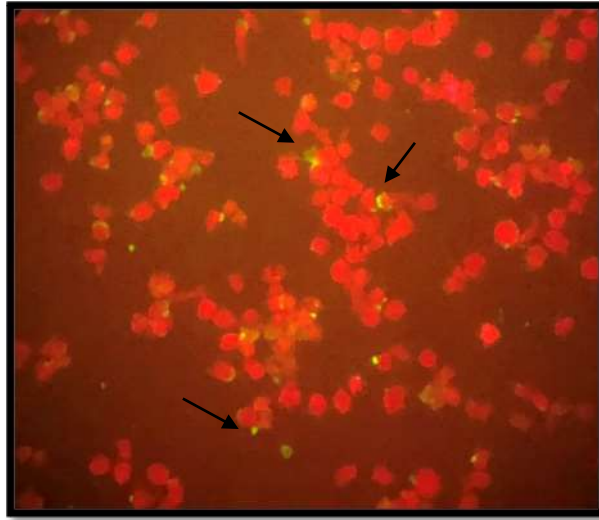


Рисунок 4.2 – Світіння імунного комплексу антиген-антитіло IgG до *A. phagocytophilum* у сироватці крові хворої В., 24 роки. Діагноз: ГАЛ, середньої тяжкості, РНІФ. Мікроскоп Olympus IX70, ок  $\times 10$ , об  $\times 20$   
Примітка. На кольоровому малюнку – яскраво-зелене світіння.

Отже, за двома методами обстеження, ПЛР і РНІФ, ГАЛ діагностовано у 66 (68,8 %) із 96 пацієнтів із клінічними проявами кліщових інфекцій.

Ретельний аналіз отриманих результатів дав змогу встановити, що у 32 (33,3 %) осіб діагностовано ГАЛ як моноінфекцію, у 30 (31,3 %) – БЕФ ЛБ у вигляді моноінфекції, тоді як у решти 34 (35,4 %) осіб поєднання БЕФ ЛБ і ГАЛ.

Надалі з'ясовували етіологічну структуру БЕФ ЛБ за наявністю специфічних сироваткових IgG до антигену VlsE борелій різних генотипів, а саме – *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii*. Досліджено сироватки крові 61 пацієнта, в яких за допомогою методу імуноблоту виявлено антитіла класу

G до борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* Серед зазначених осіб 29 (47,5 %) хворіли на БЕФ ЛБ як моноінфекцію, а 32 (52,5 %) – на поєднання БЕФ ЛБ + ГАЛ. Встановлено, що у пацієнтів лише з БЕФ ЛБ порівняно з особами з поєднанням БЕФ ЛБ + ГАЛ антитіла IgG до VlsE *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii* визначали суттєво частіше – відповідно у 26 (89,7 %) і 23 (79,3 %) проти 14 (43,8 %) і 14 (40,6 %),  $p < 0,05$ . Водночас сироваткові імуноглобуліни класу G до VlsE *B. afzelii* у пацієнтів обох груп виявляли однаково часто (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Частота виявлення специфічних IgG (позитивні результати) до VlsE *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii* у сироватках крові пацієнтів із БЕФ ЛБ та поєднанням БЕФ ЛБ і ГАЛ, EUROLINE *Borrelia* RN-AT (n = 61), %

Критерій	БЕФ ЛБ (n = 29)		БЕФ ЛБ + ГАЛ (n = 32)		Разом (n = 61)	
	n	%	n	%	n	%
VlsE <i>B. afzelii</i>	16	55,2	11	34,4	27	44,3
VlsE <i>B. burgdorferi s. s.</i>	26	89,7*	14	43,8	40	65,6
VlsE <i>B. garinii</i>	23	79,3*	13	40,6	36	59,0

Примітка. \* – різниця достовірна щодо VlsE одного із видів борелій між хворими двох груп: БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ,  $p < 0,05$ .

Отже, у хворих на БЕФ ЛБ як моноінфекцію частіше чинниками недуги були борелії *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii*.

Також у сироватках крові пацієнтів із БЕФ ЛБ та поєднанням БЕФ ЛБ + ГАЛ визначали наявність специфічних анти-IgG ще й до інших антигенів борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.*: імунореактивних ліпідів цитоплазматичних мембран *B. afzelii* (LbA) і *B. burgdorferi s. s.* (LbB), p83, p41, p39, зовнішнього поверхневого білка борелій (OspC) (p25), p58, p21, p20, p19, p18. Вдалося з'ясувати, що в усіх пацієнтів, незалежно від групи, були

присутні специфічні антитіла IgG до джгутикового антигену p41. Далі, за частотою виявлення, були анти-IgG до антигену OspC (p25), які детектовано у 57,4 % осіб, до антигену p21 – у 31,1 % пацієнта. Водночас у пацієнтів із БЕФ ЛБ порівняно з хворими з поєднанням двох інфекцій (БЕФ ЛБ + ГАЛ) значно частіше виявляли антитіла класу G до антигену LBb, наявність яких свідчить про хронізацію процесу – відповідно у 9,8 проти 4,9 %,  $p < 0,05$  (табл. 4. 3). Різниці в частоті виявлення антитіл класу G до антигену LBa у хворих обстежених груп не було.

Таблиця 4.3 – Частота виявлення IgG (позитивні результати) до різних антигенів у сироватках крові пацієнтів з БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ, EUROLINE *Borrelia* RN-AT (n = 61), %

Критерій	БЕФ ЛБ (n = 29)		БЕФ ЛБ + ГАЛ (n = 32)		Разом (n = 61)	
	n	%	n	%	n	%
LBa	10	16,4	7	11,5	17	27,9
LBb	6	9,8*	3	4,9	9	14,8
p83	8	13,1	8	13,1	16	26,2
p41	29	100,0	32	100,0	61	100,0
p39	19	31,1*	9	14,8	28	45,9
OspC (p25)	20	32,8	15	24,6	35	57,4
p58	7	11,5	8	13,1	15	24,6
p21	12	19,7	7	11,5	19	31,1
p20	3	4,9	4	6,6	7	11,5
p19	6	9,8	5	8,2	11	18,0
p18	7	11,5	6	9,8	13	21,3

Примітка. \* – різниця достовірна щодо вмісту IgG до різних антигенів борелії між хворими двох груп: з БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ,  $p < 0,05$ .

Окрім цього, нами встановлено, що специфічні анти-IgG до p39, які вважають маркерами Лайм-артриту, також достовірно частіше виявляли у групі хворих із БЕФ ЛБ, ніж в осіб із БЕФ ЛБ + ГАЛ – відповідно у 19 (31,1 %) проти 9 (14,8 %),  $p < 0,05$  (див. табл. 4.3).

Результат дослідження сироватки крові на наявність антитіл IgG до антигенів *B. burgdorferi s. l.* за допомогою методу імуноблоту проілюстровано на прикладі обстеження хворого М., 49 р. (рис. 4.3).

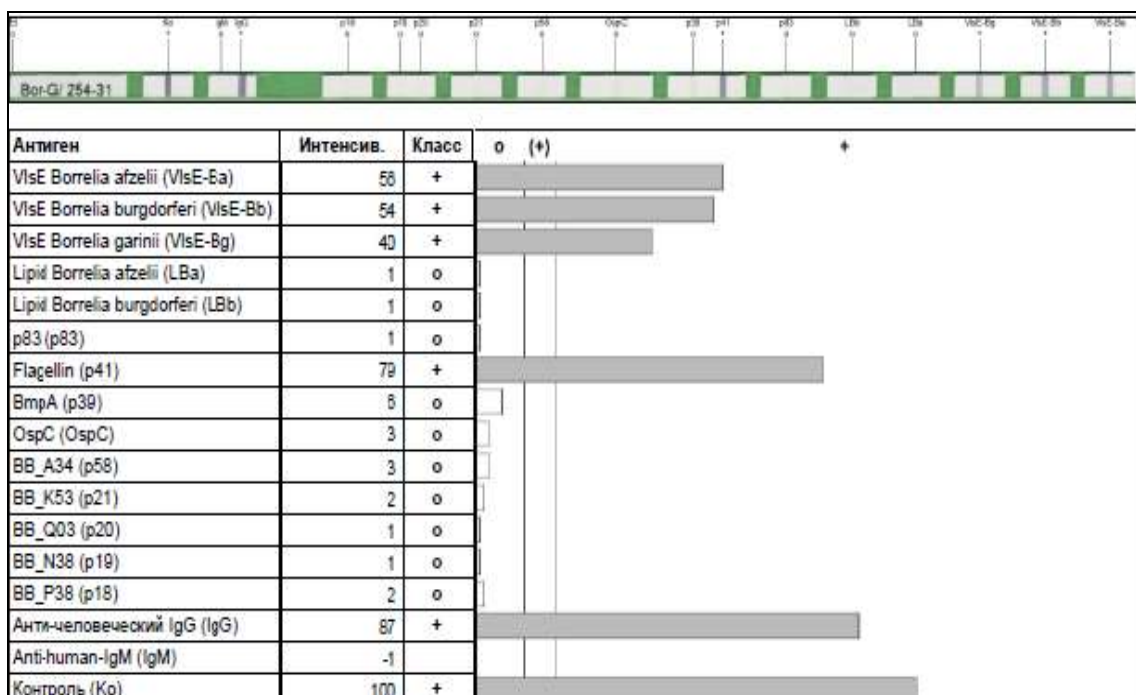


Рисунок. 4.3 – Результат дослідження сироватки крові пацієнта М., 49 років, на наявність специфічних антитіл класу G до антигенів *B. burgdorferi s. l.* методом імуноблоту, тест-системи: EUROLINE *Borrelia* RN-AT IgG)

У хворого виявлено специфічні анти-IgG до антигенів VlsE *B. afzelii*, VlsE *B. burgdorferi s. s.*, VlsE *B. garinii*, p41. Отже, до виникнення хвороби у цього пацієнта причетні борелії трьох генотипів – *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii*.

4.2 Виявлення у сироватці крові хворих із Лайм-бореліозом і гранулоцитарним анаплазмозом людини специфічних антитіл до збудників, які можуть спричинювати артрити та збільшення лімфатичних вузлів, при застосуванні реакції непрямой імунофлуоресценції (технологія «БЮЧИП»)

Обстежено 26 хворих з ураженням суглобів, віком від 19 до 68 років, які лікувались амбулаторно і стаціонарно в ТОР КНП «Тернопільська університетська лікарня». Чоловіків було 9, жінок – 17.

Сироватки крові усіх пацієнтів дослідили на наявність специфічних антитіл IgM та IgG до 11 збудників інфекційних хвороб, зокрема, ЛБ, які можуть бути причиною розвитку уражень опорно-рухового апарату. Враховували позитивні або проміжні результати виявлення анти-IgM лише у пацієнтів з сероконверсією стосовно анти-IgG.

Використали тест-системи «Mosaic for Infectious Serology, Infections arthritis profile 1(IgM/IgG)», EUROIMMUN, Німеччина, вироблені за технологією «БЮЧИП», які містили мічені флуоресцеїном антигени збудників таких інфекційних хвороб як хламідіоз (*Chlamydia trachomatis*), ЛБ (*B. garinii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii*), токсоплазмоз (*Toxoplasma gondii*), кишковий ерсиніоз (*Yersinia enterocolitica* 0:9, *Y. enterocolitica* 0:6, *Y. enterocolitica* 0:3), грип (*Influenza virus type B*, *Influenza virus type A (H3N2)*, *Influenza virus type A (H1N1)*), вітряної віспи та оперізувального герпесу (*VZV*).

Специфічні антитіла IgM до *B. burgdorferi s. s.* виявили у сироватках крові 4 (15,4 %) пацієнтів, до *B. afzelii* – у 4 (15,4 %), до *B. garinii* – у 3 (11,5 %). Специфічні антитіла IgG знайдено по 1 (3,8 %) – до *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii* відповідно (рис. 4.4).

Окрім того, виявлено специфічні антитіла IgM до збудників інших інфекцій, що можуть бути причиною ураження опорно-рухового апарату: у 4 (15,4 %) хворих – до грипу В (*Influenza virus type B*) і по 1 (3,8 %) особі – до ерсиніозу (*Y. enterocolitica* 0:6, *Y. enterocolitica* 0:9) та інших видів грипу



(*Influenza virus type A (H1N1)*, *Influenza virus type A (H3N2)*) відповідно. Специфічні антитіла IgG до збудника грипу В (*Influenza virus type B*) знайдено у сироватках крові 9 (34,6 %) пацієнтів, грипу А (*Influenza virus type A (H3N2)*) – також у 9 (34,6 %), грипу А (*Influenza virus type A (H1N1)*) – у 8 (30,8 %), токсоплазмозу (*T. gondii*) – у 6 (23,1 %); до вірусу вітряної віспи та оперізувального герпесу (*VZV*) – у 7 (26,9 %) осіб (рис. 4.5).

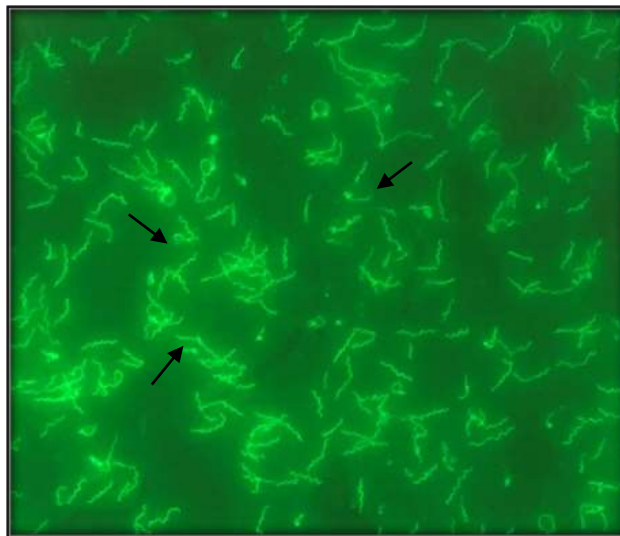


Рисунок 4.4 – Світіння імунного комплексу антиген-антитіло IgG за наявності *B. burgdorferi s. s. (Swiss isolate)* у сироватці крові хворого Б., 73 роки. Діагноз: Лайм-артрит лівого колінного суглоба, гострий перебіг, РНІФ позитивна. Мікроскоп Olympus IX70, ок  $\times 10$ , об  $\times 20$

Примітка. на кольоровому малюнку – яскраво-зелене світіння.

Під спостереженням було 32 хворих з лімфаденопатією, які лікувались амбулаторно та стаціонарно в ТОР КНП «Тернопільська університетська лікарня» та КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер». Чоловіків було 17 (53,1 %), жінок – 15 (46,9 %). Вік пацієнтів коливався від 20 до 63 років. Міських жителів було 26 (81,3 %), сільських – 7 (18,7 %).

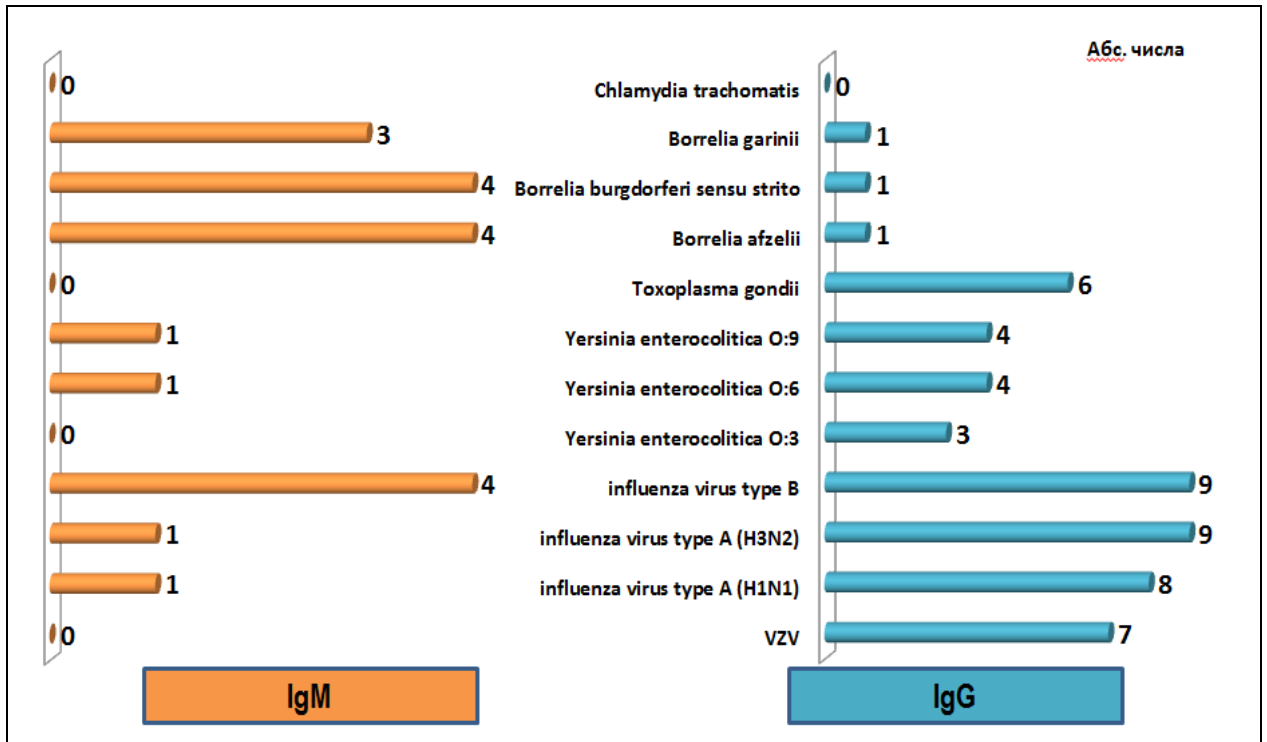


Рисунок 4.5 – Наявність специфічних антитіл IgM та IgG до 11 збудників інфекційних хвороб у сироватках крові 26 пацієнтів з артритами

За допомогою двохетапної схеми серологічного дослідження (ІФА та імуноблот) специфічні IgM і/чи IgG лише до *B. burgdorferi s. l.* виявлено в сироватках крові 4 (12,1 %) пацієнтів із лімфаденопатією.

За допомогою РНІФ специфічні сироваткові антитіла класів IgM та IgG лише до *A. phagocytophilum* знайдено у 8 (24,2 %) обстежених.

Антитіла одночасно до збудників ЛБ і ГАЛ зазначеними методами діагностики (ІФА, імуноблот, РНІФ) виявлено у 20 (60,6 %) хворих.

Залежно від наявності специфічних антитіл IgM і/або IgG до *B. burgdorferi s. l.* та *A. phagocytophilum*, 32 пацієнтів, інфікованих збудниками ЛБ та ГАЛ, розподілили на 3 групи: 1 група – 4 особи, у сироватках крові яких знайдено лише антитіла IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.*; 2 група – 20 хворих, які мали анти-IgM і/чи анти-IgG до *B. burgdorferi* та *A. phagocytophilum* одночасно; 3 група – 8 хворих із наявними IgM і/чи IgG лише до *A. phagocytophilum*.

Сироватки крові 32 пацієнтів із ЛБ та ГАЛ і з лімфаденопатією, діагноз яких раніше було підтверджено серологічними методами, дослідили на наявність специфічних антитіл до збудників інших інфекційних хвороб, які могли би бути причиною виникнення цього синдрому. Застосували метод мультиплексної непрямой імуофлуоресценції за технологією «БЮЧИП». Використали тест-системи «Mosaic for Infectious Serology, Lymphadenitis profile 1(IgM/IgG)», EUROIMMUN (Німеччина), які містили антигени збудників 20 інфекційних хвороб: вірусів імунодефіциту людини (*HIV 1/HIV 2*), краснухи (*Rubella virus*), кору (*Measles virus*), паротиту (*Mumps virus*), аденовірусної інфекції (*Adenovirus type 3*), парагрипу (*Parainfluenza virus type 1*), інфекції Епштейна-Барр (*EBV-CA/EBV-EA*), простого герпесу 1-го типу (*HSV-1*), простого герпесу 2-го типу (*HSV-2*), герпесу 6-го типу (*HHV-6*), цитомегаловірусу (*CMV*), вірусу Коксаки (*Coxsackie virus type B5/type A9*), збудника токсоплазмозу (*Toxoplasma gondii*), сифілісу (*Treponema pallidum*), бартонельозу (*Bartonella hensalae*) та хламідіозу (*C. trachomatis/ C. pneumoniae*).

У результаті проведених досліджень виявлено специфічні антитіла IgM і/чи IgG до 18 із 20 збудників зазначених вище інфекційних хвороб. Найчастіше знаходили антитіла до EBV-CA – у 15 (46,9 %) обстежених, до *Parainfluenza virus type 1* – у 13 (40,6 %), до *HHV-6* – у 12 (37,5 %), до *HSV-1* – в 11 (34,4 %), до *EBV-EA* і *T. gondii* – по 10 (31,3 %) осіб. Найрідше виявляли осіб з наявними антитілами до *Coxsackie virus type A9* – 2 (6,3 %) пацієнти, (табл. 4.4).

Під час аналізу даних, наведених у табл. 4.4, вдалося встановити, що у 1 групі (ЛБ) у сироватках крові 3 хворих були антитіла IgM і/або IgG до *Parainfluenza virus type 1*, у 2 – до *HHV-6*, у 2 – до *Measles virus*, ще у 2 – до *Mumps virus* і *EBV-CA*. Водночас, у групі 3 (ГАЛ) найчастіше знаходили специфічні антитіла до *Parainfluenza virus type 1*, *EBV-CA*, *B. hensalae* – по 3 особи; до *EBV-EA* – у 2 пацієнтів. У 2 групі (ЛБ + ГАЛ) найчастіше знаходили

антитіла класів М і/або G до *EBV-CA* – у 10 (50,0 %) осіб, до *HSV-1* і *HHV-6* – по 9 (45,0 %), до *EBV-EA* і *T. gondii* – по 8 (40,0 %) осіб відповідно.

Таблиця 4.4 – Наявність специфічних антитіл IgM і/або IgG до збудників різних інфекційних хвороб у пацієнтів обстежених груп із лімфаденопатією, %

Збудник	Групи				
	1 (n = 4)	2 (n = 20)	3 (n = 8)	Разом (n = 32)	
	n	n	n	n	%
<i>HIV-1</i>	0	0	0	0	0
<i>HIV-2</i>	0	0	0	0	0
<i>HHV-6</i>	2	9	1	12	37,5
<i>Rubella virus</i>	1	3	0	4	12,5
<i>Measles virus</i>	2	5	1	8	25,0
<i>Mumps virus</i>	2	5	1	8	25,0
<i>Adenovirus type 3</i>	1	4	0	5	15,6
<i>Parainfluenza virus type 1</i>	3	7	3	13	40,6
<i>EBV-CA</i>	2	10	3	15	46,9
<i>EBV-EA</i>	0	8	2	10	31,3
<i>Toxoplasma gondii</i>	1	8	1	10	31,3
<i>Treponema pallidum</i>	0	0	0	0	0
<i>HSV-1</i>	1	9	1	11	34,4
<i>HSV-2</i>	1	6	0	7	21,9
<i>CMV</i>	1	4	0	5	15,6
<i>Coxsackie virus type B5</i>	1	5	1	7	21,9
<i>Coxsackie virus type A9</i>	0	1	1	2	6,3
<i>Bartonella hensalae</i>	1	2	3	6	18,8
<i>Chlamydia trachomatis</i>	0	0	0	0	0
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	1	4	1	6	18,8

Варто зазначити, що у пацієнтів усіх груп не було специфічних антитіл класів М і/або G до *HIV 1*, *HIV 2*, *T. pallidum* і *C. trachomatis*. Окрім того, в осіб 1 групи не знайшли антитіл до *EBV-EA*, у хворих 3 групи – до *Rubella virus*, *Adenovirus type 3*, *HSV-2*, *CMV*.

Результати виявлення антитіл до зазначених вище збудників інфекційних хвороб оцінювали в полі зору флуоресцентного мікроскопа (Olympus IX70, ок  $\times 10$ , об  $\times 20;40$ ) за яскраво-зеленим світінням імунного комплексу антиген-антитіло, міченого флуоресцеїном. Це світіння мало свої особливості для кожного із збудників. До прикладу, комплекси антиген-антитіло, мічені флуоресцеїном, проти аденовірусу утворювали дрібнозернисту цитоплазматичну флуоресценцію; імуноглобуліни проти вірусу Коксакі – зернисту, переважно цитоплазматичну флуоресценцію; IgM і/або IgG проти цитомегаловірусу – флуоресценцію у формі циліндричних або бобоподібних ділянок, що змінювалися за розмірами від майже однорідної до ретикулярної структури (тіла включення), яка може займати понад половину ядра (рис. 4.6).

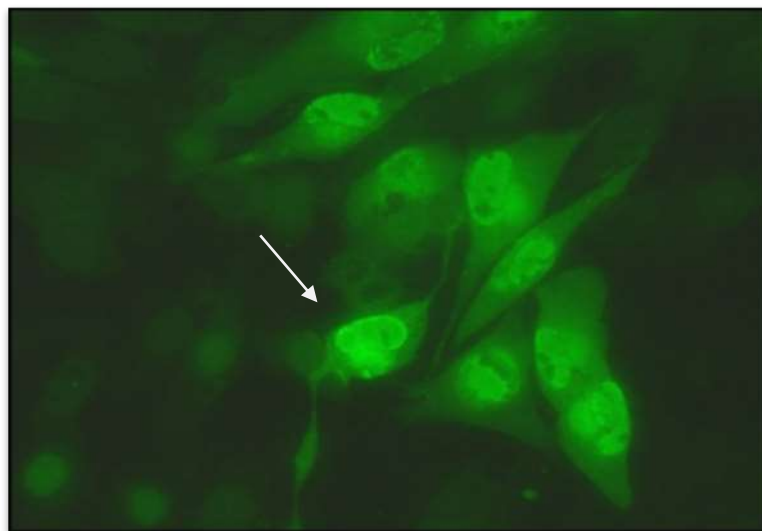


Рисунок 4.6 – Світіння імунного комплексу антиген-антитіло IgG за наявності *CMV* у сироватці крові хворої 3., 30 років. Діагноз: БЕФ ЛБ, гострий перебіг, РНІФ позитивна. Мікроскоп Olympus IX70, ок  $\times 10$ , об  $\times 20$

Примітка. на кольоровому малюнку – яскраво-зелене світіння.

Антитіла проти *C. pneumoniae* та *C. trachomatis* спричиняли флуоресценцію при утворенні комплексів з тілами включення, розташованими у досліджуваному субстраті (рис. 4.7).

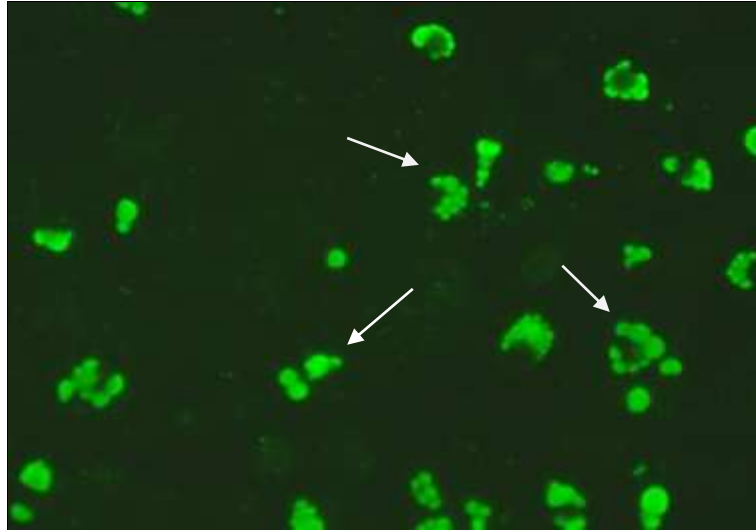


Рисунок 4.7 – Світіння імунного комплексу антиген-антитіло IgG за наявності *C. pneumoniae* у сироватці крові хворого С., 52 роки. Діагноз: БЕФ ЛБ, гострий перебіг, РНІФ. Мікроскоп Olympus IX70, ок  $\times 10$ , об  $\times 20$

Примітка. на кольоровому малюнку – яскраво-зелене світіння.

4.3 Ефективність діагностики і контролю перебігу мігруючої еритеми при Лайм-бореліозі з використанням дистанційної термографії

Під спостереженням був 31 хворий із еритемною формою Лайм-бореліозу (ЕФ ЛБ). Пацієнти перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» та інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня швидкої допомоги». Серед них 17 (54,8 %) чоловіків і 14 (45,2 %) жінок. Середній вік обстежених –  $(44,19 \pm 12,68)$  років. Міських жителів виявилось значно більше, ніж сільських – 29 (93,6 %) проти 2 (6,4 %) ( $p < 0,05$ ). Діагноз ЛБ встановлювали згідно клінічної класифікації [86] і шифрували за МКХ-10.

## Критерії включення:

- особи віком від 19 до 63 років;
- наявність МЕ з ознаками дисимінації чи без;
- дотримання відповідної підготовки перед проведенням термографічного дослідження (за 24 год до дослідження скасовували усі види фізпроцедур, масаж, вживання вазоактивних препаратів, нанесення на певну ділянку лікувальних мазей, гелів, утримання від куріння та їди за 40–60 хв до дослідження).

## Критерії виключення:

- пацієнти із хронічними захворюваннями судин.

Усі хворі дали відповідь на запитання уніфікованої анкети-опитувальника, розробленої науковцями ТНМУ імені І. Я. Горбачевського МОЗ України і Державної Вищої школи імені Папи Іоана-Павла II (Бяла Подляска, Польща), в якій вказували число укусів кліщів та їх локалізацію.

Встановлено, що понад 3 укуси виявили у 12 (38,71 %) хворих, на 2 – вказали 3 (9,68 %), на 1 – 7 (22,58 %). Слід зазначити, що 9 (29,03 %) пацієнтів не пам'ятали укусів кліщів, проте появу МЕ пов'язували з частим відвідуванням лісу (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Кількість нападів кліщів, яких зазнали хворі на МЕ (n = 31; Me (Lq; Uq))

Число укусів	n	%	Довірчий інтервал (95 % ДІ)
Один	7	22,58	9,08; 46,52
Два	3	9,68	1,20; 28,28
Три і більше	12	38,71	20,00; 67,62
Не мали жодного або не пам'ятають	9	29,03	13,28; 55,11

Далі з'ясовували локалізацію присмокування кліщів в обстежених пацієнтів. За результатами анкетування з'ясували, що хворі з МЕ суттєво частіше зазнавали укусів кліщів у нижні кінцівки. Варто зазначити, що присмокування цих членистоногих до ділянок голови, шиї та живота не зазнав жоден хворий,  $p < 0,05$  (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Локалізації укусів кліщів у хворих із МЕ (n = 22; Ме (Lq; Uq))

Локалізація укусів	n	%	Довірчий інтервал (95 % ДІ)
Верхні кінцівки	3	13,64	2,81; 39,85
Нижні кінцівки	9	40,91*	18,71; 77,66
Шия	0	0	–
Тулуб (спереду)	3	13,64	2,81; 39,85
Тулуб (ззаду)	4	18,18	4,95; 46,55
Голова	0	0	–
Живіт	0	0	–
Декілька місць	3	13,64	2,81; 39,85
Примітка. * – різниця достовірна між різними локалізаціями укусів кліща, $p < 0,05$ .			

Наступне питання анкети дало змогу встановити залежність локалізації МЕ від ділянки укусу кліща. Встановлено, що МЕ значно частіше реєстрували у місці присмокування кліща – у 20 (90,91 %) випадках (95 % ДІ 55,53; 100,00) проти 2 (9,09 %) (95 % ДІ 1,10; 32,84) з віддаленою від місця укусу локалізацією ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.7).

Під час аналізу скарг пацієнтів із ЕФ ЛБ встановлено, що в 11 (35,48 %) осіб із 31 обстеженого була лише одна скарга – зміна кольору шкіри у вигляді МЕ, тоді як у решти 20 (64,52 %) хворих відзначали ще й інші прояви недуги. Ознаками дисемінації патологічного процесу були симптоми ураження різних органів і систем, а саме опорно-рухової, серцево-судинної,



нервової, виражений інтоксикаційний синдром. Залежно від наявності чи відсутності ознак дисемінації при ЕФ ЛБ, обстежених пацієнтів розподілили на дві групи (табл. 4.8).

Таблиця 4.7 – Локалізація МЕ залежно від місця укусу кліща (n = 22; Me (Lq; Uq))

Поява мігруючої еритеми	n	%	Довірчий інтервал (95 % ДІ)
У місці укусу кліща	20	90,91*	55,53; 100,00
У віддалених від місця укусу кліща ділянках	2	9,09	1,10; 32,84
Примітка. * – різниця достовірна між різними місцями появи МЕ, p < 0,05.			

Таблиця 4.8 – Розподіл хворих на ЕФ ЛБ залежно від наявності дисемінації борелій (n = 31; Me (Lq; Uq))

Групи	n	%	Довірчий інтервал (95 % ДІ)
ЕФ ЛБ із дисемінацією (n = 20)	20	64,52	39,41; 99,64
ЕФ ЛБ без дисемінації (n = 11)	11	35,48	17,71; 63,49

У 18 (58,1 %) пацієнтів МЕ була однотонна, рівномірно забарвлена (рис. 4.8), у 13 (41,9 %) – кільцеподібна.

За допомогою схеми двохетапного серологічного дослідження (ІФА та імуноблот) специфічні IgM і/чи IgG до *B. burgdorferi s. l.* виявлено в сироватках крові 23 (74,2 %) пацієнтів із ЕФ ЛБ. У жодного хворого методом ПЛР у крові не знайдено ДНК *A. phagocytophilum*, а також за допомогою РНІФ – антитіл класів М і/чи G до *A. phagocytophilum*.



Рисунок 4.8 – МЕ зовнішньої поверхні лівого стегна, типова, рівномірно забарвлена. Хворий В., 26 років. Діагноз: ЛБ, еритемна форма, гострий перебіг

Усі пацієнти з приводу ЕФ ЛБ отримали таке лікування: доксицикліну гідрохлорид по 200 мг на добу (у 2 прийоми по 100 мг) впродовж 14 днів, ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 і сухий екстракт плодів розторопші плямистої у середньотерапевтичних дозах.

МЕ зникала у середньому через  $(7,61 \pm 5,40)$  доби після початку етіотропної терапії, а загальна тривалість її в пацієнтів склала  $(23,13 \pm 9,61)$  доби.

Обстеження хворих проводили медичним тепловізором ULIRVISION T1-120. Для аналізу термографічних зображень використовували програмний пакет «IRSee Software» (рис. 4.9). Ділянками інтересу були зона еритеми і довколишніх тканин, а при ураженні кінцівок чи тулуба також симетрична частина тіла. Термографію проводили двічі: під час звертання пацієнта і після зникнення видимої еритеми на шкірі.

Встановлено, що показник різниці температур ( $\Delta T$ ) між ураженою і здоровою ділянками шкіри як до етіотропного лікування ЛБ, так і після нього у хворих був неоднаковим. Відповідно до величини  $\Delta T$  усіх обстежених

пацієнтів розподілили на три групи: I група – до лікування  $\Delta T > 0,5$  °C, після –  $\leq 0,5$  °C; II група – до лікування  $\Delta T > 0,5$  °C, після –  $> 0,5$  °C; III група – до лікування  $\Delta T \leq 0,5$  °C, після –  $\leq 0,5$  °C (табл. 4.9).

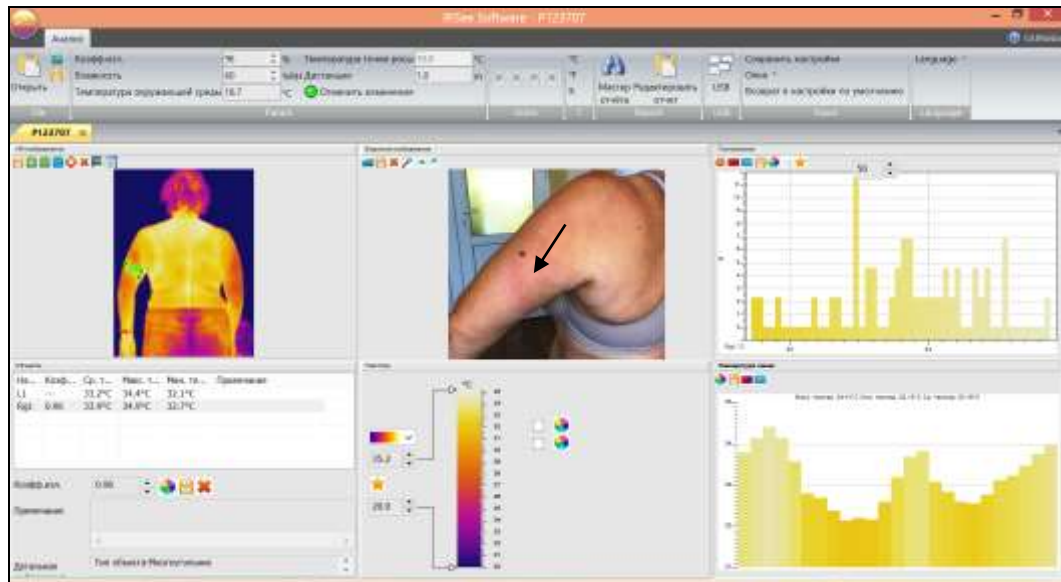


Рисунок 4.9 – Аналіз термограми за допомогою програми «IRSee Software». МЕ на лівому плечі ззаду. Хвора І., 57 р. Діагноз: ЛБ, еритемна форма, гострий перебіг

Таблиця 4.9 – Розподіл хворих на ЕФ ЛБ залежно від показника різниці температур ( $\Delta T$ ) між ураженою і здоровою ділянками шкіри до та після етіотропного лікування, (n = 31; Me (Lq; Uq))

Група хворих	n	%	Довірчий інтервал (95 % ДІ)
I група (до лікування $\Delta T > 0,5$ °C, після $\leq 0,5$ °C)	12	38,71	20,00; 67,62
II група (до лікування $\Delta T > 0,5$ °C, після $> 0,5$ °C)	10	32,36	15,47; 59,32
III група (до лікування $\Delta T \leq 0,5$ °C, після $\leq 0,5$ °C)	9	29,03	13,28; 55,11

Проаналізовано загальну тривалість еритеми у кожній групі зокрема. Встановлено, що вона була довшою у пацієнтів III групи порівняно з особами I групи –  $(31,56 \pm 6,89)$  проти  $(22,83 \pm 9,58)$  доби ( $p < 0,05$ ), і обстеженими II групи:  $(31,56 \pm 6,89)$  проти  $(15,90 \pm 4,93)$  доби ( $p < 0,001$ ). Проте середній час зникнення еритеми від початку етіотропного лікування ЛБ суттєво в пацієнтів обстежених груп не відрізнявся (табл. 4.10).

Таблиця 4.10 – Загальна тривалість МЕ і час її зникнення від початку антибіотикотерапії у різних групах хворих, доби ( $M \pm m$ )

Показник	I група (n = 12)	II група (n = 10)	III група (n = 9)	Тест Тьюкі
Тривалість еритеми, доби	$22,83 \pm 9,58$	$15,90 \pm 4,93$	$31,56 \pm 6,89$	$p_{I-II} > 0,05$ ; $p_{I-III} < 0,05^*$ ; $p_{II-III} < 0,001^*$
Час зникнення еритеми після вживання антибіотика, доби	$6,42 \pm 4,85$	$6,80 \pm 3,01$	$10,11 \pm 7,54$	$p_{I-II} > 0,05$ ; $p_{I-III} > 0,05$ ; $p_{II-III} > 0,05$
Примітка. * – статистично достовірні результати.				

Далі зіставляли  $\Delta T$  вогнищ еритеми і неуразених ділянок шкіри у хворих на ЕФ ЛБ до і після етіотропного лікування. Встановлено суттєве його зниження в усіх обстежених після отриманої терапії ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.11). Така закономірність стосувалася пацієнтів як із локалізованою ( $p < 0,001$ ), так і дисемінованою формами ЕФ ЛБ ( $p < 0,05$ ), без різниці між групами.

Вдалося з'ясувати взаємозв'язок між тривалістю МЕ і показником різниці температур ( $\Delta T$ ) ураженої та здорової ділянок шкіри до і після етіотропного лікування недуги. Встановлено статистично достовірні зворотні кореляції (рис. 4.10 та 4.11).

Таблиця 4.11 –Показники різниці температур ( $\Delta T$ ) між ураженою (еритема) і здоровою ділянками шкіри у хворих на ЕФ ЛБ із дисемінацією та без дисемінації до і після етіотропного лікування (n = 31; Me (Lq; Uq))

Група	$\Delta T$ °C		p
	до лікування	після лікування	
ЕФ ЛБ із дисемінацією (n = 20)	0,85 (0,40; 1,35)	0,45 (0,30; 1,00)	<0,001*
ЕФ ЛБ без дисемінації (n = 11)	1,40 (0,80; 2,00)	0,40 (0,20; 0,50)	<0,05*
Разом (n = 31)	1,10 (0,40; 1,70)	0,40 (0,30; 0,90)	<0,001*
p	>0,05	>0,05	

Примітка. \* – статистично достовірні результати.

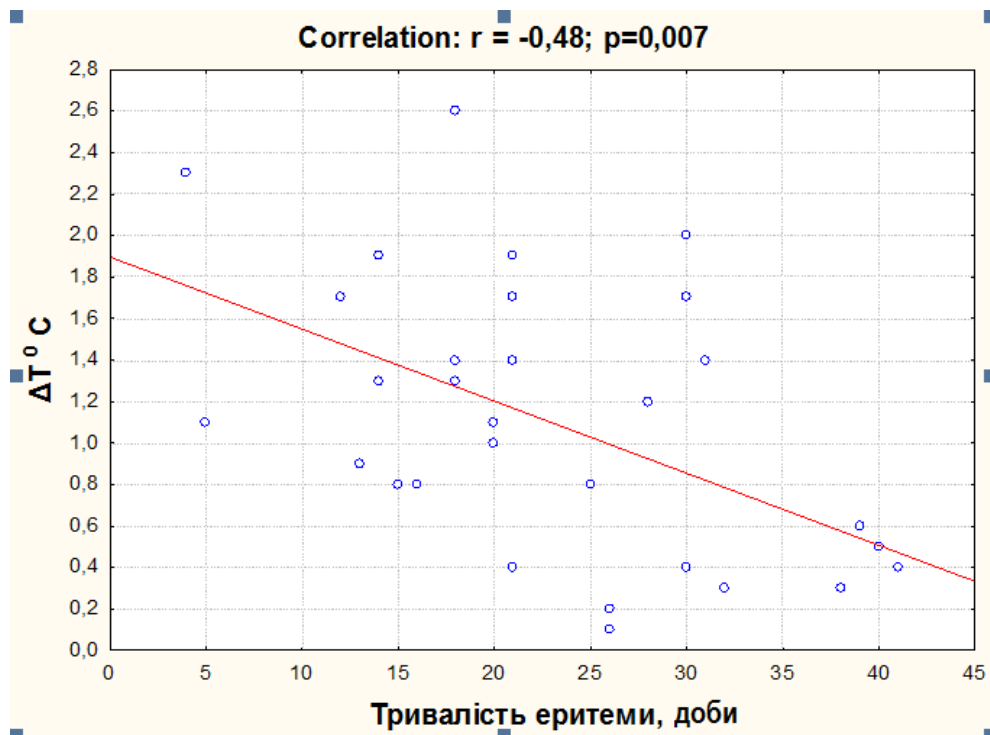


Рисунок 4.10 – Взаємозв'язок між тривалістю еритеми та  $\Delta T$  у хворих на ЕФ ЛБ до лікування

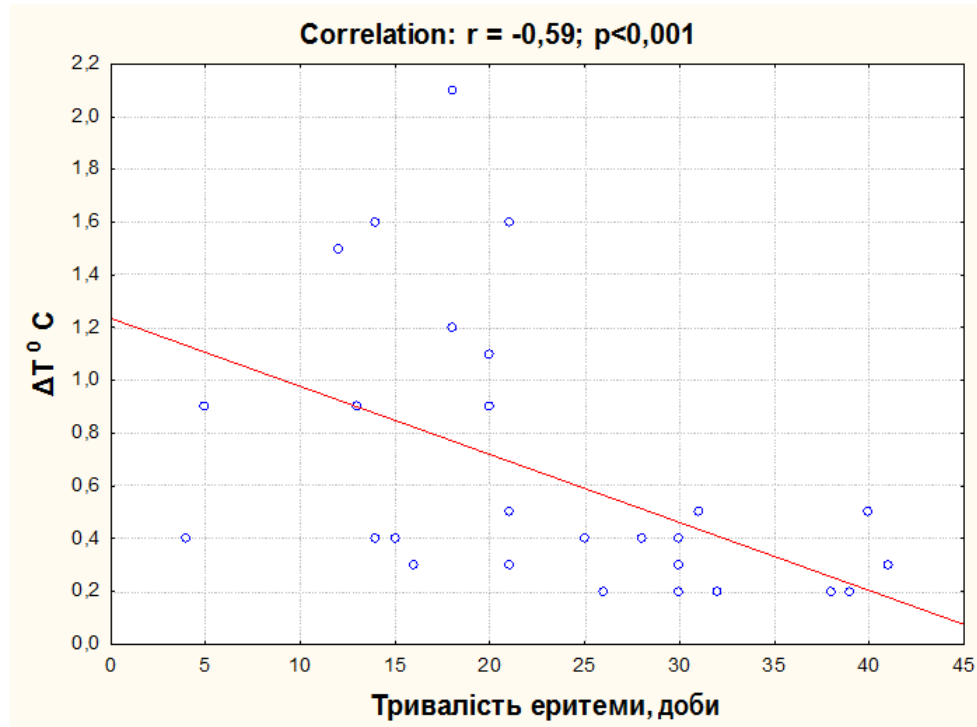


Рисунок 4.11 – Взаємозв’язок між тривалістю еритеми та ΔТ у хворих на ЕФ ЛБ після лікування

Наводимо клінічне спостереження

*Хворий А., 28 років (медична карта стаціонарного хворого № 1/4712), звернувся зі скаргами на появу еритеми в ділянці задньої поверхні правого стегна діаметром 25–30 см, головний біль, біль у м’язах і суглобах, загальну слабкість.*

*Вважає себе хворим впродовж трьох тижнів, коли виявив почервоніння шкіри в ділянці задньої поверхні правого стегна у місці присмоктування кліща. За медичною допомогою не звертався, профілактичного лікування не отримував. Зазнав укусу кліща в лісі за два тижні до виникнення еритеми. Видалив кліща пальцями самостійно через 48 год. До цього інциденту був здоровий. Алергічних реакцій на медичні препарати не мав.*

*Під час об’єктивного обстеження встановлено, що загальний стан пацієнта відносно задовільний, температура тіла 37,2 °С. Шкірні покриви*

*блідо-рожеві, на задній поверхні правого стегна кільцеподібна еритема, у центрі якої кірка на місці укусу кліща (рис. 4.12). Периферичні лімфатичні вузли незбільшені. Пульс 78 уд. /хв, артеріальний тиск – 120/70 мм рт. ст., частота дихання – 18 за одну хв. Язик вологий, з нальотом біля кореня. Діяльність серця ритмічна, тони звучні. Аускультативно в легенях везикулярне дихання. Живіт м'який, неболючий. Нижній край печінки на рівні реберної дуги. Симптом Пастернацького не визначається з обох сторін. Випорожнення оформлені. Сечовипускання вільне. Менінгеальні знаки відсутні. набряків на нижніх кінцівках немає.*



Рисунок 4.12 – Мігруюча еритема задньої поверхні правого стегна, типова, кільцеподібна. Пацієнт А., 28 років. Діагноз: ЛБ, еритемна форма, гострий перебіг

*Лабораторне підтвердження ЛБ проводили визначенням антитіл до антигенів комплексу *B. burgdorferi* s. l. у сироватці крові пацієнта методом імуноферментного аналізу (ELISA). Отримано позитивний результат*

дослідження щодо наявності анти-IgM – 36,82 Од. /мл і негативний щодо анти-IgG – 4,77 Од. /мл.

Проведено дистанційне термографічне дослідження в день звернення пацієнта. Під час оцінки термограми встановлено вогнищевий розігрів у місці еритеми, задня поверхня правого стегна ( $\Delta T = 1,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; норма  $\leq 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), (рис. 4.13).

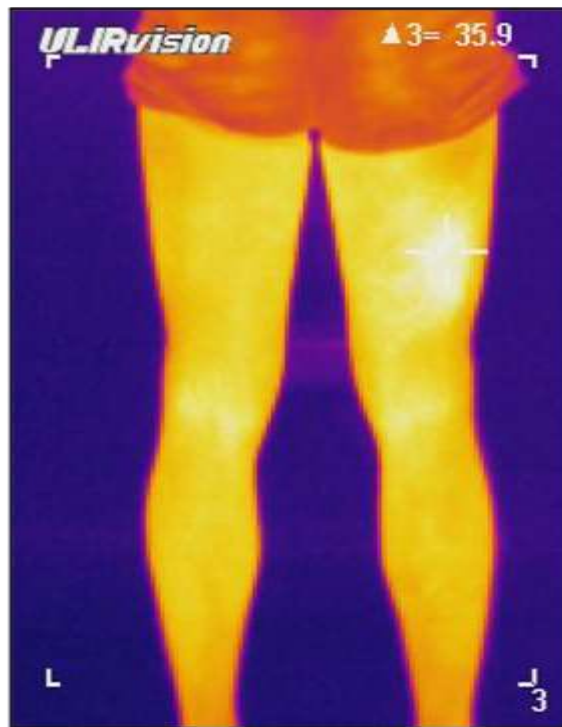


Рисунок 4.13 – Термограма пацієнта А., 28 років. На правому стегні ззаду вогнищевий розігрів

Отримував лікування: доксицикліну гідрохлорид по 200 мг на день у 2 прийоми по 100 мг упродовж 14 днів, ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 і сухий екстракт плодів розторопші плямистої у середньотерапевтичних дозах. МЕ зникла через 6 днів після початку етіотропного лікування ЛБ. Контроль термографічного дослідження проведено наступного дня після зникнення видимої еритеми на шкірі. Вогнища розігріву в ділянці ураження не виявлено ( $\Delta T = 0,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), (рис.4.14).





Рисунок 4.14 – Термограма цього ж хворого на 7-й день лікування після зникнення видимої еритеми на шкірі. Патологічних змін не виявлено

#### Висновки:

1. БЕФ ЛБ серологічно, за допомогою двохетапної схеми, верифіковано у 64 (66,7 %) пацієнтів із 96 обстежених із проявами кліщових інфекцій. Методом імуноблоту (другий етап) підтверджено наявність анти-IgM до *B. burgdorferi s. l.* у 25,0 % осіб, а анти-IgG – у 95,3 %.
2. У пацієнтів із БЕФ ЛБ суттєво частіше виявляли сироваткові анти-IgG до VlsE антигенів *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii*, імунореактивного ліпиду цитоплазматичної мембрани *B. burgdorferi s. s.* (маркер хронізації ЛБ) і р39 (маркер Лайм-артриту) порівняно з хворими на БЕФ ЛБ+ГАЛ,  $p < 0,05$ .
3. У хворих лише на БЕФ ЛБ частіше причетними до виникнення недуги були *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii*.
4. ГАЛ за двома методами діагностики (ПЛР і РНІФ) встановлено у 66 (68,8 %) пацієнтів із 96 обстежених із проявами кліщових інфекцій.

5. Лише БЕФ ЛБ у вигляді моноінфекції верифіковано в 30 (31,3 %) пацієнтів, гранулоцитарний анаплазмоз людини – у 32 (33,3 %), поєднання БЕФ ЛБ + ГАЛ – у 34 (35,4 %) осіб.

6. Метод мультиплексної РНІФ за використанням технології «БЮЧИП» дав змогу виявити у сироватці крові хворих на Лайм-артрит специфічні IgM до *B. burgdorferi s. s.* і *B. afzelii* в 15,4 % обстежених та до *B. garinii* в 11,5 %, а також специфічні IgG в 3,8 % пацієнтів до вказаних генотипів.

7. Знайдено специфічні IgM до збудників інших інфекцій, що можуть бути причиною артриту: у 15,4 % хворих до *Influenza virus type B* та по 3,8 % особи до *Yersinia enterocolitica O:6*, *Yersinia enterocolitica O:9*, *Influenza virus type A (H1N1)*, *Influenza virus type A (H3N2)*. Специфічні антитіла IgG знайдено у сироватці крові 34,6 % пацієнтів до *Influenza virus type B*, у 34,6 % – до *Influenza virus type A (H3N2)*, у 30,8 % – до *Influenza virus type A (H1N1)*, у 26,9 % – до *Varicella-zoster virus*, у 23,1 % – до *Toxoplasma gondii*. Отримані дані диктують необхідність відповідної диференційної діагностики артритів та артралгій у хворих на ЛБ.

8. У сироватці крові 75,0 % пацієнтів із лімфаденопатією, за наявності у них попередньо діагностованого ЛБ, виявлено специфічні антитіла IgM і/або IgG до *Parainfluenza virus type 1*. У хворих лише з гранулоцитарним анаплазмозом людини – найчастіше (37,5 %) знаходили специфічні антитіла IgM і/або IgG до *Parainfluenza virus type 1*, *EBV-CA* та *Bartonella hensalae*. У пацієнтів з одночасно діагностованими ЛБ і ГАЛ 50,0 % позитивних результатів припали антитіла IgM і/або IgG до вірусу *EBV-CA*, по 45,0 % – до *HSV-1* і *HHV-6*, по 40,0 % – до *EBV-EA* і *Toxoplasma gondii*.

9. Метод мультиплексної РНІФ з використанням технології «БЮЧИП» у пацієнтів з артритами та лімфаденопатією є високоінформативним, оскільки дає змогу виявити специфічні антитіла класів IgM або IgG одночасно до 12 та 20 інфекційних збудників відповідно.

10. Використання цього методу дасть змогу повніше оцінити клінічне значення поліінфекцій і провести відповідні лікувальні заходи.

11. Доведено залежність тривалості мігруючої еритеми (доби) від локального розігріву в ділянці ураження до призначення етіотропного лікування: найдовша у пацієнтів без локального розігріву ( $\Delta T \leq 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ ), порівняно з хворими, які мали діагностично вагомий перепад температури ( $\Delta T > 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ ),  $p < 0,05$ .

12. Під впливом комплексного лікування хворих на ЕФ ЛБ із застосуванням доксицикліну гідрохлориду відбувається зниження різниці температур ( $\Delta T$ ) між ураженою (МЕ) і здоровою ділянками шкіри як при локалізованому процесі, так і при дисемінованому.

13. Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між тривалістю МЕ та показником різниці температур ( $\Delta T$ ) ураженої (мігруюча еритема) та здорової ділянок шкіри як до проведення етіотропного лікування ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), так і після нього ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,001$ ).

Результати досліджень, що представлені в цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [224-234].

## РОЗДІЛ 5

### ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ І ГРАНУЛОЦИТАРНИЙ АНАПЛАЗМОЗ ЛЮДИНИ

Під спостереженням було 45 хворих із ЛБ, віком від 22 до 63 років, яких лікували амбулаторно та стаціонарно в ТОР КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» та інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня швидкої допомоги». Середній вік обстежених склав  $(48,67 \pm 1,86)$  року. Чоловіків було 24 (53,3 %), жінок – 21 (46,7 %).

У 23 (51,1 %) із 45 обстежених, окрім ЛБ, діагностовано ГАЛ. Відповідно усіх пацієнтів поділили на 2 групи: 1 групу склали 22 хворих лише на БЕФ ЛБ та 2 групу – 23 хворих на БЕФ ЛБ, поєднану з ГАЛ (БЕФ ЛБ + ГАЛ). У групу порівняння увійшли 30 донорів крові, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися від пацієнтів зазначених вище груп.

Домінуючими скаргами пацієнтів обох груп були біль і припухлість суглобів, гарячка, головний біль, втома/загальна слабкість, зниження зору, лімфаденопатія.

Далі з'ясовували частоту виявлення зазначених скарг в кожній з обстежених груп хворих.

Для оцінки активності патологічного процесу в уражених суглобах (артрит) було використано спеціальний індекс активності DAS, а саме його модифікацію DAS 28. За допомогою спеціального калькулятора враховували число припухлих і болючих суглобів (брали до уваги 28 суглобів: зап'ястя, п'ястно-фалангових, проксимальних міжфалангових, ліктьових, плечових і колінних); швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ); загальну оцінку пацієнтом інтенсивності болю у суглобах, визначену за ВАШ. Згідно з критеріями оцінки показника DAS 28, величина  $\leq 2,6$  балу відповідала ремісії,  $>2,6$  і  $\leq 3,2$  – низькій активності процесу,  $> 3,2$  і  $\leq 5,1$  – середній активності,  $> 5,1$  – високій активності.

Аналіз активності патологічного процесу в уражених суглобах за індексом DAS 28 дозволив встановити, що хворих із ремісією артриту не було у жодній з обстежених груп. Кількість осіб із низькою, середньою і високою активністю суттєво не відрізнялася в обох групах.

Щодо інших скарг з'ясовано, що пацієнти групи 2 частіше відзначали гарячку, біль голови і лімфаденопатію, ніж хворі групи 1 – відповідно 65,2 проти 31,8 %, 52,2 проти 22,7 % і 30,4 проти 13,6 %,  $p < 0,05$ .

Далі у сироватках крові пацієнтів методом ІФА визначали рівні прозапальних цитокінів – TNF- $\alpha$  (норма до 6 пг/мл) та IL-6 (норма до 10 пг/мл), а також протизапального – IL-4 (норма до 4 пг/мл).

До початку лікування концентрація TNF- $\alpha$ , IL-6 у сироватках крові пацієнтів обох груп була вищою, ніж у контрольній групі,  $p < 0,001$ . Водночас у хворих з поєднанням ЛБ + ГАЛ рівень TNF- $\alpha$  був суттєво вищим, ніж в осіб з лише БЕФ ЛБ – 9,70 (8,37; 11,09) проти 4,90 (4,26; 5,54) пг/мл,  $p < 0,05$ . У той же час, хоча вміст протизапального IL-4 в осіб обох груп залишався в межах норми (0-4 пг/мл), він статистично виявився вищим у пацієнтів групи 2 порівняно з групою 1 і контролем – 3,62 (3,21; 3,89) проти 2,01 (1,44; 2,54) і 2,73 (1,85; 3,09) пг/мл відповідно,  $p < 0,001$  (табл. 5.1).

Для лікування БЕФ ЛБ пацієнтам обох груп призначили антибактерійний препарат цефтріаксон у дозі 2,0 г на добу (по 1,0 г двічі на добу) внутрішньом'язово протягом 14 днів (базова терапія). Крім етіотропного лікування хворі отримували ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 250 мг по 1 пакетику 2 рази на добу і сухий екстракт плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу per os, курсом 14 днів.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою зазначених вище клінічних проявів недуги, індекс активності DAS 28 і змінами концентрації цитокінів у сироватках крові хворих на БЕФ ЛБ (група 1) і БЕФ ЛБ + ГАЛ (група 2). Аналіз ефективності терапії проводили на 15-ий від початку її призначення.

Таблиця 5.1 – Зіставлення вмісту цитокінів у сироватках крові хворих на БЕФ ЛБ, БЕФ ЛБ + ГАЛ і в контрольній групі, Ме [Lq; Uq]

Цитокін, пг/мл	Контрольна група, n = 30	Групи хворих		Критерій Краскела- Уолліса	p
		1, n = 22	2, n = 23		
TNF- $\alpha$	0,00 (0,00; 0,00)	4,90 (4,26; 5,54)	9,70 (8,37; 11,09)	H = 67,21; p<0,001*	p <sub>к-1</sub> <0,001* p <sub>к-2</sub> <0,001* p <sub>1-2</sub> <0,05**
IL-6	0,00 (0,00; 0,00)	11,38 (10,08; 12,02)	12,77 (11,80; 13,50)	H = 59,18; p<0,001*	p <sub>к-1</sub> <0,001* p <sub>к-2</sub> <0,001* p <sub>1-2</sub> >0,05
IL-4	2,73 (1,85; 3,09)	2,01 (1,44; 2,54)	3,62 (3,21; 3,89)	H = 28,23; p<0,001*	p <sub>к-1</sub> >0,05 p <sub>к-2</sub> <0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001**
Примітка. * – різниця достовірна щодо одного цитокіну в групах хворих порівняно з контрольною групою, p < 0,001; ** – різниця достовірна щодо одного цитокіну між групами хворих, p < 0,05.					

Судження про ефективність лікування хворих обох груп, в яких було ураження суглобів, здійснювали на підставі змін індексу активності патологічного процесу DAS 28, який передбачав такі варіанти: ремісія, низька, середня і висока активність. До призначення терапії ремісії артриту не було в жодного хворого з обох груп. Встановлено, що на 15-й день від призначення базового лікування ремісії досягнуто лише у 2 (9,1 %) пацієнтів із БЕФ ЛБ. Також серед осіб цієї групи збільшилася частка тих, у кого був низький ступінь активності – з 9,1 до 31,8 %,  $p < 0,05$ . У хворих групи 2, в яких крім БЕФ ЛБ було діагностовано ще й ГАЛ, статистично достовірної різниці між показниками індексу DAS 28 до лікування і на 15-й день не встановлено (табл. 5.2).

Результати ефективності базового лікування хворих обох груп також оцінювали на 15-ий день від його призначення за динамікою інших клінічних ознак. Встановлено, що серед пацієнтів з БЕФ ЛБ (група 1) на 15-ий день суттєво не зменшилася кількість осіб, яких турбували гарячка, біль голови, втома/загальна слабкість, зниження зору, лімфаденопатія. У групі 2 (БЕФ ЛБ + ГАЛ) у цей термін статистично достовірно зменшилося лише число пацієнтів з гарячкою – до 13,04 проти 56,52 % (до лікування),  $p < 0,05$  (табл. 5.3).

Отже, враховуючи низьку ефективність базової комплексної терапії на 15-ий день від початку лікування, вирішено продовжити терапію у хворих обох груп до 28 днів. Проте у групі пацієнтів із поєднаними інфекціями БЕФ ЛБ + ГАЛ цефтріаксон замінено на доксицикліну гідрохлорид. Апробовано дві схеми лікування. Схема I: цефтріаксон по 2,0 г на добу (по 1,0 г двічі на добу) внутрішньом'язово з одночасним прийомом ліофілізованих *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 250 мг) по 1 пакетик 2 рази на добу і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу per os курсом ще 14 днів, сумарно 28 днів.

Таблиця 5.2 – Динаміка активності патологічного процесу в суглобах за DAS 28 у хворих на БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ до і після базової терапії

Активність	Групи хворих											
	1, n = 22						2, n = 23					
	0 день		15-ий день		Q-критерій Кохрена	p	0 день		15-ий день		Q-критерій Кохрена	p
	абс.	%	абс.	%			абс.	%	абс.	%		
Ремісія	–	–	2	9,1	–	–	–	–	–	–	–	–
Низька активність $\leq 3,2$	2	9,1	7	31,8	$\chi^2 = 14,25$ ; $p < 0,001^*$	$p_{0-15} < 0,05^*$	1	4,3	5	21,7	$\chi^2 = 13,88$ ; $p < 0,023^*$	$p_{0-15} > 0,05$
Середня активність $> 3,2$ і $\leq 5,1$	13	59,1	9	40,9	$\chi^2 = 16,44$ ; $p = 0,021^*$	$p_{0-15} > 0,05$	14	60,8	14	60,9	–	–
Висока активність $> 5,1$	7	31,8	4	18,2	$\chi^2 = 10,32$ ; $p = 0,019^*$	$p_{0-15} > 0,05$	8	34,8	4	17,4	$\chi^2 = 8,44$ ; $p = 0,042^*$	$p_{0-15} > 0,05$
Примітка.* – різниця достовірна у пацієнтів обох груп на 15-й день порівняно з початком терапії, $p < 0,05$ .												



Таблиця 5.3 – Динаміка клінічних проявів у хворих на БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ+ ГАЛ до і після базової терапії

Критерій	Групи хворих											
	1, n = 22						2, n = 23					
	0 день		15-ий день		Q-критерій Кохрена	p	0 день		15-ий день		Q-критерій Кохрена	p
	n	%	n	%			n	%	n	%		
Гарячка	6	27,27	1	4,55	$\chi^2 = 10,33$ ; $p = 0,006^*$	$p_{0-15} > 0,05$	13	56,52	3	13,04	$\chi^2 = 21,38$ ; $p < 0,001^*$	$p_{0-15} < 0,05^*$
Біль голови	5	22,73	2	9,09	$\chi^2 = 6,50$ ; $p = 0,039^*$	$p_{0-15} > 0,05$	12	52,17	7	30,43	$\chi^2 = 16,55$ ; $p < 0,001^*$	$p_{0-15} > 0,05$
Втома/загальна слабкість	5	22,73	2	9,09	$\chi^2 = 6,50$ ; $p = 0,039^*$	$p_{0-15} > 0,05$	5	21,74	3	13,04	$\chi^2 = 7,60$ ; $p = 0,022^*$	$p_{0-15} > 0,05$
Зниження зору	3	13,64	2	9,09	$\chi^2 = 2,00$ ; $p = 0,368$	–	8	34,78	5	21,74	$\chi^2 = 4,22$ ; $p = 0,121$	–
Лімфаденопатія	3	13,64	1	4,55	$\chi^2 = 4,00$ ; $p = 0,135$	–	7	30,43	5	21,74	$\chi^2 = 11,14$ ; $p = 0,004^*$	$p_{0-15} > 0,05$

Примітка. \* – різниця достовірна щодо клінічних проявів недуги в межах однієї групи до і після лікування,  $p < 0,05$ .

Схема II: поетапне призначення цефтріаксону по 2,0 г на добу (по 1,0 г двічі на добу) внутрішньом'язово перших 14 днів з подальшим переходом з 15-го дня на прийом доксацикліну гідрохлориду по 200 мг на добу (100 мг двічі на добу) per os наступних 14 днів з одночасним вживанням ліофілізованих *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 по 1 пакетика 2 рази на добу і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу per os курсом ще 14 днів, сумарно 28 днів.

При аналізі динаміки активності процесу в уражених суглобах за DAS 28 у пацієнтів із БЕФ ЛБ + ГАЛ на 29-й день при застосуванні схеми II встановлено, що ремісія настала у 10 (43,5 %) осіб, а число хворих з високим ступенем активності процесу зменшилося у 8 разів порівняно з початком лікування і в 4 рази щодо 15-го дня терапії одним цефтріаксоном. Водночас у пацієнтів групи 1, які мали лише БЕФ ЛБ, продовження лікування тільки цефтріаксоном дозволило отримати ремісію у 27,3 % осіб, зменшити частку осіб з високим ступенем активності в 3,5 разу щодо початку лікування і удвічі щодо 14-го дня терапії цефтріаксоном (табл. 5.4).

При застосуванні лікування за схемою II (цефтріаксон, потім доксицикліну гідрохлорид) пацієнтів з БЕФ ЛБ і ГАЛ також відзначено вираженішу позитивну динаміку інших клінічних проявів недуги, зокрема в усіх обстежених на 29-й день зникли гарячка, лімфаденопатія і втома/загальна слабкість, суттєво зменшився відсоток осіб з болем голови – у 12 разів щодо початку лікування і в 7 разів щодо 15-го дня терапії цефтріаксоном,  $p < 0,05$  (табл. 5.5).

Водночас у хворих, яких лікували за схемою I (лише цефтріаксон), позитивна динаміка клінічних проявів недуги була менш вираженою (табл. 5.7). Так, серед них число осіб, в яких нормалізувалась температура тіла, зникли біль голови і втома/загальна слабкість, порівняно з початком лікування, збільшилось лише у 5 разів і у 2 рази – щодо 15-го дня терапії,  $p < 0,001$ .

Таблиця 5.4 – Динаміка активності патологічного процесу в суглобах за DAS 28 у хворих на БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ до лікування і на 15-ий та 29-ий дні від його початку, залежно від застосованої схеми

Активність	Група хворих															
	1, n = 22							2, n = 23								
	Схема I							Схема II								
	0 день		15-ий день		29-ий день		Q-критерій Кохрена	p	0 день		15-ий день		29-ий день		Q-критерій Кохрена	p
	n	%	n	%	n	%			n	%	n	%	n	%		
Ремісія	–	–	2	9,1	6	27,3	–		–	–	–	–	10	43,5	–	–
Низька активність, $\leq 3,2$	2	9,1	7	31,8	8	36,4	$\chi^2 = 14,25$ ; $p < 0,001^*$	$p_{0-15} < 0,05^*$ $p_{0-29} < 0,05^{**}$ $p_{15-29} > 0,05$	1	4,3	5	21,7	10	43,5	$\chi^2 = 13,88$ ; $p < 0,023^*$	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} < 0,05^{**}$ $p_{15-29} > 0,05$
Середня активність, $> 3,2$ і $\leq 5,1$	13	59,1	9	40,9	6	27,3	$\chi^2 = 16,44$ ; $p = 0,021^*$	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} < 0,05^{**}$ $p_{15-29} > 0,05$	14	60,9	14	60,9	2	8,7	$\chi^2 = 16,60$ ; $p = 0,012^*$	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} < 0,05^{**}$ $p_{15-29} < 0,05^{***}$
Висока активність, $> 5,1$	7	31,8	4	18,2	2	9,0	$\chi^2 = 10,32$ ; $p = 0,019^*$	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} < 0,05^{**}$ $p_{15-29} > 0,05$	8	34,8	4	17,4	1	4,3	$\chi^2 = 8,44$ ; $p = 0,042^*$	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} < 0,05^{**}$ $p_{15-29} > 0,05$

Примітка. \* – різниця достовірна до лікування і на 15-ий день,  $p < 0,05$ ; \*\* – різниця достовірна до лікування і на 29-ий день,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – різниця достовірна на 15-ий і 29-ий день,  $p < 0,05$ .

Таблиця 5.5 – Динаміка клінічних проявів у хворих на БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ до лікування і на 15-ий та 29-ий дні від його початку, залежно від застосованої схеми

Критерій	Група хворих															
	1, n = 22							2, n = 23								
	Схема I							Схема II								
	0 день		15-ий день		29-ий день		Q-критерій Кохрена	р	0 день		15-ий день		29-ий день		Q-критерій Кохрена	р
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Гарячка	6	27,27	1	4,55	0	0	$\chi^2 = 10,33$ ; $p = 0,006^*$	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} < 0,05^{**}$ $p_{15-29} > 0,05$	13	56,52	3	13,04	0	0	$\chi^2 = 21,38$ ; $p < 0,001^*$	$p_{0-15} < 0,05^*$ $p_{0-29} < 0,001^{**}$ $p_{15-29} > 0,05$
Біль голови	5	22,73	2	9,09	1	4,55	$\chi^2 = 6,50$ ; $p = 0,039^*$	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} > 0,05$ $p_{15-29} > 0,05$	12	52,17	7	30,43	1	4,35	$\chi^2 = 16,55$ ; $p < 0,001^*$	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} < 0,001^{**}$ $p_{15-29} < 0,05^{***}$
Втома/загальна слабкість	5	22,73	2	9,09	1	4,55	$\chi^2 = 6,50$ ; $p = 0,039^*$	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} > 0,05$ $p_{15-29} > 0,05$	5	21,74	3	13,04	0	0	$\chi^2 = 7,60$ ; $p = 0,022^*$	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} > 0,05$ $p_{15-29} > 0,05$
Зниження зору	3	13,64	2	9,09	2	9,09	$\chi^2 = 2,00$ ; $p = 0,368$	–	8	34,78	5	21,74	3	13,04	$\chi^2 = 4,22$ ; $p = 0,121$	–
Лімфаденопатія	3	13,64	1	4,55	1	4,55	$\chi^2 = 4,00$ ; $p = 0,135$	–	7	30,43	5	21,74	0	0	$\chi^2 = 11,14$ ; $p = 0,004^*$	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} < 0,05^{**}$ $p_{15-29} > 0,05$

Примітка. \* – різниця достовірна до лікування і на 15-ий день,  $p < 0,05$ ; \*\* – різниця достовірна до лікування і на 29-ий день,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – різниця достовірна на 15-ий і 29-ий день,  $p < 0,05$ .

Вивчали також динаміку рівнів деяких цитокінів у сироватках крові пацієнтів з БЕФ ЛБ (група 1) і БЕФ ЛБ + ГАЛ (група 2) під впливом різних схем лікування на 15-ий і 29-ий дні від її початку (табл. 5.6).

Після проведеної терапії за схемою I (лише цефтріаксон) у хворих групи 1 вміст TNF- $\alpha$  та IL-6 виявився суттєво нижчим порівняно з початком лікування,  $p < 0,001$ . Концентрація IL-4 у пацієнтів з БЕФ ЛБ, навпаки, підвищилася після 28-денного курсу цефтріаксону з 5,72 (4,95; 5,99) до 2,01 (1,44; 2,54) пг/мл,  $p < 0,001$ .

Водночас, у сироватках крові хворих з коінфекцією БЕФ ЛБ + ГАЛ (група 2) на 15-й день лікування цефтріаксоном рівень TNF- $\alpha$  та IL-6 незначно підвищився, а IL-4 – суттєво знизився,  $p < 0,05$ . Застосування доксицикліну гідрохлориду протягом наступних 14 днів (схема II) у пацієнтів цієї групи сприяло зниженню концентрацію прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6 у 4 і 3 рази відповідно,  $p < 0,001$ .

Наводимо клінічне спостереження.

*Хворий Г., 37 років (медична карта стаціонарного хворого № 1/4794), звернувся зі скаргами на гарячку, біль голови, швидку втому, загальну слабкість, почервоніння шкіри в ділянці правого колінного суглоба, його біль і припухлість, обмеження активних рухів.*

*Хворіє два тижні, протягом яких турбували біль і припухлість правого колінного суглоба. Скарги пов'язує з укусом кліща, який стався вісім місяців тому в лісі. Кліща видалив сам через 48 год. Через тиждень виникла еритема, яка тривала місяць й зникла самостійно, без лікування. Супутніх захворювань та алергічних реакцій на медикаменти у минулому не було.*

*Загальний стан середньої тяжкості, температура тіла 37,9 °С. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені.*

Таблиця 5.6 – Динаміка вмісту цитокінів у сироватках крові хворих на БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ до лікування і на 15-ий та 29-ий дні від його початку, залежно від застосованої схеми, Ме [Lq; Uq]

Цито- кін, пг/мл	Групи хворих							
	1, n = 22				2, n = 23			
	Схема I				Схема II			
	0 день	15-ий день	29-ий день	p	0 день	15-ий день	29-ий день	p
TNF- $\alpha$	4,90 (4,26; 5,54)	2,04 (1,57; 2,67)	1,73 (1,36; 1,93)	$p_{0-15} < 0,001^*$ $p_{0-29} < 0,001^*$	9,70 (8,37; 11,09)	10,20 (9,32; 11,38)	2,64 (2,01; 3,22)	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} < 0,001^*$
IL-6	11,38 (10,08; 12,02)	7,75 (6,45; 9,49)	4,72 (4,03; 5,82)	$p_{0-15} < 0,001^*$ $p_{0-29} < 0,001^*$	12,77 (11,80; 13,50)	12,84 (11,34; 14,28)	3,72 (2,50; 6,01)	$p_{0-15} > 0,05$ $p_{0-29} < 0,001^*$
IL-4	2,01 (1,44; 2,54)	2,89 (2,34; 3,41)	5,72 (4,95; 5,99)	$p_{0-15} < 0,001^*$ $p_{0-29} < 0,001^*$	3,62 (3,21; 3,89)	2,32 (1,85; 3,24)	4,06 (3,40; 5,22)	$p_{0-15} < 0,05^*$ $p_{0-29} < 0,05^*$

Примітка 1.\* – різниця достовірна до і після лікування,  $p < 0,05$ .  
Примітка 2.  $p_{0-15}$ ,  $p_{0-29}$  – достовірність критерію Вілкоксона.

Пульс 80 за 1 хв, артеріальний тиск 125/70 мм рт. ст., частота дихання – 16 за 1 хв. Язик вологий, біля кореня незначно вкритий білим нашаруванням. При аускультатії – діяльність серця ритмічна, тони звучні; над легенями везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, неболючий, нижній край печінки біля реберної дуги. Симптом Пастернацького не виявлено. Менінгеальні знаки відсутні. Набряків на нижніх кінцівках немає. Випорожнення сформовані. Сечовипускання вільне, діурез достатній.

При огляді правого колінного суглоба виявлено гіперемію шкіри і згладження контурів суглоба, болючість при пальпації, активні та пасивні рухи обмежені. Індекс активності патологічного процесу DAS 28 до початку лікування склав 3,96, що відповідає середньому ступеню.

У сироватці крові методом імуноферментного аналізу (ELISA) виявлено анти-IgM 20,32 Од/мл (результат негативний) і анти-IgG 86,25 Од/мл (результат позитивний) до *B. burgdorferi* s. l. На другому етапі дослідження за допомогою імуноблоту знайдено специфічні антитіла класу IgG до антигенів *VlsE B. afzelii*, *VlsE B. burgdorferi* s. s, p41, p39, p21. Також у сироватці крові пацієнта за допомогою РНІФ виявлено специфічні антитіла класу IgG до *A. phagocytophilum* у титрі 1 : 128 (титр діагностичний).

Діагноз: Лайм-бореліоз, безеритемна маніфестна форма, дисемінована стадія з ураженням правого колінного суглоба та інтоксикаційним синдромом, серопозитивний (IgG +), гострий перебіг середньої тяжкості. Гранулоцитарний анаплазмоз людини, середньої тяжкості.

Хворий отримав базове лікування: цефтріаксон по 2,0 г на добу (по 1,0 г двічі) внутрішньом'язово з одночасним прийомом ліофілізованих *Saccharomycetes boulardii* CNCM I-745 250 мг по 1 пакетику 2 рази на добу та сухим екстрактом плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу per os курсом 14 днів.

На 15-ий день після призначеної терапії пацієнт відзначив покращення стану (зникнення гарячки, болю голови, зменшення втоми/загальної слабості,

болю і припухлості правого колінного суглоба). Індекс активності ураження суглобу (за DAS 28) склав 3,11, що відповідало низькій активності процесу. Вміст TNF- $\alpha$  знизився з 9,84 до 8,96 нг/мл, IL-6 – з 11,26 до 10,02 нг/мл, натомість рівень IL-4 підвищився з 2,45 до 2,87 нг/мл.

Враховуючи недостатню ефективність базової комплексної терапії, з 15-го дня хворому цефтріаксон замінено на доксацикліну гідрохлорид по 200 мг на добу (у 2 прийоми по 100 мг) per os 14 днів з одночасним прийомом ліофілізованих *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 250 мг по 1 пакетуку 2 рази на добу та сухим екстрактом плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу per os курсом 14 днів.

Після закінчення лікування у пацієнта цілком зникли ознаки артриту та інші скарги. Індекс активності патологічного процесу DAS 28 на 29-ий день від початку лікування склав 1,84, що відповідало стадії ремісії. Концентрація цитокінів у сироватці крові пацієнта в цей термін: TNF- $\alpha$  3,01 нг/мл, IL-6 4,86 нг/мл та IL-4 3,95 нг/мл, усі показники у межах норми.

Таким чином, комплексне лікування з почерговим призначенням цефтріаксону і доксацикліну гідрохлориду та з одночасним прийомом ліофілізованих *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 та сухим екстрактом плодів розторопші плямистої в середньотерапевтичних дозах призвело до видужання хворого.

#### Висновки:

1. Почергове призначення цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду в комплексному лікуванні хворих з артритом при поєднанні БЕФ ЛБ і ГАЛ сприяє настанню ремісії у 43,5 % осіб, зменшенню відсотка пацієнтів із високим ступенем активності патологічного процесу в суглобах у 8 разів порівняно з початком лікування і в 4 рази порівняно з 14-им днем лікування лише цефтріаксоном, збільшенню частки осіб із низьким ступенем активності ураження суглобів – відповідно у 10 і 2 рази ( $p < 0,05$ ).



2. Запропонована схема лікування хворих на БЕФ ЛБ + ГАЛ з почерговим призначенням цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду забезпечила швидше зникнення гарячки, лімфаденопатії й втоми/загальної слабості в пацієнтів і зменшення відсотка осіб із болем голови у 12 разів порівняно з початком лікування і у 7 разів – з 14-им днем терапії цефтріаксоном ( $p < 0,001$ ).

3. Застосування цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду за апробованою схемою в комплексному лікуванні пацієнтів із поєднанням БЕФ ЛБ і ГАЛ дозволило суттєво знизити концентрацію прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6 у крові в 3,7 і 3,4 рази відповідно ( $p < 0,001$ ).

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [235-237].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Іксові кліщі (*Ixodes ricinus*) є переносниками багатьох патогенних вірусів, бактерій та найпростіших, що спричиняють різні інфекційні захворювання. До цієї групи входять ЛБ, ГАЛ, кліщовий енцефаліт, моноцитарний ерліхіоз людини та інші [1, 2].

Понад 90,0 % бактерій, яких людині можуть передати кліщі, належать до *Spirochaetales* і *Rickettsiales* [6]. Найпоширенішим є ЛБ, який спричиняють спірохети *B. burgdorferi s. l.* Щороку реєструють приблизно 300 000 (240 000 – 444 000) хворих у США [238] та 85 000 – в Європі [6]. Кількість облікових випадків ЛБ в Україні зростає: з 58 у 2000 р. до 5 418 у 2019 р., зокрема, в Тернопільській області за цей період – з 4 до 125 [13, 29]. У 2019 р. інцидентність ЛБ склала 10,62 на 100 тис. населення проти 7,96 – у 2015 р. [14].

Важливим збудником кліщових інфекцій є *A. phagocytophilum*, яка спричиняє майже 6000 випадків ГАЛ на рік у США [191]. Відомі випадки діагностики ГАЛ в США, Канаді, Австрії, Хорватії, Франції, Італії, Латвії, Нідерландах, Норвегії, Польщі, Словенії, Іспанії, Швейцарії [16-20], у Китаї та Південній Кореї [21,22]. В Україні офіційна реєстрація ГАЛ відсутня. Однак є окремі повідомлення про виявлення цієї хвороби у Волинській, Львівській та Харківській областях [23]. За даними Львівського НДІ епідеміології та гігієни МОЗ України, ГАЛ у структурі захворювань, що передаються трансмісивним шляхом, займає 8–10 % [24].

Останніми роками уявлення про кліщові інфекції принципово змінилися. Доведено, що компонентами більшості осередкових екосистем зазвичай одночасно виступають популяції кількох патогенних та (або) умовно-патогенних мікроорганізмів [32]. Оскільки людина може інфікуватися відразу декількома збудниками різних кліщових інфекцій,

дедалі гостріше постає питання про клінічні прояви поєднаних захворювань та їх патогенез [25].

Для визначення епідеміологічних особливостей ЛБ і ГАЛ в обстежених пацієнтів ми використали уніфіковану анкету-опитувальник, розроблену науковцями Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України і Державної Вищої школи імені Папи Іоанна-Павла II (Бяла Подляска, Польща).

В опитуванні взяли участь 64 хворих на БЕФ ЛБ і ГАЛ. Чоловіків було 36 (56,3 %), жінок – 28 (43,7 %). Респонденти дали відповідь на такі питання анкети: місцевість і число укусів кліщів, анатомічна ділянка укусу, тривалість присмокування кліща та спосіб видалення його з поверхні тіла людини.

Серед обстежених хворих 25 (39,1 %) в анамнезі відзначили понад 3 укуси кліщем, одноразовий епізод укусу мали 13 (20,3 %), дворазовий 5 (7,8 %) респондентів; 21 (32,8 %) особа не пам'ятала укусів кліща впродовж життя.

Для порівняння подаємо результати опитування пацієнтів із БЕФ ЛБ із переважним ураженням шкіри (локалізованою склеродермією), які впродовж 2015–2021 рр. лікувались амбулаторно і стаціонарно в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер»: на 3 і більше нападів кліща вказали 35,5 % осіб, один напад кліща – 45,2 % [239], водночас серед них був вищий відсоток тих, хто зазнав два укуси – 19,3 %. Згідно з даними інших науковців України, під час анкетування хворих із БЕФ ЛБ і кропив'янкою, які впродовж 2019–2022 рр. перебували на амбулаторному й стаціонарному лікуванні у КНП «Старокостянтинівська багатопрофільна лікарня» Хмельницької області, на численні укуси вказали 32,1 % пацієнтів, на один і два – 42,9 і 25,0 % відповідно [240].

Згідно з нашими даними, одноразові укуси кліщів значно частіше зазнали хворі на БЕФ ЛБ + ГАЛ, ніж особи в яких діагностовано лише БЕФ

ЛБ: 15,6 проти 4,7 %,  $p < 0,05$ . В обох групах разом було найбільше осіб, які зазнали нападів кліщів у лісосмузі/лісі: 31 (72,1 %).

У обстежених із БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ переважала множинна локалізація укусів кліщів, ( $p < 0,05$ ), при цьому серед пацієнтів лише з БЕФ ЛБ більше було осіб з укусами в живіт: 9,3 проти 4,7 %,  $p < 0,05$ . Ці дані відрізняються від результатів опитування хворих на локалізовану склеродермію, у яких найчастішими місцями укусів кліщів були живіт і нижні кінцівки – відповідно у 14 (45,2 %) і 13 (41,9 %) [239].

Наступним етапом роботи було вивчення клінічних проявів БЕФ ЛБ, ГАЛ та їх поєднання у 96 пацієнтів, яких поділили на 3 групи: 1 група (БЕФ ЛБ) – 30 (31,3 %) хворих, 2 група (БЕФ ЛБ + ГАЛ) – 34 (35,4 %), 3 група (ГАЛ) – 32 (33,3 %) особи. Чоловіків було 57 (59,4 %), жінок – 39 (40,6 %).

Хворих турбували гарячка, біль голови, біль у м'язах, суглобах, припухлість суглобів, збільшення лімфатичних вузлів, втома/загальна слабкість, кардіалгія, зниження зору. Домінуючими скаргами у 67 (69,8 %) із 96 обстежених були прояви ураження опорно-рухової системи (артрит і артралгія), які діагностували у 23 (34,3 %) пацієнтів із БЕФ ЛБ, 26 (38,8 %) – із БЕФ ЛБ + ГАЛ та у 18 (26,9 %) – з ГАЛ. Отримані результати співпадають із даними наукової літератури, відповідно з якими ураження опорно-рухової системи є найчастішими клінічними проявами БЕФ ЛБ [241] і можуть виявлятися у 60,0 % пацієнтів із цією недугою, які не лікувалися [242-244]. Водночас Центр громадського здоров'я Онтаріо (Канада) наводить вищі показники частоти виявлення артритів у пацієнтів із пізньою дисемінованою стадією ЛБ – 100,0 % [245].

Обстежені нами хворі на БЕФ ЛБ і ГАЛ (окремо та в поєднанні) з ураженням опорно-рухової системи скаржилися на біль і припухлість суглобів одночасно або лише на біль. Жоден із пацієнтів різних груп не вказав лише на припухлість суглобів. У групах хворих на БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ суттєво частіше виявляли осіб із поєднанням припухлості та болю

суглобів порівняно з тими, хто скаржився лише на біль – відповідно 95,7 проти 4,3 % і 88,5 проти 11,5 %,  $p < 0,05$ , тоді як усіх хворих групи ГАЛ турбував лише біль суглобів,  $p < 0,05$ . Слід зазначити, що отримані нами дані близькі до результатів американських дослідників, які вказали на те, що саме артралгії є одними з основних скарг у пацієнтів із ГАЛ, проте відсотки таких осіб, які вони навели, були нижчими від отриманих нами – 56,8 % [246] і 57,9 % [247] обстежених.

Вартий уваги той факт, що хворих на БЕФ ЛБ + ГАЛ суттєво частіше турбували артралгії дрібних суглобів кистей порівняно з пацієнтами з моноінфекцією ГАЛ, проте серед хворих на ГАЛ було більше осіб із болем у гомілково-ступневих суглобах порівняно з групами БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ ( $p < 0,05$ ).

Визначали інтенсивність болю у суглобах (за ВАШ) у хворих усіх трьох груп: слабкий біль мав лише 1 пацієнт з БЕФ ЛБ, тоді як особи з помірним і сильним болем були у всіх трьох групах без статистично достовірної різниці в частоті між ними. Водночас у пацієнтів лише з БЕФ ЛБ частота помірного болю переважала над слабким і сильним болем ( $p < 0,05$ ).

Окрім ураження опорно-рухової системи, у 52,9 % пацієнтів усіх трьох груп відзначали гарячку, у 36,5 % – біль голови, у 33,3 % – біль у м'язах, у 34,4 % – збільшення лімфатичних вузлів, у 22,9 % – підвищену втомлюваність і загальну слабкість, у 26,0 % – ураження очей, у 8,3 % – кардіалгії. При порівнянні частоти гарячки, болю у м'язах, підвищеної втомлюваності і загальної слабкості, кардіалгій у пацієнтів обстежених груп суттєвої різниці не виявлено. Ці дані є близькими до результатів досліджень науковців Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, які встановили гарячку у 56,7 % осіб з ЛБ і ГАЛ, а біль голови – у 33,3 %. Водночас частота виявлення втомлюваності та загальної слабкості

серед обстежених ними пацієнтів була дещо вищою (43,3 %), а міалгії – нижчою (23,3 %) [76].

Гарячку, біль м'язів, втому/загальну слабкість і кардіалгії відзначали однаково часто у пацієнтів різних груп. Варто зазначити, що хворих з БЕФ ЛБ + ГАЛ порівняно з особами з БЕФ ЛБ значно частіше турбували ураження очей і лімфаденопатія,  $p < 0,05$ , а щодо хворих лише на ГАЛ – біль голови,  $p < 0,05$ . Водночас вдалося з'ясувати, що в осіб із ГАЛ у вигляді моноінфекції лімфаденопатія розвивалася найчастіше порівняно з пацієнтами інших груп, а стосовно хворих на БЕФ ЛБ ця різниця була достовірною – 53,1 проти 12,9 %,  $p < 0,05$ . Близькі дані наводять й інші дослідники [40, 76]. Водночас, вчені зі США у пацієнтів із ГАЛ частіше відзначали гарячку, біль голови та міалгії [246, 247]. Виявлену різницю у частоті виникнення зазначених проявів недуги, на нашу думку, можна пояснити легшим перебігом ГАЛ у населення Європи, ніж у мешканців США [40]. Даних про порівняння клінічних проявів БЕФ ЛБ і ГАЛ за умови їх поєднання нами в доступній літературі не знайдено. Разом з тим, є повідомлення про порівняння клінічних проявів моноінфекцій окремо у пацієнтів з ЛБ та з ГАЛ [246].

Ураження очей діагностовано в 17 (17,7 %) пацієнтів з БЕФ ЛБ, БЕФ ЛБ + ГАЛ і ГАЛ. Зокрема, увеїт мали 47,0 % хворих, кератит – 41,2 %, ангіопатію та синдром сухого ока – 5,9 %. Отримані нами результати підтверджують дані інших авторів, які вказують на здатність ЛБ викликати ознаки кон'юнктивіту, кератиту, увеїту, нейроретиніту та васкуліту сітківки [248, 249]. Також є поодинокі повідомлення про причетність інших кліщових інфекцій, зокрема, ГАЛ, до уражень очей, проте це питання на сьогодні вивчено недостатньо [248].

Наступним етапом наших досліджень була лабораторна діагностика ЛБ і ГАЛ. Для цього у сироватках крові 96 хворих вели пошук специфічних антитіл до збудників ЛБ і ГАЛ. Етіологічне розшифрування ЛБ проводили в

пацієнтів на підставі серологічних досліджень, проведених у два етапи – ІФА та імуноблот, використавши тест-системи компанії Euroimmun AG (Німеччина).

Застосування двохетапного підходу до серологічної діагностики ЛБ дозволило на першому етапі (тест ELISA) виявити антитіла IgM і/чи IgG до *B. burgdorferi s. l.* у 66,7 % пацієнтів з поєднаними кліщовими інфекціями. Методом імуноблоту (другий етап) наявність анти-IgM до *B. burgdorferi s. l.* підтвердили у 25,0 %, анти-IgG – у 95,3 % осіб. Наведені нами результати дещо відрізняються від даних інших дослідників, які позитивні результати наявності специфічних IgM у пацієнтів із БЕФ ЛБ отримали удвічі частіше, проте присутність специфічних анти-IgG виявляли дещо рідше – у 82,5 % [29].

У пацієнтів із БЕФ ЛБ порівняно з обстеженими групи БЕФ ЛБ + ГАЛ частіше знаходили анти-IgG до VlsE *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii*, імунореактивного ліпиду цитоплазматичної мембрани *Borrelia* (Lipid *B. burgdorferi s. s.*), які вважають маркером хронізації ЛБ, і до p39, появу котрих асоціюють з розвитком Лайм-артриту,  $p < 0,05$ . Подібні дослідження проводили науковці Державної Вищої школи імені Папи Іоанна-Павла II (Бяла Подляска, Польща). Вони порівнювали вміст специфічних IgG у пацієнтів з ЛБ і поєднанням ЛБ + ГАЛ. На противагу нашим даним, іноземні дослідники продемонстрували, що в їхніх пацієнтів із коінфекцією ЛБ + ГАЛ частіше генерувалися анти-IgG до таких антигенів *B. burgdorferi s. l.* як VlsE ( $p < 0,05$ ), p19 ( $p < 0,02$ ), p17 ( $p < 0,05$ ) порівняно з особами лише з ЛБ [250].

Для лабораторної діагностики ГАЛ ми використали два методи: ПЛР у режимі реального часу і РНІФ. Обстежили 96 пацієнтів із клінічними проявами кліщових інфекцій. Маркери *A. phagocytophilum*, збудника ГАЛ, вдалося виявити у 68,8 % осіб, з них ДНК анаплазм методом ПЛР детектовано в 11,5 % осіб, специфічні сироваткові імуноглобуліни IgM та

IgG відзначено у 55 (57,3 %) хворих. Подібні результати отримали польські науковці, які виявили ДНК *A. phagocytophilum* методом ПЛР у 8,7 % пацієнтів з ймовірними кліщовими інфекціями [20], а також французькі дослідники, котрі ідентифікували *A. phagocytophilum* цим самим методом у 10,8 % хворих, які мали деякі клінічні прояви недуги, появу якої пов'язували саме з укусами кліщів [18]. Стосовно виявлення специфічних сироваткових антитіл класів М і/або G до *A. phagocytophilum*, то отримані нами показники є близькими до результатів інших дослідників, які за допомогою цього методу підтвердили ГАЛ у 50,0 % обстежених пацієнтів із клінічними проявами кліщових інфекцій [76].

За допомогою використання зазначених методів специфічної діагностики нами підтвердити лише ГАЛ у 33,3 % пацієнтів, лише БЕФ ЛБ – у 31,3 %, а у решти 35,4 % встановлено поєднання ЛБ + ГАЛ. Для порівняння, польські дослідники специфічні сироваткові IgG до зазначених двох збудників виявили у 28,0 % осіб з клінічними проявами кліщових інфекцій [250]. За іншими даними, число серопозитивних осіб до *A. phagocytophilum* серед пацієнтів, котрі мають ознаки кліщових інфекцій, коливається від 8,3 до 31,0 % [40].

Для вивчення клініко-патогенетичних особливостей поєднаних інфекцій, зокрема, кліщових (ЛБ і ГАЛ), особливої актуальності набуває їх одночасна лабораторна діагностика. Саме з цією метою нами використано метод мультиплексної непрямой імуофлуоресценції за допомогою технології «БЮЧИП», завдяки якому одночасно можна виявити специфічні антитіла класів IgM та IgG до збудників багатьох хвороб вірусної, бактерійної та протозойної етіології [205-208]. Цей метод застосовано в обстеженні пацієнтів з артритом та лімфаденопатією.

Досліджено сироватки крові 26 хворих з ураженням суглобів, віком від 19 до 68 років, які лікувались амбулаторно і стаціонарно в ТОР КНП «Тернопільська університетська лікарня». Визначали вміст специфічних



антитіл IgM та IgG не лише до *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii* (збудників Лайм-бореліозу), але й до 11 збудників інших інфекційних хвороб, які можуть бути причиною артритів.

За допомогою вказаного РНІФ за технологією «БЮЧИП» виявлено анти-IgM до *B. garinii* у 11,5 % хворих, до *B. burgdorferi s. s.* і *B. afzelii* – у 15,4 %; анти-IgG до *B. garinii*, *B. burgdorferi s. s.* і *B. afzelii* знайдено в 3,8 % обстежених.

У сироватці крові цих саме 26 пацієнтів з ураженням опорно-рухової системи також вдалося виявити специфічні антитіла IgM до збудників інших інфекцій: у 15,4 % хворих – до *Influenza virus type B*, у 3,8 % осіб – до *Yersinia enterocolitica O:6*, *Yersinia enterocolitica O:9* та інших збудників грипу *Influenza virus type A (H1N1)*, *Influenza virus type A (H3N2)*. Специфічні антитіла IgG знайдено у сироватці крові 34,6 % пацієнтів до *Influenza virus type B*, у 34,6 % – до *Influenza virus type A (H3N2)*, у 30,8 % – до *Influenza virus type A (H1N1)*, у 26,9 % – до *Varicella-zoster virus*, у 23,1 % – до *Toxoplasma gondii*. Для оцінки діагностичного значення цих інфекцій, безумовно, потрібний комплексний підхід із врахуванням клініко-епідеміологічних даних. Адже у значної частини населення, зокрема, здорових людей, можна виявити антитіла до вказаних інфекційних збудників, що несе анамнестичну інформацію.

Слід зазначити, що питання причетності збудників ЛБ та інших інфекційних хвороб до клінічних проявів ураження опорно-рухової системи вивчалось багатьма науковцями [241, 242, 251]. За даними ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України найчастішими збудниками реактивних артритів є *Chlamydia trachomatis* (у 92,6 % хворих) та *Ureaplasma urealyticum* (у 26,6 % хворих). При цьому хламідійна моноінфекція визначається у 68,5 % хворих, хламідійно-уреаплазменна – у 16,3 %, хламідійно-трихомонадна – у 3,9 %, хламідійно-

гонорейна – у 0,5 %, поєднання трьох етіологічних чинників – у 3,5 % [252, 253].

Надалі ми продовжили використання методу мультиплексної непрямой імунофлуоресценції за технологією «БЮЧИП» для виявлення специфічних антитіл IgM і/або IgG до збудників низки інфекційних хвороб у 32 пацієнтів із лімфаденопатією, у яких попередньо діагностовано ЛБ і/або ГАЛ. Хворі лікувались амбулаторно та стаціонарно в ТОР КНП «Тернопільська університетська лікарня» та КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер». Чоловіків було 17 (53,1 %), жінок – 15 (46,9 %). Вік пацієнтів коливався від 20 до 63 років. Міських жителів було 26 (81,3 %), сільських – 7 (18,7 %).

У сироватці крові хворих із лімфаденопатією, за наявності у них попередньо діагностованого лише ЛБ, частіше виявляли специфічні антитіла до *Parainfluenza virus type 1*; у хворих лише із ГАЛ – найчастіше знаходили специфічні антитіла до *Parainfluenza virus type 1*, *EBV-CA* та *Bartonella hensalae*; у сироватці крові пацієнтів з одночасно діагностованими ЛБ і ГАЛ половина позитивних результатів припала на вірус EBV-CA, 45,0 % – на *HSV-1* і *HHV-6*, 40,0 % – на *EBV-EA* і *Toxoplasma gondii*.

Отримані нами результати збігаються з даними інших науковців [254], які вказали на причетність збудників вірусних, паразитарних, грибкових і бактерійних інфекцій, зокрема, збудника хвороби котячих подряпин (*Bartonella hensalae*), до лімфаденопатій, [255]. Отримана нами інформація про причетність ЛБ і ГАЛ окремо або в поєднанні до синдрому збільшення лімфатичних вузлів, майже така сама згідно з повідомленнями інших науковців [40, 256]. Проте у доступній літературі даних про одночасну причетність збудників кліщових інфекцій (ЛБ, ГАЛ) та низки інших лімфаденопатій у людей, нами не знайдено. Метод мультиплексної непрямой імунофлуоресценції за технологією «БЮЧИП» для виявлення антитіл IgM і

IgG до збудників різних інфекційних хвороб у пацієнтів з ЛБ і ГАЛ з артритами та лімфаденопатією в Україні використано вперше.

З метою поліпшення діагностики клінічних проявів ЛБ і оцінки ефективності відповідних лікувальних заходів, нами використано метод дистанційної термографії, який, як відомо, надає інформацію про фізіологічні та патологічні процеси в організмі, завдяки реєстрації та інтерпретації розподілу температури шкіри в різних ділянках тіла людини [212]. Нині вивчена термосеміотика МЕ та обґрунтована доцільність застосування цього методу для діагностики суберитемної форми ЛБ [172].

Під спостереженням був 31 хворий з ЕФ ЛБ, з яких 64,5 % осіб із дисемінацією інфекції склали першу групу, 35,5 % лише із МЕ – другу групу. У 58,1 % була однотонна, рівномірно забарвлена еритема, у 41,9 % – кільцеподібна. Усі пацієнти отримали лікування: доксицикліну гідрохлорид по 200 мг на день (у 2 прийоми по 100 мг) упродовж 14 днів, ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 та сухий екстракт плодів розторопші плямистої в середньотерапевтичних дозах. У середньому МЕ тривала ( $23,13 \pm 9,61$ ) діб і зникла через ( $7,61 \pm 5,40$ ) діб після початку етіотропної терапії.

Встановлено, що різниця температур ( $\Delta T$ ) між ураженою та здоровою ділянками шкіри як до етіотропного лікування ЛБ, так і після, у хворих була неоднакова. Відповідно до отриманих результатів різниці температур, усіх обстежених поділено на 3 групи: I група – до лікування  $\Delta T > 0,5$  °C, після –  $\leq 0,5$  °C; II група – до лікування  $\Delta T > 0,5$  °C, після –  $> 0,5$  °C; III група – до лікування  $\Delta T \leq 0,5$  °C, після –  $\leq 0,5$  °C.

Під впливом комплексного лікування хворих на ЛБ із застосуванням доксицикліну гідрохлориду відбувається зниження перепаду температур ( $\Delta T$ ) ділянки МЕ як одинарної, так і дисемінованої. Найтривалішою еритема була у пацієнтів без локального розігріву в ділянці МЕ ( $\Delta T \leq 0,5$  °C) до лікування (III група), порівняно з хворими, які мали діагностично вагомий перепад

температури ( $\Delta T > 0,5 \text{ } ^\circ\text{C}$ ) до лікування (I та II груп),  $p < 0,05$  і  $p < 0,001$  відповідно.

Встановлено зворотний кореляційний зв'язок між тривалістю МЕ та  $\Delta T$  ураженої і здорової ділянок шкіри як до проведення етіотропного лікування ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), так і після нього ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,001$ ).

Отриманий нами результат – наявність статистично достовірного зворотного кореляційного зв'язку між тривалістю МЕ й показником різниці температур ураженої і здорової ділянок шкіри до та після лікування ЛБ можна пояснити саме зменшенням локального запалення в ураженій ділянці шкіри (МЕ), яке може бути зумовлене присутністю в ній *B. burgdorferi s. l.*, [161]. Співзвучні результати отримали науковці США, які встановили обернений кореляційний зв'язок між тривалістю МЕ та кількістю виявлених борелій у біоптаті шкіри із зони МЕ ( $p < 0,05$ ), а також її розміром ( $p < 0,05$ ) [257].

Проведено лікування 45 хворих із ЛБ, віком від 22 до 63 років. У 23 (51,1 %) із 45 обстежених, окрім ЛБ, діагностовано ГАЛ. Відповідно усіх пацієнтів поділили на 2 групи: 1 групу склали 22 хворих лише на БЕФ ЛБ та 2 групу – 23 хворих на БЕФ ЛБ, поєднану з ГАЛ. Середній вік обстежених становив ( $48,67 \pm 1,86$ ) років. Чоловіків було 24 (53,3 %), жінок – 21 (46,7 %). Групу порівняння склали 30 донорів крові, які за віком і статтю переважно відповідали пацієнтам зазначених груп.

Пацієнтів обох обстежених груп переважно скаржилися на біль і припухлість суглобів, гарячку, біль голови, втому/загальну слабкість, зниження зору, лімфаденопатію.

Для лікування БЕФ ЛБ пацієнтам вказаних груп призначили антибактерійний препарат цефтріаксон по 2,0 г на добу (по 1,0 г двічі) внутрішньом'язово впродовж 14 днів (базова терапія), оскільки, висока концентрація цього препарату в крові забезпечує його проникнення в синовіальні оболонки, що надає йому перевагу перед застосуванням

пероральних антибактерійних препаратів [190]. Також, цефтріаксон діє на різні морфологічні форми бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.* [186], які можуть бути причинами виникнення персистуючих артритів [185, 187]. Також, рандомізовані дослідження показали, що застосування цього антибіотика по 2,0 г/добу впродовж 14–28 днів було ефективним у 90,0 % пацієнтів з Лайм-артритом [185, 188, 189].

Крім етіотропного лікування хворі отримували ліофілізовані *Saccharomyces boulardii CNCM I-745* 250 мг по 1 пакетику 2 рази на добу та сухий екстракт плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу per os, курсом 14 днів. Аналіз ефективності лікування проводили на 15-й день терапії.

Оцінку ефективності лікування проводили за динамікою скарг на гарячку, головний біль, втому/загальну слабкість, зниження зору та наявність лімфаденопатії, артритів з використанням спеціального індексу активності ураження суглобів DAS, а саме його модифікацію DAS 28. Окрім того, в сироватці крові пацієнтів визначали рівні протизапальних цитокінів TNF- $\alpha$ , IL-6 і протизапального IL-4 після проведеного лікування.

Проте ефективність базової комплексної терапії хворих на БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ + ГАЛ на 15-ий день від початку лікування виявилася низькою – значну частину пацієнтів продовжували турбувати гарячка, біль голови, втома/загальна слабкість, зниження зору, лімфаденопатія. Тому вирішено продовжити терапію хворих обох груп до 28 днів.

Пацієнти з БЕФ ЛБ далі, ще впродовж 14 днів, приймали зазначену вище базову терапію з використанням цефтріаксону. Водночас у хворих на БЕФ ЛБ + ГАЛ вперше апробували схему лікування з почерговим застосуванням цефтріаксону (перших 14 днів) і доксицикліну гідрохлориду по 100 мг двічі на добу протягом наступних 14 днів. Призначення такої терапії пацієнтам із БЕФ ЛБ сприяло суттєвому зменшенню активності патологічного процесу в уражених суглобах. Так, ремісію артрити виявлено у

43,5 % осіб, відсоток хворих з високим ступенем активності артриту зменшився у 8 разів порівняно з початком лікування і в 4 рази – щодо 14-го дня лікування лише цефтріаксоном, частка осіб із низьким ступенем активності патологічного процесу в уражених суглобах збільшилася в 10 разів щодо початку лікування і удвічі – порівняно з 14-им днем монотерапії цефтріаксоном. До того ж лікування за запропонованою схемою сприяло швидшому зникненню в пацієнтів гарячки, лімфаденопатії й втоми/загальної слабості, суттєвому зменшенню серед них осіб із болем голови – у 12 разів щодо початку терапії і в 7 разів порівняно з 14-им днем приймання цефтріаксону ( $p < 0,05$ ).

Слід зазначити, що подібні схеми лікування – монотерапія цефтріаксоном і з почерговим призначенням цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду в тих самих добових дозах і тією ж тривалістю застосовували польські науковці, однак для терапії хворих лише на ЛБ. Згідно з даними, отриманими ними, повне покращення настало у 59,0 % пацієнтів, які отримували цефтріаксон у дозі 2 г на добу протягом 28 днів, а часткове – у 32,0 %. Водночас після застосування курсів антибіотикотерапії зі зміною препаратів (доксицикліну гідрохлорид і цефтріаксон) цілком зникли симптоми недуги у 78,0 % пацієнтів з Лайм-артритом, а значне покращення відзначено у 22,0 % осіб [258].

За даними літератури [4, 192, 259], саме доксицикліну гідрохлорид є препаратом вибору для лікування ГАЛ. Дослідження встановили, що у 94,0 % пацієнтів з ГАЛ вдалося досягти клінічного одужання після його застосування [260].

Результати наших досліджень свідчать про те, що застосування цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду за випробуваною схемою для лікування пацієнтів із поєднаними ЛБ і ГАЛ дало змогу статистично достовірно знизити концентрацію протизапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6 у крові в 3,7 і 3,4 рази відповідно,  $p < 0,05$ . За даними літератури у пацієнтів, у

яких Лайм-артрит не відповідав на етіотропну терапію, був статистично достовірно вищий рівень протизапальних цитокінів (зокрема, TNF- $\alpha$  та IL-6), ніж в осіб, що мали добру відповідь на антибактерійне лікування [261]. Однак визначення вмісту TNF- $\alpha$  та IL-6 у крові для контролю ефективності лікування у пацієнтів з поєднанням ЛБ + ГАЛ, очевидно, досі не проводилося.

Лікування хворих на ЛБ у поєднанні з ГАЛ шляхом поетапного призначення цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду нами запропоновано вперше.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання щодо оптимізації діагностики і терапії Лайм-бореліозу (ЛБ) та гранулоцитарного анаплазмозу людини (ГАЛ) на підставі клініко-епідеміологічних особливостей їх перебігу і даних лабораторно-інструментальних методів обстеження.

1. Встановлено більшу частку хворих на безрительну форму Лайм-бореліозу та його поєднання з гранулоцитарним анаплазмозом людини, які зазнали нападів кліщів у лісосмузі/лісі, ніж у парках чи присадибних ділянках ( $p < 0,05$ ). На одноразові укуси частіше вказували хворі з коінфекцією безрительної форми Лайм-бореліозу і гранулоцитарного анаплазмозу людини порівняно з особами, у яких діагностовано лише Лайм-бореліоз ( $p < 0,05$ ). Допомогою лікаря чи медичної сестри для видалення кліща скористалися лише 7,0 % опитаних.

2. У 69,8 % хворих на безрительну форму Лайм-бореліозу і гранулоцитарний анаплазмоз людини (окремо та в поєднанні) діагностовано артрити і/або артралгії. Серед пацієнтів із безрительною формою Лайм-бореліозу та за його поєднання з гранулоцитарним анаплазмозом людини переважали особи із артритами, що супроводжувалися припухлістю і болем суглобів одночасно, переважно колінних суглобів і суглобів кистей ( $p < 0,05$ ). Водночас усіх хворих із гранулоцитарним анаплазмозом людини турбував лише біль, найчастіше колінних і гомілково-ступневих суглобів, також переважали особи із збільшенням лімфатичних вузлів ( $p < 0,05$ ).

3. Серед хворих із клініко-епідеміологічними даними за ймовірні кліщові інфекції Лайм-бореліоз (з використанням двохетапної схеми серологічної діагностики – імуноферментний аналіз та імуноблот) верифіковано в 31,3 % осіб, гранулоцитарний анаплазмоз людини (за допомогою полімеразної ланцюгової реакції і реакції непрямой



імунофлуоресценції) – у 33,3 %, поєднання безеритемної форми Лайм-бореліозу з гранулоцитарним анаплазмозом людини – у 35,4 %.

4. Метод мультиплексної непрямой імунофлуоресценції з використанням технології «БІОЧИП» дав змогу виявити у сироватці крові хворих на Лайм-бореліоз і гранулоцитарний анаплазмоз людини (окремо та в поєднанні) за наявності артритів специфічні антитіла класів IgM та IgG до 11 із 12 різних збудників інфекційних хвороб, у разі лімфаденопатії – до 18 із 20 патогенів, які можуть бути причетними до ураження суглобів і збільшення лімфатичних вузлів, що може вимагати розширення диференційної діагностики.

5. Вперше у хворих на еритемну форму Лайм-бореліозу за допомогою методу дистанційної термографії встановлено зворотний кореляційний зв'язок між тривалістю мігруючої еритеми і різницею температур ( $\Delta T$ ) ураженої та здорової ділянок шкіри як до етіотропного лікування ( $r = -0,48$ ;  $p < 0,05$ ), так і після нього ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,001$ ).

6. Поетапне призначення цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду у хворих з артритом при поєднанні безеритемної форми Лайм-бореліозу і гранулоцитарного анаплазмозу людини сприяло настанню ремісії артриту в 43,5 % осіб, зменшення відсотка пацієнтів із високим ступенем активності артриту в 8 разів порівняно з початком лікування і в 4 рази порівняно з 14-им днем терапії лише цефтріаксоном, збільшення відсотка осіб із низьким ступенем активності ураження суглобів – відповідно у 10 і 2 рази, зникнення гарячки, лімфаденопатії й втоми/загальної слабості та дало змогу досягнути суттєвого зменшення числа хворих із болем голови відповідно у 12 і в 7 разів ( $p < 0,05$ ). Таке поетапне лікування дозволило знизити концентрацію прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6 у крові в 3,7 і 3,4 рази відповідно ( $p < 0,001$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Переважання частоти артритів в осіб з Лайм-бореліозом і збільшення лімфатичних вузлів у хворих на гранулоцитарний анаплазмоз людини слід використовувати для диференційної діагностики кліщових інфекцій.

2. З метою розширення пошуку етіологічного чинника при обстеженні хворих на Лайм-бореліоз і гранулоцитарний анаплазмоз людини з артритами та збільшенням лімфатичних вузлів та проведення їх диференційної діагностики, варто використовувати метод мультиплексної непрямой імуофлуоресценції із застосуванням технології «БЮЧИП».

3. Для покращення оцінки ефективності лікування хворих на еритемну форму Лайм-бореліозу (мігруюча еритема) рекомендовано застосовувати метод дистанційної термографії. Якщо після зникнення видимої мігруючої еритеми зі шкіри  $\Delta T < 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ , базове лікування вважати ефективним, при  $\Delta T > 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$  – доцільно продовжити антибактерійну терапію.

4. Для лікування хворих на поєднання безеритемної форми Лайм-бореліозу і гранулоцитарного анаплазмозу людини доцільно використовувати поетапне призначення цефтріаксону та доксицикліну гідрохлориду, що забезпечить досягнення ремісії артрити, зникнення гарячки, лімфаденопатії, болю у голові та втоми/загальної слабості.

## СПИСОК ВИКОРИСТВАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.
2. The Risk of Exposure to Ticks and Tick-Borne Pathogens in a Spa Town in Northern Poland / K. Kubiak, M. Dmitryjuk, J. Dziekońska-Rynko et al. *Pathogens*. 2022. Vol. 11, № 5. P. 542. doi:10.3390/pathogens11050542.
3. 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. P. 36. doi: 10.3389/fcimb.2017.00036.
4. Guzman N., Yarrarapu S. N. S., Beidas S. O. Anaplasma Phagocytophilum. [S. l.] : StatPearls Publishing, 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513341/>
5. Global seroprevalence and sociodemographic characteristics of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in human populations: a systematic review and meta-analysis / Y. Dong, G. Zhou, W. Cao et al. *BMJ Global Health*. 2022. Vol. 7. P. e007744.
6. Rochlin I., Toledo A. Emerging tick-borne pathogens of public health importance: a mini-review. *Journal of medical microbiology*. 2020. Vol. 69, № 6. P. 781–791. doi: 10.1099/jmm.0.001206.
7. Bron G. M, Fenelon H., Paskewitz S M. Assessing Recognition of the Vector of Lyme Disease Using Resin-Embedded Specimens in a Lyme Endemic Area. *Journal of medical entomolog*. 2021. Vol. 58, № 2. P. 866–872. doi: 10.1093/jme/tjaa234.
8. Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges / J. R. Bobe, B. L. Jutras, E. J. Horn et al. *Frontiers in Medicine*. 2021. Vol. 8. P. 666554. doi: 10.3389/fmed.2021.666554.

9. Epidemiological situation of Lyme borreliosis in the Polish-Belarusian borderland in the years 2012-2016 (Podlasie province and Grodno region) / A. L. Sovkich, Anna Pańczuk, M. Koziol-Montewka et al. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 2. P. 71–79. doi:10.5114/hpc.2017.69021.
10. Epidemiology of Lyme Disease in a Highly Endemic European Zone / A. Petrulionienė, D. Radzišauskienė, A. Ambrozaitis et al. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2020. Vol. 56, № 3. P. 115. doi: 10.3390/medicina56030115.
11. Задорожна В. І., Руденко А. О., Ключ В. Ю. Лайм-бореліоз – особливо небезпечна інфекція. Загрози та ризики. *Ветеринарна медицина*. 2017. № 103. С. 30–32.
12. First-degree atrioventricular block in 14-year-old child due to Lyme disease / H. Lytvyn N. Basa, K. Slivinska-Kurchak, I. Avramenko. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2022. Vol. 16, № 04. P. 726–728. doi: 10.3855/jidc.15071.
13. 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.
14. Чемич М. Д., Лутай І. В. Хвороба Лайма. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *EUMJ*. 2020. Vol. 8, № 2. С. 230–241.
15. Emergence of tick-borne diseases at northern latitudes in Europe: a comparative approach / A. Mysterud, S. Jore, O. Østerås et al. *Scientific Reports*. 2017. Vol. 7, № 1. P. 16316. doi: 10.1038/s41598-017-15742-6.
16. Direct detection of *Anaplasma phagocytophilum* by polymerase chain reaction followed by electrospray ionization mass spectrometry from human blood / H. Lagler, N. Harrison, M. Kussmann et al. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2017. Vol. 60. P. 61–63. doi: 10.1016/j.ijid.2017.05.006.
17. Anaplasmosis: An emerging tick-borne disease of importance in Canada / K. Uminski, K. Kadkhoda, B. L. Houston et al. *IDCases*. 2018. Vol. 14.

P. e00472. doi: 10.1016/j.idcr.2018.e00472.

18. Value of PCR, Serology, and Blood Smears for Human Granulocytic Anaplasmosis Diagnosis, France / Y. Hansmann, B. Jaulhac, P. Kieffer et al. *Emerging infectious diseases*. 2019. Vol. 25, № 5. P. 996–998. doi: 10.3201/eid2505.171751.

19. Prevalence of *Anaplasma phagocytophilum* and *Coxiella burnetii* in *Ixodes ricinus* ticks in Switzerland: an underestimated epidemiologic risk / L. Pilloux, A. Baumgartner, K. Jaton et al. *New Microbes New Infect.* 2019. Vol. 27. P. 22–26.

20. Anaplasmosis in Poland – analysis of 120 patients / A. Moniuszko-Malinowska, J. Dunaj, M. O. Andersson et al. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2021. Vol. 12, № 5. P. 101763. doi: 10.1016/j.ttbdis.2021.101763.

21. Tick-borne pathogens in Shanxi province, China / X. N. Yang, H. J. Yang, L. Zhang et al. *Biomedical and Environmental Sciences*. 2021. Vol. 34, № 5. P. 410–415.

22. Human granulocytic anaplasmosis in a Single University Hospital in the Republic of Korea / D. Y. Kim, J. W. Seo, N. R. Yun et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 10860. doi: 10.1038/s41598-021-90327-y.

23. Епідеміологія, клініка, лабораторна діагностика та профілактика гранулоцитарного анаплазмозу людини: методичні рекомендації: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.05.2013 № 359. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0359282-13#Text> (дата звернення 1.06.2020).

24. Климнюк С. І., Романюк Л. Б., Шкільна М. І. Сучасні уявлення про гранулоцитарний анаплазмоз людини. *Інфекційні хвороби*. 2017. № 3. С. 4–9. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor\\_2017\\_3\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/InfKhvor_2017_3_3) (дата звернення 18.03.2020).

25. Ticking on Pandora's box: a prospective case-control study into 'other' tick-borne diseases / D. Hoornstra, M. G. Harms, S. A. Gauw et al. *BMC*

*infectious diseases*. 2021. Vol. 21, № 1. P. 501. doi: 10.1186/s12879-021-06190-9.

26. Sjögren's syndrome and lymphadenopathy unraveling the diagnosis of Lyme disease / S. Smiyan, I. Galaychuk, I. Zhulkevych et al. . *Reumatologia/Rheumatology*. 2019. Vol. 57, № 1. P. 59–62. doi: 10.5114/reum.2019.83242.

27. Arthritis and Diagnostics in Lyme Disease / J. A. Quintero, R. Attah, R. Khianey et al. *Tropical medicine and infectious disease*. 2021. Vol. 6, № 1. P. 18. doi: 10.3390/tropicalmed6010018.

28. Radolf J. D., Strle K., Lemieux J., Strle F. Lyme Disease in Humans. *Current issues in molecular biology*. 2021. Vol. 42. P. 333–384. doi: 10.21775/cimb.042.333.

29. Шкільна М. І. Клініко-епідеміологічні та імунологічні аспекти Лайм-бореліозу, вдосконалення діагностики і терапії : дис.... д-ра. мед. наук : 14.01.13. Тернопіль, 2021. 436 с.

30. Assessment of quality of life in patients with Lyme arthritis and rheumatoid arthritis / V. V. Yuskevych, I. V. Zhulkevych, O. S. Makhovska, S. I. Smiyan. *Reumatologia/Rheumatology*. 2022. Vol. 60, № 1. P. 35–41. doi:10.5114/reum.2022.114352.

31. Persistent *Borrelia* Infection in Patients with Ongoing Symptoms of Lyme Disease / M. Middelveen, E. Sapi, J. Burke et al. *Healthcare*. 2018. Vol. 6, № 2. P. 33. doi: 10.3390/healthcare6020033.

32. Human Co-Infections between *Borrelia burgdorferi* s.l. and Other *Ixodes*-Borne Microorganisms: A Systematic Review / P. H. Boyer, C. Lenormand, B. Jaulhac, E. Talagrand-Reboul. *Pathogens*. 2022 Vol. 11, № 3. P. 282. doi: 10.3390/pathogens11030282.

33. Laboratory Methods for Detection of Infectious Agents and Serological Response in Humans With Tick-Borne Infections: A Systematic Review of Evaluations Based on Clinical Patient Samples / A. J. Henningson, A. Aase, H. Bavelaar et al. *Frontiers in public health*. 2021. Vol. 9. P. 580102.

doi: 10.3389/fpubh.2021.580102.

34. Cook M. J., Puri B. K. Commercial test kits for detection of Lyme borreliosis: a meta-analysis of test accuracy. *International Journal of General Medicine*. 2016. Vol. 9. P. 427–440.

35. 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.

36. Seroprevalence of Antibodies against Tick-Borne Pathogens in Czech Patients with Suspected Post-Treatment Lyme Disease Syndrome / K. Sloupenska, J. Dolezilova, B. Koubkova et al. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, № 11. P. 2217. doi: 10.3390/microorganisms9112217.

37. Про затвердження переліку рідкісних (орфанних) захворювань: наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27.10.2014 № 778 URL: <https://docs.dtkr.ua/download/pdf/1209.2812.3> (дата звернення 11.06.2020).

38. Tickborne Diseases of the United States / Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/ticks/tickbornediseases/overview.html> (дата звернення 22.02.2021).

39. Marques A. R., Strle F., Wormser G. P. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerging infectious diseases*. 2021. Vol. 27, № 8. P. 2017–2024. doi: 10.3201/eid2708.204763.

40. A review on the eco-epidemiology and clinical management of human granulocytic anaplasmosis and its agent in Europe / I. A. Matei, A. Estrada-Peña, S. J. Cutler et al. *Parasites Vectors*. 2019. Vol. 12. P. 599. doi: 10.1186/s13071-019-3852-6.

41. Davidsson M. The Financial Implications of a Well-Hidden and Ignored Chronic Lyme Disease Pandemic. *Healthcare*. 2018. Vol. 6, № 1. P. 16. doi: 10.3390/healthcare6010016.

42. Borreliae Part 1: Borrelia Lyme Group and Echidna-Reptile Group / G. Trevisan, M. Cinco, S. Trevisini et al. *Biology*. 2021. Vol. 10, № 10. P. 1036.

doi: 10.3390/biology10101036.

43. Wikel S. K. 2018. Ticks and tick-borne infections: complex ecology, agents, and host interactions. *Vet. Sci.* 2018. Vol. 5, № 2. P. 60. doi: 10.3390/vetsci5020060.

44. 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. P. 251. doi: 10.3389/fpubh.2014.00251.

45. Active and Passive Surveillance and Phylogenetic Analysis of *Borrelia burgdorferi* Elucidate the Process of Lyme Disease Risk Emergence in Canada / N. H. Ogden, C. Bouchard, K. Kurtenbach et al. *Environmental Health Perspectives.* 2010. Vol. 118, № 7. doi: 10.1289/ehp.0901766.

46. Co-infection of blacklegged ticks with *Babesia microti* and *Borrelia burgdorferi* is higher than expected and acquired from small mammal hosts / M. H. Hersh, R. S. Ostfeld, D. J. McHenry et al. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 6. P. e99348. doi: 10.1371/journal.pone.0099348.

47. Coinfections acquired from ixodes ticks / S. J. Swanson, D. Neitzel, K. D. Reed, E. A. Belongia. *Clin Microbiol Rev.* 2006. Vol. 19, № 4. P. 708–727. doi: 10.1128/CMR.00011-06.

48. Prevalence of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in ticks from Ternopil region in Ukraine / M. Weiner, W. Jukiewicz-Sobczak, M. Tokarska-Rodak et al. *J. Vet. Res.* 2018. Vol. 62. P. 275–280.

49. 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.

50. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* and *Anaplasma phagocytophilum* in Ixodid Ticks from Southeastern Ukraine / N. Kovryha, A. Tsyhankova, O. Zelenuchina et al. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.).* 2021. Vol. 21, № 4. P. 242–246. doi: 10.1089/vbz.2020.2716.



51. Millins C., Leo W., MacInnes I. et al. Emergence of Lyme Disease on Treeless Islands, Scotland, United Kingdom. *Emerging infectious diseases*. 2021. Vol. 27, № 2. P. 538–546. doi: 10.3201/eid2702.203862.
52. Bord S., Dernas S., Ouillon L. et al. Tick ecology and Lyme borreliosis prevention: a regional survey of pharmacists' knowledge in Auvergne-Rhône-Alpes, France. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2022. Vol. 13, № 3. doi: 10.1016/j.ttbdis.2022.101932.
53. Böhmer M. M., Ens K., Böhmet S. al. Epidemiological Surveillance of Lyme Borreliosis in Bavaria, Germany, 2013-2020. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, № 9. P. 1872. doi: 10.3390/microorganisms9091872.
54. Teodorowicz P., Weiner M. The Role Of Ticks in the Transmission of Selected Bacterial Pathogens of Human Diseases. *Health Problems of Civilization*. 2022. Vol. 16, № 1. P. 5–14. doi: 10.5114/hpc.2022.113599.
55. Tatum R., Pearson-Shaver A. L *Borrelia burgdorferi*. [S. l.] : StatPearls Publishing, 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532894/>
56. Immunoreactivity of Polish Lyme Disease Patient Sera to Specific *Borrelia* Antigens—Part 1 / Wojciechowska-Koszko I., Mnichowska-Polanowska M., Kwiatkowski P. et al.. *Diagnostics*. 2021. Vol. 11, № 11. P. 2157. doi: 10.3390/diagnostics11112157.
57. The evolving story of *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmission in Europe / A. Steinbrink, K. Brugger, G. Margos et al. *Parasitol Res*. 2022. Vol. 121. P. 781–803. doi: 10.1007/s00436-022-07445-3.
58. Lyme borreliosis prevalence and genospecies distribution in ticks removed from humans / P. Waindok, S. Schicht, V. Fingerle, C. Strube. *Ticks Tick Borne Dis*. 2017. Vol. 8. P. 709–714. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.05.003.
59. Isolation of live *Borrelia burgdorferi* sensu lato spirochaetes from patients with undefined disorders and symptoms not typical for Lyme borreliosis / N. Rudenko, M. Golovchenko, M. Vancova et al. *Clin. Microbiol. Infect*. 2016. Vol. 22, № 3. P. 267. e9-15. doi: 10.1016/j.cmi.2015.11.009.

60. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study / B. S. Pritt, P. S. Mead, D. K. H. Johnson et al. *Lancet Infect. Dis.* 2016. Vol. 16. P. 556–564.

61. Scott J. D. *Borrelia mayonii*: prying open Pandora's box of spirochetes. *The Lancet. Infectious diseases.* 2016. Vol. 16, № 6. P. 637. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30053-6.

62. 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.

63. An updated meta-analysis of the distribution and prevalence of *Borrelia burgdorferi* s.l. in ticks in Europe / A. Estrada-Peña, S. Cutler, A. Potkonjak et al. *Int. J. Health Geogr.* 2018. Vol. 17. P. 41. doi: 10.1186/s12942-018-0163-7.

64. Emergence of Lyme borreliosis in the province of Verona, Northern Italy: Five-years of sentinel surveillance / A. Beltrame, P. Rodari, L. Mauroner et al. *Ticks and tick-borne diseases.* 2021. Vol. 12, № 2. P. 101628. doi: 10.1016/j.ttbdis.2020.101628.

65. Elbaum-Garfinkle S. Close to home: a history of Yale and Lyme disease. *The Yale journal of biology and medicine.* 2011. Vol. 84, № 2. P. 103-108.

66. Emerging Tick-Borne Diseases / S. Madison-Antenucci, L. D. Kramer, L. L. Gebhardt, E. Kauffman. *Clinical microbiology reviews.* 2020. Vol. 33, № 2. P. e00083-18. doi: 10.1128/CMR.00083-18.

67. Шкільна М. І. Лайм-бореліоз у працівників лісових господарств Тернопільської області. *Інфекційні хвороби.* 2016. № 1 (83). С. 36–40.

68. 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.

69. 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.

70. Stuen S., Granquist E. G., Silaghi C. *Anaplasma phagocytophilum* widespread multi-host pathogen with highly adaptive strategies. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2013. Vol. 3. P. 31. doi: 10.3389/fcimb.2013.00031
71. *Anaplasma odocoilei* sp. nov. (Family *Anaplasmataceae*) from whitetailed deer (*Odocoileus virginianus*) / C. M. Tate, E. W. Howerth, D. G. Mead et al. *Ticks Tick Borne Dis.* 2013. Vol. 4. P. 110–119. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.09.005.
72. Human infection with a novel tick-borne *Anaplasma* species in China: a surveillance study / H. Li, Y. C. Zheng, L. Ma et al.. *Lancet Infect. Dis.* 2015. Vol. 15. P. 663–670. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70051-4.
73. Levin M. L., Troughton D. R., Loftis A. D. Duration of tick attachment necessary for transmission of *Anaplasma phagocytophilum* by *Ixodes scapularis* (Acari: Ixodidae) nymphs. *Ticks and tick-borne diseases.* 2021. Vol. 12, № 6. P. 101819. doi: 10.1016/j.ttbdis.2021.101819.
74. Малий В. П., Шепилєва Н. В. Кліщові інфекції (хвороба Лайма, гранулоцитарний анаплазмоз і моноцитарний ерліхіоз) у Харківській області. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2013. № 2. С. 49–52.
75. Ben I., Lozynskyi I. Prevalence of *Anaplasma phagocytophilum* in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* and Coinfection with *Borrelia burgdorferi* and Tick-Borne Encephalitis Virus in Western Ukraine. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.).* 2019. Vol. 19, № 11. P. 793–801.
76. Ben I. Features of clinical manifestations of human granulocytic anaplasmosis in the Western region of Ukraine. *Pharma Innovation.* 2019. Vol. 8, № 2. P. 118–122.
77. Iii S. R. T., Goethert H. K. Perpetuation of *Borreliae*. *Current issues in molecular biology.* 2021. Vol. 42. P. 267–306. doi: 10.21775/cimb.042.267.
78. Lyme Disease Pathogenesis / J. Coburn, B. Garcia, L. T. Hu et al. *Current issues in molecular biology.* 2021. Vol. 42. P. 473–518. doi: 10.21775/cimb.042.473.

79. 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. doi: 10.1016/j.pt.2012.12.001.
80. Труднощі діагностики та лікування Лайм-бореліозу, що виник на фоні імунодепресії / С. А. Гусєва, Г. В. Осьодло, Я. Б. Савченко, Я. П. Гончаров. *Військова медицина України.* 2019. Том 19, № 4. С. 79–87.
81. Волоха А. П. Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз) у дітей. *Інфекційні хвороби.* 2014. № 1. С. 80–87.
82. Analysis of the antigenic determinants of the OspC protein of the Lyme disease spirochetes: Evidence that the C10 motif is not immunodominant or required to elicit bactericidal antibody responses / J. R. Izac, A. C. Camire, K. G. Earnhart et al. *Vaccine.* 2019. Vol. 37, № 17. P. 2401–2407. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.02.007.
83. Динаміка інтерлейкінів у хворих на Лайм-бореліоз / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, О. Л. Івахів та ін. *Медична та клінічна хімія.* 2020. № 1. С. 17–22.
84. Varfolomeev E., Vucic D. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. *Cytokine.* 2018. Vol. 101. P. 26–32. doi: 10.1016/j.cyto.2016.08.035.
85. Translating IL-6 biology into effective treatments / E. H. Choy, F. De Benedetti, T. Takeuchi et al. *Nature reviews. Rheumatology.* 2020. Vol. 16, № 6. P. 335–345. doi: 10.1038/s41584-020-0419-z.
86. Попович О. О. Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія.* 2016. № 3 (12). С. 114–122.
87. Зінчук О. М., Калюжна Л. Д. Ураження шкіри у хворих на Лайм-бореліоз пізнього періоду. *Дерматологія, косметологія, сексопатологія.* 2016. № 1/2. С. 10–14.
88. Expanding the clinicopathological spectrum of late cutaneous Lyme borreliosis (acrodermatitis chronica atrophicans [ACA]): Aprospective study of 20

culture- and/or polymerase chain reaction (PCR)-documented cases / C. Lenormand, B. Jaulhac, S. Debarbieux et al. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2016. Vol. 74. P. 685–692. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.046

89. Borrelial Lymphocytoma in adult patients / V. Maraspin, M. N. Klevisar, E. Ruzic-Sabljić et al. *Clin. Infect. Dis.* 2016. Vol. 63, № 7. P. 914–921. doi: 10.1093/cid/ciw417.

90. 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. P. 1050–1056. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.2306

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

92. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French Scientific Societies (I): prevention, epidemiology, diagnosis / J. Figoni, C. Chirouze, Y. Hansmann et al. *Medecine et maladies infectieuses.* 2019. Vol. 49, № 5. P. 318–334. doi: 10.1016/j.medmal.2019.04.381.

93. A Unique Case of Bannwarth Syndrome in Early Disseminated Lyme Disease / Y. B. Omotosho, R. Sherchan, G. W. Ying, M. Shayuk. *Cureus.* 2021. Vol. 13, № 4. P. e14680. doi: 10.7759/cureus.14680.

94. The many manifestations of a single disease: neuroborreliosis / S. Zulfiqar, A. Qureshi, R. Dande et al. *Journal of community hospital internal medicine perspectives.* 2021. Vol. 11, № 1. P. 56–59. doi: 10.1080/20009666.2020.1831746.

95. 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. P. 346–353. doi: 10.1093/cid/ciw299

96. Ford L., Tufts D. M. Lyme Neuroborreliosis: Mechanisms of

*B. burgdorferi* Infection of the Nervous System. *Brain Sci.* 2021. Vol. 11, № 6. P. 789. doi: 10.3390/brainsci11060789.

97. Common and uncommon neurological manifestations of neuroborreliosis leading to hospitalization / P. Schwenkenbecher, R. Pul, U. Wurster et al. *BMC Infect Dis.* 2017. Vol. 17. P. 90. doi: 10.1186/s12879-016-2112-z.

98. A clinical diagnostic system for late-stage neuropsychiatric Lyme Borreliosis based upon an analysis of 100 patients / R. C. Bransfield, D. M. Aidlen, M. J. Cook, S. Javia. *Healthcare.* 2020. Vol. 8. P. 13. doi: 10.3390/healthcare8010013.

99. Marcelis S., Vanhoenacker F. Lyme Disease: A Probably Underdiagnosed Cause of Mono-Arthritis. *Journal of the Belgian Society of Radiology.* 2021. Vol. 105, № 1. P. 80. doi: 10.5334/jbsr.2625.

100. Acute arthritis of the right temporomandibular joint due to Lyme disease: a case report and literature review / C. Weise, M. C. Schulz, K. Frank et al. *BMC oral health.* 2021. Vol. 21, № 1. P. 400. doi: 10.1186/s12903-021-01744-4.

101. Characteristics and clinical outcomes after treatment of a national cohort of PCR-positive Lyme arthritis / A. Grillon, M. Scherlinger, P. H. Boyer et al. *Semin Arthritis Rheum.* 2019. Vol. 48, № 6. P. 1105–1112. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.09.007.

102. Шкільна М. І. Деякі особливості враження опорно-рухової системи, асоційованої із хворобою Лайма у мешканців Тернопільщини. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2019. № 1. С. 190–194.

103. Farooq I., Moriarty T. J. The Impact of Tick-Borne Diseases on the Bone. *Microorganisms.* 2021. Vol. 9, № 3. P. 663. doi: 10.3390/microorganisms9030663.

104. Yehudina Y., Trypilka S. Lyme Borreliosis as a Trigger for Autoimmune Disease. *Cureus*. 2021. Vol. 13, № 10. P. e18648. doi: 10.7759/cureus.18648.
105. Eisen L., Dolan M. C. Evidence for Personal Protective Measures to Reduce Human Contact With Blacklegged Ticks and for Environmentally Based Control Methods to Suppress Host-Seeking Blacklegged Ticks and Reduce Infection with Lyme Disease Spirochetes in Tick Vectors and Rodent Reservoirs. *J. Med. Entomol.* 2016. Vol. 53, № 5. P. 1063–1092. doi: 10.1093/jme/tjw103.
106. Incidence of carditis and predictors of pacemaker implantation in patients hospitalized with Lyme disease / U. A. Uzomah, G. Rozen, S. Carasso et al. *PloS one*. 2021. Vol. 16, № 11. P. e0259123. doi: 10.1371/journal.pone.0259123.
107. Shen R. V., McCarthy C. A., Smith R. P. Lyme Carditis in Hospitalized Children and Adults, a Case Series. *Open forum infectious diseases*. 2021. Vol. 8, № 7. P. ofab140. doi: 10.1093/ofid/ofab140.
108. Aljadba I., Suresh K., Hussain K. M. Lyme Carditis Manifesting as Wenckebach Heart Block. *Cureus*. 2021. Vol. 13, № 11. P. e19251. doi: 10.7759/cureus.1925.
109. Lyme Carditis: From Pathophysiology to Clinical Management / C. Radesich, E. Del Mestre, K. Medo et al. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2022. Vol. 11, № 5. P. 582. doi: 10.3390/pathogens11050582.
110. Rivera O. J., Nookala V. Lyme Carditis. [S. l.]: StatPearls Publishing, 2022. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546587/>
111. Manifestations of Lyme carditis / T. Kostic, S. Momcilovic, Z. D. Perisic et al. *Int. J. Cardiol.* 2017. Vol. 232. P. 24–32. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.169

112. Panuveitiscased by *Borrelia burgdorferi sensu lato* infection / J. Mahne, B. S. Kranjc, F. Strle et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015. Vol. 34, № 1. P. 102–104. doi: 10.1097/INF.0000000000000473

113. Perceptions, Representations, and Experiences of Patients Presenting Nonspecific Symptoms in the Context of Suspected Lyme Borreliosis / A. Raffetin, A. Barquin, S. Nguala et al. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, № 7. P. 1515. doi: 10.3390/microorganisms9071515.

114. Donta S. T. What We Know and Don't Know About Lyme Disease. *Frontiers in public health*. 2022. Vol. 9. P. 819541. doi: 10.3389/fpubh.2021.819541.

115. Signs and Symptoms / Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/anaplasmosis/symptoms/index.html> (дата звернення 8.11.2020).

116. Stice M. J., Bruen C. A., Grall K. J. H. Anchoring on COVID-19: A Case Report of Human Granulocytic Anaplasmosis Masquerading as COVID-19. *Clinical practice and cases in emergency medicine*. 2021. Vol. 5, № 3. P. 328–331. doi: 10.5811/cpcem.2021.4.51970.

117. Human Granulocytic Anaplasmosis as a COVID-19 Mimicker / D. Ramanujam, A. Nasrullah, O. Ashraf et al. *European journal of case reports in internal medicine*. 2021. Vol. 8, № 12. P. 003047. doi: 10.12890/2021\_003047.

118. Transient Arrhythmia in a Patient With Human Granulocytic Anaplasmosis: An Uncanny Presentation / R. R. H. Khan, R. Zaki, A. Zaki et al. *Cureus*. 2021. Vol. 13, № 2. P. e13241. doi: 10.7759/cureus.13241.

119. Human granulocytic anaplasmosis combined with rhabdomyolysis: a case report / J. M. Cho, J. Chang, D.-M. Kim et al. *BMC infectious diseases*. 2021. Vol. 21. P. 1184. doi: 10.1186/s12879-021-06869-z.

120. Human Granulocytic Anaplasmosis presenting as Subacute Abdominal Pain and Hyponatremia / A. T. Ladzinski, M. Baker, K. Dunning, P. P. Patel. *IDCases*. 2021. Vol. 25. P. e01183. doi:10.1016/j.idcr.2021.e01183.



121. Finnin D., Hanowitz C. A Traumatic Tick Bite: A Case Report. *Clinical practice and cases in emergency medicine*. 2021. Vol. 5, № 2. P. 210–213. doi: 10.5811/cpcem.2021.3.50514.

122. Anaplasmosis-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis / M. de Jesus, A. Lopez, J. Yabut et al. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*. 2022. Vol. 35, № 3. P. 379–381. doi: 10.1080/08998280.2022.2039046.

123. Human-pathogenic *Anaplasma* spp., and *Rickettsia* spp. in animals in Xi'an, China / W. P. Guo, B. Huang, Q. Zhao et al. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2018. Vol. 12, № 11. P. e0006916.

124. Manifestation of anaplasmosis as cerebral infarction: a case report / S.W. Kim, C. M. Kim, D. M. Kim, N. R. Yun. *BMC Infect. Dis.* 2018. Vol. 18, № 1. P. 409. doi: 10.1186/s12879-018-3321-4

125. Death from Transfusion-Transmitted Anaplasmosis, New York, USA, 2017 / R. Goel, L. F. Westblade, D. A. Kessler et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2018. Vol. 24, № 8. P. 1548–1550.

126. Kobayashi K. J., Weil A. A., Branda J. A. Case 16-2018: A 45-Year-Old Man with Fever, Thrombocytopenia, and Elevated Aminotransferase Levels. *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 378, № 21. P. 2023–2029.

127. Trigeminal Neuralgia As the Principal Manifestation of Anaplasmosis: A Case Report / M. J. LeDonne, S. A. Ahmed, S. M. Keeney, H. Nadworny. *Cureus*. 2022. Vol. 14, № 1. P. e21668. doi:10.7759/cureus.21668.

128. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review / E. Sanchez, E. Vannier, G. P. Wormser et al. *JAMA*. 2016. Vol. 315, № 16. P. 1767–1777. doi: 10.1001/jama.2016.2884.

129. Lantos P. M., Wormser G. P. Chronic coinfections in patients diagnosed with chronic lyme disease: a systematic review. *The American journal of medicine*. 2014. Vol. 127, № 11. P. 1105–1110. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.05.036.

130. Stinco G., Bergamo S. Impact of Co-Infections in Lyme Disease. *The Open Dermatology Journal*. 2016. Vol. 10, № 1. P. 55–61. doi: 10.2174/1874372201610010055.

131. Бень І. І. Уранулоцитарний анаплазмоз людини: клініко-епідеміологічна характеристика та алгоритм діагностики (на прикладі Львівської та Волинської областей) : дис.... канд. мед. наук : 14.01.13. Львів, 2019. 201 с.

132. Polymicrobial nature of tick-borne diseases / S. Sanchez-Vicente, T. Tagliaferro, J. L. Coleman et al. *mBio*. 2019. Vol. 10. P. e02055-19. doi: 10.1128/mBio.02055-19.

133. Tick-transmitted co-infections among erythema migrans patients in a general practice setting in Norway: a clinical and laboratory follow-up study / K. E. Eliassen, L. F. Ocias, K. A. Kroghfelt et al. *BMC infectious diseases*. 2021. Vol. 21, № 1. P. 1044. doi: 10.1186/s12879-021-06755-8.

134. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis – United States / H. M. Biggs, C. B. Behravesh, K. K. Bradley et al. *MMWR Recommend. Rep*. 2016. Vol. 65, № 2. P. 1–44. doi: 10.15585/mmwr.rr6502a1.

135. A rare case of delayed anaplasma phagocytophilum-induced pancytopenia: A diagnostic conundrum / D. Song, T. Almas, M. Abdelghffar et al. *Annals of medicine and surgery (2012)*. 2022. Vol. 75. P. 103366. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103366.

136. *Anaplasma bovis* Infection in Fever and Thrombocytopenia Patients – Anhui Province, China, 2021 / M. Lu, Q. Chen, X. Qin et al. *China CDC weekly*. 2022. Vol. 4, № 12. P. 249–253. doi: 10.46234/ccdcw2022.053

137. Baker P. J. Is It Possible to Make a Correct Diagnosis of Lyme Disease on Symptoms Alone? Review of Key Issues and Public Health Implications. *The*

*American journal of medicine*. 2019. Vol. 132, № 10. P. 1148–1152. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.001.

138. Chou E., Minor A., Cady N. C. Quantitative multiplexed strategies for human Lyme disease serological testing. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. 2021. Vol. 246, № 12. P. 1388–1399. doi: 10.1177/15353702211003496.

139. 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 et al. *BMC Infect. Dis.* 2016. Vol. 16. P. 140. doi: 10.1186/s12879-016-1468-4

140. The Accuracy of Diagnostic Tests for Lyme Disease in Humans. A Systematic Review and Meta-Analysis of North American Research / L. A. Waddell, J. Greig, M. Mascarenhas et al. *PLoS One*. 2016. Vol. 11. P. e0168613. doi: 10.1371/journal.pone.0168613

141. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis / C. Eldin, A. Raffetin, K. Bouiller et al. *Med. Mal. Infect.* 2019. Vol. 49, № 2. P. 121–132. doi: 10.1016/j.medmal.2018.11.011

142. The use of anti-C6vlse igG in the assessment of the effectiveness of Lyme disease treatment – a preliminary report / M. Shkilna, M. Tokarska-Rodak, A. Pańczuk et al. *Health Problems of Civilization*. 2019. Vol. 13, № 1. P. 83–91. doi: 10.5114/hpc.2019.81106

143. Modified two-tiered testing algorithm for Lyme disease serology: the Canadian context. *Canada communicable disease report = Releve des maladies transmissibles au Canada*. 2020. Vol. 46, № 5. P. 125–131. doi: 10.14745/ccdr.v46i05a05

144. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study Group for Lyme borreliosis / R. B. Dessau, A. P. van Dam, V. Fingerle et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018. Vol. 24, № 2. P. 118–124. doi: 10.1016/j.cmi.2017.08.025

145. Hillerdal H., Henningsson A. J. Serodiagnosis of Lyme borreliosis-is IgM in serum more harmful than helpful? *European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2021. Vol. 40, № 6. P. 1161–1168. doi: 10.1007/s10096-020-04093-2.

146. Persistent Anti-*Borrelia* IgM Antibodies without Lyme Borreliosis in the Clinical and Immunological Context / M. Markowicz, M. Reiter, J. Gamper et al. *Microbiology spectrum*. 2021. Vol. 9, № 3. P. e0102021. doi: 10.1128/Spectrum.01020-21.

147. High frequency of falsepositive IgM immunoblots for *Borrelia burgdorferi* in clinical practice / V. Seriburi, N. Ndukwe, Z. Chang et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012. Vol. 18, № 12. P. 1236–1240. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03749.x

148. Webber B. J., Burganowski R. P., Colton L. Lyme Disease Overdiagnosis in a Large Healthcare System: A Population-based. Retrospective Study. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019. Vol. 25, № 10. P. 1233–1238. doi: 10.1016/j.cmi.2019.02.020

149. 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. doi: 10.3201/eid2205.151806

150. 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. doi: 10.1093/cid/cit235

151. Branda J. A., Steere A. C. Laboratory Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clinical microbiology reviews*. 2021. Vol. 34, № 2. P. e00018-19. doi: 10.1128/CMR.00018-19.

152. Systemic immune responses in patients with early localized or early disseminated *Borrelia afzelii* lyme borreliosis / T. Cerar Kišek, R. Blagus,

E. Ružić-Sabljić et al. *Immunity, inflammation and disease*. 2021. Vol. 9, № 2. P. 375–387. doi: 10.1002/iid3.398.

153. Are Differences in Presentation of Early Lyme Borreliosis in Europe and North America a Consequence of a More Frequent Spirochetemia in American Patients? / V. Maraspin, P. Bogovič, K. Ogrinc et al. *Journal of clinical medicine*. 2021. Vol. 10, № 7. P. 1448. doi: 10.3390/jcm10071448.

154. Immunoserological Diagnosis of Human Borrelioses: Current Knowledge and Perspectives / E. Talagrand-Reboul, A. Raffetin, P. Zachary et al. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2020. Vol.10. P. 241. doi:10.3389/fcimb.2020.00241.

155. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis / B. Jaulhac, A. Saunier, E. Caumes et al. *Medecine et maladies infectieuses*. 2019. Vol. 49, № 5. P. 335–346. doi: 10.1016/j.medmal.2019.05.001.

156. Serological testing for Lyme Borreliosis in general practice: A qualitative study among Dutch general practitioners. T. Vreugdenhil, M. Leeftang, J. Hovius et al. *The European journal of general practice*. 2020. Vol. 26, № 1. P. 51–57. doi:10.1080/13814788.2020.1732347.

157. Evidence for strain-specific immunity in patients treated for early lymedisease / C. E. Khatchikian, R. B. Nadelman, J. Nowakowski et al. *Infect. Immun.* 2014. Vol. 82, № 4. P. 1408–1410. doi: 10.1128/IAI.01451-13.

158. Analysis of selected serological parameters in patients with diagnosed Lyme borreliosis and in seropositive patients with no clinical symptoms / M. Tokarska-Rodak, A. Pańczuk, H. Fota-Markowska, K. Matuska. *Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM*. 2021. Vol. 28, № 3. P. 397–403. doi: 10.26444/aaem/124088.

159. Agüero-Rosenfeld M. E., Wormser G. P. Lyme disease: diagnostic issues and controversies. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015. Vol. 15, № 1. P. 1–4. doi: 10.1586/14737159.2015.989837
160. Bonin S. Diagnostic tools for borrelia assessment in humans. *Open Dermatol. J.* 2016. Vol. 10, Suppl. 1: M7. P. 62–69. doi: 10.2174/1874372201610010062.
161. Cutaneous lyme borreliosis : guideline of the German Dermatology Society / H. Hofmann, V. Fingerle, K. Hunfeld et al. *Ger. Med. Sci.* 2017. Vol. 15. P. 14. doi: 10.3205/000255.
162. Molecular Detection of *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia* Species in Ticks Removed from Humans in the Republic of Korea / Y. J. Kim, J. Y. Seo, S. Y. Kim, H. I. Lee. *Microorganisms.* 2022. Vol. 10, № 6. P. 1224. doi: 10.3390/microorganisms10061224.
163. Guidelines for the direct detection of *Anaplasma* spp. in diagnosis and epidemiological studies / C. Silaghi, A. S. Santos, J. Gomes et al. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2017. Vol. 17, № 1. P. 12–22. doi: 10.1089/vbz.2016.1960
164. The genus *Anaplasma*: drawing back the curtain on tick-pathogen interactions / A. J. O'Neal, N. Singh, M. T. Mendes, J. H. F. Pedra. *Pathogens and disease.* 2021. Vol. 79, № 5. P. ftab022. doi: 10.1093/femspd/ftab022.
165. Serological and Molecular Evidence of Patients Infected with *Anaplasma phagocytophilum* in Mexico / C. G. Sosa-Gutierrez, M. Cervantes-Castillo, R. Laguna-Gonzalez et al. *Diseases (Basel, Switzerland).* 2021. Vol. 9, № 2. P. 37. doi: 10.3390/diseases9020037.
166. Застосування термографії в Україні / Є. Ф. Венгер, В. І. Гордієнко, В. І. Дунаєвський та ін. *Наука та інновації.* 2015. Т. 11, № 6. С. 5–15. doi: 10.15407/scin11.06.005.
167. Ата М. А. Дистанционное термометрическое исследование измененных кожных покровов у больных очаговой склеродермией. *Дерматология та венерология.* 2018. № 2. С. 50–53.

168. Magalhaes C., Vardasca R., Mendes J. Recent use of medical infrared thermography in skin neoplasms. *Skin Research and Technology*. 2018. Vol. 24, № 4. P. 587–591. doi: 10.1111/srt.12469.
169. Thermography: High sensitivity and specificity diagnosing contact dermatitis in patch testing / F. Anzengruber, F. Alotaibi, L. Kaufmann et al. *Allergology International*. 2019. Vol. 68, № 2. P. 254–258. doi: 10.1016/j.alit.2018.12.001.
170. Андрейчин М. А., Копча Ю. В. Дистанційна термографія та її значення для діагностики гострого тонзиліту. *Інфекційні хвороби*. 2016. № 3. P. 82–88.
171. Thermographic differential diagnosis of acute tonsillitis and exacerbation of chronic tonsillitis / M. Andreychyn, V. Kopycha, S. Klymnyuk et al. *Wiadomości Lekarskie*. 2020. Vol. 73, № 3. P. 417–422.
172. Андрейчин М. А., Корда М. М., Копча В. С., Шкільна М. І. Спосіб діагностики безеритемної форми хвороби Лайма : патент № 133091 (UA), МПК А61В 5/01 (2006.01), G01К 7/42 (2006.01), А61В 5/01. № u201809939 ; заявл. 05.10.2018 ; опубл. 25.03.2019, Бюл. № 6/2019.
173. Козловська А. Лайм-бореліоз: сучасні принципи лікування від А до Я. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020. № 5 (126). С. 34–39.
174. Lyme Disease, Anaplasmosis, and Babesiosis, Atlantic Canada / Z. O. Allehebi, F. M. Khan, M. Robbins et al. *Emerging infectious diseases*. 2022. Vol. 28, № 6. P. 1292–1294. doi: 10.3201/eid2806.220443.
175. Comparison of phenoxymethylpeni-cillin, amoxicillin, and doxycycline for erythema migrans in general practice. A randomized controlled trial with a 1-year follow-up / K. E. Eliassen, H. Reiso, D. Berild, M. Lindbaek. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018. Vol. 24, № 12. P. 1290–1296. doi: 10.1016/j.cmi.2018.02.028
176. Focus on patients receiving long-term antimicrobial treatments for lyme borreliosis: No lyme but mostly mental disorders / O. Itani, E. Haddad, V. Pitron et

al. *Infectious diseases now*. 2021. Vol. 51, № 3. P. 300–303. doi: 10.1016/j.medmal.2020.10.018.

177. Estimating the Frequency of Lyme Disease Diagnoses, United States, 2010-2018 / K. J. Kugeler, A. M. Schwartz, M. J. Delorey et al. *Emerging infectious diseases*. 2021. Vol. 27, № 2. P. 616–619. doi: 10.3201/eid2702.202731.

178. An intervention in general practice to improve the management of Lyme borreliosis in Denmark / F. C. Knudtzen, T. G. Jensen, N. S. Andersen et al. *European journal of public health*. 2022. Vol. 32, № 3. P. 436–442. doi: 10.1093/eurpub/ckac013.

179. Ismail N., McBride J. W. Tick-borne emerging infections: ehrlichiosis and anaplasmosis. *Clin Lab Med*. 2017. Vol. 37, № 2. P. 317–340. doi: 10.1016/j.cll.2017.01.006.

180. Report of the Pathogenesis and Pathophysiology of Lyme Disease Subcommittee of the HHS Tick Borne Disease Working Group / S. T. Donta, L. J. States, W. A. Adams et al. *Frontiers in Medicine*. 2021. Vol. 8. P. 643235. doi: 10.3389/fmed.2021.643235.

181. Lyme arthritis is rare in Eastern Denmark / T. Müller, H. Loch, I. Panum et al. *Danish medical journal*. 2021. Vol. 68, № 11. P. A05210423.

182. 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.

183. Metamorphoses of Lyme disease spirochetes: phenomenon of *Borrelia persisters* / N. Rudenko, M. Golovchenko, K. Kybicova, M. Vancova. *Parasites & Vectors*. 2019. Vol. 12, № 1. P. 237. doi: 10.1186/s13071-019-3495-7

184. Berghoff W. Chronic Lyme Disease and Co-infections: Differential Diagnosis. *The Open Neurology Journal*. 2012. Vol. 6, № 1. P. 158–178. doi: 10.2174/1874205X01206010158



185. Arvikar S. L., Steere A. C. Diagnosis and Treatment of Lyme Arthritis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2015. Vol. 29, № 2. P. 269–280. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.004

186. A Drug Combination Screen Identifies Drugs Active against Amoxicillin-Induced Round Bodies of In Vitro *Borrelia burgdorferi* Persisters from an FDA Drug Library / J. Feng, W. Shi, S. Zhang et al. *Frontiers in Microbiology*. 2016. Vol. 7. P. 743. doi: 10.3389/fmicb.2016.00743.

187. Assessing the Need for Multiplex and Multifunctional Tick-Borne Disease Test in Routine Clinical Laboratory Samples from Lyme Disease and Febrile Patients with a History of a Tick Bite / K. Garg, T. S. Jokiranta, S. Filén, L. Gilbert. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2021. Vol. 6, № 1. P. 38. doi: 10.3390/tropicalmed6010038.

188. Lyme arthritis / *Centers for Disease Control and Prevention*. URL: <https://www.cdc.gov/lyme/treatment/LymeArthritis.html> (дата звернення: 03.11.2021).

189. Management of Chronic Symptoms of Lyme Disease With Intravenous Ceftriaxone / M. Naeem, D. Enos, S. Shah et al. *Cureus*. 2021. Vol. 13, № 7. P. e16354. doi: 10.7759/cureus.16354.

190. Steere A. C. Treatment of Lyme Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2019. Vol. 46, № 8. P. 871–873. doi: <https://doi.org/10.3899/jrheum.190320>

191. Bakken J. S., Dumler J.S. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect. Dis. Clin.* 2015. Vol. 29, № 2. P. 341–355. doi: 10.1016/j.idc.2015.02.007

192. Communicable Disease Management Protocol – Anaplasmosis. 2016. URL: <https://www.manitoba.ca/health/publichealth/cdc/protocol/anaplasmosis.pdf> (дата звернення 8.11.2020).

193. Ehrlichiosis and Anaplasmosis among Transfusion and Transplant Recipients in the United States / S. J. Mowla, N. A. Drexler, C. C. Cherry et al.

*Emerging infectious diseases*. 2021. Vol. 27, № 11. P. 2768–2775. doi: 10.3201/eid2711.211127.

194. A Case of Anaplasmosis during a Warm Minnesota Fall / K. D. Khera, D. M. Southerland, N. E. Miller, G. M. Garrison. *Journal of primary care & community health*. 2021. Vol. 12. P. 21501327211005895. doi: 10.1177/21501327211005895.

195. *Borrelia miyamotoi* infection presenting as human granulocytic anaplasmosis: a case report / H. R. Chowdri, J. L. Gugliotta, V. P. Berardi et al. *Ann. Intern. Med.* 2013. Vol. 159, № 1. P. 21–27. doi: 10.7326/0003-4819-159-1-201307020-00005.

196. Олюнин Ю. А. Оценка активности заболевания при ревматоидном артрите: рекомендации и практика. *Современная ревматология*. 2014. Т. 8, № 2. С. 15–20.

197. Мілевська-Вовчук Л. С. Вибір оптимального методу оцінки больового синдрому в пацієнтів із хронічним поперековим больовим синдромом. *Український неврологічний журнал*. 2016. № 2. С. 96-100.

198. 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> (дата звернення 17.11.2021).

199. 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) (дата звернення 17.11.2021).

200. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу М до антигенів *Borrelia burgdorferi s.l.* (OspC Bg, OspC Bb, OspC Ba, p39, p41 та VlsE Bb) в сироватці крові методом імуноблотингу Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT IgM (к. номер: DN 2131-24001 M). URL:

[http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free\\_downloads/download&did = 248](http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=248) (дата звернення 17.11.2021).

201. Набір реагентів для визначення антитіл класу G до антигенів *Borrelia burgdorferi s.l.* (p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, p41, LBb, LBa, VlsE Bg, VlsE Bb та VlsE Ba) методом імуноблотингу Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT IgG (к. номер: DN 2131-24001 G). URL: [http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free\\_downloads/download&did = 247](http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=247) (дата звернення 17.11.2021).

202. 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> (дата звернення 17.11.2021).

203. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу M до антигенів *Anaplasma phagocytophilum* в сироватці крові методом непрямого імуофлуоресцентного аналізу *Anaplasma phagocytophilum* (HGA) IFA IgM Substrate Slide (к. номер: IF1404). URL: <https://www.focusdx.com/product/IF1404/ous> (дата звернення 20.11.2021).

204. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу G до антигенів *Anaplasma phagocytophilum* в сироватці крові методом непрямого імуофлуоресцентного аналізу *Anaplasma phagocytophilum* (HGA) IFA IgG Substrate Slide (к. номер: IF1403). URL: <https://www.focusdx.com/product/IF1403/ous> (дата звернення 20.11.2021).

205. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу M до антигенів 12 збудників інфекційних захворювань в сироватці крові методом непрямого імуофлуоресцентного аналізу Mosaic for Infectious Serology,

Infections arthritis profile 1(IgM) (к. номер: FI 2826-1001-1 M). URL: <https://www.euroimmun.com/products/techniques/ifa/> (дата звернення 17.11.2021).

206. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу G до антигенів 12 збудників інфекційних захворювань в сироватці крові методом непрямого імуофлуоресцентного аналізу Mosaic for Infectious Serology, Infections arthritis profile 1(Ig G) (к. номер: FI 2826-1001-1 G). URL: <https://www.euroimmun.com/products/techniques/ifa/> (дата звернення 17.11.2021).

207. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу M до антигенів 20 збудників інфекційних захворювань в сироватці крові методом непрямого імуофлуоресцентного аналізу Mosaic for Infectious Serology, Lymphadenitis profile 1 (IgM) (к. номер: FI 2823-1001-1 M). URL: <https://www.euroimmun.com/products/techniques/ifa/> (дата звернення 17.11.2021).

208. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу G до антигенів 20 збудників інфекційних захворювань в сироватці крові методом непрямого імуофлуоресцентного аналізу Mosaic for Infectious Serology, Lymphadenitis profile 1 (Ig G) (к. номер: FI 2823-1001-1 G). URL: <https://www.euroimmun.com/products/techniques/ifa/> (дата звернення 17.11.2021).

209. Набір реагентів для імуоферментного визначення рівня ІЛ-4 в сироватці крові людини (к. номер: А-8766). URL: <https://vector-best.kiev.ua/home/produkcziya/ifa-ihla/yfa-reagenti/> (дата звернення 17.11.2021).

210. Набір реагентів для імуоферментного визначення рівня ІЛ-6 в сироватці крові людини (к. номер: А-8768). URL: <https://vector-best.kiev.ua/home/produkcziya/ifa-ihla/yfa-reagenti/> (дата звернення 17.11.2021).

211. Набір реагентів для імуноферментного визначення рівня TNF- $\alpha$  в сироватці крові людини (к. номер: А-8756). URL: <https://vector-best.kiev.ua/home/produkcziya/ifa-ihla/yfa-reagenti/> (дата звернення 17.11.2021).

212. Rossignoli I., Benito P., Herrero A. Reliability of infrared thermography in skin temperature evaluation of wheelchair users. *Spinal Cord*. 2014. Vol. 53, № 3. P. 243–248. doi: 10.1038/sc.2014.212.

213. Тепловізор ULIRVISION T1-120. URL: <https://www.ulirvisiontech.com/> (дата звернення 20.12.2021).

214. Ammer K. The Glamorgan Protocol for recording and evaluation of thermal images of the human body. *Thermology International*. 2008. Vol. 18, № 4. P. 125–129.

215. Павлюк М. Т. Трансмисивні інфекції на Тернопільщині. *Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 24–26 квітня 2017 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2017. С. 183–184.

216. Huk M., Al-Abdulhadi R. Risk of human granulocytic anaplasmosis among inhabitants of Ternopol region. *Матеріали XXII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 24–26 квітня 2018 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2018. С. 163–164.

217. Анаплазмоз у жителів тернопільської області / М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук, Н. А. Ничик. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста* : матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 4–5 жовтня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 3–4.

218. Гук М. Т. Клініко-епідеміологічні особливості Лайм-артритів в поєднанні з *B. spielmanii*. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 15–17 квітня 2019 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2019. С. 194–195.

219. Шкільна М. І., Гук М. Т. Епідеміологічні особливості хвороби Лайма у пацієнтів з ураженням опорно-рухової системи. *Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря* : матеріали наук.-практ. конф., 04–05 квітня 2019 р. Київ, 2019. С. 44.

220. Андрейчин М. А., Гук М. Т., Шкільна М. І. Епідеміологічні дослідження гранулоцитарного анаплазмозу людини на Тернопільщині. *Мечниковські читання – 2020* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 5–6 листопада 2020 р. Харків, 2020. С. 8–9.

221. Андрейчин М. А., Гук М. Т. Проблема поєднаних інфекцій. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці* : матеріали X з'їзду інфекціоністів України, 6–7 жовтня 2021 р. Суми, 2021. С. 4–5.

222. Андрейчин М. А., Гук М. Т. Порівняльний аналіз клінічних проявів кліщових моно- і ко-інфекцій. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці* : матеріали X з'їзду інфекціоністів України, 6–7 жовтня 2021 р. Суми, 2021. С. 5–8.

223. Гук М. Т. Клініко-імунологічні особливості безеритемної форми Лайм-бореліозу і гранулоцитарного анаплазмозу людини. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 3 (105). С. 43–48. doi: 10.11603/1681-2727.2021.3.12493.

224. Застосування полімеразної ланцюгової реакції для діагностики анаплазмозу у жителів Тернопільщини та кліщів, відібраних від мешканців області та довкілля / М. І. Шкільна, С. С. Подобівський, О. М. Марчук, М. Т. Гук. *Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях* : матеріали наук.-практ. конф., 12 квітня 2018 р. Київ, 2018. С. 84–85.

225. Термосеміотика шкірної форми Лайм-бореліозу / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, М. М. Корда, І. М. Кліщ, М. Т. Гук. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присв. 165-річчю від дня народження

І. Я. Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2019. С. 31–32.

226. Гук М. Т. Спосіб діагностики шкірних проявів Лайм-бореліозу. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2020. С. 129.

227. Гук М. Т. Сучасні методи діагностики гранулоцитарного анаплазмозу людини. *Мечниковські читання – 2020* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю 5–6 листопада 2020 р. Харків, 2020. С. 50–52.

228. Гук М. Т. Використання методу непрямого імунофлюоресцентного аналізу для діагностики деяких інфекцій у пацієнтів із артритами. *Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми діагностики, лікування, спостереження* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 8–9 квітня 2021 р. Київ, 2021. С. 72–73.

229. Гук М. Т. Застосування реакції непрямої імунофлюоресценції для діагностики інфекційних захворювань у пацієнтів з лімфаденопатією. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. С. 173–174.

230. Серологічна діагностика Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу у хворих з лімфаденопатією. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. С. 17–18.

231. Serological Surveillance of Hospitalized Patients for Lyme Borreliosis in Ukraine / M. Shkilna, M. Andreychyn, M. Korda, O. Pokryshko, R. Humenna, M. Huk, S. Liu, A. S. Rogovsky. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2021. Vol. 21, № 4. P. 301–303. doi: 10.1089/vbz.2020.2715

232. Специфічна діагностика. *Лайм-бореліоз* : монографія / М. М. Корда, М. А. Андрейчин, І. М. Кліщ, М. І. Шкільна, О. М. Марчук, Р. О. Гуменна, М. Т. Гук ; за ред. М. А. Андрейчина, М. М. Корди. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. 376 с.
233. Термографічне дослідження мігруючої еритеми / М. Т. Гук, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, С. Й. Запорожан. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина*. 2021. № 1 (63). С. 20–25.
234. Дослідження сироваток крові пацієнтів із лімфаденопатією на антитіла до збудників кліщових та інших інфекцій / М. А. Андрейчин, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, К. Б. Штокайло, М. М. Корда. *Запорожський медичинський журнал*. 2022. № 24 (1). С. 38–43. doi: 10.14739/2310-1210.2022.1.238413
235. Гук М. Т., Андрейчин М. А. Оптимізація лікування хворих з Лайм-бореліозом і гранулоцитарним анаплазмозом людини. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 4. С. 23–29. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12756
236. Гук М. Т., Іщук І. С., Івахів О. Л. Визначення цитокінового статусу у пацієнтів з кліщовими моно- і ко-інфекціями. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці*: матеріали Х з'їзду інфекціоністів України, 6–7 жовтня 2021 р. Суми, 2021. С. 37–39.
237. Гук М. Т. Деякі аспекти лікування Лайм-бореліозу у пацієнтів з ураженням опорно-рухової системи. *Матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2022. С. 119.
238. Incidence of Clinician-Diagnosed Lyme disease, United States, 2005–2010 / С. A. Nelson, S. Saha, K. J. Kugeler et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2015. Vol. 21, № 9. P. 1625–1631. doi: 10.3201/eid2109.150417



239. Серологічна діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію / К. Б. Штокайло, Д. С. Шах, І. Д. Круз та ін.. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 3 (105). С. 33–42.

240. Маркери лайм-бореліозу, бартонельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'янкою / А. М. Петрук, О. Л. Івахів, В. О. Качор та ін. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 4 (106). С. 26–31.

241. 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. *Cellular microbiology*,. 2019. Vol. 21, № 2. P. e12954. doi: 10.1111/cmi.12954.

242. Sheila L. A., 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

243. Badawi A., Arora P., Brenner D. Biologic Markers of Antibiotic-Refractory Lyme Arthritis in Human: A Systematic Review. *Infect. Dis. Ther.* 2019. Vol. 8. P. 5–22.

244. Back I. ACR 2021: What Rheumatologists Need to Know About Lyme Disease and Tick-Borne Illnesses. URL: <https://www.rheumatologyadvisor.com/home/topics/lyme-disease/acr-2021-session-rheumatologists-lyme-disease-tick-borne-illnesses/> (дата звернення 15.11.2021).

245. Clinical manifestations of reported Lyme disease cases in Ontario, Canada: 2005–2014 / K. O. Johnson, M. P. Nelder, C. Russell et al. *PLOS One*. 2018. Vol. 13, № 6. P. e0198509. doi: 10.1371/journal.pone.0198509.

246. Differences and similarities between culture-confirmed human granulocytic anaplasmosis and early lyme disease / G. P. Wormser, M. E. Agüero-Rosenfeld, M. E. Cox et al. *Journal of clinical microbiology*. 2013. Vol. 51, № 3. P. 954–958. doi: 10.1128/JCM.02929-12.

247. Epidemiology and Spatial Emergence of Anaplasmosis, New York, USA, 2010–2018 / A. Russell, M. Prusinski, J. Sommer et al. *Emerging infectious diseases*. 2021. Vol. 27, № 8. P. 2154–2162. doi: 10.3201/eid2708.210133.

248. Sathiamoorthi S., Smith W. M. The eye and tick-borne disease in the United States. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2016. Vol. 27, № 6. P. 530–537. doi:10.1097/icu.0000000000000308.

249. Issa R., DeSouza S. A. M. Recurrent bilateral chorioretinitis with positive Lyme serology: a case report. *Journal of Medical Case Reports*. 2021. Vol. 15, № 1. doi:10.1186/s13256-021-02804-7

250. Monoinfekcja *Borrelia burgdorferi* i współzakażenia *Borrelia burgdorferi* / *Anaplasma phagocytophilum* u pracowników leśnictwa i rolników / M. Tokarska-Rodak, A. Pańczuk, M. Koziół-Montewka et al. *Medycyna Pracy*. 2015. Vol. 66, № 5. P. 645–651. doi: 10.13075/mp.5893.00226.

251. Parada-Turska J. Lyme arthritis – symptoms and treatment. *Reumatologia*. 2013. Vol. 51, № 1. P. 51–55. doi: <https://doi.org/10.5114/reum.2013.33395>

252. Бондаренко Г. М. Этиопатогенез болезни Рейтера: современное состояние проблемы. *Дерматологія та венерологія*. 2004. № 2 (24). С. 73–80.

253. Проценко Г. О., Пастернак М. Л. Досвід застосування набуметону у хворих з реактивними артритами. *Український ревматологічний журнал*. 2021. № 4 (86). С. 74–79. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16631.

254. Maini R., Nagalli S. *Lymphadenopathy*. In StatPearls. StatPearls Publishing, 2021. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558918/>

255. Лімфатичні вузли, лімфаденопатія. URL: <https://empendium.com/ua/chapter/B27.I.1.26> (дата звернення 15.03.2021).

256. Lymphadenopathy during Lyme Borreliosis Is Caused by Spirochete Migration-Induced Specific B Cell Activation / S. S. Tunev, C. J. Hasteu, E. Hodzic et al. *PLOS Pathogens*. 2011. Vol. 7, № 5. P. e1002066. doi: 10.1371/journal.ppat.1002066.

257. Quantitative Detection of *Borrelia burgdorferi* in 2-Millimeter Skin Samples of Erythema Migrans Lesions: Correlation of Results with Clinical and Laboratory Findings / D. Liveris, G. Wang, G. Girao et al. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002. Vol. 40, № 4. P. 1249–1253. doi: 10.1128/JCM.40.4.1249-1253.2002.

258. Analysis of cases of Lyme arthritis in patients hospitalized in Infectious Diseases Department, University Hospital in Cracow / K. Stażyk, J. Czepiel, M. Gumulska et al. *Folia medica Cracoviensia*. 2019. Vol. 59, № 1. P. 5–14.

259. Treatment|Anaplasmosis / *Centers for Disease Control and Prevention*. URL: [https://www.cdc.gov/anaplasmosis/healthcarproviders/treatment.html#:~:text = Doxycycline%20is%20the%20treatment%20of,%2C%20including%20children%20%3C8%20years](https://www.cdc.gov/anaplasmosis/healthcarproviders/treatment.html#:~:text=Doxycycline%20is%20the%20treatment%20of,%2C%20including%20children%20%3C8%20years) (дата звернення: 07.11.2021).

260. Evaluation of Disease Causality of Rare *Ixodes ricinus*-Borne Infections in Europe / T. Azagi, D. Hoornstra, K. Kremer et al. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2020. Vol. 9, № 2. P. 150. doi: 10.3390/pathogens902015.

261. 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 and rheumatism*. 2007. Vol. 56, № 4. P. 1325–1335. doi: 10.1002/art.22441.

262. IFA / *EUROIMUN AG* URL: <https://www.euroimmun.com/products/techniques/ifa/> (дата звернення: 03.10.2020).

263. DAS 28 - Disease activity score calculator for rheumatoid arthritis. / *DAWN Clinical Software*. URL: <https://www.4s-dawn.com/DAS28/> (дата звернення: 23.07.2021).

## ДОДАТОК А

### Список опублікованих праць здобувача:

1. Shkilna M., Andreychyn M., Korda M., Pokryshko O., Humenna R., Huk M., Liu S., Rogovsky A. S. Serological Surveillance of Hospitalized Patients for Lyme Borreliosis in Ukraine. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. 2021. Vol. 21, № 4. P. 301–303. doi: 10.1089/vbz.2020.2715. **SCOPUS (Q2)**
2. Гук М. Т. Клініко-імунологічні особливості безеритемної форми Лайм-бореліозу і гранулоцитарного анаплазмозу людини. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 3 (105). С. 43–48. doi: 10.11603/1681-2727.2021.3.12493.
3. Гук М. Т., Андрейчин М. А. Оптимізація лікування хворих з Лайм-бореліозом і гранулоцитарним анаплазмозом людини. *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. № 4. С. 23–29. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12756
4. Дослідження сироваток крові пацієнтів із лімфаденопатією на антитіла до збудників кліщових та інших інфекцій / М. А. Андрейчин, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, К. Б. Штокайло, М. М. Корда. *Запорожский медицинский журнал*. 2022. № 24 (1). С. 38–43. doi: 10.14739/2310-1210.2022.1.238413 **WEB OF SCIENCE**
5. Специфічна діагностика. *Лайм-бореліоз* : монографія / М. М. Корда, М. А. Андрейчин, І. М. Кліщ, М. І. Шкільна, О. М. Марчук, Р. О. Гуменна, М. Т. Гук ; за ред. М. А. Андрейчина, М. М. Корди. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. 376 с.
6. Термографічне дослідження мігруючої еритеми / М. Т. Гук, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, С. Й. Запорожан. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина*. 2021. № 1 (63). С. 20–25.
7. Павлюк М. Т. Трансмисивні інфекції на Тернопільщині. *Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 24–26

квітня 2017 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2017. С. 183–184.

8. Застосування полімеразної ланцюгової реакції для діагностики анаплазмозу у жителів Тернопільщини та кліщів, відібраних від мешканців області та доквілля / М. І. Шкільна, С. С. Подобівський, О. М. Марчук, М. Т. Гук. *Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях* : матеріали наук.-практ. конф., 12 квітня 2018 р. Київ, 2018. С. 84–85.

9. Huk M., Al-Abdulhadi R. Risk of human granulocytic anaplasmosis among inhabitants of Ternopol region. *Матеріали XXII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 24–26 квітня 2018 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2018. С. 163–164.

10. Анаплазмоз у жителів тернопільської області / М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук, Н. А. Ничик. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста*: матеріали Всеукраїнської наук.-практ. конф. і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів», 4–5 жовтня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 3–4.

11. Шкільна М. І., Гук М. Т. Епідеміологічні особливості хвороби Лайма у пацієнтів з ураженням опорно-рухової системи. *Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря* : матеріали наук.-практ. конф., 04–05 квітня 2019 р. Київ, 2019. С. 44.

12. Гук М. Т. Клініко-епідеміологічні особливості Лайм-артритів в поєднанні з *B. spielmanii*. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 15–17 квітня 2019 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2019. С. 194–195.

13. Термосеміотика шкірної форми Лайм-бореліозу / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, М. М. Корда, І. М. Кліщ, М. Т. Гук. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXII наук.-практ. конф., присв. 165-річчю від дня народження І. Я.

Горбачевського, 13 червня 2019 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2019. С. 31–32.

14. Гук М. Т. Спосіб діагностики шкірних проявів Лайм-бореліозу. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2020. С. 129.

15. Андрейчин М. А., Гук М. Т., Шкільна М. І. Епідеміологічні дослідження гранулоцитарного анаплазмозу людини на Тернопільщині. *Мечниковські читання – 2020* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 5–6 листопада 2020 р. Харків, 2020. С. 8–9.

16. Гук М. Т. Сучасні методи діагностики гранулоцитарного анаплазмозу людини. *Мечниковські читання – 2020* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю 5–6 листопада 2020 р. Харків, 2020. С. 50–52.

17. Гук М. Т. Використання методу непрямого імунофлюоресцентного аналізу для діагностики деяких інфекцій у пацієнтів із артритами. *Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми діагностики, лікування, спостереження* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 8–9 квітня 2021 р. Київ, 2021. С. 72–73.

18. Гук М. Т. Застосування реакції непрямої імунофлюоресценції для діагностики інфекційних захворювань у пацієнтів з лімфаденопатією. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. С. 173–174.

19. Гук М. Т. Серологічна діагностика Лайм-бореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу у хворих з лімфаденопатією. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. С. 17–18.

20. Гук М. Т., Іщук І. С., Івахів О. Л. Визначення цитокінового статусу у пацієнтів з кліщовими моно- і ко-інфекціями. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці*: матеріали Х з'їзду інфекціоністів України, 6–7 жовтня 2021 р. Суми, 2021. С. 37–39.

21. Андрейчин М. А., Гук М.Т. Проблема поєднаних інфекцій. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці* : матеріали Х з'їзду інфекціоністів України, 6–7 жовтня 2021 р. Суми, 2021. С. 4–5.

22. Андрейчин М. А., Гук М. Т. Порівняльний аналіз клінічних проявів кліщових моно- і ко-інфекцій. *Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці* : матеріали Х з'їзду інфекціоністів України, 6–7 жовтня 2021 р. Суми, 2021. С. 5–8.

23. Гук М. Т. Деякі аспекти лікування Лайм-бореліозу у пацієнтів з ураженням опорно-рухової системи. *Матеріали XXVI міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2022. С. 119.

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XXI Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль 24-26 квітня 2017 р) (*усна доповідь і публікація*);
- Науково-практична конференція «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (м. Київ 12-13 квітня 2018 р.) (*стендова доповідь і публікація*);
- XXII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль 24-26 квітня 2018 р.) (*усна доповідь і публікація*);
- Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці 4-5 жовтня 2018 р.) (*стендова доповідь і публікація*);
- Міжнародна науково-практична конференція «Дерматозоозози: актуальні питання діагностики, лікування та профілактики» (м. Тернопіль 25-26 жовтня 2018 р.) (*усна доповідь*);
- XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль 15-17 квітня 2019 р.) (*усна доповідь і публікація*);
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (м. Київ 04-05 квітня 2019 р.) (*стендова доповідь і публікація*);
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (м. Хмельницький 16-17 травня 2019 р.) (*стендова доповідь*);
- Підсумкова LXII науково-практична конференція присвячена 165-річчю від дня народження Івана Яковича Горбачевського «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль 13 червня 2019 р.) (*публікація*);



- Перший міжнародний україно-німецький симпозиум з громадського здоров'я «Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики сьогодення і перспективи розвитку» (м. Тернопіль 25-26 вересня 2019 р.) *(усна доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Діагностика, лікування і профілактика інфекційних хвороб у період медичної реформи» (м. Кропивницький 3-4 жовтня 2019 р.) *(стендова доповідь)*;
- XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль 13-15 квітня 2020 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «МЕЧНИКОВСЬКІ ЧИТАННЯ – 2020» (м. Харків 5–6 листопада 2020 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ 26–27 листопада 2020 р.) *(стендова доповідь)*;
- Онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми діагностики, лікування, спостереження» (м. Київ 8–9 квітня 2021 р.) *(стендова доповідь)*;
- XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль 12-14 квітня 2021 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Науково-практична конференція інфекціоністів і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів» «Природно-осередкові, емерджентні та ремерджентні інфекції» (м. Тернопіль 13-14 травня 2021 р.) *(усна доповідь)*;

- Підсумкова LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль 11 червня 2021 р.) *(стендова доповідь і публікація)*;
- X з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Суми 6-7 жовтня 2021 р.) *(стендова доповідь і публікації)*;
- Онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання та суміжна патологія. Алгоритми діагностики та лікування» (м. Київ 24–25 вересня 2021 р.) *(усна доповідь)*;
- Онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ 25–26 листопада 2021 р.) *(усна доповідь)*;
- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль 13-15 квітня 2022 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Гострі, хронічні та мікст-інфекції під час війни та надзвичайних ситуацій: сучасні клінічні прояви, діагностика, лікування» (м. Київ 26–27 травня 2022 р.) *(усна доповідь)*.

## ДОДАТОК В

Дата:.....

Анонімне опитування щодо укусу кліща та борельозу

Телефон:.....

Діагноз:.....

ПІП:.....

Вік:..... Стать:  Ч  Ж

Адреса:.....

1. Кім Ви працюєте?.....

2. Коли був останній укус кліща?..... День .....

Рік .....

3. Укус кліща відбувся в:  
 сільській місцевості  лісі  на лузі  саду   
 парковій зоні  інше (вказати) .....

4. Укус кліща був:  
 одностороннім  двостороннім  багаторозовим  
 не пам'ятаю/не було укусу

5. Якщо в запитанні 4 вибрано відповідь "не пам'ятаю/не було укусу", просимо дати відповідь на запитання 14.

6. Місце укусу кліща (можна зазначити декілька відповідей):  
 верхні кінцівки  нижні кінцівки  шия  
 тулуб (спереду)  тулуб (ззаду)  голова  живіт

7. Через який час від моменту укусу було видалено кліща?  
 до 12 годин  
 до 24 годин  
 до 48 годин  
 інше (вказати термін) .....

не пам'ятаю

8. Яким способом було видалено кліща (можна зазначити декілька відповідей)?  
 видалив лікар/медична сестра  
 видалила інша особа  
 видалив кліща пальцями

9. Чи відмічали Ви появу мігруючої еритеми (кільцеподібне забарвлення шкіри >5см в діаметрі)?  
 Так, у місці укусу кліща  
 Так, у віддалених від місця укусу кліща ділянках  
 Ні

10. Якщо в запитанні 9 вибрано відповідь "так", просимо вказати час появи мігруючої еритеми після укусу кліща:  
 до 24 годин  
 від 24 до 48 годин  
 після 3 днів  
 після 7 днів  
 після 14 днів  
 після 21 дня  
 після 30 днів  
 після декількох місяців (вказати) .....

не пам'ятаю

11. Чи отримували Ви лікування з приводу мігруючої еритеми?  
 Так, просимо вказати: Рік ....., Місяць .....

Ні

Не знаю

12. Які симптоми турбували Вас після укусу кліща (можна зазначити декілька відповідей)? Просимо вказати тривалість симптомів (приблизно)
- гарячка – .....
  - головний біль – .....
  - біль у'язів – .....
  - біль суглобів – .....
  - запалення суглобів – .....
  - послаблення концентрації уваги – .....
  - ураження лицевого нерва – .....
  - менингіт (зап. мозкових оболонки) – .....
  - збільшення лімфатичних вузлів недалеко від місця укусу кліща – .....
  - Інші прояви .....
  - .....
  - .....
  - .....
13. Чи звертались Ви до лікаря з приводу вказаних вище симптомів?  Так  Ні
14. Чи було проведено дослідження на наявність збудника бореліозу?
- Так, результат був позитивним  Так, результат був негативним  Дослідження не проводилось
15. Чи було встановлено діагноз "бореліоз"?
- Так, просимо вказати: Рік .....
  - Ні
  - Не знаю
16. Чи отримували Ви лікування з приводу бореліозу?
- Так, просимо вказати: Рік .....
  - Ні
  - Не знаю
17. Чи перебуваєте Ви під наглядом кардіолога, невропатолога, дерматолога чи іншого спеціаліста з приводу хронічних захворювань?
- Так  Ні
18. Чи отримували Ви лікування з приводу хронічних захворювань?
- Так  Ні
19. Якщо в запитанні 18 вибрано відповідь "так", просимо вказати групи лікарських препаратів:
- препарати, що впливають на центральну нервову систему (наприклад психотропні, снодійні)
  - препарати, що впливають на периферичну нервову систему (наприклад медикаменти для місцевого знеболювання, міорелаксанти)
  - препарати, що впливають на серцево-судинну систему та згортання крові (наприклад серцеві препарати, антиаритмічні, гіпотензивні)
  - препарати, що впливають на травну систему (наприклад проносні, антидарейні, гастропротектори, протиблювотні чинники)
  - антигістамінні препарати
  - сечогінні препарати
  - гормони
  - антибіотики
  - цитостатики
  - інші
- .....
20. Чи живуть разом із Вами тварини?
- Так (просимо вказати які, можна зазначити декілька відповідей)
  - Собака  Кіт  Кролик  Інші (вказати) .....
  - Ні
21. Чи кусав кліщ ваших тварин?
- Так  Ні  Не знаю
- Обстеження (опитування) проведено за власною згодою ..... (підпис)
- Дякуємо за те, що заповнили анкету!

## ДОДАТОК Г.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Медичний директор  
 КНП «Тернопільський регіональний  
 фтизіопульмонологічний центр»  
 Тернопільської обласної ради  
 Т.В. Романів



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Оптимізація комплексного лікування хворих з Лайм-бореліозом і гранулоцитарним анаплазмозом людини»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна  
Гук Мар'яна Тарасівна  
Андрейчин Михайло Антонович
3. Джерело інформації:  
  
Гук М.Т., Андрейчин М.А. Оптимізація лікування хворих з Лайм-бореліозом і гранулоцитарним анаплазмозом людини // *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. №4. С. 23-29. DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12756
4. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний центр» Тернопільської обласної ради, вул. Підлісна 26а С. Великі Гаї Тернопільський р-н Тернопільська обл. 46000
5. Термін впровадження: 2022 р.
6. Загальна кількість спостережень: 43
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 %
8. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувачка І інфекційного відділення  
 КНП «Тернопільський регіональний  
 фтизіопульмонологічний центр»  
 Тернопільської обласної ради



Л. Г. Копай

## ДОДАТОК Г.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 КНП «Тернопільський обласний клінічний  
 шкірно-венерологічний диспансер  
 Тернопільської обласної ради»  
 Р. О. Семенівна



04 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Використання дистанційної термографії для діагностики і контролю перебігу мігруючої еритеми при Лайм-бореліозі»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна  
 Гук Мар'яна Тарасівна  
 Андрейчин Михайло Антонович  
 Шкільна Марія Іванівна  
 Запорожан Степан Йосипович
3. Джерело інформації:  
 М. Т. Гук, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, С. Й. Запорожан. Термографічне дослідження мігруючої еритеми. *Науковий вісник Ужгородського університету, Серія Медицина*. 2021. №1(63). С. 20-25.
4. Де і коли впроваджено (назва навчального закладу): КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради», м. Тернопіль, вул. Князя Острозького, 46002.
5. Термін впровадження: січень-квітень 2022 р.
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 %
7. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:  
 Медичний директор лікувально-діагностичного  
 відділення КНП «Тернопільський обласний  
 клінічний шкірно-венерологічний диспансер  
 Тернопільської обласної ради»

Т. С. Шкробот

## ДОДАТОК Г.3

Директор КНП  
 "Вінницький-обласний  
 клінічний шкірно-венерологічний  
 центр ВОР"  
 к.мед.н. Трет'яков М.С.  
 «28» 04 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Використання дистанційної термографії для діагностики і контролю перебігу мігруючої еритеми при Лайм-бореліозі»
2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна
3. Автор: аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Гук Мар'яна Тарасівна
4. Джерело інформації:

М. Т. Гук, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, С. Й. Запорожан. Термографічне дослідження мігруючої еритеми. *Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина*. 2021. №1(63). С. 20-25.

5. Базова установа, яка проводить впровадження: КНП "Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр ВОР"
6. Термін впровадження: січень-квітень 2022
7. Загальна кількість спостережень: 54
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: Для покращення оцінки ефективності лікування хворих з еритемною формою Лайм-бореліозу доцільно визначати тривалість мігруючої еритеми за встановленням перепаду різниці температур ( $\Delta T$ ) ураженої та здорової ділянок шкіри, використавши метод дистанційної термографії.
9. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до клінічного застосування

Відповідальна за впровадження:

«28» 04 2022р.

відповідальний лікар дерматовенеролог  
 консультативно-діагностичного відділу ШВЦ  
 Стельмащук Т.П.

## ДОДАТОК Г.4



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Оптимізація комплексного лікування хворих з Лайм-бореліозом і гранулоцитарним анаплазмозом людини»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна  
Гук Мар'яна Тарасівна  
Андрейчин Михайло Антонович
3. Джерело інформації:  
  
Гук М.Т., Андрейчин М.А. Оптимізація лікування хворих з Лайм-бореліозом і гранулоцитарним анаплазмозом людини // Вісник медичних і біологічних досліджень, 2021. №4. С. 23-29. DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12756
4. Базова установа, яка проводить впровадження: КП «Лікарня №1» Житомирської міської ради, вул. Велика Бердичівська 70, м. Житомир, 10002
5. Термін впровадження: 2022 р.
6. Загальна кількість спостережень: 43
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 %.
8. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувачка інфекційним відділенням  
 КП «Лікарня №1»  
 Житомирської міської ради

О.В. Волкова



## ДОДАТОК Г.5

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор закладу вищої освіти  
 з наукової роботи Тернопільського  
 національного медичного університету  
 імені І.Я. Горбачевського МОЗ України  
 проф. І. Кліщ  
 \_\_\_\_\_ 2022 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ


1. **Назва впровадження:** «Оптимізація комплексного лікування хворих з Лайм-бореліозом і гранулоцитарним анаплазмозом людини»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна  
Гук Мар'яна Тарасівна  
Андрейчин Михайло Антонович
3. **Джерело інформації:**  
Гук М.Т., Андрейчин М.А. Оптимізація лікування хворих з Лайм-бореліозом і гранулоцитарним анаплазмозом людини // *Вісник медичних і біологічних досліджень*. 2021. №4. С. 23-29. DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12756
4. **Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини № 2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України при викладанні лекцій та практичних занять з циклу «ревматологія» для студентів 5 та 6 курсів медичного факультету.
5. **Термін впровадження:** березень-червень 2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** 100 %
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

**Відповідальний за впровадження:**  
 Завідувачка кафедри внутрішньої медицини № 2  
 Тернопільського національного медичного університету  
 ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України  
 доктор медичних наук, професор

 **С. І. Сміян**

**ДОДАТОК Г.6****«ЗАТВЕРДЖУЮ»**Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного  
медичного університетудоцент  Ігор ГЕРУШ  
« 20 » 06 2022 р.**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**  
результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** «Використання дистанційної термографії для діагностики і контролю перебігу мігруючої еритеми при Лайм-бореліозі».
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автор:** аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Гук Мар'яна Тарасівна
4. **Джерело інформації:** Гук М.Т., Андрейчин М.А., Шкільна М.І., Запорожан С.Й.. Термографічне дослідження мігруючої еритеми. *Науковий вісник Ужгородського університету, Серія Медицина*. 2021. №1(63). С. 20-25.
5. **Де впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі дерматовенерології Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
6. **Термін впровадження:** січень 2022 р. – квітень 2022 р.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес зі студентами спеціальності “Медицина”, лікарями-інтернами і лікарями-слухачами спеціальності “Дерматовенерологія” при викладанні питань діагностики та перебігу мігруючої еритеми при Лайм-бореліозі.
8. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/вмінь студентів спеціальності “Медицина”, лікарів-інтернів і лікарів-слухачів спеціальності “Дерматовенерологія” з питань діагностики та перебігу мігруючої еритеми при Лайм-бореліозі.

**Відповідальний за впровадження**Завідувач кафедри дерматовенерології  
Буковинського державного медичного  
університету, д. мед. н., професор« 20 » 06 2022 р. Ольга ДЕНИСЕНКО

## ДОДАТОК Г.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор закладу вищої освіти  
з наукової роботи Вінницького  
національного медичного університету  
ім. М.І. Пирогова  
проф. О. Власенко  
« » 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Назва пропозицій для впровадження:** «Використання дистанційної термографії для діагностики і контролю перебігу мігруючої еритеми при Лайм-бореліозі»
- 2. Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
- 3. Автор:** аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Гук Мар'яна Тарасівна
- 4. Джерело інформації:**

М. Т. Гук, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, С. Й. Запорожан. Термографічне дослідження мігруючої еритеми. *Науковий вісник Ужгородського університету, Серія Медицина*. 2021. №1(63). С. 20-25.

- 5. Базова установа, яка проводить впровадження:** на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова в лекційному курсі та при проведенні практичних занять за темою «Дерматовенерологія».
- 6. Термін впровадження:** січень-квітень 2022
- 7. Загальна кількість спостережень:** 54
- 8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** Для покращення оцінки ефективності лікування хворих з еритемною формою Лайм-бореліозу доцільно визначати тривалість мігруючої еритеми за встановленням перепаду різниці температур ( $\Delta T$ ) ураженої та здорової ділянок шкіри, використавши метод дистанційної термографії.
- 9. Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного застосування

Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол №14 від 08.06.2022р.

Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО  
Вінницького національного медичного університету  
ім. М.І. Пирогова доктор медичних наук, професор  
Відповідальний за впровадження

С. А. Бондар  
О.М. Пичкур