

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

**ПЕТРУК АЛІНА МИКОЛАЇВНА**

УДК: 616.514-036.11-092+616.98:579.834.114+616.993.1]-06-071-085 (043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГОСТРОЇ**  
**КРОПИВ'ЯНКИ, ПОЄДНАНОЇ З ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗОМ І ЛЯМБЛІОЗОМ,**  
**ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ТЕРАПІЇ**

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

\_\_\_\_\_ А. М. Петрук

Науковий керівник: ШКІЛЬНА Марія Іванівна, доктор медичних наук,  
професор

Тернопіль – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Петрук А. М.* Клініко-патогенетичні особливості гострої кропив'янки, поєднаної з Лайм-бореліозом і лямбліозом, оптимізація діагностики та терапії. – 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, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації діагностики і терапії гострої кропив'янки, поєднаної з Лайм-бореліозом чи лямбліозом, на підставі з'ясованих клініко-патогенетичних особливостей цих недуг і результатів лабораторних досліджень.

Обстежено 131 хворого, серед яких 29 (22,1 %) пацієнтів лише із гострою кропив'янкою (ГКР), 28 (21,4 %) – із ГКР, поєднаною з Лайм-бореліозом (ЛБ), 49 (37,4 %) – із ГКР, поєднаною з лямбліозом (ЛМБ), і 25 (19,1 %) осіб – із ЛБ без уражень шкіри.

Встановлено, що хворі на ГКР, поєднану з Лайм-бореліозом, частіше зазнавали одноразових укусів кліщів, ніж пацієнти лише із ЛБ – 60,0 проти 23,5 %,  $p < 0,05$ . Переважаюча більшість (78,4 %) хворих обох груп зазнавали укусів кліщів у червні-серпні при відвідуванні лісосмуги/лісу. Найчастішим місцем укусів кліщів у пацієнтів із гострою кропив'янкою, поєднаною з Лайм-бореліозом, були нижні кінцівки,  $p < 0,05$ ; хворі цієї групи у 2,5 рази частіше ніж хворі на ЛБ видаляли кліщів енергійним рухом,  $p < 0,05$ ; майже третина (32,4 %) пацієнтів обох груп для видалення кліщів скористалася допомогою медичних працівників.

Встановлено, що більше ніж дві третіх хворих на ГКР, поєднану з ЛБ зверталися за медичною допомогою до лікаря у перші 6 днів недуги, половина з

них – протягом перших 3 днів; пацієнти лише з ГКР і ГКР, поєднаною з ЛМБ, – здебільшого на 7-10-й чи 4-6-й дні  $p < 0,05$ . Пацієнти з ГКР порівняно з групами, в яких ГКР поєднувалася з ЛБ чи ЛМБ, частіше відзначали в анамнезі АКД чи АД,  $p < 0,05$ ; відсоток хворих, які в анамнезі не вказували алергічних хвороб, переважав серед осіб із ГКР + ЛБ і ГКР + ЛМБ, ніж серед пацієнтів лише з ГКР,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що пацієнти з ГКР порівняно з групами, в яких ГКР поєднувалася з ЛБ чи ЛМБ, частіше відзначали в анамнезі алергічний контактний дерматит (АКД) чи атопічний дерматит (АД),  $p < 0,05$ ; відсоток хворих, які в анамнезі не мали алергічних хвороб переважав серед ГКР + ЛБ і ГКР + ЛМБ, ніж серед пацієнтів лише з ГКР,  $p < 0,05$ ; хворі лише на ГКР контакт з медикаментами та алергенами, як тригерними факторами цієї недуги, відзначали частіше, ніж у групах, де ГКР поєднувалася з ЛБ чи ЛМБ,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що серед хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, відсоток пацієнтів з інтенсивнішим свербіжем за шкалою UAS був вищим ніж у пацієнтів лише з ГКР,  $p < 0,05$ ; частка осіб з більшою кількістю висипань була вищою у хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, порівняно з особами, які мали ГКР і ЛМБ чи лише ГКР. Також пацієнти з ГКР і ЛМБ суттєво частіше відзначали гіркоту в роті, тяжкість у правому підребер'ї та нудоту порівняно з хворими лише ГКР і ГКР, поєднану із ЛБ,  $p < 0,05$ . Хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, значно частіше турбували припухлість суглобів і біль м'язів, ніж пацієнтів, які мали лише ГКР і ГКР, поєднану з ЛМБ, а порівняно з обстеженими з ГКР + ЛМБ – ще й біль суглобів, а з особами лише з ГКР – втома/загальна слабкість і біль голови,  $p < 0,05$ . Пацієнти з ГКР, поєднаною з ЛМБ, також частіше відзначали втому/загальну слабкість, ніж особи лише з ГКР.

У хворих на ГКР з наявністю алергічних хвороб в анамнезі були суттєво численнішими висипання на шкірі, інтенсивніший свербіж і вища активність кропив'янки ніж в осіб без цих недуг у минулому. У пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, зазначені фактори також асоціювалися з більшою кількістю висипань і вищою активністю кропив'янки; в осіб з ГКР, поєднаною з ЛМБ,

зазначені фактори не впливали на клінічні прояви алергодерматозу. У хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, які як тригерний фактор зазначали харчові продукти, висипання були суттєво інтенсивнішими ніж в осіб без цього чинника, а в пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, вживання медикаментів асоціювалося з вищою активністю недуги,  $p < 0,05$ .

За допомогою ІФА специфічні антитіла класів М і/чи G до *B. burgdorferi s. l.* виявили у сироватках крові 26,4 % пацієнтів із ГКР із клінічними проявами кліщових інфекцій. Методом імуноблоту підтверджено наявність серологічних анти-IgM до *B. burgdorferi s. l.* у 64,3 % осіб, анти-IgG – у 71,4 % обстежених. Встановлено, що у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, і лише з ЛБ до виникнення ЛБ причетні *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spelmanii* одночасно: хворих на ГКР, поєднану із ЛБ, більше ніж удвічі частіше виявляли *B. afzelii*, ніж в осіб із лише ЛБ – у 64,0 проти 30,0 %,  $p < 0,05$ ; моноінфекція ЛБ в пацієнтів асоціювалася з *B. burgdorferi s. s.* порівняно з хворими на ГКР, поєднану з ЛБ, – 60,0 проти 28,0 %,  $p < 0,05$ .

У хворих на ГКР, поєднану з ЛБ методом мультиплексної непрямой імунофлуоресценції (технологія «БЮЧИП») виявлено сироваткові IgG до *B. henselae* у 14,3 % обстежених. Лямбліоз за допомогою паразитоскопічного дослідження калу та ІФА крові діагностовано у 49 (46,2 %) хворих на ГКР.

Середня концентрація IgE пацієнтів усіх трьох груп перевищувала референтні значення і була достовірно вищою за середні показники в контрольній групі; рівень сироваткового IgE був вищим у пацієнтів із ГКР + ЛБ і ГКР + ЛМБ – порівняно з хворими на ГКР,  $p < 0,05$ . З'ясовано, що відсоток хворих з високим вмістом сироваткового IgE був значно більшим у групах з ГКР, поєднаною з ЛБ, і ГКР, поєднаною з ЛМБ, щодо групи лише з ГКР – відповідно 32,14 і 26,53 проти 3,45 %,  $p < 0,05$ , без достовірної різниці між ними.

Встановлено, що розвиток ГКР призвів до транскрипційної активації прозапальної сигналізації на тлі дефіциту супресорної ланки: підвищення транскрипційної активності генів костимулюючих молекул CD40, CD40LG, CD80 (B7-1), а також генів CRP і мієлопероксидази (MPO); індукції

транскрипції генів ряду цитокінів і хемокінів: IFNG, IL-4, IL-5, IL-17A, TNF, CXCL8, який супроводжувався підвищенням експресії генів RORC, NLRP3-інфламмасоми і фактора транскрипції NFkB1. Такі зміни відбувалися на фоні транскрипційної репресії гена FOXP3 і Treg-залежного супресорного цитокіну IL10.

Доведено, що у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, спостерігалася транскрипційна індукція генів вродженої імунної системи: TLR2, NOD2, NLRP3, APCS, C3, CD14, CD86, з підвищенням експресії генів системних прозапальних цитокінів IL-1B, IL-6, IFNG і його рецептора IFNGR1, TNF, хемокінових рецепторів та їх лігандів CXCL10, CXCR3, CCR5, тирозинкінази JAK2 і транскрипційних факторів STAT1 та TBX21. Водночас, ГКР, поєднана з ЛБ, призводила до пригнічення експресії генів CD80, IL-4 та CXCL8.

Розроблено та доведено ефективність комплексного лікування пацієнтів із ГКР, поєднаної з ЛМБ, шляхом призначення орнідазолу, кремнію діоксиду і сухого екстракту плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів. Застосування такої терапії дозволило досягти цілковитого зникнення скарг на гіркоту в роті і тяжкість у правому підребер'ї у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, як з наявністю алергічних хвороб в анамнезі, так і без них, зменшити кількість осіб із нудотою у 9 разів серед перших, а число пацієнтів зі скаргами на нестійкі випорожнення у других – у 6 разів,  $p < 0,05$ .

Виявлено, що комплексне лікування хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, з використанням орнідазолу, кремнію діоксиду і сухого екстракту плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів для елімінації лямблій, як можливого тригерного фактору, недостатньо ефективно щодо проявів ГКР, що диктує необхідність застосування ще й антигістамінних препаратів. Тому у хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, без алергічних недуг в анамнезі, для остаточного одужання достатньо, після п'ятиденного комплексного лікування з використанням орнідазолу, призначити десятиденний курс біластину в дозі 20 мг на день. Це підтверджено швидким зменшенням кількості висипань,

інтенсивності свербіжу та активності патологічного процесу за шкалою UAS і цілковитим клінічним одужанням 94,7 % пацієнтів.

За наявності в анамнезі у хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, алергічних хвороб, після п'ятиденного комплексного лікування орнідазолом, кремнію діоксидом і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої, необхідний подовжений, до п'ятнадцяти днів прийом біластину в дозі 20 мг на день, який дозволяє отримати повне клінічне одужання ГКР у 95,0 % хворих.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Вперше в Україні встановлено відсоток серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi s. l.* серед хворих на ГКР, використавши двохетапну схему серологічної діагностики (ІФА та імуноблот).

Вперше в Україні оцінено інформативність РНІФ (технологія «БЮЧИП») для детекції специфічних сироваткових IgG до *B. henselae* у хворих на ГКР, поєднану із ЛБ.

Вперше оцінено ефективність запропонованої схеми комплексної терапії ГКР, поєднаної з ЛМБ, із застосуванням орнідазолу і біластину за динамікою основних ознак недуги (висипання і свербіж) та активності кропив'янки за шкалою UAS.

З'ясовано, що хворі на ГКР, поєднану з ЛБ, частіше зазнавали одноразових укусів кліщів; переважаюча більшість хворих обох груп зазнавали укусів кліщів у червні-серпні при відвідуванні лісосмуги/лісу; пацієнти з гострою кропив'янкою, поєднаною із Лайм-бореліозом, у 2,5 рази частіше ніж хворі на ЛБ видаляли кліщів енергійним рухом,  $p < 0,05$ ; майже третина пацієнтів обох груп для видалення кліщів скористалася допомогою медичних працівників.

Вперше в Україні встановлено клінічні особливості ГКР, поєднаної з ЛБ чи з ЛМБ; з'ясовано вплив наявності алергічних хвороб в анамнезі, медикаментів і контакту з алергенами, як тригерних факторів, на перебіг недуг.

Розширено палітру збудників ЛБ як поєданого з ГКР, так і моноінфекції, за рахунок виявлення специфічних антитіл класу М класу G до *B. spielmanii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii* одночасно.

Встановлено етіологічну структуру ЛБ, а також при його поєднанні з ГКР, за рахунок визначення специфічних сироваткових антитіл до *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* і *B. garinii* методом імуноблоту.

Визначено підвищений рівень сироваткового імуноглобуліну E у хворих на ГКР, ГКР, поєдану з ЛБ чи з МЛБ. За концентрацією IgE встановлено причетність *B. burgdorferi s. l.* і *Giardia lamblia* до алергізації організму.

Доведено, що ГКР призводить до транскрипційної активації прозапальної сигналізації на тлі дефіциту супресорної ланки, що супроводжується підвищенням експресії генів RORC, NLRP3-інфламмасоми і фактора транскрипції NFκB1. У хворих на ГКР, поєдану з ЛБ, активізується транскрипційна активність генів вродженої імунної системи і виразніша індукція генів прозапальних цитокінів порівнянно з пацієнтами лише з ГКР.

*Практичне значення отриманих результатів.* Пацієнтів із ГКР і з припухлістю суглобів, болем суглобів й м'язів, втомуою/загальною слабкістю, підвищеним вмістом сироваткового IgE та наявністю в анамнезі епізодів присмокування кліщів чи за відсутності таких, але перебуванням в ендемічних щодо кліщових інфекцій регіонах, доцільно обстежувати методами ІФА та імуноблоту на наявність сироваткових антитіл класів М та G до *B. burgdorferi s. l.*

Обґрунтовано доцільність обстеження хворих на ГКР, поєдану з ЛБ, методом мультиплексної непрямой імунофлуоресценції із застосуванням технології «БЮЧИП» для виявлення специфічних антитіл класу G до *B. henselae*, що збільшить можливість виявити тригерні чинники цього дерматозу, провести диференційну діагностику та призначити адекватне лікування.

Доведено необхідність обстеження пацієнтів із ГКР зі скаргами на гіркоту в роті, тяжкість у правому підребер'ї і нудоту методом мікроскопії калу на

наявність цист лямблій, що дасть можливість розширити пошук етіологічного чинника гострої кропив'янки, диференційну діагностику, а за наявності лямбліозу провести попередню елімінаційну медикаментозну терапію.

Запропоновано ефективну схему комплексної терапії ГКР, поєднаної з ЛМБ, з алергічними хворобами в анамнезі і без них. За відсутності цих недуг в анамнезі, доцільно призначати орнідазол, кремнію діоксид, сухий екстракт плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів з подальшим десятиденним курсом біластину в дозі 20 мг на добу, що сприяє повному клінічному одужанню 94,7 % осіб. У пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, й алергічними хворобами в анамнезі зазначене комплексне лікування недостатньо ефективне, одужало лише 70,0 % хворих, тому необхідне подовжене застосування біластину до п'ятнадцяти днів, що зумовлює клінічне одужання 95,0 % пацієнтів.

*Ключові слова:* гостра кропив'янка, лямбліоз, Лайм-бореліоз, бартонельоз, *Borrelia burgdorferi*, епідеміологія, патогенез, діагностика, клініка, інфекція, антитіла, імуноблот, IgE, лікування, біластин.

## SUMMARY

*Petruk A. M.* Clinical and pathogenetic features of acute urticaria combined with Lyme borreliosis and giardiasis, optimization of diagnosis and therapy. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

The thesis for the degree of the Doctor of Philosophy (PhD) on a specialty 222 «Medicine» (22 «Health care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

The dissertation is devoted to the optimization of diagnosis and therapy of acute urticaria combined with Lyme borreliosis or giardiasis, based on the clarified clinical and pathogenetic features of these diseases and the results of laboratory studies.



131 patients were examined, among them 29 (22.1 %) patients with acute urticaria (AU) only, 28 (21.4 %) with AU combined with Lyme borreliosis (LB), 49 (37.4 %) with AU combined with giardiasis, and 25 (19.1 %) people with LB without skin lesions.

It was determined that patients with AU combined with Lyme borreliosis more often had single tick bites than patients with LB only – 60.0 vs. 23.5 %,  $p < 0.05$ ; The dominant majority (78.4 %) of patients in both groups were bitten by ticks in June-August, visiting the forest strip/forest. The most frequent site of tick bites in patients with acute urticaria combined with Lyme borreliosis was the lower extremities,  $p < 0.05$ ; patients in this group were 2.5 times more likely than patients with LB to remove ticks with vigorous movement,  $p < 0.05$ ; nearly one third (32.4 %) of patients in both groups used the help of health care workers to remove ticks.

It was determined that more than two-thirds of patients with AU combined with LB sought medical help in the first 6 days of the illness, half of them – within the first 3 days; patients with AU only and AU combined with giardiasis – mostly on days 7-10 or 4-6  $p < 0.05$ . Patients with AU, compared to groups in which AU was combined with LB or with giardiasis, more often noted in the anamnesis allergic contact dermatitis (AKD) or atopic dermatitis (AD),  $p < 0.05$ ; the percentage of patients, who did not mention allergic diseases in their anamnesis prevailed among persons with AU + LB and AU + giardiasis compared to patients with AU only,  $p < 0.05$ .

It was determined that patients with AU, compared to groups in which AU was combined with LB or giardiasis, more often noted in the anamnesis allergic contact dermatitis (AKD) or atopic dermatitis (AD),  $p < 0.05$ ; the percentage of patients without allergic diseases in the anamnesis prevailed among AU + LB and AU + giardiasis than among patients with only AU,  $p < 0.05$ ; patients with AU only noted contact with medications and allergens as triggering factors of this disease more often than in groups where AU was combined with LB or giardiasis,  $p < 0.05$ .

It was found that among patients with AU combined with LB, the percentage of patients with more intense itching according to the UAS scale, was higher compared to patients with AU only,  $p < 0.05$ ; the proportion of patients with more

rashes was higher in patients with AU combined with LB, compared to patients with AU and giardiasis or AU only. Also, patients with AU and giardiasis, significantly more often reported bitterness in the mouth, heaviness in the right hypochondrium, and nausea compared to patients with AU only and AU combined with LB,  $p < 0.05$ . The patients with AU combined with LB were significantly more likely to have swollen joints and muscle pain than patients with AU alone and AU combined with giardiasis, and in comparison with patients with AU + giardiasis, they also had joint pain, and to patients with AU only – fatigue/general weakness and headache,  $p < 0.05$ . The patients with AU combined with giardiasis, also more often reported fatigue/general weakness comparing to those with AU alone.

In patients with AU with a history of allergic diseases, there were significantly more skin rashes, more intense itching, and higher urticaria activity than in those without such diseases in the past. In patients with AU combined with LB, these factors were also associated with more rashes and higher urticaria activity; in patients with AU+ combined with giardiasis, the mentioned factors did not affect the clinical manifestations of allergodermatosis. In patients with AU+ combined with giardiasis, who reported food as a trigger factor, the rashes were significantly more intense than in patients without this factor, and in patients with AU combined with LB, the use of medications was associated with higher disease activity,  $p < 0.05$ .

Using ELISA, specific antibodies of classes M and/or G to *B. burgdorferi s. l.* were detected in the sera of 26.4 % of patients with AU with clinical manifestations of tick-borne infections. The presence of serological anti-IgM to *B. burgdorferi s. l.* was confirmed by immunoblot in 64.3 % of patients and anti-IgG – in 71.4 % of patients. It was established that in patients with AU combined with LB and LB alone, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* and *B. spelmanii* simultaneously involved: patients with AU combined with LB were more than twice as likely to have *B. afzelii* than patients with LB alone – 64.0 vs. 30.0 %,  $p < 0.05$ ; LB as monoinfection in patients was associated with *B. burgdorferi s. s.* compared with patients with AU combined with LB – 60.0 vs. 28.0 %,  $p < 0.05$ .

In patients with AU combined with LB LB by multiplex indirect immunofluorescence («BIOCHIP» technology) serum IgG to *B. henselae* were detected in 14.3 % of patients. Giardiasis was diagnosed in 46.2 % patients with AU using parasitoscopic examination of feces and ELISA of blood.

The mean IgE concentration of patients in all three groups exceeded the reference values and was significantly greater than the mean values in the control group; the level of serum IgE was higher in patients with AU + LB and AU + giardiasis compared to patients with AU,  $p < 0.05$ . It was found that the percentage of patients with high serum IgE levels was significantly higher in the groups with AU combined with LB and AU combined with giardiasis compared to the group with AU alone – 32.14 and 26.53 vs. 3.45 %, respectively,  $p < 0.05$ , without a significant difference between them.

It was found that the development of AU led to transcriptional activation of proinflammatory cytokine signaling against the background of a suppressor deficiency: increased transcriptional activity of the genes of costimulatory molecules CD40, CD40LG, CD80 (B7-1), as well as CRP and myeloperoxidase (MPO) genes; the induction of transcription of a number of cytokines and chemokines: IFNG, IL-4, IL-5, IL-17A, TNF, CXCL8, which was accompanied by an increase in the expression of RORC, NLRP3-inflammasome and NFkB1 transcription factor genes. These changes occurred against the background of transcriptional repression of the FOXP3 gene and the Treg-dependent suppressor cytokine IL10.

It was proved that in patients with AU combined with LB, transcriptional induction of genes of the innate immune system was observed: TLR2, NOD2, NLRP3, APCS, C3, CD14, CD86, with increased expression of genes of systemic proinflammatory cytokines IL-1B, IL-6, IFNG and its receptor IFNGR1, TNF, chemokine receptors and their ligands CXCL10, CXCR3, CCR5, tyrosine kinase JAK2 and transcription factors STAT1 and TBX21. At the same time, AU + LB resulted in suppression of CD80, IL-4 and CXCL8 gene expression

The efficacy of complex treatment of patients with AU combined with giardiasis by prescribing ornidazole, silicon dioxin and *Silybi mariani fructus*

*extractum siccum* for five days was developed and proved. Such prescribed therapy allowed to achieve complete disappearance of complaints of bitterness in the mouth and heaviness in the right hypochondrium in patients with AU combined with, both with and without a history of allergic diseases, to reduce the number of patients with nausea by 9 times among the former, and the number of patients with complaints of unstable stools in the latter – by 6 times,  $p < 0.05$ .

It was found that the complex treatment of patients with AU combined with giardiasis using ornidazole, silicon dioxide and *Silybi mariani fructus extractum siccum* for five days to eliminate giardia as a possible trigger factor, is not effective enough terms of AU manifestations, which requires the use of antihistamines. Therefore, in patients with AU combined with giardiasis, without a history of allergic diseases, a ten-day course of bilastine at a dose of 20 mg per day is sufficient for complete recovery after a five-day complex treatment with ornidazole. This is confirmed by a significant decrease in the number of rashes, itching intensity and activity of the pathological process according to the UAS scale and a complete clinical recovery of 94.7 % of patients.

If patients with AU combined with giardiasis have a history of allergic diseases, after five days of complex treatment with ornidazole, silicon dioxide and *Silybi mariani fructus extractum siccum*, a prolonged, up to fifteen days of bilastine at a dose of 20 mg per day is required, which allows to achieve complete clinical recovery of AU in 95.0 % of patients.

*Scientific novelty of the obtained results.* For the first time in Ukraine, the percentage of seropositive individuals for *B. burgdorferi s.l.* among patients with AU was determined using a two-step serological diagnostic scheme (ELISA and immunoblot).

For the first time in Ukraine, the informativeness of IIFT («BIOCHIP» technology) for the detection of specific serum IgG to *B. henselae* in patients with AU combined with LB was evaluated.

For the first time, the effectiveness of the proposed scheme of complex therapy of AU combined with giardiasis using ornidazole and bilastine was evaluated by the

dynamics of the main signs of the disease (rash and itching) and urticaria activity according to the UAS scale.

It was found that patients with AU combined with LB were more likely to be exposed to single tick bites; the great majority of patients in both groups were exposed to tick bites in June-August when visiting a forest area/forest; patients with acute urticaria combined with Lyme borreliosis were 2.5 times more likely than patients with LB to remove ticks with active movement,  $p < 0.05$ ; almost a third of patients in both groups used the help of health care workers to remove ticks.

For the first time in Ukraine, the clinical features of AU combined with LB or giardiasis were determined; the influence of the presence of allergic diseases in the anamnesis, medications and contact with allergens as triggering factors on the course of the disease was found.

The pathogenic palette of LB, both in combination with AU and as monoinfection, was expanded by the detection of specific class M class G antibodies to *B. spielmanii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* and *B. afzelii* simultaneously.

The etiologic structure of LB, as well as in its combination with AU, was established by determining specific serum antibodies to *B. afzeli*, *B. burgdorferi s. s.* and *B. garinii* by immunoblot method.

An increased level of serum immunoglobulin E was detected in patients with AU, AU combined with LB or with giardiasis. The involvement of *B. burgdorferi s. l.* and *Giardia lamblia* in the allergization of the body was established by the concentration of IgE.

It has been proved that AU leads to transcriptional activation of proinflammatory signaling against the background of a suppressor deficiency, accompanied by increased expression of RORC, NLRP3-inflammasome and NFkB1 transcription factor genes. In patients with UC combined with LB, the transcriptional activity of genes of the innate immune system is activated and the induction of proinflammatory cytokine genes is more pronounced compared to patients with UC alone.

*Practical significance of the obtained results.* Patients with AU and with joint swelling, joint and muscle pain, fatigue/general weakness, elevated serum IgE, and a history of tick bite or no history of tick bite, but living in regions endemic for tick-borne infections, should be tested by ELISA and immunoblot for the presence of serum antibodies of classes M and G to *B. burgdorferi s. l.*

The expediency of examination of patients with AU combined with LB by multiplex indirect immunofluorescence (BIOCHIP technology) for the detection of specific antibodies of class G to *B. henselae*, which will increase the ability to identify the triggering factors of this dermatosis, conduct differential diagnosis and prescribe appropriate treatment.

The necessity of examination of AU patients with complaints of bitterness in the mouth, heaviness in the right hypochondrium and nausea by fecal microscopy for the presence of giardia cysts has been proved, which will allow to expand the search for the etiological factor of acute urticaria, differential diagnosis, and in the presence of giardiasis to conduct preliminary elimination drug therapy.

An effective therapy regimen for AU combined with giardiasis with and without a history of allergic diseases has been proposed. In the absence of these diseases in the anamnesis, it is recommended to prescribe ornidazole, silicon dioxide, and *Silybi mariani fructus extractum siccum* for five days followed by a ten-day course of bilastine at a dose of 20 mg per day, which promotes complete clinical recovery in 94.7 % of patients. In patients with AU combined with giardiasis and a history of allergic diseases, this complex treatment is not effective enough, only 70.0 % of patients recovered, so prolonged use of bilastine for up to fifteen days is necessary, which leads to clinical recovery in 95.0 % of patients.

*Key words:* acute urticaria, giardiasis, Lyme borreliosis, bartonellosis, *Borrelia burgdorferi*, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinic, infection, antibodies, immunoblot, IgE, treatment, bilastin.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

1. Glucocorticoid-induced Changes in the Transcriptional Activity of Genes of the Innate and Adaptive Immune System in the Blood of Patients with Acute Urticaria / A. Petruk, I. Kamyshna, M. Shkilna, A. Kamyshnyi. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021. Vol. 9 (A). P. 1024–1030. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7545> **SCOPUS (Q4)**

2. Analysis of the Transcriptional Activity of Immune Response Genes in the Blood of Patients with Acute Urticaria / A. Petruk, I. Kamyshna, M. Shkilna, A. Kamyshnyi. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022. Vol. 10 (A). P. 383–389. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8781> - **SCOPUS (Q4)**

3. Маркери Лайм-бореліозу, бартонельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'янкою / А. М. Петрук, О. Л. Івахів, В. О. Качор, І. В. Жулкевич, М. М. Корда, І. М. Кліщ. *Інфекційні хвороби*. 2021. №4. С. 26–31. DOI: 10.11603/1681-2727.2021.4.12836

4. Петрук А. М. Вплив Лайм-бореліозу на перебіг кропив'янки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 3. С. 73–77. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13291

5. Петрук А. М. Клініко-епідеміологічні особливості та імунні зрушення у хворих на кропив'янку. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 2. С. 43–48. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13205

6. Петрук А. М., Шкільна М. І. Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 4. С. 152–158. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13509

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

7. Петрук А. М. Серологічний скринінг хворих із кропив'янкою на наявність збудників Лайм-бореліозу. *Матеріали XXIV Міжнародного*

*медичного конгресу студентів і молодих вчених, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 133.*

8. Петрук А. М., Шкільна М. І.. Епідеміологічні особливості хвороби Лайма в пацієнтів із кропив'янкою. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8, № 5–6. С. 102–103.

9. Петрук А. М. Серологічна діагностика Лайм-бореліозу у пацієнтів із кропив'янкою. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 179.*

10. Петрук А. М. Вплив інвазії лямбліями на перебіг кропив'янки. *Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики дерматовенерологічної патології в умовах реформування медичної галузі : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29-30 вересня 2022 р. Чернівці, 2022. С. 142.*

11. Петрук А. М. Паразитологічні маркери лямбліозу в пацієнтів із кропив'янкою. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 122.*



## ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП .....	22
РОЗДІЛ 1 КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КРОПИВ'ЯНКИ, ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ І ЛЯМБЛІОЗУ, ЇХ ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	31
1.1 Етіопатогенетичні особливості і клінічні прояви кропив'янки, сучасне лікування хворих .....	31
1.2 Етіологія, епідеміологічні особливості, патогенез, клінічні прояви, сучасна діагностика і терапія Лайм-бореліозу.....	44
1.3 Клініко-патогенетичні особливості, методи діагностики лямбліозу і досягнення у лікуванні хворих .....	55
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	67
2.1 Загальна характеристика обстежених хворих. Об'єм клінічних і лабораторних досліджень .....	67
2.2 Методи діагностики лямбліозу.....	71
2.2.1 Мікроскопічне дослідження фекалій на наявність лямблій методом тонкого мазка і мазків, забарвлених розчином Люголя.....	71
2.2.2 Імуноферментний аналіз .....	72
2.3 Методи діагностики Лайм-бореліозу та інших кліщових інфекцій.....	72
2.3.1 Анкета-опитувальник щодо Лайм-бореліозу.....	72
2.3.2 Імуноферментний аналіз.....	73
2.3.3 Метод імуного блоту.....	75
2.3.4 Метод непрямой імуофлуоресценції.....	77
2.4 Визначення вмісту сироваткового імуноглобуліну класу Е.....	79

2.5	Визначення транскрипційної активності генів вродженої і адаптивної імунної системи.....	79
2.6.	Статистичні методи дослідження.....	81
	РОЗДІЛ 3 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ	83
	РОЗДІЛ 4 КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ГОСТРОЇ КРОПИВ'ЯНКИ, ПОЄДНАНОЇ З ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗОМ І ЛЯМБЛІОЗМ .....	91
4.1	Клінічна характеристика хворих на гостру кропив'янку і гостру кропив'янку в поєднанні з Лайм-бореліозом чи з лямбліозом .....	91
4.2	Інфекційні хвороби і тригерні фактори в анамнезі хворих на гостру кропив'янку і гостру кропив'янку в поєднанні з Лайм-бореліозом чи з лямбліозом, та їх вплив на клінічні прояви і перебіг недуги .....	99
	РОЗДІЛ 5 ДІАГНОСТИКА КЛІЩОВИХ ІНФЕКЦІЙ І ЛЯМБЛІОЗУ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ КРОПИВ'ЯНКУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ СИРОВАТКОВОГО IgE .....	111
5.1	Імуноферментний аналіз, імунний блот для діагностики специфічних сироваткових антитіл до <i>B. burgdorferi</i> .....	111
5.2	Реакція непрямой імунофлуоресценції (технологія «БІОЧИП») для детекції специфічних антитіл до <i>Bartonella henselae</i> / <i>B. quintana</i> .....	119
5.3	Паразитоскопія випорожнень й імуноферментний аналіз для діагностики лямбліозу .....	120
5.4	Імуноферментний аналіз для визначення концентрації сироваткового імуноглобуліну E .....	121
	РОЗДІЛ 6 ТРАНСКРИПЦІЙНА АКТИВНІСТЬ ГЕНІВ ВРОДЖЕНОЇ Й АДАПТИВНОЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ КРОПИВ'ЯНКУ І ГОСТРУ КРОПИВ'ЯНКУ, ПОЄДНАНУ З ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗОМ .....	125

6.1 Зміни транскрипційної активності генів імунної відповіді у хворих на гостру кропив'янку .....	125
6.2 Транскрипційна активність генів імунної відповіді у хворих на гостру кропив'янку, поєднану з Лайм-бореліозом .....	139
РОЗДІЛ 7 ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРУ КРОПИВ'ЯНКУ, ПОЄДНАНУ З ЛЯМБЛІОЗОМ.....	145
РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	162
ВИСНОВКИ .....	188
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	191
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	192
ДОДАТКИ.....	222

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АНН – ангіоневротичний набряк

ГКР – гостра кропив'янка

ДІ – довірчий інтервал

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

ЛБ – Лайм-бореліоз

ЛМБ – лямбліоз

МКХ-10 – Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я Десятого перегляду

Me – медіана

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

AAS – Angioedema Activity Score

Va – *B. afzelii*

Vb – *B. burgdorferi s. s.*

Vg – *B. garinii*

IgA, IgM, IgG, IgE – імуноглобуліни класів А, М, G, E

EAACI – Європейська академія алергії та клінічної імунології (European Academy of Allergy and Clinical Immunology)

EDF – Європейським дерматологічним форумом (European Dermatology Forum)

GA2LEN – Глобальною європейською мережею з алергії та астми (Global Allergy and Asthma European Network)

Lipid Va – імунореактивні ліпіди з цитоплазматичної мембрани *B. afzelii*

Lipid Vb – імунореактивні ліпіди з цитоплазматичної мембрани *B. burgdorferi s. s.*

Osp – поверхневі білки (*outer surface proteins*)

s. l. – sensu lato

s. s. – sensu stricto

VlsE – рекомбінантний антиген (*variable like sequence expressed*)

UAS – шкала активності кропив'янки (*Urticaria activity score*)

Uq– верхній кuartиль

WAO – Всесвітня організація з алергії (*World Allergy Organization*)

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Кропив'янка (КР) – захворювання шкіри, що часто супроводжується свербінням і проявляється еритематозними (червоними, рожевими), безболісними висипаннями, які зникають протягом 24 годин і залишають після себе чисту шкіру [1].

КР є однією з найскладніших проблем не лише алергології, але й медицини взагалі, вважається мультидисциплінарною, що пов'язано із значною поширеністю цієї патології, розвитком у будь-якому віці (переважно в працездатному), високою частотою ідіопатичних форм (при гострій КР (ГКР) – у 50 %, при хронічній КР (ХКР) – у 95 % випадків), частою безуспішністю діагностичних і лікувальних заходів [2–4]

Поширеність ГКР у людській популяції становить від 1 до 5 %, ХКР – 1,8 % [1]. Встановлено, що кожний п'ятий житель нашої планети протягом життя хоча б один раз хворів на ГКР [2].

Найчастішими тригерними факторами ГКР є лікарські препарати (38,1 %), бактерії і віруси (35,2 %), продукти харчування (17,8 %) [2], а також гельмінти (*Anisakis simplex*, виду *Ascaris spp.*, *Enterobius spp.*, *Toxocara spp.*, *Trichinella spp.* [5] і збудники деяких протозойних інфекцій (лямбліозу і трипаносомозу) [5]. Однак виявити тригерні чинники кропив'янки вдається лише у 22-55 % [6–8]. Тому, на думку багатьох вчених, для кращого з'ясування справжньої ролі вірусів, бактерій, найпростіших, гельмінтів у патогенезі кропив'янки та їх відносної поширеності необхідні поглиблені [9].

За даними експертів ВООЗ, у світі на лямбліоз (ЛМБ) щорічно хворіє близько 500 млн осіб [10]. Поширеність недуги у країнах, що розвиваються, коливається від 20 до 30 %, у розвинених країнах – від 3 до 7 % [11–13]. У США, за різними оцінками, ЛМБ щороку уражає близько 1,2 млн осіб, що призводить до 3 584 госпіталізацій [13, 14]. В Україні кожного року реєструють 30-40 тис. випадків цього паразитозу, що приблизно відповідає ураженню

0,01 % населення [1], серед дітей, особливо молодшого віку, відсоток заражених цими найпростішими значно вищий ніж серед дорослих [15].

Лайм-бореліоз (ЛБ) – найпоширеніша трансмісивна природно-осередкова хвороба, що спричинюється спірохетами комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s. l.), переносниками яких є іксодові кліщі. Недуга характеризується ураженням здебільшого шкіри, опорно-рухового апарату, серця і нервової системи, має схильність до затяжного та хронічного перебігу [16–20].

В останнє десятиріччя захворюваність на ЛБ невпинно зростає як в країнах Європи та Північної Америки, так і в Україні. Зокрема у Польщі, рівень її становить 9-10 випадків на 100 тис. населення, у Литві – до 35, у Словенії – 100 і більше, у США – 10-13 на 100 тис. населення [21–24]. Середній показник захворюваності на цю недугу в країнах Західної Європи становить 22,05 випадку на 100 тис. населення на рік [25].

В Україні з її великими лісовими масивами, сформовані стійкі ендемічні ландшафтні зони зі значною концентрацією переносників хвороби – іксодових кліщів, що значно підвищує рівень захворюваність на ЛБ [26–28]. Кількість лише зареєстрованих випадків ЛБ у людей у країні збільшилася з 58 – у 2 000 р. до 5 418 – у 2 019 р., у Тернопільській області за цей період – з 4 до 209 [26, 27]. Тому інтерес дослідників до цього бактерійного зоонозу невпинно зростає [29–30].

Поєднання ГКР з різними інфекціями, зокрема ЛБ чи ЛМБ, може зробити перебіг недуги тяжчим або спричинити виникнення нетипових для неї клінічних проявів. Тому натеper, нагальною потребою є з'ясування клінічних особливостей ГКР, поєднаної з ЛБ чи з ЛМБ, а також вивчення етіологічної структури ЛБ у таких хворих.

Лікування пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, не завжди дає бажаний клінічний ефект. Відтак комплексна терапія цих захворювань потребує удосконалення.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  
Дисертаційна робота виконана у рамках комплексних науково-дослідних робіт

кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Вивчення епідеміології, патогенезу і клініки Лайм-бореліозу в ендемічних регіонах України, в тому числі в Тернопільській області, та вдосконалення його діагностики, терапії, реабілітаційних заходів і профілактики» (номер державної реєстрації 0118U000357) та «Моно- і змішані інфекції, що передаються кліщами, вдосконалення лікувально-діагностичних технологій і заходів біобезпеки» (номер державної реєстрації 0120U104348), які частково фінансуються МОЗ України. Авторка є співвиконавцем зазначених науково-дослідних робіт.

**Мета дослідження:** покращити діагностику гострої кропив'янки, поєднаної з Лайм-бореліозом чи лямбліозом, та ефективність терапії хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом, з урахуванням з'ясованих клініко-імунологічних особливостей цих недуг і результатів лабораторних досліджень.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити епідеміологічні особливості ЛБ окремо і в поєднанні з ГКР.
2. З'ясувати клінічні особливості ГКР і ГКР, поєднаної з ЛБ чи ЛМБ.
3. Вияснити вплив алергічних хвороб і тригерних факторів виникнення ГКР на клінічні прояви і тяжкість перебігу цієї недуги у хворих на ГКР і ГКР, поєднану з ЛБ чи з ЛМБ.
4. Встановити частоту серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi s. l.* серед хворих на ГКР (ІФА) і щодо *Bartonella. henselae* / *B. quintana* (РНІФ) серед пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ.
5. Виявити відсоток серопозитивних осіб щодо наявності антитіл класу М до антигенів борелій 4 видів – *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii*, *B. garinii* та *B. spielmanii* серед хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, і пацієнтів лише із ЛБ за допомогою імуноблоту EUROLINE *Borrelia RN-AT adv.*
6. З'ясувати етіологічну структуру ЛБ за наявністю специфічних сироваткових антитіл класу G до *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* і *B. garinii* в



пацієнтів із цією недугою, поєднаною з ГКР, а також у хворих лише на ЛБ, застосувавши метод імуноблоту.

7. Визначити концентрацію сироваткового імуноглобуліну класу Е у хворих на ГКР і ГКР, поєднану з ЛБ чи з ЛМБ.

8. Провести аналіз транскрипційної активності генів вродженої та адаптивної імунної системи у хворих на ГКР і ГКР, поєднану з ЛБ.

9. Запропонувати раціональну схему комплексного лікування хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, із застосуванням орнідазолу і біластину з урахування наявності алергічних хвороб в анамнезі, та оцінити її ефективність за динамікою клінічних проявів кропив'янки та її активності за шкалою UAS.

*Об'єкт дослідження:* гостра кропив'янка, Лайм-бореліоз, лямбліоз; бартонельоз, поєднані хвороби.

*Предмет дослідження:* клінічні симптоми у пацієнтів з ГКР, ГКР, поєднаною з ЛБ, і ГКР, поєднаною з ЛМБ; специфічні IgM та IgG до комплексу *B. burgdorferi s. l.*, детекція антитіл до *B. henselae* / *B. quintana*; концентрація сироваткового імуноглобуліну класу Е; транскрипційна активність генів вродженої й адаптивної імунної системи у хворих на ГКР і ГКР, поєднану з ЛБ; оптимізація комплексної терапії ГКР, поєднаної з ЛМБ, з використанням орнідазолу і біластину.

*Методи дослідження:* загальноклінічні (опитування, об'єктивне обстеження), імунологічні – ІФА (сумарні антитіла класів М та G до антигенів збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.*, сироваткові антитіла класу Е), імуноблот(специфічні антитіла класів М та G до *B. burgdorferi s. l.*), мультиплексна непряма імуофлуоресценція з використанням технології «БЮЧИП» (специфічні антитіла класів М та G до *B. henselae* / *B. quintana*), епідеміологічні (уніфікована анкета-опитувальник), молекулярно-біологічні (гени, залучені до імунних реакцій), статистичні (методи параметричної і непараметричної статистики з обчисленням критеріїв Стьюдента, Манна-Уїтні, Краскела-Уолліса за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA»).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше в Україні встановлено відсоток серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi s. l.* серед хворих на ГКР, використавши двохетапну схему серологічної діагностики (ІФА та імуноблот).

Вперше в Україні оцінено інформативність РНІФ (технологія «БЮЧИП») для детекції специфічних сироваткових IgG до *B. henselae* у хворих на ГКР, поєднану із ЛБ.

Вперше оцінено ефективність запропонованої схеми комплексної терапії ГКР, поєднаної з ЛМБ, із застосуванням орнідазолу і біластину за динамікою основних ознак недуги (висипання і свербіж) та активності кропив'янки за шкалою UAS.

Вивчено епідеміологічні особливості ЛБ окремо і в поєднанні з ГКР: з'ясовано, що хворі на ГКР, поєднану з ЛБ, частіше зазнавали одноразових укусів кліщів, порівняно з пацієнтами лише із ЛБ,  $p < 0,05$ ; більшість хворих обох груп обох груп зазнавали укусів кліщів у червні-серпні при відвідуванні лісосмуги/лісу. Майже третина пацієнтів обох груп для видалення кліщів скористалася допомогою медичних працівників.

Вперше в Україні встановлено клінічні особливості ГКР, поєднаної з ЛБ чи з ЛМБ, з'ясовано вплив наявності в анамнезі алергічних хвороб та медикаментів і контакту з алергенами, як тригерних факторів, на перебіг недуг.

Розширено палітру збудників ЛБ як поєднаного з ГКР, так і моноінфекції, за рахунок виявлення специфічних сироваткових антитіл класу М і G одночасно до борелій чотирьох геновидів: *B. spielmanii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii*.

Встановлено етіологічну структуру ЛБ, а також при його поєднанні з ГКР, за рахунок визначення специфічних сироваткових антитіл до *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* і *B. garinii* методом імуноблоту.

Визначено рівень сироваткового імуноглобуліну Е у хворих на ГКР, ГКР, поєднану з ЛБ чи з МЛБ. За концентрацією IgE встановлено причетність *B. burgdorferi s. l.* і *Giardia lamblia* до алергізації організму.

Доведено, що ГКР призводить до транскрипційної активації прозапальної сигналізації на тлі дефіциту супресорної ланки, що супроводжується підвищенням експресії генів RORC, NLRP3-інфламмасоми і фактора транскрипції NFκB1. У хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, активізується транскрипційна активність генів вродженої імунної системи і виразніша індукція генів прозапальних цитокінів порівнянно з пацієнтами лише з ГКР.

**Практичне значення отриманих результатів.** Доведено доцільність обстеження пацієнтів із ГКР і з припухлістю суглобів, болем суглобів і м'язів, втомою/загальною слабкістю, підвищеним вмістом сироваткового IgE та наявністю в анамнезі епізодів присмоктування кліщів чи за відсутності таких, але перебуванням в ендемічних щодо кліщових інфекцій регіонах, методами ІФА та імуноблоту на наявність сироваткових антитіл класів М та G до *B. burgdorferi s. l.*

Обґрунтовано доцільність обстеження хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, методом мультиплексної непрямой імунофлуоресценції із застосуванням технології «БЮЧИП» для виявлення специфічних антитіл класу G до *B. henselae*, що збільшить можливість виявити тригерні чинники цього дерматозу і краще провести диференційну діагностику, а відтак призначити адекватне лікування.

Доведено необхідність обстеження пацієнтів із ГКР зі скаргами на гіркоту в роті, тяжкість у правому підребер'ї і нудоту методом мікроскопії калу на наявність цист лямблій, що дасть можливість розширити пошук етіологічного чинника гострої кропив'янки та диференційну діагностику, а за наявності лямбліозу провести попередню елімінаційну медикаментозну терапію.

Запропоновано ефективну схему комплексної терапії ГКР, поєднаної з ЛМБ, із алергічними хворобами в анамнезі і без них. За відсутності цих недуг в

анамнезі, доцільно призначати орнідазол, кремнію діоксид, сухий екстракт плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів з подальшим десятиденним курсом біластину в дозі 20 мг на добу, що сприяє повному клінічному одужанню 94,7 % осіб. У пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, та алергічними хворобами в анамнезі зазначене комплексне лікування недостатньо ефективне, одужало лише 70,0 % хворих, тому необхідне подовжене застосування біластину до п'ятнадцяти днів, що забезпечило клінічне одужання 95,0 % пацієнтів.

Результати роботи впроваджені в клінічну практику КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр ВОР», КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер ТОР».

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

**Особистий внесок здобувачки.** Дисертанткою визначено актуальність дослідження, виконано пошук і аналіз джерел літератури. Разом із науковим керівником сформовано мету і завдання роботи, сформульовано висновки і практичні рекомендації. Здобувачкою проведено анкетування та обстежено 156 осіб, проліковано 39 пацієнтів із ГКР, поєднаною із ЛМБ, сформовано групи відповідно до мети і завдань наукової роботи. Проведено статистичне опрацювання отриманих даних, аналіз і узагальнення результатів, підготовлено до друку наукові публікації, написано всі розділи дисертації.

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

Загальноклінічні та біохімічні обстеження проведені на базі клініко-біохімічних лабораторій КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» (завідувачка лабораторії Гриндула О. П.). Спеціальні лабораторні дослідження (ІФА, імуноблот, РНІФ за технологією «БЮЧИП», транскрипційна активність генів вродженої й адаптивної імунної системи) 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 XXIV, XXV, XXVI міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2020, 2021, 2022), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми діагностики, лікування, спостереження» (Київ, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання та суміжна патологія. Алгоритми діагностики та лікування» (Київ, 2021), X з'їзді інфекціоністів України (Суми, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Труднощі в діагностиці, лікуванні інфекційних захворювань з атипичним, ускладненим перебігом та мікст-інфекцій» (Київ, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гострі, хронічні та мікст-інфекції під час війни та надзвичайних ситуацій: сучасні клінічні прояви, діагностика, лікування» (Київ, 2022), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в жаркий період часу: клініка, діагностика, лікування» (Київ, 2022), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання та суміжна патологія. Алгоритм діагностики та лікування» (Київ, 2022), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики дерматовенерологічної патології в умовах реформування медичної галузі» (Чернівці, 2022), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю

«Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами» (Тернопіль, 2022).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, серед яких 6 статей (2 – у моноавторстві): 4 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – статті у закордонному періодичному виданні (*що індексується у базі Scopus, четвертого квартилю Q4*); 5 публікацій у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 237 сторінках і складається зі вступу, 8 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 259 бібліографічних описів, та додатків. Робота містить 30 рисунків та 29 таблиць. Список використаних джерел і додатки викладено на 45 сторінках.

## РОЗДІЛ 1

# КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КРОПИВ'ЯНКИ, ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ І ЛЯМБЛІОЗУ, ЇХ ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Етіопатогенетичні особливості і клінічні прояви кропив'янки, досягнення у лікування хворих

Кропив'янка – захворювання шкіри, що проявляється еритематозними (червоними, рожевими), безболісними висипаннями, які часто супроводжуються свербінням і зникають протягом 24 год, залишають після себе чисту шкіру [1].

Кропив'янка є однією з найскладніших проблем не лише алергології, але й медицини взагалі, вважається мультидисциплінарною, що пов'язано із значним розповсюдженням цієї патології, розвитком її у будь-якому віці (переважно в працездатному), високою частотою ідіопатичних форм: при гострій кропив'янці (ГКР) – у 50 %, при хронічній кропив'янці (ХКР) – у 95 % випадків, частою складністю діагностики і неефективністю лікувальних заходів [2–4, 31].

Поширеність ГКР у людській популяції становить від 1 до 5 %, ХКР – 1,8 % [1]. Встановлено, що 20 % населення земної кулі протягом життя мали хоча б один епізод ГКР [2].

Ймовірно, що найдавніший опис хвороби, яку ми зараз називаємо «кропив'янка» можна знайти у «Внутрішній класиці Жовтого імператора» (Хуан ді), яка була написана десь між 1 000-200 роком до н. е., в якій кропив'янку названо «Фен Ін Чжен», що означає вітряний тип прихованої висипки. Кропив'янка дотепер китайською називається «Фен Ін Чжен» [32–34].

Ще Гіппократ, який жив у 460-377 рр. до н. е., описав підвищені сверблячі ураження шкіри, спричинені кропивою і комарами, які він назвав

кропив'янка (*knidosis*) від грецького слова *knido* – кропива. Він також вказував на те, що аналогічні висипи іноді виникають у людей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, проте вони супроводжуються меншим свербіжем [34]. Вперше в медичній літературі всебічне описання кропив'янки зробив в 1767 р. Геберден [34, 35].

У 2017 р. Європейська академія алергії та клінічної імунології (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI ) разом з Глобальною європейською мережею з алергії та астми (Global Allergy and Asthma European Network – GA2LEN), Європейським дерматологічним форумом (European Dermatology Forum – EDF) і Всесвітньою організацією з алергії (World Allergy Organization – WAO) опублікували спільні рекомендації щодо лікування кропив'янки, в яких наведено розроблений алгоритм менеджменту пацієнтів з цією недугою [9, 36].

Згідно з цими рекомендаціями, кропив'янка – це група захворювань, що характеризуються розвитком пухирів, ангіоневротичного набряку (АНН; ангіоедеми) або їх поєднанням [1, 9, 36, 37]. З'ясовано, що майже у половини пацієнтів з кропив'янкою розвиток пухирів поєднується з АНН, який переважно виникає на обличчі, губах, кінцівках і/чи статевих органах, у 40 % – утворюються лише пухирі, а в решті 10 % – лише ангіоедема [38].

Недугу класифікують за тривалістю і релевантністю чинників, що її зумовлюють. Залежно від тривалості кропив'янку поділяють на гостру (ГКР) і хронічну (ХКР) [9, 36]. ГКР визначають як наявність пухирів, АНН або обох елементів разом протягом 6 тижнів або менше. ХКР характеризується наявністю пухирів, АНН або обох елементів одночасно понад 6 тижнів [1, 37]. Рекомендовано класифікувати кропив'янку як спонтанну (немає специфічного фактора, який спричиняє виникнення захворювання) або індуковану (наявний специфічний фактор, що зумовлює розвиток кропив'янки). Спонтанна кропив'янка (СКР) обумовлена відомими (автоімунітет I типу (автоалергія) та автоімунітет IIb типу з наявністю автоантитіл, що активують мастоцити) і частіше невідомими чинниками (тригерами) та може повторюватися після



місяців, а то й років повної ремісії. Індукована кропив'янка (ІКР) характеризується певними і підтипоспецифічними тригерними факторами виникнення уртикарій і/або АНН. Ці чинники є специфічними, тому кожен підтип ІКР має відповідний тригер (наприклад, холод при холодовій ІКР). [1, 9, 36].

Зважаючи на можливі етіологічні та патогенетичні чинники розвитку кропив'янки, в МКХ-10 вона представлена такими формами: Кропив'янка L50-L50.9: L50. Кропив'янка. L50.0 Алергійна кропив'янка. L50.1 Ідіопатична кропив'янка. L50.2 Кропив'янка внаслідок дії низьких та високих температур. L50.3 Дерматографічна кропив'янка. L50.4 Вібраційна кропив'янка. L50.5 Холінергічна кропив'янка. L50.6 Контактна кропив'янка. L50.8 Інша кропив'янка. L50.9 Кропив'янка не уточнена. T78.3 Ангіоневротичний набряк (набряк Квінке). [39]

Першим кроком у діагностиці кропив'янки має бути ретельний збір анамнезу. До уваги беруть такі основні факти: час виникнення захворювання; форма, розміри, частота/тривалість і поширення пухирів; асоційований АНН; інші ознаки, наприклад, кісткові/суглобові болі, гарячка, болючі спазми в черевній порожнині (колька); наявність алергічних захворювань у пацієнта і членів його родини та анамнез захворювання щодо пухирів і АНН; індукція загострень фізичними чинниками або фізичним навантаженням; поява симптомів захворювання у певну пору дня, у певні дні тижня (наприклад, на вихідних), під час свят чи закордонних подорожей; розвиток загострень у зв'язку з вживанням певних харчових продуктів або медикаментів (наприклад, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ); у жінок – залежність від менструального циклу; розвиток ознак у зв'язку з інфекціями, стресом; алергічні реакції в анамнезі чи наявна алергія, інфекції, інші захворювання внутрішніх органів (автоімунні хвороби, розлади з боку травного тракту) або інші патології; соціальний і професійний анамнез, дозвілля; попереднє лікування і відповідь на терапію, у тому числі дози препаратів і тривалість їх застосування; попередні обстеження/результати [1, 9, 36].

Наступним етапом діагностики кропив'янки є фізикальний огляд пацієнта. Оскільки пухирі, АНН і свербіж можуть бути відсутніми на час огляду, важливо переглянути історію хвороби (амбулаторну карту) пацієнта. У цих документах мають бути описані клінічні ознаки і симптоми кропив'янки у минулому, включаючи ретельний опис пухирів і/або АНН [37, 38].

Третім діагностичним етапом при кропив'янці є базове обстеження пацієнта з використанням звичайних рутинних тестів. Подальші індивідуально підібрані діагностичні аналізи повинні базуватися на результатах попередніх етапів діагностики кропив'янки і бути пов'язаними з типом й підтипом недуги (розширена діагностична програма). Мета проведення усіх діагностичних тестів повинна бути зрозумілою лікарю і пацієнту [38].

Клінічні прояви кропив'янки різноманітні, але основними діагностичними ознаками є свербіж і висипка. Основним елементом висипки є пухир (*urtica*).

Пухирі (висипка) у хворих на кропив'янку мають три характерні особливості: насамперед центральний набряк різних розмірів і форми, майже завжди оточений рефлекторним почервонінням; свербіж або іноді відчуття печіння і швидкоплинний характер з подальшим поверненням шкіри до нормального вигляду, зазвичай у межах від 30 хв до 24 год [1, 37, 38].

АНН у хворих на кропив'янку характеризується також трьома ознаками: раптове, значне почервоніння шкіри і набряк глибоких шарів дерми та підшкірно-жирової клітковини або слизових оболонок; іноді виникнення болю, а не свербіж; зникає повільніше ніж пухирі, може тривати до 72 год [1, 37, 38].

Кропив'янку необхідно диференціювати з низкою інших захворювань, клінічні прояви яких охоплюють появу пухирів і АНН. Їх вважають клінічно та історично пов'язаними з кропив'янкою, однак за останніми Рекомендаціями ЕААСІ [38] уже не вважають підтипами кропив'янки через суттєві відмінності їх патофізіологічних механізмів. До них належать такі хвороби, як: макулопапульозний шкірний мастоцитоз (пігментна кропив'янка) і млявий (індолентний) системний мастоцитоз з ураженням шкіри; синдром активації

мастоцитів (MCAS); уртикарний васкуліт; брадикінін-опосередкований АНН (наприклад, спадковий АНН); анафілаксія, індукована фізичним навантаженням; кріопірин-асоційовані періодичні синдроми (CAPS; уртикарні висипання, рецидивна лихоманка, артралгія або артрит, запалення очей, втома і біль голови), а також сімейний холодний автозапальний синдром (FCAS), синдром Макла-Велса (кропив'янка, глухота, амілоїдоз), мультисистемне запальне захворювання неонатального віку (NOMID); синдром Шнітцлера (рецидивний уртикарний висип і моноклональна гаммапатія, рецидивна лихоманка, кістковий і м'язовий біль, артралгії або артрити і лімфаденопатія); синдром Глейха (епізодичний АНН з еозинофілією); синдром Уельса (гранулематозний дерматит з еозинофілією/еозинофільним целюлітом); бульозний пемфігоїд (пребульозна стадія); хвороба Стілла у дорослих [1, 37, 38].

Обстежуючи хворого на кропив'янку необхідно пам'ятати про три основних напрямки, а саме: з'ясувати можливі фактори, які спричинили недугу чи зумовили її загострення, провести диференційну діагностику її з хворобами з подібними клінічними проявами і визначити активність недуги, а також як її контролювати [37, 38, 40].

За даними ряду зарубіжних науковців найчастішими тригерними чинниками ГКР є лікарські препарати (38,1 %), інфекційні агенти (35,2 %), стрес (24,7 %) і продукти харчування (17,8 %) [2]. Дещо відмінні результати власних досліджень наводять інші вчені, згідно з якими причиною виникнення ГКР у 20,7 % осіб були лікарські засоби, у 10,2 % – укуси комах, у 7,4 % – харчові продукти [41].

Низка фахівців вважають, що найчастіше кропив'янку спричинюють такі лікарські препарати: антибактерійні середники, НПЗП, полівітамінні комплекси, інгібітори АПФ, антагоністи рецепторів ангіотензину II, радіоконтрастні речовини, інгібітори протонної помпи, статини, фібринолітики, естрогени, діуретики, блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, психотропні та протисудомні засоби [1, 42, 43].

Натепер нагромадилися численні дані щодо можливого виникнення кропив'янки при багатьох інфекційних хворобах. Так, цю недугу можуть спричинити збудники низки вірусних інфекцій, зокрема гепатитів В і С, простого герпесу 1-го типу, цитомегаловірус (ЦМВ), віруси Коксакі А та В, SARS-CoV-2 [1]. Причетними до розвитку кропив'янки вважають й збудників численних гельмінтозів – *Anisakis simplex*, *виду Ascaris spp.*, *Dirofilaria spp.*, *Enterobius spp.*, *Loa loa*, *Mansonella streptocerca*, *Necator americanus*, *Onchocerca volvulus*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxocara spp.*, *Trichinella spp.* тощо [9, 36, 44]. Серед бактерійних агентів, що спричинюють розвиток кропив'янки, частіше відзначають ті, котрі уражають верхні дихальні шляхи. Так, їх виявляли у 43,9 % обстежених дітей, хворих на цю недугу [45]. Часто причетними до розвитку кропив'янки можуть бути *Helicobacter pylori* [9, 36, 44, 45], а також збудники деяких протозойних інфекцій, зокрема лямбліозу і трипаносомозу [9, 36, 44].

Зарубіжними науковцями також встановлено суттєву роль у розвитку алергічних захворювань шкіри, у тому числі й кропив'янки спірохет комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato (s. l.)*, які спричинюють Лайм-бореліоз (ЛБ) [113].

Однак виявити тригерні фактори кропив'янки вдається не завжди, лише у 22-55 % [6–8].

Для кращого з'ясування справжньої ролі вірусів, бактерій, найпростіших, гельмінтів у патогенезі кропив'янки та їх відносної поширені необхідні подальші поглиблені дослідження [9, 36].

Відповідно до теперішніх рекомендацій щодо менеджменту хворих на кропив'янку, активність недуги доцільно оцінювати за шкалою активності кропив'янки (*Urticaria activity score – UAS*). Це проста у виконанні уніфікована система, яка ґрунтується на оцінці ступеня вираження основних проявів недуги – пухирі та свербіж, задокументованих пацієнтом, що робить таку оцінку особливо цінною. Використання UAS дає змогу адекватно порівняти результати досліджень, які були проведені у різних країнах і різних центрах. Оскільки активність кропив'янки часто змінюється, загальну активність захворювання в

пацієнтів найкраще визначати за оцінкою симптомів, які відзначалися протягом 24 год один раз на день упродовж кількох днів. UAS7 передбачає підрахування суми балів за 7 послідовних днів [1, 9, 36]. При цьому, 0 балів – відсутність уртикарних елементів і свербіж; 1 бал – свербіж незначно виражений – наявний, але не дошкульний і не завдає значного клопоту, висип не рясний – утворилося менше 20 пухирів за 24 год; 2 бали – помірно виражений свербіж, який завдає клопоту, однак не заважає щоденній нормальній активності або сну, висип помірний, нараховується від 21 до 50 пухирів, що виникли за 24 год; 3 бали – інтенсивний, сильний свербіж, який завдає багато незручностей і перешкоджає щоденній нормальній активності та сну, висип рясний – понад 50 пухирів утворилося за 24 год чи великі ділянки пухирів, що зливаються. Сумарна кількість балів – від 0 до 3 для свербіжів і від 0 до 3 для пухирів – підраховується протягом 24 год. Відповідно до цієї суми інтерпретація тяжкості патологічного процесу така: 0-2 бали – легкий ступінь тяжкості, 3-4 бали – середній, 5-6 балів – тяжка форма недуги [1, 37, 38, 46]. Для UAS7 сумарна кількість балів протягом 24 год підраховується за 7 днів і становить від 0 до 42 балів. Шкалу активності також використовують для оцінки ефективності лікування хворих на кропив'янку [38].

В осіб із симптомами АНН з чи без уртикарних висипань використовують шкалу активності АНН (Angioedema Activity Score –AAS). У хворих, в яких спостерігають пухирі та АНН, слід використовувати обидві шкали (UAS і AAS).

Незалежно від провокуючого фактору, який запускає патологічний процес, головним механізмом появи уртикарій є локальний набряк внаслідок екстравазації (виходу плазми крові із судин). Чим вона інтенсивніша, тим більшим буде набряк [6, 47]. Попри велике розмаїття етіологічних чинників кропив'янки симптоми недуги виникають внаслідок вивільнення медіаторів опасистих клітин і базофілів, насамперед гістаміну, що спричинює підвищену проникність капілярів і розширення судин, внаслідок чого утворюються пухирі [1, 37]. Тому патологічний процес при кропив'янці характеризується тим, що у

відповідь на дію тригерного фактору з активованої гладкої клітини вивільнюються гістамін, цитокіни, простагландини та лейкотрієни, які активують сенсорну іннервацію, тим самим зумовлюючи розширення судин, просочування плазми крові в ділянки висипу. У зону запалення мігрують відповідні запальні клітини [6, 47].

Залежно від етіологічних чинників розрізняють три механізми розвитку кропив'янки: IgE-опосередкований, не-IgE-опосередкований і не імуніопосередкований [37]. Перший, IgE-опосередкований, тип кропив'янки здебільшого спричинюють аероалергени, контактні алергени, харчові алергени, отрута комах, лікарські засоби, збудники паразитозів [37]. До не-IgE-опосередкованих кропив'янок належать алергодерматози, які переважно виникають при автоімунних захворюваннях, бактерійних, вірусних, грибкових інфекціях, кріоглобулінемії, лімфомі, васкуліті, можуть зумовлюватися аероалергенами (протеази) [37]. Не імуніопосередкований тип кропив'янки спричинюється контактними алергенами, підвищенням температури тіла, харчовими псевдоалергенами, світлом, ліками (пряма дегрануляція гладких клітин), фізичними стимулами (холод, тепло, тиск, вібрація), водою [37].

Імунопатогенез кропив'янки на тепер недостатньо вивчений. Разом з тим, очевидно, що порушення як мастоцитів, так й активація і дегрануляція базофілів відіграють вирішальну роль у цьому процесі. Повідомляється, що обидва механізми є значущими у розвитку ГКР [40]. Перший механізм запускає дисрегуляцію внутрішньоклітинних сигнальних шляхів у мастоцитах і базофілах, що спричинює порушення обміну або функцій цих клітин. Другий механізм впливає на синтез автоантитіл до імуноглобуліну E (IgE) або його рецептора FcεRIα на цих же клітинах.

Дві основні групи імунних сигналів впливають на вироблення IgE, який запускає антигенну відповідь при ГКР, а саме: активація і диференціювання «наївних» CD4+ T-клітин до T-хелперних клітин 2-го типу (Th2) за допомогою специфічних сигналів; і цитокіни та ко-стимулюючі молекули, що виділяються Th2-клітинами, які стимулюють T-фолікулярні клітини-хелпери та індукують

перемикання синтезу антитіл на продукцію високоафінних IgE [48]. Такі характеристики антигену, як його концентрація і локалізація, також можуть впливати на індукцію Th2-клітин. Інтерлейкін (IL)-4, IL-13 і транскрипційний фактор STAT6 є критичними медіаторами Th2-залежних відповідей і перемикання синтезу антитіл з класу IgM на IgE.

Кропив'янка характеризується наявністю периваскулярного ненекротичного клітинного інфільтрату, який спостерігається навколо дрібних венул шкіри. Він складається в основному з CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів, переважно підтипу Th2, а також клітин Th1. В інфільтраті присутні ще й нейтрофіли, еозинофіли, базофіли і моноцити, крім того також значна кількість Th17-залежних прозапальних цитокінів. Процес запускають хемокіни, що продукують мастоцити і активовані ендотеліальні клітини [49].

Індукція транскрипції або репресія генів є важливим показником функціональної активності клітин при різних захворюваннях [50–54]. Зміни в транскрипційній активності різних імунорегуляторних генів можуть відігравати вирішальну роль у патогенезі кропив'янки. Так, вже виявлено зміни відносної експресії при ГКР низки мікроРНК (2355-3р, 4264, 2355-5р, 29с-5р і 361-3р) і матричної РНК (мРНК) генів (наприклад, CCNG2, THBS1, селектин E і CCL2) [55]. Крім того, поліморфізм генів, пов'язаних з розвитком ГКР, важливий для прогнозування в людини схильності до виникнення недуги і ефективності застосування в лікуванні хворих різних лікарських засобів. Наприклад, однонуклеотидний поліморфізм генів ORAI1 і FCER1A може бути предиктором потенційного терапевтичного ефекту в пацієнтів, які приймають антигістамінні препарати [56]. Дослідження показало, що у хворих на кропив'янку, які отримували лікування омалізумабом, понад 75 % диференційно експресованих генів у ділянках ураженої шкіри повернулися до нормального рівня. Це гени FCER1G, C3AR1, CD93, S100A8, S100A9, CYR61, KRT6A та KRT16 [57]. Ряд зарубіжних науковців при оцінці рівнів експресії генів у пацієнтів із хронічною спонтанною кропив'янкою і резистентною реакцією на антигістамінну терапію виявили 130 аномально експресованих генів, що беруть участь у диференціації

епідермальних клітин, запаленні, зсіданні крові, внутрішньоклітинній передачі сигналу та інших процесах [58].

Неінвазивні маркери транскрипційної активності генів імунної відповіді важливі у декількох аспектах: насамперед як можлива мішень для впливу лікарських засобів, а також для використання їх для прогнозу тяжкості та активності захворювання, ще й для оцінки ефективності застосування різних ліків [59]. Наразі відомо, що IgE є маркер, який чітко пов'язаний із тяжкістю кропив'янки.

Оскільки мастоцити можуть активуватися як IgE-залежним, так й IgE-незалежним способами і сприяти вивільненню гістаміну та лейкотрієнів, для клінічних цілей було запропоновано ліки, дія яких спрямована на IgE/FcεRI або гістамін. Це такі препарати як омалізумаб, неседативні антигістамінні препарати і монтелукаст – антагоніст лейкотрієнів [60].

Принципи лікування хворих на кропив'янку полягають насамперед в ідентифікації основних причин виникнення недуги і, за можливості, усунення їх, індукції толерантності. Медикаментозна терапія повинна тривати до зникнення усіх проявів недуги [9, 36]. Щоб позбутися впливу ймовірного провокуючого фактору здійснюють належні заходи – відміну лікарського засобу, призначення елімінаційної дієти, терапію інфекційних захворювань чи запальних процесів тощо [1].

Медикаментозне лікування хворих на кропив'янку покликане зменшити ступінь вираження клінічних проявів недуги завдяки нівелюванню впливу медіаторів гладких клітин, таких як гістамін і фактор активації тромбоцитів на органи-мішені. Зважаючи на основну роль гістаміну в розвитку алергічної відповіді при багатьох алергічних захворюваннях, зокрема і при кропив'янці, вважають, що застосування антигістамінних препаратів (АГП) є найефективнішою медикаментозною стратегією усунення симптомів алергічних захворювань. Цього досягається завдяки взаємодії АГП з іншими, відмінними від гістаміну, локусами H1-рецепторів. Зв'язуючись з H1-



рецепторами, АГП запобігають впливу гістаміну на чутливі нейрони і дрібні кровоносні судини, а завдяки цьому – пригнічують алергічне запалення [37].

Традиційно виділяють два покоління АГП. Препарати I покоління демонструють низьку специфічність і високу частоту побічних ефектів, зумовлених центральною седативною та антихолінергічною дією (спрага, затримка сечовипускання, тахікардія) [61]. Вони, крім взаємодії з H<sub>1</sub>-рецепторами, мають тропність і до інших рецепторів, зокрема мускаринових, серотонінових, α-адренергічних. Саме тому при застосуванні цих препаратів виникає низка різноманітних побічних ефектів, а саме седація, порушення координації, запаморочення, почуття млявості, зниження уваги, тахікардія, сухість у роті, підвищений апетит та ін. [62].

У зв'язку з цим при лікуванні ГКР як препарати першої лінії рекомендується використовувати H<sub>1</sub>-АГП II покоління, які не мають недоліків, притаманних АГП I покоління, і натеper включені в усі керівництва й рекомендації з лікування цієї недуги. Однак ця група охоплює велику кількість препаратів, які відрізняються за своїми фармакологічними властивостями [38, 61, 63]. До АГП II покоління з доведеною ефективністю і безпекою належать: цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, левоцетиризин, біластин і рупатадин [64]. Яскравим представником неседативних H<sub>1</sub>-антигістамінних препаратів є біластин. Уперше його застосування було схвалено в Європейському Союзі в 2010 р. для симптоматичного лікування алергійного ринокон'юнктивіту (сезонного і цілорічного) та кропив'янки у пацієнтів старше 12 років і наразі він доступний приблизно в 100 країнах світу. Кілька років тому препарат було схвалено в Європі для застосування у дітей віком від 6 до 12 років, а нещодавно аналогічне схвалення було отримане і в Україні [65].

У деяких випадках для ефективного контролю симптомів ГКР їх дозування можна змінювати в декілька разів порівняно зі звичайним. Однак при швидкому розвитку клінічних маніфестацій, наявності у пацієнта генералізованих уртикарних висипів, ангіонабряку, симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, для усунення гострих проявів алергічної реакції

можуть використовуватися АГП I покоління, які мають парентеральні форми застосування.

Якщо клінічні прояви кропив'янки все ще недостатньо швидко зникають під впливом H1-антигістамінних препаратів другого покоління, можна застосувати поетапний підхід до ведення пацієнтів з використанням підвищених доз антигістамінних препаратів другого покоління. В окремих пацієнтів з рефрактерною хронічною кропив'янкою варто розглянути можливість призначення небіологічних альтернативних препаратів з протизапальною або імунодепресивною активністю [66].

Пацієнти, які належним чином не відповідають на лікування АГП, можуть зреагувати на терапію коротким курсом системними глюкокортикостероїдами (ГКС). Проте ефективність цього методу лікування ще має бути перевірена у контрольованих багатоцентрових клінічних випробуваннях [38, 67], оскільки проведених існуючих досліджень на цю тему вкрай мало, а висновки авторів мають суперечливий характер [68]. Так, зарубіжними вченими встановлено зв'язок між способом введення АГП і ГКС й тривалістю клінічних проявів ГКР [69]. Лікування внутрішньовенними формами АГП або ГКС сприяло швидшому зникненню клінічних проявів кропив'янки ніж лікування пероральними АГП. Більше того, поєднана терапія пероральними і внутрішньовенними формами АГП або ГКС асоціювалася з найкоротшою тривалістю клінічних проявів ГКР у дітей [69]. Тому ці дослідники рекомендують госпіталізувати дітей з ГКР середнього і важкого ступеня, щоб здійснювати короткотривалу інтенсивну терапію. Безумовно, у зв'язку з клініко-патогенетичною неоднорідністю ГКР результати цього та інших досліджень дуже складно перенести на конкретну клінічну ситуацію. При цьому призначення топічних ГКС, монтелукасту і всієї групи антагоністів лейкотрієнових рецепторів, тривале використання системних ГКС, H2-АГП, комбінація двох АГП та збільшення їх дози більше 4-кратного рівня при КР не показане [38]. Отже, основою лікування пацієнтів з КР залишаються АГП II покоління, а в разі їх недостатньої ефективності до режиму лікування додається омалізумаб та

циклоспорин. Короткі курси системних ГКС можуть бути призначені в окремих випадках при тяжкому перебігу КР. Прогноз при ГКР, як правило, сприятливий, оскільки здебільшого вона залишається єдиним епізодом у житті пацієнта. У хронічну форму захворювання переходить у 5 % пацієнтів, а за іншими оцінками, у 9,5 % дітей зберігалися прояви кропив'янки протягом 6 місяців [45].

При тяжкому перебігу ГКР призначають такі ГКС, як преднізон або преднізолон у дозуванні від 0,5 до 1 мг/кг/день протягом 3-10 днів [70]. Діючі Рекомендації з Керівництва EAACI/GA2LEN/EDF/WAO щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування кропив'янки (2018), для зменшення тривалості проявів симптомів при тяжкому перебігу ГКР, пропонують розглядати можливість використання короткого курсу пероральних ГКС до 10 днів [9]. Теоретичний механізм дії ГКС не пригнічує дегрануляцію мастоцитів, але, ймовірно, супресує ряд стимулювальних прозапальних сигналів і активацію Т-клітин [71]. Однак клінічна ефективність використання ГКС у лікуванні хворих на ГК спричинює суперечки [68]. Так, за результатами ретроспективного когортного популяційного дослідження, проведеного американськими науковцями, короткі курси пероральних ГКС можуть спричинити значні побічні ефекти [72].

Відомо, що зміни в експресії деяких генів вродженої та адаптивної імунної системи відіграють життєво важливу роль у механізмах розвитку кропив'янки. З іншого боку, відомим ефектом ГКС є їх висока здатність пригнічувати імунну відповідь. Ці препарати можуть зменшувати ініціацію Т-клітинних відповідей шляхом зниження функції презентації антигену, коstimуляції та функцій вироблення цитокінів клітинами вродженого імунітету [73]. Однак, багато з кінцевих критичних ефектів ГКС полягають у їхній прямій дії на Т-клітини, насамперед, через регуляцію транскрипції, а саме, через підвищення експресії імунорегуляторних білків, інгібіторних рецепторів і апоптичних генів, а також зниження експресії прозапальних цитокінів, коstimулюючих молекул та медіаторів клітинного циклу [74].

## 1.2 Етіологія, епідеміологічні особливості, патогенез, клінічні прояви, сучасна діагностика і терапія Лайм-бореліозу

Лайм-бореліоз (ЛБ, хвороба Лайма) – найпоширеніше трансмісивне інфекційне захворювання, яке спричинюється спірохетами комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*s. l.*), передається кліщами і характеризується широким поліморфізмом клінічних проявів [18–20]. При цій недугі відзначаються переважно ураження шкіри, опорно-рухового апарату, серцево-судинної і нервової систем [75].

Натепер ЛБ надзвичайно розповсюджений не лише у Північній Америці, а й в Європі [76]. Середній показник захворюваності на цю недугу у країнах Західної Європи становить 22,05 випадку на 100 000 населення на рік [25]. Зокрема, у Франції річний показник захворюваності у період з 2009 по 2017 рр. у середньому склав 53 випадки на 100 000 населення [77], у Великій Британії – 12,1 [78], у Фінляндії – 61,0 [79], а в Литві, за даними Центру інфекційних хвороб та СНІДу (2017), – 99,9 випадків на 100 000 населення, що є одним з найвищих показників на континенті.

В Україні з її великими лісовими масивами, сформовані стійкі ендемічні ландшафтні зони зі значною концентрацією переносників хвороби – іксодових кліщів, а у прилеглих до них населених пунктах почастишали випадки захворювань на ЛБ [26–28]. Тенденція до збільшення частоти захворювань на ЛБ спостерігається в усіх областях. Так, кількість зареєстрованих випадків в Україні зросла з 58 у 2000 р. до 5 418 у 2019 р. [26, 80, 81].

Показником ступеня епідемічного неблагополуччя щодо ЛБ окремих територій є рівень зараженості кліщів бореліями комплексу *B. burgdorferi s. l.* [82]. Країни Європи характеризуються великим розмахом величин цього показника – від 6,8 % у Нідерландах до 40,8 % в Угорщині. Подібні рівні зараженості кліщів бореліями відзначаються у різних країнах Північної Америки, де вони коливаються від 17,0 % у Канаді до 50,0 % у США [83, 84]. Дещо нижчий рівень зараженості іксодових кліщів збудниками ЛБ в Україні.

Залежно від ландшафтно-географічного регіону він становить від 3 до 25 % [82].

Вперше, зміни шкіри які виникають у пізній стадії хвороби Лайма (ХЛ) в 1883 р. описав німецький лікар А. Бухвальд. Натепер ця патологія шкіри відома як хронічний атрофічний акродерматит. В 1909 р. шведський ботанік А. Afzelius (Афзеліус) продемонстрував науковцям Товариства дерматологів Швеції пацієнта з хронічною мігруючою еритемою, яка поширювалася від місця присмоктування кліща. Через чотири роки (в 1913 р.) австрійський бактеріолог і дерматолог В. Lipschitz (Ліпшюц) деталізував особливості недуги. Відтоді, ця патологія дістала назву еритеми Афзеліуса-Ліпшюца [85].

Значні досягнення у дослідженні ЛБ сталися лише в 1975-76 рр., коли американські вчені А. Steere (Стір), S. Malawista (Малавіста) і D. Snyderman (Снідман) проаналізували груповий спалах інфекції серед дітей і дорослих в м. Олд-Лайм штату Коннектикут (США). Хвороба перебігала з артритами, що виникали після присмоктування кліщів і часто поєднувалися з мігруючою кільцеподібною еритемою. Нова недуга отримала назву хвороби Лайма (від однойменного міста). В 1982 р. американський ентомолог і мікробіолог Willy (Wilhelm) Burgdorfer (В. Бургдорфер) зі співробітниками, досліджуючи вміст кишок іксодового кліща, виявив збудника ЛБ – спірохету і запідозрив, що вона причетна до клінічних проявів недуги. Свою родову назву ці бактерії отримали на честь французького мікробіолога А. Borrel (А. Борель), котрий вивчав ще на початку ХХ століття зазначений різновид спірохет. В 1984 р. R. Johnson ідентифікував спірохету, ізольовану W. Burgdorfer, показав, що вона є невідомим до цього часу видом роду *Borrelia*, і власне назвав її *B. burgdorferi* sp. nov., таким чином встановивши етіологію хвороби. Згодом недугу назвали Лайм-бореліоз [82].

За відмінностями в нуклеотидній послідовності ДНК натепер визначено 23 генотипи збудників [86, 87], які належать до комплексу *B. burgdorferi* s. l., 10 з яких реєструються в Європі (табл. 1.1).

Таблиця 1.1 – Геновиди борелій і ареали їх поширення

№ з/п	Геновид	Поширення	№ з/п	Геновид	Поширення
1	<i>B. afzelii</i>	Європа, Азія	13	<i>B. lusitaniae</i>	Південна Європа, Північна Африка
2	<i>B. americana</i>	Північна Америка, Польща	14	<i>B. lanei</i>	США (Каліфорнія, Орегон, Вашингтон)
3	<i>B. andersonii</i>	Північна Америка	15	<i>B. japonica</i>	Японія
4	<i>B. bavariensis</i>	Європа, Азія	16	<i>B. sinica</i>	Китай
5	<i>B. bissettii</i>	США (Колорадо), Європа, Китай	17	<i>B. spielmanii</i>	Європа
6	<i>B. burgdorferi s. s.</i>	Європа, США, Азія, Африка	18	<i>B. tanukii</i>	Японія
7	<i>B. californiensis</i>	США (Каліфорнія)	19	<i>B. turdi</i>	Японія, Португалія
8	<i>B. finlandensis</i>	Фінляндія	20	<i>B. valaisiana</i>	Європа, Туреччина, Японія, Тайвань, Корея
9	<i>B. carolinensis</i>	Південно-східний регіон США, пустеля Каліфорнія	21	<i>B. yangzte</i>	Китай, Тайвань, Корея, Японія, Малайзія, Таїланд
10	<i>B. garinii</i>	Європа, Азія	22	<i>B. ibitipoquensis</i>	Бразилія
11	<i>B. kurtenbachii</i>	Північна Америка	23	<i>B. chilensis</i>	Чилі
12	<i>B. mayonii</i>	Північна Америка, Європа			

Три геновиди борелій – *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. burgdorferi sensu stricto* (*s. s.*) – спричинюють більшість випадків ЛБ в усьому світі. У Північній Америці ця недуга здебільшого зумовлена *B. burgdorferi s. s.* [88].

За даними наукової літератури, у нашій країні патогенними для людини є *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. bavariensis*, *B. lusitaniae* та *B. valaisiana* [27, 89].

Встановлено, що *B. burgdorferi s. s.* асоціюється з переважним ураженням опорно-рухової системи [87], *B. garinii*, *B. bavariensis* та *B. valaisiana* [87] – з ураженням нервової системи, а *B. afzelii* – з ураженнями шкіри [26, 90, 91].

Відмінність окремих штамів борелій визначають за їх антигенною структурою. Основні групи антигенів такі: поверхневі – OspA, OspB, OspC, OspD, OspE та OspF, джгутиковий і цитоплазматичний [92, 93].

OspC антиген є комплексом ліпопротеїнів із молекулярною масою 21-25 кДа. На ранніх стадіях інфікування людини (виникнення мігруючої еритеми) цей антиген забезпечує адгезію спірохети до фібронектину і дерматансульфату (компоненти колагену в ссавців) та індукує ранню імунну відповідь – синтез специфічних IgM. Ця відповідь є високоспецифічною, тому антитіла проти OspC є маркером інфекції на ранній стадії [86].

Проте, після проникнення в організм людини, борелії змінюють поверхневі ліпопротеїни: OspC-антиген замінюється VlsE-антигеном (variable like sequence expressed, рекомбінантний ліпопротеїн зовнішньої мембрани) із молекулярною масою 35 КДа. VlsE-антиген складається з варіабельної зовнішньої частини і консервативної внутрішньої. Варіабельні ділянки знаходяться на поверхні борелій і змінюють антигенну структуру під час інфекції. Таким чином спірохети уникають зв'язування специфічними антитілами, які виробилися внаслідок антигенного подразнення цими варіабельними ділянками. Водночас консервативна, внутрішня частина цього антигену, використовується в діагностиці ЛБ, специфічні антитіла до неї свідчать про ранню імунну відповідь [94, 95].

Основним вектором поширення *B. burgdorferi s. l.* є тверdotілі кліщі роду *Ixodes* [96], які проживають стадії личинки, німфи і дорослого кліща. Кліщі можуть бути зараженими бореліями на усіх трьох стадіях розвитку [97]. Укус кліща зазвичай непомітний людиною через його маленькі розміри і наявність анестезуючої речовини в слині. Під час присмокування кліща борелії разом зі слиною зараженого членистоногого потрапляють у шкіру людини. Можливі ще й випадки механічної передачі борелій при

роздавлюванні кліщів під час зняття їх з тварин і потраплянні вмісту кишківника, в якому є збудники, у мікротріщини шкіри чи на кон'юнктиву очей [98]. Перебуваючи в шкірі господаря, збудник стимулює місцеві реакції клітин запалення та їх медіаторів, спричиняючи розвиток місцевої запальної реакції і кільцеподібної мігруючої еритеми. Борелії також активують протеази та інші індуквані молекули клітин господаря, зумовлюючи вторинні ураження шкіри, суглобів, серця і нервової тканини [99]. Зі шкіри *B. burgdorferi* поширюється гематогенно або лімфогенно в інші органи і тканини організму людини. За відсутності лікування спірохета здатна утворювати біоплівки і може перебувати у тілі хворого впродовж декількох років [100].

Для контролю та ерадикації *B. burgdorferi s. l.* формується відповідь вродженого і адаптивного імунітету із залученням макрофагів та антитіло-опосередкованого фагоцитозу спірохет. Активація системи комплементу в шкірі також приводить до лізису борелій. Макрофаги продукують прозапальні цитокіни, які спричинюють локальну запальну реакцію в тканинах [101]. Незавершений фагоцитоз також унеможливує знищення бактерій, сприяє лімфогенній і гематогенній дисемінації борелій з тривалим перебігом недуги і подальшій її хронізації [102]. Також за даними наукової літератури, борелії можуть індукувати вивільнення гістаміну з базофілів, що, очевидно, спричинює розвиток алергійної реакції організму з появою уртикарних елементів і розвитком кропив'янки [103].

Ряд науковців вважають, що запальна реакція, як один з компонентів вродженого імунітету, відіграє вирішальну роль у захисті організму від *B. burgdorferi* та впливає на тяжкість перебігу недуги [104]. Нещодавно запропоновано широкомасштабні аналітичні підходи для кількісної оцінки експресії генів у хворих на ЛБ, які можуть сприяти пошуку біомаркерів захворювання на різних стадіях перебігу недуги, а саме на локалізованій, ранній і пізній дисемінованих, а також після проведеної терапії [105]. Використання підходів транскриптоміки надають дослідникам великі набори даних експресії, які можуть ідентифікувати нові шляхи, що можуть бути



пов'язані зі специфічною біосигнатурою або біомаркером різних захворювань [50–53]. Профілювання транскриптомів стає все більш поширеним і пояснює механізми регулювання фенотипових змін [53, 54, 106, 107]. Крім того, це надає інформацію для пошуку ефективних методів лікування хворих [108].

Відомо, що на початкових стадіях ХЛ, шкірні прояви у вигляді кільцеподібної мігруючої еритеми є найчастішою і характерною ознакою недуги, яка присутня у 70 % інфікованих людей і виникає протягом 3-30 днів після зараження бореліями [109]. Разом з тим, розвиток хронічної спонтанної кропив'янки також супроводжується значними змінами транскрипційного профілю і метилювання клітин крові [110]. У цьому аспекті значний інтерес викликають результати порівняння транскрипційної активності генів вродженої та адаптивної імунної системи в периферичній крові у хворих на гостру кропив'янку (ГКР) і в пацієнтів з ГКР, поєднаною з ЛБ.

У перебігу ЛБ розрізняють три стадії хвороби: локалізована рання, рання дисемінована та пізня стадія [86].

У 60-80 % хворих у місці присмокування кліща спостерігається мігруюча еритема, яка поступово збільшується і через кілька місяців може досягати розміру 50 см і більше, вважається патогномонічною ознакою ЛБ [30]. МЕ є ранньою, але не завжди локалізованою формою [86]. У ряді випадків захворювання на цій стадії може перебігати в безеритемній формі [111].

За відсутності відповідного лікування ЛБ переходить у другу стадію – дисеміновану. Шкірними проявами цієї стадії недуги є множинна кільцеподібна еритема, розеольозні висипання і борелійні лімфоцити [86]. Окрім цього, на цій стадії недуги у хворих зазвичай підвищується температура тіла, виникають біль голови і міалгія [112]. Також у цей час у пацієнтів можуть з'являтися множинні ураження органів і систем, а саме: серцево-судинної системи, зокрема порушення ритму, частіше брадикардія, міокардит, перикардит; центральної нервової і периферичної системи – менінгіт, менінгополірадикуліт, параліч черепних нервів, частіше лицевого, енцефаліт, множинна мононейропатія; опорно-рухового апарату – мігруючі артралгії, здебільшого

уражаються великі суглоби без об'єктивних ознак артриту; ураження очей – увеїт, кератит, іридоцикліт, панофтальміт [86, 111], збільшення лімфатичних вузлів. [112]. На цій стадії захворювання артрит і нейропатія спостерігаються у 35 % випадків, кардіологічні прояви – лише у 5 %. У 30 % хворих відзначається вузлувата еритема. Рецидиви симптомів недуги, незважаючи на лікування антибіотиками, виникають у 75 % пацієнтів [86].

Про третю стадію ЛБ, зазвичай говорять тоді, коли ознаки органних уражень спостерігаються не менше 6 міс. від моменту зараження. При цьому слід особливо наголосити, що стадійний перебіг ЛБ є швидше винятком, ніж правилом. Досить часто органні ураження уперше виявляються в пацієнтів, які в анамнезі не відзначали ні мігруючої еритеми, ні факту укусу кліща, тобто інфікування минуло для них непомітно [26].

Окрім того, науковці світу розділяють шкірні прояви ЛБ на п'ять класів. Мігруюча еритема, доброякісний лімфаденоз шкіри і хронічний атрофічний акродерматит є доведеними шкірними проявами ЛБ (клас 1). Склерозний і атрофічний лишай, обмежена склеродермія, склеродерма, склередема Бушке, атрофодермія П'єрїні та Пазїні, прогресуюча геміатрофія обличчя Паррі-Ромберга та фасцит Шульмана є спірними проявами ЛБ (клас 2). Кільцеподібна гранульома, атиповий персистуючий рожевий лишай і ліхеноїдний лишай є ураженнями шкіри, іноді пов'язаними з ЛБ (клас 3). Кропив'янка, вузлувата еритема та папульозний акродерміт (хвороба Джаннотті-Крості) є реактивними проявами ЛБ (клас 4). Вузликаний панікуліт (Пфайфера-Вебера-Крістіана), В-клітинна лімфома шкіри і ювенільний хронічний мієлоїдний лейкоз є рідкісними шкірними проявами ЛБ (клас 5). [113].

Для діагностики ЛБ суттєве значення має своєчасне виявлення клінічної симптоматики. Всупереч численним даним про неспецифічність клінічних проявів ЛБ, усе ж у більшості пацієнтів з цією недугою спостерігається характерна клінічна картина хвороби. Можна стверджувати, що діагноз ЛБ досить простий, якщо лікар знайомий з типовими синдромами недуги та її перебігом. Проте в окремих випадках ЛБ може супроводжуватися

нехарактерними ознаками, а також легким перебігом хронічних клінічних форм і, відповідно, стертими проявами. Тому в пацієнтів з нетиповими ознаками недуги особливу увагу необхідно приділяти виявленню характерних проявів ЛБ і проведенню належної лабораторної та інструментальної діагностики.

У діагностиці ЛБ суттєво допомагає ретельно зібраний епідеміологічний анамнез, зокрема наявність укусів кліщів. Однак, на присмокування кліща в анамнезі загалом вказують лише дві третини пацієнтів із клінічними ознаками ЛБ. Мабуть, для них укус кліща залишився непоміченим. Тому відсутність присмокування кліщів не робить діагноз ЛБ неможливим. У таких випадках до уваги необхідно брати дані про місце проживання пацієнта або перебування в ендемічній щодо ЛБ місцевості [26, 86].

Лабораторна діагностика ЛБ ґрунтується на виявленні як самого збудника недуги (бактеріоскопічний та бактеріологічний методи) чи його ДНК, так і сироваткових антитіл до нього (серологічний) [26].

Рутинні, лабораторні аналізи, як правило, не дозволяють діагностувати ЛБ. Рівень лейкоцитів у крові може бути нормальним або незначно підвищеним, відзначається збільшення швидкості осідання еритроцитів та незначна анемія. Гематокрит, вміст креатиніну і результати загального аналізу сечі, зазвичай, без відхилень від нормальних величин [114, 115].

Прямий специфічний метод лабораторної діагностики ЛБ, а саме полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) дозволяє виявити фрагменти ДНК борелій у різних біологічних матеріалах. Чутливість цього методу дослідження коливається від 20 до 80 %, що дає можливість визначати інфікованість пацієнта за специфічними фрагментами ДНК збудника на 7-14-й день від часу присмокування кліща, навіть ще наприкінці інкубаційного періоду [26, 116]. Проте негативний результат ПЛР не можна вважати абсолютним критерієм відсутності *B. burgdorferi* в організмі людини, тому використання лише цього методу для підтвердження діагнозу не рекомендується для рутинної практики щодо цієї інфекційної недуги [117].

Серологічні методи незамінні для повсякденної діагностики ЛБ, особливо при безеритемних, латентних і хронічних формах хвороби. Зазвичай застосовують стандартну двохетапну схему серологічної діагностики ЛБ [118, 119]. Відповідно до рекомендацій CDC (Центр з контролю та профілактики захворювань), випадок вважається підтвердженим як ЛБ лише якщо відповідає таким критеріям:

– наявність мігруючої еритеми з вказівкою в анамнезі на укуси кліщів чи перебуванням в ендемічних щодо ЛБ регіонах, або з лабораторним підтвердженням цієї інфекційної хвороби;

– пізні прояви хвороби з наявністю позитивних результатів серологічної діагностики [120].

На першому етапі серологічного дослідження використовують імуноферментний аналіз (ІФА). Після отримання позитивного чи проміжного результату на цьому етапі, на другому етапі дослідження для остаточної верифікації діагнозу використовують метод імуноблоту [121–125]. У тест-системах, які застосовуються для ІФА, містяться антигени трьох основних патогенних для людини видів *B. burgdorferi s. l.* (*B. afzelii*, *B. garinii* та *B. burgdorferi s. s.*). Застосування двохетапного методу рекомендується на всіх стадіях ЛБ, але не раніше місяця від моменту укусу кліща [126]. Сероконверсія специфічних антитіл класів М та G відбувається в терміні від 3 до 6 тижнів. Підвищений рівень специфічних сироваткових антитіл класу М без сероконверсії більше 6 тижнів від моменту появи симптомів чи укусу кліща необхідно вважати хибнопозитивним [127, 128]. Це зумовлено ризиком неспецифічних перехресних реакцій при наявності збудників інших інфекційних хвороб [129]. Для усунення хибнопозитивних результатів, отриманих при використанні ІФА, застосовують блотаналіз. Саме тому, для ІФА, що використовується як скринінговий метод, повинні застосовувати тест-системи принаймні другого покоління, оскільки вони мають вищу специфічність щодо тестів першого покоління, і це дозволяє суттєво зменшити їх перехресну реактивність. В останніх тестах третього покоління, в якості

діагностичних антигенів, використовуються рекомбінантні білки, що характеризуються високою специфічністю [130].

Імуноблот – високоінформативний метод виявлення специфічних антитіл до певних білків збудника, якому притаманні вищі чутливість і специфічність, порівняно з ІФА [131]. Враховуючи значну гетерогенність штамів збудників ЛБ, у тест-системах імуноблоту використовують найпоширеніші їх антигени [115].

При проведенні дослідження імуноблотом застосовують набори двох типів – вестерн-блот і лайн-блот [131, 132]. Перші з них – набори вестерн-блоту – містять тестові стрип-мембрани з електрофоретично розділеними нативними антигенами одного виду борелій у порядку їх молекулярної маси. На мембрани можуть бути також нанесені 1-2 додаткові лінії з клінічно значущими антигенами, що дозволяє виключити хибнопозитивні відповіді та перехресні реакції. У наборах лайн-блоту на тестові стрип-мембрани нанесені лише клінічно значущі антигени декількох збудників однієї інфекційної хвороби або різних інфекцій у певному порядку [132]. Як антигени борелій, в імуноблоті здебільшого використовують рекомбінантні білки p83-100, p58, p41 (флагелін), VmpA (p39); OspC (p20-25), p17 (Dbp A), BBK32, VlsE, отримані для декількох видів борелій [133].

Оскільки на європейському континенті виявляють п'ять збудників ЛБ, а саме *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* та *B. bavariensis*, у тест-системах використовують найважливіші антигени цих збудників. 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 [115].

При виборі імуноблоту важливо переконаватися, що він охоплює якомога більше антигенів різних бактерійних родо- і видових антигенів [134]. Сироваткові антитіла класу IgM найчастіше виявляють до таких антигенів: VlsE та p39 – здебільшого для *B. burgdorferi s. l.*, OspC – для *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. spielmanii*. Антитіла класу IgG у сироватках крові

хворих найчастіше шукають проти таких антигенів: VlsE (ліпопротеїн клітинної стінки) – переважно *B. afzelii*, *B. burgdorferi*, *B. garinii*, ліпіди клітинної мембрани – здебільшого *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.*, p83 білок, пов'язаний з клітинною стінкою, IP41 (флагелін), p39 (BmpA), *B. burgdorferi* BmpA зовнішній білок зовнішньої поверхні, а також до OspC антигенів борелій, p18, p19, p20, p21, p58. На ранній стадії ЛБ більшість пацієнтів демонструють сильну реактивність IgM з білком OspC. На пізній стадії переважають антитіла класу IgG [135].

Лікування хворих на ЛБ повинно бути комплексним з обов'язковим призначенням етіотропних і патогенетичних засобів. Воно розпочинається з правильного підбору антибіотика, залежно від низки чинників: вік, алергія на ліки, побічні ефекти, клінічні прояви захворювання, а також підозра на коінфекції.

Результати досліджень *in vitro* продемонстрували, що штами *B. burgdorferi s. l.* чутливі до антибіотиків тетрациклінового ряду, макролідів, більшості пеніцилінів, багатьох цефалоспоринів другого і третього покоління [136]. Тривалість курсу лікування коливається від 7 до 28 днів [137, 138] і залежить від стадії ЛБ, ураження тих чи інших органів і тяжкості перебігу недуги [112, 136].

Лікування пацієнтів на ранніх стадіях ЛБ часто закінчується повним одужанням, проте неспецифічні ознаки захворювання можуть зберігатися впродовж декількох місяців, а то й до одного року [139]. Мігруючі еритеми і множинні мігруючі еритеми протягом декількох тижнів зазвичай зникають без лікування, тоді борелії, ймовірно, зберігаються в шкірі, у місці укусу кліща, і через певний час внаслідок їх дисемінації виникають нові шкірні та інші прояви недуги [140].

Препаратами вибору для лікування хворих із шкірними проявами ЛБ є доксициклін або амоксицилін *per os*. Альтернативами етіотропними лікарськими засобами є цефуроксим, азитроміцин, кларитроміцин. Препаратом вибору для лікування шкірної форми ЛБ, поєднаного із ураженням нервової

системи є внутрішньовенне введення цефалоспоринового антибіотика III покоління цефтриаксону. Терапія ранніх шкірних проявів ЛБ триває від 14 до 21 дня, за винятком, коли призначають азитроміцин – тоді 5-10 днів, а у випадку лікування хворих із солітарною мігруючою еритемою доксицикліном – 10-14 днів. Лікування пацієнтів із пізніми шкірними проявами ЛБ повинно тривати 30 днів. Загальне продовження лікування понад рекомендовану зазначений термін не рекомендується – ймовірність досягти кращого клінічного ефекту мінімальна, проте набагато частіше виникають побічні явища тривалої антибіотикотерапії. Лікування може бути продовжено лише в окремих випадках залежно від клінічного прогресування недуги і після повторної оцінки діагнозу ЛБ. Терапія поновлюється в індивідуальному порядку, коли підтверджено наявність збудника в організмі хворого. Діагноз ЛБ необхідно переглянути, коли шкірні прояви зберігаються або прогресують, незважаючи на лікування антибіотиками відповідно до настанов [140].

### 1.3 Клініко-патогенетичні особливості, методи діагностики лямбліозу і досягнення у лікуванні хворих

Лямбліоз (лат. Lambliosis, Giardiasis) – широко розповсюджена протозойна інвазія людини, спричинена найпростішими, що переважно уражають тонку кишку, супроводжується в деяких хворих алергійними й неврологічними симптомами [15]. За даними ВООЗ, у світі на лямбліоз щорічно хворіє близько 500 млн осіб, ще у 500 тис. недуга перебігає безсимптомно [10]. Поширеність лямбліозу зазвичай становить від 20 до 30 % у країнах, що розвиваються, і від 3 до 7 % у розвинених країнах [11–13]. У Сполучених Штатах Америки, за різними оцінками, лямбліоз уражає 1,2 млн осіб щорічно, що призводить до 3 584 госпіталізацій [13, 14]. Однак недуга часто не розпізнається і про неї не повідомляється, оскільки від 50 до 75 % випадків лямбліозу перебігають безсимптомно [141–143].

В Україні близько 10 % дорослих інвазовані лямбліями, а серед дітей, особливо молодшого віку, відсоток уражених цими найпростішими ще вищий – 30-40 % [15].

Збудника недуги вперше описав в 1681 р. Левенгук, який, побачивши лямблію під мікроскопом, вдало назвав її анімакулою, тобто малюсінькою тваринкою. Значно пізніше, в 1859 р., збудник лямбліозу був виявлений професором Харківського університету (нині Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна) Д. Ф. Лямблем у вмісті кишечника дітей, які хворіли на діарею. В 1888 р. французький учений Blanchard запропонував назвати виявлені Д. Ф. Лямблем найпростіші *Lambliia intestinalis*. В 1915 р. Стілс перейменував *L. intestinalis* на честь Д. Ф. Лямбля й паризького професора А. Жіарда в *Giardia lamblia*. В іноземній літературі застосовують різні назви цього збудника – *Giardia lamblia*, *Giardia intestinalis* і *Giardia duodenalis*. Натепер, відповідно до пропозиції міжнародної комісії із зоологічної номенклатури, найприйнятнішою є назва *G. intestinalis* [15].

Збудник лямбліозу – *G. intestinalis* – найпростіший організм, виділений не лише з кишечника людей, а й собак, котів, овець, великої рогатої худоби, а також – птахів і рептилій [144, 145]. *L. intestinalis* належить до найпростіших, може існувати у вегетативній (трофозоїт) і цистній формах. Вегетативна форма грушоподібна, симетрична, активно рухлива, розміром 10-18×6-12 мкм. Вона має 2 ядра й 4 пари джгутиків, які є органами руху. Цисти – яйцеподібної форми з гладкими стінками, розміром 8-14×7-11 мкм [13]. Цисти лямблій стійкі у довкіллі, помірно стійкі до інактивації різними дезінфікуючими засобами (наприклад, хлорвмісними розчинами) [146–148]. У рідких або напіврідких випорожненнях людей іноді виявляють проміжну стадію розвитку лямблії – передцистну [145–149].

Морфологічно диференціюють три види лямблій: *L. intestinalis*, *L. muris*, *L. agilis* [15]. У результаті досліджень, проведених останніми роками, усередині виду *L. intestinalis* ідентифіковано вісім основних генетичних підтипів, які позначають великими літерами від А до Н [13, 150].



З цих восьми груп, дві групи (А та В) виявляють як у людей, так і у тварин, у тому числі й собак, котів, великої рогатої худоби і диких тварин, тоді як інші шість груп (від С до Н) знаходять майже виключно у зоонозних господарів, таких як бобри, коти, собаки і велика рогата худоба [143, 148, 151–153]. Загалом більшість вчених вважають, що лише дві групи лямблій – А і В – є патогенними для людини [12].

Лямблії добре зберігаються в пилу, на брудних овочах, фруктах, ягодах, зелені. Цисти можна виявити на вовні тварин, у хлорованій водопровідній воді, у забруднених фекаліями водоймах, у готових стравах, молочних продуктах. Трофозоїти (вегетативні форми) виживають у випорожненнях, залитих фізіологічним розчином, не більше 1-2 год. Цисти у довкіллі досить стійкі. Оптимальними для них є температура 2-6 °С і відносна вологість повітря 80-100 %. Залежно від температури навколишнього середовища цисти лямблій залишаються життєздатними в калі протягом 2-24 діб, у сечі – 3-4 доби, у воді природних водойм (ставки, річки, озера) за температури 2-22 °С вони виживають упродовж 1-3 міс., у водопровідній воді – від 28 діб до 3 міс., у стічних водах, які очищують і знезаражують, – до 130 діб, у морській воді в умовах півдня України в літній період – 43-47 діб, у зимовий – 62 доби. У ґрунті в природних умовах залежно від його типу, ступеня інсоляції та зволоженості цисти лямблій залишаються життєздатними протягом 1-75 діб. Нагрівання до 60-70 °С спричинює загибель цист через 5-10 хв, а при кип'ятінні вони гинуть миттєво. Водночас заморожування до –13 °С знижує їхню життєздатність. Висушування цист на повітрі впродовж доби призводить до повної їх загибелі [15].

Механізм передачі *G. lamblia* фекально-оральний, який здебільшого реалізується при вживанні води або продуктів харчування, контамінованих цистами найпростіших. Інфікування людини може відбутися при заковтуванні води під час плавання у відкритих водоймах чи басейнах, контакті з рекреаційною прісною водою, питті некип'яченої водопровідної води, споживанні салатів тощо. Можливе інфікування при контакті із хворою на

лямбліоз людиною через брудні руки, посуд, іграшки, предмети побуту і таке інше [10, 13]. На лямбліоз захворіти може будь-хто, однак діти уражаються лямбліями у 2-5 разів частіше, ніж дорослі. На лямбліоз здебільшого хворіють мандрівники, які відвідують країни з поганими санітарними умовами, туристи, котрі п'ють неочищену воду з джерел, особи з ослабленою імунною системою.

Після того, як людина проковтнула цисти лямблій, вони без змін проминають шлунок, а у верхньому відділі тонкої кишки під впливом дуоденального соку з них вивільняються рухливі форми трофозоїтів, які здатні до подальшого існування, розмноження і розселення в тонкій кишці [13, 154].

За певних умов частина трофозоїтів заокруглюється, вкривається оболонкою, утворюючи цисти. Перетворення трофозоїтів у цисти пов'язано зі зниженням інтенсивності контактного травлення, змінами осмотичного тиску й рН у дистальних відділах кишечника. При цьому інтенсивність виділення цист знаходиться в прямій залежності від масивності їх утворення [155]. Повний цикл завершується вивільненням з організму хазяїна цист, які у довіклі тривалий час залишаються життєздатними та інвазують наступного хазяїна [13, 147, 153]. Хвора людина здатна виділити з випорожненнями до 900 млн цист лямблій за добу, тоді як інфікуюча доза становить усього 10-25 цист [148, 156, 157].

Патогенна дія лямблій на організм людини зумовлена низкою факторів, насамперед механічним подразненням стінки тонкої кишки і впливом на її нервові закінчення, що призводить до виникнення вегетативно-вісцерального рефлексу з боку травного каналу. Також за участі лямблій порушується синтез деяких ферментів з розвитком функціонального дисбалансу травлення і лактазної недостатності [158, 159]. Наступним проявом патогенної дії лямблій є підвищення проникності стінки кишечника для великих молекулярних антигенів та індукція алергізації організму, а також сенсibiliзація організму людини продуктами обміну і токсичними сполуками, які утворюються при загибелі лямблій [15, 160]. Продукти метаболізму й фрагменти лямблій, які загинули, всмоктуються в кишечнику, спричинюють сенсibiliзацію організму

людини, що може проявлятися різними формами алергійних реакцій. У 40-50 % хворих на лямбліоз відзначається підвищений вміст еозинофілів у крові [15].

При лямбліозі також порушуються процеси пристінкового травлення, формується синдром мальабсорбції, виникають дефіцит мікронутрієнтів, полівітамінна недостатність, особливо жиророзчинних вітамінів. При тривалій лямблійній інвазії порушується функція печінки як органа детоксикації і розвивається дисбіоз різних відділів кишечника [161–167]. Іншою ланкою патогенезу лямбліозу є формування хронічної ендогенної інтоксикації, яка зумовлена як персистенцією паразитів в організмі людини і накопиченням продуктів їх метаболізму, так і токсичними субстанціями, що утворюються після загибелі найпростіших [167].

Натепер єдиної загальноприйнятої клінічної класифікації лямбліозу немає, що зумовлено значним розмаїттям клінічних проявів недуги. Ряд науковців пропонують таку класифікацію лямбліозу [15]:

- лямбліоносійство;
- лямбліоз субклінічний (безсимптомний);
- лямбліоз маніфестний: кишкова форма, дискінезія дванадцятипалої кишки, дуоденіт, ентерит, ентероколіт, із функціональними змінами з боку центральної нервової системи;
- лямбліоз ускладнений: дискінезія жовчних шляхів, холецистит, функціональні порушення з боку шлунка, гастрит, функціональні порушення з боку підшлункової залози, панкреатит;
- лямбліоз як супутнє захворювання.

Лямбліоносійство, на думку авторів класифікації, характеризується нетривалим (1-2 тиж.) перебуванням невеликої кількості лямблій в організмі, що не супроводжується функціональними, імунологічними порушеннями, тим паче клінічними проявами. Такі особи не потребують лікування [15].

Проте натепер більшість науковців займають іншу позицію, вважаючи, що поширена в минулому думка про можливість співіснування лямблій і людини за типом симбіозу (лямбліоносійство), що припускає адаптацію

організму людини до паразита, є хибною. Тому необхідно проводити ерадикацію збудника незалежно від наявності клінічних проявів лямбліозної інфекції [155].

Окрім вказаних вище форм лямбліозу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників, у клініці лямбліозу можна виділити 4 основних синдроми: больовий, диспептичний, астеноневротичний та алергодерматитний. Лямбліоз може мати субклінічний або безсимптомний перебіг. За клінічним перебігом виділяють гостру й затяжну рецидивну (хронічну) форми [155].

Гострий лямбліоз характеризується гарячкою, блюванням, діареєю, краснухо- або короподібними висипаннями, анорексією, болем в епігастральній ділянці, здуттям кишечника. Гостра форма частіше зустрічається в дітей раннього віку.

Довготривалий рецидивний (хронічний) лямбліоз супроводжується таким симптомокомплексом: хронічна інтоксикація, гіповітаміноз, диспепсія, дисбактеріоз. Характерні симптоми з боку шлунково-кишкового тракту: біль у правому підребер'ї, що посилюється після прийому жирної їжі, біль в епігастральній ділянці, іноді біль навколо пупка, гіркота або сухість у роті, нудота, зниження апетиту, біль голови, запаморочення, нестійкі випорожнення [155, 168].

Відзначаються також клінічні форми лямбліозу переважно з алергійними проявами у вигляді кропив'янки, бронхіальної астми, астматичного бронхіту, еозинофільних легеневих інфільтратів, іноді – стійких блефаритів [155]. Варто зазначити, що клінічні прояви лямбліозу визначаються впливом на організм людини як паразитів, так і продуктів їх метаболізму [155, 163].

При лямбліозі вироблення Т-хелперів 2-го типу (Th2) та IgE активується імунною відповіддю господаря, що також спричинює дегрануляцію опасистих клітин і виникнення еозинофілії. Активація цього механізму є причиною розвитку кропив'янки та інших проявів алергії [167]. При обстеженні дітей було виявлено, що лямблійна інфекція підвищує загальний рівень IgE в сироватці крові. Відомо, що роль IgE в алергійних реакціях залежить від

зв'язування з рецептором IgE високої спорідненості (FcεRI) на клітинній мембрані опасистих клітин і базофілів в осіб, у котрих у відповідь на контакт з алергеном синтезуються специфічні IgE. При наступному контакті і зв'язуванні алергену з IgE на поверхні сенсibiliзованих клітин відбувається дегрануляція базофілів і опасистих клітин, що призводить до вивільнення та синтезу *de novo* гістаміну та інших медіаторів запалення – лейкотрієнів, простагландинів, триптази, кініногенази, хімази, токсичних лужних білків [12].

Кропив'янка у пацієтів із лямбліозом може проявлятися характерним висипом із свербіжем, ангіоневротичним набряком або тим та іншим. Сверблячі уртикарні елементи, які зникають при натисканні, свідчать про вазодилатацію і поверхневий набряк дерми. Свербіж, зокрема спричинюється вивільненням гістаміну [169]. Так, науковцями Туреччини описано клінічний випадок ГКР у дорослого пацієнта, в якого при паразитологічному дослідженні калу було виявлено *G. intestinalis*. Після проведеного лікування котримоксазолом і метронідазолом при контрольній паразитології калу *G. intestinalis* не знайдено, а клінічні прояви кропив'янки зникли. Під час контрольного огляду через місяць пацієнт підтвердив, що прояви кропив'янки зникли після лікування лямбліозу і не було необхідності призначати антигістамінний препарат. Цей приклад підтверджує причетність лямбліозу до виникнення клінічних проявів кропив'янки [170].

За останніми рекомендаціями CDC (2011), хворою на лямбліоз є людина, котра має характерні клінічні прояви і лабораторне підтвердження паразитозу. Лабораторно підтверджений лямбліоз визначається при виявленні лямблій, антигену або ДНК збудника у калі, кишковій рідині, зразках тканин, біопсійному матеріалі або інших біологічних зразках [171]. Непідтверджені випадки лямбліозу включають ймовірні, підозрювані та невідомі. Ймовірний випадок лямбліозу відповідає клінічному опису та епідеміологічно пов'язаний із підтвердженим випадком. Випадки, не класифіковані як підтверджені, ймовірні або підозрілі, класифікуються як невідомі [172].

Через різноманітність клінічних проявів й відсутність патогномонічних ознак лямбліозу діагноз недуги потребує обов'язкового лабораторного підтвердження.

Згідно з рекомендаціями провідних фахівців, клінічними показаннями до лабораторного обстеження хворих щодо можливого лямбліозу є [15, 155, 173]:

- 1) діарея невстановленої етіології;
- 2) хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту;
- 3) постійна нудота без інших клінічних симптомів;
- 4) дисбіоз кишечника;
- 5) нейроциркуляторна дисфункція, особливо в поєднанні з шлунково-кишковими розладами;
- 6) пригнічений настрій, депресія, особливо в поєднанні з шлунково-кишковими порушеннями;
- 7) дерматит, кропив'янка, екзема, нейродерматит;
- 8) обструктивні бронхіти, бронхіальна астма;
- 9) алергія невстановленої етіології;
- 10) стійка еозинофілія крові;
- 11) тривалий субфебрилітет нез'ясованої етіології;
- 12) контакт із хворим на лямбліоз або носієм лямблій.

Натепер розроблено низку методів для виявлення лямблій, які відрізняються як за чутливістю, так і специфічністю. Основними з них є такі: виявлення цист лямблій у калі (свіжому або з консервантом) або вегетативних форм збудника у дуоденальному вмісті; детекція ДНК лямблій у калі і/або біоптатах слизової оболонки дванадцятипалої кишки методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР); знаходження антигенів лямблій у калі і/або біоптатах слизової оболонки дванадцятипалої кишки методом ІФА [13, 15, 155, 168, 172, 173].

Класичним методом лабораторної діагностики лямбліозу є протозоологічне дослідження. Здійснюють мікроскопію нативних і пофарбованих розчином Люголя мазків зі свіжовиділених фекалій. Ефективність цього методу

становить близько 50 % через характерну переривчастість цистовиділення, що пов'язано з особливостями розмноження трофозоїтів лямблій. У зв'язку з цим для збереження паразита у фекаліях використовують консервувальні розчини (Сафаралієва, Турдієва, Барроу), а також рекомендують здійснювати повторні дослідження – від 2-3 до 6-7 разів з інтервалом 1-2 дні – і використовувати метод формалін-ефірного збагачення. У більшості випадків цисти лямблій у калі виявляють уже при першому дослідженні.

Для лабораторного підтвердження лямбліозу також застосовують імунологічні методи дослідження, які ґрунтуються на виявленні антигену збудника у фекаліях або специфічних антитіл у сироватці крові пацієнтів. Специфічні антитіла класу М можна виявляти в сироватці крові хворого методом імуноферментного аналізу (ІФА) уже на 10-14-й день від початку інвазії, їх наявність у діагностичних титрах свідчить про гостру інфекцію. Після лікування лямбліозу ІgМ швидко зникають. Специфічні сироваткові ІgG зберігаються в організмі людини до 12 місяців післявилікування від лямбліозу [174]. Тому їх наявність у крові не є достовірним підтвердженням паразитування лямблій на час обстеження, а може свідчити про перенесену інвазію [175]. До того ж, використання цього методу діагностики пов'язане з можливістю хибнопозитивних результати внаслідок виникнення перехресних реакцій антигенів лямблій з іншими паразитарними і соматичними антигенами [176]. Варто зазначити, що антитіла до антигенів лямблій часто не виявляються у пацієнтів з імунними розладами [177]. Тому питання щодо інформативності серологічних методів діагностики лямбліозу і доцільності їх застосування на тепер залишається дискусійним [13, 15, 55, 168, 173].

З метою діагностики лямбліозу також можна застосувати швидкий імунохроматографічний СІТО TEST Giardia, який використовується для якісного виявлення антигенів лямблій у зразках фекалій. Тест має високу чутливість і є простим скринінговим дослідженням для попередньої діагностики недуги [13, 15, 147, 168].

Застосування ПЛР для виявлення ДНК лямблій у біологічних субстратах є високоефективним методом діагностики, який демонструє чутливість 98 % і специфічність 100 % [178–180], але застосовується в основному для проведення наукових досліджень. Так секвенування ДНК може бути використано для ідентифікації штамів *G. intestinalis*.

Значно вищий діагностичний потенціал мають методи виявлення лямблій у фекаліях і біотопах при використанні антитіл до цілісних трофозоїтів або моноспецифічних антитіл до антигенів лямблій із молекулярною масою 65 кД (GSA-65). Мікроскопія калу з прямим флуоресцентним тестом на антитілах вважається методом вибору для діагностики лямбліозу, оскільки вона забезпечує вищу чутливість порівняно з методами нефлуоресцентної мікроскопії [181].

Контроль ефективності лікування лямбліозу проводять через 3-4 тижні після його закінчення. Критеріями ефективності терапії вважають, крім клінічного одужання, отримання трьох негативних результатів копропротозооскопічних досліджень, проведених з інтервалом 1-2 дні [168, 155, 173]. Водночас, на думку фахівців CDC, повторне тестування на наявність лямблій доцільно проводити лише в тих випадках, коли клінічні прояви недуги зберігаються після лікування [181].

Терапія лямбліозу спрямована на цілковиту ерадикацію збудника з кишечника, тому її, на думку фахівців, доцільно здійснювати комплексно, під контролем мікроскопічного дослідження калу до зникнення вегетативних і цистних форм збудника. Одночасно з етіотропним лікуванням необхідно рекомендувати хворим рясне пиття й дієту, яка містить харчові волокна (рослинна клітковина, рослинні, грубі, баластні речовини), що є сорбентами (каші, груші, сухофрукти, печені яблука тощо). Водночас потрібно обмежити вживання цукру, міцних м'ясних бульйонів, гострих і солоних страв, виключаються з раціону молочні продукти [15].



Стійкість лямблій призводить до масивного розпаду паразитів і всмоктування продуктів їх розпаду в кров, що може стати причиною посилення інтоксикації та сенсибілізації організму. [15].

Для етіотропної терапії лямбліозу натеper рекомендують препарати, які є ефективними щодо патогенних і умовно-патогенних найпростіших. Варто зазначити, що в період проведення протилямблійної терапії відбувається одночасна загибель значної кількості збудників, тому токсичні продукти їх розпаду всмоктуються в кишечнику і потрапляють у кров. Це може стати причиною посилення інтоксикації та сенсибілізації організму, погіршення загального стану хворого, підсилення клінічних проявів недуги і збільшення її шкірних проявів [15]. У зв'язку з цим, під час етіотропного лікування потрібно підсилити дезінтоксикаційну терапію, зокрема застосуванням ентеросорбентів, належного водного режиму, а інколи показане призначення ще й глюкокортикоїдів [167]. Для зняття більшої інтенсивності алергічних реакцій хворим також рекомендують використовувати антигістамінні препарати [182].

Традиційно в терапії лямбліозу застосовують антипротозойні хіміопрепарати групи імідазолу і нітрофуранового ряду [15]. Проте, розвиток стійкості лямблій до антипаразитарних лікарських засобів цих груп, зокрема, метронідазолу і тинідазолу, а також висока можливість виникнення значної кількості побічних реакцій у хворих у вигляді транзиторної лейкопенії, тромбофлебиту, запаморочення, локомоторної атаксії, роблять їх використання обмеженим. Тому зараз продовжується пошук нових більш ефективних протилямблійних засобів і розробляються адекватні схеми їх застосування [183].

Найефективнішими щодо лямблій натеper вважають препарати групи орнідазолу [184, 185]. Механізм дії орнідазолу пов'язаний із порушенням структури ДНК найпростіших [182]. Окрім протимікробної активності, орнідазол впливає ще й на вегетативну нервову систему організму і підсилює захисні функції слизової оболонки травного тракту. Цей препарат

продемонстрував високу ефективність при лікуванні лямбліозу у хворих на хронічні дерматози – майже у 85 % пацієнтів було досягнуто санації організму від збудника [186].

Таким чином, натеper лямбліоз є розповсюдженим паразитарним захворюванням із численними клінічними проявами. Цю інфекційну недугу необхідно мати на увазі при диференційній діагностиці багатьох захворювань, у тому числі при синдромі мальабсорбції, алергічних станах, зокрема й кропив'янці, і болю в животі нез'ясованого походження. Лікування хворих на лямбліоз становить певні складнощі у зв'язку зі стійкістю лямблій до етіотропних середників, що зумовлює необхідність проведення комплексної терапії із використанням як протипротозойних препаратів, так і патогенетичних лікарських засобів.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих. Об'єм виконаних досліджень

У роботі представлені матеріали клінічних спостережень і лабораторних (рутинних й спеціальних) досліджень, які проводили на базах КНП «Старокостянтинівська багатoproфільна лікарня» Хмельницької області та КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради», у лабораторії Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Під спостереженням знаходився 131 хворий. Серед них були 29 (22,1 %) пацієнтів із лише гострою кропив'янкою (ГКР), 28 (21,4 %) – із ГКР, поєднаною з Лайм-бореліозом (ЛБ), 49 (37,4 %) – із ГКР, поєднаною з лямбліозом (ЛМБ), і 25 (19,1 %) осіб – із ЛБ без уражень шкіри. Таким чином, хворі на ГКР окремо і в поєднанні з ЛБ (ГКР + ЛБ) чи з ЛМБ (ГКР + ЛМБ) разом склали 80,9 % (106 осіб) (рис. 2.1).

Критерії включення:

- особи віком від 18 років;
- проживання в ендемічній зоні щодо кліщових інфекцій і/або наявність укусів кліщів в анамнезі;
- наявність лише ГКР: пухирі (уртикарії), свербіж шкіри;
- наявність лише ЛБ, підтвердженого лабораторно (серологічно);
- наявність одночасно клінічних ознак ГКР і ЛБ, підтвердженого лабораторно (серологічно);
- наявність одночасно клінічних ознак ГКР і ЛМБ, підтвердженого лабораторно (паразитоскопічно, серологічно);

- особи без інших гострих інфекційних захворювань, хронічних хвороб у стадії загострення; ознак системного патологічного процесу;
- обстежені не приймали імуноотропних препаратів і не вакцинувалися впродовж останніх 30 днів перед відбором зразків крові;
- позитивний результат лабораторного дослідження (імуноферментний аналіз (ІФА), імунолот), що підтверджує наявність ЛБ;
- позитивний результат лабораторного дослідження ІФА і/чи мікроскопічного дослідження калу, який свідчить про наявність ЛМБ;
- відсутність в аналізах калу яєць гельмінтів (аскарид та інших);
- письмова інформована згода на участь у дослідженні згідно з Гельсінською декларацією з прав пацієнта.

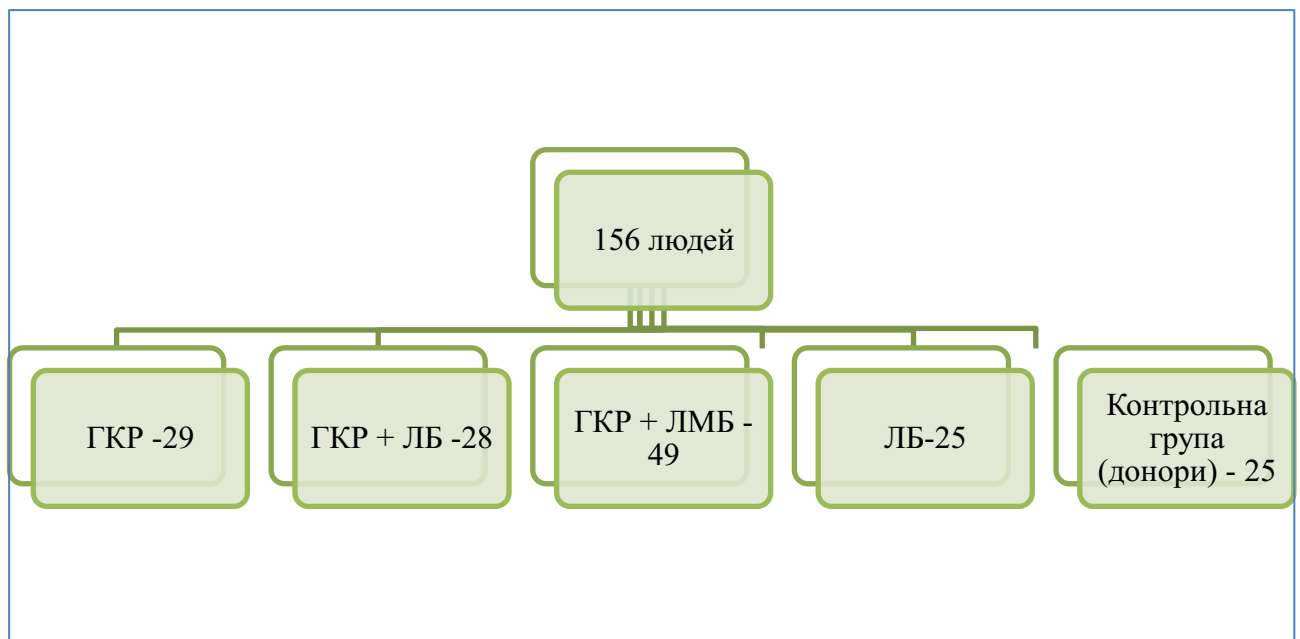


Рисунок 2.1 – Розподіл обстежених хворих на групи і контрольна група

Пацієнти, які не відповідали зазначеним вище критеріям, були виключені з дослідження.

Контрольну групу склали 25 донорів крові, які в анамнезі не зазначали присмокування кліщів і не мали клінічних проявів ЛБ, а також ГКР чи ЛМБ. У цих осіб не було гострих і хронічних хвороб у стадії загострення.

Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 72 від 06.01.2023 р.) порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено.

Діагноз ГКР встановлювали за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, 10-го перегляду (МКХ-10), відповідно до якої недуга належить до розділу «Захворювання шкіри і підшкірної клітковини», підрозділу «Кропив'янка та еритема» за кодом А50.0; Протоколу надання медичної допомоги хворим на алергічну кропив'янку та набряк Квінке, затвердженому МОЗ України за № 432 від 03.07.2006 р. [187], і Рекомендацій щодо лікування хворих на кропив'янку, розроблених відділом дерматології Європейської академії алергії та клінічної імунології (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) разом із Глобальною європейською мережею з алергії та астми (Global Allergy and Asthma European Network – GA2LEN), Європейським дерматологічним форумом (European Dermatology Forum – EDF) і Всесвітньою організацією з алергії (World Allergy Organization — WAO [9].

Діагноз ЛБ встановлювали за МКХ-10, відповідно до якої недуга належить до підрозділу «Інші інфекції, спричинені спірохетами» і кодується як А69.2. Серед пацієнтів із ЛБ виявляли осіб, в яких переважали ураження тих чи інших органів і систем, враховували можливість поєднання органних уражень при цій патології.

ЛМБ діагностували як супутнє захворювання при ГКР згідно з клінічною класифікацією [15, 155, 173] і міжнародних методичних рекомендацій (інструкцій, керівництв) [10, 172]

Серед обстежених хворих чоловіків було 51 (38,9 %), жінок – 80 (61,1 %). Пацієнти були віком від 18 до 75 років. Гендерний і віковий розподіл хворих наведено в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1 – Розподіл обстежених хворих за віком і статтю, n=131

Гендерний і віковий критерій	Групи хворих			
	ГКР, n=29	ГКР + ЛБ, n=28	ГКР + ЛМБ, n=49	ЛБ, n=25
Чоловіки, абс. число (%)	10 (34,5 %)	10 (35,7 %)	19 (38,8 %)	12 (48,0 %)
Жінки, абс. число (%)	19 (65,5 %)	18 (64,3 %)	30 (61,2 %)	13 (52,0 %)
Середній вік чоловіків, (M ± m) роки	(39,5 ± 5,15)	(41,9 ± 5,26)	(41,9 ± 3,25)	(45,6 ± 2,45)
Середній вік жінок, (M ± m) роки	(39,1 ± 3,93)	(44,2 ± 3,66)	(44,7 ± 2,99)	(47,4 ± 2,3)

Критеріями тяжкості ГКР вважали наявність і виразність основних клінічних проявів – уртикарій (кількість) і свербіж (інтенсивність). Для її оцінки використали шкалу активності кропив'янки (Urticaria activity score – UAS), яка є уніфікованою простою системою оцінки вираження основних проявів кропив'янки (пухирів і свербіж), задокументованих пацієнтом один раз на день, які спостерігалися протягом 24 год [1, 9, 36]. При цьому, 0 балів – відсутність уртикарних елементів і свербіж; 1 бал – свербіж незначно виражений – наявний, але не дошкульний і не завдає значного клопоту, висип не рясний – утворилося менше 20 пухирів за 24 год; 2 бали – помірно виражений свербіж, який завдає клопоту, однак не заважає щоденній нормальній активності або сну, висип помірний, нараховується від 21 до 50 пухирів, що виникли за 24 год; 3 бали – інтенсивний, сильний свербіж, який завдає багато незручностей і перешкоджає щоденній нормальній активності та сну, висип рясний – понад 50 пухирів утворилося за 24 год чи наявні великі ділянки пухирів, що зливаються. Сумарна кількість балів – від 0 до 3 для свербіж і від 0 до 3 для пухирів – підраховується протягом 24 год. Відповідно до цієї суми інтерпретація тяжкості патологічного процесу така: 0-2 бали –

легкий ступінь тяжкості, 3-4 бали – середній, 5-6 балів – тяжка форма недуги [1, 9, 37]. Шкалу активності також використовують для оцінки ефективності лікування хворих на ГКР [38]. Тому цю шкалу застосували для визначення ефективності лікування хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ.

Основні прояви ЛБ характеризувалися наявністю болю і припухлості суглобів, болю м'язів, втоми/загальної слабості, болю голови.

Клінічні прояви ЛМБ були такими: гіркота в роті, тяжкість у правому підбер'ї, нудота, нестійкі випорожнення: пронос, що змінюється закрепом.

## 2.2 Методи діагностики лямбліозу

2.2.1 Мікроскопічне дослідження фекалій на наявність лямблій методом тонкого мазка і мазків, забарвлених розчином Люголя

Пацієнтів із ГКР обстежували на наявність збудника лямбліозу в калі.

Для дослідження фекалій на наявність вегетативних форм лямблій або їх цист у хворих брали щойно виділений кал, який попередньо збирали в сухий і чистий посуд. Уникали потрапляння у цей посуд звичайної води, сечі та дезінфекційних розчинів, оскільки вони згубно діють на найпростіших. Спочатку оцінювали зовнішній вигляд випорожнень, визначаючи їх консистенцію, колір і наявність патологічних домішок, насамперед слизу. Вибирали несформовані фекалії, які містили патологічні домішки, оскільки саме в них можна виявити рухомі форми найпростіших [145]. Якщо випорожнення кашкоподібні або напівсформовані, то спочатку на предметне скельце наносили краплю фізіологічного (0,9 %) розчину хлориду натрію, в яку поміщали пробу калу.

На робочому столі у великій кюветі розкладали чисті знежирені предметні скельця, на які у двох місцях на відстані 4 см піпеткою наносили 0,9 % розчин хлориду натрію; до невеликої порції фекалій додавали краплю фізіологічного розчину і розмішували до отримання рівномірної емульсії, далі нативний мазок накривали покривним скельцем. Мазок готували рівномірно

тонким і прозорим. Його досліджували послідовно при малому і великому збільшенні світлового мікроскопа (об.  $\times 8$ ,  $\times 40$ , ок.  $\times 10$ ) [188].

Для виявлення цист лямблій готували мазки, які фарбували розчином Люголя. При мікроскопії звертали увагу на розміри і форму цист лямблій, будову ядер та їх кількість, а також інтенсивність забарвлення глікогенових вакуолей.

### 2.2.2 Імуноферментний аналіз

Специфічні імуноглобуліни класу М до антигенів лямблій у сироватках крові пацієнтів визначали методом ІФА, використавши набори «ЛямбліяІgМ-ІФА-Бест». Для опрацювання отриманих результатів застосували сервісну програму «РеалБест діагностика».

## 2.3 Методи діагностики Лайм-бореліозу та інших кліщових інфекцій

### 2.3.1 Анкета-опитувальник щодо Лайм-бореліозу

Для опитування пацієнтів із ЛБ використали анкету-опитувальник, розроблену науковцями Державної Вищої школи ім. Папи Іоана-Павла II (Бяла Подляска, Польща) та адаптовану для українських пацієнтів працівниками кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. Анкета складалася з декількох частин. Епідеміологічні дані охоплювали інформацію щодо професійної приналежності респондентів, пори року, кількості укусів кліщів і місцевості, на якій їх завдали, а також локалізації присмокування цих членистоногих до поверхні тіла людини, часу видалення кліща після укусу і способу, яким це здійснили, появи перших клінічних ознак недуги. Респонденти ще й повідомляли про застосування репелентів перед виходом у лісову/паркову зони і про проведення огляду шкірних покривів після повернення з них. Клінічна частина анкети містила інформацію про скарги пацієнтів після укусів кліщів.



### 2.3.2 Імуноферментний аналіз

В усіх обстежених пацієнтів у сироватках крові визначали наявність специфічних антитіл до збудників ЛБ. Дослідження проводили у два етапи. На першому етапі виявляли специфічні антитіла проти антигенів борелій у сироватках крові методом ELISA з використанням тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина), зокрема класу М – тест-системою *Anti-Borrelia burgdorferi* ELISA IgM, класу G – *Anti-Borrelia plus VIsE* ELISA IgG. Визначення цих антитіл базувалося на застосуванні оптимізованої суміші лізатів найбільш значимих патогенних для людини штамів таких борелій – *B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *Borelia garinii*.

У цьому методі використовували антигени, покриті полістироловими пластинами з 96 лунками як тверду фазу для зв'язування специфічних антитіл у зразках сироваток крові пацієнтів за допомогою ферментативної кольорової реакції. Лунки з покритими антигеном реагентами інкубували з розведеними зразками сироваток крові пацієнтів. Якщо зразок містив специфічні антитіла до *B. burgdorferi*, вони зв'язувалися з лунками реагентів. На наступному етапі додавали мічені пероксидазою антитіла (кон'югат), які зв'язувалися зі специфічними антитілами IgM чи IgG. Після долучання субстрату пероксидаза каталізувала кольорову реакцію. Інтенсивність одержуваного кольору розчину пропорційна концентрації певного класу антитіл до *B. burgdorferi* у зразках пацієнта в межах діапазону вимірювань, яку перетворювали у кількісні значення за допомогою калібрувальної кривої (рис. 2.2-2.3).

Лінійність імуноферментного тесту «*Anti-Borrelia burgdorferi* ELISA (IgM)» становила 3-177 RU/ml, а «*Anti-Borrelia plus VIsE* ELISA (IgG)» – 8-124 RU/ml. Межі вимірювання обох тестів становлять 0-200 RU/ml. Специфічність і чутливість для «*Anti-Borrelia burgdorferi* ELISA (IgM)» склали 96,4 і 100 % відповідно, для «*Anti-Borrelia plus VIsE* ELISA (IgG)» – 90,2 і 100 % відповідно.

Відповідно до рекомендацій виробника, показник  $\geq 22$  Од/мл вважали позитивним, 16-22 Од/мл – проміжним,  $\leq 16$  Од/мл – негативним [189, 190].



Рисунок 2.2 – Лунки планшета із зразками сироваток чи плазми крові пацієнтів, імуноферментний тест EUROIMMUN «Anti-Borrelia burgdorferi ELISA (IgM)»



Рисунок 2.3 – Лунки планшета із зразками сироваток чи плазми крові пацієнтів, імуноферментний тест EUROIMMUN «Anti-Borrelia plus ViSE ELISA (IgG)»

### 2.3.3 Метод імунного блоту

На другому етапі сироватки крові хворих із позитивними і проміжними результатами першого етапу досліджували методом імунного блотингу з використанням тест-системи EUROLINE «*Borrelia RN-AT*» компанії Euroimmun AG (Німеччина). Визначали специфічні антитіла IgM та IgG до окремих антигенів збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.* [191, 192].

Зазначений тест заснований на методиці лінійних блотів, які дозволяють генерувати комплексні комбіновані профілі антитіл на одному стрипі. Мембранні стрипи з багатьма антигенами борелій у вигляді тонких паралельних ліній використовують як антигенмісну тверду фазу. Мембрани закріплені у вигляді чипів у точно визначених положеннях на пластиковій фользі. З метою усунення неспецифічних позитивних результатів на мембранній смужці наявні лише конкретні білки. У ланці IgM визначали специфічні антитіла до антигенів VlsE, p41, p39, OspC *B. afzelii* (Ba), OspC *B. burgdorferi s. s.* (Bb), OspC *B. garinii* (Bg) і OspC *B. spielmanii* (Bsp) [191].

Згідно з рекомендаціями виробника тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина), показник IgM вважали позитивним, проміжним або негативним залежно від комбінацій OspC-антигенів борелій *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. spielmanii*, p39 та VlsE Bb (табл. 2.2).

У ланці IgG верифікували специфічні антитіла до VlsE Ba, VlsE Bb, VlsE Bg, Lipid Ba, Lipid Bb, p83, p41, p39, OspC (p25), p58, p21, p20, p19, p18 [192].

Згідно з рекомендаціями виробника, результат наявності IgG вважали позитивним або негативним залежно від комбінацій VlsE-антигенів *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* і *B. garinii* та інших специфічних антигенів: p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, Lipid Ba, Lipid Bb (табл. 2.3).

На першому етапі дослідження мембранні стрипи інкубували зі зразками сироваток крові пацієнтів. У випадку наявності специфічних антитіл IgM або IgG відбувалося їх зв'язування з мембраною кон'югованих антигенів. На наступному етапі додавали антитіло (кон'югат), мічене лужною фосфатазою, яке зв'язувалося зі специфічними антитілами і каталізувало кольорову реакцію.

У випадку виявлення специфічних антитіл у відповідному місці локалізації антигену з'являлася темна лінія, інтенсивність якої була пропорційна концентрації антитіл.

Таблиця 2.2 – Критерії оцінювання результатів імуноблоту щодо наявності антитіл класу IgM до бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові пацієнтів

Результат за антитілами		Смути специфічних антигенів: p39, VlsE Bb	
		1 смуга позитивна	Відсутність позитивних смуг
Смути OspC Ba або OspC Bb або OspC Bg	Смуга антигенів позитивна	Позитивний	Позитивний
	OspC Ba або OspC Bg слабо позитивна	Позитивний	Проміжний
	Смуга антигенів негативна	Позитивний	Негативний

Таблиця 2.3 – Критерії оцінювання результатів імуноблоту щодо наявності антитіл класу IgG до комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові пацієнтів

Результат за антитілами		Смути специфічних антигенів: p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, Lipid Ba, Lipid Bb		
		2 або більше позитивних смуг	1 смуга позитивна	Відсутність позитивних смуг
Смути VlsE Ba або VlsE Bb або VlsE Bg	Смуга антигенів позитивна	Позитивний	Позитивний	Позитивний
	Смуга антигенів слабо позитивна	Позитивний	Позитивний	Негативний
	Смуга антигенів негативна	Позитивний	Негативний	Негативний

Після промивання бідистильованою водою вологі тестові стрипи поміщали на покриті адгезивною плівкою поле зеленого оціночного протоколу. Протокол із сухими стрипами сканували на сканері й оцінювали за допомогою

програми EUROLiScan (рис. 2.4). Відповідно до рекомендацій виробника, інтенсивність забарвлення стрипів у межах 19-256 вважали позитивним результатом, від 12 до 18 – проміжним, від 0 до 11 – негативним

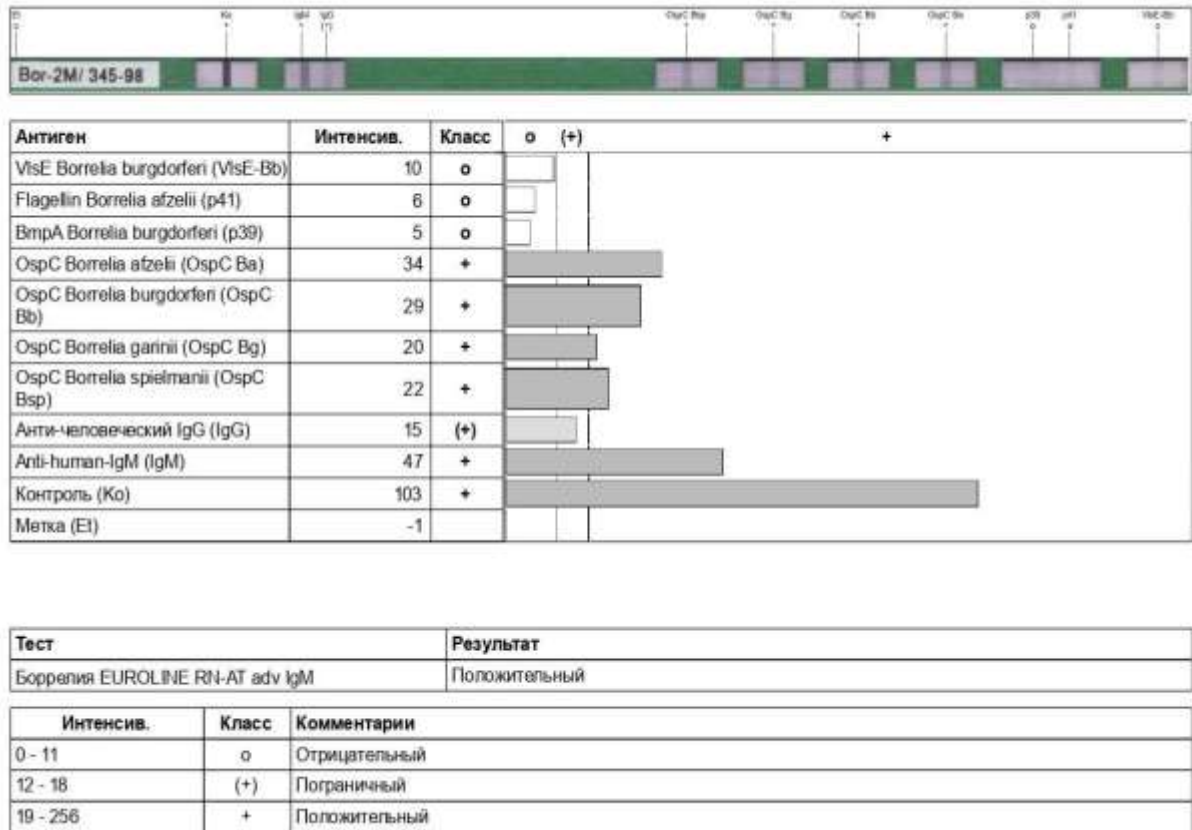


Рисунок 2.4 – Зразок протоколу оцінювання отриманих результатів імуноблоту (EUROLiNE *Borrelia* RN-AT adv IgM) за допомогою програмного забезпечення EUROLiScan

### 2.3.4 Метод непрямой імуофлуоресценції

Для визначення в сироватках крові пацієнтів із ГКР специфічних антитіл до *Bartonella henselae* та *B. quintana*, одних із збудників бартонельозу, застосували метод непрямой імуофлуоресценції (НІФ) з використанням тест-системи «Mosaic: *B. henselae* / *B. quintana* (IgG)», Euroimmun AG (Німеччина), технологія «БЮЧИП» [193].

Зразки сироваток крові пацієнтів, які досліджували, зберігали до 14 днів при температурі від +2 °C до +8 °C. Розведені зразки інкубували протягом одного робочого дня.

На першому етапі розведені зразки сироваток крові пацієнтів наносили на реакційне поле (лунки) предметних скелець, покривали слайдом «БЮЧИП» та інкубували. На другому етапі сформований комплекс антиген-антитіло фарбували міченими флуоресцеїном антитілами. У випадку позитивної реакції до антигенів зазначених вище бартонел приєднувалися специфічні антитіла класу IgG.

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 із 520–560 нм, ок  $\times 10$ , об  $\times 20$ ; 40. Позитивним щодо наявності специфічних антитіл до *B. henselae* вважали результат, коли у взірці була наявна грубозерниста флуоресценція міченого флуоресцеїном комплексу антиген-антитіло (рис. 2.5).

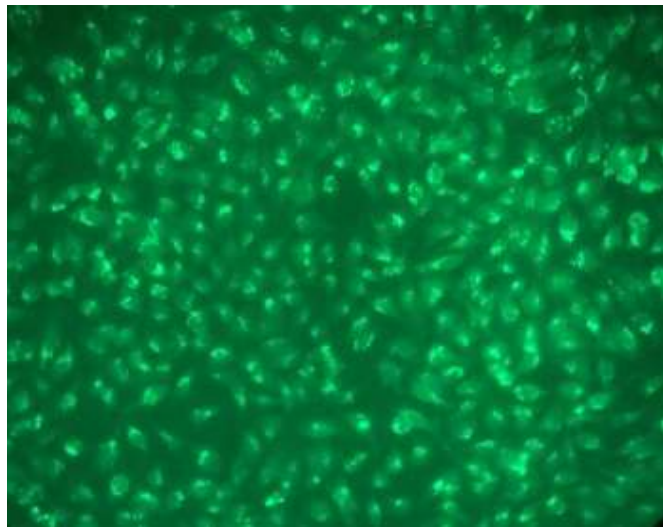


Рисунок 2.5 – Світіння специфічних імунних комплексів антиген-антитіло, що свідчать про наявність *B. henselae* у сироватці крові хворої П., 28 років. Діагноз: Гостра кропив'янка. НІФ. Мікроскоп Olympus IX70, ок  $\times 10$ , об  $\times 20$ ; 40  
Примітка. На кольоровому малюнку – грубозернисте яскраво-зелене світіння.

Результати дослідження порівнювали із запропонованим компанією-виробником стандартним позитивним і негативним контролем (рис. 2.6).

## Anti-Bartonella-henselae-IIFT (IgG/IgM)

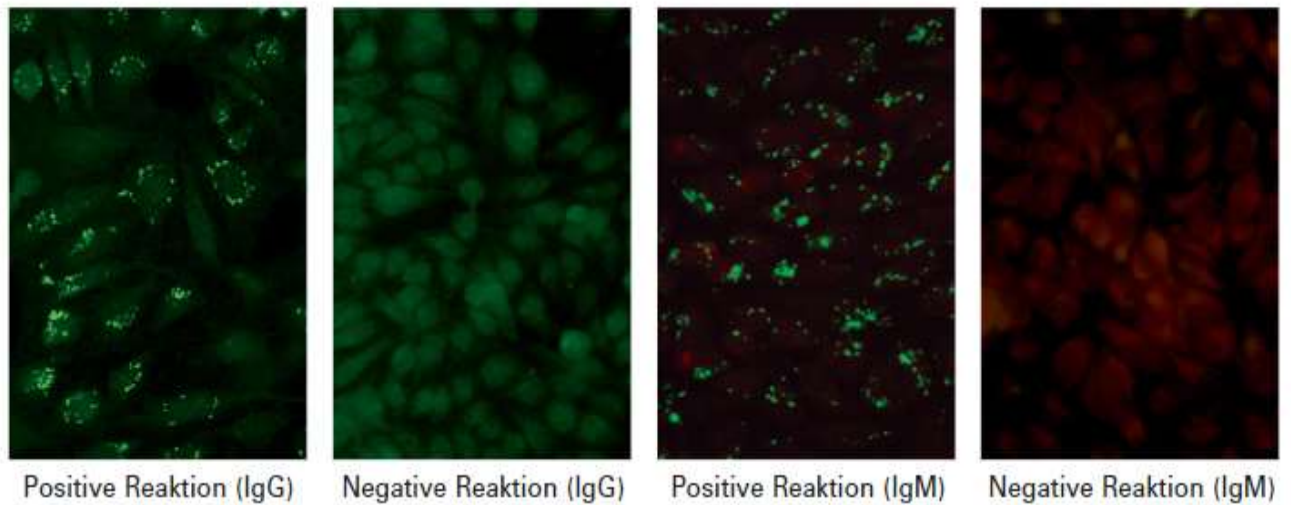


Рисунок 2.6 – Зразок позитивного і негативного результатів РНІФ до *B. henselae*, EUROIMMUN, Німеччина

Валідний контроль був підтверджений в усіх зразках.

### 2.4 Визначення вмісту сироваткового імуноглобуліну класу E

Концентрацію імуноглобуліну E визначали у сироватках крові хворих методом ІФА з використанням набору: «IgE – загальний – ІФА – БЕСТ». Отримані результати опрацьовували за допомогою сервісної програми «РеалБест діагностика».

### 2.5 Визначення транскрипційної активності генів вродженої і адаптивної імунної системи

Для дослідження експресії 84 генів, залучених до імунних реакцій, використовували комерційні експресійні ПЛР-мікроплашки (RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array Human Innate & Adaptive Immune Responses, QIAGEN, Німеччина).

Мікроплашки містять набір оптимізованих праймерів для кількісної ПЛР зі зворотною транскрипцією (к-ЗТ-ПЛР) у 96-луночній підложці, а саме – до 84 генів із різних сигнальних шляхів, які пов’язані з імунною відповіддю, а також 5 референс-генів, по яким проводять нормалізацію експресії, а також контролю. Зокрема, цей мікроерей містить гени, пов’язані зі сигнальними шляхами IL-1R і Toll-подібного рецептора (TLR), захистом організму від бактерій і вірусів, вродженою імунною відповіддю і септичним шоком. Досліджувані гени можна умовно розділити на декілька функціональних груп, які частково перекривають одна одну, завдяки тому, що багато з представлених генів одночасно регулюють як вроджену, так й адаптивну імунну відповідь. Дослідження складалося з трьох етапів:

1. Виділення тотальної РНК. Тотальну РНК виділяли з лейкоцитів за допомогою NucleoZOL (Macherey-Nagel, Німеччина) згідно з інструкціями виробника. NucleoZOL призначений для виділення тотальної РНК (малої та великої РНК) у вигляді окремої фракції або окремих фракцій із різноманітних зразків матеріалів, таких як клітини, тканини і рідини людського організму. Одним із найважливіших факторів під час виділення РНК є запобігання деградації. Клітини і тканини лізували і гомогенізували в реактиві NucleoZOL на основі тіоціанат гуанідину і фенолу.

2. Зворотна транскрипція і отримання комплементарної ДНК (кДНК). Якість РНК визначали за допомогою спектрофотометра і здійснювали зворотну транскрипцію за допомогою набору для конверсії кДНК RT<sup>2</sup> First Strand Kit (QIAGEN, Німеччина, кат. № 330401). Процедура RT<sup>2</sup> HT First Strand Kit включала 2 етапи: усунення забруднення геномною ДНК і зворотну транскрипцію, що дозволяє швидко й легко обробляти 96 зразків РНК одночасно. Після елімінації геномною ДНК зразок РНК був готовий до зворотної транскрипції за допомогою основної суміші RT, яка включала кожен компонент для синтезу кДНК першого ланцюга.

3. Ампліфікація. кДНК використовували в масиві RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array (QIAGEN) у поєднанні з RT<sup>2</sup> SYBR® Green qPCR Mastermix (QIAGEN, кат. №



330504). Значення  $C_T$  були експортовані у файл Excel для створення таблиці значень  $C_T$ . Потім цю таблицю було завантажено на веб-портал аналізу даних за адресою <http://www.qiagen.com/geneglobe>. Зразки розподілили на контрольну і дослідну групи. Значення  $C_T$  були нормалізовані на основі автоматичного вибору з повної панелі еталонних генів. Повна процедура RT2 Profiler PCR Array ([www.qiagen.com](http://www.qiagen.com)).

Будь-яке значення  $C_T > 35$  вважалось негативним результатом. Програмне забезпечення для аналізу даних RT2 Profiler PCR Array розраховувало зміну кратності на основі широко використовуваного методу дельта-дельта  $C_T$ . Веб-портал аналізу даних розраховував зміну/регуляцію кратності за допомогою методу дельта-дельта  $C_T$ , в якому дельта- $C_T$  обчислювалось між геном інтересу (GOI) і середнім значенням еталонних генів (HKG), після чого виконувалися розрахунки дельта-дельта- $C_T$  (дельта  $C_T$  (дослідна група)-дельта  $C_T$  (контрольна група)). Зміна кратності потім розраховувалась за допомогою формули  $2^{(-\text{дельта-дельта } C_T)}$ . Цей звіт про аналіз даних було експортовано з веб-порталу QIAGEN у GeneGlobe.

## 2.6 Статистичні методи дослідження

Статистичне опрацювання виконували з використанням методів параметричної та непараметричної статистики за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA» v. 10.0 StatSoft, USA.

Для кількісних даних з правильним розподілом розраховували середнє значення і стандартне відхилення ( $\text{Mean} \pm \text{SD}$ ); для кількісних даних із неправильним розподілом – медіану (Me), нижній (Lq) та верхній квартилі (Uq); для якісних показників – абсолютну (n) і відносну кількість (%).

При порівнянні правильно розподілених величин використовували критерій Стюдента, при неправильному розподілі – критерії Манна-Уїтні. Результати вважали статистично достовірними при значеннях  $p < 0,05$ . При порівнянні залежних змінних застосовували t-тест для залежних змінних.

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

Таблиці аналізували з використанням критерію Пірсона  $\chi^2$  і двостороннього точного критерію Фішера, рівень достовірності яких складав  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ

Епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу (ЛБ) вивчали у 53 хворих, які протягом 2019-2022 рр. лікувалися амбулаторно та стаціонарно в КНП «Старокостянтинівська багатoproфільна лікарня» Хмельницької області і КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради». Застосували анкету-опитувальник, розроблену фахівцями Державної Вищої школи ім. Папи Іоана-Павла ІІ (Бяла Подляска, Польща) і адаптовану для українських пацієнтів науковцями кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. Визначали кількість нападів кліщів, їх сезонність, місцевість, де вони відбувалися, локалізацію укусів на тілі людей і способи видалення їх із поверхні тіла. Респонденти також інформували про застосування репелентів при вході в лісосмугу/ліс чи паркову зони і огляд шкірних покривів після повернення з них.

Враховуючи наявність у частини хворих не лише ЛБ, але й гострої кропив'янки (ГКР), усіх обстежених розподілили на дві групи. У групу 1 (ГКР + ЛБ) увійшли 28 (52,8 %) хворих, у групу 2 (ЛБ) – 25 (47,2 %) осіб лише із ЛБ. Чоловіків було 22 (41,5 %), жінок – 31 (58,5 %).

За даними анкетування встановлено, що укуси кліщів відзначили 37 (69,8 %) осіб із 53 опитаних, решта 16 (30,2 %) – не пам'ятали нападів цих членистоногих, проте наявні у них скарги пов'язували з відвідуванням ендемічних щодо ЛБ місцевостей (лісосмуга/ліс, садово-городні ділянки або міські парки).

Далі у пацієнтів, які вказали на укуси кліщів в анамнезі, з'ясовували їх кількість. Таких постраждалих у групі 1 (ГКР + ЛБ) виявилось 20, у групі 2 (ЛБ) – 17 хворих. З'ясовано, що осіб, які відзначили один укусу кліща, було суттєво більше серед пацієнтів із ГКР, поєднаною ЛБ (група 1), ніж у групі 2

(ЛБ) – відповідно 60,0 проти 23,5 %,  $p < 0,05$ . Водночас кількість хворих, які вказали на два укуси кліщів, навпаки, переважала серед респондентів групи 2 (ЛБ), порівняно з групою 1 (ГКР + ЛБ), – відповідно 41,2 проти 20,0 %,  $p < 0,05$  (рис. 3.1).

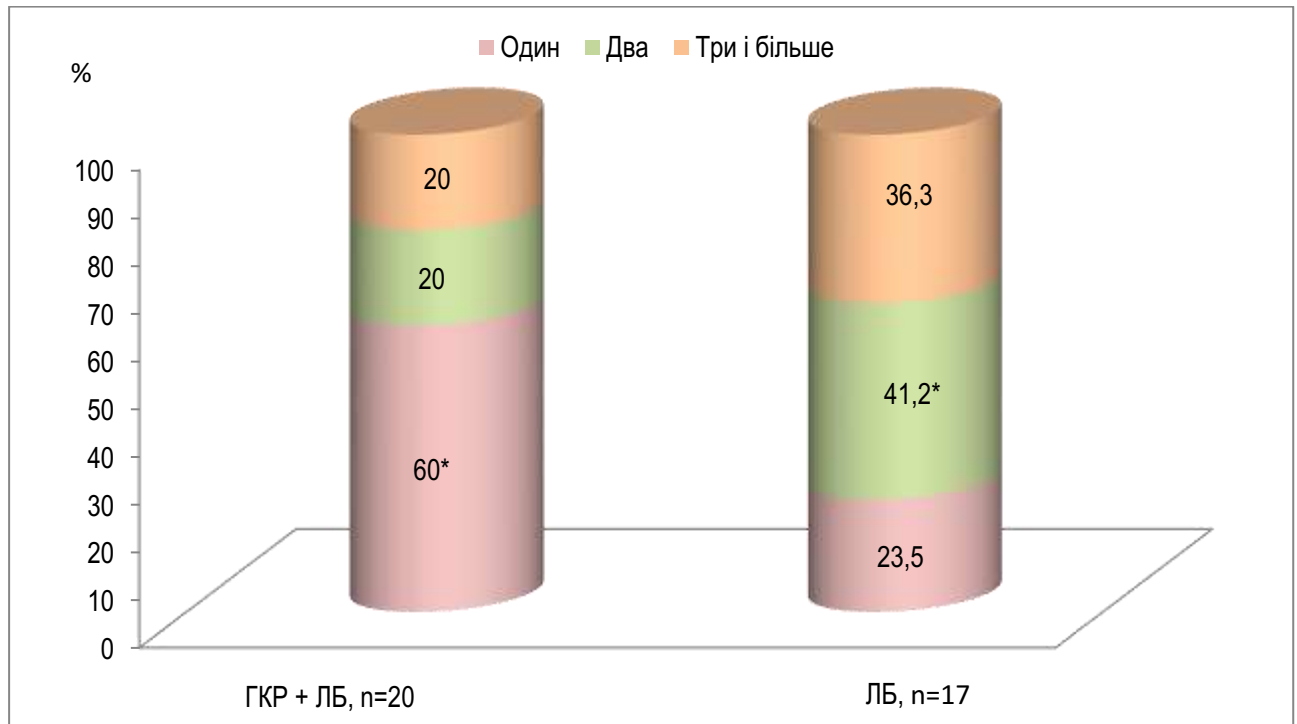


Рисунок 3.1 – Кількість укусів кліщів, яких зазнали пацієнти з ЛБ у різних групах, %

Примітка. \* – достовірність різниці однієї кількості укусів між групами,  $p < 0,05$ .

Вдалося з'ясувати місяці, коли пацієнти зазнавали нападів кліщів (рис. 3.2). Хворих групи 1 (ГКР + ЛБ) кліщі кусали в період з квітня по жовтень, найчастіше – у липні (9 осіб). Пацієнтів групи 2 (ЛБ), кліщі кусали з квітня по серпень, однак найбільше нападів цих членистоногих вони відзначали у червні (8 хворих). Пік числа присмоктувань кліщів у хворих обох груп припав на червень-серпень: у групі 1 – 15 осіб (4+9+2), у групі 2 – 14 (8+3+3). Разом укусів кліщів з червня по серпень зазнали 29 (78,4 %) пацієнтів із 37 обстежених обох груп.

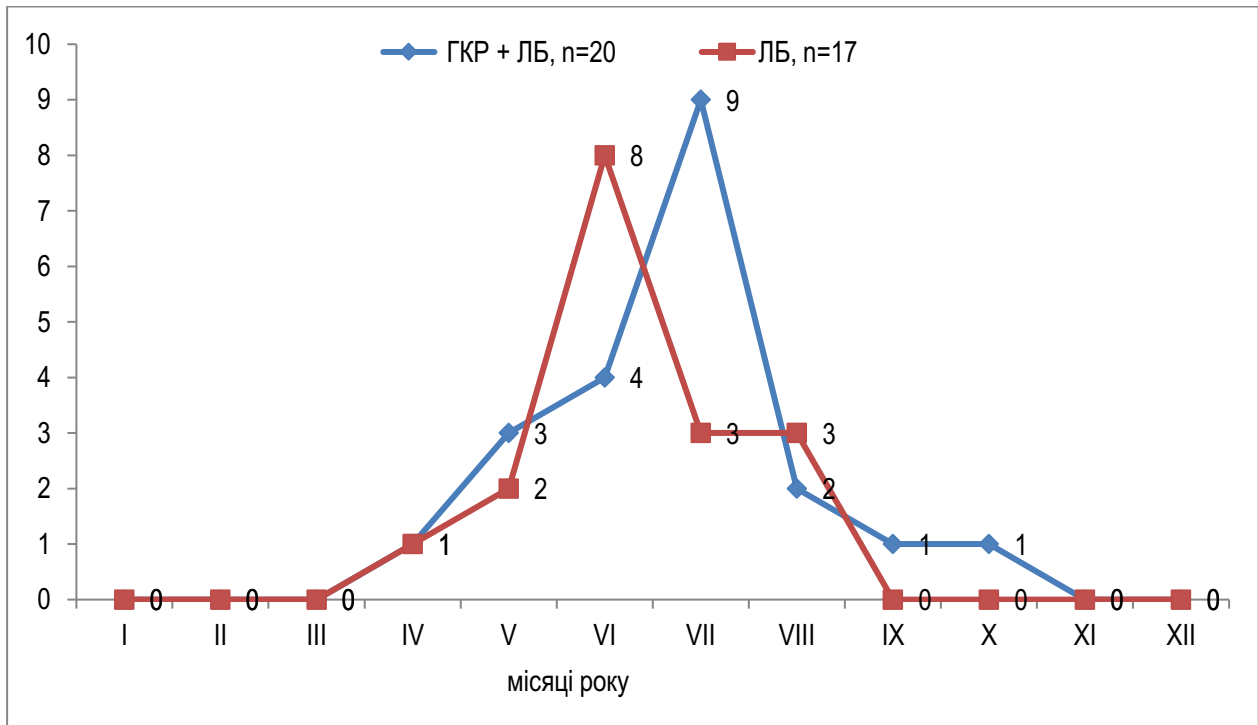


Рисунок 3.2 – Місяці, коли зазнали укусів кліщів пацієнти з ЛБ у різних групах, абс. число

Водночас встановлювали місцевість, на якій пацієнти зазнали нападів кліщів. З'ясовано, що як серед осіб із ГКР + ЛБ (група 1), так і хворих на ЛБ (група 2) найбільше пацієнтів постраждали від укусів цих членистоногих під час відпочинку в лісосмузі/лісі порівняно з тими, на кого кліщі нападали у парку/гідропарку і на дачі/городі чи в саду – 11 (55,0 %) проти 4 (20,0 %) і 5 (25,0 %) та 10 (58,8 %) проти 3 (17,7 %) і 4 (23,5 %) осіб відповідно у групах,  $p < 0,05$  (табл. 3.1). Статистично достовірної різниці щодо кількості хворих, які зазнали нападів кліщів у різних місцевостях, між групами не виявлено. Разом при відвідуванні лісосмуги/лісу від укусів кліщів постраждало найбільша частина хворих обох груп – 21 (56,8 %).

Також респонденти обох груп зазначали локалізацію присмоктувань кліщів до поверхні їх тіла (рис. 3.3). Найчастішим місцем укусів цих членистоногих у пацієнтів групи 1 (ГКР + ЛБ), були нижні кінцівки,  $p < 0,05$ . Хворі групи 2 (ЛБ) однаково часто відзначали укуси кліщів як у нижні кінцівки, так і у верхні чи тулуб спереду або ззаду,  $p > 0,05$ . На присмоктування кліща до шиї

вказав лише 1 (5,9 %) хворий групи 2 (ЛБ), у живіт ці членистоногі кусали по 1 пацієнту з кожної групи. Укус кліща у голову не відзначив жоден із опитаних.

Таблиця 3.1 – Місцевість, де зазнавали укусів кліщів хворі на ЛБ у різних групах

Місцевість	Групи хворих				Разом, n=37	
	1 (ГКР + ЛБ), n=20		2 (ЛБ), n=17			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Лісосмуга/ліс	11	55,0*	10	58,8*	21	56,8*
Парк/гідропарк	4	20,0	3	17,7	7	18,9
Дача/город/сад	5	25,0	4	23,5	9	24,3

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

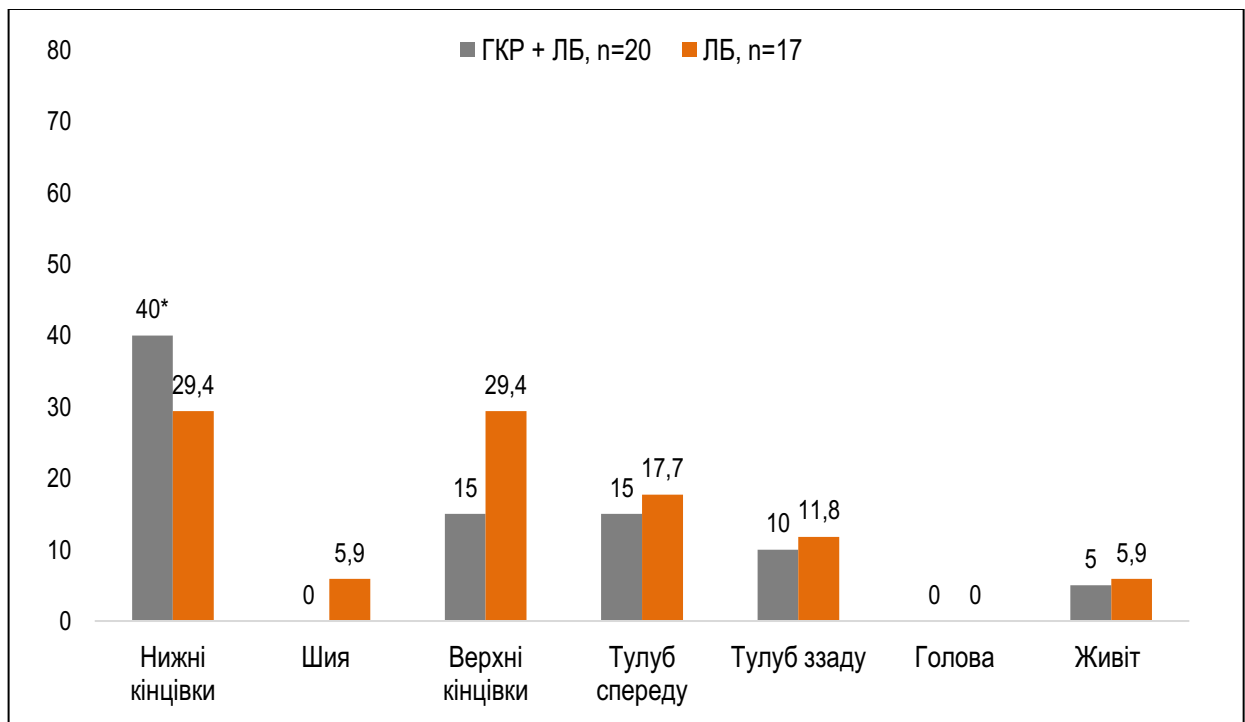


Рисунок 3.3 – Локалізація укусів кліщів у хворих на ЛБ у різних групах, %

Примітка. \* – різниця достовірна в межах однієї групи між різними локалізаціями,  $p < 0,05$ .

У подальшому аналізували способи, якими постраждалі пацієнти видаляли кліщів з поверхні тіла (табл. 3.2). Найчастіше хворі обох груп для

видалення цих членистоногих скористалися допомогою медичних працівників (лікаря чи медичної сестри) порівняно з іншими методами –7 (35,0 %) і 5 (29,4 %) осіб відповідно у групах 1 (ГКР + ЛБ) і 2 (ЛБ). Разом в обох групах зазначеним способом скористалася майже третини пацієнтів (12; 32,4 %).

Таблиця 3.2 – Способи, якими видаляли кліщів хворі на ЛБ у різних групах

Спосіб видалення кліща	Групи хворих				Разом, n=37	
	1, ГКР + ЛБ, n=20		2, ЛБ, n=17			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Видалив медичний працівник	7	35,0	5	29,4	12	32,4
Видалила інша особа	2	10,0	3	17,7	5	13,5
Вирвав пальцями	2	10,0	1	5,9	3	8,1
Видалив енергійним рухом	3	15,0*	1	5,9	4	10,9
Зішкрябав нігтем	1	5,0	1	5,9	2	5,4
Змастив олією	1	5,0	1	5,9	2	5,4
Продезінфікував місце укусу	1	5,0	1	5,9	2	5,4
Декілька способів	3	15,0	4	23,5	7	18,9

Примітка. \* – різниця достовірна в межах одного способу між різними групами,  $p < 0,05$ .

Декілька способів видалення цих членистоногих застосовували 3 (15,0 %) респонденти групи 1 (ГКР + ЛБ) і 4 (23,5 %) особи групи 2 (ЛБ). При аналізі способів видалення кліщів у пацієнтів обох груп встановлено, що осіб, котрі видалили цих членистоногих енергійним рухом, було суттєво більше у групі 1 (ГКР + ЛБ), порівняно із обстеженими групи 2 (ЛБ) – 15,0 проти 5,9 %,  $p < 0,05$ .

На запитання анкети про застосування репелентів при виході в зони, небезпечні щодо можливих нападів кліщів, відповіли усі (28) пацієнтів групи 1 (ГКР + ЛБ), так і 25 хворих групи 2 (ЛБ). Більшість респондентів із ГКР + ЛБ (група 1), не використовували репелентів взагалі, порівняно з відсотком тих, які

застосовували їх часто чи рідко – відповідно 60,7 проти 17,9 і 21,4 %,  $p < 0,05$  (рис. 3.4). Стосовно пацієнтів із ЛБ (група 2), то вони також частіше не користувалися репелентами, а осіб, які їх використовували часто чи рідко, було менше – відповідно 48,0 проти 24,0 і 28,0 %. Так, встановлено, що пацієнтів, які не застосовували репелентів в обох обстежених групах було більше порівняно з тими, хто користувався ними часто чи рідко.

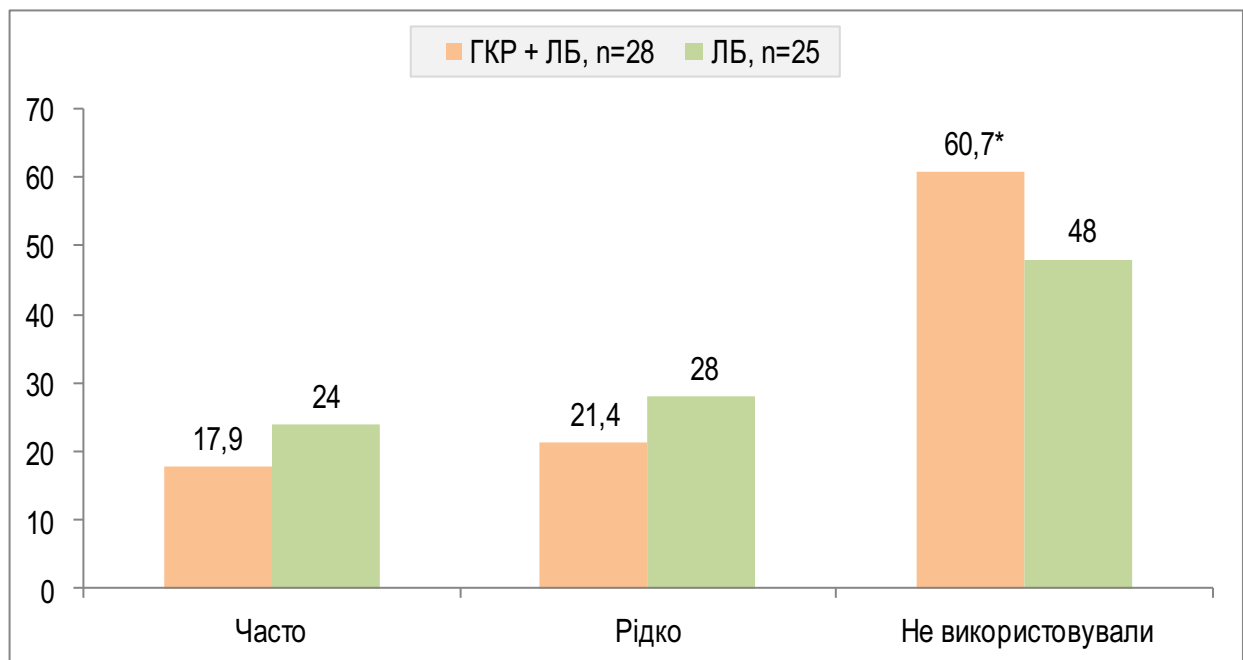


Рисунок 3.4 – Частота застосування репелентів хворими на ЛБ у різних групах, %

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

У подальшому з'ясували, чи проводили обстежені хворі обох груп огляд шкірних покривів після повернення із зон, небезпечних щодо можливих нападів кліщів (рис. 3.5). Встановлено, що половина (14; 50,0 %) пацієнтів із ГКР + ЛБ, (група 1), повертаючись із зазначених вище зон не здійснювали самоогляд шкірних покривів, і таких було суттєво більше ніж осіб, хто це робив – 50,0 проти 21,4 %,  $p < 0,05$ , а також їх кількість дещо переважала порівняно з відсотком хворих, які проводили самоогляд шкірних покривів рідко – 50,0 проти 28,6 %,  $p > 0,05$ . Щодо пацієнтів, які мали ЛБ (група 2), то значна їх



частина (10; 40,0 %) також ніколи не проводила самоогляд шкірних покривів, а тих, хто це робив часто чи рідко, виявилось дещо менше – відповідно 28,0 і 32,0 %,  $p > 0,05$ .

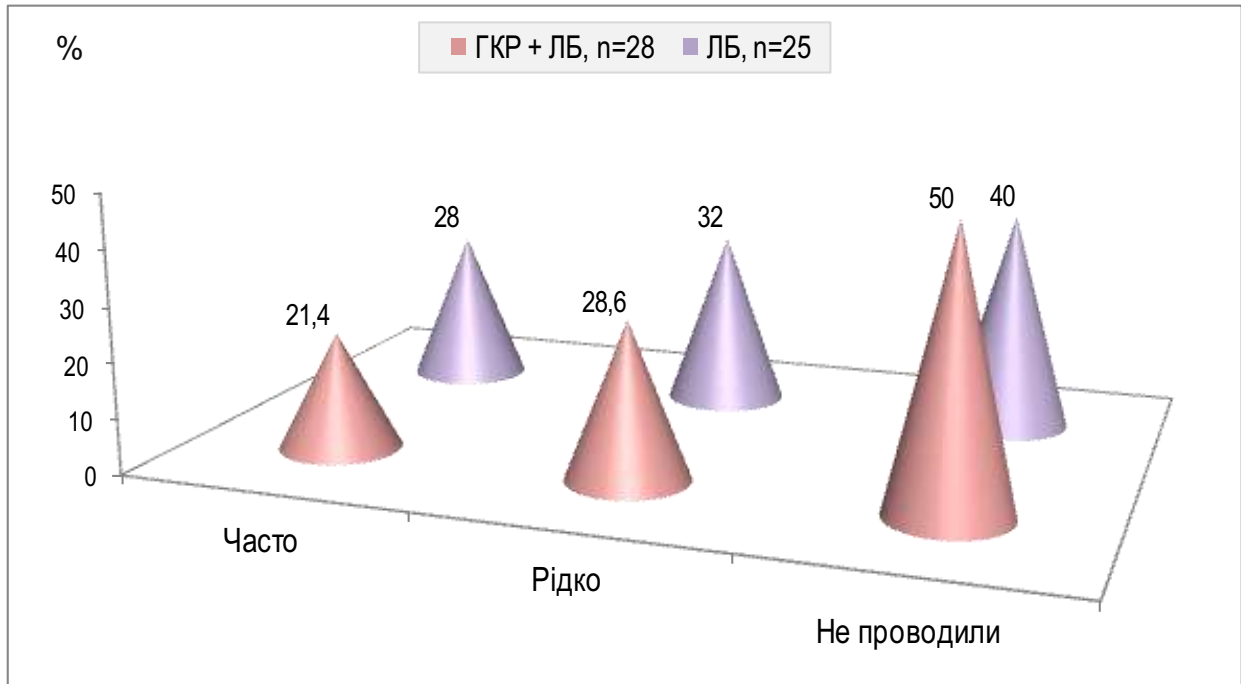


Рисунок 3.5 – Частота проведення самоогляду шкірних покривів хворими на ЛБ у різних групах, %

З'ясовано, що лише половина осіб групи 1, які мали ГКР, поєднану з ЛБ, і 60 % респондентів із групи з ЛБ (група 2) повертаючись із небезпечних щодо можливих нападів кліщів зон, проводили самоогляд шкірних покривів часто чи рідко.

#### Висновки:

1. Хворі на ГКР, поєднану з ЛБ, частіше зазнавали одного укусу кліща, а два рази ці членистоногі кусали їх вдвічі рідше, ніж пацієнтів із ЛБ,  $p < 0,05$ . Найчастіше, хворі обох груп відзначали напади кліщів у червні-серпні.

2. З-поміж пацієнтів із ГКР + ЛБ і лише з ЛБ більшу частку склали особи, яких кліщі кусали при відвідуванні лісосмуги/лісу, ніж на прогулянках у парку/гідропарку, роботі на дачі/городі/саду.

3. Найчастішим місцем укусів кліщів у пацієнтів із ГКР + ЛБ були нижні кінцівки,  $p < 0,05$ . Хворих на ЛБ ці членистоногі однаково часто кусали як у нижні кінцівки, так і у верхні чи тулуб спереду або ззаду,  $p > 0,05$ .

4. Понад третина хворих як на ГКР, поєднану з ЛБ, так і лише на ЛБ, для видалення кліщів скористалися допомогою медичних працівників, водночас осіб, котрі видаляли кліщів енергійним рухом було в 2,5 рази більше серед пацієнтів із поєднаною патологією,  $p < 0,05$ .

5. Більшість пацієнтів (60,7 %) із ГКР + ЛБ, і майже половина осіб з лише ЛБ не використовували репелентів взагалі.

6. Лише половина осіб із ГКР, поєднаною з ЛБ, і 60,0 % респондентів із ЛБ повертаючись із небезпечних щодо можливих нападів кліщів зон проводили самоогляд шкірних покривів.

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [194, 195].

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ГОСТРОЇ КРОПИВ'ЯНКИ І ГОСТРОЇ КРОПИВ'ЯНКИ В ПОЄДНАННІ З ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗОМ ЧИ ЛЯМБЛІОЗОМ

4.1 Клінічна характеристика хворих на гостру кропив'янку і гостру кропив'янку в поєднанні з Лайм-бореліозом чи з лямбліозом

Під спостереженням перебувало 106 хворих на гостру кропив'янку (ГКР). Обстежені були віком від 18 до 71 року, і протягом 2019-2022 рр. амбулаторно та стаціонарно лікувалися в КНП «Старокостянтинівська багатопрофільна лікарня» Хмельницької області і КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради». Чоловіків було 39 (36,8 %), жінок – 67 (63,2 %).

Усіх пацієнтів із ГКР було обстежено щодо можливої наявності у них супутніх захворювань, таких як Лайм-бореліоз (ЛБ) і лямбліоз (ЛМБ). ЛБ вдалося підтвердити у 28 осіб, ЛМБ – у 49. Залежно від наявності ЛБ чи ЛМБ, або за відсутності зазначених недуг, усіх обстежених пацієнтів із ГКР розподілили на три групи. В групу 1 (ГКР) увійшли 29 (27,4 %) осіб із ГКР без ЛБ чи ЛМБ, у групу 2 (ГКР + ЛБ) – 28 (26,4 %) пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, у групу 3 (ГКР + ЛМБ) – 49 (46,2 %) хворих на ГКР в поєднанні з ЛМБ.

За гендерним складом пацієнтів групи між собою суттєво не відрізнялися. Так, у групі 1 (лише ГКР) чоловіки склали 34,48 %, у групі 2 (ГКР + ЛБ) – 35,71 %, у групі 3 (ГКР + ЛМБ) – 38,78 %, жінки – відповідно 65,52; 64,29 і 61,22 %,  $p > 0,05$  (табл. 3.1). Далі чоловіків і жінок обстежених груп порівняли за віком. Середній вік чоловіків групи 1 (ГКР) був майже таким як і групи 2 (ГКР + ЛБ), і групи 3 (ГКР + ЛМБ) –  $(39,50 \pm 17,17)$ ,  $(41,90 \pm 17,56)$  і  $(41,89 \pm 15,33)$  року відповідно  $p > 0,05$ . Середній вік жінок обстежених груп також суттєво не відрізнявся і склав відповідно  $(39,05 \pm 17,61)$ ,  $(42,74 \pm 16,77)$  і

(46,21 ± 14,69) року,  $p > 0,05$ . Варто зазначити, що в межах однієї групи вік осіб різної статі також істотно не відрізнявся,  $p > 0,05$  (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Розподіл хворих обстежених груп за віком і статтю,  $n=106$

Гендерний і віковий критерій	Групи хворих			
	ГКР, $n=29$	ГКР + ЛБ, $n=28$	ГКР + ЛМБ, $n=49$	Разом, $n=106$
Чоловіки, абс. число (%)	10 (34,48 %)	10 (35,71 %)	19 (38,78 %)	39 (36,79 %)
Жінки, абс. число (%)	19 (65,52 %)	18 (64,29 %)	30 (61,22 %)	67 (63,21 %)
	$\chi^2=0,16; p=0,921$			
Середній вік чоловіків, (Mean±SD) року	39,50 ± 17,17	41,90 ± 17,56	41,89 ± 15,33	41,28 ± 15,98
Середній вік жінок, (Mean±SD) року	39,05 ± 17,61	42,74 ± 16,77	46,21 ± 14,69	43,19 ± 16,18
	$p=0,948$	$p=0,900$	$p=0,333$	$p=0,557$
Примітка. $\chi^2$ , $p$ – $\chi$ -квадрат Пірсона і рівень його достовірності $p$ .				

Проведено аналіз тривалості ГКР на момент звернення хворих за медичною допомогою до лікаря (табл. 4.2). Відзначено, що на 4-6-й і 7-10-й дні недуги до дерматолога звернулася більша кількість пацієнтів групи 1 (ГКР) – відповідно 27,59 і 41,38 % ( $p > 0,05$ ), разом понад дві третіх усіх хворих цієї групи, що суттєво переважає число пацієнтів, котрі прийшли до лікаря у перші 3 дні ГКР і на 11-й день і пізніше,  $p < 0,05$ .

Щодо осіб групи 2 (ГКР + ЛБ), то більше ніж дві третини цих пацієнтів за медичною допомогою звернулася протягом перших 3-х і на 4-6-й дні недуги – відповідно 35,71 і 35,71 % ( $p > 0,05$ ). Загалом 20 (71,42 %) хворих цієї групи прийшли до лікаря протягом перших шести днів недуги, що майже утричі більше за відсоток звернень на 7-10-й день і у 20 разів – на 11-й день і пізніше ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.2 – Тривалість ГКР у різних групах на момент першого звернення хворих за медичною допомогою до лікаря, n=106

Групи хворих	Кількість хворих		Дні захворювання							
			0-3		4-6		7-10		11 і пізніше	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Разом	106	100,0	25	23,58	41	38,68	35	33,02	6	5,66
1, ГКР, n=29	29	100,0	5	17,24	8	27,59	12	41,38	4	13,79
2, ГКР + ЛБ, n=28	28	100,0	10	35,71	10	35,71	7	25,00	1	3,57
3, ГКР + ЛМБ, n=49	49	100,0	9	18,37	23	46,94	16	32,65	1	2,04
$\chi^2=10,63; p=0,100$										
Примітка. $\chi^2$ , p – $\chi$ -квадрат Пірсона і рівень його достовірності p.										

Стосовно пацієнтів групи 3 (ГКР + ЛМБ), то тенденція щодо відвідувань дерматолога подібна як у групі 1 (ГКР): частіше хворі приходили на прийом на 4-6-й і 7-10-й дні недуги – відповідно 46,94 і 32,65 % осіб, що разом значно більше частки пацієнтів, котрі зверталися протягом перших 3-х днів (18,37 %) та на 11-й день і пізніше (2,0 %),  $p < 0,05$ .

Варто зазначити, що кількість осіб, які звернулися за медичною допомогою до лікаря на 11-й день і пізніше дещо переважала серед пацієнтів групи 1 (ГКР) порівняно як із групою 2 (ГКР + ЛБ), так і з групою 3 (ГКР + ЛМБ) – 13,79 проти 3,57 і 2,04 % відповідно,  $p > 0,05$ .

Щодо хворих на ГКР усіх груп разом, то майже кожний четвертий з них звертався до лікаря у перші 3 дні недуги, 38,68 % – на 4-6-й дні, а кожний третій – на 7-10-й дні,  $p > 0,05$  (див. табл. 4.2).

Наступним кроком було встановлення тяжкості ГКР за виразністю основних клінічних проявів недуги – кількістю висипань (уртикарій) та інтенсивністю свербіжів. Для її оцінки використали шкалу активності кропив'янки (Urticaria activity score – UAS), яка є уніфікованою простою

системою характеристики провідних ознак кропив'янки (табл. 4.3). Так, середній бал за кількістю висипань (уртикарій) в обстежених хворих у групі 1 (ГКР) склав  $(1,72 \pm 0,59)$  балу, у групі 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ) – відповідно  $(1,68 \pm 0,77)$  і  $(1,39 \pm 0,53)$  балу. Суттєвої різниці за виразністю цього показника у пацієнтів груп 1 (ГКР) і 2 (ГКР + ЛБ) та 3 (ГКР + ЛМБ) не виявлено,  $p > 0,05$ . Середній бал інтенсивності свербіжів у хворих групи 1 (ГКР) був  $(1,83 \pm 0,66)$  балу, а в групах 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ) – відповідно  $(2,39 \pm 0,63)$  і  $(2,59 \pm 0,54)$  балу. Зазначений показник виявився суттєво більшим в групі 2 (ГКР + ЛБ), і групі 3 (ГКР + ЛМБ) щодо пацієнтів групи 1 (ГКР),  $p < 0,05$ , а також вищим ніж інтенсивність висипань у пацієнтів груп 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ),  $p < 0,05$ . Різниця в інтенсивності свербіжів у хворих груп з різною поєднаною патологією виявилася не суттєвою.

Таблиця 4.3 – Виразність основних проявів ГКР у хворих у різних групах, (Mean  $\pm$  SD), бали

Симптом	Групи хворих			p
	1, ГКР, n=29	2, ГКР + ЛБ, n=28	3, ГКР + ЛМБ, n=49	
Висипання	$1,72 \pm 0,59$	$1,68 \pm 0,77$	$1,39 \pm 0,53$	$p_{1-2}=0,959$ $p_{1-3}=0,058$ $p_{2-3}=0,122$
Свербіж	$1,83 \pm 0,66$	$2,39 \pm 0,63^{*},\#$	$2,59 \pm 0,54^{**},\#$	$p_{1-2}=0,002^{*}$ $p_{1-3}<0,001^{*}$ $p_{2-3}=0,341$
Примітка. * – різниця достовірна між групами 1 і 2; ** – різниця достовірна між групами 1 і 3; # – різниця достовірна при порівнянні інтенсивності висипань і свербіжів в одній групі.				

Також проаналізували частоту виявлення різної кількості висипань та інтенсивності свербіжів, виражених у балах, у трьох групах хворих. Встановлено, що виразність висипань, яка відповідала 1 балу, була у 34,4 % пацієнтів групи 1 (ГКР), 50,0 % групи 2 (ГКР + ЛБ) і 63,3 % – групи 3 (ГКР + ЛМБ), 2 бали – відповідно у 58,6; 32,1 і 34,7 % осіб, 3 бали – у 6,9; 17,9 і 2,0 % хворих відповідно (рис. 3.2).

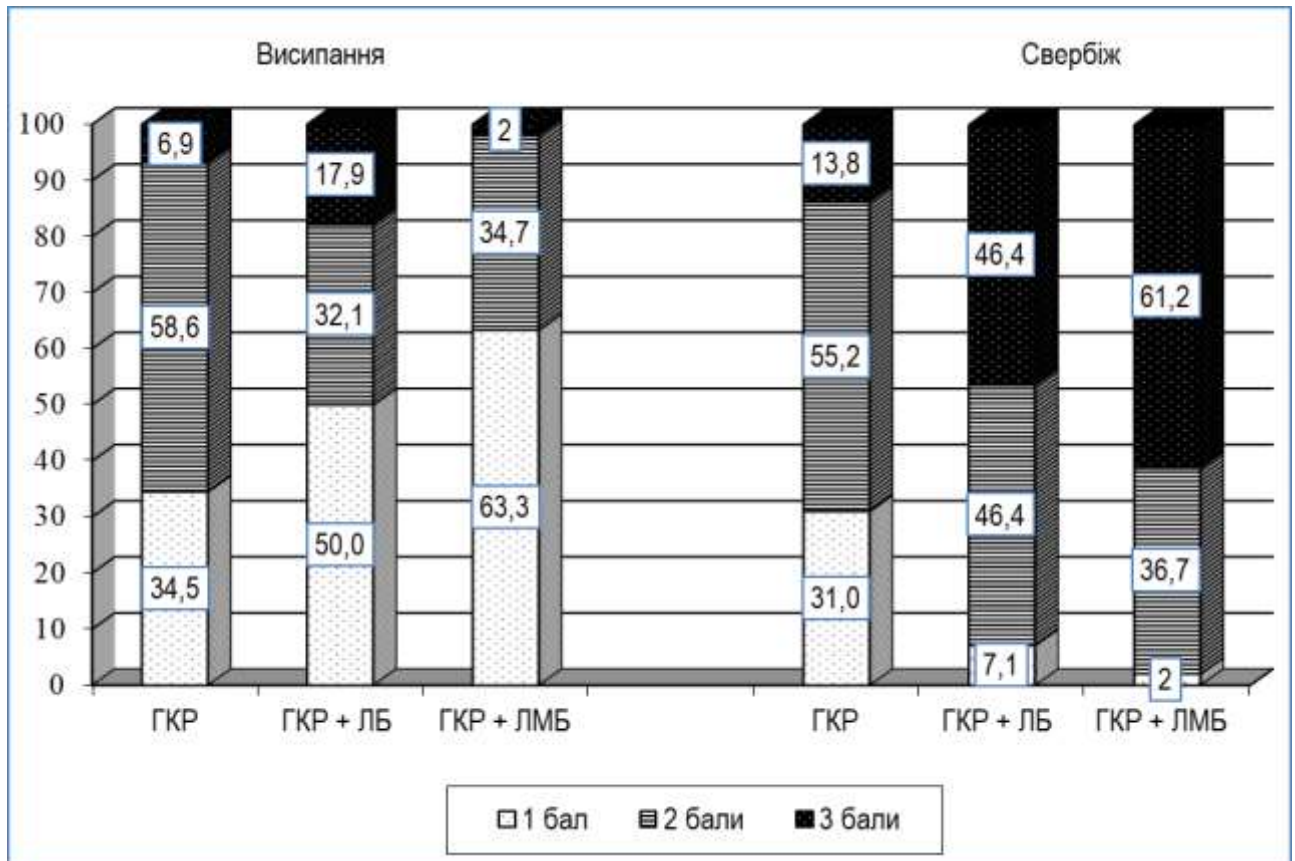


Рисунок 4.1 – Частота різної виразності основних клінічних проявів ГКР у балах у хворих різних груп, n=106, %

Таким чином, серед хворих на ГКР+ЛБ (група 2), виявлено найвищий відсоток осіб з висипаннями, оціненими у 3 бали. Таких осіб було значно більше ніж у групі 3 (ГКР + ЛМБ),  $p < 0,05$ . Серед пацієнтів лише із ГКР (група 1) відзначали найбільше осіб із кількістю висипань на шкірі, оціненою у 2 бали, однак при порівнянні цей показник виявився істотно більшим лише щодо групи 3 (ГКР + ЛМБ). У групі 1 (ГКР) виявилося істотно менше хворих із кількістю уртикарій, яка відповідала 1 балу порівняно із групою 3 (ГКР + ЛМБ),  $p < 0,05$ .

Стосовно інтенсивності свербіж у осіб обстежених груп з'ясовано, що цей показник, який відповідав 1 балу, був у 31,0 % пацієнтів групи 1 (ГКР), 7,1 % – групи 2 (ГКР + ЛБ) і 2,0 % – групи 3 (ГКР + ЛМБ), 2 балам – у 55,2; 46,4 і 36,7 % осіб, 3 балам – у 13,8; 46,4 і 61,2 % хворих відповідно (рис. 4.1).

З'ясовано, що у групах осіб з поєднаною патологією – ГКР + ЛБ і ГКР + ЛМБ, був значно вищий відсоток осіб з інтенсивністю свербіж 3 бали

(виражений, завдає багато незручностей і перешкоджає нормальній щоденній активності та сну), ніж у групі 1 (ГКР) – відповідно 46,4 і 61,2 % проти 13,8 %,  $p < 0,001$  (див. рис. 3.2). Суттєвої різниці між частками осіб з інтенсивністю свербіж, оціненому у 2 бали, в обстежених групах пацієнтів не виявлено,  $p > 0,05$ . Водночас відсоток хворих, в яких свербіж був незначно виражений, наявний, але не дошкульний і не завдавав клопоту (відповідав 1 балу), виявився достовірно більшим у групі 1(ГКР), порівняно з групами 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ),  $p < 0,001$ .

Відповідно до шкали оцінки активності кропив'янки UAS, у пацієнтів усіх трьох груп визначали такі ступені тяжкості ГКР: легкий, середній і тяжкий. Достовірних відмінностей у частоті реєстрації різних ступенів тяжкості кропив'янки серед обстежених груп не встановлено ( $p > 0,05$ ). З'ясовано, що ГКР з легким ступенем тяжкості реєструвалася серед пацієнтів групи 1 (ГКР) із частотою 13,79 %, водночас у групах 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ) – відповідно 7,14 і 2,04 %,  $p > 0,05$  (табл. 4.4). Відсоток пацієнтів із середнім ступенем тяжкості кропив'янки був найвищим у хворих усіх трьох група, без різниці між групами,  $p > 0,05$ . Водночас, варто відзначити, що частка хворих з тяжким перебігом ГКР теж достовірно не різнилася серед пацієнтів усіх трьох груп,  $p > 0,05$ . У цілому серед хворих усіх груп значно частіше реєстрували середню тяжкість недуги – у 75 (70,76 %), тяжку – у 24 (22,64 %), а легку – лише у 7 (6,60 %) осіб.

Встановлено, що хворих усіх трьох груп окрім основних клінічних проявів кропив'янки (висипання і свербіж), турбували ще й скарги з боку травної системи, зокрема гіркота в роті, тяжкість у правому підребер'ї, нудота, нестійкі випорожнення (закрепи, пронос).

Вдалося з'ясувати, що пацієнти з ГКР + ЛМБ (група 3), суттєво частіше висловлювали скарги на гіркоту в роті порівняно з особами із ГКР (група 1) і ГКР+ЛБ (група 2) – відповідно 36,7 проти 14,3 і 13,8 % ( $p < 0,05$ ), а також на тяжкість у правому підребер'ї – відповідно 30,6 проти 10,7 і 6,9 % ( $p < 0,005$ ) та нудоту – відповідно 38,8 проти 14,3 і 13,8 %,  $p < 0,05$ . Водночас осіб, яких



турбували нестійкі випорожнення (закрепи, пронос), була майже однакова частка в усіх трьох групах (рис. 4.2).

Таблиця 4.4 – Розподіл хворих різних груп за ступенем тяжкості ГКР, n=106

Ступінь тяжкості	Разом, n=106		Групи хворих						$\chi^2$ , p
			1, ГКР, n=29		2, ГКР + ЛБ, n=28		3, ГКР + ЛМБ, n=49		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
Легкий	7	6,60	4	13,79	2	7,14	1	2,04	$\chi^2=7,99$ p=0,092
Середній	75	70,76	20	68,97	16	57,14	39	79,59	
Тяжкий	24	22,64	5	17,24	10	35,71	9	18,37	
Разом	106	100,00	29	100,00	28	100,00	49	100,00	

Примітка.  $\chi^2$ , p –  $\chi$ -квадрат Пірсона і рівень його достовірності p.

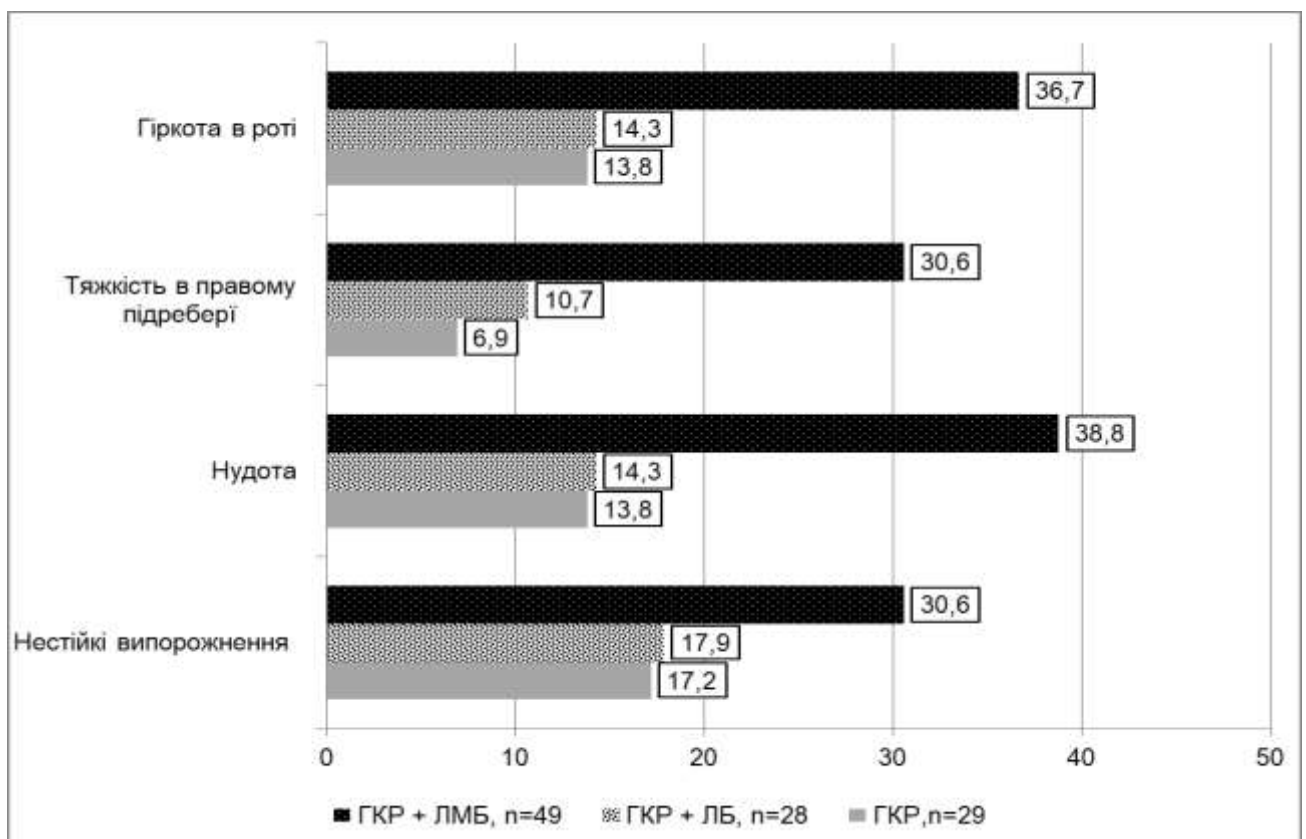


Рисунок 4.2 – Скарги з боку травної системи у хворих на ГКР і ГКР у поєднанні з ЛБ чи ЛМБ, %

Водночас, окрім клінічних проявів, пов'язаних із ГКР, пацієнти усіх трьох груп ще й відзначали ряд інших однакових скарг, зокрема втому/загальну слабкість, біль голови, біль і припухлість суглобів, біль м'язів. Варто зазначити, що скарги на припухлість суглобів і їх біль, достовірно частіше відзначали хворі групи 2, в яких була ГКР, поєднана з ЛБ, порівняно з пацієнтами груп 1 (ГКР) і 3 (ГКР + ЛМБ) – відповідно у 35,7 проти 10,3 і 8,2 % осіб і 32,1 проти 6,9 і 8,2 %,  $p < 0,05$ . Також з'ясовано, що хворі цієї ж групи 2 (ГКР + ЛБ) істотно частіше скаржилися на біль у м'язах, ніж обстежені групи 1 (ГКР) – відповідно 25,0 проти 3,5 %. Біль голови достовірно частіше реєстрували у пацієнтів груп з поєднаною патологією – 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ) порівняно з хворими групи 1 (ЛБ),  $p < 0,05$ . Разом з тим, відсоток осіб, яких турбували втома/загальна слабкість, серед хворих на ГКР + ЛБ (група 2) та ГКР + ЛМБ (група 3) був вищим ніж серед пацієнтів, які страждали лише від ГКР (група 1),  $p < 0,05$  (рис. 4.3).

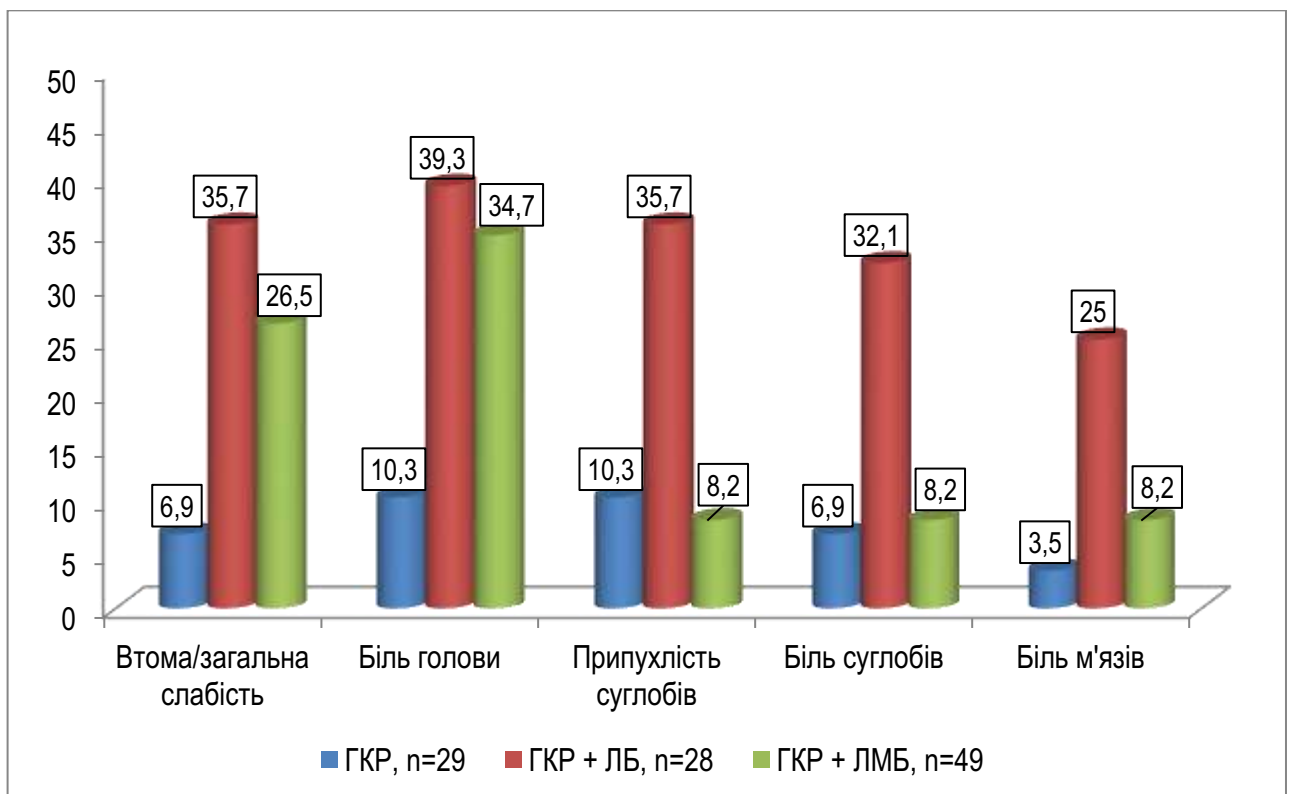


Рисунок 4.3 – Частота виявлення інших спільних клінічних проявів у пацієнтів із ГКР у різних групах, %

4.2 Алергічні хвороби і тригерні фактори в анамнезі хворих на гостру кропив'янку і гостру кропив'янку в поєднанні з Лайм-бореліозом чи з лямбліозом та їх вплив на клінічні прояви і перебіг недуги

Частина хворих трьох обстежених груп: 1 (ГКР) – 29 осіб, 2 (ГКР + ЛБ) – 28 і 3 (ГКР + ЛМБ) – 49 пацієнтів в анамнезі відзначали наявність низки алергічних хвороб. Хворі вказували на такі недуги: алергічний контактний дерматит (АКД), алергічний риніт, бронхіальна астма (БА), атопічний дерматит (АД). Встановлено, що кількість хворих, які відзначали АКД у минулому була достовірно більша серед осіб групи 1 (лише ГКР) порівняно групою 3 (ГКР + ЛМБ) – 7 (24,14 %) проти 2 (4,08 %),  $p < 0,05$  (табл. 4.5). Тоді як, алергічний риніт, БА, АД в анамнезі зазначали пацієнти різних груп майже однаково часто ( $p > 0,05$ ).

Таблиця 4.5 – Алергічні хвороби в анамнезі пацієнтів із ГКР у різних групах,  $n=106$

Алергічні хвороби	Групи хворих						$\chi^2, p$	$p < 0,05$
	1, ГКР, $n=29$		2, ГКР + ЛБ, $n=28$		3, ГКР + ЛМБ, $n=49$			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
АКД	7	24,14*	3	10,71	2	4,08	$\chi^2=7,31$ ; $p=0,026^*$	$P_{1-3}$
Алергічний риніт	5	17,24	5	17,86	9	18,37	$\chi^2=0,02$ ; $p=0,992$	–
БА	4	13,79	2	7,14	5	10,20	$\chi^2=0,68$ ; $p=0,712$	–
АД	4	13,79	5	17,86	10	20,41	$\chi^2=0,54$ ; $p=0,763$	–
Разом	20	68,97	15	53,58	26	53,07	$\chi^2=2,13$ ; $p=0,344$	–
Відсутні	9	31,03	13	46,43	23	46,94		

Примітка 1.  $\chi^2, p$  –  $\chi$ -квадрат Пірсона і рівень його достовірності  $p$ .  
Примітка 2. \* – різниця достовірна.

Водночас варто зазначити, що пацієнтів, у котрих в анамнезі не було алергічних хвороб, виявляли також майже однаково часто серед осіб усіх трьох груп,  $p > 0,05$ .

Надалі в усіх 106 обстежених пацієнтів з'ясовували можливі тригерні фактори виникнення ГКР (рис. 4.4). Вдалося встановити, що пацієнтів, які пов'язували виникнення недуги з прийомом медикаментів (антибактеріальні препарати, полівітамінні комплекси) і контактом з алергенами (побутовими (пил), пилковими алергенами дерев (тополі, берези), виявляли достовірно частіше серед осіб групи 1 (ГКР) порівняно з групами 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ) – 31,0 і 20,7 проти 7,1 і 3,6 та 4,1 і 0 % відповідно,  $p < 0,05$ . Харчові продукти як можливі чинники, що зумовили виникнення ГКР, пацієнти трьох груп зазначали однаково часто – відповідно 20,7; 17,9 і 18,4 % (рис. 4.4, табл. 4.6).

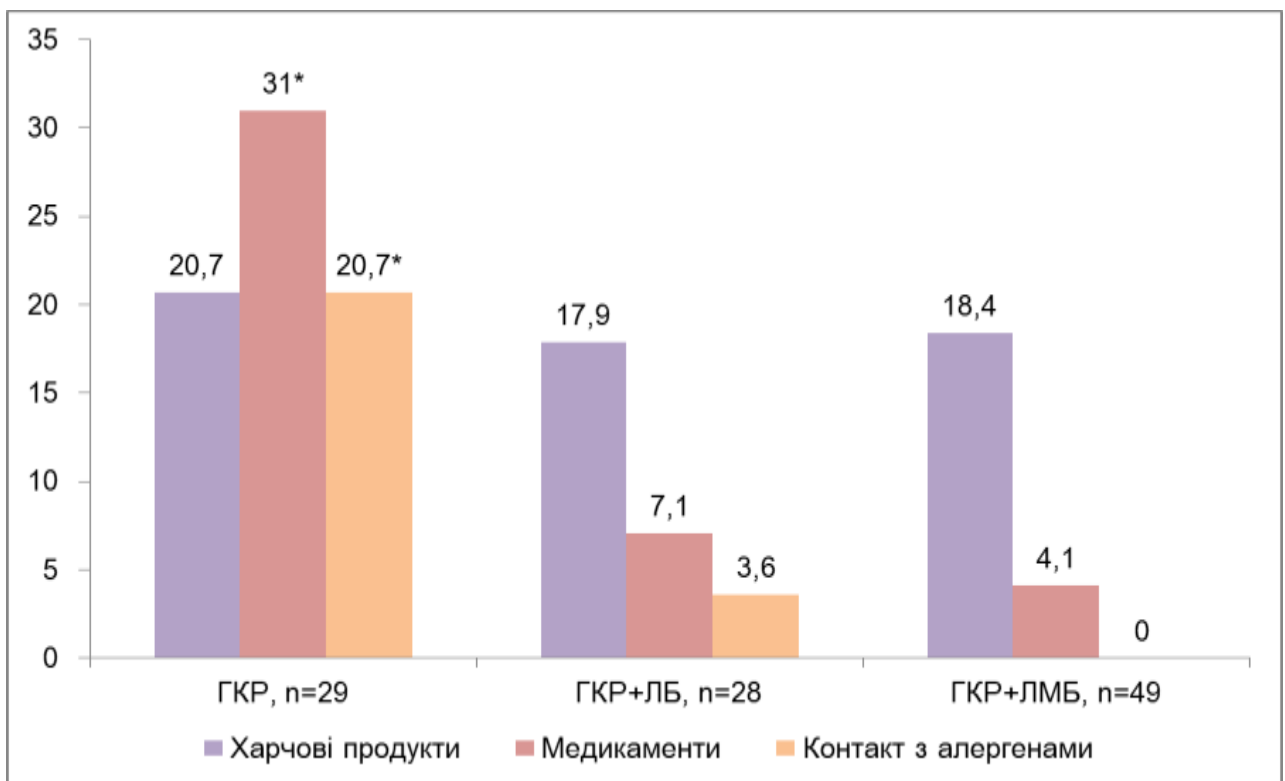


Рисунок 4.4 – Тригерні фактори виникнення клінічних проявів у хворих на ГКР у різних групах, n=106, %

Примітка.\* – різниця достовірна між групами щодо одного тригерного фактора.

Таблиця 4.6 – Тригерні фактори виникнення клінічних проявів у хворих на ГКР у різних групах

Тригерні фактори	Групи хворих						$\chi^2$ , p	p<0,05
	1, ГКР, n=29		2, ГКР + ЛБ, n=28		3, ГКР + ЛМБ, n=49			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
Харчові продукти	6	20,69	5	17,86	9	18,37	$\chi^2=0,09$ ; p=0,956	–
Медикаменти	9	31,03*	2	7,14	2	4,08	$\chi^2=13,23$ ; p=0,001*	p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub>
Контакт з алергенами	6	20,69*	1	3,57	0	0	$\chi^2=13,21$ ; p=0,001*	p <sub>1-2</sub> p <sub>1-3</sub>

Примітка 1.  $\chi^2$ , p –  $\chi$ -квадрат Пірсона і рівень його достовірності p.  
Примітка 2. \* – різниця достовірна між групами 1 і 2; # – різниця достовірна між групами 1 і 3.

У подальшому у хворих на ГКР у різних групах з'ясовували можливий вплив наявних у них в анамнезі алергічних недуг на виразність теперішніх клінічних проявів – кількість висипань та інтенсивність свербіжів, а також на активність кропив'янки. Насамперед проаналізували дію АКД і АД на ступінь вираження зазначених клінічних проявів недуги та її тяжкість у пацієнтів трьох груп: 1 (ГКР), 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ) (табл. 4.7).

Встановлено, що кількість висипань була достовірно більшою в пацієнтів усіх трьох груп за наявності у них АКД в анамнезі порівняно з тими, хто не мав такої недуги. Водночас, цей показник ще й був більшим в осіб з ГКР, поєднаною з ЛМБ (група 3), які зазначали в анамнезі АД, порівняно з особами у цій же групі, котрі не мали вказаної алергічної хвороби в анамнезі, p<0,05 (табл. 4.7).

Щодо свербіжів, то на його інтенсивність у пацієнтів групи 1 (ГКР) достовірно впливала наявність в анамнезі АКД, а у хворих групи 3 – із ГКР, поєднаною з ЛМБ, вказівка лише на АД, щодо осіб у цих же групах, котрі не зазначали в анамнезі такі алергічні хвороби, p<0,05.

Таблиця 4.7 – Вплив наявності в анамнезі АКД і АД у хворих на ГКР у різних групах на кількість висипань, інтенсивність свербіжів та активність кропив'янки, бали

Показник, бали	Групи хворих	Алергічні хвороби			
		АКД		АД	
		–	+	–	+
Висипання	1, ГКР	1,55 ± 0,51	2,29* ± 0,49	1,68 ± 0,63	2,00 ± 0,00
	2, ГКР + ЛБ	1,60 ± 0,76	2,67* ± 0,58	1,70 ± 0,82	1,80 ± 0,84
	3, ГКР + ЛМБ	1,40 ± 0,50	2,50* ± 0,71	1,31 ± 0,52	1,70* ± 0,48
Свербіж	1, ГКР	1,68 ± 0,65	2,29* ± 0,49	1,84 ± 0,69	1,75 ± 0,50
	2, ГКР + ЛБ	2,36 ± 0,64	2,33 ± 1,15	2,39 ± 0,58	2,40 ± 0,89
	3, ГКР + ЛМБ	2,60 ± 0,54	2,50 ± 0,71	2,51 ± 0,56	2,90* ± 0,32
Активність ГКР	1, ГКР	3,23 ± 0,87	4,57* ± 0,79	3,52 ± 1,08	3,75 ± 0,50
	2, ГКР + ЛБ	4,08 ± 1,19	5,00 ± 1,00	4,09 ± 1,08	4,60 ± 1,67
	3, ГКР + ЛМБ	3,94 ± 0,67	4,50 ± 0,71	3,79 ± 0,61	4,60* ± 0,52
Висипання	Разом	1,46 ± 0,58	2,42* ± 0,51	1,49 ± 0,66	1,89* ± 0,46
Свербіж	Разом	2,32 ± 0,69	2,42 ± 0,51	2,25 ± 0,67	2,68* ± 0,58
Активність ГКР	Разом	3,81 ± 0,93	4,67* ± 0,78	3,75 ± 0,92	4,63* ± 0,76
Примітка 1. * – різниця достовірна при порівнянні груп з наявністю і відсутністю алергічної хвороби в анамнезі.					
Примітка 2. «–» відсутність алергічної хвороби, «+» – наявність її.					

По різному впливали на активність патологічного процесу в пацієнтів різних груп наявні в анамнезі зазначені алергічні хвороби. Так, активність кропив'янки у хворих групи 1 (ГКР) була суттєво вищою за наявності в анамнезі АКД, в осіб групи 3 (ГКР +ЛМБ) – АД,  $p < 0,05$ . У хворих усіх груп разом, наявність АКД в анамнезі впливала на кількість висипань і активність

кропив'янки, а АД – на кількість висипань, інтенсивність свербіжжю та активність патологічного процесу,  $p < 0,05$ .

У подальшому проаналізовано вплив алергічного риніту, БА й усіх перерахованих вище алергічних хвороб разом на вираженість клінічних проявів недуги та активність кропив'янки у пацієнтів різних груп (табл. 4.8). Встановлено, що кількість висипань, ступінь виразності свербіжжю і, відповідно, активність кропив'янки у пацієнтів усіх трьох груп не залежали від наявності в анамнезі алергічного риніту і БА,  $p > 0,05$ .

Водночас варто зазначити, що інтенсивність свербіжжю була суттєво нижчою у хворих групи 1 (ГКР) порівняно із пацієнтами груп з поєднаною патологією: 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ) як за наявності у них алергічного риніту в анамнезі, так і за відсутності його, а також за відсутності БА в анамнезі,  $p < 0,05$  (табл. 4.8).

При з'ясуванні впливу усіх алергічних хвороб в анамнезі разом на інтенсивність висипань, свербіжжю та активність кропив'янки у хворих на ГКР у різних групах встановили, що в пацієнтів з ГКР, поєднаною з ЛМБ (група 3) ступінь виразності зазначених клінічних проявів і активність патологічного процесу не залежали від наявності алергічних хвороб в анамнезі,  $p > 0,05$ . Водночас, в осіб з лише ГКР (група 1), які мали в анамнезі зазначені недуги, кількість висипань, інтенсивність свербіжжю та активність кропив'янки були суттєво вищими щодо осіб цієї групи, які не вказували такі хвороби в анамнезі,  $p < 0,05$ . У хворих на ГКР, поєднану з ЛБ (група 2), з наявністю алергічних недуг в анамнезі, чисельнішими були лише висипання і вища активність кропив'янки порівняно з особами цієї ж групи без зазначених хвороб в анамнезі,  $p < 0,05$  (табл. 4.8).

При аналізі впливу алергічних хвороб разом, які відзначали хворі на ГКР усіх груп, встановлено суттєво більшу кількість у них висипань та вищу активність кропив'янки щодо осіб, котрі не мали зазначених недуг в анамнезі (табл. 4.8).

Таблиця 4.8 – Вплив наявності в анамнезі алергічного риніту, БА й алергічних хвороб разом у хворих на ГКР у різних групах на кількість висипань, інтенсивність свербіжів та активність кропив'янки, бали

Показник, бали	Групи хворих	Алергічні хвороби					
		Алергічний риніт		БА		Алергічні хвороби разом	
		–	+	–	+	–	+
Висипання	1, ГКР	1,75 ± 0,61	1,60 ± 0,55	1,68 ± 0,56	2,00 ± 0,82	1,00 ± 0,00	1,87 ± 0,54 *
	2, ГКР + ЛБ	1,74 ± 0,81	1,40 ± 0,55	1,65 ± 0,80	2,00 ± 0,00	1,27 ± 0,65	1,94 ± 0,75 *
	3, ГКР + ЛМБ	1,45 ± 0,55	1,11 ± 0,33	1,41 ± 0,54	1,20 ± 0,45	1,27 ± 0,46	1,48 ± 0,58
Свербіж	1, ГКР	1,88 ± 0,68 <sup>2,3</sup>	1,60 ± 0,55 <sup>2,3</sup>	1,88 ± 0,67 <sup>2,3</sup>	1,50 ± 0,58	1,20 ± 0,45 <sup>2,3</sup>	1,96 ± 0,62 <sup>*,2,3</sup>
	2, ГКР + ЛБ	2,39 ± 0,66	2,40 ± 0,55	2,42 ± 0,64	2,00 ± 0,00	2,18 ± 0,60	2,53 ± 0,62
	3, ГКР + ЛМБ	2,60 ± 0,55	2,56 ± 0,53	2,61 ± 0,49	2,40 ± 0,89	2,55 ± 0,51	2,63 ± 0,56
Активність ГКР	1, ГКР	3,63 ± 1,10 <sup>2</sup>	3,20 ± 0,45	3,56 ± 1,04 <sup>2</sup>	3,50 ± 1,00	2,20 ± 0,45 <sup>2,3</sup>	3,83 ± 0,87 <sup>*,2</sup>
	2, ГКР + ЛБ	4,26 ± 1,25	3,80 ± 0,84	4,19 ± 1,23	4,00 ± 0,00	3,55 ± 0,82	4,59 ± 1,23 *
	3, ГКР + ЛМБ	4,03 ± 0,70	3,67 ± 0,50	4,00 ± 0,65	3,60 ± 0,89	3,82 ± 0,59	4,07 ± 0,73
Висипання	Разом	1,62 ± 0,65	1,26 ± 0,45 *	1,55 ± 0,63	1,64 ± 0,67	1,24 ± 0,49	1,74 ± 0,64 *
Свербіж	Разом	2,37 ± 0,67	2,16 ± 0,69	2,37 ± 0,65	2,00 ± 0,77	2,26 ± 0,69	2,37 ± 0,67
Активність ГКР	Разом	4,01 ± 0,98	3,42 ± 0,61 *	3,94 ± 0,97	3,64 ± 0,81	3,53 ± 0,83	4,12 ± 0,95 *

Примітка 1. \* – різниця достовірна при порівнянні груп з наявністю і відсутністю алергічної хвороби в анамнезі.  
Примітка 2. «–» відсутність алергічної хвороби, «+» – наявність її.  
Примітка 3. <sup>1,2,3</sup> – різниця достовірна при міжгруповому порівнянні груп ГКР (1), ГКР + ЛБ (2), ГКР + ЛМБ (3).

У подальшому встановлювали зв'язок між наявністю в анамнезі АКД і АД та ступенем тяжкості ГКР у хворих різних груп, яких обстежували (табл. 4.9). Встановлено, що в осіб, у котрих ГКР перебігала в поєднанні з ЛБ



(група 2) чи з ЛМБ (група 3) і наявністю в анамнезі АД тяжкий ступінь недуги відзначався частіше ніж в осіб цих же груп без анамнестичного цього алергічного захворювання – 100,00 проти 21,74 і 60,00 проти 7,69 % відповідно,  $p \leq 0,004-0,001$ . Цю ж закономірність при тяжкому перебігу ГКР відзначено в пацієнтів усіх груп разом, як за наявності в анамнезі АКД, так і АД – відповідно 57,89 проти 14,94 % і 50,00 проти 19,15 %,  $p < 0,05-0,001$  (табл. 4.9)

Таблиця 4.9 – Вплив наявності в анамнезі АКД і АД у хворих різних груп на ступінь тяжкості ГКР, абс. число (%)

Групи хворих	Тяжкість	Алергічні хвороби			
		АКД		АД	
		–	+	–	+
1, ГКР	Л	4 (18,18)	0 (0,00)	4 (16,00)	0 (0,00)
	С	16 (72,73)	4 (57,14)	16 (64,00)	4 (100,00)
	Т	2 (9,09)	3 (42,86)	5 (20,00)	0 (0,00)
		$\chi^2=4,97; p=0,083$		$\chi^2=2,09; p=0,352$	
2, ГКР + ЛБ	Л	2 (8,00)	0 (0,00)	2 (8,70)	0 (0,00)
	С	15 (60,00)	1 (33,33)	16 (69,57)	0 (0,00)
	Т	8 (32,00)	2 (66,67)	5 (21,74)	5 (100,00*)
		$\chi^2=1,47; p=0,478$		$\chi^2=10,96; p=0,004^*$	
3, ГКР + ЛМБ	Л	1 (2,13)	0 (0,00)	1 (2,56)	0 (0,00)
	С	38 (80,85)	1 (50,00)	35 (89,74)	4 (40,00)
	Т	8 (17,02)	1 (50,00)	3 (7,69)	6 (60,00*)
		$\chi^2=1,41; p=0,495$		$\chi^2=14,59; p < 0,001^*$	
Разом	Л	7 (7,45)	0 (0,00)	7 (8,05)	0 (0,00)
	С	69 (73,40)	6 (50,00)	67 (77,01)	8 (42,11)
	Т	18 (19,15)	6 (50,00)	13 (14,94)	11 (57,89*)
		$\chi^2=6,19; p=0,045^*$		$\chi^2=16,92; p < 0,001^*$	
Примітка 1. $\chi^2, p$ – $\chi$ -квадрат Пірсона і рівень його достовірності $p$ .					
Примітка 2. * – різниця достовірна при порівнянні груп з наявністю і відсутністю алергічної хвороби.					
Примітка 3. «–» відсутність алергічної хвороби, «+» – наявність її.					
Примітка 4. Ступені тяжкості ГКР: Л – легкий, С – середній, Т – тяжкий.					

Далі з'ясовували можливий вплив наявних в анамнезі алергічного риніту, БА й алергічних хвороб разом на ступінь тяжкості недуги у хворих різних груп (табл. 4.10). Встановлено, що анамнестична вказівка на алергічний риніт і БА суттєво не впливала на тяжкість перебігу ГКР у хворих різних груп,  $p > 0,05$ . Водночас, наявність в анамнезі алергічних хвороб разом як у пацієнтів з ГКР (група 1), так і в осіб усіх груп разом, суттєво частіше була при тяжкому перебігу недуги порівняно з хворими тієї ж групи без зазначених недуг,  $p \leq 0,001-0,006$ .

Таблиця 4.10 – Вплив наявності в анамнезі алергічного риніту, БА і алергічних хвороб разом у хворих різних груп на ступінь тяжкості ГКР, абс. число (%)

Групи хворих	Тяжкість	Алергічні хвороби					
		Алергічний риніт		БА		Алергічні хвороби разом	
		–	+	–	+	–	+
1	2	3	4	5	6	7	8
1, ГКР	Л	4 (16,67)	0 (0,00)	4 (16,00)	0 (0,00)	4 (80,00)	0 (0,00)
	С	15 (52,50)	5 (100,00)	17 (68,00)	3 (75,00)	1 (20,00)	19 (79,17)
	Т	5 (20,83)	0 (0,00)	4 (16,00)	1 (25,00)	0 (0,00)	5 (20,83*)
		$\chi^2=2,72; p=0,257$		$\chi^2=0,83; p=0,661$		$\chi^2=22,34; p<0,001^*$	
2, ГКР + ЛБ	Л	1 (4,35)	1 (20,00)	2 (7,69)	0 (0,00)	1 (9,09)	1 (5,88)
	С	12 (52,17)	4 (80,00)	14 (53,85)	2 (100,00)	9 (81,82)	7 (41,18)
	Т	10 (43,48)	0 (0,00)	10 (38,46)	0 (0,00)	1 (9,09)	9 (52,94)
		$\chi^2=4,14; p=0,126$		$\chi^2=1,62; p=0,446$		$\chi^2=5,62; p=0,060$	

Продовження таблиці 4.10

1	2	3	4	5	6	7	8
3, ГКР + ЛМБ	Л	1 (2,50)	0 (0,00)	0 (0,00)	1 (20,00)	0 (0,00)	1 (3,70)
	С	30 (75,00)	9 (100,00)	35 (79,55)	4 (80,00)	20 (90,91)	19 (70,37)
	Т	9 (22,50)	0 (0,00)	9 (20,45)	0 (0,00)	2 (9,09)	7 (25,93)
		$\chi^2=2,86$ ; $p=0,243$		$\chi^2=5,82$ ; $p=0,057$		$\chi^2=3,33$ ; $p=0,189$	
Разом	Л	6 (6,90)	1 (5,26)	6 (6,32)	1 (9,09)	5 (13,16)	2 (2,94)
	С	57 (65,52)	18 (94,74)	66 (69,47)	9 (81,82)	30 (78,95)	45 (66,18)
	Т	24 (27,59)	0 (0,00)	23 (24,21)	1 (9,09)	3 (7,89)	21 (30,88*)
		$\chi^2=7,19$ ; $p=0,058$		$\chi^2=1,32$ ; $p=0,516$		$\chi^2=10,10$ ; $p=0,006^*$	
Примітка 1. $\chi^2$ , $p$ – $\chi$ -квадрат Пірсона і рівень його достовірності $p$ .							
Примітка 2. * – різниця достовірна при порівнянні груп з наявністю і відсутністю алергічної хвороби.							
Примітка 3. «-» відсутність алергічної хвороби, «+» – наявність її.							
Примітка 4. Ступені тяжкості ГКР: Л – легкий, С – середній, Т – тяжкий.							

У подальшому з'ясовували можливий вплив таких тригерних факторів, як харчові продукти (яблука, малина) і застосування медикаментів (антибактеріальні препарати, полівітамінні комплекси), які пацієнти відмічали в анамнезі, на кількість висипань, інтенсивність свербіжів та активність патологічного процесу в пацієнтів із ГКР у різних групах. Встановлено, що у хворих на ГКР+ЛМБ (група 3) і у хворих усіх груп разом харчові продукти, як тригерний фактор, сприяли появі більшої кількості висипань порівняно з особами у тих же групах без цього тригерного чинника – відповідно  $(1,89 \pm 0,60)$  балу проти  $(1,28 \pm 0,45)$  балу і  $(1,90 \pm 0,64)$  балу проти  $(1,48 \pm 0,61)$  балу,  $p < 0,05$  (табл. 4.11). Вживання медикаментів як можливий тригерний фактор виникнення ГКР, суттєво впливало на активність

патологічного процесу у хворих на ГКР+ЛБ (група 2), а також у пацієнтів усіх груп разом – на кількість висипань і активність кропив'янки,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4.11 – Вплив харчових продуктів, медикаментів як тригерних факторів у хворих на ГКР у різних групах на кількість висипань, інтенсивність свербіжу та активність кропив'янки, бали

Показник, бали	Групи хворих	Тригерні фактори			
		Харчові продукти		Медикаменти	
		–	+	–	+
Висипання	1, ГКР	$1,70 \pm 0,63^3$	$1,83 \pm 0,41$	$1,65 \pm 0,59$	$1,89 \pm 0,60$
	2, ГКР + ЛБ	$1,61 \pm 0,72^3$	$2,00 \pm 1,00$	$1,62 \pm 0,75$	$2,50 \pm 0,71$
	3, ГКР + ЛМБ	$1,28 \pm 0,45$	$1,89 \pm 0,60^*$	$1,36 \pm 0,53$	$2,00 \pm 0,00$
Свербіж	1, ГКР	$1,83 \pm 0,72^{2,3}$	$1,83 \pm 0,41^3$	$1,70 \pm 0,47^{2,3}$	$2,11 \pm 0,93$
	2, ГКР + ЛБ	$2,39 \pm 0,66$	$2,40 \pm 0,55$	$2,35 \pm 0,63$	$3,00 \pm 0,00$
	3, ГКР + ЛМБ	$2,60 \pm 0,55$	$2,56 \pm 0,53$	$2,60 \pm 0,54$	$2,50 \pm 0,71$
Активність ГКР	1, ГКР	$3,52 \pm 1,12^2$	$3,67 \pm 0,52$	$3,35 \pm 0,75^{2,3}$	$4,00 \pm 1,41$
	2, ГКР + ЛБ	$4,13 \pm 1,18$	$4,40 \pm 1,34$	$4,04 \pm 1,11$	$6,00 \pm 0,00^*$
	3, ГКР + ЛМБ	$3,88 \pm 0,65$	$4,33 \pm 0,71$	$3,94 \pm 0,67$	$4,50 \pm 0,71$
Висипання	Разом	$1,48 \pm 0,61$	$1,90 \pm 0,64^*$	$1,49 \pm 0,62$	$2,00 \pm 0,58^*$
Свербіж	Разом	$2,34 \pm 0,70$	$2,30 \pm 0,57$	$2,33 \pm 0,65$	$2,31 \pm 0,85$
Активність ГКР	Разом	$3,85 \pm 0,96$	$4,15 \pm 0,88$	$3,84 \pm 0,86$	$4,39 \pm 1,37^*$

Примітка 1. \* – різниця достовірна при порівнянні груп з наявністю і відсутністю тригерного фактора.

Примітка 2. «–» відсутність тригерного фактора, «+» – наявність його.

Примітка 3. <sup>1, 2, 3</sup> – різниця достовірна при міжгруповому порівнянні груп ГКР (1), ГКР + ЛБ (2), ГКР + ЛМБ (3).

### Висновки:

1. Хворі на поєднану патологію ГКР з ЛБ швидше зверталися за медичною допомогою до лікаря – більше ніж дві третіх у перші 6 днів недуги, половина з них – протягом перших 3 днів. Водночас пацієнти лише з ГКР і ГКР, поєднаною з ЛМБ, приходили до лікаря пізніше – здебільшого на 7-10-й чи 4-6-й дні  $p < 0,05$ .

2. Пацієнти з ГКР порівняно з групами, в яких ГКР поєднувалася з ЛБ чи ЛМБ, суттєво частіше відзначали в анамнезі АКД чи АД,  $p < 0,05$ . Водночас відсоток хворих, котрі в анамнезі не вказували алергічних хвороб, виявився істотно вищим серед осіб з поєднаною патологією – ГКР + ЛБ і ГКР + ЛМБ, ніж серед пацієнтів лише з ГКР,  $p < 0,05$ .

3. У хворих лише на ГКР контакт з медикаментами та алергенами, як тригерними факторами цієї недуги, відзначали значно частіше ніж у групах, де ГКР поєднувалася з ЛБ чи ЛМБ,  $p < 0,05$ . Харчові продукти як можливі чинники, що зумовили виникнення ГКР, пацієнти трьох груп зазначали однаково часто.

4. Серед хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, відсоток пацієнтів з інтенсивнішим свербіжем за шкалою UAS був суттєво вищим ніж серед пацієнтів лише з ГКР,  $p < 0,05$ . Водночас частка осіб з більшою кількістю висипань була вищою у хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, порівняно з особами, які мали ГКР і ЛМБ чи лише ГКР.

5. Суттєвої різниці у частоті реєстрації різних ступенів тяжкості ГКР серед хворих різних груп не виявлено,  $p > 0,05$ . У цілому в пацієнтів частіше реєстрували середню тяжкість недуги – у 75 (70,76 %), тяжку – у 24 (22,64 %), а легку – лише у 7 (6,60 %) осіб.

6. Пацієнти з ГКР+ЛМБ суттєво частіше відзначали гіркоту в роті, тяжкість у правому підребер'ї та нудоту порівняно з тими, котрі мали лише ГКР і ГКР+ЛБ,  $p < 0,05$ .

7. Хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, значно частіше турбували припухлість суглобів і біль м'язів ніж пацієнтів, які мали лише ГКР і ГКР, поєднану з ЛМБ, а порівняно з обстеженими з ГКР + ЛМБ – ще й біль суглобів,

а з особами лише з ГКР – також втома/загальна слабкість і біль голови,  $p < 0,05$ . Пацієнти з ГКР, поєднаною з ЛМБ, також частіше відзначали втому/загальну слабкість ніж особи лише з ГКР.

8. У хворих на ГКР з наявністю алергічних хвороб в анамнезі були суттєво численнішими висипання на шкірі, інтенсивніший свербіж і вища активність кропив'янки ніж в осіб без цих недуг у минулому. У пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, зазначені фактори також асоціювалися з більшою кількістю висипань і вищою активністю кропив'янки. Водночас в осіб з ГКР, поєднаною з ЛМБ, зазначені фактори жодним чином не впливали на клінічні прояви алергодерматозу.

9. Тяжкий перебіг ГКР частіше відзначався у хворих із наявністю в анамнезі алергічних хвороб, порівняно із особами без них,  $p < 0,05$ . У пацієнтів з поєднаним перебігом ГКР з ЛБ чи ЛМБ цієї закономірності не встановлено.

10. У хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, які як тригерний фактор зазначали харчові продукти суттєво інтенсивнішими були висипання ніж в осіб без цього чинника, а в пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, вживання медикаментів у подальшому асоціювалося з вищою активністю недуги,  $p < 0,05$ .

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [196, 197].

## РОЗДІЛ 5

### ДІАГНОСТИКА КЛІЩОВИХ ІНФЕКЦІЙ І ЛЯМБЛІОЗУ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ КРОПИВ'ЯНКУ ТА ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ СИРОВАТКОВОГО IgE

5.1 Імуноферментний аналіз, імунний блот для діагностики специфічних сироваткових антитіл до *B. burgdorferi*

Обстежено 106 хворих на гостру кропив'янку (ГКР), які протягом 2019-2022 рр. лікувалися стаціонарно та амбулаторно в КНП «Старокостянтинівська багатoproфільна лікарня» Хмельницької області і КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради». Чоловіків було 39 (36,8 %), жінок – 67 (63,2 %). Окрім клінічних проявів, пов'язаних із ГКР, частина пацієнтів відзначали скарги на втому/загальну слабкість, біль голови, біль і припухлість суглобів, біль м'язів. Враховуючи зазначені вище скарги і наявність присмокування кліщів у минулому і/чи перебування в ендемічних щодо Лайм-бореліозу (ЛБ) місцевостях, усім пацієнтам проведено скринінгове обстеження для знаходження специфічних сироваткових антитіл класів М і G до збудників ЛБ.

Виявлення специфічних антитіл до збудників ЛБ у сироватках крові пацієнтів із ГКР здійснювали у два етапи. На першому етапі визначали наявність специфічних анти-IgM і анти-IgG до спірохет комплексу *B. burgdorferi s. l.* методом ELISA, на другому – використовували імуноблот (EUROLINE RN-AT), як підтверджувальний тест позитивних і проміжних результатів першого етапу.

Кров для дослідження у пацієнтів із ГКР забирали при їх першому звертанні до лікаря. Умовою включення в серологічне дослідження було ще й те, що пацієнти не приймали імуноотропних препаратів, а також їх не вакцинували впродовж останніх 30 днів перед відбором зразків крові.

Специфічні антитіла IgM та IgG до борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* за допомогою методу ІФА (позитивні або проміжні результати) окремо чи одночасно виявлено у сироватках крові 28 (26,4 %) пацієнтів із 106 обстежених. З них лише анти-IgM детектовано у сироватках крові 10 (35,7 %) хворих, лише анти-IgG – у 18 (64,3 %), імуноглобуліни обох класів одночасно – у 3 (10,7 %) осіб (табл. 5.1). Таким чином, діагноз ЛБ вдалося встановити у 28 пацієнтів із ГКР.

Таблиця 5.1 – Результати дослідження сироваток крові пацієнтів із ГКР методом ІФА на наявність специфічних антитіл класів М і G до *B. burgdorferi s. l.*, n=106

Результат		Пацієнти	
IgM	IgG	абс. число	%
Позитивний	Позитивний	3	10,7
Позитивний	Негативний	5	17,8
Проміжний	Позитивний	6	21,4
Позитивний	Проміжний	2	7,2
Проміжний	Проміжний	-	-
Негативний	Позитивний	9	32,1
Проміжний	Негативний	2	7,2
Негативний	Проміжний	1	3,6
Разом позитивних		28	26,4
Негативний	Негативний	78	73,6
Разом		106	100,0

З метою виключення хибнопозитивних результатів виявлення специфічних антитіл класів М і G до *B. burgdorferi s. l.* у пацієнтів із ГКР методом ІФА і вивчення етіологічної структури ЛБ в обстежених хворих у подальшому сироватки крові 28 осіб із позитивними або проміжними результатами наявності IgM і/або IgG до *B. burgdorferi s. l.* за першим етапом (тест ELISA) досліджували методом імуноблоту.



Встановлено, що позитивні результати наявності антитіл класу IgM до борелій у тесті ELISA отримано у 10 (9,4 %) пацієнтів, проміжні – у 8 (7,6 %), негативні – у 88 (83,0 %).

Методом імунного блотингу позитивні результати детекції анти-IgM отримано у 9 (90,0 %) із 10 осіб, які мали позитивні результати за першим етапом, і в усіх 8, котрі мали проміжні результати за методом ІФА.

Отже, позитивні результати наявності специфічних сироваткових антитіл класу IgM до *B. burgdorferi s. l.* методом імуноблоту вдалося підтвердити у 17 (9 + 8) осіб, що склало 60,7 % від 28 пацієнтів, які в тесті ELISA мали позитивні та проміжні результати (табл. 5.2).

Далі методом імуноблоту визначали наявність специфічних антитіл класу IgG у сироватках крові 21 хворого з ГКР, які в тесті ELISA мали позитивні (18 осіб) або проміжні (3 особи) результати. Позитивні результати отримано у 17 (94,5 %) осіб, негативні – в 1 (5,5 %) із 18 осіб, які мали позитивні результати в тесті ELISA. При дослідженні сироваток крові 3 осіб, які за тестом ELISA мали проміжні результати наявності антитіл класу IgG до *B. burgdorferi s. l.*, в імунному блотингу отримано лише позитивні результати – в усіх 3 (100,0 %) пацієнтів. Проміжного результату наявності специфічних IgG за другим етапом (імуноблоту) обстеження не було в жодного з хворих (табл. 5.2).

Отже, наявність специфічних антитіл класу IgG (лише позитивні) до *B. burgdorferi s. l.* методом імуноблоту вдалося підтвердити у 20 хворих (17+3), що склало 71,4 % від 28 осіб, які в тесті ELISA мали позитивні та проміжні результати.

У подальшому зразки крові пацієнтів із ГКР, у котрих були позитивні й проміжні результати першого етапу дослідження (тест ELISA), тестували методом імунного блоту. Для з'ясування частоти виявлення специфічних антитіл класу IgM до антигенів 4 видів борелій використали тест-системи EUROLINE *Borrelia RN-AT adv.*

Таблиця 5.2 – Наявність антитіл IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові пацієнтів із ЛБ (тести ELISA й EUROLINE *Borrelia RN-AT*), n=106

Класи антитіл											
М						G					
Тест ELISA			EUROLINE <i>Borrelia RN-AT</i>			Тест ELISA			EUROLINE <i>Borrelia RN-AT</i>		
Результат	Разом, n=106		Результат	Разом, n=18		Результат	Разом, n=106		Результат	Разом, n=21	
	n	%		n	%		n	%		n	%
Позитивний	10	9,4	позитивний	9	50,0	Позитивний	18	17,0	позитивний	17	80,9
			проміжний	-	-				проміжний	-	-
			негативний	1	5,6				негативний	1	4,8
Проміжний	8	7,6	позитивний	8	44,4	Проміжний	3	2,8	позитивний	3	14,3
			проміжний	-	-				проміжний	-	-
			негативний	-	-				негативний	-	-
Негативний	88	83,0	*			Негативний	85	80,2	*		
			*						*		
			*						*		

Примітка. \* – дослідження не проводили, оскільки результат ELISA був негативний.

Хворих на ГКР, у сироватках крові яких методом імуноблоту підтверджено наявність специфічних сироваткових антитіл класу IgM до *B. burgdorferi s. l.* було 17, вони склали групу 1 (ГКР + ЛБ).

У подальшому етіологічну структуру ЛБ вивчали у пацієнтів із ГКР, в яких за двома методами (ІФА та імуноблот) виявлено специфічні антитіла класу M і G до *B. burgdorferi s. l.* У групу порівняння (група 2) увійшли 25 осіб лише з ЛБ (серологічно підтвердженим).

У сироватках крові пацієнтів обох груп виявляли специфічні антитіла класу IgM до імуногенного зовнішнього (поверхневого) білка OspC, який вважають маркером ранньої імунної відповіді, до чотирьох видів спірохет комплексу *B. burgdorferi s. l.*: *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii*, *B. garinii* та *B. spielmanii*.

З'ясовано частоту виявлення антитіл класу IgM до антигенів 4 видів борелій окремо в пацієнтів обох груп. Антитіла цього класу до OspC *B. spielmanii* знайдено в сироватках крові 13 (76,5 %) із 17 осіб з ГКР, поєднаною з ЛБ (група 1), і 21 (84,0 %) – групи 2 (лише ЛБ), до OspC *B. garinii* – відповідно у 15 (88,2 %) і 20 (80,0 %), до OspC *B. burgdorferi s. s.* – відповідно у 7 (41,2 %) і 22 (88,0 %), до OspC *B. afzelii* – у 16 (94,1 %) і 9 (36,0 %) пацієнтів відповідно (рис. 5.1). Встановлено, що сироваткові анти-IgM до OspC *B. afzelii* здебільшого виявляли в осіб з поєднаною патологією ГКР + ЛБ порівняно з пацієнтами лише з ЛБ – у 94,1 проти 36,0 %, водночас анти-IgM до OspC *B. burgdorferi s. s.* частіше знаходили у хворих лише на ЛБ ніж у групі з ГКР, поєднаною з ЛБ, – у 88,0 проти 41,2 % осіб,  $p < 0,05$ .

У сироватках крові обстежених пацієнтів також визначали антитіла класу IgM до антигенів p41, p39 і до VlsE. З'ясовано, що антитіла IgM до p41 виявлено у 8 (44,5 %) хворих групи 1 (ГКР + ЛБ) і 12 (48,0 %) – групи 2 (лише ЛБ), до антигена p39 – відповідно у 4 (22,2 %) і 7 (28,0 %) (рис. 5.1). Сироваткові анти-IgM до VlsE не виявлено у жодного пацієнта з обстежених двох груп.

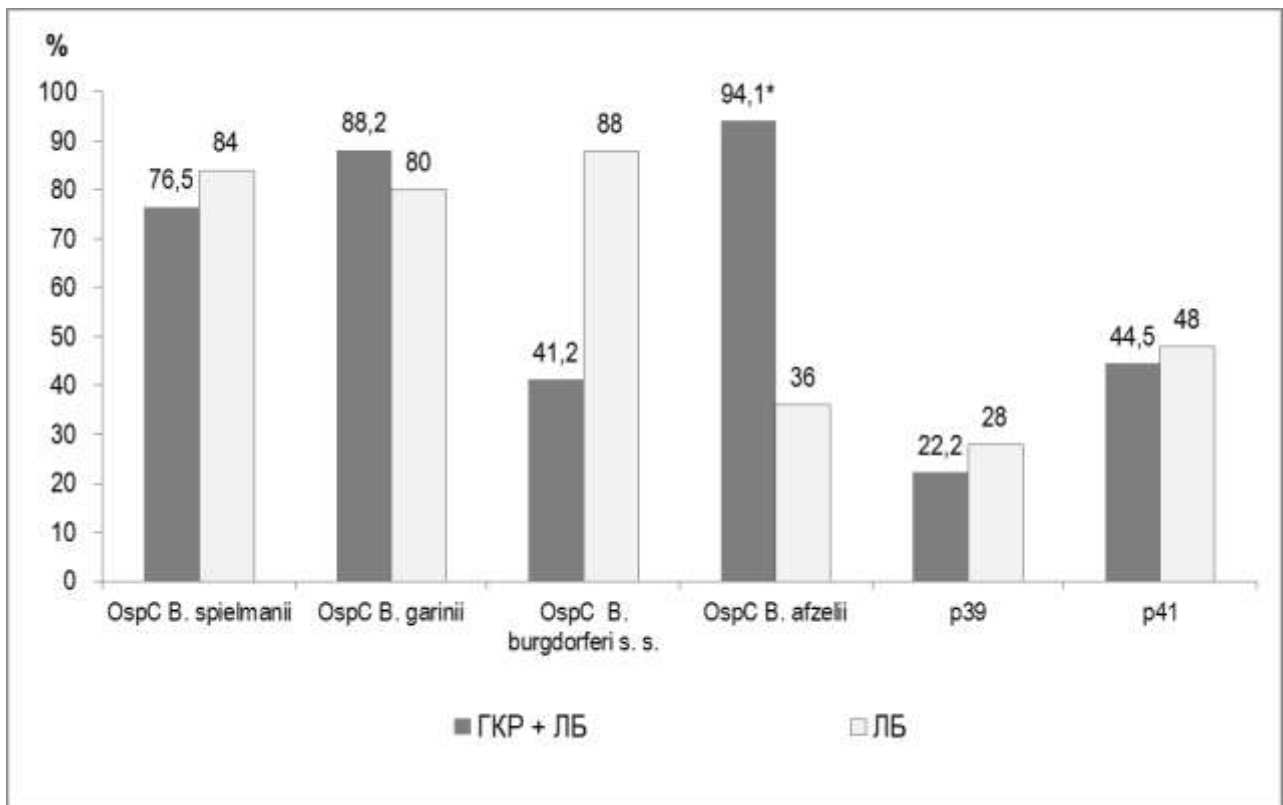


Рисунок 5.1 – Частота виявлення анти-IgM (позитивні результати) до OspC *B. spielmanii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi s. s.* і *B. afzelii* у сироватках крові пацієнтів із ГКР, поєданою з ЛБ, і з лише ЛБ, тест EUROLINE Borrelia RN-AT adv, %

Примітка. \* – різниця достовірна між групами в межах антитіл до одного антигена,  $p < 0,05$ .

Етіологічну структуру ЛБ вивчали у 20 пацієнтів із ГКР + ЛБ (група 1), в яких за першим етапом серологічної діагностики цієї інфекції знайдено специфічні антитіла IgG до бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.* і у 25 хворих лише на ЛБ (група 2).

У сироватках крові пацієнтів зазначених груп визначали специфічні антитіла класу IgG до рекомбінантного високоімуногенного ліпопротеїну зовнішньої мембрани борелій VlsE (variable like sequence expressed). Специфічні антитіла цього класу до VlsE *B. afzelii* (VlsE Ba) знайдено в сироватках крові 12 (60,0 %) осіб групи 1 (ГКР + ЛБ) і 7 (28,0 %) – групи 2 (ЛБ); до VlsE *B. burgdorferi s. s.* (VlsE Bb) – відповідно у 6 (30,0 %) і 16 (64,0 %) пацієнтів; до VlsE *B. garinii* (VlsE Bg) – у 10 (50,0 %) і 13 (52,0 %) осіб

відповідно (табл. 5.3). Таким чином, серед хворих з поєднаною патологією ГКР і ЛБ (група 1) здебільшого виявляли специфічні антитіла до VlsE антигена *B. afzelii*, а серед осіб лише з ЛБ (група 2) – до VlsE *B. burgdorferi s. s.*,  $p < 0,05$ .

У сироватках крові усіх обстежених пацієнтів обох груп також визначали наявність специфічних антитіл класу IgG до антигенів p41 і p83. Антитіла цього класу до p41 виявлено серед пацієнтів різних груп однаково часто: у 90,0 % обстежених із ГКР + ЛБ (група 1), і у 80,0 % хворих на ЛБ (група 2); до p83 – відповідно у 25,0 і 32,0 % осіб,  $p > 0,05$  (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Частота виявлення антитіл класу IgG до деяких антигенів борелій методом імуноблоту в сироватках крові пацієнтів із ЛБ у різних групах,  $n=45$

Антигени	Групи хворих			
	1 (ГКР + ЛБ), $n=20$		2 (ЛБ), $n=25$	
	абс. число	%	абс. число	%
VlsE Ba	12	60,0*	7	28,0
VlsE Bb	6	30,0	16	64,0*
VlsE Bg	10	50,0	13	52,0
LBa	2	10,0	3	12,0
LBb	1	5,0	1	4,0
p83	5	25,0	8	32,0
p41	18	90,0	20	80,0
p39	7	35,0	9	36,0
OspC	10	50,0	12	48,0
p58	1	5,0	3	12,0*
p21	1	5,0	2	8,0
p20	-	-	-	-
p19	1	5,0	2	8,0
p18	1	5,0	2	8,0
Примітка. * – різниця достовірна між групами в межах антитіл до одного антигену, $p < 0,05$ .				

Щодо наявності сироваткових антитіл класу G до антигену p39, які, вважають, свідчать про пізню імунну відповідь, часто асоціюють з Лайм-

артритом, то ці специфічні антитіла виявляли однаково часто в осіб різних груп: у 35,0 % обстежених групи 1 (ГКР + ЛБ) і у 36,0 % – групи 2 (ЛБ). Рідше, також однаково часто в обстежених пацієнтів різних груп знаходили специфічні сироваткові антитіла IgG до таких антигенів борелій як: p18, p19, p21 – по 5,0 % осіб з ГКР, поєднаною з ЛБ (група 1) і по 8,0 % хворих на ЛБ (група 2).

Антитіла цього класу до антигена p58 частіше виявляли у хворих групи 2 (ЛБ) порівняно з пацієнтами групи 1 (ГКР + ЛБ) – 12,0 проти 5,0 % ( $p < 0,05$ ).

Також з'ясовували поєднання, в яких виявляли сироваткові антитіла класу G до антигена VlsE борелій трьох геновидів у хворих різних груп (рис. 5.2).

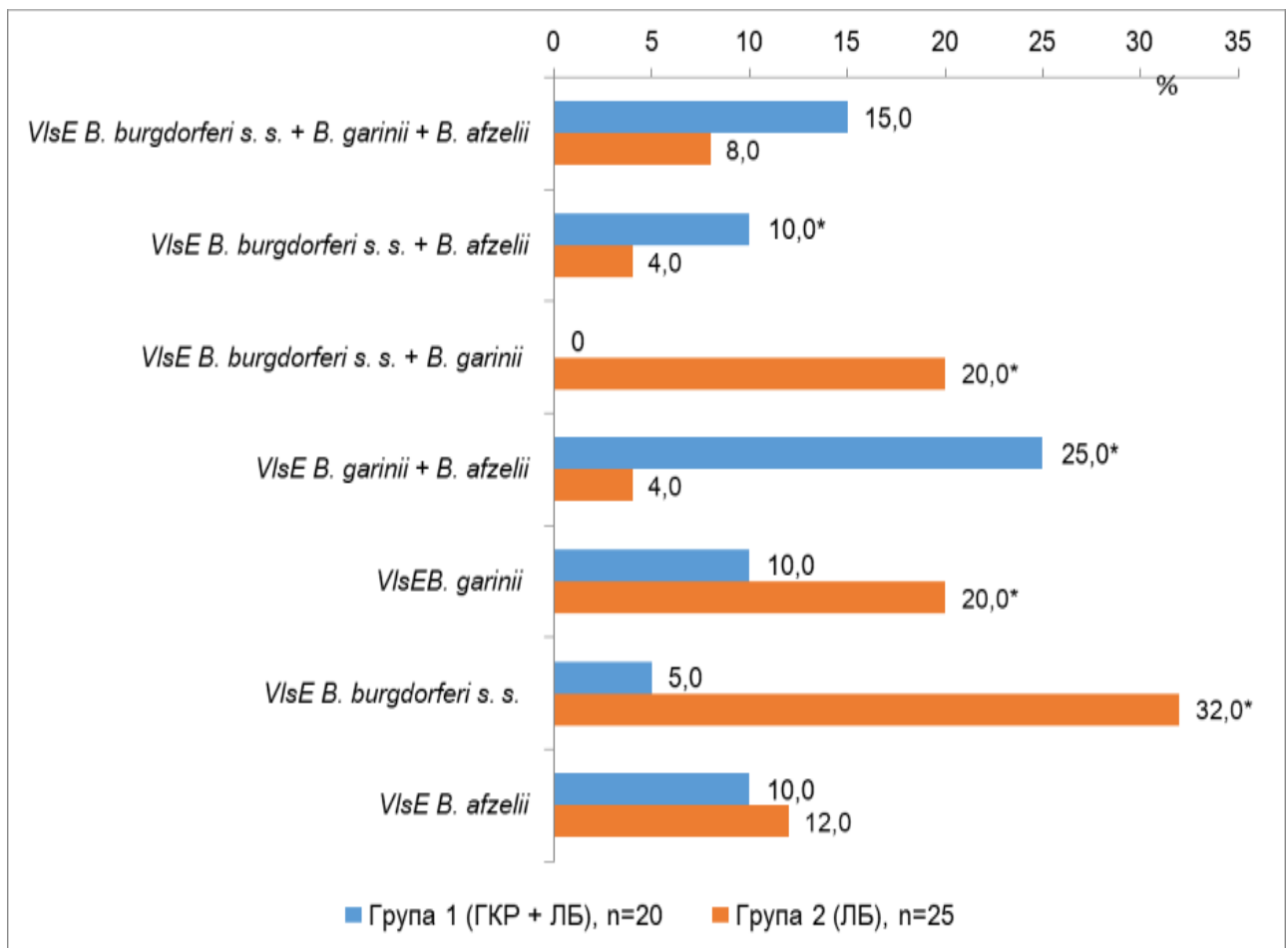


Рисунок 5.2 – Варіанти виявлення сироваткових антитіл класу G до VlsE антигена *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii* у сироватках крові пацієнтів із ЛБ у різних групах, тест EUROLINE *Borrelia* RNAT, n=45, %

Примітка. \* – різниця достовірна між групами в межах антитіл до VlsE антигена одного геновиду борелій,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що серед пацієнтів із ГКР + ЛБ (група 1), більше було осіб, в яких одночасно знаходили антитіла IgG до антигена VlsE борелій двох генотипів – *B. garinii* та *B. afzelii* – 5 (25,0 %) пацієнтів порівняно з групою 2, хворі якої мали лише ЛБ, – 1 (4,0 %),  $p < 0,05$ , а також *B. burgdorferi s. s.* і *B. afzelii* – відповідно 10,0 проти 4,0 %. Водночас, у групі 2 (ЛБ) суттєво частіше ніж у групі 1 (ГКР + ЛБ) виявляли осіб, в яких були антитіла класу G до антигену VlsE борелій лише одного виду: до *B. burgdorferi s. s.* у 8 (32,0 %) проти 1 (5,0 %) відповідно і до *B. garinii* – у 5 (20,0 %) проти 2 (10,0 %) хворих,  $p < 0,05$ , а також одночасно до *B. burgdorferi s. s.* і *B. afzelii* – у 5 (20,0 %), тоді як у групі зіставлення не було жодного пацієнта з таким поєднанням специфічних антитіл (див. рис. 5.2). Анти-VlsE IgG до *B. afzelii* окремо й анти-VlsE IgG до *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii* одночасно у хворих різних груп виявляли однаково часто,  $p > 0,05$ .

5.2 Реакція непрямой імунофлуоресценції (технологія «БЮЧИП») для детекції специфічних антитіл до *Bartonella henselae* / *Bartonella quintana*

Враховуючи, що одним із шкірних проявів бартонельозу може бути кропив'янка [198], а у хворих на ЛБ виявляють ще й серологічні маркери бартонел [199], вирішили сироватки крові 28 пацієнтів, які мали ГКР, поєднану з ЛБ, дослідити на наявність антитіл класу G до двох збудників бартонельозу – *Bartonella henselae* та *B. quintana*. Для цього застосували тест-системи «Mosaic: *B. henselae* / *B. quintana* (IgG)», EUROIMMUN (Німеччина), вироблені за технологією «БЮЧИП», які містили мічені флуоресцеїном антигени *B. henselae* та *B. quintana*.

Специфічні антитіла класу G лише до *B. henselae* виявлено в сироватках крові 4 (14,3 %) із 28 пацієнтів із ГКР, поєднаною із ЛБ. Отримані результати оцінювали в полі зору флуоресцентного мікроскопа за яскраво-зеленим світінням імунного комплексу антиген-антитіло, міченого флуоресцеїном, специфічним для *B. henselae* (рис. 5.3).

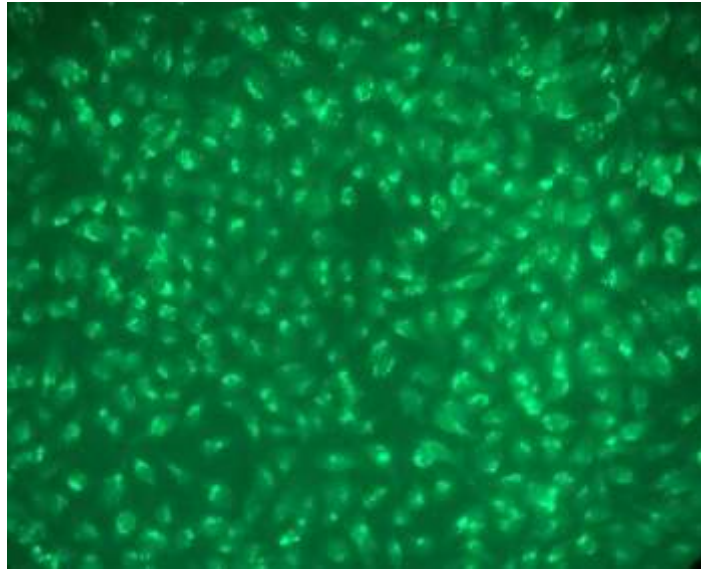


Рисунок 5.3 – Світіння імунного комплексу антиген-антитіло, міченого флуоресцеїном, специфічне для *B. henselae*. РНІФ. Мікроскоп Olympus IX70, ок  $\times 10$ , об  $\times 20$ . Хвора О., 37 років. Діагноз: Гостра кропив'янка, поєднана з Лайм-бореліозом. Наявні анти-IgG до *B. henselae*

### 5.3 Паразитоскопія випорожнень й імуноферментний аналіз для діагностики лямбліозу

Для виявлення лямблій (цист) у хворих на ГКР нативний матеріал фекалій досліджували у світлооптичному мікроскопі. Антитіла до антигенів лямблій у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА).

При паразитоскопічному дослідженні калу цисти лямблій виявлено у 46 (43,4 %) хворих із 106 обстежених із ГКР.

За допомогою методу ІФА специфічні сироваткові антитіла класу М до антигенів лямблій виявили у 5 (4,7 %) пацієнтів із 106 обстежених із ГКР. Водночас варто відзначити, що у 3 (2,8 %) із них цист лямблій у фекаліях не виявлено.

Отже, за двома методами лямбліоз діагностували у 49 (46,2 %) хворих із 106 обстежених осіб із ГКР.



#### 5.4 Імуноферментний аналіз для визначення концентрації сироваткового імуноглобуліну Е

При першому звертанні до лікаря в усіх хворих на ГКР у сироватках крові визначали вміст IgE, у тому числі у 29 пацієнтів лише з ГКР (група 1), у 28 – з ГКР, поєднаною з ЛБ (група 2), і 49 – з ГКР, поєднаною з ЛМБ (група 3). Встановлено, що середня концентрація цього сироваткового імуноглобуліну в усіх трьох групах перевищувала референтні значення (0-100 МО/мл) і була достовірно вищою за середні показники в контрольній групі, яку склали 25 здорових донорів (табл. 5.4). Водночас, значення Ig E були достовірно вищими у пацієнтів із супутньою патологією – групи 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ) – порівняно із пацієнтами лише з ГКР (група 1):  $(146,84 \pm 70,45)$  і  $(136,61 \pm 68,79)$  проти  $(75,00 \pm 5,00)$  МО/мл,  $p < 0,05$ .

Таблиця 5.4 – Концентрація IgE у сироватках крові хворих на ГКР у різних групах, (Mean  $\pm$  SD), МО/мл

Показник	Групи хворих			Контрольна група, n=25
	1, ГКР , n=29	2, ГКР + ЛБ, n=28	3, ГКР + ЛМБ, n=49	
IgE	102,07 $\pm$ 32,68	146,84 $\pm$ 70,45	136,61 $\pm$ 68,79	75,00 $\pm$ 5,00
Примітка 1. $p_{1-2}, p_{1-3} < 0,05^*$ ; $p_{2-3} > 0,05$ ; $p_{1-к}, p_{2-к}, p_{3-к} < 0,05^*$ . Примітка 2. * – різниця достовірна.				

Концентрацію імуноглобуліну Е у сироватках крові хворих на ГКР через значні коливання показників розділили на 3 групи: нормальний рівень – від 0 до 100 МО/мл, підвищений – від до 101 до 200 і високий – вищий 201 МО/мл.

У подальшому проаналізували частоту виявлення хворих із різними концентраціями цього імуноглобуліну в сироватках крові в різних групах (рис. 5.4).

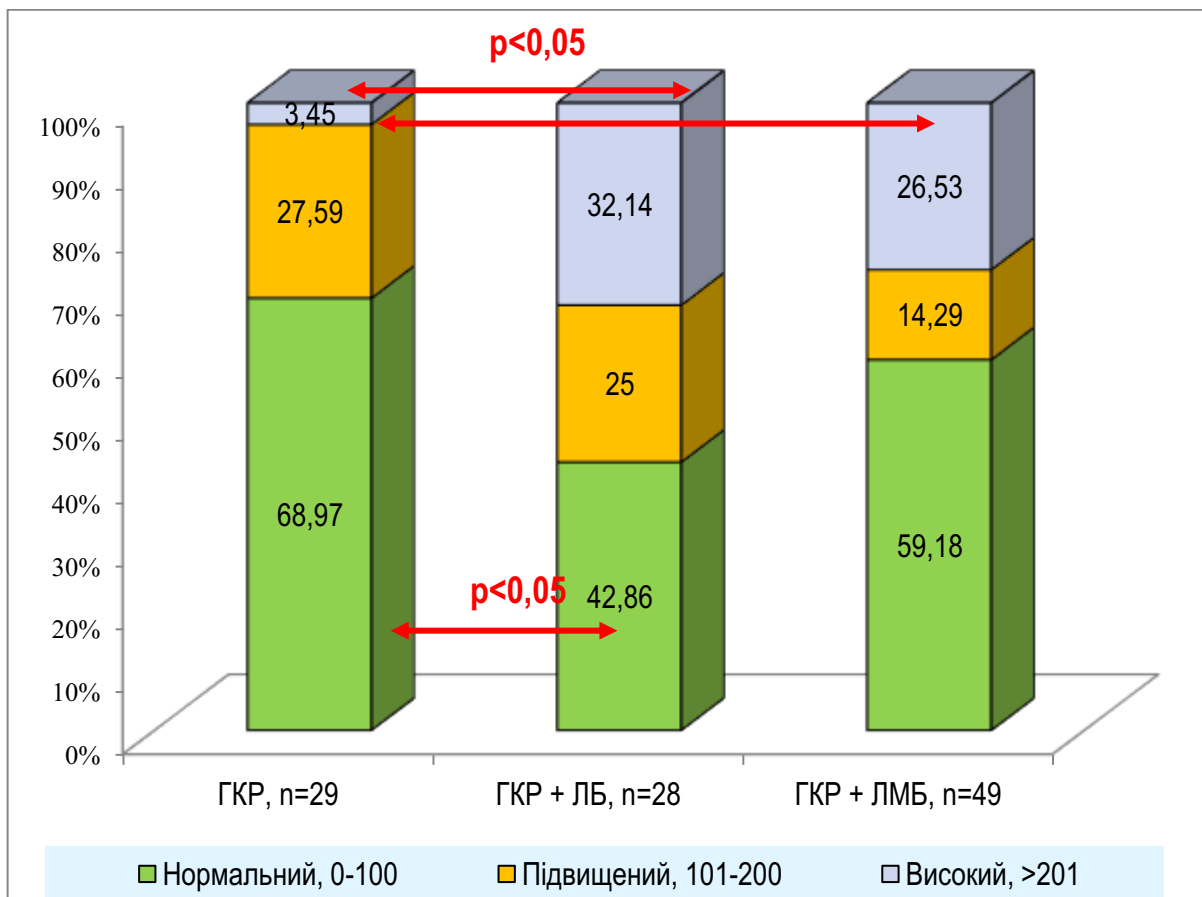


Рисунок 5.4 – Рівні імуноглобуліну Е (нормальний, підвищений, високий) у сироватках крові хворих на ГКР у різних групах, %

Встановлено, що відсоток осіб з нормальним рівнем сироваткового ІgЕ був достовірно нижчим у пацієнтів з ГКР, поєднаною з ЛБ, порівняно із групою хворих лише на ГКР ( $p < 0,05$ ). Частка пацієнтів із підвищеною концентрацією цього імуноглобуліну в сироватках крові достовірно не відрізнялася серед пацієнтів усіх трьох груп,  $p > 0,05$ . Водночас відсоток хворих з високим вмістом сироваткового ІgЕ був значно більшим у групах з ГКР, поєднаною з ЛБ, і ГКР, поєднаною з ЛМБ, щодо групи лише з ГКР – відповідно 32,14 і 26,53 проти 3,45 %,  $p < 0,05$  і достовірно не відрізнявся між ними.

Отже, в осіб з поєднаною патологією – ГКР з ЛБ чи ЛМБ відсоток хворих з високим рівнем ІgЕ у сироватках крові був суттєво вищим ніж у групі лише з ГКР.

### Висновки:

1. ЛБ серологічно, за допомогою ІФА, діагностовано у 28 (26,4 %) пацієнтів із 106 обстежених хворих на ГКР із клінічними проявами кліщових інфекцій. Методом імуноблоту підтверджено наявність серологічних анти-IgM до *B. burgdorferi s. l.* у 64,3 % осіб, а анти-IgG – у 71,4 % обстежених.

2. Метод імуноблоту дав змогу встановити, що у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, і лише з ЛБ до виникнення інфекційної хвороби причетні борелії чотирьох генотипів одночасно – *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spelmanii*. За допомогою цього методу з'ясовано, що ЛБ у хворих на ГКР, поєднану з цією інфекцією, більше ніж удвічі частіше спричиняли *B. afzelii* ніж в осіб із лише ЛБ – у 64,0 проти 30,0 %,  $p < 0,05$ . Водночас моноінфекція ЛБ в пацієнтів асоціювалася здебільшого з *B. burgdorferi s. s.* порівняно з хворими на ГКР, поєднану з ЛБ, – 60,0 проти 28,0 %,  $p < 0,05$ .

3. Сироваткові анти-IgM до OspC *B. burgdorferi s. s.* виявляли частіше у хворих на ЛБ порівняно з обстеженими з ГКР + ЛБ, – у 88,0 проти 41,2 %,  $p < 0,05$ . Водночас анти-IgM до OspC *B. afzelii* знаходили здебільшого в пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, ніж в осіб лише з ЛБ – у 94,1 проти 36,0 %,  $p < 0,05$ .

4. Серед пацієнтів із ГКР + ЛБ, частіше виявляли осіб з наявністю анти-VlsE IgG одночасно до *B. garinii* та *B. afzelii* і до *B. burgdorferi s. s.* та *B. afzelii*; у хворих на ЛБ частіше знаходили анти-VlsE IgG до одного виду борелій – *B. burgdorferi s. s.* і *B. garinii*, а за поєднання їх – одночасно до *B. burgdorferi s. s.* і *B. afzelii*.

5. Сироваткові антитіла класу IgG до *B. henselae* виявлено в 14,3 % хворих на ГКР, поєднану з ЛБ.

6. Лямбліоз діагностовано у 49 (46,2 %) хворих на ГКР за допомогою паразитоскопічного дослідження калу та ІФА крові.

7. Встановлено, що середня концентрація IgE у сироватках крові пацієнтів усіх трьох груп перевищувала референтні значення і була

достовірно вищою за середні показники в контрольній групі. Водночас рівень сироваткового IgE був достовірно вищим у пацієнтів із супутньою патологією – (ГКР + ЛБ) і (ГКР + ЛМБ) – порівняно з особами, котрі мали лише ГКР,  $p < 0,05$ .

8. З'ясовано, що відсоток хворих з високим вмістом сироваткового IgE був значно більшим у групах з ГКР, поєднаною з ЛБ, і ГКР, поєднаною з ЛМБ, щодо групи лише з ГКР – відповідно 32,14 і 26,53 проти 3,45 %,  $p < 0,05$ , і достовірно не відрізнявся між ними.

Результати досліджень, що представлені в цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [194, 200–203].

**РОЗДІЛ 6**

**ТРАНСКРИПЦІЙНА АКТИВНІСТЬ ГЕНІВ ВРОДЖЕНОЇ Й  
АДАПТИВНОЇ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГОСТРУ  
КРОПИВ'ЯНКУ І ГОСТРУ КРОПИВ'ЯНКУ, ПОЄДНАНУ З ЛАЙМ-  
БОРЕЛІОЗОМ**

6.1 Зміни транскрипційної активності генів імунної відповіді у хворих на гостру кропив'янку

У 12 пацієнтів з гострою кропив'янкою (ГКР) і 12 осіб контрольної групи виділяли мононуклеарні клітини периферичної крові (МКПК). Діагноз ГКР обстеженим пацієнтам виставляли на підставі типових клінічних проявів – наявності висипань і свербіж. Стандартна діагностична процедура полягала у загальному огляді хворого, ретельному зборі анамнезу, фізикальному огляді і виключенні тяжкого системного захворювання за допомогою основних лабораторних досліджень. При проведенні фізикального обстеження пацієнта також використовували тест на дермографізм. Активність захворювання визначали за шкалою активності кропив'янки UAS. Ця проста система оцінки ґрунтується на врахуванні характеристик основних симптомів недуги, таких як висипання і свербіж. Рекомендації з Керівництва EAACI/GA2LEN/EDF/WAO щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування кропив'янки (2018) підтримують використання UAS, запропонованого в попередній його версії, для визначення активності захворювання і контролю за ефективністю лікування в щоденній практиці. UAS оцінює кожний з двох основних симптомів кропив'янки (висипання і свербіж) за шкалою від 0 до 3 балів. Сумарні бали відображають активність захворювання за шкалою від 0 (мінімум) до 6 (максимум). В усіх обстежених пацієнтів з ГКР активність патологічного процесу, визначена за шкалою UAS, відповідала середньому ступеню тяжкості.

У контрольну групу увійшли здорові особи, відібрані випадковим чином без відповідності віку та статі пацієнтам з ГКР.

Досліджували експресію 84 генів, залучених до імунних реакцій, з використанням комерційних експресійних ПЛР-мікроплашок (RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array Human Innate & Adaptive Immune Responses). Мікроплашки містять набір оптимізованих праймерів для кількісної полімеразної ланцюгової реакції зі зворотною транскрипцією (к-ЗТ-ПЛР) у 96-луночній підложці, а саме – до 84 генів із різних сигнальних шляхів, які пов’язані з імунною відповіддю, а також 5 референс-генів, за якими проводять нормалізацію експресії, і контролю. Зокрема, цей мікроарей містить гени, пов’язані зі сигнальними шляхами IL-1R і Toll-подібного рецептора (TLR), захистом організму від бактерій і вірусів, вродженою імунною відповіддю та септичним шоком. Гени, що досліджували, можна умовно розділити на декілька функціональних груп, які частково перекривають одна одну, завдяки тому, що багато з представлених генів одночасно регулюють як вроджену, так й адаптивну імунну відповідь.

Зокрема, досліджені нами гени вродженої імунної відповіді включали: а) гени патерн-розпізнавальних рецепторів (Pattern Recognition Receptors, PRRs) – *DDX58*, *NLRP3*, *NOD1 (CARD4)*, *NOD2*, *TLR1*, *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR5*, *TLR6*, *TLR7*, *TLR8*, *TLR9*; б) гени цитокінів і хемокінів, а також їх лігандів – *CCL2 (MCP-1)*, *CCL5 (RANTES)*, *CSF2 (GM-CSF)*, *CXCL10*, *CXCL8 (IL8)*, *IFNA1*, *IFNB1*, *IL18*, *IL1A*, *IL1B*, *IL2*, *TNF*; с) інші гени, залучені у вроджену імунну відповідь, – *APCS*, *C3*, *CASP1*, *CD14*, *CD4*, *CD40 (TNFRSF5)*, *CD40LG*, *CD8A*, *CRP*, *HLA-A*, *HLA-E*, *IL1R1*, *IRAK1*, *IRF3*, *IRF7*, *ITGAM*, *LY96 (MD-2)*, *LYZ*, *MAPK1 (ERK2)*, *MAPK8 (JNK1)*, *MBL2*, *MPO*, *MX1*, *MYD88*, *NFKB1*, *NFKBIA (IκBα, MAD3)*, *STAT1*, *TICAM1 (TRIF)*, *TRAF6*.

Досліджували також такі гени адаптивного імунітету: а) Th1-клітинні маркери і залежні сигнальні молекули – *CCR5*, *CD80*, *CXCR3*, *IFNG*, *IL18*, *IL23A*, *SLC11A1*, *STAT4*, *TBX21*, *TLR4*, *TLR6*; б) Th2-клітинні маркери – *CCR4*, *CCR8*, *CD86*, *GATA3*, *IFNB1*, *IL10*, *IL13*, *IL18*, *IL4*, *IL5*, *IL6*, *NOD2*, *STAT6*; в) Th17-залежні маркери – *CCR6*, *IL17A*, *RORC*, *STAT3*; г) маркери Т-регуляторних клітин (Treg) – *CCR4*, *CCR8*, *FOXP3*, *IL10*; д) гени активації Т-клітин, молекул коstimуляції та факторів транскрипції – *CD80*, *CD86*, *ICAM1*, *IFNG*, *IL23A*, *IL6*,

*SLC11A1, CD4, CD40 (TNFRSF5), CD40LG, CD8A, CRP, FASLG (TNFSF6), HLA-A, IFNAR1, IFNGR1, IL1B, IL1R1, IRF3, IRF7, ITGAM, JAK2, MAPK8 (JNK1), MBL2, MX1, NFKB1, RAG1, STAT1*; е) Т- і В-залежних цитокінів – *CCL2 (MCP-1), CCL5, CSF2 (GM-CSF), CXCL10 (INP10), CXCL8 (IL8), IFNA1, IFNG, IL10, IL13, IL17A, IL18, IL2, IL23A, IL4, IL5, IL6, TNF*; є) гени-регулятори гуморальної імунної відповіді – *C3, CCL2 (MCP-1), CCR6, CRP, IFNB1, IFNG, IL6, MBL2, NOD2, TNF*; ж) гени-регулятори запальної імунної відповіді – *APCS, C3, CCL5, CRP, FOXP3, IL1A, IL1B, IL4, IL6, MBL2, STAT3, TNF* (табл. 6.1).

Нами з'ясовано, що виникнення ГКР супроводжувалося збільшенням транскрипційної активності генів низки костимуляційних молекул (табл. 6.2, рис. 6.1-6.3): CD40 або TNFRSF5 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 5) – костимулюючий білок антигенпрезентуючих клітин, що є рецептором CD154 (TNFSF5), розташованого на Т-хелперах, – у 6,69 разу ( $p=0,002594$ ), його безпосереднього ліганда CD40LG (CD154/TNFSF5) – у 7,63 разу ( $p=0,030115$ ), молекули CD80 (B7-1), здатної взаємодіяти з молекулами CD28 і CTLA-4, забезпечуючи відповідно позитивну і негативну костимуляцію – у 6,86 разу ( $p=0,021508$ ); С-реактивного білка (C-reactive protein, CRP), який належить до групи пентраксинів і є одним з головних опсонинів й активаторів комплементу – у 7,63 разу ( $p=0,013291$ ); мієлопероксидази (МРО), ферменту лізосом нейтрофілів, який генерує гіпохлорит-аніон, котрий здатний пошкоджувати тканини – у 7,60 разу ( $p=0,015167$ ). У хворих на ГКР спостерігалася також транскрипційна індукція генів низки цитокінів: Th1-залежного ІФН-гамма (IFNG, Interferon, gamma) – у 5,3 разу ( $p=0,000025$ ), Th2-залежних IL4 та IL5 – у 7,18 ( $p=0,034363$ ) і 6,8 разу ( $p=0,022348$ ) відповідно, Th17-залежного IL17A – у 7,34 разу ( $p=0,035782$ ), а також хемокіна CXCL8 (C-X-C motif ligand 8, IL8) – у 9,33 разу ( $p=0,014356$ ) і системного прозапального цитокіна фактора некрозу пухлин TNF – у 5,62 разу ( $p=0,000069$ ).

Таблиця 6.1 – Перелік генів, які досліджували у хворих на ГКР

Номер в Unigene	Номер в Refseq	Символ	Назва гену	Синоніми назви гену
1	2	3	4	5
Hs.507080	NM_001639	APCS	Amyloid P component, serum	HEL-S-92n/PTX2/SAP
Hs.529053	NM_000064	C3	Complement component 3	AHUS5/ARMD9/ASP
Hs.2490	NM_033292	CASP1	Caspase 1, apoptosis-related cysteine peptidase	ICE/IL1BC/P45
Hs.303649	NM_002982	CCL2	Chemokine (C-C motif) ligand 2	GDCF-2/HC11/HSMCR30/MCAF/MCP-1/MCP1/SCYA2
Hs.514821	NM_002985	CCL5	Chemokine (C-C motif) ligand 5	D17S136E/RANTES/SCYA5/SIS-delta/SISd/TCP228/eoCP
Hs.184926	NM_005508	CCR4	Chemokine (C-C motif) receptor 4	CC-CKR-4/CD194/CKR4/CMKBR4/ChemR13
Hs.450802	NM_000579	CCR5	Chemokine (C-C motif) receptor 5	CC-CKR-5/CCCKR5/CCR-5/CD195/CKR-5/CKR5
Hs.46468	NM_004367	CCR6	Chemokine (C-C motif) receptor 6	BN-1/C-C CKR-6/CC-CKR-6/CCR-6/CD196/CKR-L3
Hs.113222	NM_005201	CCR8	Chemokine (C-C motif) receptor 8	CC-CKR-8/CCR-8/CDw198/CKRL1/CMKBR8/CMKBRL2
Hs.163867	NM_000591	CD14	CD14 molecule	–
Hs.631659	NM_000616	CD4	CD4 molecule	CD4mut
Hs.472860	NM_001250	CD40	CD40 molecule, TNF receptor superfamily member 5	Bp50/CDW40/TNFRSF5/p50
Hs.592244	NM_000074	CD40LG	CD40 ligand	CD154/CD40L/HIGM1
Hs.838	NM_005191	CD80	CD80 molecule	B7/B7-1/B7.1/BB1/CD28LG
Hs.171182	NM_006889	CD86	CD86 molecule	B7-2/B7.2/B70/CD28LG2
Hs.85258	NM_001768	CD8A	CD8a molecule	CD8/Leu2/MAL/p32



Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Hs.709456	NM_000567	CRP	C-reactive protein, pentraxin-related	PTX1
Hs.1349	NM_000758	CSF2	Colony stimulating factor 2 (granulocyte-macrophage)	GMCSF
Hs.632586	NM_001565	CXCL10	Chemokine (C-X-C motif) ligand 10	C7/IFI10/INP10/IP-10/SCYB10
Hs.198252	NM_001504	CXCR3	Chemokine (C-X-C motif) receptor 3	CD182/CD183/CKR-L2
Hs.190622	NM_014314	DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 58	RIG-I/RIGI/RLR-1/SGMRT2
Hs.2007	NM_000639	FASLG	Fas ligand (TNF superfamily, member 6)	ALPS1B/APT1LG1/APTL/CD178/CD95-L/CD95L/FASL
Hs.247700	NM_014009	FOXP3	Forkhead box P3	AIID/DIETER/IPEX/JM2
Hs.524134	NM_002051	GATA3	GATA binding protein 3	HDR/HDRS
Hs.181244	NM_002116	HLA-A	Major histocompatibility complex, class I, A	HLAA
Hs.650174	NM_005516	HLA-E	Major histocompatibility complex, class I, E	EA1.2/EA2.1/HLA-6.2/MHC/QA1
Hs.643447	NM_000201	ICAM1	Intercellular adhesion molecule 1	BB2/CD54/P3,58
Hs.37026	NM_024013	IFNA1	Interferon, alpha 1	IFL/IFN/IFN-ALPHA/IFN-alphaD//IFNA13
Hs.529400	NM_000629	IFNAR1	Interferon (alpha, beta and omega) receptor 1	AVP/IFN-alpha-REC/IFNAR/IFNBR/IFRC
Hs.93177	NM_002176	IFNB1	Interferon, beta 1, fibroblast	IFB/IFF/IFN-beta/IFNB
Hs.856	NM_000619	IFNG	Interferon, gamma	IFG/IFI
Hs.520414	NM_000416	IFNGR1	Interferon gamma receptor 1	CD119/IFNGR/IMD27A
Hs.193717	NM_000572	IL10	Interleukin 10	CSIF/GVHDS/IL-10/IL10A/TGIF
Hs.845	NM_002188	IL13	Interleukin 13	IL-13/P600
Hs.41724	NM_002190	IL17A	Interleukin 17A	CTLA-8/IL-17/IL-17A/IL17

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Hs.83077	NM_001562	IL18	Interleukin 18 (interferon-gamma-inducing factor)	IGIF/IL-18/IL-1g/IL1F4
Hs.1722	NM_000575	IL1A	Interleukin 1, alpha	IL-1A/IL1/IL1-ALPHA/IL1F1
Hs.126256	NM_000576	IL1B	Interleukin 1, beta	IL-1/IL1-BETA/IL1F2
Hs.701982	NM_000877	IL1R1	Interleukin 1 receptor, type I	CD121A/D2S1473/IL-1R-alpha/IL1R/IL1RA/P80
Hs.89679	NM_000586	IL2	Interleukin 2	IL-2/TCGF/lymphokine
Hs.98309	NM_016584	IL23A	Interleukin 23, alpha subunit p19	IL-23/IL-23A/IL23P19/P19/SGRF
Hs.73917	NM_000589	IL4	Interleukin 4	BCGF-1/BCGF1/BSF1/IL-4
Hs.2247	NM_000879	IL5	Interleukin 5 (colony-stimulating factor, eosinophil)	EDF/IL-5/TRF
Hs.654458	NM_000600	IL6	Interleukin 6 (interferon, beta 2)	BSF2/HGF/HSF/IFNB2/IL-6
Hs.624	NM_000584	CXCL8	Interleukin 8	GCP-1/GCP1/IL8
Hs.522819	NM_001569	IRAK1	Interleukin-1 receptor-associated kinase 1	IRAK/pelle
Hs.289052	NM_001571	IRF3	Interferon regulatory factor 3	-
Hs.166120	NM_001572	IRF7	Interferon regulatory factor 7	IMD39/IRF-7H/IRF7A
Hs.172631	NM_000632	ITGAM	Integrin, alpha M (complement component 3 receptor 3 subunit)	CD11B/CR3A/MAC-1/MAC1A/MO1A/SLEB6
Hs.656213	NM_004972	JAK2	Janus kinase 2	JTK10/THCYT3
Hs.726603	NM_015364	LY96	Lymphocyte antigen 96	ESOP-1/MD-2/MD2/ly-96
Hs.524579	NM_000239	LYZ	Lysozyme	LZM
Hs.431850	NM_002745	MAPK1	Mitogen-activated protein kinase 1	ERK/ERK-2/ERK2/ERT1/MAPK2
Hs.138211	NM_002750	MAPK8	Mitogen-activated protein kinase 8	JNK/JNK-46/JNK1/JNK1A2/JNK21B1/2/PRKM8/SAPK1

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Hs.499674	NM_000242	MBL2	Mannose-binding lectin (protein C) 2, soluble	COLEC1/HSMBPC/MBL/MBL2D/MBP/MBP-C/MBP1
Hs.458272	NM_000250	MPO	Myeloperoxidase	-
Hs.517307	NM_002462	MX1	Myxovirus (influenza virus) resistance 1	IFI-78K/IFI78/MX/MxA
Hs.82116	NM_002468	MYD88	Myeloid differentiation primary response gene (88)	MYD88D
Hs.618430	NM_003998	NFKB1	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells 1	EBP-1/KBF1/NF-kB1/NF-kappa-B/NF-kappaB/NFKB-p105/NFKB-p50
Hs.81328	NM_020529	NFKBIA	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha	IKBA/MAD-3/NFKBI
Hs.159483	NM_183395	NLRP3	NLR family, pyrin domain containing 3	AGTAVPRL/AII/AVP/C1orf7/CIAS1/CLR1.1/FCAS
Hs.738731	NM_006092	NOD1	Nucleotide-binding oligomerization domain containing 1	CARD4/CLR7.1/NLRC1
Hs.592072	NM_022162	NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2	ACUG/BLAU/CARD15/CD/CLR16.3/IBD1/NLRC2/NOD2B/PSORAS1
Hs.538979	NM_000448	RAG1	Recombination activating gene 1	RAG-1/RNF74
Hs.256022	NM_005060	RORC	RAR-related orphan receptor C	NR1F3/RORG/RZR-GAMMA/RZRG/TOR
Hs.591607	NM_000578	SLC11A1	Solute carrier family 11 (proton-coupled divalent metal ion transporters), member 1	LSH/NRAMP/NRAMP1
Hs.642990	NM_007315	STAT1	Signal transducer and activator of transcription 1, 91kDa	CANDF7/IMD31A/IMD31B/IMD31C/ISGF-3/STAT91

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4	5
Hs.463059	NM_003150	STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3 (acute-phase response factor)	ADMIO/APRF/HIES
Hs.80642	NM_003151	STAT4	Signal transducer and activator of transcription 4	SLEB11
Hs.524518	NM_003153	STAT6	Signal transducer and activator of transcription 6, interleukin-4 induced	D12S1644/IL-4-STAT/STAT6B/STAT6C
Hs.272409	NM_013351	TBX21	T-box 21	T-PET/T-bet/TBET/TBLYM
Hs.29344	NM_182919	TICAM1	Toll-like receptor adaptor molecule 1	IIAE6/MyD88-3/PRVTIRB/TICAM-1/TRIF
Hs.654532	NM_003263	TLR1	Toll-like receptor 1	CD281/TIL/TIL. LPRS5/rsc786
Hs.519033	NM_003264	TLR2	Toll-like receptor 2	CD282/TIL4
Hs.657724	NM_003265	TLR3	Toll-like receptor 3	CD283/IIAE2
Hs.174312	NM_138554	TLR4	Toll-like receptor 4	ARMD10/CD284/TLR-4/TOLL
Hs.604542	NM_003268	TLR5	Toll-like receptor 5	MELIOS/SLE1/SLEB1/TIL3
Hs.575090	NM_006068	TLR6	Toll-like receptor 6	CD286
Hs.659215	NM_016562	TLR7	Toll-like receptor 7	TLR7-like
Hs.660543	NM_138636	TLR8	Toll-like receptor 8	CD288
Hs.87968	NM_017442	TLR9	Toll-like receptor 9	CD289
Hs.241570	NM_000594	TNF	Tumor necrosis factor	DIF/TNF-alpha/TNFA/TNFSF2
Hs.591983	NM_004620	TRAF6	TNF receptor-associated factor 6	MGC:3310/RNF85
Hs.75516	NM_003331	TYK2	Tyrosine kinase 2	IMD35/JTK1

Примітка. Номер в Unigene і номер в Refseq – ідентифікатори генів, які досліджували відповідно в базах даних транскриптомів і нуклеотидних послідовностей NCBI (National Center for Biotechnology Information); NM – мРНК в базі Refseq (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq>).

Це також супроводжувалось зростанням транскрипційної активності регулятора диференціювання Th17-клітин RORC (RAR-related orphan receptor C) – у 5,5 разу ( $p=0,001587$ ), гена NLRP3-інфламасоми, що належить до групи NOD-подібних цитоплазматичних сенсорів – у 5,27 разу ( $p=0,008736$ ) і транскрипційного фактора NFkB1 (ядерний фактор каппа B1) – у 4,3 разу ( $p=0,000284$ ). Ці зміни відбувались на тлі транскрипційної репресії гену FOXP3, що є індуктором утворення Treg-клітин – у -11,75 разу ( $p=0,000210$ ) і Treg-залежного супресорного цитокіну IL10 – у -10,30 разу ( $p=0,000161$ ). Експресія інших генів, які досліджували в монуклеарних клітинах крові хворих на ГКР, достовірно не відрізнялась від контрольної групи.

Таблиця 6.2 – Зміни транскрипційної активності генів імунної відповіді у хворих на ГКР порівняно з контрольною групою

Назва гену	$2^{(-\Delta Ct)}$		Кратність змін експресії, к. р. (Fold Change)	T-Test	Кратність регуляції, к. р. (Fold Regulation)
	ГКР	контроль	ГКР/контроль	p value	ГКР/контроль
1	2	3	4	5	6
<i>APCS</i>	0,000493	0,000553	0,89	0,462929	-1,12
<i>C3</i>	0,001682	0,001988	0,85	0,258357	-1,18
<i>CASP1</i>	0,000069	0,000038	1,81	0,844091	1,81
<i>CCL2</i>	0,000034	0,000024	1,43	0,482037	1,43
<i>CCL5</i>	0,000062	0,000042	1,48	0,002216	1,48
<i>CCR4</i>	0,000062	0,000019	<b>3,36</b>	0,381816	<b>3,36</b>
<i>CCR5</i>	0,000030	0,000031	0,96	0,920325	-1,04
<i>CCR6</i>	0,000016	0,000010	1,61	0,026192	1,61
<i>CCR8</i>	0,000031	0,000049	0,64	0,612336	-1,57
<i>CD14</i>	0,002009	0,002237	0,90	0,520305	-1,11
<i>CD4</i>	0,002265	0,001439	1,57	0,139554	1,57
<i>CD40</i>	0,003758	0,000562	<b>6.69</b>	<b>0,002594</b>	<b>6.69</b>
<i>CD40LG</i>	0,000138	0,000018	<b>7.63</b>	<b>0,030115</b>	<b>7.63</b>
<i>CD80</i>	0,001827	0,000266	<b>6.86</b>	<b>0,021508</b>	<b>6.86</b>
<i>CD86</i>	0,004009	0,003267	1,23	0,379554	1,23
<i>CD8A</i>	0,000012	0,000015	0,82	0,507324	-1,23
<i>CRP</i>	0,003630	0,000476	<b>7.63</b>	<b>0,013291</b>	<b>7.63</b>
<i>CSF2</i>	0,000012	0,000014	0,88	0,573356	-1,14

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6
<i>CXCL10</i>	0,000034	0,000033	1,04	0,775390	1,04
<i>CXCR3</i>	0,000066	0,000034	1,94	0,230392	1,94
<i>DDX58</i>	0,000020	0,000012	1,68	0,177689	1,68
<i>FASLG</i>	0,000029	0,000010	2,92	0,232842	2,92
<i>FOXP3</i>	0,000023	0,000267	<b>0,09</b>	<b>0,000210</b>	<b>-11,75</b>
<i>GATA3</i>	0,003031	0,000394	7.70	0,065567	7.70
<i>HLA-A</i>	0,000012	0,000010	1,21	0,026159	1,21
<i>HLA-E</i>	0,000041	0,000012	3,45	0,297371	3,45
<i>ICAM1</i>	0,000017	0,000133	0,13	0,126040	-7.65
<i>IFNA1</i>	0,000027	0,000016	1,74	0,452423	1,74
<i>IFNAR1</i>	0,000021	0,000016	1,31	0,516792	1,31
<i>IFNB1</i>	0,000027	0,000017	1,60	0,516878	1,60
<i>IFNG</i>	0,000686	0,000130	<b>5.30</b>	<b>0,000025</b>	<b>5.30</b>
<i>IFNGR1</i>	0,000039	0,000031	1,27	0,309941	1,27
<i>IL10</i>	0,000025	0,000257	<b>0,10</b>	<b>0,000161</b>	<b>-10,30</b>
<i>IL13</i>	0,000067	0,000047	1,42	0,479657	1,42
<i>IL17A</i>	0,001936	0,000264	<b>7.34</b>	<b>0,035782</b>	<b>7.34</b>
<i>IL18</i>	0,000158	0,000124	1,28	0,179313	1,28
<i>IL1A</i>	0,000034	0,000028	1,23	0,716165	1,23
<i>IL1B</i>	0,000482	0,000508	0,95	0,782293	-1,05
<i>IL1R1</i>	0,000021	0,000013	1,62	0,243448	1,62
<i>IL2</i>	0,000120	0,000104	1,15	0,360009	1,15
<i>IL23A</i>	0,000017	0,000028	0,61	0,340854	-1,65
<i>IL4</i>	0,000849	0,000118	<b>7.18</b>	<b>0,034363</b>	<b>7.18</b>
<i>IL5</i>	0,000753	0,000111	<b>6.80</b>	<b>0,022348</b>	<b>6.80</b>
<i>IL6</i>	0,000541	0,000378	1,43	0,102042	1,43
<i>CXCL8</i>	0,000507	0,000054	<b>9.33</b>	<b>0,014356</b>	<b>9.33</b>
<i>IRAK1</i>	0,000014	0,000018	0,82	0,525915	-1,23
<i>IRF3</i>	0,000032	0,000017	1,93	0,377422	1,93
<i>IRF7</i>	0,000022	0,000021	1,05	0,976823	1,05
<i>ITGAM</i>	0,000019	0,000034	0,55	0,326222	-1,83
<i>JAK2</i>	0,000052	0,000036	1,44	0,414833	1,44
<i>LY96</i>	0,000031	0,000017	1,83	0,289111	1,83
<i>LYZ</i>	0,000512	0,000434	1,18	0,506756	1,18
<i>MAPK1</i>	0,000019	0,000016	1,15	0,744534	1,15
<i>MAPK8</i>	0,000021	0,000018	1,17	0,707217	1,17
<i>MBL2</i>	0,000015	0,000055	0,26	0,154716	-3,79
<i>MPO</i>	0,001069	0,000140	<b>7.60</b>	<b>0,015167</b>	<b>7.60</b>
<i>MX1</i>	0,000013	0,000020	0,67	0,445286	-1,50
<i>MYD88</i>	0,000019	0,000020	0,99	0,985913	-1,01

Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6
<i>NFKB1</i>	0,000293	0,000068	<b>4,30</b>	<b>0,000284</b>	<b>4,30</b>
<i>NFKB1A</i>	0,000019	0,000014	1,38	0,312766	1,38
<i>NLRP3</i>	0,000415	0,000079	<b>5.27</b>	<b>0,008736</b>	<b>5.27</b>
<i>NOD1</i>	0,000018	0,000028	0,66	0,455291	-1,52
<i>NOD2</i>	0,000239	0,000265	0,90	0,521773	-1,11
<i>RAG1</i>	0,000018	0,000018	1,02	0,842047	1,02
<i>RORC</i>	0,000295	0,000054	<b>5.50</b>	<b>0,001587</b>	<b>5.50</b>
<i>SLC11A1</i>	0,000013	0,000010	1,36	0,154708	1,36
<i>STAT1</i>	0,000065	0,000059	1,12	0,522972	1,12
<i>STAT3</i>	0,000012	0,000011	1,09	0,420535	1,09
<i>STAT4</i>	0,000015	0,000011	1,37	0,100465	1,37
<i>STAT6</i>	0,000012	0,000010	1,26	0,044508	1,26
<i>TBX21</i>	0,000250	0,000216	1,16	0,378203	1,16
<i>TICAM1</i>	0,000021	0,000029	0,73	0,517796	-1,37
<i>TLR1</i>	0,000021	0,000021	0,98	0,843965	-1,02
<i>TLR2</i>	0,000240	0,000272	0,88	0,285550	-1,13
<i>TLR3</i>	0,000018	0,000014	1,29	0,510141	1,29
<i>TLR4</i>	0,000036	0,000049	0,74	0,925185	-1,35
<i>TLR5</i>	0,000029	0,000032	0,90	0,386142	-1,12
<i>TLR6</i>	0,000023	0,000018	1,29	0,563995	1,29
<i>TLR7</i>	0,000016	0,000012	1,37	0,456962	1,37
<i>TLR8</i>	0,000030	0,000010	3,01	0,355920	3,01
<i>TLR9</i>	0,000022	0,000014	1,65	0,016680	1,65
<i>TNF</i>	0,001173	0,000209	<b>5.62</b>	<b>0,000069</b>	<b>5.62</b>
<i>TRAF6</i>	0,000014	0,000017	0,81	0,485181	-1,24
<i>TYK2</i>	0,000018	0,000013	1,40	0,446992	1,40

Примітка. ГKP – хворі на ГKP, контроль – контрольна група (здорові особи); жирним шрифтом виділено достовірні зміни рівнів відносної експресії генів; Fold-Change ( $2^{(-\Delta\Delta CT)}$ ) – кратність змін експресії гена – нормалізована експресія гена ( $2^{(-\Delta\Delta CT)}$ ) у тестовому зразку, розділена на нормалізовану експресію гена ( $2^{(-\Delta\Delta CT)}$ ) у контрольному зразку; Fold-Regulation – кратність регуляції – демонструє біологічний результат кратності змін експресії. Значення кратної зміни більше 1 вказують на позитивну або підвищену регуляцію, а кратна регуляція дорівнює кратній зміні. Значення кратної зміни менші за 1 вказують на негативну або знижену регуляцію, а кратна регуляція є негативною, зворотною кратній зміні; к. р. – кількість разів; значення p розраховували на основі t-критерію Стьюдента для повторних значень  $2^{(-\Delta\Delta CT)}$  для кожного гена у хворих на ГKP і осіб контрольної групи, а значення  $p < 0,05$  виділено жирним шрифтом.

Для додаткової візуалізації диференційно-експресованих генів ми створили теплокарту (HeatMap plot) експресії (рис. 6.2).

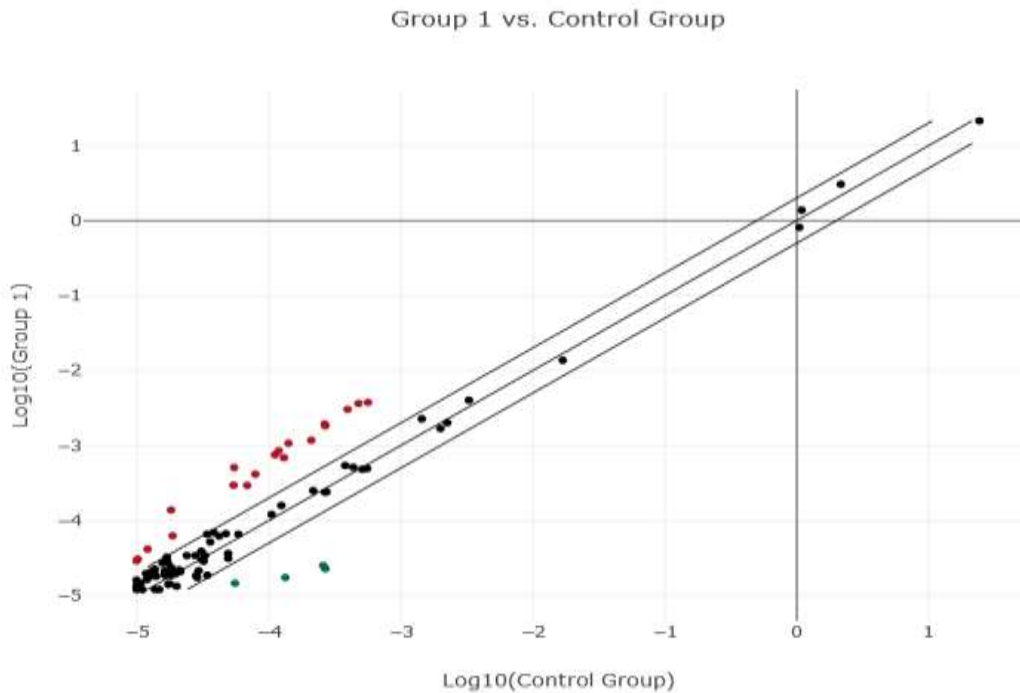


Рисунок 6.1 – Діаграма розсіювання (Scatter Plot) порівнює нормалізовану експресію кожного гена в ПЛР-плащі між двома вибраними групами, наносячи їх одна на одну, щоб швидко візуалізувати великі зміни експресії генів. Центральна діагональна лінія вказує на незмінену експресію генів, а зовнішні діагональні лінії визначають обраний поріг регуляції експресії. Гени з точками даних за зовнішніми лініями у верхньому лівому (червоний колір) та нижньому правому (зелений колір кутах), відповідно, підвищено або знижено експресовані порівняно з контрольною групою

Примітка. Group 1 – хворі на ГКР, Control Group – контрольна група.

Отже, у пацієнтів розвиток ГКР призводив до транскрипційної активації прозапальної сигналізації в шкірі на тлі дефіциту супресорної ланки. Використовуючи отримані дані про гени вродженої та адаптивної імунної відповіді, ми створили генну мережу за допомогою програмного забезпечення GeneMANIA (<http://genemania.org>) (рис. 6.3). Найбільш значущі функціональні зв'язки виявлені між генами CD40, CD40LG, CD80, FOXP3, IFNG, IL10, IL17A, IL4, IL5, CXCL8, MPO, NFKB1, NLRP3, RORC і TNF. Ці взаємозв'язки в основному регулюють характер запальної відповіді, вроджений й адаптивний імунітет, активацію та проліферацію Т-лімфоцитів, міграцію лейкоцитів і зв'язування цитокінів з рецепторами.



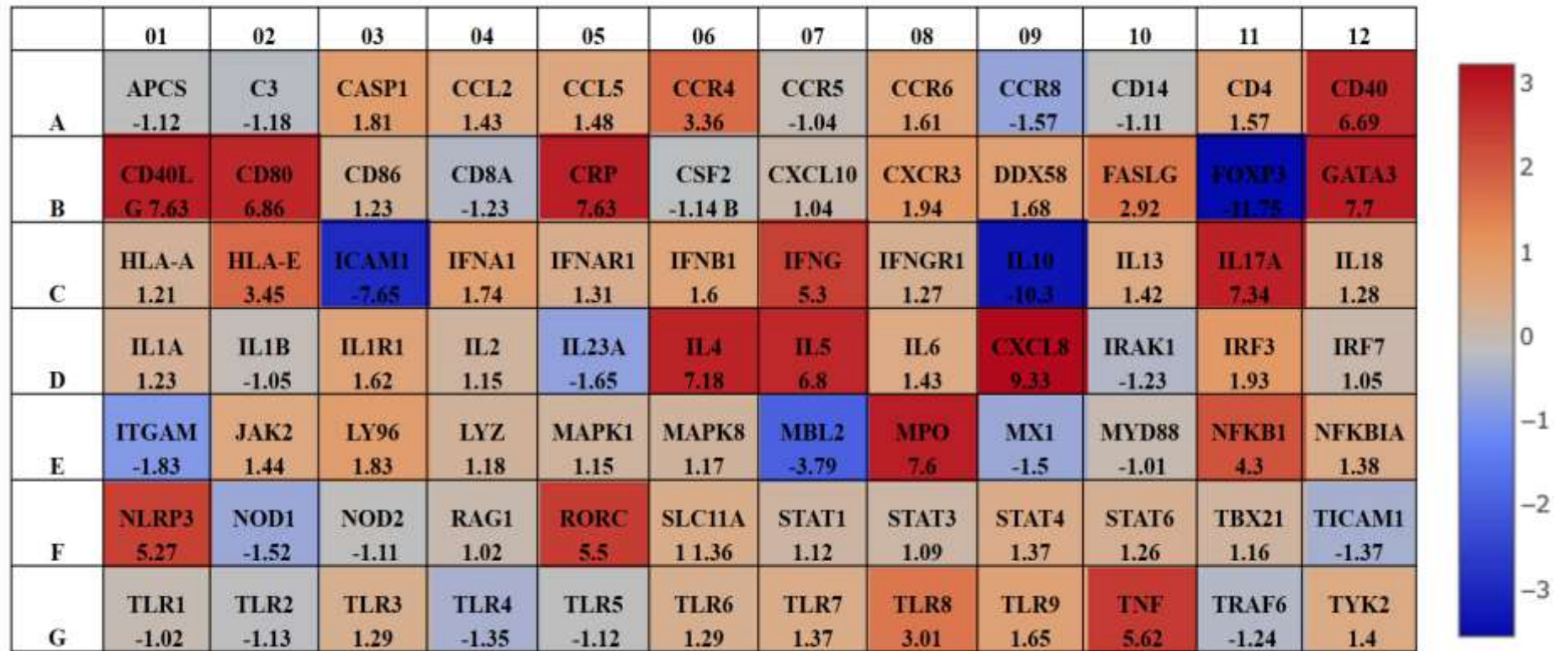


Рисунок 6.2 – Теплокарта змін експресії ( $\log_2$ , кількість разів) у хворих на ГПК порівняно з контрольною групою (здорові особи)

Примітка. Червоний колір – збільшення рівня відносної нормалізованої експресії, синій – його зменшення.

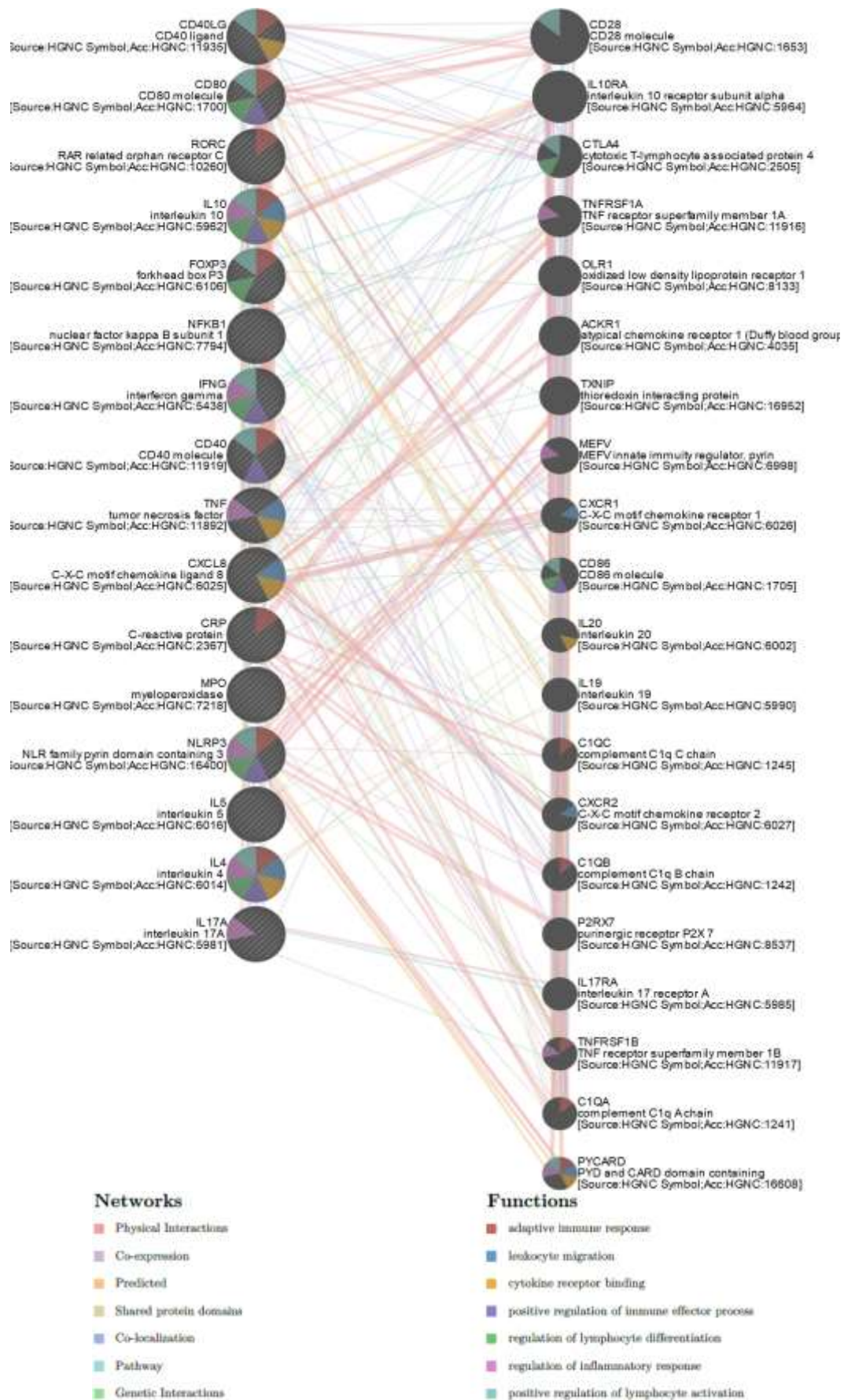


Рисунок 6.3 – Генна мережа взаємодії та функціональних зв'язків між генами вродженої та адаптивної імунної відповіді у хворих на ГКР

## 6.2 Транскрипційна активність генів імунної відповіді у хворих на гостру кропив'янку, поєднану з Лайм-бореліозом

Обстежено 24 пацієнти з ГКР зі середньою активністю патологічного процесу, з яких у 12 діагностовано лише цю недугу, вони склали групу контролю, а у 12 – ГКР перебігала в поєднанні з ЛБ – ці особи увійшли у дослідну групу. Діагноз ГКР встановлювали за наявністю типових клінічних проявів – висипань і свербіжів.

В усіх хворих ретельно з'ясовували анамнестичні дані, зокрема й наявність епізодів присмокування кліщів і/чи перебування в місцевості, неблагополучній щодо ЛБ. При фізикальному обстеженні пацієнтів ще й проводили тест на дермографізм. Активність ГКР визначали за шкалою UAS. Результати основних лабораторних досліджень дозволили виключити в усіх обстежених тяжкі системні захворювання. Серед хворих не було осіб з ангіоневротичним набряком, анафілаксією, хронічною кропив'янкою, а також тих, хто застосовував антигістамінні препарати або глюкокортикостероїди протягом 7 днів до візиту до лікаря.

Діагноз ЛБ виставляли на підставі скарг хворих, яких окрім висипань і свербіжів, турбували ще й втома/загальна слабкість, біль голови, біль і припухлість суглобів, біль м'язів, а також характерних анамнестичних даних. Підтверджували діагноз ЛБ за допомогою двохетапної схеми. Спочатку застосували метод імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-систем Euroimmun AG (Німеччина), яким виявляли сироваткові антитіла класів М (*Anti-Borrelia burgdorferi* ELISA IgM) і G (*Anti-Borrelia* плюс VIsE ELISA IgG), а на другому, підтверджувальному етапі – систему імуноблоту від Euroimmun AG.

Для дослідження зібрали мононуклеарні клітини периферичної крові (МКПК) у 12 пацієнтів із поєднанням ГКР з ЛБ (ГКР + ЛБ) (дослідна група) і у 12 пацієнтів лише з ГКР (контрольна група).

Дослідили експресію 84 генів, залучених у вроджені й адаптивні імунні реакції у хворих обох груп – дослідної (ГКР + ЛБ) і контрольної (ГКР). Для цього використовували експресійні ПЛР-мікроплашки (RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array Human Innate & Adaptive Immune Responses) (табл. 6.3, рис. 6.5, 6.6). Вдалося з'ясувати, що у хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, у МКПК спостерігалася транскрипційна індукція низки генів вродженої імунної системи, зокрема: мембранних сенсорів компонентів пептидоглікану і бактерійних ліпопротеїнів, таких як *OspA B. burgdorferi* – толл-подібних рецепторів 2-го типу (Toll-like receptor 2, TLR2) – у 10,84 разу ( $p=0,014829$ ), цитоплазматичних сенсорів бактерійних молекул, які мають у складі мураміддипептид (MDP) – рецепторів NOD2 (нуклеотид-зв'язуючий домен олігомеризації, що містить білок 2) – у 6,14 разу ( $p=0,010411$ ), NLRP3-інфламасоми – у 2,74 разу ( $p=0,027355$ ), члена родини пентраксинів APCS (компонент сироваткового амілоїду P) – у 5,22 разу ( $p=0,002716$ ), C3 компонента комплемента (C3) – у 6,09 разу ( $p=0,000306$ ), молекули CD14, яка діє як корецептор (разом з TLR4 і MD-2) для виявлення бактерійного ліпополісахариду (LPS) – у 4,94 разу ( $p=0,006223$ ), коstimуляторної молекули CD86 – у 8,55 разу ( $p=0,004637$ ) порівняно з пацієнтами лише з ГКР. Ці зміни супроводжувалися зростанням транскрипційної активності генів системних прозапальних цитокінів IL-1B – у 7,94 разу ( $p=0,018963$ ), IL-6 – у 6,63 разу ( $p=0,016980$ ), IFNG – у 4,22 разу ( $p=0,000014$ ) і його рецептора IFNGR1 – у 14,34 разу ( $p=0,000001$ ), TNF – у 3,98 разу ( $p=0,000024$ ), лігандів і рецепторів хемокінів CXCL10 – у 6,36 разу ( $p=0,026997$ ), CXCR3 – у 4,42 разу ( $p=0,023611$ ), CCR5 – у 6,72 разу ( $p=0,035054$ ), тирозинкінази JAK2 – у 4,32 разу ( $p=0,031630$ ) і транскрипційних факторів STAT1 – у 5,56 разу ( $p=0,001355$ ) й TBX21 – у 6,09 разу ( $p=0,000373$ ). Водночас, у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, відзначено репресію транскрипційної активності генів коstimуляторної молекули CD80 – у 21,38 разу ( $p=0,027429$ ), Th2-залежних цитокінів IL-4 – у 16,43 разу ( $p=0,017277$ ) і CXCL8 – у 34,33 разу ( $p=0,006605$ ) порівняно з хворими лише на ГКР.

Таблиця 6.3 – Зміни транскрипційної активності генів імунної відповіді у пацієнтів з ГКР, поєднаною з ЛБ, і лише з ГКР

Символ	Назва гену	Кратність змін експресії, к. р. (Fold Change)	T-Test	Кратність регуляції, к. р. (Fold Regulations)
		(ГКР + ЛБ) / ГКР	p value	(ГКР + ЛБ) / ГКР
1	2	3	4	5
APCS	Amyloid P component, serum	5,22	0,002716	5,22
C3	Complement component 3	6,09	0,000306	6,09
CCR5	Chemokine (C-C motif) receptor 5	6,72	0,035054	6,72
CD14	CD14 molecule	4,94	0,006223	4,94
CD80	CD80 molecule	0,05	0,027429	-21,38
CD86	CD86 molecule	8,55	0,004637	8,55
CXCL10	Chemokine (C-X-C motif) ligand 10	6,36	0,026997	6,36
CXCR3	Chemokine (C-X-C motif) receptor 3	4,42	0,023611	4,42
IFNG	Interferon, gamma	4,22	0,000014	4,22
IFNGR1	Interferon gamma receptor 1	14,34	0,000001	14,34
IL1B	Interleukin 1, beta	7,94	0,018963	7,94
IL4	Interleukin 4	0,06	0,017277	-16,43
IL6	Interleukin 6	6,63	0,016980	6,63
CXCL8	Interleukin 8	0,03	0,006605	-34,33
JAK2	Janus kinase 2	4,32	0,031630	4,32
NLRP3	NLR family, pyrin domain containing 3	2,74	0,027355	2,74
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2	6,14	0,010411	6,14
STAT1	Signal transducer and activator of transcription 1	5,56	0,001355	5,56
TBX21	T-box 21	6,09	0,000373	6,09

Продовження таблиці 6.3

1	2	3	4	5
TLR2	Toll-like receptor 2	10,84	0,014829	10,84
TNF	Tumor necrosis factor	3,98	0,000024	3,98

Примітки: ГКР + ЛБ – хворі дослідної групи, ГКР – пацієнти контрольної групи; у таблиці наведені лише диференційно-експресовані гени з 84 досліджених; Fold-Change ( $2^{(-\Delta\Delta CT)}$ ) – кратність змін експресії гена: нормалізована експресія гена ( $2^{(-\Delta CT)}$ ) у тестовому зразку, розділена на нормалізовану експресію гена ( $2^{(-\Delta CT)}$ ) у контрольному зразку; Fold-Regulation – кратність регуляції: демонструє біологічний результат кратності змін експресії. Значення кратної зміни більше 1 вказують на позитивну або підвищену регуляцію, а кратна регуляція дорівнює кратній зміні. Значення кратної зміни менші за 1 вказують на негативну або знижену регуляцію, а кратна регуляція є негативною, зворотною кратній зміні; к. р. – кількість разів.

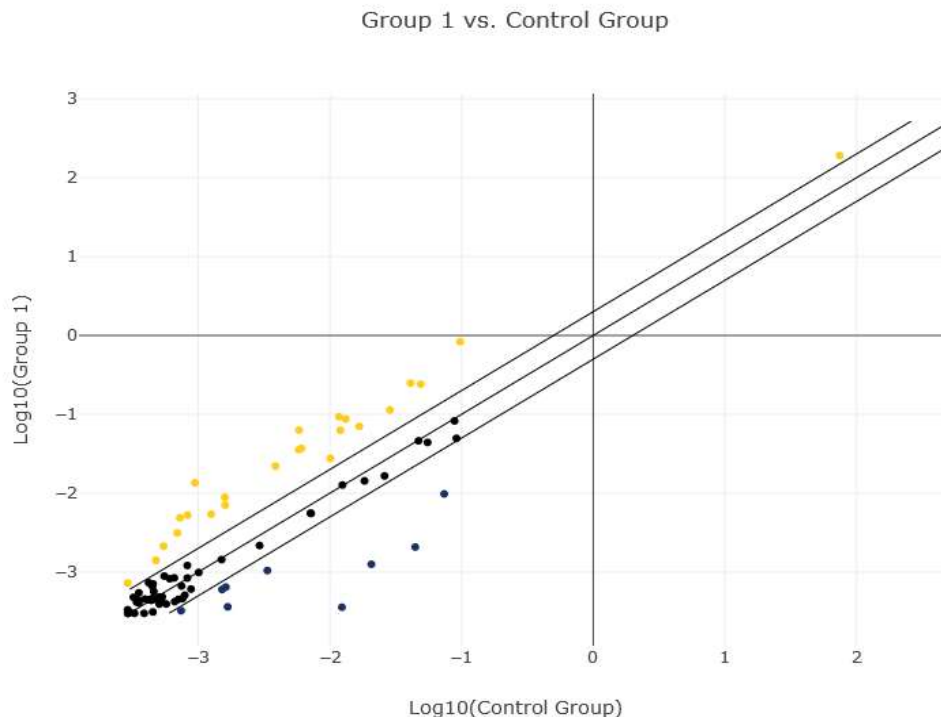


Рисунок 6.5 – Діаграма розсіювання порівнює нормалізовану експресію кожного гена в ПЛР-плащі між двома вибраними групами, наносячи їх одна на одну, щоб швидко візуалізувати великі зміни експресії генів. Центральна діагональна лінія вказує на незмінену експресію генів, а зовнішні діагональні лінії визначають обраний поріг регуляції експресії. Гени з точками даних за зовнішніми лініями у верхньому лівому (жовтий колір) і нижньому правому (синій колір) кутах, відповідно підвищено або знижено експресовані порівняно з контрольною групою

Примітка. Group 1 – хворі на ГКР + ЛБ, Control Group (контрольна група) – пацієнти лише з ГКР.

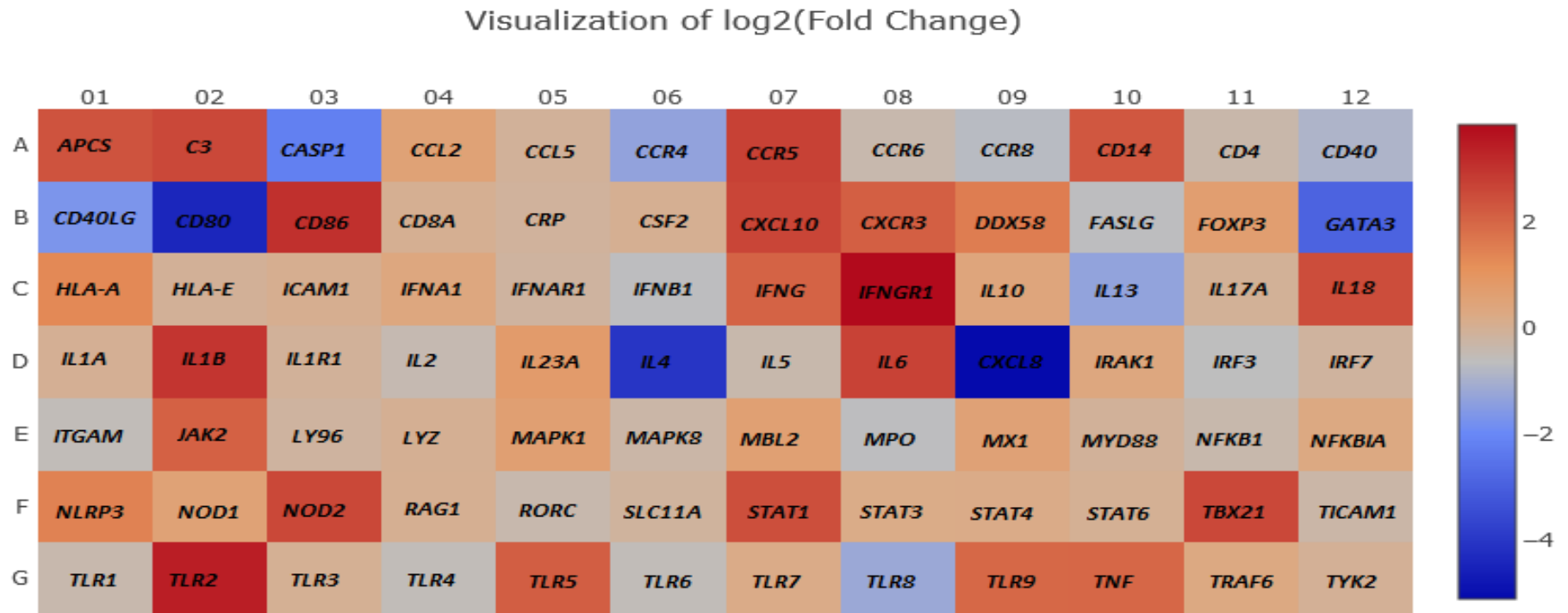


Рисунок 6.6 – Теплокарта змін експресії (log<sub>2</sub>, кількість разів) у хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, порівняно з контрольною групою (ГК)

Примітка. Червоний колір – збільшення рівня відносної нормалізованої експресії, синій – його зменшення.

У пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, індукція транскрипційної активності генів вродженої імунної системи і прозапальних цитокінів була сильнішою порівняно з хворими на ГКР.

Висновки:

1. Розвиток ГКР призвів до транскрипційної активації прозапальної сигналізації на тлі дефіциту супресорної ланки, зокрема, супроводжувався підвищенням транскрипційної активності генів коstimулюючих молекул CD40, CD40LG, CD80 (B7-1), а також генів CRP і мієлопероксидази (MPO), спостерігалася індукція транскрипції генів ряду цитокінів і хемокінів: IFNG, IL-4, IL-5, IL-17A, TNF, CXCL8. Цей процес також супроводжувався підвищенням експресії генів RORC, NLRP3-інфламмасоми і фактора транскрипції NFkB1. Такі зміни відбувалися на фоні транскрипційної репресії гена FOXP3 і Treg-залежного супресорного цитокіну IL10.

2. У пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, спостерігалася транскрипційна індукція генів вродженої імунної системи: TLR2, NOD2, NLRP3, APCS, C3, CD14, CD86. Ці зміни супроводжувалися підвищенням експресії генів системних прозапальних цитокінів IL-1B, IL-6, IFNG і його рецептора IFNGR1, TNF, хемокінових рецепторів та їх лігандів CXCL10, CXCR3, CCR5, тирозинкінази JAK2 і транскрипційних факторів STAT1 та TBX21. Водночас, ГКР, поєднана з ЛБ, призводила до пригнічення експресії генів CD80, IL-4 та CXCL8.

3. У хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, відзначається активація транскрипційної активності генів вродженої імунної системи і більш виразна індукція генів прозапальних цитокінів порівняно з пацієнтами лише з ГКР.

Результати досліджень, що представлені в цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [204–205].



## РОЗДІЛ 7

### ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ГОСТРУ КРОПИВ'ЯНКУ, ПОЄДНАНУ З ЛЯМБЛІОЗОМ

Під спостереженням було 49 осіб віком від 19 до 70 років, хворих на гостру кропив'янку (ГКР), поєднану з лямбліозом (ЛМБ), які протягом 2019-2021 рр. лікувались амбулаторно і стаціонарно в КНП «Старокостянтинівська ЦРЛ» й КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради». Чоловіків було 19 (38,8 %), жінок – 30 (61,2 %).

Діагноз ГКР виставляли на підставі типових клінічних проявів недуги – наявність висипань (уртикарій) і свербіж, формулювали згідно з класифікацією МКХ-10 і протоколу надання медичної допомоги хворим на алергічну кропив'янку та набряк Квінке, затвердженим МОЗ України за № 432 від 03.07.06 р., і рекомендацій щодо лікування хворих на кропив'янку, розроблених відділом дерматології Європейської академії алергії та клінічної імунології (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI) разом із Глобальною європейською мережею з алергії та астми (Global Allergy and Asthma European Network – GA2LEN), Європейським дерматологічним форумом (European Dermatology Forum – EDF) і Всесвітньою організацією з алергії (World Allergy Organization – WAO).

ЛМБ діагностували як супутнє захворювання при ГКР [15, 155] і міжнародних методичних рекомендацій (інструкцій, керівництв) [1, 2, 3].

Для характеристики клінічних проявів ГКР використали уніфіковану шкалу оцінки активності кропив'янки (Urticaria activity score – UAS), яка ґрунтується на визначенні ступеня вираження основних симптомів недуги – висипання (уртикарії) і свербіж.

Відповідно до зазначеної шкали UAS, в обстежених пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, відзначали усі три ступені тяжкості недуги: легкий, середній і тяжкий. Встановлено, що суттєво більше хворих з поєднаною патологією мали

середню тяжкість ГКР порівняно з легкою і тяжкою – відповідно 39 (77,6 %) осіб проти 1 (2,0 %) і 9 (20,4 %),  $p < 0,05$  (рис. 7.1).

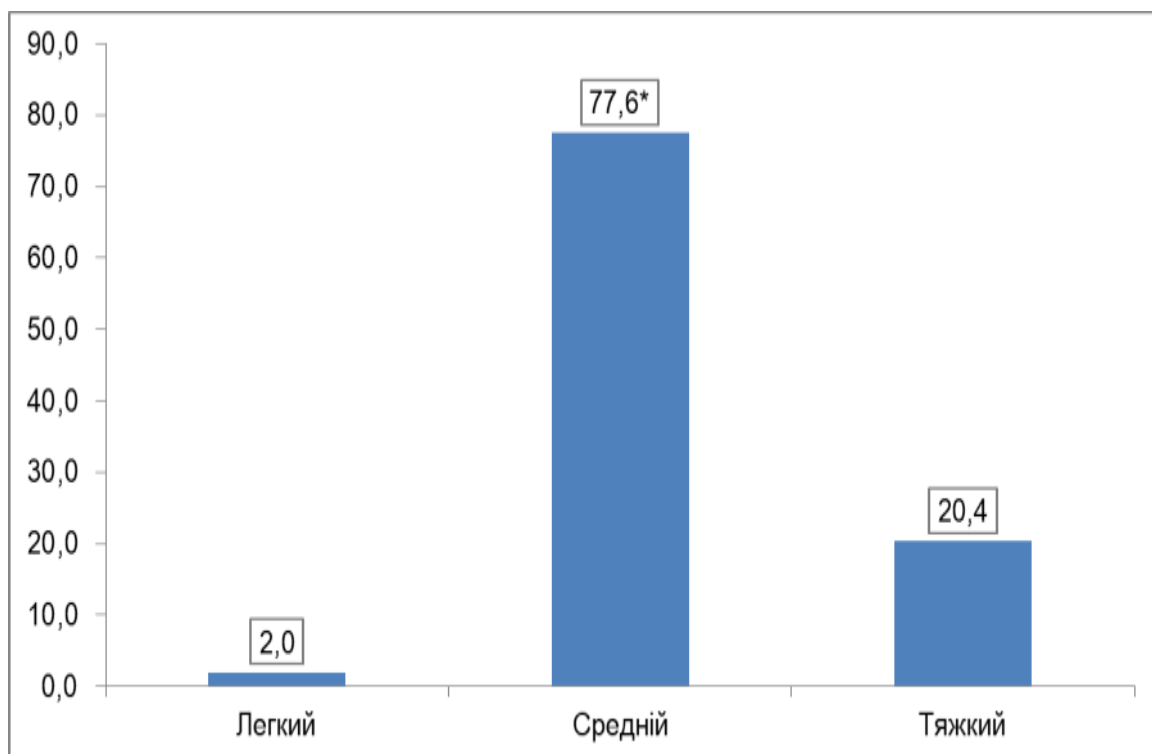


Рисунок 7.1 – Розподіл хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, за ступенем тяжкості кропив'янки,  $n=49$ , %

Примітка. \* – різниця достовірна щодо інших степенів тяжкості,  $p < 0,05$ .

Для апробування запропонованої схеми лікування хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, відібрали 39 хворих цієї групи, у котрих недуга мала середній ступінь тяжкості. Перед призначенням терапії провели ретельний аналіз наявності алергічних хвороб в анамнезі цих пацієнтів. З'ясовано, що atopічний дерматит відзначали 6 (15,4 %) осіб із 39 обстежених, бронхіальну астму – 4 (10,3 %), алергічний риніт – 7 (17,9 %), алергічний контактний дерматит (АКД) – 3 (7,7 %). Решта 19 (48,7 %) пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, алергічних хвороб в анамнезі не зазначали (рис. 7.2).

У подальшому, залежно від наявності алергічних хвороб в анамнезі чи їх відсутності, усіх пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, розподілили на дві групи.

У групу I увійшли 20 хворих, які мали алергічні недуги в анамнезі, у групу II – 19 осіб без алергічних хвороб.

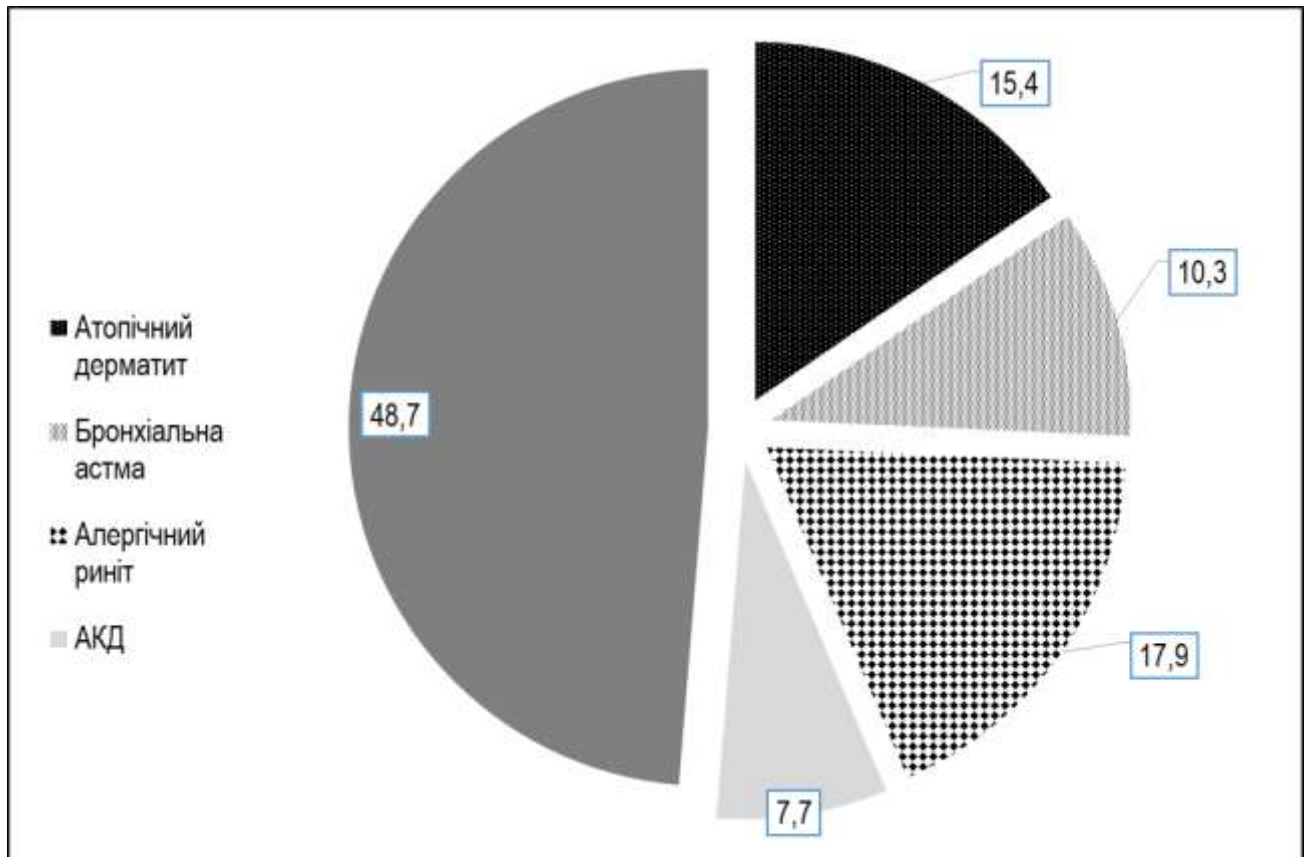


Рисунок 7.2 – Алергічні хвороби в анамнезі пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ (n=39), %

Хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, турбували гіркота в роті, тяжкість у правому підребер'ї, нудота, нестійкі випорожнення (закрепи, пронос), які відзначались однаково часто в обох групах.

Встановлено, що середній ступінь вираження кожного клінічного прояву ГКР (висипання і свербіж) у пацієнтів обох груп до початку лікування суттєво не відрізнявся. Так, у хворих із алергічними хворобами в анамнезі (група I) інтенсивність висипань склала  $(1,05 \pm 0,22)$  балу, а свербіж –  $(2,50 \pm 0,51)$  балу проти відповідно  $(1,11 \pm 0,32)$  і  $(2,58 \pm 0,51)$  балу в групі зіставлення, у пацієнтів якої в анамнезі не було алергічних недуг (група II),  $p > 0,05$ .

Відповідно й активність кропив'янки за шкалою UAS була майже однаковою,  $p > 0,05$  (табл. 7.1).

Таблиця 7.1 – Інтенсивність клінічних проявів і активність кропив'янки за шкалою UAS у різних групах хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, (Mean±SD), бали

Симптом/активність	Хворі на ГКР, поєднану з ЛМБ, n=39	
	Група I, n=20	Група II, n=19
Висипання	1,05±0,22	1,11±0,32
Свербіж	2,50±0,51*	2,58±0,51*
Активність	3,55±0,51	3,68±0,48
Примітка. * – достовірність різниці показників свербіж і висипання в межах групи, $p < 0,05$ .		

Водночас у хворих кожної з груп середній бал інтенсивності свербежу був достовірно вищим ніж середній бал кількості висипань – у групі I (2,50 ± 0,51) балу проти (1,05 ± 0,22) балу, а у групі II (2,58 ± 0,51) балу проти (1,11 ± 0,32) балу,  $p < 0,05$ .

Отже, за ступенем вираження клінічних проявів і тяжкістю перебігу кропив'янки, оціненими у балах, групи пацієнтів суттєво не відрізнялися між собою. В обох групах інтенсивність свербежу переважала над кількістю висипань, визначеними за шкалою UAS у балах.

Для терапії ЛМБ і усунення цієї недуги як можливого тригерного фактору кропив'янки у пацієнтів із ГКР, пов'язаною з ЛМБ, призначили антибактерійний препарат системного застосування, який використовується для лікування протозойних інфекцій, орнідазол в дозі 1000 мг на добу (по 500 мг двічі) per os. Окрім етіотропного лікування хворі отримували кремнію діоксид по 2 пакетики-саше (1 пакетик містить 1 г кремнію діоксиду) 3 рази на добу за 1 год до вживання їжі або застосування інших лікарських засобів, а також сухий екстракт плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу per os. Одночасно з медикаментозним лікуванням призначали рясне пиття й дієту з

включенням харчових волокон, що є природними сорбентами (каші, груші, сухофрукти, печені яблука), рекомендували обмежити вживання цукру, міцних м'ясних юшок, гострих і солоних страв, не споживати молочні продукти. Курс зазначеного комплексного лікування тривав 5 днів.

Ефективність проведеного лікування в обстежених пацієнтів визначали на 6-ий день від початку терапії за динамікою основних клінічних проявів кропив'янки, оцінених у балах за шкалою UAS, і динамікою скарг з боку травної системи, зокрема гіркоти в роті, тяжкості у правому підребер'ї, нудоти, нестійких випорожнень (закрепи, пронос).

Встановлено, що на 6-й день лікування ЛМБ середня інтенсивність свербезу, виражена у балах, а також середня активність кропив'янки у пацієнтів обох груп суттєво зменшилися щодо відповідного рівня до початку лікування,  $p < 0,05$ , а число висипань (уртикаріїв) – лише у групі II, особи якої не відзначали алергічних хвороб в анамнезі (табл. 7.2). Однак, у групі I, пацієнти котрої в анамнезі вказували на алергічні хвороби, порівняно з групою II, в якій хворі на ГКР, поєднану з ЛМБ, не мали алергічних недуг в анамнезі, позитивна динаміка кожного з досліджених клінічних показників була повільнішою. Так, середнє число висипань (пухирів) у групі I зменшилося лише в 1,1 рази, а у групі зіставлення (група II) – у 3,5 рази, різниця між групами більше ніж утричі, інтенсивність свербезу – відповідно в 1,3 проти 2,5 рази, різниця майже удвічі, а активність патологічного процесу – відповідно в 1,3 проти 2,7 рази, різниця більше ніж удвічі.

Водночас варто зазначити, що на 6-й день лікування середня кількість висипань у пацієнтів групи II була майже утричі меншою порівняно з групою I –  $(0,32 \pm 0,48)$  балу проти  $(0,95 \pm 0,22)$  балу, середня інтенсивність свербезу в 1,9 рази нижчою –  $(1,05 \pm 0,23)$  балу проти  $(1,95 \pm 0,22)$  балу, а середня активність патологічного процесу удвічі меншою –  $(1,37 \pm 0,60)$  балу проти  $(2,80 \pm 0,41)$  балу,  $p < 0,05$ . (табл. 7.2).

Таблиця 7.2 – Динаміка інтенсивності клінічних проявів й активності кропив'янки за шкалою UAS у різних групах хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, при лікуванні орнідазолом, (Mean±SD), бали

Хворі	Термін обстеження					
	До лікування			6-й день лікування		
	пухирі	свербіж	активність	пухирі	свербіж	активність
Група I, n=20	1,05 ± 0,22	2,50 ± 0,51	3,55 ± 0,51	0,95 ± 0,22	1,95 ± 0,22*	2,80 ± 0,41*
Група II, n=19	1,11 ± 0,32	2,58 ± 0,51	3,68 ± 0,48	0,32 ± 0,48*, #	1,05 ± 0,23*, #	1,37 ± 0,60*, #
Примітка. * – достовірність різниці між величинами одного показника у межах групи до і на 6-й день лікування, p<0,05; # – достовірність різниці між величинами одного показника в різних групах на 6-й день лікування, p<0,05.						

При аналізі динаміки скарг з боку травної системи в усіх пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, встановлено таке: до лікування загальна кількість осіб в обох групах, яких турбувала гіркота в роті, становила 18 (36,7 %) із 49 пацієнтів, зокрема в групі I, особи якої відзначали алергічні хвороби в анамнезі, таких виявилось 10 (50,0 %), у групі II, хворі якої не мали алергічних недуг у минулому, – 8 (42,1 %) пацієнтів. На тяжкість у правому підребер'ї скаржилися 15 (30,6 %) хворих із 49 в обох групах, у тому числі 7 (35,0 %) осіб у групі I (із алергічними хворобами в анамнезі) і 8 (42,1 %) у групі II (без зазначених недуг), на нудоту – відповідно 19 (38,8 %), 9 (45,0 %) і 10 (52,6 %); нестійкі випорожнення – відповідно 15 (30,6 %), 9 (45,0 %) і 6 (31,6 %) осіб. Суттєвої різниці між групами щодо відсотка хворих із зазначеними вище скаргами не виявлено, p>0,05 (табл. 7.3).

На наступний день після п'ятиденної комплексної терапії орнідазолом, кремнію діоксином і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої (6-й день від початку лікування) скарги на гіркоту в роті і тяжкість у правому підребер'ї зникли в усіх хворих обох груп.

Таблиця 7.3 – Динаміка скарг з боку травної системи у групах хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, при лікуванні орнідазолом

Хворі	Термін обстеження															
	До лікування								6-й день лікування							
	1		2		3		4		1		2		3		4	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Група I, n=20	10	50,0	7	35,0	9	45,0	9	45,0	0	0*	0	0*	1	5,0*	0	0*
Група II, n=19	8	42,1	8	42,1	10	52,6	6	31,6	0	0*	0	0*	0	0*	1	5,3*
Примітка 1. * – достовірність різниці між величинами одного показника у межах групи до і на 6-й день лікування, $p < 0,05$ .																
Примітка 2. 1 – гіркота в роті, 2 – тяжкість у правому підребер'ї, 3 – нудота, 4 – нестійкі випороження.																

Водночас, нудоту відзначав 1 (5,0 %) пацієнт групи I (із наявністю алергічних хвороб в анамнезі), а нестійкі випорожнення – також 1 (5,3 %) хворий групи II (без алергічних хвороб) (табл. 7.3). Отже, після проведеного комплексного лікування лямбліозу, в обох групах переважна більшість хворих не висловлювали скарг з боку травної системи, що свідчить про ефективність застосованої терапії.

Оскільки у хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, обох груп (із наявністю алергічних хвороб в анамнезі і без них) після комплексного лікування з використанням орнідазолу ще залишилися прояви кропив'янки (свербіж, за оцінкою в балах, переважав над висипанням) й недуга мала певну активність, вирішено продовжити лікування антигістамінним препаратом. Для цього обрали біластин, який належить до неседативних антагоністів гістаміну тривалої дії, є високоселективним блокатором периферичних H<sub>1</sub>-рецепторів, що не зв'язується з мускариновими рецепторами. Призначали біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 10 днів.

Ефективність цього лікування в обстежених пацієнтів обох груп визначали на 11-й день від початку терапії біластином (16-й день від початку комплексного лікування хворих) за динамікою ступеня вираження клінічних проявів і активності кропив'янки, визначеними за шкалою UAS, вираженими в балах (табл. 7.4).

Встановлено, що на 11-й день лікування біластином (16-ий день від початку комплексної терапії) у пацієнтів, котрі страждали від ГКР, поєднаної з ЛМБ, і відзначали в анамнезі алергічні хвороби (група I) порівняно з початком лікування цим препаратом суттєво зменшилися середні показники кількості висипань та інтенсивності свербіжжю, а також активності кропив'янки, виражені в балах ( $p < 0,05$ ), однак ці клінічні прояви недуги залишалися ще досить виразними. Водночас в осіб із ГКР, поєднаною з ЛМБ, які не зазначали алергічних недуг в анамнезі (група II), констатовано значнішу позитивну динаміку зазначених вище показників. Так, середня кількість висипань (пухирі) за десять днів лікування біластином у них зменшилася у 6,4 рази, а у групі I (з



наявністю алергічних недуг в анамнезі) – у 3,2 рази, середня інтенсивність свербіжів – відповідно у 21,0 проти 13,0 рази, а активність патологічного процесу – у 12,5 проти 6,2 рази. Крім того, у цей час усі середні величини показників клінічних проявів й активності кропив'янки, динаміку яких досліджувати, у хворих групи II, які в анамнезі не відзначали алергічних захворювань, виявилися ще й достовірно нижчими ніж у пацієнтів групи I, які вказували на алергічні недуги в анамнезі,  $p < 0,05$  (табл. 7.4). Зокрема, кількість пухирів (висипань) у хворих групи II порівняно з групою I була меншою вшестеро – відповідно  $(0,05 \pm 0,23)$  балу проти  $(0,30 \pm 0,47)$  балу, інтенсивність свербіжів утрічі –  $(0,05 \pm 0,23)$  балу проти  $(0,15 \pm 0,37)$  балу, активність патологічного процесу учетверо –  $(0,11 \pm 0,46)$  балу проти  $(0,45 \pm 0,76)$  балу (табл. 7.4).

Таблиця 7.4 – Динаміка інтенсивності клінічних проявів й активності кропив'янки за шкалою UAS у різних групах хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, при лікуванні біластином, (Mean $\pm$ SD), бали

Хворі	Термін обстеження					
	До лікування			11-й день лікування		
	пухирі	свербіж	активність	пухирі	свербіж	активність
Група I, n=20	0,95 $\pm$ 0,22	1,95 $\pm$ 0,22	2,80 $\pm$ 0,41	0,30 $\pm$ 0,47*	0,15 $\pm$ 0,37*	0,45 $\pm$ 0,76*
Група II, n=19	0,32 $\pm$ 0,48	1,05 $\pm$ 0,23	1,37 $\pm$ 0,60	0,05 $\pm$ 0,23*, #	0,05 $\pm$ 0,23*	0,11 $\pm$ 0,46*
Примітка. * – достовірність різниці між величинами одного показника у межах груп на 6-й і 16-ий день лікування, $p < 0,05$ ; # – достовірність різниці між величинами одного показника у різних групах на 16-ий день лікування, $p < 0,05$ .						

Таким чином, у пацієнтів з ГКР, поєднаною з ЛМБ, які в анамнезі не відзначали алергічних хвороб (група 2) на 16-й день комплексного лікування з використанням послідовно орнідазолу (5 днів) і біластину (10 днів) клінічні прояви кропив'янки (пухирі та свербіж) зникли у 18 (94,7 %) із 19 обстежених.

Лише в 1 хворого відзначався незначний непостійний свербіж і були наявні 5 пухирів, кожна з ознак була оцінена в 1 бал. Тому подальшого лікування пацієнти цієї групи, які в анамнезі не зазначали наявності алергічних хвороб, не потребували.

Водночас у групі I, хворі якої вказували на алергічні недуги в анамнезі, у цей час (11-й день лікування біластином, 16-й день комплексної терапії) було 3 особи, котрі відзначали незначно виражений свербіж, але не дошкульний, який не завдавав значного клопоту, і був оцінений в 1 бал, що у середньому в групі склало  $(0,15 \pm 0,37)$  балу, і 6 хворих, в яких відзначався не рясний, до 20 пухирів, висип на шкірі, оцінений у кожного пацієнта в 1 бал, що склало в середньому в групі  $(0,30 \pm 0,47)$  балу. Тобто клінічне одужання наступило лише у 14 (70,0 %) із 20 пацієнтів, які мали алергічні хвороби в анамнезі.

Усе зазначене вище спонукало нас хворим групи I продовжити лікування біластином у попередній дозі (20 мг на добу) ще на 5 днів, так щоб загальна тривалість терапії зазначеним антигістамінним препаратом склала 15 днів. Після завершення такого лікування у пацієнтів знову проаналізували динаміку клінічних проявів і активності кропив'янки.

Через 15 днів лікування біластином (через 20 днів від початку комплексної терапії орнідазолом і біластином) оцінили клінічні прояви ГКР і активність патологічного процесу за шкалою UAS. Встановлено, що 19 (95,0 %) осіб із 20 повністю одужали. Лише в 1 пацієнта було 10 пухирів (1 бал), свербіжу не відзначав жоден з обстежених. Відповідно середній показник кількості пухирів у пацієнтів цієї групи склав  $(0,05 \pm 0,22)$  балу, інтенсивність свербіжу – 0 балів, середня активність кропив'янки –  $(0,05 \pm 0,22)$  балу,  $p < 0,05$  (табл. 7.5).

Отже, у групі хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, в анамнезі які вказували на наявність алергічних хвороб, вдалося отримати виражений клінічний ефект – повне одужання у переважної більшості осіб (95,0 %), лише після тривалого комплексного лікування, яке полягало у послідовному застосуванні п'ятиденного курсу антибактерійного препарату системної дії з

протипротозойною активністю орнідазолу і наступного п'ятнадцятиденного курсу антигістамінного селективного неседативного препарату біластину.

Таблиця 7.5 – Динаміка інтенсивності клінічних проявів і активності кропив'янки за шкалою UAS у хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, з алергічними недугами в анамнезі при продовженні лікування біластином, (Mean±SD), бали

Хворі	Термін обстеження, дні лікування					
	11-й день			16-ий день		
	пухирі	свербіж	актив-ність	пухирі	свербіж	актив-ність
Група І, n=20	0,30 ± 0,47	0,15 ± 0,37	0,45 ± 0,76	0,05 ± 0,22*	0	0,05 ± 0,22*
Примітка. * – достовірність різниці між величинами одного показника, p<0,05.						

Динаміку інтенсивності клінічних проявів й активності кропив'янки, виражених у балах за шкалою UAS, під впливом зазначеною вище комплексної терапії у хворих групи 1 (з наявними алергічними хворобами в анамнезі) зображено на рис. 7.3. Для досягнення клінічного одужання пацієнти цієї групи після п'ятиденного комплексного лікування з використанням орнідазолу приймали подовжений до 15 днів курс лікування біластином.

Катамнестично, через 8-10 місяців після проведеної комплексної терапії, обстежено 19 пацієнтів, котрі мали ГКР, поєднану з ЛМБ. З них 10 осіб отримували лікування орнідазолом, кремнію діоксидом та екстрактом плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів з наступним десятиденним курсом біластину в дозі 20 мг на день і належали до групи 2, в анамнезі котрих не було алергічних хвороб. Решту 9 пацієнтів входили в групу І, тому що зазначали в анамнезі алергічні недуги, і після комплексної терапії лямбліозу біластин в дозі 20 мг отримували протягом п'ятнадцяти днів. Протягом періоду, що минув після лікування, обстежені особи обох груп заперечували можливість повторного їх зараження лямбліями, оскільки вживали лише кип'ячену воду, не

подорожували по регіонах з високою захворюваністю на лямбліоз, овочі і фрукти перед споживанням ретельно мили. Респонденти обох груп також заперечували контакт з алергенами.

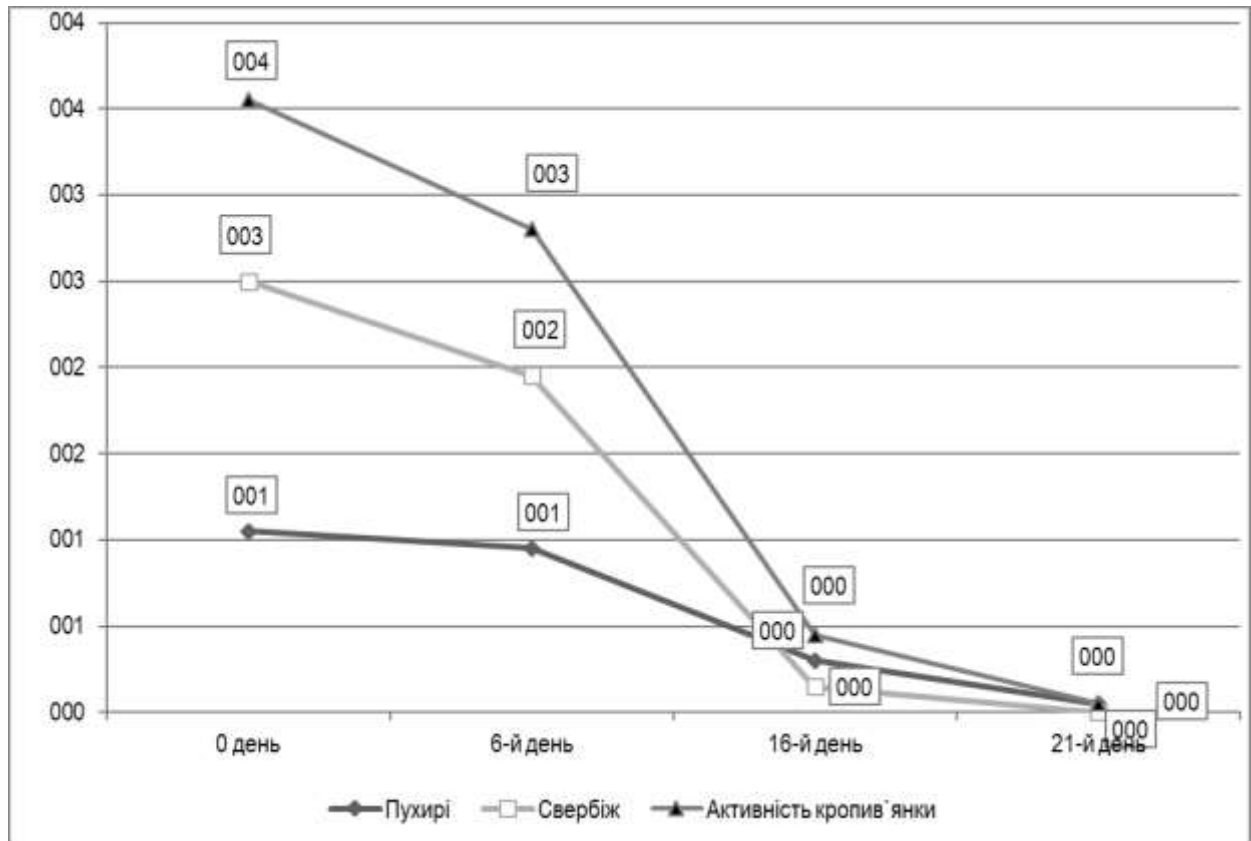


Рисунок 7.3 – Динаміка інтенсивності клінічних проявів та активності кропив'янки за шкалою UAS у хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, і наявністю алергічних недуг в анамнезі при послідовному застосуванні п'ятиденного лікування орнідазолом й п'ятнадцятиденного курсу біластину, бали

Появу симптомів ГКР (висипання і свербіж) відмітили по 2 пацієнти у кожній з груп. Кількість висипань та інтенсивність свербежу в кожного хворого склали по 1 балу, активність – 2 бали, що відповідало легкому ступеню кропив'янки. При повторному мікроскопічному дослідженні калу цист лямблій у жодного пацієнта не виявлено. Їм призначено лише п'ятиденний курс лікування біластином у дозі 20 мг на добу, після якого зазначені прояви ГКР зникли.

Для ілюстрації отриманих результатів наводимо клінічне спостереження.

*Хвора О., 1964 року народження, звернулася зі скаргами на наявність висипу на шкірі в ділянці шиї, спини, та рук, який супроводжувався свербезем, гіркоту в роті й тяжкість у правому підребер'ї.*

*Хворіє протягом 5-ти днів, коли вперше на шкірі шиї, спини і рук з'явилися висипання рожевого кольору, які супроводжувалися свербезем, котрий був не дошкульний і не завдавав значного клопоту. Не лікувалася, однак висипання ставали рясніші, свербіж інтенсивніший, уже завдавав клопоту, проте не заважав щоденній нормальній активності або сну. Окрім того, пацієнтка відмітила тяжкість у правому підребер'ї і гіркоту в роті. Виникли втомлюваність і загальна слабкість. Появу скарг пов'язує з вживанням некип'яченої води. Алергічні захворювання у родичів заперечує.*

*З анамнезу життя з'ясовано, що десять років тому лікувалася в алерголога з приводу гострої кропив'янки, яка виникла під час цвітіння тополі. Після проведеного лікування (препаратів не пам'ятає) до цього часу проявів алергії не відзначала.*

*Загальний стан хворої задовільний, температура тіла 36,8 °С. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору, за винятком Іосис торбі. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Пульс 72 за 1 хв, артеріальний тиск 125/70 мм рт. ст., частота дихання 18 за 1 хв. Язик вологий, чистий. При аускультатії – діяльність серця ритмічна, тони звучні; над легенями везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, помірно чутливий в навколо пупковій ділянці, нижній край печінки не виступає з-під правої реберної дуги. Симптом Пастернацького від'ємний з обох сторін. Менінгеальні знаки відсутні. Набряків на нижніх кінцівках немає. Кал кашкоподібний, без патологічних домішок. Сечопуск вільний, діурез достатній.*

*Status localis: на шкірі шиї, спини і рук уртикарні елементи рожевого кольору, різного розміру із центральним набряком, оточені еритемою, супроводжувалися свербезем (рис. 7.4).*



*Рисунок 7.4 – Уртикарні елементи на шкірі шиї, спини і рук (до лікування).  
Хвора О., 1964 р. Діагноз: Гостра кропив'янка, поєднана з лямбліозом, середній  
ступінь тяжкості*

*Активність кропив'янки за шкалою UAS становила 4 бали. При мікроскопічному дослідженні калу виявлено значну кількість цист лямблій.*

*Діагноз: Гостра кропив'янка, поєднана з лямбліозом. Середній ступінь тяжкості.*

*Хворій призначено орнідазол в дозі 1 000 мг на добу (по 500 мг двічі) per os, кремнію діоксид по 2 пакетики-саше 3 рази на добу за 1 год до вживання їжі або застосування інших лікарських засобів, а також сухий екстракт плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу per os. Курс терапії тривав п'ять днів. Пацієнтці також призначили рясне пиття й дієту з включенням харчових волокон, що є природними сорбентами (каші, груші, сухофрукти, печені яблука), рекомендували обмежити вживання цукру, м'яких м'ясних юшок, гострих і солоних страв, не споживати молочні продукти.*

*Ефективність проведеного лікування визначали на 6-ий день від початку терапії за динамікою основних клінічних проявів кропив'янки (висипу і*

свербежу), оцінених у балах за шкалою UAS, і динамікою скарг з боку травної системи: тяжкість у правому підребер'ї і гіркота в роті.

На 6-й день (після закінчення лікування) пацієнтка відзначила зменшення кількості елементів висипу до 20 пухирів за 24 год, що оцінено в 1 бал за шкалою UAS, які супроводжувалися свербежем, котрий був не дошкульний і не завдавав значного клопоту й відповідав 1 балу, тому це був легкий ступінь тяжкості кропив'янки. Тяжкість в правому підребер'ї та гіркота в роті зникли повністю.

У зв'язку з наявністю в пацієнтки уртикарних елементів і свербежу, а також алергічних хвороб в анамнезі (гостра кропив'янка на цвіт тополі), у подальшому призначено неседативний антагоніст гістаміну тривалої дії біластин (20 мг на добу) протягом 15 днів.

Через 15-днів лікування біластином (20 днів від початку комплексної терапії орнідазолом і біластином) висипання і свербіж зникли цілком (рис. 7.5).



Рисунок 7.5 – Ділянки шиї, спини і рук тієї ж пацієнтки без висипань після комплексного лікування орнідазолом, кремнію діоксидом, сухим екстрактом плодів розторопші плямистої і біластином

*Таким чином, комплексне лікування пацієнтки, яке полягало у послідовному застосуванні п'ятиденного курсу орнідазолу разом з кремнію діоксидом і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої з наступним п'ятнадцятиденним курсом біластину призвело до повного клінічного одужання – зникли уртикарії та свербіж, скарги на тяжкість у правому підребер'ї і гіркоту в роті.*

#### Висновки:

1. Комплексна терапія лямбліозу з використанням орнідазолу, кремнію діоксиду і сухого екстракту плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів дозволила досягти цілковитого зникнення скарг на гіркоту в роті і тяжкість у правому підребер'ї у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, як з наявністю алергічних хвороб в анамнезі, так і без них, і зменшити кількість осіб із нудотою у 9 разів серед перших, а число пацієнтів зі скаргами на нестійкі випорожнення у других – у 6 разів,  $p < 0,05$ .

2. Комплексне лікування хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, з використанням орнідазолу по 500 мг двічі на день разом із кремнію діоксидом і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів для елімінації лямблій, як можливого тригерного фактору, недостатньо ефективно щодо проявів ГКР, що диктує необхідність застосування ще й антигістамінних препаратів.

3. У хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, які не відзначали в анамнезі алергічних недуг, для остаточного одужання достатньо після п'ятиденного комплексного лікування з використанням орнідазолу призначити десятиденний курс неседативного антагоністу гістаміну тривалої дії, високоселективного блокатора периферичних H<sub>1</sub>-рецепторів, що не зв'язується з мускариновими рецепторами, біластину в дозі 20 мг на день. Це підтверджено швидким зменшенням кількості висипань, інтенсивності свербіжу та активності патологічного процесу за шкалою UAS і цілковитим клінічним одужанням 94,7 % пацієнтів.



4. За наявності в анамнезі у хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, алергічних хвороб після п'ятиденного комплексного лікування орнідазолом, кремнію діоксидом і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої, необхідний подовжений, до п'ятнадцяти днів прийом біластину в дозі 20 мг на день, який дозволив отримати повне клінічне одужання ГКР у 95,0 % хворих.

Результати досліджень, що представлені в цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [206].

## РОЗДІЛ 8

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кропив'янка (КР) – це мультидисциплінарне захворювання, яке належить до 20 найпоширеніших хвороб шкіри, оскільки з нею стикаються не тільки алергологи і дерматологи, а й терапевти, педіатри та лікарі інших спеціальностей. Гостра КР (ГКР) частіше має алергічне походження і виявляється у випадках atopії. [207]. Встановлено, що кожна третя людина нашої планети хоча б один раз у житті мала прояви ГКР [208].

Згідно з оцінками експертів ВООЗ, щорічно більше двох мільярдів людей у світі страждають від інфекційної та паразитарної патології, близько 17 млн вмирають від неї [209].

Кліщові інфекції займають чільне місце в етіологічній структурі інфекційних хвороб [210]. Кліщі здатні інфікувати людину багатьма видами патогенних мікроорганізмів. Вони є резервуаром і основним вектором передачі збудників Лайм-бореліозу (ЛБ) (*B. burgdorferi s. l.*), кліщових поворотних гарячок (*B. miyamotoi*, *B. hispanica*, *B. persica*), гранулоцитарного анаплазмозу людини (*A. phagocytophilum*), бабезіозу (*B. microti*, *B. divergens*, *B. rodhaini*), ерліхіозу (*E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. muri*), бартонельозу (*B. henselae*). Збудників цих хвороб людини уже виявляють у понад 80 країнах і до 2050 р. вони можуть уразити 35,0 % населення світу [211].

В останні роки в Україні зростає захворюваність на паразитози, у тому числі й соціально значущі, а саме – токсокароз, токсоплазмоз, аскаридоз, лямбліоз (ЛМБ), стронгілоїдоз та інші [209]. Термін «соціально значущі хвороби» підкреслює, що профілактика, діагностика і лікування зазначених вище недуг залишаються одними з першочергових проблем охорони здоров'я нашої країни. Актуальність проблеми паразитозів пов'язана насамперед з їх значною поширеністю, вираженим поліморфізмом клінічних проявів, що утрудняють своєчасну діагностику цих хвороб, каскадом різноманітних захисних реакцій з боку організму інвазованих людей, з яких найчастішими є

токсико-алергічні, а також з розвитком імуносупресивних станів. Найчастішими патологічними проявами паразитозів є імуносупресія й алергізація організму людини [209].

Для встановлення епідеміологічних особливостей ЛБ використали анкету-опитувальник, розроблену фахівцями Державної Вищої школи ім. Папи Іоана-Павла II (Бяла Подляска, Польща) і адаптовану для українських пацієнтів науковцями кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України.

В опитуванні взяли участь 53 хворих, які протягом 2019-2022 рр. лікувалися амбулаторно і стаціонарно в КНП «Старокостянтинівська багатoproфільна лікарня» Хмельницької області та КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради». Враховуючи наявність у частини хворих не лише ЛБ, але й ГКР, усіх обстежених розподілили на дві групи. У групу 1 (ГКР + ЛБ) увійшли 28 (52,8 %) хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, у групу 2 (ЛБ) – 25 (47,2 %) осіб лише з ЛБ. Чоловіків було 22 (41,5 %), жінок – 31 (58,5 %).

Респонденти дали відповідь на такі питання анкети-опитувальника: кількість нападів кліщів, їх сезонність, місцевість, де вони відбувалися, локалізація укусів на тілі людей і способи видалення цих членистоногих із поверхні тіла. Респонденти також інформували про застосування репелентів при вході в лісосмугу/ліс чи паркову зони і огляд шкірних покривів після повернення з них.

За даними анкетування встановлено, що укуси кліщів відзначили 37 (69,8 %) осіб із 53 опитаних. З'ясовано, що пацієнтів, які зазнали одного укусу кліща, було суттєво більше серед осіб із ГКР, поєднаною ЛБ (група 1), ніж у групі 2 (ЛБ) – відповідно 60,0 проти 23,5 %,  $p < 0,05$ . Водночас кількість хворих, які вказали на два укуси кліщів, навпаки, переважала серед респондентів групи 2 (ЛБ) порівняно з групою 1, хто мав ГКР, поєднану із ЛБ, – відповідно 41,2 проти 20,0 %,  $p < 0,05$ . Отримані нами дані співпадають із результатами опитування пацієнтів із ЛБ, поєднаним із іншим дерматозом, – локалізованою

склеродермією, які впродовж 2015-2021 рр. лікувались амбулаторно і стаціонарно в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер», серед яких на одноразовий напад кліща вказали 65,4 % осіб [212]. Ми погоджуємося з думкою науковців відділу трансмісивних хвороб Національного центру емерджентних та зонозних інфекційних хвороб (США), що алергізація організму у хворих на ЛБ залежить насамперед від тривалості присмокування кліща до тіла людини, яка й визначає кількість спірохет, котрі з місця укусу членистоногого гематогенним і/чи лімфогенним шляхами дисемінують в органи і системи організму [213].

Вдалося з'ясувати місяці, коли пацієнти зазнавали нападів кліщів. Хворих на ГКР, поєднану з ЛБ (група 1), кліщі кусали в період з квітня по жовтень, найчастіше – у липні (9 осіб). Пацієнтів, котрі страждали лише від ЛБ (група 2), кліщі кусали з квітня по серпень, однак найбільше нападів цих членистоногих вони відзначали у червні (8 хворих). Пік числа присмокувань кліщів у хворих обох груп припав на червень-серпень: у групі 1 – 15 осіб, у групі 2 – 14. Отримані нами результати щодо піку присмокувань кліщів до людей у літні місяці є закономірними, що пов'язано з максимальною активністю цих членистоногих, яка залежить від підвищення температури повітря довкілля. Це у подальшому відображається зростанням захворюваності на ЛБ [214]. Наші дані співзвучні з результатами досліджень, проведених науковцями Польщі, згідно з якими період найбільшої активності кліщів – нападів цих членистоногих на людей – тривав із червня по серпень [215].

Окрім цього встановлювали місцевість, на якій пацієнти зазнали укусів кліщів. З'ясовано, що як серед осіб із ГКР, поєднаною з ЛБ (група 1), так і хворих лише на ЛБ (група 2) найбільше пацієнтів постраждали від укусів цих членистоногих під час відпочинку в лісосмузі/лісі. Отримані нами результати співзвучні з даними інших науковців, які при проведенні анкетування хворих Тернопільщини на ЛБ, поєднаний із туберкульозом легень і лямбліозом, з'ясували, що найчастішою місцевістю, де кліщі кусали осіб із зазначеними недугами, теж виявилася зона лісосмуги/лісу [216]. Такі результати закономірні

для Тернопільської області, яка є ендемічним осередком ЛБ, оскільки розташована в зоні з родючими ґрунтами, помірним континентальним кліматом, лісними ландшафтами (загальна площа лісового фонду області становить 199,3 тис. га з широколистяними та змішано-широколистяними породами дерев) [217]. Саме у лісових зонах проживає значно більша кількість гризунів, які є джерелом борелій, порівняно з присадибними ділянками та парками [218].

Також респонденти обох груп зазначали локалізацію присмоктують кліщів до поверхні їх тіла. Найчастішим місцем укусів цих членистоногих у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ (група 1), були нижні кінцівки,  $p < 0,05$ . Хворі на ЛБ (група 2) однаково часто відзначали укуси кліщів як у нижні кінцівки, так і у верхні чи тулуб спереду або ззаду,  $p > 0,05$ . Такі результати можна пояснити недотриманням обстеженими пацієнтами правил первинної профілактики кліщових інфекцій, одним із яких є використання відповідного одягу, який запобігає присмоктуюванню кліщів [210]. Дана проблема є також актуальною за даними ряду дослідників України і Європи [216, 219].

У подальшому в пацієнтів обох груп дізнавалися способи, якими вони видаляли кліщів з поверхні тіла. Найчастіше хворі обох груп для видалення кліщів скористалися допомогою медичних працівників (лікаря чи медичної сестри) порівняно з іншими методами – 7 (35,0 %) і 5 (29,4 %) осіб відповідно у групах 1 (ГКР + ЛБ) і 2 (ЛБ). Разом в обох групах цим способом скористалися більше третини пацієнтів (12; 32,4 %). Виникнення у подальшому в них ЛБ наводить на думку про те, що медичні працівники досконало не володіли методами видалення кліщів або не дотримувалися чітких рекомендацій щодо цього [26, 210], а саме не використовували тик твистер або пінцет із тонкими кінчиками, щоб захопити кліща якомога ближче до поверхні шкіри людини, при цьому підтягуючи кліща вгору. Можливо, крутили чи висмикували кліщів, при цьому, не видаляючи рештки членистоногих, які залишилися; в подальшому, не очищали ретельно місце укусу і свої руки спиртом або водою з милом.

Отримані нами дані відрізняються від результатів, отриманими іншими науковцями ТНМУ ім. І.Я. Горбачевського, які з'ясували, що допомогою лікаря чи медичної сестри для видалення кліщів скористалися лише 6,9 % пацієнтів із ЛБ і ЛБ, поєднаним із гранулоцитарним анаплазмозом людини [220].

На запитання анкети про застосування репелентів при виході в зони, небезпечні щодо можливих нападів кліщів, встановлено, що пацієнтів, які не застосовували репелентів в обох обстежених групах було, на жаль, більше порівняно з тими, хто користувався цими засобами часто чи рідко – 60,7 % (група 1) і 48,0 % (група 2) проти 17,9 і 24,0 та 21,4 і 28,0 % відповідно.

У подальшому з'ясовували, чи проводили обстежені хворі обох груп огляд шкірних покривів після повернення із зон, небезпечних щодо можливих нападів кліщів. Встановлено, що 50,0 % пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ (група 1), і 40,0 % хворих, які мали ЛБ (група 2), повертаючись із зазначених вище зон не здійснювали самоогляд шкірних покривів. Отримані нами дані наближені до результатів дослідження науковців України, які встановили, що лише 37,8 % осіб із ЛБ, поєднаним із туберкульозом легень і лямбліозом, проводили самоогляд шкірних покривів після виходу з лісу/лісосмуги [216], і дещо менші від інформації, наданої науковцями США, які встановили, що 68,0 % лісівників зі штату Коннектикут (США) здійснюють самоогляд шкірних покривів після повернення з лісосмуги [221].

Низькі показники щодо використання обстеженими пацієнтами репелентів при виході в лісову зону і проведення ними само- і взаємоогляду для виявлення кліщів, личинок і німф після повернення із неї можна пояснити декількома факторами: недостатньою інформацією, яку надають засоби масової інформації про проведення первинної та вторинної (постконтактної) профілактики ЛБ; пандемією COVID-19, яка значно знизила настороженість людей щодо кліщових інфекцій.

Наступним етапом роботи було з'ясувати клінічні прояви у 106 хворих на ГКР. Обстежені пацієнти були віком від 18 до 71 року і протягом 2019-2022 рр. амбулаторно та стаціонарно лікувалися в КНП «Старокостянтинівська

багатопрофільна лікарня» Хмельницької області і КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради». Чоловіків було 39 (36,8 %), жінок – 67 (63,2 %).

Усіх пацієнтів із ГКР обстежено щодо можливої наявності у них супутніх захворювань, таких як ЛБ і ЛМБ. ЛБ вдалося підтвердити у 28 осіб, ЛМБ – у 49. Залежно від наявності ЛБ чи ЛМБ, або за відсутності зазначених недуг, усіх обстежених пацієнтів із ГКР розподілили на три групи. У групу 1 (ГКР) увійшли 29 (27,4 %) осіб із ГКР без ЛБ чи ЛМБ, у групу 2 (ГКР + ЛБ) – 28 (26,4 %) пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, у групу 3 (ГКР + ЛМБ) – 49 (46,2 %) хворих на ГКР у поєднанні з ЛМБ.

Проведено аналіз тривалості ГКР на момент звернення за медичною допомогою до лікаря у хворих усіх трьох груп. Відзначено, що на 4-6-й і 7-10-й дні недуги до дерматолога звернулася більша кількість пацієнтів групи 1 (ГКР) – відповідно 27,59 і 41,38 % ( $p > 0,05$ ), разом 68,97 % ( $p < 0,05$ ). Щодо осіб групи 2 (ГКР + ЛБ), то більше ніж дві третини цих пацієнтів за медичною допомогою звернулася протягом перших 3-х і на 4-6-й дні недуги – відповідно 35,71 і 35,71 % ( $p > 0,05$ ). Стосовно пацієнтів групи 3 (ГКР + ЛМБ), то тенденція щодо відвідувань дерматолога подібна як у групі 1 (ГКР): частіше хворі приходили на прийом пізніше ніж пацієнти групи 2 – на 4-6-й і 7-10-й дні недуги відповідно 46,94 і 32,65 % осіб.

Наступним кроком було встановлення тяжкості ГКР за виразністю основних клінічних проявів недуги – кількістю висипань (уртикарій) та інтенсивністю свербіжів. Для її оцінки використали шкалу активності кропив'янки (Urticaria activity score – UAS), яка є уніфікованою простою системою характеристики провідних ознак недуги. Встановлено, що середній бал інтенсивності свербіжів виявився суттєво більшим у групі, в якій були особи з ГКР, поєднаною з ЛБ, і групі (ГКР + ЛМБ) щодо групи пацієнтів лише з ГКР,  $p < 0,05$ , а також вищим ніж кількість висипань у пацієнтів груп 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ),  $p < 0,05$ . Інтенсивніший свербіж, виражений в балах, у пацієнтів груп, де ГКР була поєднаною із ЛБ чи ЛМБ, порівняно з

хворими лише на ГКР, можна пояснити додатковим впливом на ступінь його вираження *B.burgdorferi* (збудника ЛБ) і *G. lamblia* (збудника ЛМБ).

У подальшому визначали ступені тяжкості ГКР. Відповідно до шкали оцінки активності кропив'янки UAS, у пацієнтів усіх трьох груп були такі ступені тяжкості недуги: легкий, середній і тяжкий. Достовірних відмінностей у частоті реєстрації різних ступенів тяжкості кропив'янки серед обстежених груп не встановлено ( $p>0,05$ ). У цілому у хворих усіх груп значно частіше реєстрували середню тяжкість недуги – у 75 (70,76 %), рідше тяжку – у 24 (22,64 %), а легку – лише у 7 (6,60 %) осіб.

Нами також встановлено, що пацієнтів усіх трьох груп окрім основних клінічних проявів кропив'янки (висипання і свербіж) турбували ще й скарги з боку травної системи, зокрема гіркота в роті, тяжкість у правому підребер'ї, нудота, нестійкі випорожнення (закрепи, пронос).

Вдалося з'ясувати, що пацієнти з ГКР, поєднаною ЛМБ (група 3), суттєво частіше висловлювали скарги на гіркоту в роті порівняно з особами груп 1 (ГКР) і 2 (ГКР+ЛБ) – відповідно 36,7 проти 14,3 і 13,8 % ( $p<0,05$ ), а також на тяжкість у правому підребер'ї – відповідно 30,6 проти 10,7 і 6,9 % ( $p<0,005$ ) і нудоту – відповідно 38,8 проти 14,3 і 13,8 %,  $p<0,05$ . Водночас осіб, яких турбували нестійкі випорожнення (закрепи, пронос), була майже однакова частка в усіх трьох групах.

Разом з тим, окрім клінічних проявів, пов'язаних із ГКР, пацієнти усіх трьох груп ще й відзначали ряд інших скарг, зокрема на втому/загальну слабкість, біль голови, біль і припухлість суглобів, біль м'язів. Варто зазначити, що скарги на припухлість суглобів мали 35,7 % обстежених хворих на ГКР, поєднану з ЛБ (група 2), а на їх біль – 32,1 % пацієнтів. Це достовірно частіше порівняно з пацієнтами груп 1 (ГКР) і 3 (ГКР + ЛМБ),  $p<0,05$ . Отримані нами показники дещо нижчі від результатів, наведених у зарубіжній науковій літературі, згідно з якими скарги з боку опорно-рухової системи дослідники відзначали у 60,0 % пацієнтів із ЛБ, які не отримували етіотропного лікування [222, 223]. На нашу думку, це пов'язано з наявністю у наших пацієнтів окрім



ЛБ ще й ГКР, якій притаманний свербіж різної інтенсивності, котрий, ймовірно, турбував частину хворих більше, ніж біль і припухлість суглобів, на які вони менше звертали увагу.

Також з'ясовано, що хворі на ГКР, поєднану з ЛБ (група 2) істотно частіше скаржилися на біль у м'язах ніж обстежені особи груп 1 (ГКР) і 3 (ГКР + ЛМБ) – відповідно 25,0 проти 3,5 і 8,2 %,  $p < 0,05$ . Біль голови достовірно частіше реєстрували у пацієнтів груп з поєднаною патологією – 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ) порівняно з хворими групи 1 (ЛБ),  $p < 0,05$ . Разом з тим, відсоток осіб, яких турбували втома/загальна слабкість, серед хворих на ГКР + ЛБ (група 2) та ГКР + ЛМБ (група 3) також був вищим ніж серед пацієнтів, які страждали лише від ГКР (група 1),  $p < 0,05$ . Ці дані, на нашу думку, можна пояснити тим, що прояви інтоксикації зумовлені впливом на організм хворих борелій і лямблій.

У подальшому вивчали алергічні хвороби і тригерні фактори в анамнезі хворих на ГКР і ГКР у поєднанні з ЛБ чи з ЛМБ та їх вплив на клінічні прояви і перебіг недуг.

Проаналізовано наявність алергічних хвороб в анамнезі у пацієнтів усіх трьох груп. Хворі вказували на такі недуги: алергічний контактний дерматит (АКД), алергічний риніт, бронхіальна астма (БА), атопічний дерматит (АД). Встановлено, що кількість осіб, які відзначали АКД у минулому, була достовірно більша серед хворих групи 1 (лише ГКР) порівняно групами 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ) – 24,14 проти 10,71 і 4,08 %,  $p < 0,05$ . Тоді як, алергічний риніт, БА, АД в анамнезі зазначали пацієнти різних груп майже однаково часто ( $p > 0,05$ ). Проте слід зазначити, що кількість осіб, які мали в анамнезі БА, мала тенденцію бути найменшою у пацієнтів групи 2 (ГКР + ЛБ) порівняно з обстеженими групи 1 (ГКР) і групи 3 (ГКР+ЛМБ) – 7,14 проти 13,79 і 10,20 %,  $p > 0,05$ . Отримані нами дані щодо наявності БА в анамнезі хворих із ГКР, поєднаною з ЛБ чи з ЛМБ, співзвучні з результатами науковців Університету Хаджеттепе (Анкара, Туреччина), які відзначали наявність БА в анамнезі 8,2 % хворих на ГКР [2]. Слід зазначити, що кількість пацієнтів, в яких

в анамнезі не було алергічних хвороб була майже однаковою серед осіб усіх трьох груп,  $p > 0,05$ . Проведений нами аналіз активності кропив'янки за UAS у пацієнтів обстежених груп разом, дозволив встановити, що вона залежала одночасно від наявності АКД і АД в анамнезі.

У подальшому у хворих на ГКР у різних групах з'ясовували можливий вплив наявних у них в анамнезі алергічних недуг на виразність теперішніх клінічних проявів – кількість висипань та інтенсивність свербіжів, а також на активність кропив'янки за шкалою UAS. Встановлено, що кількість висипань була достовірно більшою в пацієнтів усіх трьох груп за наявності у них АКД в анамнезі порівняно з тими, хто не мав такої недуги. Водночас, цей показник ще й був більшим в осіб з ГКР, поєднаною з ЛМБ (група 3), які зазначали в анамнезі АД, порівняно з особами у цій же групі, котрі не мали вказаної алергічної хвороби в анамнезі,  $p < 0,05$ . Щодо інтенсивності свербіжів, то у пацієнтів групи 1 (ГКР) він залежав від АКД в анамнезі, а у хворих групи 3 – ГКР, поєднана з ЛМБ, від АД щодо осіб у цих же групах, котрі не зазначали в анамнезі такі алергічні недуги,  $p < 0,05$ .

Надалі в усіх 106 обстежених пацієнтів з'ясовували можливі тригерні фактори виникнення ГКР. Вдалося встановити, що пацієнтів, які пов'язували виникнення недуги з прийомом медикаментів (антибактеріальні препарати, полівітамінні комплекси), серед хворих групи 1 (ГКР) було 31,0 %, харчові продукти (яблука, малина) і контакт з побутовими алергенами (пил), пилоквітковими алергенами дерев (тополя, береза), пацієнти цієї групи відмічали з однаковою частотою – 20,7 %. Отримані нами результати співпали з даними досліджень науковців Туреччини, які медикаменти, як тригерні фактори, встановили у 38,1 % хворих, продукти харчування – у 17,8 % осіб відповідно. Щодо контакту з алергенами, наші дані незначно перевищують результати дослідників з Туреччини. Мабуть, інтенсивні міграційні процеси сприяють більшому контакту людей з багатьма речовинами, які можуть бути алергенами.

При порівнянні тригерних факторів у хворих на ГКР в усіх трьох групах нами встановлено, що пацієнтів, які пов'язували виникнення недуги з

прийомом медикаментів і контактом з алергенами, виявили достовірно частіше серед осіб групи 1 (ГКР) порівняно з групами 2 (ГКР + ЛБ) і 3 (ГКР + ЛМБ) – 31,0 і 20,7 проти 7,1 і 3,6 та 4,1 і 0 % відповідно,  $p < 0,05$ . Харчові продукти як можливі тригерні фактори ГКР пацієнти трьох груп зазначали однаково часто – відповідно 20,7; 17,9 і 18,4 %,  $p > 0,05$ .

Наступним етапом наших досліджень була лабораторна діагностика ЛБ. Для цього у сироватках крові 106 хворих на ГКР вели пошук специфічних антитіл до збудників ЛБ. Етіологічне розшифрування ЛБ проводили в пацієнтів на підставі серологічних досліджень, проведених у два етапи – ІФА та імуноблот, використавши тест-системи компанії Euroimmun AG (Німеччина).

У 106 хворих на ГКР, які протягом 2019-2022 рр. лікувалися стаціонарно та амбулаторно в КНП «Старокостянтинівська багатoproфільна лікарня» Хмельницької області і КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради» проведено скринінгове дослідження сироваток їх крові імуноферментним методом з метою виявлення специфічних антитіл класів М і G до збудників ЛБ (перший етап). До уваги було взято той факт, що окрім клінічних проявів, пов'язаних із ГКР, частина пацієнтів відзначали скарги на втому/загальну слабкість, біль голови, біль і припухлість суглобів, біль м'язів й наявність присмокування кліщів у минулому і/чи перебування в ендемічних щодо ЛБ місцевостях.

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 26,4 % хворих на ГКР. З них лише анти-IgM детектовано у сироватках крові 10 (35,7 %) хворих, лише анти-IgG – у 18 (64,3 %), імуноглобуліни обох класів одночасно – у 3 (10,7 %) осіб. Отримані нами дані відрізняються від результатів науковців Сербської республіки, які у сироватках крові хворих на ГКР специфічні IgM до *B. burgdorferi s. l.* виявляли у 14,4 %, специфічні IgG – у 8,3 % осіб відповідно [224].

Вищий відсоток наявності специфічних анти-IgG до *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові обстежених нами пацієнтів із ГКР можна пояснити тривалою

недіагностованою персистенцією борелій в організмі людей, зумовленою низькою обізнаністю населення регіону щодо клінічних проявів ЛБ, а також тим, що пацієнти проживали в ендемічному щодо цієї недуги регіоні.

У той же час, отримані нами результати наближаються до діагностики показників специфічних сироваткових до *B. burgdorferi s. l.* отриманих дослідниками США, які антитіла даного класу знайшли у сироватках крові 33,3 % пацієнтів із кропив'янкою, проте хронічною [225].

З метою виключення хибнопозитивних результатів наявності сироваткових специфічних антитіл класів М і G до *B. burgdorferi s. l.* ми використали метод імуноблоту, який дозволив нам підтвердити наявність специфічних анти-IgM у 60,7 %, анти-IgG – у 71,4 % пацієнтів із ГКР.

Отримані нами результати співзвучні із даними науковців ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського, які методом імуноблоту підтвердили виявлення специфічних сироваткових антитіл класу М до *B. burgdorferi s. l.* у 62,7 % пацієнтів із мігруючою еритемою і дещо вищі щодо показників детекції в сироватках крові цих же осіб анти-IgG – 54,4 % [226].

Ми також застосували метод імуноблоту для з'ясування етіологічної структури ЛБ у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, і у хворих лише на ЛБ. З цією метою використали два види тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина). Для виявлення специфічних сироваткових IgG застосували лінію системи EUROLINE *Borrelia RN-AT IgG*, яка містить рекомбінантний високоімуногенний ліпопротеїн зовнішньої мембрани VlsE (variable like sequence expressed) борелій трьох видів (*B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* і *B. garinii*) та інші специфічні антигени: p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, Lipid Va, Lipid Bb.

Серед пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, частіше виявляли осіб з наявністю анти-VlsE IgG одночасно до *B. garinii* та *B. afzelii* і до *B. burgdorferi s. s.* та *B. afzelii*; у хворих на ЛБ частіше знаходили анти-VlsE IgG до одного виду борелій – *B. burgdorferi s. s.* і *B. garinii*, а за поєднання їх – одночасно до *B. burgdorferi s. s.* і *B. afzelii*.

Для виявлення лише антитіл класу IgM до OspC антигену борелій чотирьох видів одночасно: *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spielmanii* використали тест-системи EUROLINE *Borrelia RN-AT adv.*, які містять такі антигени: VlsE, p41, p39, OspC *B. afzelii* (Ba), OspC *B. burgdorferi s. s.* (Bb), OspC *B. garinii* (Bg) і OspC *B. spielmanii* (Bsp). Встановлено, що у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, і лише з ЛБ до виникнення інфекційної хвороби причетні борелії чотирьох генотипів одночасно – *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spelmanii*. За допомогою цього ж методу з'ясовано, що ЛБ у хворих на ГКР, поєднану з цією інфекцією, більше ніж удвічі частіше спричиняли *B. afzelii* ніж в осіб із лише ЛБ – у 64,0 проти 30,0 %,  $p < 0,05$ . Водночас моноінфекція ЛБ у пацієнтів асоціювалася здебільшого з *B. burgdorferi s. s.* порівняно з хворими на ГКР, поєднану з ЛБ, – 60,0 проти 28,0 %,  $p < 0,05$ .

Варто зазначити, що науковці ТНМУ уже мали досвід у застосовуванні цього виду імуноблоту для визначення сироваткових імуноглобулінів класу М до OspC антигену одночасно *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spelmanii* у пацієнтів із мігруючою еритемою і безеритемною формою ЛБ. [226], проте детекцію анти-IgM до OspC антигену одночасно до борелій чотирьох зазначених вище генотипів у хворих на ГКР, за наявності у них ЛБ, в Україні нами проведено вперше.

Можливість виявлення в пацієнтів не лише із ГКР, поєднаною із ЛБ, а також у хворих на різні форми ЛБ специфічних сироваткових антитіл класу М одночасно до борелій чотирьох видів, а класу G – до трьох видів ще раз підтвердила правильність нашого вибору та позиції польських дослідників [227] щодо необхідності використання імуноблоту, який містить більше різних генотипових антигенів борелій, що дозволяє розширити спектр пошуку збудників цієї кліщової інфекції.

Наступним етапом дослідження було визначення специфічних сироваткових антитіл класу G до двох збудників бартонельозу – *Bartonella henselae* і *B. quintana*. Ми керувалися тим, що у зарубіжній науковій літературі є дані, що одним із шкірних проявів бартонельозу може бути

кропив'янка [198]. Окрім цього, у хворих на ЛБ виявляють ще й серологічні маркери бартонел [199]. Нам вдалося детектувати специфічні антитіла класу G лише до *B. henselae* в сироватках крові 14,3 % пацієнтів із ГКР, поєднаною із ЛБ. Зазначені специфічні антитіла ми виявляли в полі зору флуоресцентного мікроскопа за яскраво-зеленим світінням імунного комплексу антиген-антитіло, міченого флуоресцеїном, специфічним для *B. henselae*. Отримані результати дослідження порівнювали із запропонованим компанією-виробником стандартним позитивним і негативним контролем. Відсоток отриманих нами позитивних результатів наявності специфічних антитіл класу G лише до *B. henselae* практично співпадає з даними інших дослідників із ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського, які антитіла цього класу знаходили в сироватках крові 16,1 % хворих на локалізовану склеродермію, поєднану із ЛБ [212]. Виявлення специфічних антитіл до *B. henselae* у мешканців Тернопільщини є закономірною, оскільки, за даними науковців України, зараженість кліщів роду *I. ricinus*, зібраних із тварин і рослин області, цим збудником бартонельозу склала 15,0 % [228].

При першому звертанні до лікаря у хворих на ГКР (група 1), ГКР, поєднану з ЛБ (група 2), і ГКР, поєднану з ЛМБ (група 3) визначали вміст сироваткового IgE.

Встановлено, що середня концентрація цього сироваткового імуноглобуліну в усіх трьох групах перевищувала референтні значення (0-100 МО/мл) і була достовірно вищою за середні показники в контрольній групі, яку склали 25 здорових донорів. Водночас рівень сироваткового IgE був достовірно вищим у пацієнтів із поєднаною патологією – (ГКР + ЛБ) і (ГКР + ЛМБ) – порівняно з особами, котрі мали лише ГКР,  $p < 0,05$ .

Враховуючи, що концентрація сироваткового імуноглобуліну E у сироватках крові хворих на ГКР мала значні коливання, у подальшому ми усіх пацієнтів розподілили на 3 групи: з нормальним рівнем цього імуноглобуліну – від 0 до 100 МО/мл, підвищеним – від до 101 до 200 і високим – вищий 201 МО/мл. Відповідно до цього поділу, проаналізували частоту виявлення

хворих із різними концентраціями цього імуноглобуліну в сироватках крові у різних групах. Нами з'ясовано, що відсоток пацієнтів із високим вмістом сироваткового IgE був значно більшим у групах з ГКР, поєднаною з ЛБ, і ГКР, поєднаною з ЛМБ, щодо групи лише з ГКР – відповідно 32,14 і 26,53 проти 3,45 %,  $p < 0,05$ , і достовірно не відрізнявся між ними. Отримані нами результати співпадають з даними інших науковців ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського, які встановили підвищення середньої концентрації сироваткового імуноглобуліну Е у хворих як на ЛБ, так і на локалізовану склеродермію, поєднану з ЛБ [212]. Отримані нами результати підвищення концентрації сироваткового IgE у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, можна пояснити здатністю борелій індукувати вивільнення гістаміну з базофілів, що й спричиняє зростання вмісту цього імуноглобуліну [103] і активізує IgE-залежну відповідь організму на інфікування бореліями [229]. Щодо підвищення концентрації сироваткового IgE у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, то деякі автори пов'язують цей феномен зі змінами в клітинах слизової оболонки тонкої кишки хворого, які можуть сприяти всмоктуванню неадекватно метаболізованих білкових антигенів з подальшим розвитком алергічних розладів. Окрім того, в інших дослідженнях було виявлено, що пацієнти, інфіковані *G. lamblia*, мали високі титри загального і специфічного IgE, а також шкірну гіперреактивність до антигенів доквілля [230]

Зміни транскрипційної активності генів імунної системи в периферичній крові та шкірі пацієнтів з кропив'янкою оцінювали в численних дослідженнях, головним чином при хронічній спонтанній кропив'янці (ХСК). Так, Х. Wang [231] виявив змінені рівні мРНК TLR2, TLR7, TLR9 і DC-SIGN (специфічної для дендритних клітин молекули міжклітинної адгезії) у мононуклеарних клітинах периферичної крові пацієнтів із ХСК. Також при ХСК вивчали активацію генів системних прозапальних цитокінів [58, 232]. Підтверджено, що вміст ІЛ-6 підвищується у сироватці або плазмі пацієнтів із ХСК. Крім того, рівні ІЛ-6 корелюють з активністю захворювання і розглядаються як її біомаркер, який також можна застосовувати для моніторингу ефективності

лікування хворих [233]. Проте змін експресії мРНК цього цитокіну в нашому дослідженні не виявлено, мабуть, тому що обстежували хворих на ГКР, при якій патологічні зміни скороминучі й менше виражені.

Згідно з результатами досліджень зарубіжних науковців з'ясовано, що ІЛ-17 опосередковує побічні ефекти при ХСК, стимулюючи міграцію нейтрофілів і сприяючи інфільтрації нейтрофілами ділянок шкірних уражень [234, 235]. Також встановлено, що індукція транскрипції гена ІЛ-17 у периферичній крові супроводжується підвищенням експресії фактора транскрипції RORC, що спрямовує диференціювання «наївних» лімфоцитів у бік Th17-клітин. Доведено, що Th17-клітини відіграють вагомий роль у патогенезі ХСК. На жаль, при цій недозі рівні ІЛ-17 у сироватці не корелюють з активністю патологічного процесу в шкірі [236]. На думку ряду вчених, позитивний вплив анти-ІЛ-17А антитіл (секукінумабу) необхідно досліджувати як нову терапевтичну стратегію, особливо у пацієнтів із ХСК, які отримували високі дози антигістамінних препаратів, повторні курси стероїдів та омалізумабу і не мали суттєвої відповіді на лікування [237].

За даними зарубіжних дослідників, сироваткові концентрації ІЛ-17, ІЛ-23 і TNF- $\alpha$  були значно вищими у пацієнтів із ХСК порівняно зі здоровими особами [238]. Також виявлено достовірну позитивну кореляцію між концентраціями ІЛ-17, ІЛ-23 і TNF- $\alpha$  у сироватках хворих і активністю недуги, оціненою за кумулятивним індексом UAS за 7 днів до забору крові. Результати інших досліджень також продемонстрували збільшення експресії TNF- $\alpha$  за відсутності змін ІЛ-1 $\beta$ . У деяких випадках встановлено ефективність інгібіторів TNF- $\alpha$  при ХСК [239].

Наше дослідження виявило індукцію транскрипції гена IFN- $\gamma$  основного цитокіна, що виробляється Т-хелперами 1-го типу (Th1). Однак, існуючи дані щодо рівня IFN- $\gamma$  у сироватці крові при кропив'янці є суперечливими і недоведеними [240]. Підвищена експресія IFN- $\gamma$  спостерігалася при спонтанних висипках порівняно зі здоровою шкірою, на тлі меншої кількості клітин, що



експресують IFN- $\gamma$  порівняно з клітинами, які експресують цитокіни IL-4 або IL-5 [241].

У проведеному дослідженні нами виявлено підвищену експресію основних Th2-залежних цитокінів – IL-4 та IL-5. Цей результат підтверджує вирішальну роль Th2-клітин у механізмах розвитку кропив'янки. IL-4 виробляється Th2-клітинами, базофілами, мастоцитами і сприяє синтезу IgE плазмоцитами. IL-4 також стимулює експресію високоафінних рецепторів IgE (Fc $\epsilon$ RI) на мастоцитах. Окремі дослідження демонструють, що рівні циркулюючого IL-4 не змінюються у пацієнтів з кропив'янкою [242]. IL-5 стимулює відповіді еозинофілів на хемокіни і є життєвоважливим для їх розвитку та виживання. Встановлено, що рівні IL-5 у сироватках крові у пацієнтів з ХКР і експресія IL-5 підвищена при пухирях порівняно зі шкірою без уражень і нормальною шкірою. Дослідження [243] демонструє, що Th1-/Th2- і Th17-асоційовані цитокіни значно збільшені та корелюють з активністю захворювання при кропив'янці порівняно із здоровими людьми. Це дослідження показує, що ГКР спричинює більш виражену імунну Th2-відповідь, ніж ХКР. Різні профілі цитокінів у пацієнтів з ГКР і ХКР настановлюють на припущення, що рівень продукції Th1/Th2 і Th17-залежних цитокінів, можливо, дозволить ідентифікувати пацієнтів, які мають тенденцію до розвитку ХКР у майбутньому. Останні дані підтверджують теорію про те, що Т-клітини є важливим кандидатом у таргетному лікуванні кропив'янки. Препарати на основі моноклональних антитіл, які впливають на рівень IL-5 (бенралізумаб і меполізумаб), IL-4 (дупілумаб) або IL-1 (канакінумаб), наразі розробляються для лікування ХКР [244].

Ми виявили зниження рівня відносної нормалізованої експресії генів FOXP3 та IL-10 у пацієнтів із ГКР. Раніше іншими дослідниками також доведено, що циркулюючі FOXP3<sup>+</sup> Tregs знижені та/або дефектні при ХКР [245]. Арші та колеги (2014) продемонстрували значне зниження кількості циркулюючих CD4 + CD25 + FOXP3 + Т-клітин у пацієнтів із ХКР порівняно зі здоровими особами [246]. Однак, не було помітної різниці в рівнях IL-10,

TGF- $\beta$  та IL-17 у сироватках пацієнтів із ХКР. IL-10 також має інгібуючу дію на виживання еозинофілів. Однак, при ХКР експресія IL-10 не змінюється [247]. Немає також жодного системного зв'язку між даними про експресію IL-10 в експерименті та в пацієнтів із ХКР порівняно зі здоровими особами або рівнями мРНК у мононуклеарних клітинах периферичної крові [248].

Зміни в транскрипційній активності генів, які беруть участь у різноманітних біологічних функціях, таких як епідермальна диференціація, внутрішньоклітинна сигналізація, клітинний цикл, запалення або коагуляція, були описані раніше [58]. Диференційно експресовані гени у пацієнтів з ураженнями шкіри в результаті ХСКР патогенетично пов'язані з внутрішньоклітинними транскрипційними факторами (ATF3, EGR1, FOSL1, MYC, NR4A2, CSRNP1), внутрішньоклітинними сигналами (AKR1B10, DDX, FPR1, MT2A, SLC25A25, STEAP4, TUBB2A), метаболізмом ліпідів (LDLR, CH25H), вродженим імунітетом (LILRB4, TLR2), металопротеїназами (ADAMTS4), активацією Т-лімфоцитів (CD69), факторами росту (AREG-амфірегулін, CSF3R) або різноманітними хемокінами (CCL2, CCL4, CXCL2) [58]. Зокрема, транскриптомний аналіз біоптатів ураженої шкіри у пацієнтів з кропив'янкою показав значну активізацію 506 генів і зниження експресії 51 гена [249]. Більшість генів з підвищеною регуляцією залучені до клітинної адгезії (селектин Е), клітинної активації (CD69) і хемотаксису (CCL2). Виявлено зміни в 12 канонічних шляхах, включаючи внутрішньоклітинні Ras-та Янус-кіназні шляхи, цитокінові сигнальні шляхи (IL-9, IL10 та IFN), стійку запальну відповідь (iNOS та глюкокортикоїдні шляхи) і посилення клітинної проліферації (контроль клітинного циклу). Два важливі шляхи в патофізіології кропив'янки пов'язані з мастоцитами і системою комплементу. Так, численні активовані гени виявлено в мастоцитах після активації через високоафінний рецептор для IgE, включаючи CSF1, IL1R1, CCL4, CD69, TNFAIP6, NFKB1, MYC і MAP3K14 [249]. Ці результати корелюють також із даними нашого дослідження щодо виявленої транскрипційної активації генів NFKB1 і CRP.

Порушена цитокін-хемокінова мережа може відігравати важливу роль у виникненні захворювань, пов'язаних із запальними процесами, такими як хронічна ідіопатична КР (ХІКР). Сантос і співавт. (2012) виявили значно підвищені рівні хемокінів CXCL8, CXCL9, CXCL10 і CCL2 у сироватці крові у пацієнтів з ХІКР порівняно зі здоровими особами [250]. Базальна секреція CCL2 мононуклеарними клітинами периферичної крові або індукована ентеротоксином *A Staphylococcus aureus* (SEA) підвищена у пацієнтів з ХІКР. Крім того, підвищені рівні мРНК CCL2 і CXCL8 були виявлені в моноцитах пацієнтів після стимуляції SEA. Ці результати показали, що збільшення експресії CCL2/CXCL8 моноцитами сприяє формуванню прозапального середовища при ХІКР [250]. Наше дослідження також продемонструвало активацію експресії гена CXCL8 у пацієнтів з ГКР.

Отже, аналіз транскрипційної активності 84 досліджених генів продемонстрував, що розвиток ГКР спричинює індукцію експресії 14 генів, залучених у регуляцію імунної відповіді, на тлі репресії двох генів. Розвиток ГКР призводить до транскрипційної активації прозапальної сигналізації на фоні дефіциту супресорної ланки.

Використання аналізу транскриптомів допомагає зрозуміти розвиток відповіді організму хворого на ЛБ на проникнення *B. burgdorferi*. При цій недозі в дослідженнях як *ex vivo* так й *in vivo* широко використовуються мононуклеарні клітини периферичної крові (МКПК) завдяки легкій доступності їх отримання й тому, що вони є одним із домінуючих класів імунних клітин у крові. Ряд вчених при аналізі профілю транскрипції макрофагів і моноцитів периферичної крові за допомогою мікрочипів під впливом *B. burgdorferi* встановили, що 1962 гени були активовані, а у 2096 – експресія виявилася зниженою [251].

Отримані нами дані частково співзвучні з результатами транскриптомного аналізу МКПК, проведеного групою науковців, які продемонстрували, що *B. burgdorferi* спричинює активацію експресії генів прозапальних цитокінів IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  та IL-6 [252]. Крім того, цими

дослідниками було виявлено, що в МКПК антигени борелій активують гени інтерферону типу I через активацію  $IFN-\beta$  і ще кількох інтерферон-індуцибельних генів.

При транскриптомному аналізі, здійсненому зарубіжними науковцями шляхом РНК-секвенування МКПК, виділених у пацієнтів із ЛБ, встановлено, що активується експресія кількох толл-подібних рецепторів (TLR) – TLR-1, -2, -7 і -8. Водночас, *B. burgdorferi* не містить ліпополісахаридів (LPS) і не активує TLR-4, як усі інші грамнегативні бактерії [253]. З іншого боку, збудник ЛБ містить ліганди, які активують різні інші TLR. Зокрема, встановлено, що *B. burgdorferi* шляхом розпізнавання триацильованої ліпідної частини на її клітинній поверхні поверхнево локалізованих ліпопептидах, активує гетеродимери TLR-2/1 як це показано і результатами наших досліджень. Взаємодія TLR-2 з протеїном А зовнішньої поверхні *B. burgdorferi* (OspA) має вирішальне значення на ранній стадії патогенезу ЛБ [254] і, як вважають ряд вчених, опосередковує короткострокові та віддалені результати захворювання. При ЛБ TLR-2 є основним трансмембранним сенсором і перетворювачем сигналу для трипальмітоїл-S-гліцерил-цистеїн (Pam3Cys)-модифікованих ліпопротеїнів, що містить OspA *B. burgdorferi*. Модифікація Pam3Cys сприяє ад'ювантній активності для індукції гуморальних відповідей, підтверджуючи, що TLR-2 може функціонувати як ад'ювантний рецептор для OspA-вакцини. Важливість TLR-2 у гуморальній відповіді на OspA була доведена завдяки тому, що загальний рівень сироваткового імуноглобуліну класу G був знижений у TLR-2-дефіцитних мишей порівняно з тваринами без такого дефіциту [255]. Однонуклеотидні поліморфізми (SNP) у генах TLR також модулюють імунну відповідь хворого на ЛБ [256].

Після початкового розпізнавання *B. burgdorferi* гетеродимерами TLR-2 / TLR-1 фагоцитоз вважається першою стадією запалення, пов'язаного з вродженим імунітетом. Це розпізнавання призводить до тривалого синтезу прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$ . Відомо, що TLR беруть участь і в розпізнаванні нуклеїнових кислот мікрорганізмів (наприклад,

TLR-7, -8 і -9), зокрема можуть сенсувати РНК або ДНК *B. burgdorferi*. Це призводить до активації інтерференової сигналізації.

На ранніх стадії інфекції, спричиненої *B. burgdorferi*, моноцити/макрофаги виробляють IL-1 $\beta$  у високих концентраціях [257], синтез якого активується, переважно, молекулами пептидоглікану бактерійної клітинної стінки. Надалі, після початкової імунної активації, IL-1 $\beta$  контролює продукцію інших прозапальних, переважно вже Th17-залежних цитокінів – IL-17A, IL-17F, IL-17AF та IL-22. Продукція різних цитокінів, особливо IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  та IL-17, має вирішальне значення в патогенезі ЛБ. У дослідженні, проведеному зарубіжними фахівцями, було оцінено рівні 58 імунних медіаторів і 7 маркерів гострої фази в сироватках крові пацієнтів із ЛБ і відповідної контрольної групи [258]. У хворих на ЛБ спостерігали підвищені рівні хемокінів моноцитарного походження (CCL19, CXCL9, CXCL10), маркерів гострої фази запалення, зокрема CRP та сироваткового амیلлоїду А (SAA), а також кількох представників родини цитокінів IL-1 (IL-1Ra, IL-18, IL-33), системних прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$  та IL-6 [258].

Використовуючи транскриптомні мікроерей-чипи, американські вчені визначили глобальні зміни експресії у зразках біопсій шкіри, взятих на межі ураженої і здорової ділянок у хворих на мігруючу еритему (ME) до початку лікування і порівняли їх із контрольною групою (здорові особи), у котрих не було клінічних проявів і серологічних маркерів ЛБ [259]. Патерн транскрипції в ME-біопсіях складався з 254 диференційно-регульованих генів (180 індукованих і 74 репресованих), включаючи індукцію генів хемокінів, цитокінів, толл-подібних рецепторів, антимікробних пептидів та інших [259].

Отже, у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, спостерігається індукція транскрипційної активності генів вродженої імунної системи і прозапальних цитокінів порівняно з хворими лише на ГКР.

Проведено лікування 39 хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ. Діагноз ГКР виставляли на підставі типових клінічних проявів недуги – наявність висипань (уртикарій) і свербіж, формулювали згідно з класифікацією МКХ-10 і

протоколу надання медичної допомоги хворим на алергічну кропив'янку та набряк Квінке, затвердженим МОЗ України за № 432 від 03.07.06 р., і рекомендацій щодо лікування хворих на кропив'янку, розроблених відділом дерматології Європейської академії алергії та клінічної імунології (The European Academy of Allergy and Clinical Immunology – EAACI ) разом із Глобальною європейською мережею з алергії та астми (Global Allergy and Asthma European Network – GA2LEN), Європейським дерматологічним форумом (European Dermatology Forum – EDF) і Всесвітньою організацією з алергії (World Allergy Organization – WAO).

ЛМБ діагностували як супутнє захворювання при ГКР згідно з клінічною класифікацією [15, 155, 173] і міжнародних методичних рекомендацій (інструкцій, керівництв) [10, 172]

Для характеристики клінічних проявів ГКР використали уніфіковану шкалу оцінки активності кропив'янки (Urticaria activity score – UAS).

Перед призначенням терапії провели ретельний аналіз наявності алергічних хвороб в анамнезі цих пацієнтів. З'ясовано, що atopічний дерматит відзначали у 15,4 % осіб, бронхіальну астму – у 10,3 %, алергічний риніт – у 17,9 %, алергічний контактний дерматит (АКД) – у 7,7 % хворих. Решта 19 (48,7 %) пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, алергічних хвороб в анамнезі не зазначали. У подальшому, залежно від наявності алергічних хвороб в анамнезі чи їх відсутності, усіх пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, розподілили на дві групи. У групу I увійшли 20 хворих, які мали алергічні недуги в анамнезі, у групу II – 19 осіб без алергічних хвороб.

Встановлено, що середній ступінь вираження кожного клінічного прояву ГКР (висипання і свербіж) у пацієнтів обох груп до початку лікування суттєво не відрізнявся. Так, у хворих із алергічними хворобами в анамнезі (група I) інтенсивність висипань склала  $(1,05 \pm 0,22)$  балу, а свербезу –  $(2,50 \pm 0,51)$  балу проти відповідно  $(1,11 \pm 0,32)$  і  $(2,58 \pm 0,51)$  балу в групі зіставлення, у пацієнтів якої в анамнезі не було алергічних недуг (група II),  $p > 0,05$ . В обох групах інтенсивність свербезу переважала над кількістю висипань, визначе-

ними за шкалою UAS у балах: у групі I ( $2,50 \pm 0,51$ ) проти ( $1,05 \pm 0,22$ ) балу, а у групі II ( $2,58 \pm 0,51$ ) проти ( $1,11 \pm 0,32$ ) балу,  $p < 0,05$ .

Окрім цього, хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, турбували гіркота в роті, тяжкість у правому підребер'ї, нудота, нестійкі випорожнення (закрепи, пронос), які відзначались однаково часто в обох групах.

Для терапії ЛМБ і усунення цієї недуги як можливого тригерного фактору кропив'янки у пацієнтів із ГКР, пов'язаною з ЛМБ, застосували антибактерійний препарат системного застосування, який використовується для лікування протозойних інфекцій, орнідазол в дозі 1 000 мг на добу (по 500 мг двічі) *per os*. Беручи до уваги той факт, що стійкість лямблій призводить до масивного розпаду паразитів і всмоктування продуктів їх розпаду в кров, що може стати причиною посилення інтоксикації та сенсibiliзації організму [15], окрім етіотропного лікування хворі отримували кремнію діоксид по 2 пакетики-саше (1 пакетик містить 1 г кремнію діоксиду) 3 рази на добу за 1 год до вживання їжі або застосування інших лікарських засобів, а також сухий екстракт плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу *per os*.

Одночасно з медикаментозним лікуванням призначали рясне пиття й дієту з включенням харчових волокон, що є природними сорбентами (каші, груші, сухофрукти, печені яблука), рекомендували обмежити вживання цукру, м'яких м'ясних юшок, гострих і солоних страв, не споживати молочні продукти [15]. Курс зазначеного комплексного лікування тривав 5 днів.

Ефективність проведеного лікування в обстежених пацієнтів визначали на 6-ий день від початку терапії за динамікою основних клінічних проявів кропив'янки, оцінених у балах за шкалою UAS, і динамікою скарг з боку травної системи, зокрема на гіркоту в роті, тяжкість у правому підребер'ї, нудоту, нестійкі випорожнення (закрепи, пронос).

Встановлено, що на 6-й день лікування ЛМБ середня інтенсивність свербіжності та активності кропив'янки, виражена у балах, у пацієнтів обох груп суттєво зменшилися щодо відповідного рівня до початку лікування,  $p < 0,05$ , а число висипань (уртикаріїв) – лише у групі II, особи якої не відзначали

алергічних хвороб в анамнезі. Однак, у групі I (з алергічними хворобами в анамнезі), порівняно з групою II (без цих недуг), позитивна динаміка кожного з досліджених клінічних показників була повільнішою: середнє число висипань (пухирів) у групі I зменшилося лише в 1,1 рази, а у групі II – у 3,5 рази, різниця між групами більше ніж утричі, інтенсивність свербіжів – відповідно в 1,3 проти 2,5 рази, різниця майже удвічі, а активність патологічного процесу – відповідно в 1,3 проти 2,7 рази, різниця більше ніж удвічі.

Водночас варто зазначити, що на 6-й день лікування середня кількість висипань у пацієнтів групи II (без алергічних хвороб в анамнезі) була майже утричі меншою порівняно з групою I (з цими недугами) –  $(0,32 \pm 0,48)$  проти  $(0,95 \pm 0,22)$  балу, середня інтенсивність свербіжів в 1,9 рази нижчою –  $(1,05 \pm 0,23)$  проти  $(1,95 \pm 0,22)$  балу, а середня активність патологічного процесу удвічі меншою –  $(1,37 \pm 0,60)$  проти  $(2,80 \pm 0,41)$  балу,  $p < 0,05$ .

На наступний день після п'ятиденної комплексної терапії орнідазолом, кремнію діоксином і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої (6-й день від початку лікування) скарги на гіркоту в роті і тяжкість у правому підребер'ї зникли в усіх хворих обох груп. Водночас, нудоту відзначав 1 (5,0 %) пацієнт групи I (із наявністю алергічних хвороб в анамнезі), а нестійкі випорожнення – також 1 (5,3 %) хворий групи II (без алергічних хвороб). Отже, після проведеного комплексного лікування ЛМБ в обох групах переважна більшість хворих не висловлювали скарг з боку травної системи, що свідчить про ефективність застосованої терапії.

Оскільки у хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, обох груп після комплексного лікування з використанням орнідазолу ще залишилися прояви кропив'янки (свербіж, за оцінкою в балах, переважав над висипанням) й недуга мала певну активність, вирішено продовжити лікування антигістамінним препаратом. Для цього обрали біластин, який належить до неседативних антагоністів гістаміну тривалої дії, є високоселективним блокатором периферичних H<sub>1</sub>-рецепторів, що не зв'язується з мускариновими рецепторами і, за даними більшості міжнародних протоколів лікування на сьогодні,



препарати цієї групи визнано препаратами першої лінії для лікування гострої, фізично індукованої, спонтанної та ідіопатичної хронічної кропив'янок [260].

Призначали біластин у дозі 20 мг 1 раз на добу протягом 10 днів. Ефективність цього лікування в обстежених пацієнтів обох груп визначали на 11-й день від початку терапії біластином (16-й день від початку комплексного лікування хворих) за динамікою ступеня вираження клінічних проявів і активності кропив'янки, визначеними за шкалою UAS, вираженими в балах.

Встановлено, що на 11-й день лікування біластином (16-ий день від початку комплексної терапії) у пацієнтів, котрі страждали від ГКР, поєднаної з ЛМБ, і відзначали в анамнезі алергічні хвороби порівняно з початком лікування цим препаратом суттєво зменшилися середні показники кількості висипань та інтенсивності свербіжів, а також активності кропив'янки, виражені в балах ( $p < 0,05$ ), залишаючись досить виразними. Водночас в осіб із ГКР, поєднаною з ЛМБ, які не зазначали алергічних недуг в анамнезі (група II), середня кількість висипань (пухирі) за десять днів лікування біластином зменшилася у 6,4 рази, а у групі I (з наявністю алергічних недуг в анамнезі) – лише у 3,2 рази, середня інтенсивність свербіжів – відповідно у 21,0 проти 13,0 рази, а активність патологічного процесу – у 12,5 проти 6,2 рази. Крім того, у цей час усі середні величини свербіжів, уртикарій і активності кропив'янки, динаміку яких досліджували, у хворих групи II, виявилися ще й достовірно нижчими ніж у пацієнтів групи I,  $p < 0,05$ . Зокрема, кількість пухирів (висипань) у хворих групи II, порівняно з групою I, була меншою вшестеро – відповідно  $(0,05 \pm 0,23)$  проти  $(0,30 \pm 0,47)$  балу, інтенсивність свербіжів утричі –  $(0,05 \pm 0,23)$  проти  $(0,15 \pm 0,37)$  балу, активність патологічного процесу учетверо –  $(0,11 \pm 0,46)$  проти  $(0,45 \pm 0,76)$  балу.

Отже, у пацієнтів з ГКР, поєднаною з ЛМБ, які в анамнезі не відзначали алергічних хвороб, на 16-й день комплексного лікування з використанням послідовно орнідазолу (5 днів) і біластину (10 днів), клінічні прояви кропив'янки (пухирі та свербіж) зникли у 18 (94,7 %) із 19 обстежених. Лише в 1 хворого відзначався незначний непостійний свербіж і були наявні 5 пухирів,

кожна з ознак була оцінена в 1 бал. Тому подальшого лікування пацієнти цієї групи не потребували.

Водночас у групі I, хворі якої вказували на алергічні недуги в анамнезі, у цей час (11-й день лікування біластином, 16-й день комплексної терапії) було 3 особи, які відзначали незначно виражений свербіж, але не дошкульний, який не завдавав значного клопоту, і був оцінений в 1 бал, що у середньому в групі склало  $(0,15 \pm 0,37)$  балу, і 6 хворих, в яких відзначався не рясний, до 20 пухирів, висип на шкірі, оцінений у кожного пацієнта в 1 бал, що склало в середньому в групі  $(0,30 \pm 0,47)$  балу. Тобто клінічне одужання наступило лише у 14 (70,0 %) із 20 пацієнтів, які мали алергічні хвороби в анамнезі.

Усе зазначене вище спонукало нас хворим групи I продовжити лікування біластином у попередній дозі (20 мг на добу) ще на 5 днів, загальна тривалість терапії зазначеним антигістамінним препаратом склала 15 днів. Після завершення такого лікування, у пацієнтів знову проаналізували динаміку клінічних проявів і активності кропив'янки.

Через 15 днів лікування біластином (через 20 днів від початку комплексної терапії орнідазолом і біластином) оцінили клінічні прояви ГКР і активність патологічного процесу за шкалою UAS. Встановлено, що 19 (95,0 %) осіб із 20 повністю одужали. Лише в 1 пацієнта було 10 пухирів (1 бал), свербіжу не відзначав жоден з обстежених. Відповідно середній показник кількості пухирів у пацієнтів цієї групи склав  $(0,05 \pm 0,22)$  балу, інтенсивність свербіжу – 0 балів, середня активність кропив'янки –  $(0,05 \pm 0,22)$  балу,  $p < 0,05$ .

Катамнестично, через 8-10 місяців після проведеної комплексної терапії, обстежено 19 пацієнтів, які мали ГКР, поєднану з ЛМБ. З них 10 осіб отримували лікування орнідазолом, кремнію діоксидом та екстрактом плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів з наступним десятиденним курсом біластину в дозі 20 мг на день і належали до групи II, в анамнезі яких не було алергічних хвороб. Решту 9 пацієнтів входили в групу I, мали в анамнезі алергічні недуги, і після комплексної терапії лямбліозу, отримували біластин в дозі 20 мг протягом п'ятнадцяти днів. Протягом періоду, що минув після

лікування, обстежені пацієнти обох груп заперечували можливість повторного їх зараження лямбліями. Респонденти обох груп також заперечували контакт з алергенами.

Появу симптомів ГКР (висипання і свербіж) відмітили по 2 пацієнти у кожній із груп. Кількість висипань та інтенсивність свербіжу в кожного хворого склали по 1 балу, активність – 2 бали, що відповідало легкому ступеню кропив'янки. При повторному мікроскопічному дослідженні калу цист лямблій у жодного пацієнта не виявлено. Їм призначено лише п'ятиденний курс лікування біластином у дозі 20 мг на добу, після якого зазначені прояви ГКР зникли.

Отже, у групі хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, які мали алергічні хвороби в анамнезі, повне одужання отримали у 95,0 % осіб, лише після тривалого комплексного лікування, яке полягало у послідовному застосуванні п'ятиденного курсу антибактерійного препарату системної дії з протипротозойною активністю орнідазолу і наступного п'ятнадцятиденного курсу антигістамінного селективного неседативного препарату біластину.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукового завдання, яке полягає в покращенні діагностики гострої кропив'янки, поєднаної з Лайм-бореліозом та з лямбліозом, підвищенні ефективності терапії хворих на підставі з'ясованих клініко-патогенетичних особливостей цих недуг і результатів лабораторних досліджень.

1. Хворі на гостру кропив'янку, поєднану з Лайм-бореліозом, частіше зазнавали одноразових укусів кліщів порівняно з пацієнтами лише із ЛБ – 60,0 % проти 23,5 %,  $p < 0,05$ ; 78,4 % хворих обох груп відмічали укуси кліщів у червні-серпні при відвідуванні лісосмуги/лісу; пацієнти з гострою кропив'янкою, поєднаною із Лайм-бореліозом, у 2,5 рази частіше ніж хворі на ЛБ, видаляли кліщів енергійним рухом,  $p < 0,05$ . Майже третина (32,4 %) пацієнтів обох груп для видалення кліщів скористалася допомогою медичних працівників.

2. У хворих на гостру кропив'янку, поєднану з Лайм-бореліозом чи з лямбліозом, свербіж інтенсивніший і дошкульніший за висипання – відповідно  $(2,39 \pm 0,63)$  проти  $(1,68 \pm 0,77)$  балу і  $(2,59 \pm 0,54)$  проти  $(1,39 \pm 0,53)$  балу ( $p < 0,05$ ), за шкалою UAS, ніж в осіб лише з гострою кропив'янкою. Пацієнти з кропив'янкою, поєднаною з Лайм-бореліозом, частіше уп'ятеро скаржилися на втому/загальну слабкість і майже учетверо – на біль голови порівняно з хворими лише на гостру кропив'янку; учетверо частіше на припухлість і біль суглобів і відповідно усемеро і утричі – на біль м'язів, порівняно з тими, хто мав лише гостру кропив'янку або гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом,  $p < 0,05$ . Хворі на алергодерматоз, поєднаний з лямбліозом, більше ніж у 2,6 рази частіше відзначали гіркоту в роті, утричі – тяжкість у правому підребер'ї і в 1,7 рази – нудоту порівняно з тими, хто мав лише гостру кропив'янку чи гостру кропив'янку, поєднану з Лайм-бореліозом,  $p < 0,05$ .

3. Пацієнти з гострою кропив'янкою, порівняно з хворими, в яких алергодерматоз поєднувався з Лайм-бореліозом чи лямбліозом, суттєво

частіше відзначали в анамнезі алергічний контактний дерматит (у 2,3 і 5,9 рази відповідно), медикаменти й контакт з алергенами, як тригерними факторами цієї недуги – відповідно у 4,4 і 7,6 й у 5,8 і 20,7 рази,  $p < 0,05$ . У хворих на гостру кропив'янку, поєднану з Лайм-бореліозом, алергічні хвороби в анамнезі асоціювалися з більшою кількістю висипань і вищою активністю кропив'янки, а в осіб лише з алергодерматозом – ще й з дошкульнішим свербіжем,  $p < 0,05$ , ніж в осіб без цих недуг у минулому. У хворих на алергодерматоз, поєднаний із лямбліозом, і тригерним фактором, харчовими продуктами, суттєво інтенсивнішими були висипання, ніж в осіб без цього чинника –  $(1,89 \pm 0,60)$  проти  $(1,28 \pm 0,45)$  балу,  $p < 0,05$ , а в пацієнтів із гострою кропив'янкою, поєднаною з Лайм-бореліозом, і тригерним фактором, вживанням медикаментів, у подальшому асоціювалося з вищою активністю недуги,  $p < 0,05$ .

4. Застосування двохетапного серологічного обстеження дозволило на першому етапі (тест ELISA) виявити специфічні сироваткові антитіла IgM і/чи IgG до *B. burgdorferi s. l.* (збудника Лайм-бореліозу) у 26,4 % хворих на гостру кропив'янку. Метод імуноблоту дозволив виключити хибнопозитивні результати першого етапу і підтвердити наявність специфічних анти-IgM до *B. burgdorferi s. l.* у 60,7 %, анти-IgG – у 71,4 % пацієнтів.

5. Методом імуноблоту підтверджено причетність *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii* окремо або у поєднанні до виникнення Лайм-бореліозу у хворих як лише на цю недугу, так і при її поєднанні з гострою кропив'янкою, однак при моноінфекції переважно виявляли специфічні сироваткові антитіла класів M і G до *B. burgdorferi s. s.*, а при поєднаній патології – до *B. afzelii*,  $p < 0,05$ .

6. Метод імуноблоту EUROLINE *Borrelia RN-AT adv* дозволив розширити палітру збудників Лайм-бореліозу за рахунок виявлення специфічних анти-IgM одночасно до OspC чотирьох борелій: *B. spielmanii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii*, які серед хворих на Лайм-бореліоз,

поєднаний із гострою кропив'янкою, знайдено у 72,2 % осіб, а лише на Лайм-бореліоз – у 84,7 %.

7. Середня концентрація IgE у сироватці крові пацієнтів з гострою кропив'янкою, гострою кропив'яною, поєднаною з Лайм-бореліозом чи з лямбліозом, суттєво вища за середні показники в контрольній групі,  $p < 0,05$ . Водночас у хворих на поєднану патологію частка осіб з високим рівнем сироваткового IgE значно більша, ніж у групі лише з гострою кропив'янкою – 32,14 і 26,53 проти 3,45 %,  $p < 0,05$ , що свідчить про додатковий алергізуючий вплив борелій і лямблій на організм хворих.

8. Гостра кропив'янка призводить до транскрипційної активації прозапальної сигналізації на тлі дефіциту супресорної ланки, що супроводжується підвищенням експресії генів RORC, NLRP3-інфламмасоми і фактора транскрипції NFkB1. Такі зміни відбуваються на тлі транскрипційної репресії гена FOXP3 і Treg-залежного супресорного цитокіну IL10. У хворих на гостру кропив'янку, поєднану з Лайм-бореліозом, відзначається активація транскрипційної активності генів вродженої імунної системи і виразніша індукція генів прозапальних цитокінів порівняно з пацієнтами лише з гострою кропив'янкою.

9. Хворим на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом, без алергічних хвороб в анамнезі, доцільно призначати орнідазол, кремнію діоксид, сухий екстракт плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів з подальшим десятиденним курсом біластину в дозі 20 мг на добу, що сприяло повному клінічному одужанню 94,7 % осіб. У пацієнтів з гострою кропив'янкою, поєднаною з лямбліозом, й алергічними хворобами в анамнезі зазначене комплексне лікування менш ефективне, одужало лише 70,0 % осіб, тому такі хворі потребують подовженого застосування біластину до п'ятнадцяти днів.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтів із гострою кропив'янкою з припухлістю суглобів, болем суглобів і м'язів, втомою/загальною слабкістю, високим вмістом сироваткового IgE і наявністю в анамнезі епізодів присмокування кліщів чи за відсутності таких, але перебуванням в ендемічних щодо кліщових інфекцій регіонах, доцільно обстежувати методами ІФА та імуноблоту на присутність специфічних сироваткових антитіл класів M та G до *B. burgdorferi s. l.*

2. При обстеженні хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з гострою кропив'янкою, доцільно застосовувати метод мультиплексної непрямой імунофлуоресценції для виявлення специфічних антитіл класів M і/або G до *B. henselae*, що збільшить можливість виявити тригерні чинники гострої кропив'янки, краще провести диференційну діагностику та призначити адекватне лікування.

3. Пацієнтів із гострою кропив'янкою і скаргами на гіркоту в роті, тяжкість у правому підребер'ї та нудоту необхідно обстежувати на наявність цист лямблій, застосувавши методом мікроскопії калу, що дасть можливість розширити пошук тригерного фактора алергодерматозу і провести диференційну діагностику, а в разі виявлення цих найпростіших, провести попередню елімінаційну п'ятиденну терапію орнідазолом разом з кремнію діоксидом і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої.

4. Наявність у хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом, алергічних недуг в анамнезі потребує тривалішого лікування антигістамінним препаратом біластином порівняно з пацієнтами без цих хвороб в анамнезі.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гостра кропив'янка – актуальна мультидисциплінарна проблема: огляд літератури / С. В. Зайков, А. Є. Богомолів, Т. В. Кириленко, А. П. Гришило. *Астма та алергія*. 2022. № 3. С. 66–76.
2. The general characteristics of acute urticaria attacks and the factors predictive of progression to chronic urticaria / S. Comert, E. Celebioglu, G. Karakaya, A. F. Kalyoncu. *Allergol. Immunopathol.* 2013. Vol. 41, № 4. P. 239–245.
3. Mexican guidelines on the diagnosis and treatment of urticaria / D. Larenas-Linnemann, M. A. Medina-Avalos, J. A. Ortega-Martell et al. *Rev. Alerg. Mex.* 2014. Vol. 61, № 2. P. 118–193.
4. Pier J., Bingemann T. A. Urticaria, Angioedema, and Anaphylaxis. *Pediatrics in Review*. 2020. Vol. 41, № 6. P. 283–292. <https://doi.org/10.1542/pir.2019-0056>
5. Minciullo P. L., Cascio A., Gangemi S. Association between urticaria and nematode infections. *Allergy Asthma Proc.* 2018. Vol. 39, № 2. P. 86–95;
6. Kudryavtseva A. V., Neskorođova K. A., Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated revive of the pathogenesis and management. *PAI*. 2019. Vol. 30, № 1. P. 17–24. doi: 10.1111/pai.12967.
7. Mazur M., Czarnobilska M., Czarnobilska E. Prevalence and potential risk factors of urticaria in the Polish population of children and adolescents. *Adv. Dermatol. Allergol.* 2020. Vol. 37, № 5. P. 785–789. doi: 10.5114/ada.2020.100489.
8. Urticaria: recommendations from the Italian Society of Allergology, Asthma and Clinical Immunology and the Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology. *Clinical and Molecular Allergy* / N. Nettis, C. Foti, M. Ambrifi et al. URL: <https://clinicalmolecularallergy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12948-020-00123-8>. (дата звернення: 27.11.2022).



9. The EAACI/GA[2]LEN/EDF/ WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero et al. *Allergy* 2018. Vol. 73, № 6. P. 1393–1414. <https://doi.org/10.1111/all.13397>

10. Alberta public health disease management guidelines: giardiasis 2021. URL: <https://open.alberta.ca/publications/giardiasis> (дата звернення 25.11.2022).

11. Fink M. Y., Singer S. M. The intersection of immune responses, microbiota, and pathogenesis in giardiasis. *Trends Parasitol.* 2017. Vol. 33, № 11. P. 901–913. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pt.2017.08.001>

12. Halliez M. C., Buret A. G. Extra-intestinal and long term consequences of *Giardia duodenalis* infections. *World J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 19, № 47. P. 8974–8985

13. Ferguson L. C., Smith-Palmer A., Alexander C. L. An update on the incidence of human giardiasis in Scotland, 2011-2018. *Parasit. Vectors.* 2020. Vol. 13, № 1. P. 291. doi:10.1186/s13071-020-04160-9.

14. Giardiasis diagnosis and treatment practices among commercially insured persons in the United States / K. D. Beer, S. A. Collier, F. Du, J. W. Gargano. *Clin. Infect. Dis.* 2017. Vol. 64, № 9. P. 1244–1250. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cix138>

15. Малий В. П. Лямбліоз. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* 2014. № 3 (72). С. 35–43.

16. Литвин Г. О., Баса Н. Р. Хвороба Лайма у дітей на сучасному етапі. *Інфекційні хвороби.* 2021. № 2. С. 73–84. <https://ojs.tdmu.edu.ua/index.php/inf-patol/article/view/11797>

17. 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. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001206>

18. 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.

19. Lyme disease in humans / J. D. Radolf, K. Strle, J. E. Lemieux, F. Strle. *Curr. Iss. Mol. Biol.* 2021. Vol. 42. P. 333–384.
20. Distinctive evasion mechanisms to allow persistence of *Borrelia burgdorferi* in different human cell lines / K. Karvonen, J. Nykky, V. Marjomäki, L. Gilbert. *Front. Microbiol.* 2021. Vol. 12. P. 711291. doi: 10.3389/fmicb.2021.711291.
21. Mead P. Epidemiology of Lyme Disease. *Infectious disease clinics of North America.* 2022. Vol. 36, № 3. P. 495–521. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.03.004>
22. The problem of Lyme borreliosis infections in urban and rural residents in Poland, based on National Health Fund data / M. Brzozowska, A. Wierzba, A. Śliwczyński et al. *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM.* 2021. Vol. 28, № 2. P. 277–282. <https://doi.org/10.26444/aaem/121056>
23. Petrulionienė A., Radžišauskienė D., Ambrozaitis A. et al. Epidemiology of Lyme Disease in a Highly Endemic European Zone. *Medicina (Kaunas, Lithuania).* 2020. Vol. 56, № 3. P. 115. <https://doi.org/10.3390/medicina56030115>
24. The Lyme Borreliosis Spatial Footprint in the 21st Century: A Key Study of Slovenia / D. Donša, V. J. Grujić, N. Pipenbaher, D. Ivajnsič. *International journal of environmental research and public health.* 2021. Vol. 18, № 22. P. 12061. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212061>
25. Sykes R. A., Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *J. Public Health.* 2017. Vol. 39. P. 74–81.
26. Андрейчин М. А., Копча В. С., Шкільна М. І. Лайм–бореліоз. Діагностичні критерії, лікування і профілактика: метод. рекомендації. Тернопіль, ТДМУ. 2019. 52 с.
27. 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.

28. Зінчук О. М., Калюжна Л. Д. Ураження шкіри у хворих на Лайм-бореліоз пізнього періоду. *Дерматологія, косметологія, сексопатологія*. 2016. № 1–2. С. 10–14.

29. Olafsdottir B., Askling H. H. Increasing spread of borreliosis in Europe. *New microbes and new infections*. 2022. Vol. 48. P. 101022. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2022.101022>

30. 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, № 6. P. e007744. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007744>

31. BSACI guideline for the management of chronic urticaria and angioedema / R. J. Powell, S. Leech, S. Till et al. *Clin. Exp. Allergy*. 2015. Vol. 45, № 3. P. 547–565. <https://doi.org/10.1111/cea.12494/>

32. Veith I. *The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine*. Petaling Jaya : Pelanduk Publications, 1992. 296 p.

33. Hui S. D., Fen W. X., Wang N. *Manual of Dermatology in Chinese Medicine*. Seattle : Eastland Press, 1995. P. 204–213.

34. Juhlin L. The History of Urticaria and Angioedema. *Forum for Nord Derm Ven*. 2001. Vol. 6. P. 9–12.

35. Heberden W. On the Nettle-rash. *Med. Trans. Coll. Phys. London*, 1767. P. 185.

36. Рекомендації EAACI / GA<sup>2</sup>LEN / EDF / WAO щодо визначення, класифікації, діагностики та лікування кропив'янки / T. Zuberbier, W. Aberer, R. Asero et al. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2018. № 3 (108). С. 39–50.

37. Хиць А. Кропив'янка у дітей: етіологія, патогенез та лікування. *Укр. мед. часопис*. 2021. № 2. URL: <https://www.umj.com.ua/article/209711/kropiv-yanka-u-ditej-etiologicaliya-patogeneez-ta-likuvannya> (дата звернення: 24.11.2022).

38. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/ EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria /

T. Zuberbier, A. H. Abdul Latiff, M. Abuzakouk et al. *Allergy*. 2021. Vol. 77. P. 734–766.

39. Денисенко О. І. Сучасні підходи до призначення антигістамінних препаратів при резистентних формах хронічної кропив'янки. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2018. № 4 (71). С. 30–36.

40. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis / S. Radonjic-Hoesli, K. S. Hofmeier, S. Micaletto et al. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2018. Vol. 54, № 1. P. 88–101. doi:10.1007/s12016-017-8628-1

41. Acute urticaria presenting in the emergency room of a general hospital / L. Losappio, E. Heffler, C. Bussolino et al. *Eur. J. Intern. Med.* 2014. Vol. 25, № 2. P. 147–150. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2013.11.003>

42. Clinical Management of Patients with a History of Urticaria/Angioedema Induced by Multiple NSAIDs: An Expert Panel Review / R. Asero, S. Bavbek, M. Blanca et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013. Vol. 160. P. 126–133. <https://doi.org/10.1159/000342424>;

43. Кайдашев И. П. Гиперчувствительность к лекарственным препаратам. Руководство для врачей. Київ : Медкнига, 2016. 288 с.

44. Urticaria and bacterial infections / P. L. Minciullo, A. Cascio, G. Barberi, S. Gangemi. *Allergy Asthma Proc.* 2014. Vol. 35. P. 295–302. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3764>;

45. Pediatric urticaria in the Emergency Department: epidemiological characteristics and predictive factors for its persistence in children / V. Talarico, G. L. Marseglia, M. Lanari et al. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol. 53, № 2. P. 80–85. <https://doi.org/10.23822/EAACI.1764-1489.148>

46. Taiwanese dermatological association consensus for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: A 2021 update / Y. T. Cho, T. C. Chan, C. H. Lee et al. *J. Formos. Med. Assoc.* 2022. Vol. 121, № 7. P. 1191–1203. doi:10.1016/j.jfma.2022.02.007.

47. Asero R. New-onset urticaria. 2022. URL: <https://pro.uptodatefree.ir/show/8101> (дата звернення: 21.10.2022).

48. Folci M., Ramponi G., Brunetta E. A. Comprehensive approach to urticaria: From clinical presentation to modern biological treatments through pathogenesis. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2021. Vol. 1326. P. 111–137. [https://doi.org/10.1007/5584\\_2020\\_612](https://doi.org/10.1007/5584_2020_612).

49. Acute urticaria in the pediatric emergency department: Management and possible triggers / M. A. Marques-Mejías, M. Tomás-Pérez, Vilà G. -Nadal, S. Quirce. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2020. Vol. 124. P. 396–397. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.01.007> PMID:31981615.

50. Apoptosis and cell cycle pathway-focused genes expression analysis in patients with different forms of thyroid pathology / I. Bilous, L. Pavlovych, I. Krynytska et al. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2020. Vol. 8. P. 784–792. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.4760> ;

51. Nerve impulse transmission pathway-focused genes expression analysis in patients with primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis / I. I. Bilous, M. M. Korda, I. Y. Krynytska, A. M. Kamyshnyi. *Endocr. Regul.* 2020. Vol. 54. P. 109–118. <https://doi.org/10.2478/enr-2020-0013> PMID:32597152 ;

52. Bilous I. I., Pavlovych L. B., Kamyshnyi A. M. Primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis alter the transcriptional activity of genes regulating neurogenesis in the blood of patients. *Endocr. Regul.* 2021. Vol. 55. P. 5–15. <https://doi.org/10.2478/enr-2021-0002> PMID:33600668 ;

53. Analysis of the transcriptional activity of genes of neuropeptides and their receptors in the blood of patients with thyroid pathology / I. I. Kamyshna, L. B. Pavlovych, V. A. Maslyanko, A. M. Kamyshnyi. *J. Med. Life.* 2021. Vol. 14. P. 243–249. <https://doi.org/10.25122/jml-2020-0183> PMID:34104248.

54. Kamyshna I., Kamyshnyi A. Transcriptional activity of neurotrophins genes and their receptors in the peripheral blood in patients with thyroid diseases in bukovinian population of Ukraine. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2021. Vol. 9. P. 208–216. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6037>.

55. Differential expression of microRNAs and their possible roles in patients with chronic idiopathic urticaria and active hives / C. E. Lin, J. S. Kaptein, J. Sheikh et al. *Allergy Rhinol.* 2017. Vol. 8. P. 6780. <https://doi.org/10.2500/ar.2017.8.0199>.

56. Association of ORAI1 gene polymorphisms with chronic spontaneous urticaria and the efficacy of the nonsedating H1 antihistamine desloratadine / J. Li, A. Guo, W. Chen et al. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 139. P. 1386-e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.10.017> PMID:27864023

57. Omalizumab normalizes the gene expression signature of lesional skin in patients with chronic spontaneous urticaria: A randomized, double-blind, placebo-controlled study / M. Metz, R. Torene, S. Kaiser et al. *Allergy.* 2019. Vol. 74. P. 141–151. <https://doi.org/10.1111/all.13547>.

58. Transcriptome analysis of severely active chronic spontaneous urticaria shows an / A. Giménez-Arnau, L. Curto-Barredo, L. Nonell et al. *Allergy.* 2017. Vol. 72. P. 1778–1790. <https://doi.org/10.1111/all.13183>.

59. Advanced biomarkers: Therapeutic and diagnostic targets in urticaria / Y. Zhang, H. Zhang, S. Du et al. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2021. Vol. 29. P. 1–15. <https://doi.org/10.1159/000515753>.

60. Effectiveness and safety of levocetirizine 10 mg versus a combination of levocetirizine 5 mg and montelukast 10 mg in chronic urticaria resistant to levocetirizine 5 mg: A double-blind, random-ized, controlled trial / T. K. Sarkar, A. Sil, S. Pal et al. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2017. Vol. 83. P. 5618. [https://doi.org/10.4103/ijdv1.IJDVL\\_551\\_16](https://doi.org/10.4103/ijdv1.IJDVL_551_16) PMID:28656910

61. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties / H. Kawauchi, K. Yanai, D. Y. Wang et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, № 1. P. 213. doi:10.3390/ijms20010213

62. Зайков С. В. Антигістамінні препарати: сьогоднішня та майбутня. *Здоров'я України.* 2017. № 9 (406). С. 54.

63. Clinical Recommendations. Urticaria / I. V. Danilicheva, N. I. Ilina, L. V. Luss et al. *Federal Russian Journal of Allergy.* 2018. Vol. 15, № 5. P. 47– 62.

64. Maurer M., Zuberbier T., Metz M. The classification, pathogenesis, diagnostic workup, and management of urticaria: An update. *Handb Exp. Pharmacol.* 2021. Vol. 2021. P. 506. [http://doi.org/10.1007/164\\_2021\\_506](http://doi.org/10.1007/164_2021_506)

65. Богомолов А. Є. Безпека та клінічна ефективність біластину в зменшенні свербіж у пацієнтів з хронічною спонтанною кропив'янкою. *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2021. № 4 (83). С. 28–32.

66. What's new in the treatment of urticaria and angioedema / D. A. Khan, E. Kocatürk, A. Bauer, E. Aygören-Pürsün. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol. 9, № 6. P. 2170–2184. <http://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.012>.

67. Use of antihistamines in pediatrics / A. Del Cuvillo, J. Sastre, J. Montoro et al. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 17, № 2. P. 28–40.

68. Levocetirizine and Prednisone Are Not Superior to Levocetirizine Alone for the Treatment of Acute Urticaria: A Randomized Double-Blind Clinical Trial / C. Barniol, E. Dehours, J. Mallet et al. *Ann. Emerg. Med.* 2018. Vol. 71, № 1. P. 125–131. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annemergmed.2017.03.006>

69. Significant factors associated with severity and outcome of an initial episode of acute urticaria in children / T. H. Liu, Y. R. Lin, K. C. Yang et al. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21, № 7. P. 1043–1051. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01070.x.

70. Do pediatric emergency physicians comply with guideline recommendations in management of patients with acute urticaria? / R. E. Yiğit, O. Cavkaytar, G. E. Besli, M. Arga. *Pediatr. Emerg. Care.* 2021. Vol. 37, № 8. P. 407–412. <http://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002327>.

71. Taves M. D., Ashwell J. D. Glucocorticoids in T cell development, differentiation and function. *Nat. Rev. Immunol.* 2021. Vol. 21, № 4. P. 23343. <http://doi.org/10.1038/s41577-020-00464-0>.

72. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: Population based cohort study / A. K. Waljee, M. A. Rogers, P. Lin et al. *BMJ.* 2017. Vol. 357. P. j1415. <http://doi.org/10.1136/bmj.j1415> PMID:28404617.

73. Regulation of the immune system development by glucocorticoids and sex hormones / L. Quatrini, B. Ricci, C. Ciancaglini et al. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 672853. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.672853>.

74. Shimba A., Ikuta K. Control of immunity by glucocorticoids in health and disease. *Semin. Immunopathol.* 2020. Vol. 42, № 6. P. 669–680. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00827-8>.

75. Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges / J. R. Bobe, B. L. Jutras, E. J. Horn et al. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. P. 666554. doi:10.3389/fmed.2021.666554

76. Chomel B. Lyme disease. *Rev. Sci. Tech.* 2015. Vol. 34. P. 569–576.

77. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies / X. Gocko, C. Lenormand, C. Lemogne et al. *Médecine Mal. Infect.* 2019. Vol. 49. P. 296–317.

78. Incidence of Lyme disease in the UK: A population-based cohort study / V. Cairns, C. Wallenhorst, S. Rietbrock, C. Martinez. *BMJ Open* 2019. Vol. 9, № 7. P. e025916. doi:10.1136/bmjopen-2018-025916

79. Lyme Borreliosis in Finland, 1995–2014 / E. Sajanti, M. Virtanen, O. Helve et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2017. Vol. 23. P. 1282–1288.

80. Чемич М. Д., Лутай І. В. Хвороба Лайма. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *EUMJ*. 2020. № 8 (2). С. 230–241.

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

82. Стефурак В. П., Довганич Н. В., Кіщук С. М. Вивчення динаміки захворюваності населення Карпатського регіону на системний кліщовий бореліоз (хвороба Лайма). *Прикарпатський вісник Наукового товариства імені Шевченка. Пульс*. 2022. № 16–17. С. 61–62.

83. 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.



84. 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. P. 909–914. doi: 10.1289/ehp.0901766.

85. Burgdorfer W. Discovery of the Lyme disease spirochete and its relation to tick vectors. *Yale J. Biol. Med.* 1984. Vol. 57. P. 518–520.

86. *Borrelia* Lyme Group / G. Trevisan, M. Cinco, M. Ruscio et al. *J. Dermatol. Res. Rev. Rep.* 2022. Vol. 3, № 3. P. 1–12.

87. *Borreliae* Part 1: *Borrelia* Lyme Group and Echidna-Reptile Group / G. Trevisan, M. Cinco, S. Trevisini et al. *Biology (Basel)*. 2021. Vol. 10, № 10. P. 1036. doi:10.3390/biology10101036.

88. Phylogenomic identification of regulatory sequences in bacteria: an analysis of statistical power and an application to *Borrelia burgdorferi sensu lato* / C. L. Martin, T. Y. Sukarna, S. Akther et al. *mBio*. 2015. Vol. 6, № 4. P. e00999. doi:10.1128/mBio.00011-15

89. Динаміка ситуації щодо хвороби Лайма на Закарпатті / С. М. Туряниця, Ю. В. Андрашко, В. О. Петров, М. М. Сакаль. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2012. № 1–2 (50–51). С. 61–64.

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

91. Control of Lyme borreliosis and other *Ixodes ricinus*–borne diseases / H. Sprong, T. Azagi, D. Hoornstra et al. *Parasites Vectors*. 2018. Vol. 11, № 1. P. 145. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2744-5>.

92. Immunoreactivity of Polish Lyme Disease Patient Sera to Specific *Borrelia* Antigens—Part 1. / I. Wojciechowska-Koszko, M. Mnichowska-Polanowska, P. Kwiatkowski et al. *Diagnostics*. 2021. Vol. 11, № 11. P. 2157. doi: 10.3390/diagnostics11112157.

93. 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.

94. Rogovskyy A. S., Bankhead T. Variable VlsE is critical for host reinfection by the Lyme disease spirochete. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, № 4. P. e61226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061226>.

95. Chaconas G., Castellanos M., Verhey T. B. Changing of the guard: How the Lyme disease spirochete subverts the host immune response. *J. Biol. Chem.* 2020. Vol. 295. P. 301–313.

96. Cerný J., Lynn G., Hrnková J. Management Options for Ixodes ricinus–Associated Pathogens: A Review of Prevention Strategies. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. Vol. 17, № 6. P. 1830. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph17061830>

97. Europe-Wide Meta-Analysis of Borrelia burgdorferi Sensu Lato Prevalence in Questing Ixodes ricinus Ticks / M. Strnad, V. Hönig, D. Růžek et al. *Applied and environmental microbiology*. 2017. Vol. 83, № 15. P. e00609–17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00609-17>

98. Куляс С. М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013. № 20. С. 245–251.

99. 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.

100. 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.

101. Anderson C., Brissette C. A. The Brilliance of Borrelia: Mechanisms of Host Immune Evasion by Lyme Disease-Causing Spirochetes. *Pathogens*. 2020. Vol. 10, № 3. P. 281. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030281>.

102. Carrasco S. E., Troxell B., Yang Y. Outer surface protein OspC is an antiphagocytic factor that protects Borrelia burgdorferi from phagocytosis by macrophages. *Infection and immunity*. 2015. Vol. 83, № 12. P. 4848–4860. <https://doi.org/10.1128/IAI.01215-15>.

103. An IgE response to spirochete antigen in patients with Lyme disease / J. L. Benach, B. L. Gruber, J. L. Coleman et al. *Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene. Series A, Medical microbiology, infectious diseases, virology, parasitology.* 1986. Vol. 263, № 1–2. P. 127–132. [https://doi.org/10.1016/s0176-6724\(86\)80113-4](https://doi.org/10.1016/s0176-6724(86)80113-4).

104. Singlecell immunophenotyping of the skin lesion erythema migrans identifies IgM memory B cells / R. Jiang, H. Meng, K. Raddassi et al. *JCI Insight.* 2021. Vol. 6, № 12. P. e148035. doi:10.1172/jci.insight.148035

105. Thompson D., Watt J. A., Brissette C. A. Host transcriptome response to *Borrelia burgdorferi sensu lato*. *Ticks Tick Borne Dis.* 2021. Vol. 12, № 2. P. 101638. doi: 10.1016/j.ttbdis.2020.101638. .

106. The influence of metformin to the transcriptional activity of the mTOR and FOX3 genes in parapancreatic adipose tissue of streptozotocin-induced diabetic rats / D. A. Putilin, S. Y. Evchenko, L. Y. Fedoniuk et al. *J. Med. Life.* 2020. Vol. 13, № 1. P. 50–55.

107. Degen A. S., Krynytska I. Y., Kamyshnyi A. M. Changes in the transcriptional activity of the entero-insular axis genes in streptozotocin-induced diabetes and after the administration of TNF- $\alpha$  non-selective blockers. *Endocrin. Regul.* 2020. Vol. 54, № 3. P. 160–171.

108. Synthesis and antimicrobial activity of 6-thioxo-6,7-dihydro-2H-[1,2,4]triazino[2,3c]-quinazolin-2-one derivatives / I. S. Nosulenko, O. Y. Voskoboynik, G. G. Berest et al. *Sci. Pharm.* 2014. Vol. 82, № 3. P. 483–500.

109. Consumption of healthcare services and antibiotics in patients with presumed disseminated Lyme borreliosis before and after evaluation of an infectious disease specialist / E. Kortela, M. J. Kanerva, S. Kurkela et al. *Ticks Tick Borne Dis.* 2021. Vol. 13, № 1. P. 101854. doi:10.1016/j.ttbdis.2021.101854.

110. Genome-wide DNA methylation profile in whole blood of patients with chronic spontaneous urticaria / Y. Qi, L. Zhang, X. Yang et al. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 681714. doi:10.3389/fimmu.2021.681714.

111. Задорожна В. І., Руденко А. О., Ключ В. Ю. Лайм-бореліоз – особливо небезпечна інфекція. Загрози та ризики. *Ветеринарна медицина*. 2017. № 103. С. 30–32.
112. Козловська А. Лайм-бореліоз: сучасні принципи лікування від А до Я. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020. № 5 (126). С. 34–39.
113. Vasudevan B., Chatterjee M. Lyme borreliosis and skin. *Indian journal of dermatology*. 2013. Vol. 58, № 3. P. 167–174. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.110822>
114. Trevisan G., Trevisini S., di Meo N. Lyme Borreliosis. *Open Dermatol. J.* 2016. Vol. 10, № 10. P. 1–5. <http://dx.doi.org/10.2174/1874372201610010001>.
115. 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.
116. Znaczenie metody PCR w diagnostyce boreliozy z Lyme / J. Dunaj, A. Moniuszko, J. Zajkowska. *Przegl. epidemiol.* 2013. Vol. 67. P. 119–123.
117. Stanek G. Lyme borreliosis, ticks and Borrelia species. *Wien Klin. Wochenschr.* 2018. Vol. 130, № 15–16. P. 459–462.
118. 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.
119. 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.
120. 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).

121. 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.

122. 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.

123. 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.

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

125. The use of anti-C6vIse 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.

126. 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

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

128. 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.

129. Lyme disease overdiagnosis in a large healthcare system: a population-based, retrospective study / B. J. Webber, R. P. Burganowski, L. Colton et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019. Vol. 25, № 10. P. 1233–1238. doi:10.1016/j.cmi.2019.02.020
130. Tylewska-Wierzbanska S., Chmielewski T. Tick-borne bacterial diseases in Poland. *Health Problems of Civilization.* 2017. Vol. 11, № 2. P. 56–65. doi: 10.5114/hpc.2017.69017.
131. Gwozdz T., Karel D. Western Blot. *Basic Science Methods for Clinical Researchers. Chapter 6 – Western Blot.* 2017. P. 99–117. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803077-6.00006-0>.
132. Богомолов А. Є. Оптимізація специфічної алергологічної діагностики бронхіальної астми та алергічного риніту : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.29. Київ, 2020. 353 с.
133. Borellia burgdorferi infection in removed ticks and anti-borrelia antibodies in infested patients admitted to the pasteur institute, Novi Sad / V. Simin, D. Lalošević, D. Mijatović et al. *Veterinarski Glasnik.* 2020. Vol. 74, № 2. P. 164–177.
134. Schoen R. T. Editorial commentary: better laboratory testing for Lyme disease: no more Western blot. *Clin Infect Dis.* 2013. Vol. 57, № 3. P. 341–343.
135. Wieczorska A. Analysis of the methods for diagnosing borreliosis – Lyme disease. *Health Problems of Civilization.* 2017. Vol. 11, № 2. P. 80–86. doi: 10.5114/hpc.2017.69022
136. 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.
137. 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.

138. 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.

139. 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.

140. 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.

141. *Giardia intestinalis* (formerly *Giardia lamblia* and *Giardia duodenalis*) infections. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 31st ed. 2018. P. 352–355.

142. Under-reporting giardiasis: Time to consider the public health implications / S. L. Currie, N. Stephenson, A. S. Palmer et al. *Epidemiol. Infect.* 2017. Vol. 145, № 14. P. 3007–3011. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268817001959>.

143. Cama V. A., Mathison B. A. Infections by intestinal *Coccidia* and *Giardia duodenalis*. *Clin. Lab. Med.* 2015. Vol. 35, № 2. P. 423–444. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cll.2015.02.010>

144. Molecular epidemiology of *Giardia* spp. in northern Vietnam: Potential transmission between animals and humans / H. Iwashita, T. Sugamoto, T. Takemura et al. *Parasite Epidemiol. Control.* 2020. Vol. 12. P. e00193. doi:10.1016/j.parepi.2020.e00193

145. Медична мікробіологія. Посібник з мікробних інфекцій: патогенез, імунітет, лабораторна діагностика та контроль: пер. 19-го англ. вид.: у 2 т. Т. 1 / за ред. М. Р. Барера, В. Ірвінга, Е. Свонна, Н. Перери. Наук. ред. пер.: С. Климнюк, В. Мінухін, С. Похил. Київ : ВСВ «Медицина», 2020. 434 с.

146. Giardiasis outbreaks in the United States, 1971-2011 / E. A. Adam, J. S. Yoder, L. H. Gould et al. *Epidemiol. Infect.* 2016. Vol. 144, № 13. P. 2790–2801. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268815003040>.

147. Cross-sectional epidemiological investigations of *Giardia lamblia* in children in Pakistan / A. Naz, Z. Nawaz, M. H. Rasool, M. A. Zahoor. *Sao Paulo Med. J.* 2018. Vol. 136, № 5. P. 449–453.
148. Burnett M. W. Giardiasis. *J. Spec. Oper. Med. Spring.* 2018. Vol. 18, № 1. P. 106–107. doi:10.55460/X429-AKS5
149. Lagunas-Rangel F. A., Yee J., Bermúdez-Cruz R. M. An update on cell division of *Giardia duodenalis* trophozoites. *Microbiological research.* 2021. Vol. 250. P. 126807. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2021.126807>
150. Tamer G. S., Kasap M., Er D. K. Genotyping and phylogenetic analysis of *Giardia duodenalis* isolates from Turkish children. *Med. Sci. Monit.* 2015. Vol. 21. P. 526–532. doi: 10.12659/MSM.892318.
151. Leder K., Weller P. F. Giardiasis: Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis. 2019. URL: <https://www.uptodate.com/contents/giardiasis-epidemiology-clinical-manifestations-and-diagnosis> (дата звернення: 24.11.2022).
152. Giardiasis / C. Minetti, R. M. Chalmers, N. J. Beeching et al. *BMJ.* 2016. Vol. 355. P. i5369. doi:10.1136/bmj.i5369
153. Fink M. Y., Shapiro D., Singer S. M. *Giardia lamblia*: Laboratory Maintenance, Lifecycle Induction, and Infection of Murine Models. *Current protocols in microbiology.* 2020. Vol. 57, № 1. P. e102. <https://doi.org/10.1002/cpmc.102>
154. First report on *Giardia duodenalis* assemblage F in Slovakian children living in poor environmental conditions / I. Pipiková, J. Papajová, V. Majláthová et al. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 2020. Vol. 53, № 1. P. 148–156. doi:10.1016/j.jmii.2018.04.007
155. Бодня К. І., Мочалова Г. О., Кадельник Л. О. Лямбліоз: обстеження і терапія хворих у сучасних умовах. *Актуальна інфектологія.* 2015. № 1 (6). С. 27–33.
156. Dixon B. R. *Giardia duodenalis* in humans and animals. *Transmission and disease. Research in Veterinary Science.* 2021. Vol. 135. P. 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2020.09.034>.



157. Persistent gut barrier damage and commensal bacterial influx following eradication of *Giardia* infection in mice / T. L. Chen, S. Chen, H. W. Wu et al. *Gut Pathogens*. 2013. Vol. 5, № 1. P. 26 doi:10.1186/1757-4749-5-26
158. Giardiasis: An Overview / A. K. C. Leung, A. A. M. Leung, A. H. C. Wong et al. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov*. 2019. Vol. 13, № 2. P. 134–143. doi:10.2174/1872213X13666190618124901
159. Dunn N. Juergens A. L. Giardiasis. 2020. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30020611>.
160. Adam R. D. *Giardia duodenalis*: Biology and Pathogenesis. *Clin. Microbiol. Rev*. 2021. Vol. 34, № 4. P. e0002419. doi:10.1128/CMR.00024-19
161. New multilocus genotypes of *Giardia lamblia* human isolates / C. P. Faria, G. M. Zanini, G. S. Dias et al. *Infect. Genet. Evol*. 2017. Vol. 54. P. 128–137.
162. *Giardia lamblia* subtypes and their relationship with clinical symptoms in patients with giardiasis / S. Viesy, J. Abdi, K. Haghani et al. *Infectious Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Infectious Disorders)*. 2020. Vol. 20, № 3. P. 396–400.
163. Chaneyalew M. D. Genotypes and clinical significance of *Giardia duodenalis* in symptomatic giardiasis patients in Southern Ethiopia. *30th EPHA Annual Conference*. 2019. URL: <https://www.etpha.org/conference/index.php/30thConference/30thConference/paper/view/2174>
164. The first multilocus genotype analysis of *Giardia intestinalis* in humans in the Czech Republic / L. Lecová, F. Weisz, P. Tůmová et al. *Parasitology*. 2018. Vol. 145, № 12. P. 1577–1587.
165. *Giardia* secretome highlights secreted tenascins as a key component of pathogenesis / A. Dubourg, D. Xia, J. P. Winpenny et al. *Gigascience*. 2018. Vol. 7, № 3. P. 1–13.

166. Epidemiology and geographical distribution of gastrointestinal parasitic infection in humans in Slovakia / A. Dudlová, P. Juriš, S. Jurišová et al. *Helminthologia*. 2016. Vol. 53, № 4. P. 309–317.

167. Giardiasis: characteristics, pathogenesis and new insights about treatment / V. Vivancos, I. González-Alvarez, M. Bermejo, M. Gonzalez-Alvarez. *Current topics in medicinal chemistry*. 2018. Vol. 18, № 15. P. 1287–1303.

168. Лямбліоз. URL: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/353/pdf/353/Giardiasis.pdf> (дата звернення: 25.11.2022).

169. Urticaria: a comprehensive review, epidemiology, diagnosis, and work-up / C. Antia, K. Baquerizo, A. Korman et al. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2018. Vol. 79, № 4. P. 599–614.

170. Yildiz Ozkaya D., Kartal O., Kalkan F. An atypical urticaria case caused by *Giardia intestinalis*. *J. Infect. Dev. Ctries.* 2022. Vol. 16, № 11. P. 1781–1783. doi:10.3855/jidc.17177

171. Giardiasis. URL: <https://ndc.services.cdc.gov/case-definitions/giardiasis-2011> (дата звернення: 25.11.2022).

172. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Giardiasis Summary Report – National Notifiable Diseases Surveillance System, United States, 2018. Atlanta, Georgia : U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 2019. URL: <https://www.cdc.gov/healthywater/surveillance/giardiasis/giardiasis-2018.html> (дата звернення: 25.11.2022).

173. Бодня К. І., Мочалова Г. О., Кадельник Л. О. Лікування лямбліозу у дітей та дорослих. *Актуальна інфектологія*. 2015. № 4 (9). С. 31–37.

174. Коваль Г. М., Поляк М. А., Мальчицький М. С. Клініко-епідеміологічні аспекти лямбліозу у дітей м. Ужгород, шляхи корекції. *Проблеми клінічної педіатрії*. 2013. Vol. 2, № 20. P. 15–18.

175. Perceived food intolerance and irritable bowel syndrome in a population 3 years after a giardiasis-outbreak: a historical cohort study / S. Litleskare, K. A. Wensaas, G. E. Eide et al. *BMC Gastroenterology*. 2015. Vol. 15. P. 164. doi:10.1186/s12876-015-0393-0.

176. The microbiota contributes to CD8<sup>+</sup> T cell activation and nutrient malabsorption following intestinal infection with *Giardia duodenalis* / A. Keselman, E. Li, J. Maloney, S. M. Singer. *Infection and immunity*. 2016. Vol. 84, № 10. P. 2853–2860. doi:10.1128/IAI.00348-16

177. The FAD-dependent glycerol3-phosphate dehydrogenase of *Giardia duodenalis*: an unconventional enzyme that interacts with the g14-3-3 and it is a target of the antitumoral compound NBDHEX / M. Lalle, S. Camerini, S. Cecchetti et al. *Front. Microbiol.* 2015. Vol. 6. P. 544. doi:10.3389/fmicb.2015.00544.

178. Highly sensitive and specific detection of *Giardia duodenalis*, *Entamoeba histolytica*, and *Cryptosporidium* spp. in human stool samples by the BD MAX™ Enteric Parasite Panel / M. Parčina, I. Reiter-Owona, F. P. Mockenhaupt et al. *Parasitol. Res.* 2018. Vol. 117, № 2. P. 447–451. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-017-5720-7>.

179. Soares R., Tasca T. Giardiasis: An update review on sensitivity and specificity of methods for laboratorial diagnosis. *J. Microbiol. Methods*. 2016. Vol. 129. P. 98–102. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mimet.2016.08.017>.

180. Multiplex PCR detection of *Cryptosporidium* sp., *Giardia lamblia* and *Entamoeba histolytica* directly from dried stool samples from Guinea-Bissauan children with diarrhea / S. Mero, J. Kirveskari, J. Antikainen et al. *Infect. Dis.* 2017. Vol. 49, № 9. P. 655–663. <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2017.1320728>.

181. Diagnosis and treatment information for healthcare professionals [https://www-cdc-gov.translate.google.com/parasites/giardia/medical-professionals.html?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=ru&\\_x\\_tr\\_hl=ru&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://www-cdc-gov.translate.google.com/parasites/giardia/medical-professionals.html?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc) (дата звернення: 25.11.2022).

182. A prospective longitudinal cohort to investigate the effects of early life giardiasis on growth and all cause diarrhea / J. R. Donowitz, M. Alam, M. Kabir et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2016. Vol. 63, № 6. P. 792–797.

183. Combination therapy in the management of giardiasis: what laboratory and clinical studies tell us, so far / A. A. Escobedo, M. Lalle, N. Hrastnik et al. *Acta Trop.* 2016. Vol. 162. P. 196–205.

184. Miladinović-Tasić N. M., Katić V. Comparative Analysis of Parasitological, Immunodiagnostic and Histopathological Methods in the Diagnosis of Human Giardiasis. *Rev. Chim.* 2020. Vol. 1, № 71. P. 378–384.

185. Nitroimidazolerefractory giardiasis: A growing problem requiring rational solutions / E. R. Carter, L. E. Nabarro, L. Hedley, P. L. Chiodini. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018. Vol. 24, № 1. P. 37–42.

186. Lalle M., Hanevik K. Treatment-refractory giardiasis: challenges and Solutions. *Infection and Drug Resistance.* 2018. Vol. 11. P. 1921–1933. doi: 10.2147/IDR.S141468.

187. Протокол надання медичної допомоги хворим на алергічну кропив'янку та набряк Квінке, затвердженому МОЗ України за № 432 від 03.07.2006 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0432282-06#Text> (дата звернення: 12.10.2022).

188. Люта В. А., Кононов О. В. Мікробіологія з технікою мікробіологічних досліджень, вірусологія та імунологія: підручник. 2-е вид., Київ : ВСВ «Медицина», 2018. 576 с.

189. 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 04.03.2022).

190. 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 04.03.2022).

191. 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 (дата звернення 04.03.2022).

192. 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 (дата звернення 04.03.2022).

193. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу G до антигенів збудників *B. henselae* / *B. quintana* в сироватці крові методом непрямого імунофлуоресцентного аналізу Mosaic for *B. henselae* / *B. quintana* (IgG) (к. номер: FI 219b-1005-1 G). URL: <https://www.euroimmun.com/products/techniques/ifa/> (дата звернення 04.03.2021).

194. Петрук А. М. Клініко-епідеміологічні особливості та імунні зрушення у хворих на кропив'янку. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 2. С. 43–48. DOI:10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13205.

195. Петрук А. М., Шкільна М. І. Епідеміологічні особливості хвороби Лайма в пацієнтів із кропив'янкою. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8, № 5–6. С. 102–103.

196. Петрук А. М. Вплив Лайм-бореліозу на перебіг кропив'янки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 3. С. 73–77. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13291

197. Петрук А. М. Вплив інвазії лямбліями на перебіг кропив'янки. *Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики дерматовенерологічної патології в умовах реформування медичної галузі* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29-30 вересня 2022 р. Чернівці, 2022. С. 142.

198. Lins K. A., Drummond M. R., Velho P. E. N. F. Cutaneous manifestations of bartonellosis. *An. Bras. Dermatol.* 2019. Vol. 94, № 5. P. 594–602.

199. Berghoff W. Chronic Lyme Disease and Co-infections: Differential Diagnosis. *The open neurology journal*. 2012. Vol. 6. P. 158–178.

200. Маркери Лайм-бореліозу, бартонельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'янкою / А. М. Петрук, О. Л. Івахів, В. О. Качор, І. В. Жулкевич, М. М. Корда, І. М. Кліщ. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 4. С. 26–31. doi: 10.11603/1681-2727.2021.4.12836

201. Петрук А. М. Серологічний скринінг хворих із кропив'янкою на наявність збудників Лайм-бореліозу. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 133.

202. Петрук А. М. Серологічна діагностика Лайм-бореліозу у пацієнтів із кропив'янкою. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 179.

203. Петрук А. М. Паразитологічні маркери лямбліозу в пацієнтів із кропив'янкою. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 122.

204. Glucocorticoid-induced Changes in the Transcriptional Activity of Genes of the Innate and Adaptive Immune System in the Blood of Patients with Acute Urticaria / A. Petruk, I. Kamyshna, M. Shkilna, A. Kamyshnyi. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021. Vol. 9 (A). P. 1024–1030. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7545>

205. Analysis of the Transcriptional Activity of Immune Response Genes in the Blood of Patients with Acute Urticaria / A. Petruk, I. Kamyshna, M. Shkilna, A. Kamyshnyi. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022. Vol. 10 (A). P. 383–389. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8781->

206. Петрук А. М., Шкільна М. І. Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 4. С. 152–158. doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13509

207. Зайков С. В., Богомолов А. Є., Катілов О. В. Нові можливості контролю та лікування хронічної кропив'янки. *Здоров'я України. Пульмонологія. Алергологія. Риноларингологія*. 2015. № 3. С. 50–52.
208. Мелліна К. В., Охотнікова О. М. Сучасні реалії терапії хронічної кропив'янки у дітей. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017. № 2 (99). С. 57–60.
209. Боброва О. В., Кривонос К. А. Проблеми впливу паразитологічного забруднення на захворюваність паразитозами в Україні та у Харківському регіоні. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2019. № 4. С. 56–63.
210. Андрейчин М. А., Шкільна М. І., Гук М. Т. Профілактика кліщових інфекцій: сучасний стан і перспектива. *Інфекційні хвороби*. 2022. № 3 (109). С. 4–11.
211. Davidsson M. The Financial Implications of a Well-Hidden and Ignored Chronic Lyme Disease Pandemic. *Healthcare*. 2018. Vol. 6, № 1. P. 16. <https://doi.org/10.3390/healthcare6010016>
212. Штокайло К. Б. Клініко-епідеміологічні та імунологічні особливості Лайм-бореліозу в поєднанні з локалізованою склеродермією, оптимізація діагностики і терапії : дис. ... д-ра філософії : 222 «Медицина». Тернопіль, 2023. 223 с.
213. Eisen L. Pathogen transmission in relation to duration of attachment by *Ixodes scapularis* ticks. *Ticks Tick Borne Dis*. 2018. Vol. 9, № 3. P. 535–542. doi:10.1016/j.ttbdis.2018.01.002.
214. Modelling the seasonality of Lyme disease risk and the potential impacts of a warming climate within the heterogeneous landscapes of Scotland / Li S, Gilbert L, Harrison PA, Rounsevell MDA. *J. R. Soc. Interface*. 2016. Vol. 13. P. 20160140. <http://dx.doi.org/10.1098/rsif.2016.0140>
215. Tokarska–Rodak M., Plewik D., Koziol–Montewka M. Risk of occupational infections caused by *Borrelia burgdorferi* among forestry workers and farmers. *Medycyna Pracy*. 2014. Vol. 65, № 1. P. 109–117.

216. Мельник Л. П. Клініко-патогенетичні аспекти поєднання Лайм-бореліозу, туберкульозу і лямбліозу : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.13. Тернопіль, 2021. 207 с.

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

218. 15-year *Borrelia* prevalence and species distribution monitoring in *Ixodes ricinus/inopinatus* populations in the city of Hanover, Germany / A. Glass, A. Springer, M. K. Raulf. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2023. Vol. 14. P. 102074. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.102074>

219. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in Belgian forestry workers and associated risk factors / M. De Keukeleire, A. Robert, V. Luyasu et al. *Parasites & vectors*. 2018. Vol. 11, № 1. P. 277. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2860-2>

220. Гук М. Т. Оптимізація діагностики і терапії Лаймбореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини : дис. на здобуття наук. ступеня д-ра філософії : 222 «Медицина». Тернопіль, 2022. 187 с.

221. Tick-borne disease preventive practices and perceptions in an endemic area / A. D. Butler, T. Sedghi, J. R. Petrini, R. Ahmadi. *Ticks Tick Borne Dis*. 2016. Vol. 7, № 2. P. 331–337. doi: 10.1016/j.ttbdis.2015.12.003.

222. 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.

223. Back I. What Rheumatologists Need to Know About Lyme Disease and Tick-Borne Illnesses. 2021. URL: <https://www.rheumatologyadvisor.com/home/topics/lyme-disease/acr-2021-session-rheumatologists-lyme-disease-tick-borne-illnesses/> (дата звернення 15.11.2022).

224. Comparative Analysis of Clinical and Laboratory Parameters of Autoimmune and Idiopathic Chronic Urticaria Patients / Đ. Ninković Baroš, V. Gajanin, B. Zrnić et al. *Scr. Med*. 2021. Vol. 52, № 4. P. 239–248.

225. Heymann W. R., Ellis D. L. *Borrelia burgdorferi* Infections in the United States. *J. Clin. Aesthet. Dermatol*. 2012. Vol. 5, № 8. P. 18–28.



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

227. Pedrycz-Wieczorska A. Analysis of the methods for diagnosing borreliosis – Lyme disease. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11, № 2. P. 80–86. doi: 10.5114/hpc.2017.69022.

228. Detection of pathogens in ixodid ticks collected from animals and vegetation in five regions of Ukraine / V. A. Levytska, A. B. Mushinsky, D. Zubrikova et al. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2021. Vol. 12. P. 101586. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101586>.

229. Characterization of pathological IgE-mediated mast cell activation in Lyme disease / S. D. Galloway, M. Shoham, B. Lee et al. *J. Immunol*. 2022. Vol. 208, Suppl. 1. P. 161.12.

230. Detection of parasitic infections in children with allergic rhinitis compared to healthy control in Upper Egypt / A. M. Abdalla, K. Saad, R. Abd-Elkader. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2019 Vol. 29, № 2. P. e83995. doi: 10.5812/ijp.83995.

231. Detection and analysis of toll-like receptors and DC-SIGN expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic urticaria / X. Wang, J. Liu, S. Song et al. *Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi Xue Za Zhi*. 2014. Vol. 30. P. 736–739.

232. The pathogenesis of chronic spontaneous urticaria: The role of infiltrating cells / A. M. Giménez-Arnau, L. DeMontojoye, R. Asero et al. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol. 9. P. 2195–2208. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.03.033>

233. Emerging biomarkers and therapeutic pipelines for chronic spontaneous urticaria / G. Deza, P. A. Ricketti, A. M. Gimenez-Arnau, T. B. Casale. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Vol. 6. P. 1108–1117. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.02.024> PMID:30033912

234. Toubi E., Vadasz Z. The emerging role of IL-17 in the immunopathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Immunotargets Ther.* 2020. Vol. 9. P. 217–223. <https://doi.org/10.2147/ITT.S266410> PMID:33134229 ;

235. Interleukin-17 is a potential player and treatment target in severe chronic spontaneous urticaria / D. A. Sabag, L. Matanes, J. Bejar et al. *Clin. Exp. Allergy.* 2020. Vol. 50. P. 799–804. <https://doi.org/10.1111/cea.13616> PMID:32412136

236. Grzanka A., Damasiewicz-Bodzek A., Kasperska-Zajac A. The relationship between circulating concentrations of interleukin 17 and C reactive protein in chronic spontaneous urticaria. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2017. Vol. 10. P. 25–31. <https://doi.org/10.1186/s13223-017-0197-6>.

236. Biologics for the use in chronic spontaneous urticaria: When and which / M. Maurer, D. A. Khan, D. E. Komi, A. P. Kaplan. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Vol. 9. P. 1067–1078. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.043> .

237. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF-a among patients with chronic spontaneous urticaria: Association with disease activity and autologous serum skin test / M. A. Atwa, A. S. Emara, N. Youssef, N. M. Bayoumy. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2014. Vol. 28. P. 469–474. <https://doi.org/10.1111/jdv.12124>.

238. Bangsgaard N., Skov L., Zachariae C. Treatment of refractory chronic spontaneous urticaria with adalimumab. *Acta Derm. Venereol.* 2017. Vol. 97, № 4. P. 524–525. <https://doi.org/10.2340/00015555-2573>

239. Role of IFN-gamma and IL-6 cytokines and their association in determining susceptibility to chronic idiopathic urticaria / M. L. Alasandagutti, M. Ponnana, R. Sivangala et al. *Genet. Test Mol. Biomarkers.* 2014. Vol. 18, № 12. P. 804–809. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0193>

240. IFN- $\gamma$ /IL-6 and related cytokines in chronic spontaneous urticaria: Evaluation of their pathogenetic role and changes during omali-zumab therapy / T. Grieco, A. Porzia, G. Paolino et al. *Int. J. Dermatol.* 2020. Vol. 59. P. 590–594. <https://doi.org/10.1111/ijd.14812>

241. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interleukin-4, -10, transforming growth factor-beta1, interferongamma, interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test / P. B. Degirmenci, C. Kirmaz, S. Vatansever et al. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2017. Vol. 34. P. 70–76. <https://doi.org/10.5114/pdia.2016.57679>

242. Different expression patterns of plasma Th1-, Th2-, Th17- and Th22-related cytokines correlate with serum autoreactivity and allergen sensitivity in chronic spontaneous urticaria / Q. Chen, H. Zhong, W. C. Chen et al. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2018. Vol. 32. P. 441–448. <https://doi.org/10.1111/jdv.14541>

243. Lee J. K., Simpson R. S. Dupilumab as a novel therapy for difficult to treat chronic spontaneous urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. Vol. 7. P. 1659–1661. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.11.018>

244. The association of Th17/Treg cells ex-pression in peripheral blood and chronic spontaneous urticaria: A protocol of systematic review and meta-analysis / Q. Yu, W. Lin, J. Zhang et al. *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99. P. e22014. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022014>

245. Circulating level of CD4+ CD25+ FOXP3+ T cells in patients with chronic urticaria / S. Arshi, D. Babaie, M. Nabavi et al. *Int. J. Dermatol.* 2014. Vol. 53. P. e5616. <https://doi.org/10.1111/ijd.12630> PMID:25311400

246. The role of interleukin 10 and 18 in chronic spontaneous urticaria pathogenesis in the context of angioedema coexistence / Ł. Moos, K. Kapeluszna, R. Okuniewicz, Z. Brzoza. *J. Interferon Cytokine Res.* 2021. Vol. 41. P. 172–176. <https://doi.org/10.1089/jir.2020.0256>

247. Role of IL-9 and IL-10 in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria through the JAK/STAT signalling pathway / H. Feng, J. Feng, Z. Zhang et al. *Cell Biochem. Funct.* 2020. Vol. 38. P. 480–489. <https://doi.org/10.1002/cbf.3481>

248. Gene expression profiles in chronic idiopathic (spontaneous) urticaria / O. P. Patel, R. C. Giorno, D. A. Dibbern et al. *Allergy Rhinol.* 2015. Vol. 6. P. 101–110. <https://doi.org/10.2500/ar.2015.6.0124>

249. Up-regulation of chemokine C-C ligand 2 (CCL2) and C-X-C chemokine 8 (CXCL8) expression by monocytes in chronic idiopathic urticaria / J. C. Santos, C. A. de Brito, E. A. Futata et al. *Clin. Exp. Immunol.* 2012. Vol. 167. P. 12936. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2011.04485.x>

250. A multi-omic analysis reveals the regulatory role of CD180 during the response of macrophages to *Borrelia burgdorferi* / A. Carreras-González, N. Navasa, I. Martín-Ruiz et al. *Emerg. Microbes Infect.* 2018. Vol. 7, № 1. P. 19.

251. Activation of human monocytes by live *Borrelia burgdorferi* generates TLR2-dependent and -independent responses which include induction of IFN $\beta$  / J. C. Salazar, S. Duhnam-Ems, C. La Vake et al. *PLoS Pathog.* 2009. Vol. 5, № 5. P. e1000444.

252. Longitudinal transcriptome analysis reveals a sustained differential gene expression signature in patients treated for acute Lyme disease / J. Bouquet, M. J. Soloski, A. Sweit et al. *mBio.* 2016. Vol. 7, № 1. P. e00100-16. doi: 10.1128/mBio.00100-16.

253. Of ticks, mice and men: understanding the dual-host lifestyle of Lyme disease spirochaetes / J. D. Radolf, M. J. Caimano, B. Stevenson, L. T. Hu. *Nat. Rev. Microbiol.* 2012. Vol. 10, № 2. P. 87–99. doi: 10.1038/nrmicro2714.

254. Tripalmitoyl-S-glycerylcysteine-dependent OspA vaccination of toll-like receptor 2-deficient mice results in effective protection Transcriptional activity analysis of the immune response genes in the peripheral blood of patients with comorbid acute urticaria and lyme borreliosis from *Borrelia burgdorferi* challenge / A. Yoder, X. Wang, Y. Ma et al. *Infect. Immun.* 2003. Vol. 71, № 7. P. 3894–3900. doi: 10.1128/IAI.71.7.3894-3900.2003

255. Toll-like receptor cascade and gene polymorphism in host-pathogen interaction in Lyme disease / S. Rahman, M. Shering, N. H. Ogden et al. *J. Inflamm. Res.* 2016. Vol. 9. P. 91–102. doi: 10.2147/JIR.S104790.

256. Early production of IL-22 but not IL-17 by peripheral blood mononuclear cells exposed to live *Borrelia burgdorferi*: the role of monocytes and

interleukin-1 / M. Bachmann, K. Horn, I. Rudloff et al. *PLoS Pathog.* 2010. Vol. 6, № 10. P. e1001144. doi: 10.1371/journal.ppat.1001144.

257. Serum inflammatory mediators as markers of human Lyme disease activity / M. J. Soloski, L. A. Crowder, L. J. Lahey et al. *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 4. P. e93243. doi: 10.1371/journal.pone.0093243.

258. Transcriptome assessment of erythema migrans skin lesions in patients with early Lyme disease reveals predominant interferon signaling / A. Marques, I. Schwartz, G. P. Wormser et al. *J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 217, № 1. P. 158–167. doi: 10.1093/infdis/jix563.

259. Богомоллов А. Є., Клименко Т.І. Використання антигістамінних препаратів у пацієнтів зі сверблячими дерматозами в практиці дерматолога (огляд літератури та результати власних досліджень). *Український журнал дерматології, венерології, косметології.* 2019. № 4 (75). С.95–101.

## ДОДАТОК А

## Список опублікованих праць здобувача:

1. Glucocorticoid-induced Changes in the Transcriptional Activity of Genes of the Innate and Adaptive Immune System in the Blood of Patients with Acute Urticaria / A. Petruk, I. Kamyshna, M. Shkilna, A. Kamyshnyi. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021. Vol. 9 (A). P. 1024–1030. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7545> **SCOPUS** (Q4)
2. Analysis of the Transcriptional Activity of Immune Response Genes in the Blood of Patients with Acute Urticaria / A. Petruk, I. Kamyshna, M. Shkilna, A. Kamyshnyi. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022. Vol. 10 (A). P. 383–389. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8781> - **SCOPUS** (Q4)
3. Маркери Лайм-бореліозу, бартонельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'янкою / А. М. Петрук, О. Л. Івахів, В. О. Качор, І. В. Жулкевич, М. М. Корда, І. М. Кліщ. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 4. С. 26–31. DOI:10.11603/1681-2727.2021.4.12836
4. Петрук А. М. Вплив Лайм-бореліозу на перебіг кропив'янки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 3. С. 73–77. DOI:10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13291
5. Петрук А. М. Клініко-епідеміологічні особливості та імунні зрушення у хворих на кропив'янку. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 2. С. 43–48. DOI:10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13205
6. Петрук А. М., Шкільна М. І. Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 4. С. 152–158. DOI:10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13509
7. Петрук А. М. Серологічний скринінг хворих із кропив'янкою на наявність збудників Лайм-бореліозу. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 133.

8. Петрук А. М., Шкільна М. І.. Епідеміологічні особливості хвороби Лайма в пацієнтів із кропив'янкою. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8, № 5-6. С.102–103.
9. Петрук А. М. Серологічна діагностика Лайм-бореліозу у пацієнтів із кропив'янкою. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 179.
10. Петрук А. М. Вплив інвазії лямбліями на перебіг кропив'янки. *Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики дерматовенерологічної патології в умовах реформування медичної галузі* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29-30 вересня 2022 р. Чернівці, 2022. С. 142.
11. Петрук А. М. Паразитологічні маркери лямбліозу в пацієнтів із кропив'янкою. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 122.

## ДОДАТОК Б

### **Відомості про апробацію результатів дисертації:**

- XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (Тернопіль 13–15 квітня 2020 р.) *(публікація)*;
- 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)*;
- 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)*;
- X з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Суми 6-7 жовтня 2021 р.) *(усна доповідь)*;
- онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Труднощі в діагностиці, лікуванні інфекційних захворювань з атиповим, ускладненим перебігом та мікст-інфекцій» (м. Київ, 21 жовтня 2021 р.) *(усна доповідь)*;
- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. 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)*;



- Онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в жаркий період часу: клініка, діагностика, лікування» (м. Київ, 20-21 червня 2022 р.) *(усна доповідь)*;
- Онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання та суміжна патологія. Алгоритм діагностики та лікування» (м. Київ, 27 вересня 2022 р.) *(усна доповідь)*;
- Науково-практична конференція із міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики дерматовенерологічної патології в умовах реформування медичної галузі» (м. Чернівці, 29-30 вересня 2022 р.) *(стендова доповідь, публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами» (м. Тернопіль, 11–12 жовтня 2022 р.) *(стендова доповідь)*.

## ДОДАТОК В

Дата: .....

Анонімне опитування щодо укусу кліща та борельозу

Телефон: .....

ПІП: .....

Вік: ..... Стать:  Ч  Ж

Адреса: .....

1. Ким Ви працюєте? .....

2. Коли був останній укус кліща? .....

Рік ..... Місяць ..... День .....

3. Укус кліща відбувся в:

сільській місцевості  лісі  на лузі  саду

парковій зоні \*  інше (вказати) .....

4. Укус кліща був:

одностороннім  двостороннім  багатостороннім

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)
- парачка – .....
  - головний біль – .....
  - біль м'язів – .....
  - біль суглобів – .....
  - запалення суглобів – .....
  - послаблення концентрації уваги – .....
  - ураження лицевого нерва – .....
  - менингіт (зап. мозкових оболонок) – .....
  - 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 прокинетики, антациди, гастропротектори, протиблювотні чинники)
  - антибіотичні 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 кував клин ваших тварин?
- Так  Ні  Не знаю
- Обстеження (опитування) проведено за власною згодою ..... (підпис)
- Дякуємо за те, що заповнили анкету!

## ДОДАТОК Г.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
Буковинського державного  
медичного університету



Ігор ГЕРУШ  
2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом»
2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, Тернопіль, 46001, Україна.
3. Автор: аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Петрук Аліна Миколаївна
4. Джерело інформації: Петрук А. М., Шкільна М.І. Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом. *Здобутки клін. і експерим. Медицини*. 2022. №1. С. 152–158. Doi:1811-2471.2022.v.i4.13509
5. Де і коли впроваджено (назва навчального закладу): у навчальний процес зі студентами спеціальності «Медицина», лікарями-інтернами і лікарями-слухачами спеціальності «Дерматовенерологія» при викладанні питань етіопатогенезу кропив'янки та комплексного лікування даного захворювання, поєданого з лямбліозом.
8. Термін впровадження: вересень 2022 р. – лютий 2023 р.
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: підвищення рівня знань/вмін студентів спеціальності «Медицина», лікарів-інтернів і лікарів-слухачів спеціальності «Дерматовенерологія» з питань етіопатогенезу кропив'янки та особливостей лікування даного захворювання, поєданого з лямбліозом.
7. Зауваження, пропозиції: відсутні.

## Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри дерматовенерології  
Буковинського державного медичного  
університету, д.мед.н., професор

«1» 03 2023 р.

Ольга ДЕНИСЕНКО

## ДОДАТОК Г.2

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор закладу вищої освіти  
 та науково-педагогічної роботи  
 Буковинського державного  
 медичного університету  
 доцент  Ігор ГЕРУШ  
 «02» \_\_\_\_\_ 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Маркери Лайм-бореліозу, бартофельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'янкою»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України; Майдан Волі 1, Тернопіль, 46001, Україна; Петрук Аліна Миколаївна, Івахів Олег Любомирович, Качор Василь Олексійович, Жулкевич Ігор Валентинович, Корда Михайло Михайлович, Кліщ Іван Миколайович.
3. **Джерело інформації:** Петрук А. М., Івахів О. Л., Качор В. О., Жулкевич І. В., Корда М. М., Кліщ І. М. Маркери Лайм-бореліозу, бартофельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'янкою. *Інфекційні Хвороби*. 2021. № 4 (106). С. 26–31. Doi: 10.11603/1681-2727.2021.4.128369
4. **Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес зі студентами спеціальності «Медицина», лікарями-інтернами і лікарями-слухачами спеціальності «Дерматовенерологія» при викладанні питань етіопатогенезу кропив'янки та доцільності проведення діагностики Лайм-бореліозу, бартофельозу та лямбліозу у хворих на кропив'янку.
5. **Термін впровадження:** вересень 2022 р. – лютий 2023 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення рівня знань/вмін студентів спеціальності «Медицина», лікарів-інтернів та лікарів-слухачів спеціальності «Дерматовенерологія» з питань етіопатогенезу кропив'янки та доцільності проведення діагностики Лайм-бореліозу, бартофельозу і лямбліозу у хворих на кропив'янку.
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

**Відповідальний за впровадження:**  
 Завідувач кафедри дерматовенерології  
 Буковинського державного медичного  
 університету, д.мед.н., професор  
 «04» \_\_\_\_\_ 2023 р.

 Ольга ДЕНИСЕНКО

## ДОДАТОК Г.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з наукової роботи Вінницького  
національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
проф. О. Власенко



в м. Вінниця 2023

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом»
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 Петрук Аліна Миколаївна
4. Джерело інформації: Петрук А. М., Шкільна М.І. Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом. *Здобутки клініч. і експерим. Медицини*. 2022. №1. С. 152-158. Doi: 1811-2471.2022.v.i4.13509
5. Де і коли впроваджено (назва навчального закладу): у навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова при викладанні лекцій та практичних занять з «дерматовенерології» для студентів 4 курсу медичного факультету
6. Термін впровадження: січень-червень 2022 р.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 % покращення лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом
8. Зауваження, пропозицій: відсутні.
9. Затвердження на засіданні кафедри від 08.02.2023р. (протокол№7)

Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО  
Вінницького національного медичного університету  
ім. М. І. Пирогова, доктор медичних наук, професор

Сергій БОНДАР

Відповідальний за впровадження:

Олег ПІЧКУР

## ДОДАТОК Г.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з  
наукової роботи Вінницького  
національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова

проф. О. Власенко

« 20 » лютого 2023 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Маркери Лайм-бореліозу, бартонельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'янкою»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна  
Петрук Аліна Миколаївна  
Івахів Олег Любомирович  
Качор Василь Олексійович  
Жулкевич Ігор Валентинович  
Корда Михайло Михайлович  
Кліщ Іван Миколайович  
**Джерело інформації:** Петрук А. М., Івахів О. Л., Качор В. О., Жулкевич І. В., Корда М. М., Кліщ І. М. Маркери Лайм-бореліозу, бартонельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'янкою. *Інфекційні Хвороби*. 2021. № 4 (106). С. 26-31. Doi: 10.11603/1681-2727.2021.4.128369
3. **Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова при викладанні лекцій та практичних занять з «дерматовенерології» для студентів 4 курсу медичного факультету.
4. **Термін впровадження:** січень-червень 2022 р.
5. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 % покращення діагностики Лайм-бореліозу, бартонельозу і лямбліозу у хворих на кропив'янку
6. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.
7. Затверджено на засіданні кафедри від 08.02.2023р. (протокол №7).

Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО  
Вінницького національного медичного університету  
ім. М. І. Пирогова, доктор медичних наук, професор

Відповідальний за впровадження:

Сергій БОНДАР

Олег ПІЧКУР

## ДОДАТОК Г.5

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з наукової роботи Тернопільського національного  
медичного університету ім. І. Я. Горбачевського  
проф. І. М. Кліц  
«06» \_\_\_\_\_ 2022 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом»

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 Петрук Аліна Миколаївна

4. Джерело інформації:

Петрук А. М., Шкільна М.І. Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом. *Здобутки клініч. і експерим. Медицини*. 2022. №1. С. 152–158. Doi:1811-2471.2022.v.i4.13509

5. Де і коли впроваджено: у навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фізизіатрії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського при викладанні лекцій та практичних занять для студентів 3 курсу медичного факультету.

6. Термін впровадження: січень-червень 2022 р.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 %

7. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:  
Канд. мед. наук, доц.

Н. Я. Верещагіна



## ДОДАТОК Г.6

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з наукової роботи Тернопільського національного  
медичного університету ім. І. Я. Горбачевського  
проф. І. М. Кліш  
2022 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом»
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 Петрук Аліна Миколаївна
4. **Джерело інформації:**

Петрук А. М., Шкільна М.І. Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом. *Здобутки клін. і експерим. Медицини*. 2022. №1. С. 152–158. Doi:1811-2471.2022.v.i4.13509

1. **Де і коли впроваджено:** у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського при викладанні лекцій та практичних занять для студентів 4-5 курсів медичного факультету.
2. **Термін впровадження:** січень-червень 2022 р.
3. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 %
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:  
Канд. мед. наук, доц.

У. С. Слаба

## ДОДАТОК Г.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 КНП «Тернопільської обласної клінічної  
 шкірно-венерологічної диспансер  
 Тернопільської обласної ради»  
 Р. О. Семенна



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження:** «Маркери Лайм-бореліозу, бартофельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'ячкою»
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна  
 Петрук Аліна Миколаївна  
 Івахів Олег Любомирович  
 Качор Василь Олексійович  
 Жулкевич Ігор Валентинович  
 Корда Михайло Михайлович  
 Кліш Іван Миколайович
- Джерело інформації:**  
 Петрук А. М., Івахів О. Л., Качор В. О., Жулкевич І. В., Корда М. М., Кліш І. М. Маркери Лайм-бореліозу, бартофельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'ячкою. *Інфекційні Хвороби*. 2021. № 4 (106). С. 26–31. Doi: 10.11603/1681-2727.2021.4.12836
- Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради», м. Тернопіль, вул. Князя Острозького, 46002.
- Термін впровадження:** вересень 2022р.- лютий 2023р.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 %
- 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.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 КНП «Тернопільський обласний клінічний  
 шкірно-венерологічний диспансер  
 Тернопільської обласної ради»  
 Р. О. Семенна



2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом»
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 Петрук Аліна Миколаївна
4. Джерело інформації:

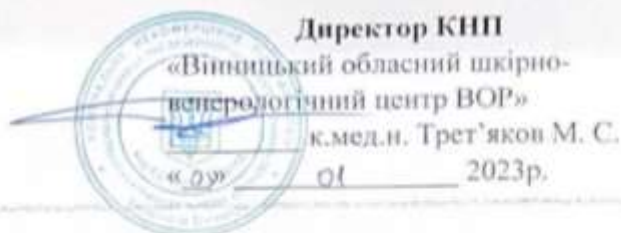
Петрук А. М., Шкільна М.І. Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом. *Здобутки клініч. і експерим. Медицини*. 2022. №1. С. 152–158. Doi:1811-2471.2022.v.i4.13509

5. Де і коли впроваджено (назва навчального закладу): КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради», м. Тернопіль, вул. Князя Острозького, 46002.
6. Термін впровадження: січень-червень 2022 р.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 %
8. Зауваження, пропозицій: відсутні.

Відповідальний за впровадження:  
 Медичний директор лікувально-діагностичного  
 відділення КНП «Тернопільський обласний  
 клінічний шкірно-венерологічний диспансер  
 Тернопільської обласної ради»

Т. С. Шкробот


## ДОДАТОК Г.9



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Маркери Лайм-бореліозу, бартонельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'яркою»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Воли 1,46001, Україна Петрук Аліна Миколаївна  
Івахів Олег Любомирович  
Качор Василь Олексійович  
Жулкевич Ігор Валентинович  
Корда Михайло Михайлович  
Кліщ Іван Миколайович  
**Джерело інформації:** Петрук А. М., Івахів О. Л., Качор В. О., Жулкевич І. В., Корда М. М., Кліщ І. М. Маркери Лайм-бореліозу, бартонельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'яркою. *Інфекційні Хвороби*. 2021. № 4 (106). С. 26-31. Doi: 10.11603/1681-2727.2021.4.128369
3. **Де і коли впроваджено:** КНП «Вінницький обласний шкірно-венерологічний центр ВОР»
4. **Термін впровадження:** січень-червень 2022 р.
5. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 % рекомендовано до клініко-лабораторного застосування
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальна за впровадження:  
відповідальний лікар-дерматовенеролог  
консультативно-діагностичного відділу ШВЦ

Стельмащук Т.П.   
«09» 01 2023р.

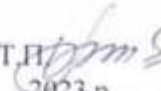
## ДОДАТОК Г.10


 Директор КНП  
 «Вінницький обласний шкірно-  
 венерологічний центр ВОР»  
 к. мед. н. Трет'яков М. С.  
 «02» 01 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

5. Назва пропозицій для впровадження: «Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом»
6. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
7. Автор: аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Петрук Аліна Миколаївна
8. Джерело інформації: Петрук А. М., Шкільна М.І. Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом. *Здобутки клініч. і експерим. Медицини*. 2022. №1. С. 152-158. Doi:1811-2471.2022.v.i4.13509
6. Де і коли впроваджено: КНП «Вінницький обласний шкірно-венерологічний центр ВОР»
7. Термін впровадження: січень-червень 2022 р.
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 % рекомендовано до клініко-лабораторного застосування
8. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:  
 Відповідальний лікар-дерматовенеролог  
 консультативно-діагностичного відділу ШВЦ

Стельмашук Т. П.   
 «02» 01 2023 р.