

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

**ЮСЬКЕВИЧ ВАЛЕНТИНА ВАСИЛІВНА**

УДК: 616.72-002.772:616.98:579.834.1:616.34-008.87:612.017.1]-071-085(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ  
РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ПРИ BORRELIA-АСОЦІЙОВАНИЙ  
ІНФЕКЦІЇ ТА ДИСБІОЗИ КИШКОВОЇ МІКРОБІОТИ: ОПТИМІЗАЦІЯ  
ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ Юськевич В.В.

Науковий керівник: **Сміян Світлана Іванівна**, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2023

## АНОТАЦІЯ

Юськевич В. В. Клініко-імунологічна характеристика перебігу ревматоїдного артриту при *Borrelia*-асоційованій інфекції та дисбіозі кишкової мікробіоти: оптимізація діагностики та лікування. – 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.

У дисертаційній роботі висвітлено теоретичне узагальнення та вирішення нових актуальних завдань внутрішньої медицини, які полягають у вивченні клініко-лабораторних особливостей ревматоїдного артриту (РА), асоційованого з *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), визначенні кількісного та якісного складу фекальної мікробіоти, встановленні взаємозалежностей отриманих результатів з клініко-лабораторними характеристиками захворювання, детальному вивченні цитокінового профілю та встановленні факторів несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi* (НПРА(*Bb*)) з розробкою раціональної схеми комплексного лікування у пацієнтів з ізольованим РА, Лайм-артритом (ЛА) та РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

У процесі проведеного дослідження використано: загальноклінічні, лабораторно-інструментальні та статистичні методи дослідження. Пацієнти були розподілені на три групи: 1 група – 39 (31,0 %) хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, 2 група – 44 (34,9 %) – з ЛА, 3 група – 43 (34,1 %) – з ізольованим РА. 30 осіб було включено в групу контролю. Усім пацієнтам з ознаками Лайм-бореліозу (ЛБ) проведено серологічну двоетапну схему діагностики: перший етап – імуноферментний аналіз (ІФА), другий – метод

імунного блотингу. На другому етапі у 83 пацієнтів виявлено специфічні анти-IgG до *B. burgdorferi sensu lato (s. l.)*. Сироваткові анти-IgG до VlsE антигенів *B. burgdorferi sensu stricto (s. s.)* аналогічно були виявлені у всіх обстежуваних хворих з ЛБ.

З епідеміологічних аспектів встановлено, що серед пацієнтів з ЛА достовірно ( $p < 0,05$ ) переважав відсоток осіб, які чітко вказували на укуси кліща в анамнезі, а серед когорти з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, статистично більшим ( $p < 0,05$ ) був відсоток хворих, які не пам'ятали цього. У групі пацієнтів з ЛА 26 (59,1 %) було з еритемною формою ЛБ та 18 (40,9 %) – з безеритемною, а серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, – 16 (41,0 %) та 23 (59,0 %) відповідно.

Оцінка клінічної симптоматики показала, що у всіх хворих (126 пацієнтів) спостерігалися артрити і артралгії, причому кількість болючих суглобів (КБС) та кількість припухлих суглобів (КПС) достовірно ( $p < 0,001$ ) вищою була у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, порівняно з пацієнтами з ЛА та ізольованим РА. Щодо типу ураження суглобів, то в групі хворих з ЛА переважало моноураження – 88,6 %, ( $p < 0,001$ ), серед пацієнтів двох інших груп – поліураження – 89,7 % у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, і 88,4 % у хворих з ізольованим РА. Усі пацієнти з ЛА мали асиметричне ураження колінного суглоба, серед двох інших груп переважали симетричні ураження дрібних суглобів кистей. У когорті хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* ураження п'ястно-фалангових суглобів (92,3 %) та проксимальних міжфалангових (89,7 %) достовірно ( $p < 0,05$ ) переважали над ураженням даних суглобів (74,4 % та 60,5 %) у пацієнтів з ізольованим РА. У 86,4 % пацієнтів з ЛА за допомогою інструментальних методів обстеження було виявлено кісти Бейкера (КБ), що достовірно ( $p < 0,05$ ) переважало над відсотком таких хворих (69,2 %) з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

Згідно з індексом DAS 28, висока активність захворювання найчастіше зустрічалася серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* (69,2 %), що

достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувала відсоток таких пацієнтів у групі з ЛА (29,6 %) та ізольованим РА (25,6 %). Серед хворих з ЛА та ізольованим РА переважали пацієнти із середньою активністю захворювання.

Позитивність за ревматоїдним фактором (РФ) та антитілами до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП) спостерігалася у пацієнтів 2-ох груп з РА, але позитивність за АЦЦП та поєднання позитивності як за РФ, так і за АЦЦП частіше констатована серед когорти хворих з РА, асоційованим з бореліозною інфекцією, тоді як всі пацієнти з ЛА були негативними за даними показниками.

Проведений аналіз якісного та кількісного складу мікробіоти товстої кишки показав різний діапазон дисбіозу та продемонстрував взаємозалежності досліджуваних показників з активністю захворювання за індексом DAS 28. Нами констатовано, що I ступінь дисбіозу спостерігався у більшості хворих з РА та ЛА, тоді як дисбіоз II ступеня мав місце у кожного 2-го пацієнта з РА, асоційованим з бореліозною інфекцією, та кожного 5-го – з ЛА; дисбіотичні зміни кишківника (ДЗК) III ступеня були присутніми лише у когорти хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

Детальна оцінка досліджених особливостей клінічної симптоматики у пацієнтів, які взяли участь у дослідженні, засвідчила найбільш обтяжуючі зворотні кореляційні зв'язки між *Bifidobacterium spp.* та активністю захворювання (DAS 28) у всіх досліджуваних когортах: ( $r=-0,7300$ ,  $p=0,0000$ ) – у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ( $r=-0,5421$ ,  $p=0,0001$ ) – у пацієнтів з ЛА та ( $r=-0,4443$ ,  $p=0,0139$ ) – серед пацієнтів з ізольованим РА. На основі аналізу впливу дисбіозу констатовано, що суттєві зв'язки з активністю захворювання (DAS 28) проявила *Escherichia coli* з гемолітичними властивостями (*E.coli* (гем+)), яка була висіяна у двох перших групах пацієнтів: ( $r=0,7819$ ,  $p=0,0000$ ) – серед когорти хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, та ( $r=0,5567$ ,  $p=0,0000$ ) – у пацієнтів з ЛА.

Опрацювання результатів дослідження імунологічного профілю дозволило сформулювати докази взаємозалежності цитокінового профілю з

індексом активності захворювання (DAS 28) у пацієнтів обстежуваних груп. Виявлено найбільш виражені взаємозв'язки між прозапальним ІЛ-6 та DAS 28 – ( $r=0,8398$ ,  $p=0,0000$ ) у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ( $r=0,6219$ ,  $p=0,0000$ ) серед пацієнтів з ЛА та ( $r=0,6826$ ,  $p=0,0000$ ) у хворих з ізольованим РА. Серед протизапальних цитокінів максимальні зворотні взаємозв'язки з індексом DAS 28 встановлено з ІЛ-10 у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* ( $r=-0,8443$ ,  $p=0,0000$ ) та ізольованим РА ( $r=-0,7435$ ,  $p=0,0000$ ). У когорті пацієнтів з ЛА встановлено прямий взаємозв'язок між ІЛ-10 та DAS 28 ( $r=0,7815$ ,  $p=0,0000$ ).

Оцінка якості життя (ЯЖ) пацієнтів за опитувальником 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) констатувала достовірно нижчі показники як фізичного компоненту здоров'я (ФКЗ), ( $p < 0,05$ ), так і психологічного компоненту здоров'я (ПКЗ), ( $p < 0,05$ ) у хворих з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, порівняно із когортою пацієнтів з ізольованим РА. Встановлено негативну кореляцію активності захворювання за DAS 28 з ЯЖ серед всіх обстежених пацієнтів.

Нами встановлено, що на фоні стандартної терапії, згідно з діючими протоколами відповідно до діагнозу, через 1 місяць найвищий відсоток досягнення ремісії був серед пацієнтів з ЛА (88,6 %), у двох інших групах більшість хворих також досягнули ремісії – 56,4 % пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, та 60,5 % – з ізольованим РА. Найсуттєвіша динаміка на фоні стандартної терапії спостерігалася відносно рівня прозапального ІЛ-6, який достовірно ( $p < 0,05$ ) знизився у всіх обстежуваних групах хворих та протизапального ІЛ-10, який статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) зріс у групі пацієнтів з ЛА та ізольованим РА. Структура ДЗК на фоні стандартної терапії суттєво погіршилась: нормоценоз був відсутнім серед всіх обстежених, II та III ступінь дисбіозу достовірно збільшився ( $p < 0,05$ ).

При динамічному спостереженні виявлено, що на фоні модифікованої терапії (із застосуванням пробіотика) структура ДЗК суттєво покращилась: число пацієнтів з нормоценозом достовірно зросло ( $p < 0,05$ ) серед всіх груп хворих, тоді як дисбіозу III ступеня не було виявлено у жодного пацієнта. Оцінка ефективності модифікованої терапії показала найпозитивнішу ( $p < 0,05$ ) динаміку рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-4) у пацієнтів з ЛА.

Результати дослідження дозволили виокремити вагомі прогностичні фактори несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*, до яких увійшли: вік ( $p=0,0000$ ), стать ( $p=0,0000$ ), тривалість симптомів артриту (ТСА) до встановлення діагнозу ( $p=0,0003$ ), КПС ( $p=0,0058$ ), КБС ( $p=0,0057$ ), С-реактивний білок (СРБ) ( $p=0,0000$ ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) ( $p=0,0049$ ), візуальна аналогова шкала болю (ВАШ) ( $p=0,0085$ ), DAS 28 ( $p=0,0018$ ), функціональний статус пацієнтів згідно з опитувальником Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) ( $p=0,0000$ ), ПКЗ-SF-36, ( $p=0,0000$ ), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- $\alpha$ ), ( $p=0,0000$ ), інтерлейкін-10 (ІЛ-10), ( $p=0,0000$ ), відповідь на лікування ( $p=0,0020$ ), РФ ( $p=0,0019$ ), КБ ( $p=0,0016$ ), ДЗК ( $p=0,0439$ ). На підставі отриманих даних побудовано математичну модель прогнозування коефіцієнта ризику несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi* (КРНПРА(*Bb*)).

*Наукова новизна отриманих результатів.* Вперше запропоновано проведення клініко-лабораторної діагностики та оцінки якості життя у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Доведено взаємозалежні асоціації між дисбалансом прозапальних (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8), протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) інтерлейкінів, кишковим дисбіозом та активністю захворювання (DAS 28) у хворих з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

Вперше доведено існування хибного кола, в якому з одного боку факт, що у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, дисбіоз з кількісними та якісними змінами мікробіоти товстої кишки викликає персистуючий синовіт, а з іншого – наявність у пацієнта артриту, асоційованого з інфекційним

процесом, призводить до суттєвих змін мікробіому, що у свою чергу ініціює каскад запальної реакції з надмірною продукцією прозапальних цитокінів. Вперше вивчено вплив дисбіозу товстої кишки на активність РА, асоційованого з *B. burgdorferi*.

Вперше запропоновано, апробовано й оцінено ефективність раціонального комплексного лікування пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, що включало послідовне призначення стандартної та модифікованої (із застосуванням пробіотика) схеми лікування. Доведено позитивний вплив пробіотика не тільки на структуру ДЗК, а й на активність захворювання (DAS 28), цитокіновий профіль.

Вперше виявлено основні фактори ризику НПРА(*Bb*) та побудовано багатофакторну регресійну модель для їх прогнозування, запропоновано спосіб оцінки якості даної моделі.

*Практичне значення отриманих результатів.* Отримані в результаті дослідження клініко-лабораторні дані дають підстави для ранньої діагностики та призначення адекватного етіопатогенетичного лікування пацієнтів з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, в поєднанні з кишковим дисбіозом.

Пацієнтам з ізольованим РА, ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, рекомендовано проводити оцінку кількісного та якісного складу мікробіоти кишки незалежно від наявності чи відсутності у них клінічних проявів дисбіозу.

Для практичного застосування виділено основні фактори ризику НПРА(*Bb*), запропоновано та обґрунтовано ефективний спосіб їх прогнозування.

На основі проведених досліджень розроблено комплексний підхід до лікування хворих з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, що дав змогу знизити активність захворювання за індексом DAS 28 та рівень прозапальних цитокінів: ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8, досягаючи тривалої ремісії. Наукові положення дисертаційної роботи адаптовані до використання в клінічній медицині.

*Ключові слова:* ревматоїдний артрит, Лайм-артрит, *Borrelia burgdorferi*, кліщі, Лайм-бореліоз, ІФА, імуноблот, запалення, DAS 28, діагностика, лікування, антибактеріальна терапія, кишковий дисбіоз, цитокіни, якість життя.

## SUMMARY

*Yuskevych V. V.* Clinical and immunological characterization for the course of rheumatoid arthritis in *Borrelia*-associated infection and intestinal dysbiosis: optimization of diagnosis and treatment. – Qualifying Research Paper (as manuscript)

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, 2023.

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

The thesis work highlights the theoretical generalization of and solutions to the new and relevant challenges in internal medicine, which consist in the study of clinical and laboratory features of rheumatoid arthritis (RA) associated with *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), determining the quantitative and qualitative composition of the fecal microbiota, establishing interdependences between the results obtained and the clinico-laboratory characteristics of the disease, in-depth study of the cytokine profile and identification of factors contributing to an unfavorable course of RA associated with *B. burgdorferi* (UCRA(*Bb*)), with the development of a rational and comprehensive treatment protocol for patients with isolated RA, Lyme arthritis (LA) and RA associated with *B. burgdorferi*.

The research conducted involved the use of general clinical, laboratory, instrumental and statistical research methods. Patients were divided into three groups: Group 1 of 39 (31.0 %) patients with RA associated with *B. burgdorferi*, Group 2 of 44 (34.9 %) patients with LA, and Group 3 of 43 (34.1 %) patients with isolated RA. The control group enrolled 30 individuals. All patients with signs of Lyme borreliosis



(LB) had a two-step serological diagnosis algorithm: the first step involved enzyme-linked immunoassay (ELISA), and the second step involved the immunoblotting method. At the second step, specific anti-IgG to *B. burgdorferi sensu lato (s. l.)* have been identified in 83 patients. In a similar manner, serum anti-IgG against VlsE antigens of *B. burgdorferi sensu stricto (s. s.)* have been detected in all examined patients with LB.

From an epidemiological perspective, it has been established that among patients with LA, the percentage of individuals who clearly reported a tick bite in their medical history was significantly higher ( $p < 0.05$ ), and in the cohort of patients with RA associated with *B. burgdorferi* the percentage of patients who did not recall a tick bite was statistically significantly higher ( $p < 0.05$ ). In the group of patients with LA, 26 subjects (59.1 %) had the erythematous form of LB, and 18 (40.9 %) had the non-erythematous form. Among patients with RA associated with *B. burgdorferi*, there were 16 (41.0 %) and 23 (59.0 %) erythematous and non-erythematous subjects, respectively.

The review of clinical symptoms has shown that all study subjects (126 patients) had arthritis and arthralgia; however, both the number of painful joints (NPJ) and the number of swollen joints (NSJ) were significantly ( $p < 0.001$ ) higher in patients with RA associated with *B. burgdorferi* compared to the patients with LA and patients with isolated RA. Regarding the type of joint involvement, monoarthritis was predominant in the group of patients with LA (88.6 %,  $p < 0.001$ ), and polyarthritis was predominant among the patients of two other group; that is, 89.7% of patients with RA associated with *B. burgdorferi* and 88.4 % of patients with isolated RA, respectively, had polyarthritis. All patients with LA had asymmetric involvement of the knee joint, while symmetric involvements of the small joints of the hands predominated in the other two groups. In the cohort of patients with RA associated with *B. burgdorferi*, involvement of the metacarpophalangeal joints (92.3 %) and proximal interphalangeal joints (89.7 %) significantly ( $p < 0.05$ ) predominated over the involvement of these joints in patients with isolated RA

(74.4 % and 60.5 %, respectively). In 86.4 % of patients with LA, Baker's cysts (BC) were detected through instrumental examination, which was significantly ( $p < 0.05$ ) greater than the percentage of such patients (69.2 %) in the patient population where RA was associated with *B. burgdorferi*.

According to the DAS 28 index, high disease activity was most frequently observed in patients with RA associated with *B. burgdorferi* (69.2 %), which was significantly ( $p < 0.05$ ) higher than the percentage of such patients in the LA group (29.6 %) and in the isolated RA group (25.6 %). Among patients with LA and isolated RA, patients with moderate disease activity predominated.

Positivity for rheumatoid factor (RF) and antibodies to cyclic citrullinated peptide (ACCP) was observed in patients from the two groups with RA, but positivity for ACCP and the combination of positivity for both RF and ACCP were more frequently found among the cohort of patients with RA associated with borreliosis infection, while all patients with LA were negative for these indicators.

The analysis of the qualitative and quantitative composition of the colonic microbiota revealed a range of dysbiosis and demonstrated the interdependencies that existed between the investigated parameters and the disease activity as determined by the DAS 28 index. We have found that degree I dysbiosis was observed in the majority of patients with either RA or LA, while degree II dysbiosis occurred in every second patient with RA associated with borreliosis infection, and in one in 5 patients with LA. Grade III dysbiotic changes of the intestine (DCI) were present only in the cohort of patients with RA associated with *B. burgdorferi*.

A detailed assessment of the clinical symptoms studied in the study patients has demonstrated that the most aggravating inverse correlations existed between *Bifidobacterium spp.* and disease activities (DAS 28) in all investigated cohorts, that is:  $r=-0.7300$  ( $p=0.0000$ ) in patients with RA associated with *B. burgdorferi*;  $r=-0.5421$  ( $p=0.0001$ ) in patients with LA; and  $r=-0.4443$  ( $p=0.0139$ ) in patients with isolated RA. Based on analysis of the impact of dysbiosis, it was found that significant associations with disease activity (DAS 28) were manifested by

the *Escherichia coli* with hemolytic properties (*E. coli* [hem+]), which was isolated in the first two groups of patients, that is:  $r=0.7819$  ( $p=0.0000$ ) across the cohort of patients with RA associated with *B. burgdorferi* and  $r=0.5567$  ( $p=0,0000$ ) in patients with LA.

Processing the results of the immunological profile study allowed formulating the evidence of the interdependence that existed between the cytokine profile and the disease activity index (DAS 28) in patients of the studied groups. The most pronounced relationships between the pro-inflammatory IL-6 and DAS 28 have been detected in the cohort of patients with RA associated with *B. burgdorferi* ( $r=0.8398$ ,  $p=0.0000$ ); among the patients with LA ( $r=0.6219$ ,  $p=0.0000$ ); and in patients with isolated RA ( $r=0.6826$ ,  $p=0.0000$ ). As for the anti-inflammatory cytokines, maximal inverse relationships with the DAS 28 index have been established for IL-10 in patients with RA associated with *B. burgdorferi* ( $r=-0.8443$ ,  $p=0.0000$ ) and in patients with isolated RA ( $r=-0.7435$ ,  $p=0.0000$ ). Direct relationships between IL-10 and the DAS 28 index ( $r=0.7815$ ,  $p=0.0000$ ) have been established in the cohort of patients with LA.

Quality of life (QoL) assessment in patients using the 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) has found significantly lower values for both physical health functioning (PHF,  $p < 0.05$ ) and mental health functioning (MHF,  $p < 0.05$ ) in patients with LA and RA associated with *B. burgdorferi* compared to the cohort of patients with isolated RA. A negative correlation was established between the DAS 28 disease activity and QoL across all study patients.

We established that, in the setting of standard therapy, according to current protocols in accordance with the diagnosis, the highest percentage of patients achieving remission after 1 month was observed in the LA group (88.6 %). In the other two groups, the majority of patients also achieved remission: 56.4 % of patients with RA associated with *B. burgdorferi* and 60.5 % of patients with isolated RA. Against the background of standard therapy, the most significant trends have been observed for the levels of pro-inflammatory IL-6 (which decreased significantly ( $p <$

0.05) in all study groups of patients) and the anti-inflammatory IL-10 (which increased with statistical significance ( $p < 0.05$ ) in the groups of patients with LA and isolated RA, respectively). Against the background of standard therapy, the structure of DCI has deteriorated substantially: there were no patients with normocenosis among the study subjects, and the number of patients with degree II and degree III dysbiosis has significantly increased ( $p < 0.05$ ).

During the follow-up, the structure of DCI was found to have improved significantly against the background of modified therapy (with the use of a probiotic). Namely, the number of patients with normocenosis has increased significantly ( $p < 0.05$ ) across all patient groups, while no patient had degree III dysbiosis. In the efficacy evaluation of modified therapy has shown the best positive trend ( $p < 0.05$ ) regarding the levels of anti-inflammatory cytokines (IL-10 and IL-4) in patients with LA.

The results of the study allowed to identify significant prognostic factors for an unfavorable course of RA associated with *B. burgdorferi*. These factors included the following: age ( $p=0.0000$ ), gender ( $p=0.0000$ ), duration of arthritis symptoms (DAS) prior to diagnosis ( $p=0.0003$ ), NSJ ( $p=0.0058$ ), NPJ ( $p=0.0057$ ), C-reactive protein (CRP) ( $p=0.0000$ ), erythrocyte sedimentation rate (ESR) ( $p=0.0049$ ), Visual Analog Scale (VAS) for pain ( $p=0.0085$ ), DAS 28 ( $p=0.0018$ ), functional status of patients according to the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) ( $p=0.0000$ ), MHF-SF-36, ( $p=0.0000$ ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), ( $p=0.0000$ ), interleukin-10 (IL-10), ( $p=0.0000$ ), treatment response ( $p=0.0020$ ), RF ( $p=0.0019$ ), BC ( $p=0.0016$ ) and DCI ( $p=0.0439$ ). Based on the data obtained, a mathematical model has been built to predict the risk coefficient of unfavorable course of RA associated with *B. burgdorferi*, abbreviated as RC-UCRA (Bb).

*Research novelty of study findings.* For the first time, clinico-laboratory diagnosis and quality of life assessment have been proposed for patients with RA associated with *B. burgdorferi*. Mutually dependent associations have been demonstrated to exist between the imbalance of pro-inflammatory (TNF- $\alpha$ , IL-6 and

IL-8) and anti-inflammatory (IL-4/IL-10) interleukins, intestinal dysbiosis and disease activity (DAS 28) in patients with LA and RA associated with *B. burgdorferi*.

For the first time, a vicious circle has been shown to exist in patients with RA associated with *B. burgdorferi*. On the one hand, dysbiosis (with quantitative and qualitative changes in the colonic microbiota) causes persistent synovitis, and, on the other hand, the presence of infection-associated arthritis in the patient leads to significant microbiome changes, which in turn initiates a cascade of inflammatory response with excessive production of pro-inflammatory cytokines. The impact of colonic dysbiosis on the activity of RA associated with *B. burgdorferi* has been studied for the first time.

A rational comprehensive treatment for RA associated with *B. burgdorferi* has been proposed, tested and evaluated for efficacy in respective patients for the first time, which included a consecutive administration of the standard and modified (probiotic-enhanced) therapeutic regimen. The probiotic has been shown to have a positive effect not only on the DCI structure, but also on disease activity (DAS 28) and cytokine profile.

For the first time, the main risk factors of UCRA(*Bb*) have been identified, and a multifactorial regression model has been built for their prediction. A method for assessing the quality of this model has been proposed.

*Practical significance of study findings.* The clinico-laboratory data obtained as a result of the study give grounds for early diagnosis and prescribing adequate etiological and pathogenetic treatment in patients where LA or RA associated with *B. burgdorferi* is combined with intestinal dysbiosis.

It is recommended that patients with isolated RA, LA and RA associated with *B. burgdorferi* have quantitative and qualitative compositions of their gut microbiota assessed regardless of the presence of clinical manifestations of dysbiosis.

For practical use, the main risk factors of UCRA(*Bb*) have been identified, and an effective method of their prognostication has been proposed and substantiated.

Based on the research conducted, a comprehensive approach has been developed for the treatment of patients with LA and RA associated with *B. burgdorferi*, which allowed to reduce disease activity (as determined by the DAS 28 index) and the level of pro-inflammatory cytokines such as TNF- $\alpha$ , IL-6 and IL-8, thereby achieving long-term remission. The research findings of the thesis work have been adapted for use in clinical medicine.

*Key words:* rheumatoid arthritis, Lyme arthritis, *Borrelia burgdorferi*, ticks, Lyme borreliosis, ELISA, immunoblot, inflammation, DAS 28, diagnosis, treatment, antibacterial therapy, intestinal dysbiosis, cytokines, quality of life.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

1. Сучасні аспекти етіології, патогенезу, клінічного перебігу та лікування Лайм-артриту (огляд літератури, власні спостереження) / С. І. Сміян, М. І. Шкільна, В. В. Регалюк, О. С. Маховська, Л. В. Задорожна, В. П. Маховський, Ю. Ю. Грубар. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 72 (2). С. 40–45.

2. Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 4. С. 111–116.

3. Сміян С. І., Юськевич В. В., Маховська О. С. Стан мікробіоти порожнини товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим із *Borrelia Burgdorferi*. *Український ревматологічний журнал*. 2020. № 80 (2). С. 9–13.

4. Assessment of quality of life in patients with Lyme arthritis and rheumatoid arthritis / V. Yuskevych, I. Zhulkevych, O. Makhovska, S. Smiyan. *Reumatologia*. 2022. Vol. 60, № 1. P. 35–41. DOI: 10.5114/reum.2022.114352. **SCOPUS (Q3)**.

5. Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості цитокінового профілю та дисбіотичних змін товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим з *Borrelia burgdorferi* на фоні комплексної терапії із застосуванням пробіотика. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 1. С. 186–191.

6. Багатофакторна регресійна модель прогнозування ризику несприятливого перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* / С. І. Сміян, В. В. Юськевич, А. С. Сверстюк, У. С. Слаба, О. С. Маховська. *Український ревматологічний журнал*. 2023. № 1 (91). С. 1–8.

7. Сміян С. І., Юськевич В. В. Ураження опорно-рухового апарату. *Лайм-бореліоз* : монографія ; за ред. М. А. Андрейчина, М. М. Корди. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. С. 159–193.

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

8. Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу артритів, асоційованих з *Borrelia burgdorferi*. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 15–17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 23–24.

9. Сміян С. І., Юськевич В. В. Порівняльна характеристика мікробіоти товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 15.

10. Визначення факторів, що асоціюються з ризиком розвитку коморбідних станів у пацієнтів з дегенеративними і запальними захворюваннями суглобів / С. І. Сміян, О. Ю. Маховська, Т. Ю. Бідованець, Р. Я. Боднар, Б. О. Кошак, М. В. Франчук, В. В. Юськевич. *Здобутки клінічної*

*та експериментальної медицини* : матеріали XXIV підсумкової наук.-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль : Терноп. нац. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського, 2021. С. 50–52.

11. Юськевич В. В. Характеристика якості життя пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим з *Borrelia burgdorferi*. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 23.

12. Юськевич В. В. Предиктори ризику розвитку несприятливого перебігу Лайм-артриту. *Матеріали XXVII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 10-12 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 16–17.



## ЗМІСТ

	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
	ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1	ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИНИКНЕННЯ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ І ЛАЙМ-АРТРИТУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	29
1.1	Епідеміологія та патогенез ураження суглобів у пацієнтів з хворобою Лайма, ревматоїдним артритом – спільні механізми та особливості обтяження	29
1.2	Роль цитокінів і мікробіоти кишківника при ревматоїдному артриті, асоційованому з <i>Borrelia burgdorferi</i> , Лайм-артриті та ізольованому ревматоїдному артриті у сучасних наукових уявленнях	36
1.3	Оптимальна стратегія діагностичного тестування та лікування Лайм-артриту і ревматоїдного артриту	44
1.4	Мета лікування ревматоїдного артриту та Лайм-артриту, труднощі і причини недосягнення ремісії, сучасні підходи до лікування кишкового дисбіозу при даних нозологіях	51
РОЗДІЛ 2	МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1	Методологія та дизайн дослідження.	58
2.2	Методи дослідження	62
2.2.1	Загальноклінічні обстеження	62
2.2.2	Методи лабораторної діагностики	64
2.2.3	Інструментальні методи дослідження	65

2.2.4	Імуноферментний аналіз визначення концентрації інтерлейкінів у сироватках крові хворих	65
2.2.5	Двоетапна серологічна діагностика Лайм-бореліозу	66
2.2.6	Бактеріологічне дослідження калу	67
2.2.7	Статистичні методи обробки отриманих результатів	70
2.3	Характеристика пацієнтів, включених в дослідження	71
2.4	Характеристика лікувальних програм	73
РОЗДІЛ 3	КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ, АСОЦІЙОВАНИЙ З <i>BORRELIA BURGDORFERI</i>	75
3.1	Діагностика Лайм-бореліозу	75
3.2	Епідеміологічні особливості пацієнтів з Лайм-артритом та ревматоїдним артритом, асоційованим з <i>B. burgdorferi</i>	77
3.3	Характеристика стану опорно-рухової системи пацієнтів, взаємозв'язок активності захворювання з клініко-лабораторними показниками.	78
3.4	Оцінка якості життя та функціонального статусу хворих, їх зв'язок з активністю захворювання	89
РОЗДІЛ 4	СТАН МІКРОБІОТИ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З <i>B. BURGDORFERI</i> , ЗВ'ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯ	96
4.1	Кількісні та якісні зміни мікробіоти товстої кишки, ступені дисбіозу	96

4.2	Цитокіновий профіль у пацієнтів з дисбіотичними змінами кишківника, зв'язок з активністю захворювання за DAS 28	109
РОЗДІЛ 5	ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З <i>BORRELIA BURGENDORFERI</i> , ЛАЙМ-АРТРИТОМ ТА ІЗОЛЬОВАНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ	118
5.1	Динаміка клініко-лабораторних показників, цитокінового профілю, мікробіоти товстої кишки та якості життя у пацієнтів обстежуваних груп на фоні призначення стандартної терапії	118
5.2	Оцінка ефективності модифікованої терапії із застосуванням пробіотика в комплексній терапії пацієнтів з артритом	136
РОЗДІЛ 6	ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З <i>BORRELIA BURGENDORFERI</i>	149
РОЗДІЛ 7	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	164
	ВИСНОВКИ	181
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	185
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	186
	ДОДАТКИ	219

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АБТ – антибактеріальна терапія

АЦЦП – антитіла до циклічного цитрулінованого пептиду

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ВР (Vodily pain) – інтенсивність болю

ГК – глюкокортикоїди

ДЗК – дисбіотичні зміни кишківника

ІЛ – інтерлейкін

ІФА (ELISA) – імуноферментний аналіз (enzymelinked immuno sorbent assay)

КРНПРА(Bb) – коефіцієнт ризику несприятливого перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*

ЛА – Лайм-артрит

ЛБ – Лайм-бореліоз

МЕ – мігруюча еритема

МРТ – магнітно-резонансна томографія

МТХ – метотрексат

НПРА(Bb) – несприятливий перебіг ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*

ПКЗ – психологічний компонент здоров'я

РА – ревматоїдний артрит

РФ – ревматоїдний фактор

СРБ – С-реактивний білок

ТСА – тривалість симптомів артриту

ТФМ – трансплантація фекальної мікробіоти

УЗД – ультразвукове дослідження

УМП – умовно-патогенні мікроорганізми

ФКЗ – фізичний компонент здоров'я

ФНП- $\alpha$  – фактор некрозу пухлин – альфа

ХМАРП – хворобомодифікуючі антиревматичні препарати

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ЯЖ – якість життя

*B. burgdorferi* – *Borrelia burgdorferi*

DAS 28 (disease activity score) – індекс активності захворювання

GH (General Health) – загальний стан здоров'я

HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) – індекс функціонального статусу хворих

IgM, IgG – імуноглобуліни класів M, G

Lq – нижній кuartиль

Me – медіана

MH (Mental Health) – психічне здоров'я

ROC – Receiver Operating Characteristic

Se – чутливість

Sp – специфічність

Ac – точність

PF (Physical Functioning) – фізичне функціонування

RE (Role Emotional) – рольове емоційне функціонування

RP (Role-Physical Functioning) – рольова діяльність, зумовлена фізичним станом

s. l. – sensu lato

s. s. – sensu stricto

SF (Social Functioning) – соціальне функціонування рольове функціонування

SF-36 – 36-Item Short-Form Health Survey

Uq – верхній кuartиль

VT (Vitality) – життєва активність

## ВСТУП

**Актуальність теми.** На сьогодні ревматологічні захворювання є достатньо розповсюдженою патологією та актуальною проблемою як сучасної ревматології, так і медицини в цілому. Враховуючи важливість питання – перше десятиліття XXI століття було проголошене ВООЗ «Декадою хвороб кісток та суглобів» [1]. Згідно з даними статистики, кожен п'ятий пацієнт, який звертається за лікарською допомогою до терапевта, має виражений суглобовий синдром різного ступеня тяжкості. Значне клінічне різноманіття ревматичних хвороб з різними механізмами розвитку, ревматичні маски іншої патології, є об'єктивною причиною діагностичних труднощів і вибору адекватних терапевтичних підходів [2, 3]. Основною клінічною маніфестацією в ревматології є запалення, що займає провідне місце в патогенезі РА, служить мішенню для різних стратегій лікування артриту [4], яке в залежності від переважної локалізації та особливостей формування проявляється суглобовим синдромом [4], ураженням шкіри, серцево-судинної системи, легень, нирок. Суглобовий синдром – при ревматологічних захворюваннях найбільш поширений. Різні механізми формування запалення в суглобах при різних захворюваннях зумовлюють і певні особливості його перебігу. В формуванні артритичного синдрому беруть участь як механічні фактори (при остеоартрозі) та аутоімунне запалення (при РА, системному червоному вовчаку, системній склеродермії, дерматоміозиті), так і інфекційні чинники (при реактивному артриті, інфекційному артриті) [3, 5].

Актуальною проблемою сучасної ревматології є вивчення питань етіології, патогенезу та лікування запальних уражень суглобів. Серед переліку цих захворювань чільне місце займає ураження опорно-рухового апарату при РА та ЛА. Існує подібність за деякими ознаками зі сторони кістково-м'язової системи при хворобі Лайма та РА, адже артрит є найпоширенішим і серйозним ревматологічним наслідком спірохетальної інфекції та дисемінації. На відміну від РА – системного захворювання сполучної тканини з переважним ураженням дрібних суглобів

кистей за типом ерозивно-деструктивного поліартриту неясної етіології зі складним автоімунним патогенезом [4], артрит Лайма – це моноартикулярний або олігоартикулярний артрит великих суглобів, що характеризується епізодами запалення з набряком, великими випотами та незначним болем [6, 7]. Вважається, що патогенез ЛА, як і РА, значною мірою зумовлений імунною відповіддю пацієнтів, хоча основні причини тривалого запалення та пошкодження тканин на різних стадіях ЛБ залишаються активною темою сучасних досліджень. Домінуючими гіпотезами щодо потенційних механізмів, які лежать в основі хвороби Лайма є імунне запалення та порушення регуляції, а також стійка інфекція та/або стійкі антигенні залишки [8]. У сучасній науковій літературі давно розглядається і зворотній зв'язок, тобто роль інфекцій у розвитку аутоімунних захворювань, оскільки інфекція, спричинена різними збудниками, може залучати кілька шляхів активації імунної системи, запускаючи цим аутоімунну відповідь [3, 9].

Важливою темою для обговорення у сучасних наукових, зокрема ревматологічних дослідженнях, вважається кишкова мікробіота при артритах. Дисбактеріоз і зміни в метаболізмі кишкової мікробіоти призводять до змін в імунному профілі людини, що сприяє розвитку РА [10]. Вплив мікробіоти на запалення при артриті – важливе відкриття та гіпотеза, підтверджена сучасними науковцями [10]. Проведені вітчизняними та зарубіжними науковцями дослідження демонструють, що дисбаланс у фізіологічному мікріомі, тобто кишковий дисбіоз, може призвести до порушень інтерстиціальної проникності [11], молекулярної мімікрії та посттрансляційних модифікацій, які спричиняють стимуляцію запальної реакції з утворенням прозапальних цитокінів – ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-17А та наявності АЦЦП та РФ у суглобовій щілині та сироватці крові пацієнтів [12]. Аналогічно встановлений і зворотній зв'язок, який на сьогодні потребує досконалого вивчення щодо вираженої гіперпродукції прозапальних цитокінів, яка спостерігається при приєднанні до аутоімунного захворювання інфекційного чинника, як от при РА,

асоційованому з *B. burgdorferi*, де посилена запальна реакція сприяє розвитку кишкового дисбіозу.

Враховуючи той факт, що артрит має вплив на повсякденне життя пацієнтів [4], а відтермінування обстеження на бореліоз за умов нетипового перебігу артритичного синдрому призводить до труднощів ранньої діагностики артриту, асоційованого з *B. burgdorferi* та своєчасного початку етіотропного лікування [13, 14], розробка діагностичного алгоритму та комплексної схеми лікування є актуальним завданням сьогодення, що вплине на зменшення інвалідності та втрату працездатності, покращення фізичного та психологічного функціонування хворого.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана у межах комплексних науково-дослідних робіт кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Вивчення епідеміології, патогенезу і клініки Лайм-бореліозу в ендемічних регіонах України, зокрема в Тернопільській області, та вдосконалення його діагностики, терапії, реабілітаційних заходів і профілактики» (номер державної реєстрації 0118U000357) та кафедри внутрішньої медицини № 2 «Оцінка клінічного перебігу, метаболічних та імунних порушень, змін функції органів та систем при внутрішніх захворюваннях за умов коморбідних станів» (номер державної реєстрації 0118U000361).

**Мета дослідження:** вивчити клініко-імунологічну характеристику перебігу ревматоїдного артриту при *Borrelia*-асоційованій інфекції та дисбіозі кишкової мікробіоти, розробити методи діагностики та лікування.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити клініко-лабораторні особливості РА, асоційованого з *B. burgdorferi*, дослідити їх зв'язок з активністю захворювання.



2. Вивчити кількісний та якісний склад фекальної мікробіоти з визначенням ступенів дисбіозу у пацієнтів обстежуваних когорт, встановити взаємозалежності отриманих результатів з клініко-лабораторними характеристиками захворювання.

3. Дослідити особливості цитокінового профілю у пацієнтів всіх груп, встановити взаємозалежності отриманих результатів з клініко-лабораторними характеристиками захворювання.

4. Розробити раціональну схему комплексного лікування пацієнтів обстежуваних груп з оцінкою динаміки активності захворювання, дисбіозу товстої кишки, цитокіновим профілем, якістю життя.

5. Розробити модель прогнозування несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*.

*Об'єкт дослідження:* Лайм-артрит, ревматоїдний артрит, асоційований з *Borrelia burgdorferi*, ізольований ревматоїдний артрит.

*Предмет дослідження:* клініко-лабораторні особливості РА, асоційованого з *B. burgdorferi*, ЛА та ізольованого РА; двоетапна схема серологічної діагностики ЛБ; цитокіновий профіль всіх обстежуваних пацієнтів; якісний та кількісний склад фекальної мікробіоти у хворих з артритами; якість життя пацієнтів; оптимізація комплексної терапії в осіб з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ЛА та ізольованим РА; прогнозування несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*.

*Методи дослідження:* комплексне загальноклінічне обстеження (скарги, анамнез захворювання, епідеміологічний анамнез, анамнез життя, фізикальне обстеження), соціально-медичне (анкетне опитування) – шкала SF-36, індекс функціональної спроможності хворих на артрит (HAQ-DI), оцінка активності захворювання (індекс DAS 28); лабораторні (ШОЕ, СРБ, РФ, АЦЦП); серологічні (визначення специфічних антитіл класів IgM та IgG до антигенів збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.*, ІФА, імуноблот); ІФА (визначення ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-4 в сироватці периферичної крові);

мікробіологічний (бактеріологічне дослідження калу); інструментальні (рентгенографія, магнітно-резонансна томографія (МРТ) та ультразвукове дослідження (УЗД) суглобів), статистичні методи (пакет комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA», методи непараметричної та параметричної статистики, кореляційний аналіз, багатофакторний регресійний аналіз, Receiver Operating Characteristic (ROC-аналіз)).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше запропонована клініко-лабораторна діагностика та оцінка якості життя пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Доведені взаємозалежні асоціації між дисбалансом прозапальних (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) інтерлейкінів, дисбіозом кишківника та активністю захворювання (DAS 28) у хворих з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

Вперше доведено існування хибного кола, в якому з одного боку факт, що у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* дисбіоз кишківника з кількісними та якісними змінами мікробіоти викликає персистуючий синовіт, а з іншого – наявність у пацієнта артриту, асоційованого з інфекційним процесом призводить до суттєвих змін мікробіому, що у свою чергу ініціює каскад запальної реакції з надмірною продукцією прозапальних цитокінів. Вперше вивчено вплив дисбіозу товстої кишки на активність РА, асоційованого з *B. burgdorferi*.

Вперше запропоновано та оцінено ефективність раціонального комплексного лікування, що включало послідовне призначення стандартної та модифікованої (із застосуванням пробіотика) схеми лікування. Доведено позитивний вплив пробіотика не тільки на структуру ДЗК, а й на активність захворювання (DAS 28), цитокіновитий профіль.

Вперше виявлено основні фактори ризику НПРА(*Bb*) та побудовано багатофакторну регресійну модель для їх прогнозування, запропоновано спосіб оцінки якості даної моделі.

**Практичне значення отриманих результатів.** Отримані в результаті дослідження клініко-лабораторні дані дають підстави для ранньої діагностики та

призначення адекватного етіопатогенетичного лікування пацієнтів з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi* в поєднанні з кишковим дисбіозом.

Пацієнтам з ізольованим РА, ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi* рекомендовано проводити оцінку кількісного та якісного складу мікробіоти кишки незалежно від наявності чи відсутності клінічних проявів дисбіозу у них.

Для практичного застосування виділено основні фактори ризику НПРА(*Bb*), запропоновано та обгрунтовано ефективний спосіб їх прогнозування.

На основі проведених досліджень розроблений комплексний підхід до лікування хворих з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, що дав змогу знизити активність захворювання за індексом DAS 28 та рівень прозапальних цитокінів: ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8, досягаючи тривалої ремісії. Наукові положення дисертаційної роботи адаптовані до використання в клінічній медицині.

Результати роботи впроваджені у клінічну практику КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, КНП «Підволочиська центральна лікарня» Підволочиської селищної ради Тернопільського району Тернопільської області.

Теоретичні положення і практичні рекомендації впроваджені у навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини № 3, інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; кафедрі внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету; кафедрі терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології та кафедрі інфекційних хвороб Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є особистою науковою працею автора. Автором проведено формування мети та завдань дослідження, розробку методології дослідження, здійснення інформаційно-патентного пошуку та аналізу літератури, проведенню клінічні та

інструментальні обстеження, створені бази даних хворих та проведено їх статистичний аналіз, узагальненні отримані результати дослідження, оформлена дисертація. Формулювання висновків та практичних рекомендацій здійснено за участю наукового керівника, д.мед.н., професора Сміян С. І. В роботі не були запозичені ідеї і розробки співавторів публікацій. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, використано фактичні матеріали, отримані дисертанткою в ході виконання наукової роботи.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднені на XXIII, XXIV, XXV, XXVII міжнародних медичних конгресах студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019, 2020, 2021, 2023), на підсумковій XXIV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2021), науково-практичній конференції «Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування» (Київ, 2021).

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 5 статей у наукових фахових виданнях України), 1 – в іноземному періодичному виданні, що індексується у базі даних Scopus (Q3), 1 розділ монографії, 5 публікацій у матеріалах і тезах наукових форумів.

**Структура і обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 232 сторінках друкованого тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу та узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 282 бібліографічних описів (кирилицею – 59, латиницею – 223), та додатків. Робота містить 43 рисунки та 31 таблицю. Список використаних джерел і додатки викладено на 46 сторінках.

**РОЗДІЛ І**  
**ПАТОГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ВИНИКНЕННЯ**  
**РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ І ЛАЙМ-АРТРИТУ**  
**(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

1.1 Епідеміологія та патогенез ураження суглобів у пацієнтів з хворобою Лайма та ревматоїдним артритом – спільні механізми та особливості обтяження

На сьогоднішня ревматологічні захворювання є достатньо розповсюдженою патологією та актуальною проблемою як сучасної ревматології, так і медицини в цілому. Поширення ревматичних захворювань за даними різних авторів у світі складає від 0,1 % до 4 % та від 2 % до 5 % серед населення планети і дещо відрізняється залежно від кліматичної зони та етнічної групи [15]. У терапевтичній практиці пацієнти з суглобовим синдромом зустрічаються досить часто: в загальній структурі захворюваності Україні вони займають третє місце після серцево-судинних захворювань та хвороб травної системи, а в структурі інвалідності – друге [16].

Протягом останніх 30 років численні вчені детально вивчали варіації поширеності та захворюваності на РА. Ці дослідження продемонстрували, що РА є глобальною хворобою, поширеною в усьому світі, незалежно від раси, статі, етнічної приналежності, національності, віку тощо. Однак результати вимірювань поширеності та захворюваності відрізняються залежно від характеристик популяції та змінюються з часом [17].

Нині глобальний коефіцієнт поширеності РА становить близько 1 %, і він частіше зустрічається у жінок, ніж чоловіків з очевидним зростанням з півдня на північ, а також із сільської місцевості до мегаполісів [18]. Протягом багатьох років проводилися дослідження для вимірювання захворюваності в певних географічних районах та визначення змінних, які призвели до різних результатів. Коефіцієнт захворюваності в США коливався від 40 випадків на 100 000

жителів у 1994 році до 43 випадків на 100 000 жителів у 2004 році, а станом на 2019 РА має 41 випадок на 100 000 жителів [19]. У кількох дослідженнях повідомлялося про відмінності в рівнях захворюваності на регіональному рівні всередині країн. Одним із потенційних пояснень цих змін може бути вплив хімічних речовин на навколишнє середовище, кліматичні зміни, інфекційні захворювання та продукти харчування. Крім того, люди з низьким соціально-економічним рівнем, які проживають у сільській місцевості в дитинстві, мають більш високий ризик розвитку РА в дорослому віці [20]. Останні наукові дані засвідчили, що у Сполученому Королівстві найвищий стандартизований рівень захворюваності (27,5 випадків на 100 000 жителів), а в Канаді – найбільше зростання захворюваності за останні 30 років [20, 21]. Причини зростання захворюваності не мають однозначного пояснення, але важливу роль можуть відігравати фактори ризику.

В Україні в останні роки поширеність РА становить 340 випадків на 100 000 дорослого населення, причому хвороба уражає переважно людей працездатного віку (30-50 років), що призводить до частої і тривалої госпіталізації, зниження їхньої працездатності, інвалідизації та великих економічних витрат [22, 23].

Щодо поширеності хвороби Лайма, яка належить до групи природно-вогнищевих зоонозів із трансмісивним механізмом передачі збудників, то основна частина України ендемічна за цим зоонозом. Найвищий рівень захворюваності на ЛБ реєструється в її західному регіоні. Згідно з Наказом МОЗ України № 133 від 19.07.1995 р. офіційна реєстрація хвороби Лайма в Україні ведеться з 2000 року [24-26].

У період з 2000 по 2017 рік в Центрі контролю і профілактики захворювань в США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) було зареєстровано в цілому 497 569 випадків хвороби Лайма. Нещодавно CDC оцінив приблизно 476 000 діагностованих клініцистами випадків ЛБ на основі даних про страхові випадки з 2010 по 2018 рік [27], що є значним збільшенням

порівняно з їхньою попередньою оцінкою приблизно 329 000 щорічних випадків за допомогою аналогічних даних з 2005 по 2010 рік [28]. Також згідно із звітом CDC, із близько 150 000 зареєстрованих випадків хвороби Лайма в США до 30 % представлені артритом Лайма. На відміну від цього, в Європі відсоток інфікованих *B. burgdorferi* осіб, у яких розвивається артрит, становив менше 10 % [29, 30].

Хвороба Лайма вперше зареєстрована в 1976 році, коли було виявлено групу випадків ювенільного артриту в Олд-Лаймі, штат Коннектикут. Багато з цих пацієнтів ще тоді повідомили про ураження шкіри, подібні до тих, які констатовані в Європі, що були пов'язані з укусами кліщів. Існувала серйозна підозра, що інфекційний чинник був основною причиною обох випадків в Олд-Лаймі, штат Коннектикут, та в Європі, але лише в 1982 році було припущено, що причиною є спірохета, знайдена в іксодових кліщах (Burgdorfer et al., 1982) [31]. Ще на той час встановлено, що артрит був пізнім проявом хвороби Лайма, а гостра стадія інфекції проявляється характерним висипом ME, в деяких випадках – серцевим або неврологічним ускладненнями [32].

У всьому світі хвороба Лайма викликається представниками комплексу видів *B. burgdorferi s. l.*, включаючи *B. burgdorferi s. s.* у Північній Америці [33] і п'ятьма видами у Європі: *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi*, *B. spielmanii* та *B. bavariensis* [34]. *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii* та *B. garinii* - основні патогени для людей в Європі [33-35].

*B. garinii*, що зустрічається в Євразії, пов'язують з неврологічними ускладненнями захворюваннями, тоді як *B. burgdorferi*, основний вид, знайдений у США, пов'язаний з артритом [32].

Хворобу Лайма часто називають «великим імітатором» через різноманітність клінічних проявів. Це мультисистемне захворювання інфекційної етіології, що за своїм запальним або ревматичним проявом може слугувати унікальною моделлю людини для вивчення ревматичних захворювань інфекційної етіології [14, 36-38].

Артрит є найпоширенішим і серйозним ревматологічним наслідком спірохетальної інфекції та дисемінації. Інкубаційний період ураження суглобів може варіюватися від кількох днів до років, зазвичай від 3 до 6 місяців, від моменту укусу кліщів та зараження [39, 40 ] і передбачається, що спірохети зазвичай вражають суглоби задовго до появи симптомів артриту [41]. У деяких пацієнтів епізоди периартикулярного болю можуть передувати діагностованому артриту на тижні або місяці [42].

На відміну від РА, артрит Лайма – це моноартикулярний або олігоартикулярний артрит великих суглобів, що характеризується епізодами запалення з набряком, великими випотами та значним болем [43, 44]. Найчастіше при ЛА уражається коліно, але можуть залучатися у патологічний процес й інші великі або малі суглоби, такі як гомілково-ступневий, плечовий, ліктьовий або зап'ястний, виняток становлять дрібні суглоби [45-48].

Патогенез ЛА загадковий з кількох точок зору. Хоча, безсумнівно, артрит Лайма виникає внаслідок гематогенної дисемінації спірохет у суглоби або навколосуглобові тканини [49]. У сучасних наукових дослідженнях підтверджено, що запалення, спричинене спірохетами, стимулює артритичний процес [48, 49]. Саме запалення є важливим механізмом, який організм використовує, щоб допомогти знищити патогенні мікроорганізми. Однак занадто сильне запалення, як-от те, що відбувається під час «цитокінового шторму» серед деяких пацієнтів із важким захворюванням на COVID-19, коли цитокіни надлишково виробляються, може перевантажити організм і спричинити серйозне пошкодження тканин. Аберантна запальна реакція також лежить і в основі аутоімунного захворювання, такого як артрит [8]. Вважається, що патогенез ЛА, як і РА, значною мірою зумовлений імунною відповіддю пацієнтів, хоча основні причини тривалого запалення та пошкодження тканин на різних стадіях ЛБ залишаються активною темою сучасних досліджень [32]. Домінуючими гіпотезами щодо потенційних механізмів, які лежать в основі



хвороби Лайма є імунне запалення та порушення регуляції, а також стійка інфекція та/або стійкі антигенні залишки [8, 32].

У патогенезі ЛА бере участь як вроджена, так і набута імунна відповідь. Реакція вродженої імунної системи, включаючи шляхи комплементу та білки гострої фази, відбувається негайно, тоді як набута В- і Т-клітинна відповідь може тривати від кількох днів до тижнів [32]. Шкіра є важливим першим бар'єром для інфекції *B. burgdorferi*. Взаємодія між патогеном і шкірою людини починається в місці укусу кліщів, куди вторгаються спірохети *B. burgdorferi*, а потім поширюються назовні, іноді викликаючи круглі або еліптичні ураження під назвою мігруючої еритеми (ME). Макрофаги та дендритні клітини, що знаходяться в шкірі, експресують цілий ряд рецепторів розпізнавання молекулярних структур, які ініціюють сигнальні каскади та запальні реакції як ранню лінію захисту, коли вони зустрічають і приймають спірохету *B. burgdorferi* [8, 32]. Приєднання *B. burgdorferi* до поверхневих рецепторів клітин-господарів призводить до передачі сигналів, що індукують вроджені та набуті імунні відповіді, а також поглинання патогену шляхом фагоцитозу. Наприклад, рецептор, що знаходиться на поверхні клітини-господаря, Toll-подібний рецептор 2, є рецептором розпізнавання, який зв'язується з лігандами на клітинній поверхні *B. burgdorferi*, яка відображає патогенно-асоційовані молекулярні структури. Коли рецептор розпізнавання відчуває патогенний ліганд, він активізує запальну відповідь, яка зазвичай включає індукцію прозапальних цитокінів, інтерферонів, хемокінів і антимікробних пептидів [8, 32]. Виробництво прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-6, залучає клітини крові до вогнища запалення та індукує продукцію гострофазових білків, таких як СРБ, який клінічно використовується як маркер запалення, що може вказувати на інфекцію, злоякісне новоутворення або клітинний стрес [8, 32, 50].

В основі патогенезу РА, який характеризується хронічним запальним та аутоімунним станом, аналогічно знаходиться взаємодія між вродженою та набутою імунною відповіддю, проте включає утворення самореактивних Т-

клітин, презентацію антигену та утворення аутоантитіл. Ці аутоантитіла можуть надходити з різних частин тіла і в кінцевому результаті потрапляти в кровообіг, викликаючи системне запалення суглобів [51-54]. Наявність імунних клітин у синовіальних оболонках є типовою ознакою РА, який запускається великою кількістю різних механізмів, включаючи взаємодію між клітинами, секрецію медіаторів запалення, аутоантитіл і шляхи передачі сигналів як вродженої, так і набутої імунної відповіді на різні стадії захворювання [55, 56]. Деякі типи аутоантитіл класифікуються, як специфічні ознаки РА, двома з них є РФ і АЦЦП [56]. У патогенному процесі РА РФ в синовіальній рідині суглобів бере участь у запаленні та захопленні антигену. Цікаво, що РФ може локально індукувати імунні комплекси в синовіальних запальних ділянках, що супроводжується активацією комплементу та інфільтрацією лейкоцитів. Крім того, РФ виступає як важливий показник у диференційній діагностиці та прогнозуванні для пацієнтів з артритом [53-56]. Слід зазначити, що високий титр РФ сильно пов'язаний з несприятливим прогнозом, більш агресивним перебігом артриту, посиленням активності захворювання та зниженням частоти ремісії, більшою поширеністю позасуглобових проявів, а також збільшенням інвалідності та смертності. РФ може бути присутнім на доклінічній стадії за роки до початку РА [52-56].

Крім того, ідентифікація АЦЦП відіграє вирішальну роль у розумінні патогенезу РА. Наявні дані узгоджуються з ідеєю про те, що існує кореляція між АЦЦП-позитивним і негативним РА та різними генетичними та екологічними факторами. АЦЦП мають тенденцію мігрувати в суглоби через зв'язування з їх тканинами та посилювати складні імунні утворення *in situ*, що призводить до ерозії кісток, деструкції та посилення больового синдрому [57, 58].

Макрофаги, нейтрофіли, тучні клітини та природні клітини-кілери беруть участь у розвитку запальної відповіді в суглобі в результаті активації вродженої імунної відповіді, сприяють запаленню, що опосередковано впливає на руйнування кісток і хрящів шляхом вивільнення прозапальних факторів,

таких як ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-18, ІЛ-23, активні форми кисню і ферменти, що розкладають матрицю [59].

Інфільтрація імунних клітин у суглоб з подальшою ерозією кісток є однією з найбільш значущих характеристик РА. Низка різних генетичних факторів також відіграє вирішальну роль у патогенезі РА, причому і спадковість РА становить приблизно 40–60 % сприйнятливості до захворювання [59]. Гени людського лейкоцитарного антигену є найпотужнішими варіантами генів, що сприяють розвитку РА. Розвиток РА може залежати не тільки від генетичних умов, імунологічного статусу, але й від серологічних змін, а також факторів навколишнього середовища. Великі ресурси були вкладені в розуміння потенційного впливу конкретних факторів навколишнього середовища, таких як куріння, пародонтит, специфічні інфекції, нестача сонячного світла або оброблені харчові продукти. Крім того, забруднення повітря також є дуже актуальною проблемою, оскільки нещодавно перехресне дослідження показало, що існує зв'язок між сильним забрудненням повітря, підвищенням запального маркера СРБ і виникненням рецидивів РА [60, 61].

Давно розглядається і роль інфекцій у розвитку аутоімунних захворювань, оскільки інфекція, спричинена різними збудниками, може залучати кілька шляхів активації імунної системи, запускаючи цим аутоімунну відповідь [62]. Доктор Арвікар та його колеги у своїх дослідженнях [63] описали найбільшу когорту пацієнтів (30 хворих) у яких після діагностованого ЛБ через 4 місяці розвинулось системне аутоімунне захворювання суглобів, у 15 із них виник РА. Звідси і випливає, що хоча артрит Лайма зазвичай зникає після відповідної антибактеріальної терапії (АБТ), у деяких пацієнтів (за оцінками ~10 %) спостерігається стійкий проліферативний синовіт, що характеризується гіперплазією синовіальної оболонки, ураженням судин, інтенсивним запаленням і фіброзом, який називається постінфекційним, антибіотикорезистентним артритом Лайма [4, 48, 64]. У цих пацієнтів центральною патогенетичною ознакою є надмірна, дисрегульована прозапальна

імунна відповідь, що характеризується виключно високою кількістю ФНП-γ у поєднанні з недостатньою кількістю протизапального цитокіну ІЛ-10 [49]. Останнім часом багато чого обговорюється про дисрегуляторні запальні процеси, які лежать в основі постінфекційного артриту Лайма. А без адекватного ефективного лікування рецидивуючий ЛА набуває хронічного перебігу з персистуючими гіпертрофічними синовітами та вторинним остеоартрозом, ерозіями, деформаціями і потребує лікування, аналогічного аутоімунному артриту – РА [48, 64, 65].

1.2 Роль цитокінів і мікробіоти кишківника при ревматоїдному артриті, асоційованому з *Borrelia burgdorferi*, Лайм-артриті та ізольованому ревматоїдному артриті у сучасних наукових уявленнях

Людина є однією з найскладніших мікробних екосистем на планеті, яка містить понад 100 трильйонів бактерій, головним чином у дистальному відділі кишечника. Від 1 до 3 % маси нашого тіла (близько 2,5 кг) становить загальна кількість мікробіоти [66, 67]. Близько 70 % усіх мікроорганізмів людини міститься в кишківнику, адже саме слизова оболонка товстої кишки відіграє важливу роль в процесах обміну [66, 67]. Згідно з науковими даними, мікробіом кишечника складається з 3 основних енетротипів: *Bacteroides* (енетротип 1), *Prevotella* (енетротип 2) і *Ruminococcus* (енетротип 3) [68], які формуються у чотири категорії, включаючи *Firmicutes*, *Bacteroides*, *Actinomycetes* і *Proteus*. Співвідношення *Firmicutes/Bacteroidetes* є важливим параметром для відображення порушення мікробіоти [69]. Мікробіота, яка знаходиться в товстій кишці, представлена облігатною (головною) мікрофлорою – анаеробними сахаролітичними бактеріями (*Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Propionibacterium* *Lactobacillus*), що беруть участь у підтриманні фізіологічного стану кишкового біоценозу, сприяють підтримці нормоценозу [70]. Друга група – це факультативна (супутня) мікрофлора (*Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium*, *Clostridium*

та ін.), яка представлена умовно-патогенними мікроорганізмами (УПМ), що беруть участь у метаболізмі речовин, синтезі біологічно активних речовин. Проте при перевищенні допустимого рівня викликають захворювання кишкового тракту. До третьої групи біоценозу належить транзиторна (алохтонна) мікрофлора (*Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella*, *Bacillus*, *Enterobacter*, та ін.), що в незначній кількості в нормі повинна знаходитися в товстому кишечнику, при перевищенні норми викликає дисбіотичні зміни [70].

Дисбактеріоз в метаболізмі кишкової мікробіоти призводить до змін в імунному профілі людини, що сприяє розвитку РА [70-72]. На сьогодні важливість мікробіому кишківника, особливо дисбактеріозу, підкреслюється як значущий фактор у розвитку та модуляції артриту [73]. Припущено, що механізм, за допомогою якого дисбаланс кишкової мікробіоти призводить до артриту, може бути пов'язаний з регуляцією імунної функції метаболітами, що виробляються кишковими мікробами [74, 75]. Дисбаланс кишкової мікробіоти провокує міграцію аутореактивних клітин до суглобів, викликаючи пошкодження хрящів і кісток. Бактеріальні антигени сприяють запаленню синовіальної оболонки, залучаючи лейкоцити в пошкоджену тканину. Аутореактивні клітини активують макрофаги, що призводить до виробництва прозапальних цитокінів. Цитокіни спонукають фібробласти виробляти матричні металопротейнази і рецепторний активатор ліганду ядерного фактора, які опосередковують руйнування кісткової та хрящової тканини, що в результаті призводить до розвитку РА [76].

Аутоімунні розлади – це захворювання, які, як припускають, викликані взаємодією мікробіому з клітинами, тканинами власного організму [73]. Цікавий факт, що дисбактеріоз може викликати або посилювати імунну відповідь при РА, а тканина-мішень, яка характеризує клінічний синдром при даному захворюванні є віддалена від передбачуваного мікробного вогнища [77, 78]. Scher J. U. et al. [79] продемонстрували, що люди у яких діагностовано початок розвитку РА, мали інший мікробіом порівняно зі здоровими людьми

контрольної групи. В той час, як Zhang X. et al. [80] у своїх дослідженнях показали, що порушення як в мікробіоті ротової порожнини так і в товстій кишці можуть бути використанні для виявлення пацієнтів з РА із здорової контрольної групи. Також доведено, що лікування РА хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами (ХМАРП), нестероїдними протизапальними препаратами, глюкокортикоїдами (ГК) та ін.) призводить до змін у складі мікробіому, викликаючи розвиток кишкового дисбіозу [70, 80-82].

Вплив мікробіоти на запалення при артриті – важливе відкриття та гіпотеза, підтверджена в сучасних наукових дослідженнях. Шлях між ротовою порожниною, кишечником та суглобами здається довгим, але нещодавні дослідження підтверджують роль патогенів вище вказаних систем у патогенезі та перебігу РА [83]. Мікробіом людини служить предиктором розвитку РА, його причинно-наслідковим зв'язком, впливає на метаболізм організму, імунну систему [84, 85].

Досі немає точного визначення того, який має бути баланс у пропорції бактерій, з яких повинен складатися мікробіом, та які критерії слід приймати при порушеннях мікробіома. Однак проведені дослідження припускають, що дисбаланс у фізіологічному мікробіомі, тобто кишковий дисбіоз, може призвести до порушень інтерстиціальної проникності та посттрансляційних модифікацій, які викликають стимуляцію запальної реакції з утворенням прозапальних цитокінів – ІЛ-6, ІЛ-1В, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-17А та наявності АЦЦП і РФ у суглобовій щілині та сироватці крові пацієнтів [11].

Доведена і роль пародонтиту в патогенезі РА, який сприяє цитрулінізації білка та виробленню АЦЦП. Припускають, що пародонтальні патогени викликають системне запалення або поширюються на уражені тканини. Дійсно, при РА у наукових дослідженнях повідомляється про підвищення специфічного ІgG до пародонтальних патогенів, включаючи *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*) та *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) [86]. Наявність *P. intermedia* та *P. gingivalis* у зубних нальотах, а також у

синовіальній рідині, підтримує роль мікробіоти в ініціації хронічного запалення [86-88].

Роль кишкового мікробіому як медіатора запалення з'явилася лише нещодавно. Тому, на сьогодні мікробіота кишки представляє широку область сучасних наукових досліджень, особливо в аутоімунних захворюваннях. Слизова оболонка товстої кишки являється місцем розриву імунної толерантності до цитрулінових білків, викликаючи вироблення АЦЦП у пацієнтів з ослабленою імунною системою [89].

Страждає мікробіом людини і при ЛА, оскільки захворювання в гострій стадії лікується антибіотиками такими як доксициклін, амоксицилін і цефтріаксон. Лікування антибіотиками широкого спектру дії має значну вартість для пацієнта, порушуючи кишковий мікробіоценоз та виявляючи резистентність нецільових бактерій [90, 91]. А саме мікробіом формує імунну систему пацієнта та сприяє підтримці здорового шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і запобігає серцево-судинним, психічним і аутоімунним захворюванням [92-94]. Тому розробка антибіотиків вузького спектру дії, які діють вибірково проти *B. burgdorferi* є дуже бажаною на сьогодні. Доксициклін, як препарат першої лінії при лікуванні ЛБ сприяє також активації УПМ, знижуючи захисні властивості біфідо- та лактобактерій [94].

Цікаві факти наведені у дослідженні Zaiss M. M. et al. [95], де на фоні призначення ХМАРП крім значного клінічного покращення стану у пацієнтів змінений мікробіом був частково відновлений до нормального (мікробіом здорових контрольних осіб).

Мікробіом людини причетний і до пост-Лаймського синдрому, антибіотикорезистентного Лайм-артриту. У дослідженні, де оцінювали зразки фекалій 87 пацієнтів за допомогою секвенування гена 16S рРНК, виявили зміни в мікробіомі кишечника в когорті пацієнтів із пост-Лаймським, антибіотикорезистентним артритом: пацієнти мали винятково високі рівні *Enterobacteriaceae* порівняно зі здоровою контрольною популяцією [96]. Члени

родини *Enterobacteriaceae* мають прозапальний ліпополісахарид у зовнішній мембрані та здатні загострювати запалення. Одночасно у дослідженні повідомлялося про зниження *Bacteroides* у підгрупах даної когорти пацієнтів. *Bacteroides* є загальним членом кишкового мікробіому і відіграє важливі симбіотичні ролі, такі як модуляція та регуляція імунної системи, підтримка цілісності кишечника та перетравлення вуглеводів [97]. Терапевтичне втручання, спрямоване на відновлення мікробіому, може полегшити симптоми ЛА.

Крім того, зміни складу мікробіому можуть змінити імунну толерантність [98]. Наприклад, доведено, що кишкова мікробіота сприяє розвитку віддалених наслідків гострих інфекційних процесів після порушення тканинного та імунного гомеостазу [98]. Даний факт підтверджує роль мікробіоти при ЛА не тільки після АБТ [99], а й внаслідок вираженої запальної реакції з гіперпродукцією прозапальних цитокінів [98-101]. Сучасні дослідження виявили, що мікробіом є на одному рівні з геномом людини, а часто й перевершує його в прогнозуванні хворобливих станів [102].

Враховуючи вище написане, можемо зробити висновок, що незважаючи на лікування антибіотиками, у значної кількості пацієнтів спостерігається рецидивуючий або стійкий артрит Лайма. А саме імунна відповідь організму відіграє вирішальну роль у цьому хронічному артритичному ускладненні при бореліозних інфекціях. Пацієнти з артритом Лайма схильні до посилення запальних реакцій, що в свою чергу призводить до змін в мікробіомі [103].

Протягом останніх десятиліть досліджується вплив кишкового дисбіозу на дисбаланс проти- та прозапальних цитокінів [104], а усунення дисбіозу – перспектива терапевтичних та профілактичних заходів, що повинні бути включенні у комплексну терапію пацієнтів з ревматологічними захворюваннями [105]. Тому, у практиці лікаря-ревматолога активно обговорюється призначення пробіотичних препаратів, адже доведена їх протизапальна дія, вони покращують метаболізм у кістковій і хрящовій тканинах [106-109], зменшують вираженість клінічних проявів диспептичного



синдрому при застосуванні антибіотиків [70]. Пробиотики – це живі мікроорганізми, що при вживанні в адекватній кількості позитивно впливають на здоров'я організму хазяїна, згідно з визначенням Всесвітньої гастроентерологічної організації [110]. Як пробиотики найчастіше використовують деякі види біфідобактерій (*Bifidobacterium*), молочнокислих бактерій (*Lactobacillus*), кишкова паличка (*E. coli*), сахароміцетів (*Saccharomyces cerevisiae*), та окремі представники роду бацил (*Bacillus*) [67].

Зв'язок між кишковим дисбіозом та артритом розширив інтерес до вивчення кишкової мікробіоти, як можливої допоміжної терапії для профілактики та лікування захворювань. Все більше доказів, що повідомляють про позитивний вплив пробіотичних бактерій на моделі артриту на тваринах, сприяють бажанню перенести ці переваги в клінічну практику [113]. Однак лише невелика кількість досліджень розглядала роль пробіотиків у лікуванні РА на людях і, наскільки нам відомо, жодне дослідження на людях не досліджувало роль пробіотиків у профілактичному підході ревматологічного захворювання [111-115]. Проте, у дослідженні Cannarella L. A. T. та ін. [113] продемонстрували, що в пацієнтів з РА, які приймали пробиотики спостерігалось значне зниження кількості лейкоцитів, рівнів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 у плазмі крові, вони виявили, що пробіотичні добавки покращують окислювальний профіль і підвищують антиоксидантний захист у пацієнтів з РА. Дослідження в цій галузі все ще потребують високоякісних спостережень із більшими розмірами вибірки та більшою тривалістю лікування, щоб точно визначити користь цього лікування для пацієнтів з РА.

Щодо імунної відповідь при ЛА, то починається вона у шкірі, включає Т-клітини, макрофаги, дендритні клітини та невелику кількість В-клітин, а основними цитокінами, що експресуються при даному захворюванні, є прозапальні цитокіни ФНП- $\gamma$  та ІЛ-6, а також протизапальний цитокін ІЛ-10 [116-118]. У пацієнтів з постінфекційним ЛА високий відсоток CD4+CD25+Т-клітин, які зазвичай є регуляторними Т-клітинами, стають ефекторними

клітинами, які секретують велику кількість ФНП- $\gamma$  [118, 119]. Навпаки, у пацієнтів із чутливим до антибіотиків ЛА клітини Т-клітини секретують велику кількість протизапального ІЛ-10 і незначну кількість ФНП- $\gamma$  [118, 119]. ІЛ-10, продукований у значній кількості Т-клітинами та іншими імунними клітинами має вирішальне значення для обмеження запалення [118]. У пацієнтів з певним поліморфізмом Toll подібного рецептора розвивається сильна вроджена та набута імунна реакція, що призводить до високої концентрації ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\gamma$  у суглобах [120, 121]. ФНП- $\gamma$  стимулює вироблення фактор росту ендотеліальних клітин макрофагами та іншими клітинами, що призводить до проліферації судин і активації фібробластів [120].

Попередні дослідження показали, що знижена реакція нейтрофілів може підвищити сприйнятливості організму до бореліозної інфекції, тоді як збільшення кількості нейтрофілів на початку інфекції може зменшити дисемінацію борелії в суглобі [122]. А саме під час бореліозної інфекції нейтрофіли продукують ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$ , ІЛ-8, ІЛ-6 і ІЛ-15, що сприяють розвитку та персистенції ЛА [122].

Вроджена імунна система є ключовим ініціатором ЛА [123]. Вона залучає, активує та стимулює набуту імунну відповідь, що призводить до подальшої дисрегуляції та погіршення захворювання. Автори чисельних досліджень відмічають, що клітини вродженого імунітету мають вирішальне значення для початку ЛА, а набуті імунні клітини не є безпосередньою причиною початку артриту і, ймовірно, лише погіршують симптоми захворювання [123, 124]. Клітини вродженого імунітету ініціюють імунну відповідь, набуті імунні клітини ще більше сприяють погіршенню фенотипу захворювання шляхом утворення аутоантитіл або надмірного запалення [123-126].

Пацієнти з антибіотикорезистентним артритом Лайма мають надзвичайно високі рівні вродженого медіатора ІЛ-6 в їхній синовіальній рідині, що є життєво важливим для специфікації лінії Th17. Крім того, синовіальні Т-клітини, виділені в пацієнтів з артритом Лайма, виробляли ІЛ-17 у відповідь на

бореліозну інфекцію [124]. Рівні ІЛ-23 також підвищуються, що може поляризувати клітини Th17 на більш патогенний фенотип протягом усього перебігу захворювання через посилення інфільтрації запальних мієлоїдних клітин у тканину [124]. У деяких пацієнтів хронічне запальне середовище з особливо підвищеними рівнями ІЛ-23 і аутоантигенами в суглобах сприяють розвитку патогенних і пов'язаних з Th17 аутоімунних реакцій [127]. Хронологія розвитку передбачуваних патогенних аутоантитіл при артриті Лайма має паралелі з РА. При РА АЦЦП зазвичай розвиваються за роки до появи запального артриту [128]. До розвитку артриту АЦЦП можуть піддаватися поширенню епітопів, що разом із появою вроджених імунних медіаторів, включаючи ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП, може призвести до розвитку клінічного артриту [129]. Патогенез артриту включає складну мережу різних цитокінів, які запускають проліферацію синовіальних клітин і викликають пошкодження як хрящів, так і кісток. Участь цитокінів ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 є як і при ЛА центральним у патогенезі РА, але нещодавні дослідження показали, що інші цитокіни, такі як ІЛ-7, ІЛ-17, ІЛ-21, ІЛ-23, гранулоцитарний макрофагальний колоніестимулюючий фактор, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-18, ІЛ-33 та ІЛ-2 також відіграють важливу роль при даному захворюванні [130]. Саме АЦЦП та РФ утворюють імунні комплекси з цитрулінованими білками та активують макрофаги, викликаючи вивільнення запальних цитокінів, таких як ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$ . Стійка продукція ІЛ-6 після стимуляції ФНП- $\alpha$  в синовіальних фібробластах є однією з особливостей РА. Цей цитокінопосередкований шлях є центральним у патогенезі РА [131-137]. З'ясування патогенезу РА привело до розробки терапевтичних засобів, таких як біологічні ХМАРП та інгібітори Янус-кінази (JAK), і з'являються додаткові деталі імунологічного фону РА, що дають потенціал для ще більш безпечного та ефективнішого лікування в майбутньому [130, 133].

У сучасних наукових дослідженнях продемонстровано, що синергізм між ІЛ-17 і ФНП- $\alpha$  активує продукцію прозапальних медіаторів, таких як ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-8, простагландин E<sub>2</sub>, після чого сприяє прогресуванню раннього

запалення до розвитку хронічного артриту [134]. Нещодавні дослідження одноклітинної транскриптомії та масової цитометрії також показали, що В-клітини та Т-клітини є основним джерелом ФНП в синовіальній оболонці, ураженій РА [135]. Внутрішні макрофаги експресують протизапальні цитокіни, такі як ІЛ-4 та ІЛ-10, тоді як зовнішні макрофаги експресують прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-1 $\beta$  і ФНП- $\alpha$  [136].

ІЛ-6 також бере участь в остеокластогенезі у поєднанні з ФНП. Остеокласти регулюють всмоктування кісткової тканини та мінеральну щільність кістки і викликають ерозію кісток як у пацієнтів з РА, так і у експериментальних дослідженнях проведених на тваринах [138]. Диференціація остеокластів залежить також від ФНП, ІЛ-6 та ІЛ-17. Крім того, ІЛ-6 посилює експресію фактора росту ендотелію судин, який є ключовим цитокіном у розвитку РА [137].

Отже, аналізуючи сучасні дані вітчизняних та іноземних науковців, можемо зробити висновок, що важливу роль в патогенезі аутоімунних та інфекційних захворюваннях відіграє дисбаланс про- та протизапальних цитокінів і кишковий дисбіоз, що являються взаємопов'язаними медіаторами розвитку запальних реакції, які запускають каскадність дій в імунній системі організму. Контроль динаміки цитокінового профілю та ДЗК допомагають сучасному медику оцінити ефективність призначеної терапії, попередити розвиток ускладнень та покращити ЯЖ пацієнтів.

### 1.3 Оптимальна стратегія діагностичного тестування та лікування Лайм-артриту та ревматоїдного артриту

Діагноз РА базується на критеріях класифікації Американського коледжу ревматології (ACR) та Європейської ліги проти ревматизму (EULAR) 2010 року [139]. Відповідно до класифікаційних критеріїв діагноз РА можна встановити лише за наявності 6 балів з 10, в інших випадках встановлюється недиферен-

ційований артрит [139]. Критерії класифікації РА згідно з ACR/EULAR, 2010 року оцінюють фактори ризику, кількість і тип уражених суглобів і тривалість симптомів артриту, щоб провести ранню діагностику захворювання, а не розпочинати лікування на пізній стадії [140, 141]. Пацієнтів, яких не можна класифікувати за критеріями ACR/EULAR через тривалість симптомів менше 6 тижнів, рекомендовано скеровувати на діагностику вірусної інфекції (парвовірусну, ентеровірусну) або ЛА [7]. Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу надання медичної допомоги пацієнтам із РА від 11.04.2014 № 263 [142] діагностика РА включає обов'язкові необхідні обстеження:

- біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, загальний білок, альбумін, білірубін, аланіндегідрогеназа, аспартамдегідрогеназа, глюкоза);
- загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі первинно, надалі не рідше 1 разу на місяць в період індукції ремісії, протягом ремісії – 1 раз на 3 міс або за потребою;
- визначення загального холестерину, тригліцеридів крові та інших показників ліпідного профілю не рідше 1 разу на рік; серологічні показники (РФ, АЦЦП) первинно, надалі за потребою;
- визначення HBsAg, HbsAb, HbcAg, антитіл до HCV перед призначенням будь-якого ХМП;
- електрокардіограма, рентгенографія органів грудної клітки, рентгенографія кистей та стоп, ехокардіограма первинно, потім впродовж лікування не рідше 1 разу на рік; рентгенографію інших суглобів проводити за потребою [142-145].

На сьогодні доволі часто в діагностиці ревматологічних захворювань використовують УЗД суглобів, цей метод може виявити невеликі ерозії кісток і хрящів і детально досліджувати структури. Перевага ультразвукового дослідження над рентгеном була продемонстрована в дослідженні «випадок-контроль», де УЗД виявило більше ерозій, особливо на ранніх стадіях РА [144,145 ]. Однак МРТ є найточнішим інструментом візуалізації для виявлення

раннього РА. МРТ із контрастуванням може побудувати диференційну діагностику між суглобовим випотом і синовітом. Крім того, він може виявити ранні ерозії та гіпертрофії, і це золотий стандарт для виявлення набряку кісткового мозку. Нещодавнє дослідження оцінювало роль МРТ у прогнозуванні прогресування РА у пацієнтів із клінічними симптомами, але не виявило кореляції між ними, хоча точність виявлення була високою [146].

Згідно з рекомендаціями EULAR великої уваги заслуговує менеджмент РА, який важко піддається лікуванню «difficult-to-treat» [147-149].

Критеріями включення даного виду артриту є:

- Лікування згідно з рекомендаціями EULAR неефективні  $\geq$ двох біологічних / цільових ХМАРП (з різними механізмами дії), після невдалої терапії синтетичними ХМАРП (якщо немає протипоказань);

- Ознаки, що вказують на активне/прогресуюче захворювання, визначені як  $\geq$  один з:

- Принаймні помірна активність захворювання (DAS 28  $>3,2$  або CDAI  $>10$ ).

- Ознаки (включаючи реакенти гострої фази) та/або симптоми, що вказують на активне захворювання (пов'язане із суглобами чи інше).

- Неможливість знизити дозу ГК (нижче 7,5 мг/добу преднізолону).

- Швидке прогресування захворювання на рентгенограмі (з ознаками активного захворювання або без них).

- Добре контрольована хвороба відповідно до вищезазначених стандартів, але все ще має симптоми РА, що спричиняють зниження якості життя.

- Лікування ознак та / або симптомів сприймається ревматологом та/або пацієнтом як проблематично.

*Лікувальні підходи при РА*

Принцип, встановлений ACR та EULAR, полягає в стратегії «Treat to target»: лікування до досягнення мети [148, 151-169]. Медикаментозне лікування повинно бути призначено чим швидше з моменту встановлення

діагнозу, оскільки вже наявні ерозії є незворотніми [149, 150-169]. Загальний підхід до лікування починається з високоточної діагностики та включає стратегії профілактики, немедикаментозну та фармакологічну терапію, щоб досягнути ремісії або низької активності захворювання, як альтернативи. Сучасна концепція лікування РА за принципом «Treat to target» базується на таких принципах:

1. У разі відсутності протипоказань лікування ХМАРП призначається відразу після встановлення діагнозу РА.

2. Об'єктивний та частий контроль над станом пацієнта (кожні 3 місяці до досягнення ремісії та кожні 6 місяців після встановлення ремісії із використанням індексної оцінки, кількісних методів).

3. При відсутності достатньої відповіді на лікування – зміна схеми терапії, після чого постійне динамічне спостереження.

Щодо хвороби Лайма, то багато пацієнтів також мають проблеми із своєчасною діагностикою та лікуванням ЛБ. Близько 40 % пацієнтів з діагнозом ЛБ мають ознаки та симптоми, пов'язані з дисемінованою або пізньою стадією хвороби, що вказує на те, що несвоєчасна діагностика та лікування є частим явищем [170].

Наслідки діагностичних проблем при хворобі Лайма потенційно значущі для пацієнтів і можуть призвести до пропущеної або відстроченої діагностики та впливу невідповідного або неадекватного лікування. Серологічне обстеження є основним при даній патології, проте серологія створює кілька проблем для точного діагнозу, адже людському організму потрібен час для вироблення антитіл до *B. burgdorferi*, тому серологічні тести не чутливі під час ранньої локалізованої стадії [171, 172] – періоду, коли лікування, швидше за все, буде успішним. Одним з важливих діагностичних критеріїв ЛБ є МЕ. Для пацієнтів наявність МЕ > 5 см в ендемічній зоні проживання з наявністю в анамнезі контакту з кліщами достатньо для постановки клінічного діагнозу [173]. Тестування цим пацієнтам не показано, і серологічні тести, ймовірно,

будуть негативними через відсутність антитіл на ранніх стадіях захворювання. Для пацієнтів із раннім проявом ЛБ без МЕ в анамнезі діагностика є наймовірно складною [171-173]. Якщо не лікувати, пацієнт з бореліозною інфекцією може пройти кілька стадій ЛБ, з різними ознаками та симптомами на кожній стадії [174-177].

*B. burgdorferi* є вибагливою, повільно зростаючою бактерією, яка вимагає до 12 тижнів інкубації в культурі, перш ніж буде визначено негативний результат, що занадто довго для клінічної діагностики [178]. Кров, сироватка або плазма не є надійною тканиною для виявлення *B. burgdorferi* за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, оскільки спірохети є тимчасовими та мають низьку кількість копій. Виявлення борелій даним методом є високо специфічним, але чутливість в синовіальній рідині становить не більше 85 %. Біопсія ураженої шкіри з МЕ є більш корисною тканиною для діагностики, але цей етап є інвазивним, а пацієнти з МЕ, як зазначали вище не потребують лабораторного підтвердження для діагностики ЛБ [178].

На сьогодні двоетапна схема серологічної діагностики хвороби Лайма є загальноприйнятою у США та країнах Європи [179, 180]. Перший етап - ІФА або РНІФ. Другий – блотаналіз (імуноблот), при отриманні позитивного чи проміжного результату на першому етапі. Згідно з рекомендаціями CDC високочутливий тест ELISA вважається скринінговим і, якщо результат є позитивним або сумнівним, то повинен бути підтверджений конкретним тестом імуноблотингу [181-185]. Антигени до трьох основних патогенних для людини видів *B. burgdorferi s. l.* (*B. afzelii*, *B. garinii* та *B. burgdorferi s. s.*) містять тест-системи для ІФА. Проводити двоетапну методику діагностики ЛБ рекомендовано не раніше ніж через 28 днів після укусу кліщів. Найвища специфічність і чутливість проведення ІФА орієнтовно через 6 тижнів після клінічних проявів захворювання [181, 182]. Підвищення рівнів IgM та IgG спостерігається від 3 до 6 тижнів від моменту проявів недуги. Якщо IgM зберігаються в крові та піддаються діагностиці після 6 тижнів, то такий



результат можна вважати хибнопозитивним та шукати іншого збудника захворювання [186, 187].

CDC у 1995 р. запропонував відповідний протокол і визначив певні антигени *B. burgdorferi s. s.* для імуноблоту. Вони відповідають критеріям позитивної реактивності сироватки крові пацієнта і мають смуги з нанесеними антигенами молекулярної маси 24, 37, 39 і 41 кДа (для специфічних IgM) та 18, 24, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 та 93 кДа (для специфічних IgG) [188]. Результат підтверджується позитивним, якщо за IgM виявляються 2 з 3 смуг антигенів – артрит Лайма вважається гострим та за IgG – 5 смуг з 10 – артрит вважається хронічним. При негативному серологічному результаті діагностики, але при наявності клінічної симптоматики, рекомендовано через 10-14 днів повторити двоетапну схему діагностики [189].

Щодо серологічної діагностики ЛА та РА, асоційованого з *B. burgdorferi* можемо зробити такі підсумки:

- Серологічне тестування одразу після укусу кліщів та протягом перших тижнів – низькочутливе та малоінформативне.

- Наявність МЕ після укусу кліщів на ранньому терміні захворювання дозволяє клінічно поставити діагноз ЛБ.

- Необхідно проводити комбіновану (на наявність специфічних серологічних IgG та IgM) діагностику в пацієнтів із тривалістю захворювання більш як 1 місяць.

- Наявні лише специфічні серологічні IgM у осіб з тривалістю хвороби > 6 тижнів можна вважати хибнопозитивним підтвердженням ЛБ.

- Окрім позитивної серологічної діагностики, наявність суглобового синдрому у пацієнта та його особливості дозволяють встановити діагноз ЛА чи РА, асоційованого з *B. burgdorferi*.

- Особливість ізольованого артритичного синдрому без РФ, АЦЦП, а також ураження великих суглобів дозволяє виключити РА за фактом не

добирання достатньої кількості критеріїв для його верифікації за критеріями EULAR 2010 року.

Рекомендоване лікування ЛА та РА, асоційованого з *B. burgdorferi*:

Основною тактикою лікування ЛБ вважається антимікробна терапія, що часто є успішною, особливо коли розпочинати лікування на ранній стадії, після виявлення ураження у вигляді МЕ [8, 190-192]. Прогнозмодифікуюча терапія ЛА та РА, асоційованого з *B. burgdorferi* є етіологічною і передбачає використання антибіотиків, яке може мати різні курси за тривалістю і методом введення залежно від отриманих початкових результатів [190-192].

I. Початкове лікування: пацієнтам з ЛА рекомендовано пероральна антибактеріальна терапія: доксициклін (100 мг 2 рази на добу) або амоксициклін (500 мг 3 рази на добу) або цефуроксим 500 мг 2 рази на добу. Тривалість лікування 28 днів. Для пацієнтів, які мають протипокази до прийому доксицикліну чи бета-лактамічних антибіотиків, альтернативним є препарат другої лінії – азитроміцин (500 мг 2 рази на добу) [190-192].

II. Результати лікування:

1. У пацієнтів з легкими залишками припухлості суглобів, після першого курсу перорального прийому антибіотиків, не рекомендовано призначати другий курс антибіотикотерапії. Слід виключити інші причини, крім ЛА, врахувати можливу наявність артриту до початкового лікування, ступінь синовіальної проліферації.

2. Пацієнтам з ЛА з незначною або відсутньою відповіддю на початкове лікування (з мінімальним зменшенням суглобового випоту та вираженим набряком у суглобах) рекомендовано приєднання 2-4-тижневого курсу внутрішньовенного введення цефтріаксону (2 г 1 раз на добу). Не виправдано, що АБТ довше, ніж 8 тижнів, надасть додаткову користь пацієнтам із стійким артритом.

3. Пацієнтам із стійким артритом після перорального та внутрішньовенного курсу антибіотиків рекомендовано розгляд питання щодо

призначення ХМАРП, які використовують протягом 6-12 місяців за умов наявності: низького ступеня активності – далагін (плаквеніл) (200 мг на добу); - середнього та високого ступеня – метотерксат 15-20 мг в тиждень;

Тобто артрит, що рецидивує, набуває хронічного перебігу з персистуючими гіпертрофічними синовітами та вторинним остеоартрозом, ерозіями, деформаціями і вимагає лікування аналогічного до аутоімунних артритів, зокрема РА.

Якщо артрит продовжується більше 3-6 місяців, незважаючи на хворобомодифікуючу терапію, розглядають питання використання біологічної терапії та синовектомії [192-195].

Профілактика захворювання [192, 193] полягає в однократному прийомі перорального доксицикліну в дозі 200 мг протягом 72 годин з моменту видалення виявленого кліща. Специфічна профілактика хвороби Лайма відсутня. Неспецифічні методи профілактики полягають у попередженні укусу кліщів, а також у їх ранньому видаленні. Не рекомендовано тестувати видалених кліщів. Наявність або відсутність *B. burgdorferi* у іксодових кліщів вилучених у людини, не достовірно передбачає ймовірність клінічної інфекції.

1.4 Мета лікування ревматоїдного артриту та Лайм-артриту, труднощі і причини недосягнення ремісії, сучасні підходи до лікування кишкового дисбіозу при даних нозологіях

Основною метою лікування РА згідно з рекомендаціями ACR/EULAR є досягнення клінічної ремісії або низької активності захворювання, методом підбору базового ХМАРП [141, 142, 148], тоді як при ЛА - повне одужання пацієнта, сприяючи елімінації спірохети з організму, шляхом призначення антибіотикотерапії [5, 49, 191]. Більшість пацієнтів з ЛА реагують на відповідну пероральну та, за необхідності, внутрішньовенну терапію антибіотиками, і артрит зникає, однак у невеликого відсотка пацієнтів (близько

10 %) [49] синовіт зберігається або інколи й погіршується після знищення спірохет за допомогою антибіотикотерапії [7, 49]. У даної когорти пацієнтів розвивається масивна синовіальна гіперплазія [49], яка часто супроводжується аутоімунними Т- і В-клітинними відповідями, які можуть тривати кілька років, такий артрит називається постінфекційним або стійким до антибіотиків ЛА [49] та потребує лікування ХМАРП [192], згідно зі стандартами лікування хронічних аутоімунних чи аутозапальних типів артриту [49, 192]. Ще однією важливою теорією недосягнення ремісії у пацієнтів з артритом, асоційованим з бореліозною інфекцією є той факт, що спірохети можуть виживати у відносно аваскулярних ділянках, таких як сухожилля в суглобах і навколо них, а згодом виходити з цих ділянок для повторного заселення синовіальної тканини [41, 49], викликаючи рецидивуючі спалахи артриту. На відміну від РА, постінфекційний ЛА зникає у всіх пацієнтів – часто за допомогою терапії ХМАРП – зазвичай протягом 1–2 років, або протягом максимум 4–5 років [41, 192], сприяючи імунній відповіді у відновленні гомеостазу, призводячи цим до зникнення артриту. Дослідження 2019 року [120] показало, що пептидоглікан *B. burgdorferi*, котрий являється важливим компонентом клітинної стінки спірохети, піддається діагностиці в синовіальній рідині ще протягом кількох років після АБТ ЛА, виділяється під час реплікації клітин, і його надзвичайно важко вивести з організму, саме пептидоглікан являється стимулятором вроджених імунних відповідей при хронічному артриті, асоційованому з *B. burgdorferi* [120].

Змінений склад кишкової мікробіоти, дисбактеріоз кишківника, причетний до патогенезу багатьох ревматичних захворювань, зокрема й РА [104, 105]. Сучасні наукові дослідження послідовно демонструють, що кишковий дисбіоз пов'язаний із розвитком запального артриту [104], а раннє призначення пробіотиків може бути потенційною стратегією пом'якшення клінічної картини артриту. Призначення біфідобактерій перед лікуванням артриту ХМАРП може полегшити запалення шляхом відновлення балансу імунних реакцій та імунних

відповідей [104, 115]. Дієта, багата пробіотиками, полегшує симптоми артриту шляхом відновлення бар'єрних механізмів у слизовій оболонці кишківника [196]. Крім того, безліч досліджень висловили думку про використання пробіотиків як перспективного ад'юванта для терапевтичного лікування РА [196, 197]. Після прийому пробіотиків у пацієнтів з РА науковці у своїх дослідженнях продемонстрували зниження рівня ІЛ-6, основного цитокіну, пов'язаного з прогресуванням і тяжкістю РА [196, 198].

Отже, враховуючи дані досліджень сучасних науковців, втручання для запобігання/лікування РА, враховуючи порушення кишкової мікробіоти в основному включають пробіотики та їх метаболіти, дієту та основну терапію при артритах [199]. Пробиотики, такі як штами *Lactobacillus*, *Bifidobacterium spp.* і їх метаболіти, зокрема метаболіти коротколанцюгових жирних кислот (особливо бутират), демонструють велику перспективу сучасного застосування [200, 201]. Терапія голодуванням і дієта з високим вмістом клітковини допомагають також полегшити симптоми РА і використовуються як допоміжне лікування, тоді як середземноморська дієта загострює артрит [202, 203].

Пробиотики сприяють підтримці гомеостазу та профілактиці або лікуванню захворювань, включаючи блокування патогенних бактеріальних ефектів шляхом вироблення антибактеріальних речовин і конкуренції з патогенами за зв'язування з епітеліальними клітинами; сприяють гомеостазу кишкових епітеліальних клітин шляхом підвищення бар'єрної функції, вироблення слизу, виживання та цитопротекторних реакцій; визначення балансу між необхідним і надмірним захисним імунітетом шляхом підвищення вродженого імунітету, такого як продукція ІgА і дефензину, активно впливають на регуляцію вироблення протизапальних цитокінів і інгібування вироблення прозапальних цитокінів [204]. Найбільш поширеними родами бактерій, які використовуються в пробіотичних препаратах, є *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Bacillus* і *Bifidobacterium*, а також деякі грибкові штами роду *Saccharomyces*,

такі як *Saccharomyces boulardii* (*S. boulardii*) [205]. Американським управлінням з харчових продуктів і медикаментів (FDA), Європейським органом з безпеки харчових продуктів (EFSA), пробіотики визнані, як безпечні у використанні з позитивною імуномодулюючою дією на весь організм, покращуючи травлення та імунітет [206, 207]. На сьогоднішня бактерії роду *Bacillus* розглядаються як одна з домінуючих складових мікробіоценозу товстої кишки разом із молочнокислими бактеріями та характеризуються безпечним використанням у пацієнтів [67]. Бактерії роду *Bacillus* володіють стійкістю у ШКТ та стійкі до несприятливих факторів зовнішнього середовища, тому при використанні їх у медицині мають перевагу перед мікроорганізмами інших таксономічних груп [67, 208, 209].

Щодо РА, асоційованого з *B. burgdorferi* та ЛА, де в лікуванні використовують антибіотики широкого спектру дії (цефтріаксон, доксициклін, амоксицилін), викликаючи цим порушення у кишковому мікробіомі [94], корекція дисбіозу аналогічно, як і при ізольованому РА є дуже актуальною. Адже, аналізуючи сучасні наукові дослідження [210], АБТ шляхом короткострокового або повторного довгострокового призначення має декілька шкідливих впливів на нормальну мікробіоту ШКТ. Антибіотики є основними руйнівниками кишкової мікробіоти [211], незважаючи на те, що це еволюційний винахід в подоланні інфекційних хвороб у медицині. Під час і після терапії різними класами антибіотиків баланс кишкової мікробіоти порушується, що призводить до шкідливих наслідків стану здоров'я пацієнта, таких як підвищена чутливість до інших мікробних інфекцій через зміни в імунній системі, розвиток запалення кишківника, а також вплив на психічне здоров'я пацієнта [211]. Доксициклін, як першочерговий етіотропний препарат при ЛБ у наукових дослідженнях пов'язаний із значним зниженням популяції *Lactobacillus* і *Bacteroides*, зменшує чисельність *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus* spp, *E. coli* [212, 213].

Тривале застосування ХМАРП аналогічно здійснює вплив на кишкові бактерії. Останнім часом велика увага приділяється метотрексату (MTX), що

бере участь в пошкодженні кишкового бар'єру [214-216]. У фармакокінетичному дослідженні низька доза (<10 мг) МТХ мала здатність змінити мікробний профіль, що проявлялося збільшенням кількості *Firmicutes* та зменшенням *Bacteroidetes*. Монотерапія МТХ спричиняла зменшення кількості *Enterobacteriales* порівняно з пацієнтами з РА, які не отримували лікування [217]. Для МТХ, що являється конкурентним антагоністом фолієвої кислоти, фолієву кислоту призначають як додатковий препарат для зменшення побічних ефектів метотрексату, таких як кишкова токсичність і порушення функції печінки [218]. Huang X. et al. у своїх дослідженнях продемонстрували, що додавання фолієвої кислоти пацієнтам, котрі приймали МТХ не тільки полегшило спричинене МТХ пошкодження кишечника, але також змінило викликаний МТХ склад кишкової мікробіоти, збільшуючи чисельність корисних *Bifidobacterium* [219]. Цікавим є факт, що більша кількість *Enterobacteriaceae* і *Klebsiella* і менша кількість *Bifidobacterium* були виявлені у пацієнтів з РА, які мали високий рівень ФНП- $\alpha$  та ІЛ-17А в сироватці крові [220]. МТХ пригнічує бактеріальну дегідрофолатредуктазу та впливає на ріст бактерій. У кишківнику людини є бактерії, чутливі до МТХ та стійкі до МТХ. Таким чином, призначення даного препарату впливає на кишкову мікробіоту. А зміна кишкової мікробіоти після лікування МТХ пригнічує імунні клітини на периферії та в слизовій оболонці кишечника. На сьогоднішній день до кінця незрозуміло, чи впливатиме МТХ також на взаємодію між кишковими бактеріями і чи зміна імунних клітинних компонентів, у свою чергу, вплине на кишкову мікробіоту [82]. Є й інші сучасні дослідження, де продемонстровано, що лікування МТХ частково відновлює нормальний склад мікробіоти у пацієнтів з РА, тобто змінений мікробіом був частково відновлений до нормального (мікробіом здорових контрольних осіб) у пацієнтів, в яких спостерігалось клінічне покращення після призначення ХМАРП [80, 221]. Таким чином, кишкова мікробіота може бути предиктором клінічної відповіді на МТХ, впливаючи на ефективність лікування.

Пробіотичні бактерії були досліджені щодо їх значного впливу на гомеостаз, запальну реакцію та пригнічення імунопатології [222, 223], підтримуючи фізичне благополуччя та психічне здоров'я пацієнта [210]. Описана роль пробіотиків, як потенційна терапія при РА. Дослідження на тваринах продемонстрували, що застосування АА *Lactobacillus casei* (*L. casei*, АТСС334) може пригнічувати набряк суглобів, зменшувати активність захворювання, покращувати руйнування кісток, відновлювати деякі штами *Lactobacillus* до нормального стану та зменшувати експресію прозапальних цитокінів - ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1  $\beta$ , ІЛ-17 та ІЛ-6 [224].

Zeng J. та його колеги опублікували перший випадок із застосуванням трансплантації фекальної мікробіоти (ТФМ) як лікування рефрактерного пацієнта з РА. Лікування ТФМ призвело до зниження РФ, індексу активності захворювання DAS 28 та покращення ЯЖ за опитувальником SF-36 [225]. ТФМ, можливо, в майбутньому стане інструментом для досягнення мети в лікуванні РА, здійснюючи свій вплив на аутоімунітет, потенційно покращуючи цим симптоми захворювання [225-228].

### Резюме

Спільні клініко-лабораторні ознаки ізольованого РА, ЛА та РА, асоційованого з *B. burgdorferi* потребують детального вивчення відмінних особливостей прояву цих недуг. На сьогодні є потреба в подальших наукових дослідженнях щодо розробок в практичну діяльність чітких показань до обстеження на хворобу Лайма у хворих з артралгічним та артритичним синдромом, враховуючи проживання в ендемічній зоні.

Незважаючи на те, що деякі докази сучасних наукових досліджень свідчать, що кишковий дисбіоз бере участь у патогенезі артрити, проте на сьогоднішній день пошук причинного зв'язку все ще залишається серйозною проблемою в цій галузі медицини. Необхідні подальші дослідження щодо регуляторних взаємодій між кишковою мікробіотою та імунною системою, враховуючи складність механізму участі кишкової мікробіоти у виникненні та



розвитку запальних захворювань суглобів, що допоможе розробити нові терапевтичні стратегії лікування.

Ми припускаємо, що підтримка або відновлення еубіозу, використовуючи пробіотики, ймовірно, стане частиною клінічних рекомендацій для ефективного лікування аутоімунних та аутозапальних захворювань, які можуть посилити ефект стандартної фармакологічної терапії. Проте, на даний момент, з проаналізованих нами доступних сучасних літературних джерел, інформація про взаємодію між ХМАРП, мікробіомом і пробіотиками обмежена, необхідно проведення додаткових досліджень, щоб детально оцінити роль пробіотиків у відновленні імунного гомеостазу пацієнтів з артритами.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Методологія та дизайн дослідження

У дисертаційній роботі представлено результати клінічних та лабораторно-інструментальних методів дослідження пацієнтів, котрі перебували на стаціонарному лікуванні та зверталися амбулаторно у ревматологічне відділення комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради та комунального некомерційного підприємства «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» Тернопільської обласної ради впродовж 2017-2022 рр. Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження проводили на базі вище вказаних лікувальних закладів, а також у лабораторії мікробіологічних та паразитологічних досліджень, міжкафедральній науково-дослідній лабораторії, які функціонують при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Детальне клініко-лабораторне обстеження проводилося всім пацієнтам під час трьох візитів: до початку лікування та на фоні призначеної терапії через 1 і 3 місяці.

При проведенні дослідження були передбачені заходи щодо безпеки здоров'я пацієнта, дотримання його прав, людської гідності й морально-етичних норм відповідно до основних положень ВООЗ, наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., засад Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Declaration of Helsinki «World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» (2001 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 р.), кодексу ученого України (2009 р.).

Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 73 від 03.04.2023 р.) порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено. Пацієнти, які приймали участь у клінічній частині дисертаційної роботи, були проінформовані щодо завдань дослідження та мети, особистим підписом засвідчили згоду на участь у дослідженні.

Для вирішення поставленої мети і завдань нами був розроблений дизайн дослідження (рис. 2.1).

Під час виконання дисертаційної роботи, нами було включено в обстеження 126 пацієнтів, з яких 55 чоловіків та 71 жінка, із середнім віком ( $53,84 \pm 8,29$ ) років. Пацієнти були розподілені на групи: у першу увійшли 39 осіб (31,0 %) – з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, в другу – 44 (34,9 %) – з ЛА, в третю – 43 (34,1 %) – з ізольованим РА та 30 осіб включено в групу контролю.

Критеріями включення пацієнтів з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi* були:

- особи віком від 19 до 72 років;
- обтяжений епідеміологічний анамнез;
- особи, що не вакцинувалися впродовж останніх 30 днів перед здачею зразків крові; не приймали імуномодуляторів;
- для пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* наявність попередньо діагностованого РА в анамнезі;
- пацієнти з клінічним ураженням суглобів (артрит, артралгія) та позитивним результатом лабораторного дослідження на ЛБ (двоетапна схема діагностики: ІФА та імуноблот).

Критерієм включення в дослідження пацієнтів з ізольованим РА являвся вперше діагностований РА.

30 донорів крові увійшли в групу контролю, які в анамнезі не мали клінічних проявів ЛБ та заперечували факт укусу кліщів, за статтю і віком суттєво не відрізнялися від обстежених хворих.

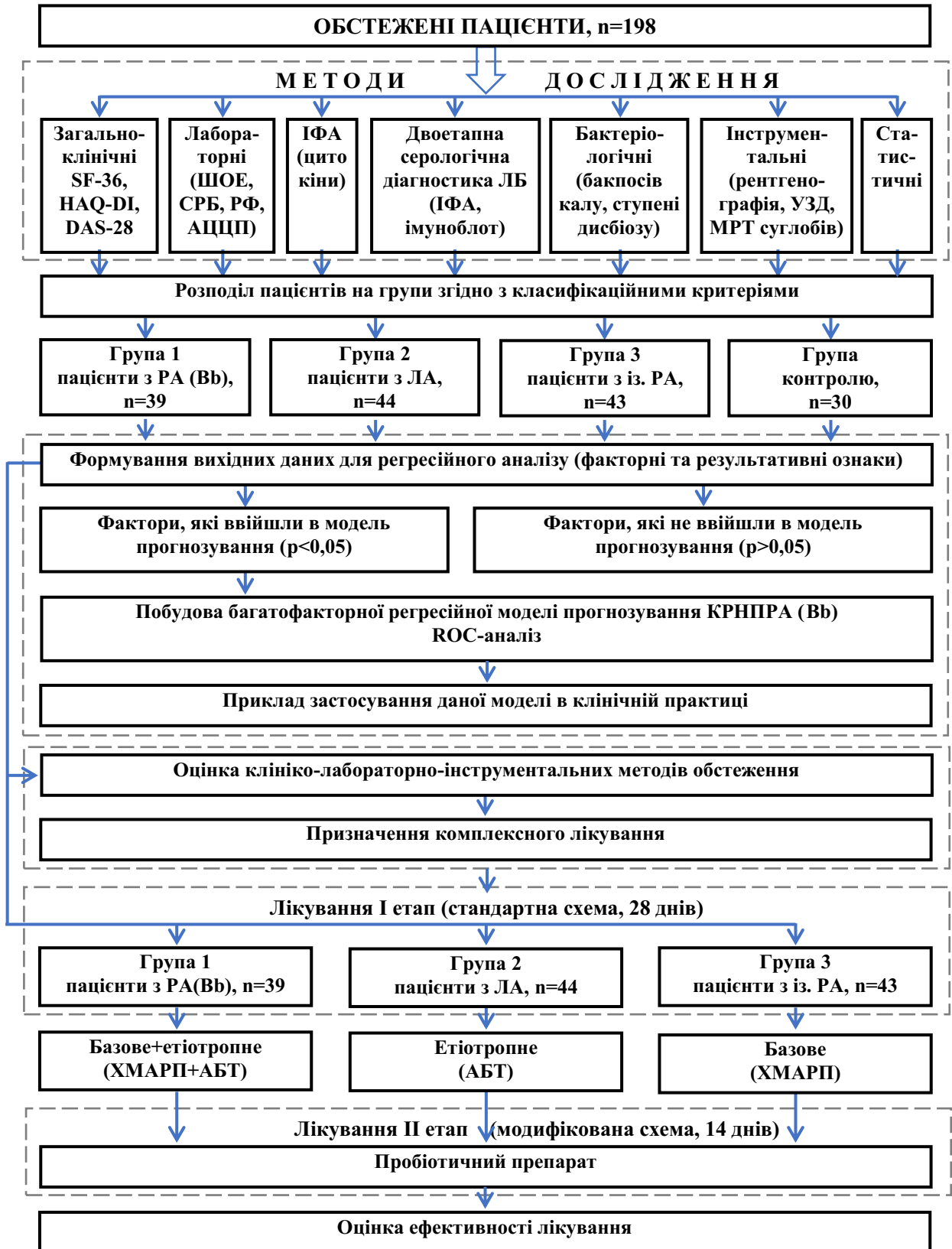


Рисунок 2.1 – Дизайн дослідження

Примітка. КРНПРА(Bb) – коефіцієнт ризику несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*, ХМАРП – хворобомодифікуючі антиревматичні препарати, АБТ – антибактеріальна терапія

Критерії виключення:

- інші хронічні недуги у стадії загострення та гострі інфекції;
- відсутність даних за супутні захворювання ШКТ.

У всіх пацієнтів діагноз РА був встановлений згідно з протоколом відповідно до Наказу МОЗ України від 11.04.2014р. № 263 [142] та за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, десятого перегляду (МКХ-10) кодувався як M06.8 та відповідав діагностичним критеріям (2010 р.), розроблених провідними європейськими та американськими ревматологічними організаціями (Європейською антиревматичною лігою (European League Against Rheumatism), Американським коледжем ревматології (American College of Rheumatology), (EULAR/ACR, 2010), спрямованих на ранню діагностику РА [139]. Критерії базуються на ознаках наявності активного запалення в суглобах, підвищення гострофазових маркерів крові, імунологічних критеріях та доповнені урахуванням несприятливих факторів прогнозу [139, 142]. Діагноз РА вважали верифікованим при отримванні  $\geq 6$  балів з 10 при додаванні кількості балів з кожної категорії (I-IV) критеріїв (табл. 2.1).

Таблиця 2.1 – Діагностичні критерії РА EULAR/ACR (2010 р.)

Категорії		Бали
1		2
I.	<i>Уражені суглоби</i> <sup>1</sup>	
	1 великий суглоб <sup>2</sup>	0
	2–10 великих суглобів	1
	1–3 малих суглобів <sup>3</sup> (ураження великих суглобів наявне або відсутнє)	2
	4–10 малих суглобів (ураження великих суглобів наявне або відсутнє)	3
	>10 суглобів <sup>4</sup> (в т. ч. щонайменше 1 малий суглоб) <sup>4</sup>	5
II.	<i>Серологія</i> (необхідним є результат $\geq 1$ тесту) <sup>5</sup>	
	РФ і АЦЦП негативні	0

## Продовження таблиці 2.1

1	2
РФ або АЦЦП присутні в низькому титрі	2
РФ або АЦЦП присутні у високому титрі	3
III. <i>Гострофазові показники</i> (необхідним є результат $\geq 1$ тесту)	
Рівень СРБ в нормі і ШОЕ в нормі	0
Рівень СРБ підвищений або підвищення ШОЕ	1
IV. <i>Тривалість симптомів</i> <sup>б</sup>	
<6 тижнів	0
$\geq 6$ тижнів	1

Діагноз ЛБ (ЛА та РА, асоційованого з *V. burgdorferi*) за МКХ-10 кодували як А69.2, відповідно до якої він належить до підрозділу «Інші інфекції, спричинені спірохетами» [229].

## 2.2 Методи дослідження

## 2.2.1 Загальноклінічні обстеження

Відповідно до розробленої програми обстеження усім хворим проводили комплексне загальноклінічне обстеження (скарги, анамнез захворювання, епідеміологічний анамнез, анамнез життя, оцінка тривалості симптомів артриту до призначеного лікування, фізикальне обстеження хворих з визначенням КПС та КБС, що входять у шкалу DAS 28), соціально-медичне (анкетне опитування) – шкала SF-36, індекс функціональної спроможності хворих на артрит (HAQ-DI). Фізикальне обстеження здійснювали за стандартною методикою [230].

За допомогою опитувальника SF-36 були оцінені показники за вісьмома шкалами: фізичне функціонування (ФФ) (Physical Functioning – PF), рольова діяльність, зумовлена фізичним станом (РФФ) (Role-Physical Functioning – RP), інтенсивність болю (ІБ) (Bodily pain – BP), загальний стан здоров'я (ЗЗ)

(General Health – GH), життєва активність (ЖА) (Vitality – VT), соціальне функціонування (СФ) (Social Functioning – SF), рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (РЕФ) (Role Emotional – RE) і психічне здоров'я (ПЗ) (Mental Health – MH), а також розраховано два компоненти здоров'я: ФКЗ і ПКЗ. Кожна шкала приймала показники значення від 0 до 100, чим вище показник, тим краща ЯЖ по цьому параметру [231, 232]. Оцінювання функціонального статусу пацієнта здійснювали з використанням опитувальника стану здоров'я – HAQ-DI, який включає 20 запитань, згрупованих у 8 шкал по 2–3 питання в кожній, які стосуються активності пацієнта у повсякденному житті. Відповіді на запитання оцінювали за бальною шкалою від 0 до 3:

- 0 – без труднощів;
- 1 – з деякими труднощами;
- 2 – з великими труднощами;
- 3 – не можу виконати.

HAQ має 25 можливих значень. Значення від 0 до 1,0 визначають мінімальні порушення життєдіяльності, від 1,1 до 2,0 – помірні, від 2,1 до 3,0 – виражені порушення життєдіяльності [233].

Для оцінки ураження суглобів використали індекс активності патологічного процесу DAS 28. Цей показник обчислювали за допомогою спеціального калькулятора [234], який враховував: число болючих суглобів, число припухлих суглобів; (включаючи 28 суглобів: 2 плечових, 2 ліктьових, 2 променево-зап'ясткових, по 2 п'ясно-фалангових 1-5 пальців кисті, 2 міжфалангових 1 пальця та по 2 проксимальних міжфалангових 2-5 пальців кисті, 2 колінних) ); ШОЕ; за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ, visual analog scale) визначену пацієнтом загальну оцінку інтенсивності болю у суглобах [198]. Індекс DAS 28 за критеріями ACR, 2014, що становив < 2,6 балів відповідав ремісії,  $\geq 2,6$  і  $\leq 3,2$  – низькій активності процесу,  $> 3,2$  і  $\leq 5,1$  – середній активності,  $> 5,1$  – високій активності. ВАШ – це горизонтальна або вертикальна лінія довжиною 10 см (100 мм) і розташованими на ній двома

крайніми точками: «відсутність болю» і «сильний біль, який можна лише уявити». За допомогою лінійки вимірювали відстань (мм) між «відсутністю болю» та інтенсивністю болю, визначеною пацієнтом. Більша відстань вказувала на інтенсивніший біль. Інтерпретація отриманих результатів: немає болю (0–4 мм); слабкий біль (5–44 мм); помірний біль (45–74 мм); сильний біль (75–100 мм) [235, 236].

Оцінку пацієнтів на проведене лікування також проводили за допомогою індексу DAS 28 через 1 та через 3 місяці від початку призначеної терапії. Якщо показник DAS 28 знижувався на 1,2 та більше, а кінцевий рівень складав  $< 3,2$ , то відповідь вважалася хорошою. Якщо динаміка показника DAS 28  $< 0,6$  або коливалася в межах від 0,6 до 1,2 при кінцевому рівні  $> 5,1$ , ефект лікування вважали незадовільним [234].

### 2.2.2 Методи лабораторної діагностики

За допомогою лабораторних методів діагностики визначали ШОЕ, СРБ, РФ, АЦЦП на базі клініко-діагностичної лабораторії комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради. При аналізі лабораторних досліджень в якості нормативних показників використовували стандарти лабораторії.

Забір крові здійснювали з ліктьової вени в об'ємі 20 мл, натщесерце. Для визначення ШОЕ використовували гематологічний аналізатор Mindray BC-2300 виробництва компанії Genrui Biotech Inc (Китай). РФ в сироватці крові пацієнтів визначали тест-системою для кількісного імунологічного визначення, використовуючи аналізатор Cobas Integra 400 plus фірми Hoffman Le Roche (Швейцарія) з використанням реагента Cobas Integra Rheumatoid Factor II. Визначення рівня СРБ та АЦЦП проводили імунотурбідиметричним методом із латексним підсиленням з використанням реагентів фірми Roche Diagnostics (Німеччина) на аналізаторі Cobas Integra 800.



### 2.2.3 Інструментальні методи обстеження

З інструментальних методів обстеження використовували рентгенографію, УЗД та МРТ суглобів з метою діагностики кісти Бейкера у пацієнтів. Рентгенографічне обстеження проводилось за допомогою рентген апарату Moviplan IC, виробник Villa Sistemi Medicali (Італія), УЗД проводили апаратом Acuson Antares (Siemens), з використанням високочастотного широкосмугового датчика з робочою частотою 7–12 МГц та МРТ із засосуванням магнітно-резонансного томографа AIRIS Mate, виробник HITACHI M.C. (Японія) у кабінеті комп'ютерної томографії «ПроХелс» на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільська обласна клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради.

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

Використовуючи тест-системи, у сироватці крові пацієнтів, ми визначали рівень цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-4, ІЛ-10) методом ІФА [237-241]. Дані дослідження проводили на імуноферментному аналізаторі «Multiskan FC 357» у міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Метод заснований на твердофазному ІФА із застосуванням моно та поліклональних антитіл. Імобілізовані антитіла вносили в лунки, де відбувалася реакція, цитокіни в сироватках крові пацієнтів утворювали комплекс антиген-антитіло, зв'язувалися з кон'югантом і зафарбовувались розчином тетраметилбензидину. Ступінь забарвлення була пропорційна концентрації цитокінів у досліджуваних зразках.

Референтними значеннями були такі концентрації: для ФНП- $\alpha$  – до 6 пг/мл; для ІЛ-6 – до 10 пг/мл; для ІЛ-8 – до 10 пг/мл; для ІЛ-10 – до 31 пг/мл, для ІЛ-4 – до 4 пг/мл.

### 2.2.5 Двоетапна схема серологічної діагностики Лайм-бореліозу

Згідно з рекомендаціями центру з контролю та профілактики захворювань в США (Centers for Disease Control and Prevention – CDC) проводили двоетапну діагностику для серологічного підтвердження ЛА та РА, асоційованого з *B. burgdorferi*, яка включала [192]:

1) перший етап: визначали специфічні антитіла до антигенів комплексу *B. burgdorferi s. l.* методом ІФА у сироватці крові пацієнтів. Використали тест-системи «Anti-Borrelia burgdorferi ELISA (IgM)» [242] для визначення антитіл класу М та для ідентифікації антитіл класу G – «Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG)» [243], виробник Euroimmun AG (Німеччина). 96 лунок вміщали набори для проведення ІФА. Метод полягав у зв'язуванні специфічних антитіл в сироватках крові пацієнтів за допомогою кольорової ферментативної реакції. Розведені зразки сироваток крові пацієнтів інкубували в лунках, де містилися покриті антигеном реагенти. Якщо у зразку були специфічні антитіла до *B. burgdorferi*, відбувалася реакція зв'язування з реагентом. Наступним кроком було додавання у лунки мічених ферментом (пероксидазою) антитіл до IgM чи IgG (кон'югат ферменту), здатних спричиняти кольорову реакцію. Інтенсивність забарвлення, що сформувалась, була прямо пропорційна концентрації певного класу антитіл до *B. burgdorferi* в зразку. Діапазон вимірювання в межах 2– 200 Од. /мл. Відповідно до рекомендацій виробника, результат  $\geq 22$  Од. /мл вважали позитивним, від 16 до 22 Од. /мл проміжним,  $\leq 16$  Од. /мл – негативним [242, 243].

2) другий етап: проміжні та позитивні результати, отримані методом ІФА, підтверджували методом імунного блотингу, використовуючи тест-системи Euroimmun AG (Німеччина), EUROLINE Borrelia RN-AT [244, 245]. Тест ґрунтувався на методиці лінійного блоту. Тестові стрипи, які містив набір були покриті паралельними смугами високоочищених антигенів, розділених гель-електрофорезом. У ланці IgM визначали специфічні антитіла до антигенів VlsE, p39, p41,

p39, OspC Ba, OspC Bb і OspC Bg, у ланці IgG – до VlsE Ba, VlsE Bb, VlsE Bg, LBa, LBb, p83, p41, p39, OspC (p25), p58, p21, p20, p19, p18 [189, 244, 245].

#### 2.2.6 Бактеріологічне дослідження калу

Кал для бактеріологічного дослідження збирався самими пацієнтами після акту дефекації, в контейнери для збору фекалій, в стерильних умовах, одночасно вранці. Пацієнт за допомогою вмонтованої у кришечку контейнера палички, після акту дефекації, збирав проби з 5-7 різних ділянок у контейнер, в кількості 0,5-1,0 г. Після цього, контейнер з біологічним матеріалом доставляли в лабораторію, не пізніше 2 годин після забору, де до моменту лабораторного аналізу він зберігався в морозильній камері за температури  $-30^{\circ}\text{C}$ . До лабораторії контейнери із пробами доставлялися із дотриманням температурного режиму у термобоксах з хладогенами.

Випорожнення в кількості 1 г біоматеріалу, розводили спеціальними буферними розчинами від  $10^{-1}$ – $10^{-12}$  з подальшим висівом з кожного розведення по 1 мл матеріалу на диференційно-діагностичні середовища. Всі живильні середовища за складом і методикою виготовлення відповідали інструкції щодо діагностики дисбактеріозу. Для виявлення стафілококів із розведень  $10^{-3}$  - $10^{-6}$  по  $0,1\text{см}^3$  засівали на середовище жовточно-сольовий агар, для ентерококів і виявлення гемолітичних форм – на кров'яний агар, для грибів – на Сабуро, для клостридій – на Вільсона-Блера [246, 247].

Із розведень  $10^{-5}$  - $10^{-8}$  по  $0,1\text{см}^3$  засівали на середовище Ендо для ідентифікації ентеробактерій, на MRS-2 і MRS-4 (середовища Блікфельда) для лактобактерій, а з розведень  $10^{-7}$  –  $10^{-10}$  по  $1,0\text{ см}^3$  засівали на середовище Блаурока, яке розливали високим стовпчиком для визначення вмісту біфідобактерій, та спеціальні середовища для бактероїдів. Умовно-патогенні ентеробактерії та кишкову паличку ідентифікували шляхом посіву біоматеріалу на цитрат Сімонса та середовище Ендо. З допомогою агару з 5 % вмістом

еритроцитів барана, шляхом посіву матеріалу, визначали гемолітичну активність бактерій [246].

Інкубували посіви протягом різної тривалості часу та температури: при 37 °С для факультативно-анаеробних бактерій протягом 24-48 год, 48 год – для біфідобактерій, 4-5 діб в анаеростатах для анаеробів, для грибів при 28-30°С протягом 96 годин [246].

Кількісний склад колоній, які вирости на поживних середовищах визначали, щоб оцінити ступінь дисбактеріозу (в 1 г біоматеріалу) за формулою:

$S = n \times a \times b$ , де  $S$  – кількість мікроорганізмів у 1 г фекалій;  $n$  – кількість колоній, що вирости на чашці;  $a$  – коефіцієнт посівної дози (при посіві 1,0мл–1; 0,1 мл – 10; 0,05 мл – 20);  $b$  – ступінь розведення матеріалу.

Кількісне та якісне число УПМ є основним показником, який дозволяє об'єктивно розподілити пацієнтів на групи, тобто встановити у них нормоценоз, дисбіоз I, II, III, IV ступеня [248-250].

Діагностували дисбактеріоз за відхиленням від нормальних величин кількісного вмісту бактерій різних груп [248, 250] (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Показники нормоценозу товстого кишечника людини

Мікроорганізми	Кількість бактерій в 1г випорожнень, КУО/г
1	2
Облігатні анаеробні бактерії	
Bifidobacterium spp.	$10^8 - 10^{10}$
Bacteroides spp.	$10^9 - 10^{10}$
Peptostreptococcus spp.	$10^9 - 10^{10}$
Eubacterium spp.	$10^9 - 10^{10}$
Fusobacterium spp.	$10^7 - 10^{10}$
Clostridium spp.	$<10^5$
Veilonella spp.	$<10^8$

Продовження таблиці 2.2

1	2
Факультативні анаеробні бактерії	
Lactobacillus spp.	$10^6 - 10^8$
Escherichia coli нормальна	$10^7 - 10^8$
E.coli зі зміненими ферментативними властивостями	$10^7 - 10^8$
E.coli лактозонегативна	$10^5 - 10^7$
E.coli (гем+)	$<10^6$
Proteus spp.	$<10^4$
Klebsiella spp.	$<10^4$
Citrobacter spp.	$<10^6$
Enterobacter spp.	$<10^6$
S.aureus	$<10^3$
S.saprophyticus	$<10^4$
S.epidermidis (гем+)	$<10^4$
Гриби роду Candida	$<10^4$

Визначали вміст основних представників облигатної мікрофлори (лакто- і біфідобактерії, фекальні стрептококи, кишкові палички з незміненими біологічними властивостями), а також проводили оцінку спектру УПМ та грибів роду *Candida*. Визначали видовий та кількісний склад мікрофлори з метою вивчення мікробіоценозу кишківника (за методикою *Епитейна-Літвак і Вільшанської*), згідно із загальноприйнятими класифікаційними критеріями визначали ступені тяжкості ДЗК:

1 – ступінь: компенсований з латентними змінами кишкової мікрофлори. Співвідношення лакто- і біфідобактерій не порушене, проте кількість їх знижена на 1-2 рівні, спостерігається зменшення чи збільшення кількості *E.*

*coli*, поява її змінених форм (лактозонегативна, із гемолітичними властивостями); клінічні ознаки відсутні;

2 – ступінь: субкомпенсований (або локалізована форма порушень мікрофлори кишківника), кількість лакто- і біфідобактерій знижена на 3–4 рівні при одночасному зростанні УПМ: протей, стафілококів, клостридії, клебсієли. Клінічно дана стадія характеризується запальним процесом у слизовій оболонці кишківника (колітом, ентерит);

3 – ступінь: не компенсований, що характеризується суттєвим зниженням кількості лакто- та біфідобактерій, підвищенням кількості аеробів, вираженим зростанням УПМ. ДЗК клінічно на цій стадії проявляються різного ступеня важкості різноманітними порушеннями функції кишківника;

4 – ступінь: характеризується генералізованими дисбіотичними змінами кишківника. Наявне критичне співвідношення факультативних та облигатних мікроорганізмів, значне підвищення вмісту кишкової палички, активація патогенних мікроорганізмів, умовно-патогенної флори, зниження кількості молочнокислих бактерій. На цій стадії клінічно ДЗК проявляються септичними ускладненнями, бактеріємією, наявні дистрофічні зміни у внутрішніх органах.

### 2.2.7 Статистичні методи обробки результатів

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA» v.10.0 StatSoft, USA. Використовували описовий метод статистики, враховуючи закони розподілу і критерії Колмогорова – Смірнова та Шапіро-Уїлка (при значенні  $p > 0,20$  та  $p > 0,05$  розподіл вважали нормальним). Для кількісних даних із нормальним розподілом розраховували середнє значення ( $M \pm$  стандартне відхилення  $SD$ ); для кількісних даних із ненормальним розподілом – медіана ( $Me$ ) та нижній ( $Lq$ ) і верхній квантілі ( $Uq$ ); для якісних показників – абсолютна ( $n$ ) та відносна кількість (%). Для

порівняння правильно розподілених величин двох груп використовували  $t$ -критерій Стьюдента, при неправильному розподілі – критерій Вілкоксона, Манна-Уїтні. Порівняння правильно розподілених кількісних показників у трьох і більше групах здійснювали параметричним дисперсійним аналізом, а для неправильно розподілених величин – за допомогою критерію Краскела-Уолліса, тесту Тьюкі. Результати вважали статистично достовірними при значеннях  $p < 0,05$ . Кореляційні зв'язки між окремими показниками розраховували за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона для нормального розподілу даних та Спірмена – при ненормальному розподілі. Оцінювали силу взаємозв'язку та напрям (прямий, зворотний). Слабка сила зв'язку була при значеннях коефіцієнта кореляції від 0,0 до 0,29, середньої сили – від 0,30 до 0,69, сильна – від 0,70 до 0,99.

Множинний регресійний аналіз використовували для побудови прогностичної моделі. З метою встановлення предикторів, що впливають на розвиток НПРА(*Bb*) проводився аналіз впливу незалежних факторів із застосуванням множинного регресійного аналізу, який дозволяв за даними коефіцієнтів регресії та значень факторів ризику в кількісній, номінальній або порядковій шкалі визначити їх ймовірний вплив на несприятливий перебіг РА, асоційованого з *B. burgdorferi* у пацієнтів обстежуваних нами когорт. Прогностичну цінність моделі визначали за допомогою використання ROC-аналізу з побудовою ROC-кривої та розрахунком площі під кривою (AUC) ROC. Визначали чутливість (Se), специфічність (Sp), точність (Ac) результатів.

### 2.3 Характеристика хворих, включених в дослідження

Серед хворих, що увійшли в дослідження жінок було 71 (56,3 %), чоловіків – 55 (43,7 %). Їхній вік коливався від 19 до 72 років (табл. 2.3).

Серед пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ізольованим РА кількість осіб чоловічої статі була достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчою аніж

в групі пацієнтів з ЛА. Наймолодші по віку чоловіки та жінки були у групі пацієнтів з ЛА, що достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізнялися від двох інших груп.

Таблиця 2.3 – Розподіл хворих за віком і статтю,  $n = 126$

Критерії	Група 1 пацієнти з РА, асоційованим з <i>B. burgdorferi</i> $n=39$ (31,0 %)	Група 2 пацієнти з ЛА $n=44$ (34,9 %)	Група 3 пацієнти з ізолюваним РА $n=43$ (34,1 %)	p
Чоловіки, абс. число (%)	14 (35,9)	26 (59,1)*^	15 (34,9)	$p < 0,05$
Жінки, абс. число (%)	25 (64,1)#	18 (40,9)^	28 (65,1)#	$p < 0,05$
Середній вік чоловіка, M $\pm$ m, роки	53,89 $\pm$ 2,37#	44,56 $\pm$ 1,87^	56,12 $\pm$ 2,93#	$p < 0,05$
Середній вік жінки, M $\pm$ m, роки	51,23 $\pm$ 2,22#	42,83 $\pm$ 3,79^	53,45 $\pm$ 2,87#	$p < 0,05$

Примітка. \* – статистично достовірна різниця з групою пацієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*; # – статистично достовірна різниця з групою пацієнтів із ЛА; ^ – статистично достовірна різниця з групою пацієнтів з ізолюваним РА.

Основними клінічними проявами ЛА в пацієнтів були:

- МЕ – пляма або папула рожевого чи червонуватого кольору, овальної форми, з центральним просвітленням (не в усіх випадках), поступовим відцентровим збільшенням у розмірах (часто  $> 5$  см на момент встановлення діагнозу) [229], яку вказали в анамнезі 26 (59,1 %) пацієнтів;

- моно- або олігоартрит;

Клінічні прояви РА, асоційованого з *B. burgdorferi* проявлялися:

- МЕ в анамнезі у 16 (41,0 %) пацієнтів;
- симетричним рецидивуючим поліартритичним ураженням як дрібних, так і великих суглобів з вираженою болючістю та синовітом;



Клініка ізольованого РА в пацієнтів включала:

- симетричний біль і набряк дрібних суглобів кистей і стоп, рідше – великих суглобів – у 4,6 % пацієнтів було ураження колінних суглобів, в 9,3 % – ліктьових та в 2,3 % хворих відмічалось втягнення у патологічний процес плечових суглобів.

#### 2.4 Характеристика лікувальних програм

Усі хворі отримували лікування, що включало послідовне призначення двох схем: перша – стандартна, відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Ревматоїдний артрит», згідно з наказом МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263 та рекомендацій Американського товариства інфекціоністів (IDSA), Американської академії неврології (AAN), Американського коледжу ревматології (ACR), Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC) щодо профілактики, діагностики та лікування хвороби Лайма [142, 148, 190-193], друга – модифікована (із застосуванням пробіотика).

Пацієнти з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* отримували стандартне лікування відповідно до протокольних рекомендацій: 1) метотрексат 0,3 мг/кг (15-25 мг/тиждень); 2) фолієва кислота 5-10 мг/тиждень; 3) доксицикліну гідрохлорид 200 мг на добу (100 мг двічі на добу) per os протягом 28 днів; 4) 15,4 % пацієнтів, з мінімальним зменшенням суглобового випоту після прийому призначеної 28-денної АБТ доксицикліном гідрохлоридом отримували повторний додатковий курс антибіотиків - цефтріаксон по 2,0 г на добу (1,0 г двічі на добу) в/в протягом 14 днів.

Пацієнти з ЛА отримували: доксицикліну гідрохлорид 200 мг/добу (100 мг двічі на добу) per os протягом 28; 2) 11,4 % хворих додатково отримували цефтріаксон по 2,0 г на добу (1,0 г двічі на добу) в/в ще протягом 14 днів;

Пацієнти з ізольованим РА отримували: 1) 90,7 % пацієнтів метотрексат 0,3 мг/кг (15-25 мг/тиждень; 2) фолієва кислота 5-10 мг/тиждень; 9,3 % –

лефлуномід (10-20 мг на добу). 3) 55,8 % пацієнтів отримували ГК короткотривало в низьких дозах (<7,5 мг/добу).

За модифікованою схемою лікування пацієнти всіх трьох груп отримували пробіотичний препарат ремедіум, який у своєму складі містить бактерії роду *Bacillus*,  $1,7 \cdot 10^9$  КУО міститься в 1 флаконі (1 дозі) препарату. Згідно з модифікованим режимом застосування, даний препарат призначався по 1 флакону 1 раз на день протягом 14 днів.

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ З РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З *BORRELIA BURGENDORFERI*

#### 3.1 Діагностика Лайм-бореліозу

З 126 пацієнтів у 83 (65,9 %) була клінічна симптоматика ЛБ, що підтвердилась лабораторними методами обстеження. Позитивні та проміжні результати ІФА наявності антитіл до специфічних антигенів борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* підтверджували імуноблотом. У наше дослідження увійшли 83 пацієнти у яких були виявленні позитивні або проміжні результати наявності специфічних антитіл класу G до *B. burgdorferi s. l.* Враховуючи, що артрит – це пізній прояв хвороби Лайма, то антитіл класу M серед когорти обстежених наших пацієнтів виявлено не було, що є свідченням того, що гострої форми ЛБ серед пацієнтів не було, а наявність антитіл класу G говорить про хронізацію бореліозної інфекції. 83 пацієнти з позитивними та проміжними результати першого етапу діагностики були направленні на імуноблот дослідження, де було отримано у них позитивні результати наявності антитіл класу G, після чого у 39 (31,0 %) пацієнтів верифікували діагноз РА, асоційованого з *B. burgdorferi* та у 44 (34,9 %) – ЛА. Наступним нашим етапом було визначення етіологічної структури ЛБ за наявністю специфічних сироваткових IgG до антигену VlsE борелій різних генотипів, а саме – *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s. ma* *B. garinii* (табл. 3.1).

Аналізуючи отримані результати встановлено, що у двох групах пацієнтів антитіла класу G до антигену VlsE *B. burgdorferi s. s.* були виявлені у всіх хворих обох досліджуваних груп. Антитіла до антигену VlsE *B. garinii* достовірно частіше були виявлені у групі хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* ( $p < 0,05$ ), тоді як антитіла до антигену VlsE *B. afzelii* у хворих з

ЛА достовірно переважали ( $p < 0,05$ ) над даними антитілами у групі пацієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

Таблиця 3.1 – Частота виявлення специфічних IgG (позитивні результати) до VlsE *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii*. у сироватках крові пацієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi* (n=39, 31,0 %) та ЛА (n=44, 34,9 %), EUROLINE Borrelia RN-AT

Критерії	Пацієнти з РА, асоційованим з <i>B. burgdorferi</i> (n=39)		Пацієнти з ЛА (n=44)	
	n	%	N	%
VlsE <i>B. burgdorferi s. s.</i>	39	100,0	44	100,0
VlsE <i>B. garinii</i>	17	43,6*	9	20,4
VlsE <i>B. afzelii</i>	8	20,5	26	59,1*

Примітка. \* – достовірна різниця щодо VlsE (*B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*) між пацієнтами двох груп,  $p < 0,05$ .

Наступним нашим етапом роботи було визначення специфічних анти-IgG й до інших антигенів борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.*: імунореактивних ліпідів цитоплазматичних мембран *B. afzelii* (LBa) і *B. burgdorferi s. s.* (LBb), p83, p41, p39, OspC (p25), p58, p21, p20, p19, p18 у групі пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ЛА (табл. 3.2).

Аналіз отриманих результатів свідчив за те, що у обох групах обстежуваних у всіх хворих 100 % були виявлені анти-IgG до антигену p41, p39 та OspC (p25). p41 – це специфічні антитіла до джгутикового антигену, p39 – це специфічний анти-IgG, що вважається маркером ЛА та OspC (p25) – зовнішній поверхневий білок борелій. Антитіла класу G до антигену VlsE *B. burgdorferi s. s.*, зокрема до ліпиду цитоплазматичної мембрани являються маркером хронізації бореліозу згідно з даними сучасної наукової літератури. Щодо специфічних сироваткових антитіл класу G до інших антигенів борелій достовірної різниці між групами пацієнтів виявлено не було.

Таблиця 3.2 – Частота виявлення IgG (позитивні результати) до різних антигенів у сироватках крові пацієнтів із РА, асоційованим з *B. burgdorferi* (n=39, 31,0 %) та ЛА (n=44, 34,9 %), EUROLINE Borrelia RN-AT

Критерії	Група 1 – пацієнти з РА, асоційованим з <i>B. burgdorferi</i> (n=39)		Група 2 – пацієнти з ЛА (n=44)	
	n	%	n	%
LBa	12	30,8	14	31,8
LBb	16	41,0	20	45,5
p83	8	20,5	10	22,7
p41	39	100,0	44	100,0
p39	39	100,0	44	100,0
OspC (p25)	39	100,0	44	100,0
p58	9	23,1	13	29,5
p21	15	38,5	19	43,2
p20	12	30,8	14	31,8
p19	15	38,5	16	36,4
p18	20	51,3	24	54,5

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

### 3.2 Епідеміологічні особливості пацієнтів з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi*

Пацієнтам, яким було встановлено діагноз ЛА та РА, асоційований з *B. burgdorferi* проведено опитування щодо укусу кліща в анамнезі (табл. 3.3).

Аналізуючи отримані дані, встановлено, що у всіх хворих 1 та 2 групи або був укус кліща в анамнезі, або вони не пригадували даного факту. Серед пацієнтів з ЛА була достовірно більша ( $p < 0,05$ ) кількість хворих, які пригадували факт укусу кліща в анамнезі, тоді, як серед когорти пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* достовірно більший ( $p < 0,05$ ) відсоток був пацієнтів, котрі не пам'ятали в себе укусу кліща в анамнезі.

Таблиця 3.3 – Укус кліща в анамнезі у групах обстежуваних хворих

Критерії	Група 1 – пацієнти з РА, асоційованим з <i>B. burgdorferi</i> n=39 (31,0 %)	Група 2 – пацієнти з ЛА n=44 (34,9%)	Група 3 – пацієнти з ізольованим РА n=43 (34,1%)
Був	24 (61,5)	36 (81,8)*	-
Не був	-	-	43 (100,0)
Не пам'ятають	15 (38,5)*	8 (18,2)	-

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірна різниця між групами пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ЛА.

Відповідно, можемо зробити висновок, що хворі з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* пізніше зверталися до лікаря, що призводило до втрати часу ранньої діагностики захворювання та призначення лікування.

3.3 Характеристика стану опорно-рухової системи пацієнтів, взаємозв'язок активності захворювання з клініко-лабораторними показниками

Усі хворі (n=126) відмічали ураження опорно-рухової системи (артралгії, артрити), які проявлялися припухлістю та болями у суглобах. Жоден з пацієнтів не висловлював скарг тільки на припухлість чи біль у суглобах, дані клінічні симптоми проявлялися сумарно у всіх пацієнтів трьох обстежуваних груп, проте КПС та КБС суттєво відрізнялися у хворих між групами (табл. 3.4).

Порівняльний аналіз КБС та КПС показав, що у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* достовірно ( $p < 0,001$ ) вища кількість як болючих, так і припухлих суглобів порівняно з пацієнтами з ЛА та ізольованим РА. Щодо пацієнтів з ізольованим РА, то число болючих та припухлих суглобів у них достовірно більше ( $p < 0,001$ ), аніж в пацієнтів з ЛА. КБС та КПС в межах однієї групи у пацієнтів суттєво не відрізнялася.

Залежно від кількості уражених суглобів визначали у пацієнтів тип ураження – моноартрит (ураження одного суглоба), олігоартрит (ураження двох-трьох суглобів) та поліартрит (ураження більше трьох суглобів), (рис. 3.1).

Таблиця 3.4 – КБС та КПС у пацієнтів обстежуваних груп, Ме  $\pm$  SD

Критерії	Група 1 – пацієнти з РА, асоційованим з <i>V. burgdorferi</i> n=39 (31,0 %)	Група 2 – пацієнти з ЛА n=44 (34,9 %)	Група 3 – пацієнти з ізольованим РА n=43 (34,1 %)	Тест Тьюкі
КПС	12,18 $\pm$ 0,44	1,09 $\pm$ 0,03	8,39 $\pm$ 0,57	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*
КБС	11,69 $\pm$ 0,72	1,14 $\pm$ 0,05	7,62 $\pm$ 0,39	p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,001*

Примітка. \* – статистично достовірні результати, p < 0,001.

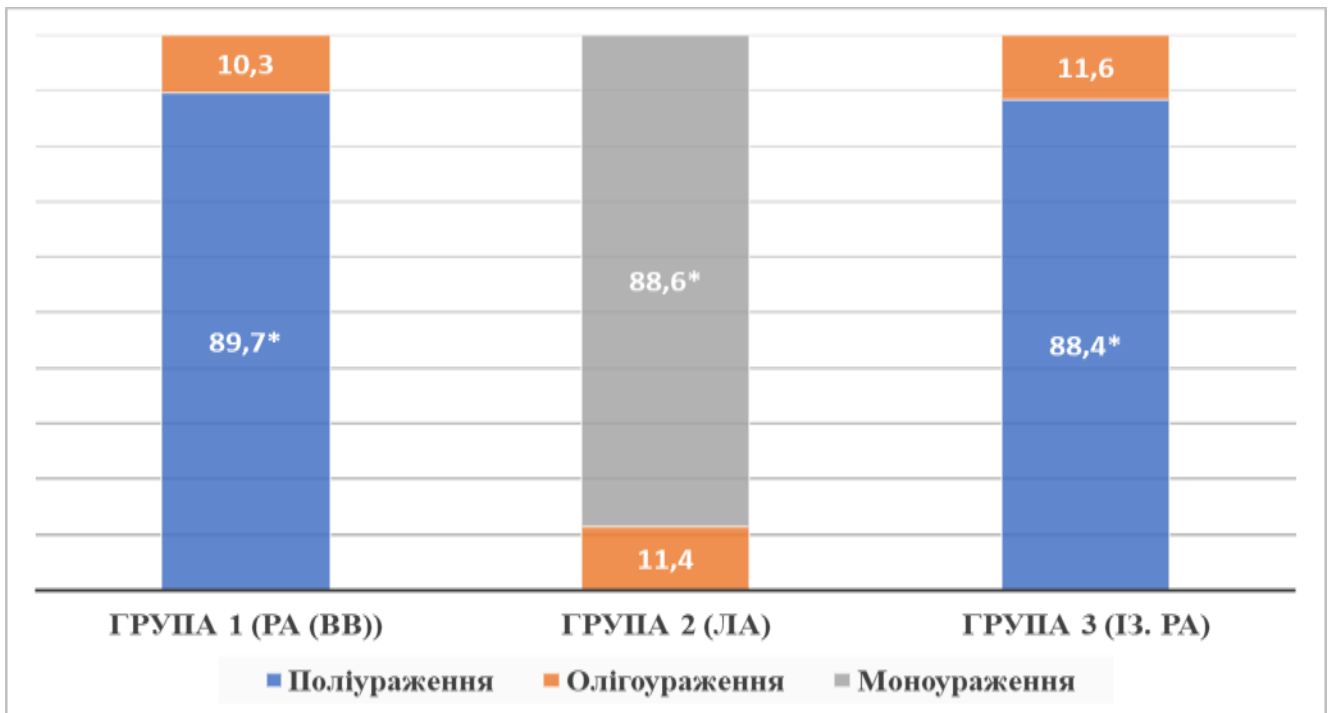


Рисунок 3.1 – Тип ураження суглобів у пацієнтів обстежуваних груп, n=126, %

Примітка. \* – різниця достовірна стосовно типу ураження в межах однієї групи, p < 0,001.

Після проведеної детальної оцінки типу ураження суглобів констатовано, що серед пацієнтів з ЛА найчастіше зустрічалося моноураження суглобів, тоді, як у пацієнтів з РА, асоційованим з *V. burgdorferi* та ізольованим РА даного типу ураження виявлено не було у жодного пацієнта. Серед пацієнтів з РА, асоційованим з *V. burgdorferi* та ізольованим РА переважало поліураження

суглобів. Щодо олігоураження, то даний тип зустрічався у всіх трьох групах пацієнтів, проте найбільший його відсоток (11,6 %) був серед пацієнтів з ізольованим РА ( $p > 0,05$ ).

Отримані нами результати знаходять своє підтвердження у науковій літературі іншими авторами також, котрі описують, що РА – це здебільшого симетричне ураження дрібних суглобів кистей та стоп [4, 5], тоді, як ЛА – це асиметричне ураження із залученням у патологічний процес переважно колінного суглоба [6, 39].

Слід зазначити, що (рис. 3.2) всі пацієнти з ЛА мали асиметричне ураження колінного суглоба, незначний відсоток (6,8 %) пацієнтів демонстрували ураження ще плечових суглобів та у 4,5 % хворих було наявне ураження ліктьових суглобів.

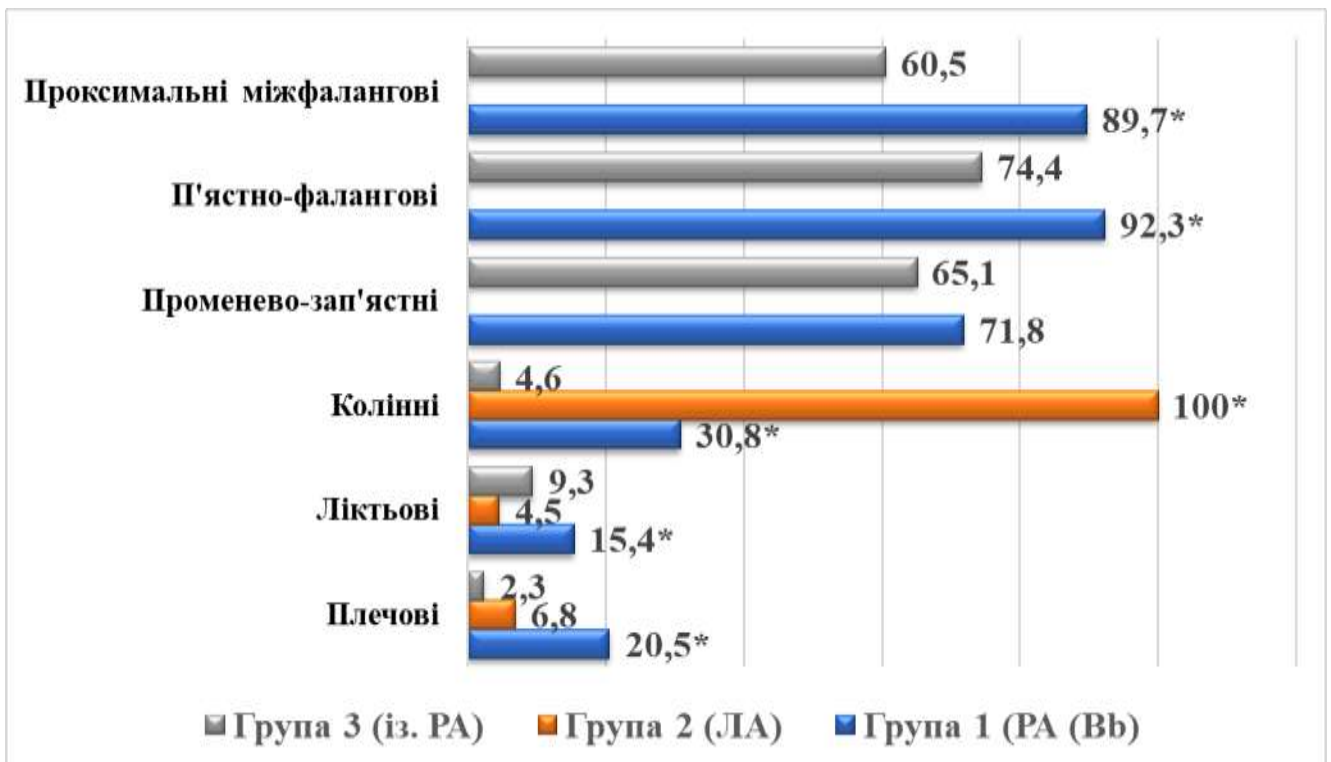


Рисунок 3.2 – Частота уражених суглобів серед пацієнтів трьох обстежуваних груп,  $n=126$ , %

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

Серед хворих з ЛА уражень промінево-зап'ястних, п'ястно-фалангових та проксимальних міжфалангових суглобів не було, тоді, як серед когорти об-



тежуваних з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ізольованим РА переважало ураження вище перерахованих суглобів. Ураження п'ястно-фалангових суглобів та проксимальних міжфалангових достовірно ( $p < 0,05$ ) переважало у когорті хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* над пацієнтами групи ізольованого РА. Частота ураження променево-зап'ястних суглобів у пацієнтів даних двох когорт суттєво не відрізнялася ( $p > 0,05$ ). Втягнення у патологічний процес плечових, колінних та ліктьових суглобів відмічалось у всіх трьох групах пацієнтів. Частота уражень плечових та ліктьових суглобів достовірно ( $p < 0,05$ ) найвищою була у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

Проводячи аналіз отриманих результатів щодо оцінки інтенсивності больового синдрому за ВАШ (табл. 3.5) у пацієнтів досліджуваних когорт можемо зробити висновок, що найбільш інтенсивний больовий синдром (75-100 мм) достовірно ( $p < 0,05$ ) переважав у групі хворих з РА, асоційований з *B. burgdorferi* ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.5 – Інтенсивність болю у суглобах (за ВАШ, мм) у пацієнтів обстежуваних груп, n=126

Група, n (%)	ВАШ, мм							
	Немає болю 0-4		Слабкий біль 5-44		Помірний біль 45-74		Сильний біль 75-100	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 – РА, асоційований з <i>B. burgdorferi</i> , n=39 (31,0)	-	-	-	-	11	28,2	28*^&	71,8
2 – ЛА, n=44 (34,9)	-	-	-	-	29*^	65,9	15	34,1
3 – ізольований РА, n=43 (34,1)	-	-	6	13,9	27*&	62,8	10	23,3

Примітка. \* – достовірна різниця показників в межах однієї групи,  $p < 0,05$ ; ^ – різниця достовірна між 1 та 2 групами,  $p < 0,05$ ; & – різниця достовірна між 1 та 3 групами,  $p < 0,05$ ; # – різниця достовірна між 2 та 3 групами,  $p < 0,05$ .

Пацієнти з ЛА та ізольованим РА частіше скаржилися на помірний біль у суглобах, їхні показники за шкалою ВАШ суттєво між собою не відрізнялися

( $p > 0,05$ ), проте достовірно ( $p < 0,05$ ) вищими були аніж у пацієнтів першої групи. З відсутністю больового синдрому серед обстежуваних пацієнтів не було, а на слабкої інтенсивності біль скаржились лише незначна частка (13,9 %) пацієнтів з ізольованим РА.

Важливим предиктором, що впливав на активність артриту, обумовлював погану ЯЖ пацієнтів була ТСА до встановлення діагнозу та призначення етіопатогенетичного лікування. З метою адекватної комплексної оцінки всіх пацієнтів нами було проаналізовано як довго спостерігався суглобовий синдром (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – ТСА до встановлення діагнозу у пацієнтів обстежуваних груп,  $n=126$

Група, n (%)	ТСА до встановлення діагнозу, місяці					
	0-1		1-6		>6	
	n	%	n	%	n	%
1 – РА, асоційований з <i>B. burgdorferi</i> , $n=39$ (31,0)	-	-	16	41,0	23* <sup>^</sup>	59,0
2 – ЛА, $n=44$ (34,9)	6 <sup>^</sup>	13,6	23* <sup>^</sup> #	52,3	15*	34,1
3 – ізольований РА, $n=43$ (34,1)	-	-	18	41,9	25* <sup>#</sup>	58,1

Примітка. \* – достовірна різниця показників в межах однієї групи; <sup>^</sup> – різниця достовірна між 1 та 2 групами  $p < 0,05$ ; & – різниця достовірна між 1 та 3 групами,  $p < 0,05$ ; # – різниця достовірна між 2 та 3 групами,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що відсоток пацієнтів у яких ТСА складали понад 6 місяців найвищим (59,0 %) був у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, тобто у більш аніж половини даної когорти обстежуваних, що суттєво не відрізнявся від відсотка пацієнтів (58,1 %) з ізольованим РА, де переважали симптоми артриту понад 6 місяців до моменту встановлення діагнозу аналогічно. Пізні обстеження хворих на бореліоз ускладнювало ранню діагностику РА, асоційованого з *B. burgdorferi*, відповідно відтермінувало призначення лікування, що впливало на високу активність та хронізацію захворювання. У

пацієнтів з ЛА, симптоми артриту до моменту діагностики у більшості хворих (52,3 %) тривали від 1-6 місяців.

Аналіз гострофазових показників крові (СРБ) у хворих пацієнтів (n=126) (табл. 3.7), як одного з маркерів активності захворювання, констатував, що лише у двох пацієнтів із групи з ізольованим РА СРБ був в межах норми (до 5 мг/л), решту у всіх обстежуваних хворих він перевищував гранично допустимі значення норми.

Таблиця 3.7 – Рівень СРБ (мг/л) крові у хворих досліджуваних груп, n=126

Група, n (%)	СРБ, мг/л							
	0-5		5-25		25-75		>75	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 – РА, асоційований з <i>B. burgdorferi</i> , n=39 (31,0)	-	-	6*	15,4	22*^&	56,4	11*^&	28,2
2 – ЛА, n=44 (34,9)	-	-	24*^	54,6	14*#	31,8	6*#	13,6
3 – ізольований РА, n=43 (34,1)	2	4,6	31*&#	72,1	10*	23,3	-	-

Примітка. \* – достовірна різниця показників в межах однієї групи,  $p < 0,05$ ; ^ – різниця достовірна між 1 та 2 групами,  $p < 0,05$ ; & – різниця достовірна між 1 та 3 групами,  $p < 0,05$ ; # – різниця достовірна між 2 та 3 групами,  $p < 0,05$ .

Найвищі значення СРБ (>75мг/л) відслідковувався серед 28,2 % хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, що достовірно ( $p < 0,05$ ) переважали на 14,6 % дані значення у когорті хворих з ЛА. У групі хворих з ізольованим РА таких показників (>75мг/л) даного гострофазового показника крові виявлено не було. У більшості хворих (56,4 %) з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* рівень СРБ коливався в межах 25-75мг-л, що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищував кількість пацієнтів з такими значеннями СРБ серед пацієнтів двох інших груп. Але порівнюючи групу хворих з ЛА та ізольованим РА, то частота зустрічання СРБ в межах 25-75мг/л на 8,5 % ( $p < 0,05$ ) була більшою у другій групі порівняно з третьою. У хворих з ЛА та ізольованим РА переважали значення

СРБ, що знаходилися в межах 5-25 мг/л з достовірно ( $p < 0,05$ ) більшою перевагою у хворих з ізольованим РА.

Аналогічним чином оцінили результати щодо рівня ШОЕ (табл. 3.8), на підставі чого робимо висновок, що показник ШОЕ (мм/год), в межах норми був присутній лише у незначній частки (21,0 %) пацієнтів із ізольованим РА, у решти хворих – вище норми.

Таблиця 3.8 – Рівень ШОЕ (мм/год) у крові в пацієнтів досліджуваних груп, n=126

Група, n (%)	ШОЕ, мм/год							
	0-15		15-30		30-45		>45	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1 – РА, асоційований з <i>B. burgdorferi</i> , n=39 (31,0)	-	-	3	7,7	14*&	35,9	22*^&	56,4
2 – ЛА, n=44 (34,9)	-	-	7	15,9	22*^#	50,0	15*#	34,1
3 – ізольований РА, n=43 (34,1)	9&	21,0	29*^#	67,4	4	9,3	1	2,3
Примітка. * – достовірна різниця показників в межах однієї групи; ^ – різниця достовірна між 1 та 2 групами $p < 0,05$ ; & – різниця достовірна між 1 та 3 групами, $p < 0,05$ ; # – різниця достовірна між 2 та 3 групами, $p < 0,05$ .								

Найбільший відсоток пацієнтів (56,4 %) з високими показниками ШОЕ (>45мм/год) зустрічався серед когорти хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищував відсоток таких пацієнтів у двох інших досліджуваних групах. Серед пацієнтів з ізольованим РА лише в одного хворого зафіксували ШОЕ > 45 мм/год, серед даної когорти найбільш часто зустрічалися пацієнти, у яких показники ШОЕ були в межах 15-30 мм/год. Щодо пацієнтів з діагнозом ЛА, то у половини хворих відмічали ШОЕ в межах 30-45мм/год, що достовірно ( $p < 0,05$ ) на 14,1 % перевищував частоту зустрічання в таких межах показника у групі хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та на 40,7 % пацієнтів з ізольованим РА.

Оцінка активності захворювання за індексом DAS 28 показала (рис. 3.3), що високий її ступінь найбільш частото зустрічався серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувало відсоток таких пацієнтів у двох інших група. Серед хворих з ЛА та ізольованим РА найбільший відсоток становили хворі з середньою активністю захворювання. Низька активність не зустрічалася у жодного пацієнта з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, тоді як такий відсоток пацієнтів достовірно ( $p < 0,05$ ) вищим на 11,8 % переважав серед хворих з ізольованим РА, аніж з ЛА. Також у групі пацієнтів з ізольованим РА 4,6 % пацієнтів знаходилися у стадії ремісії.

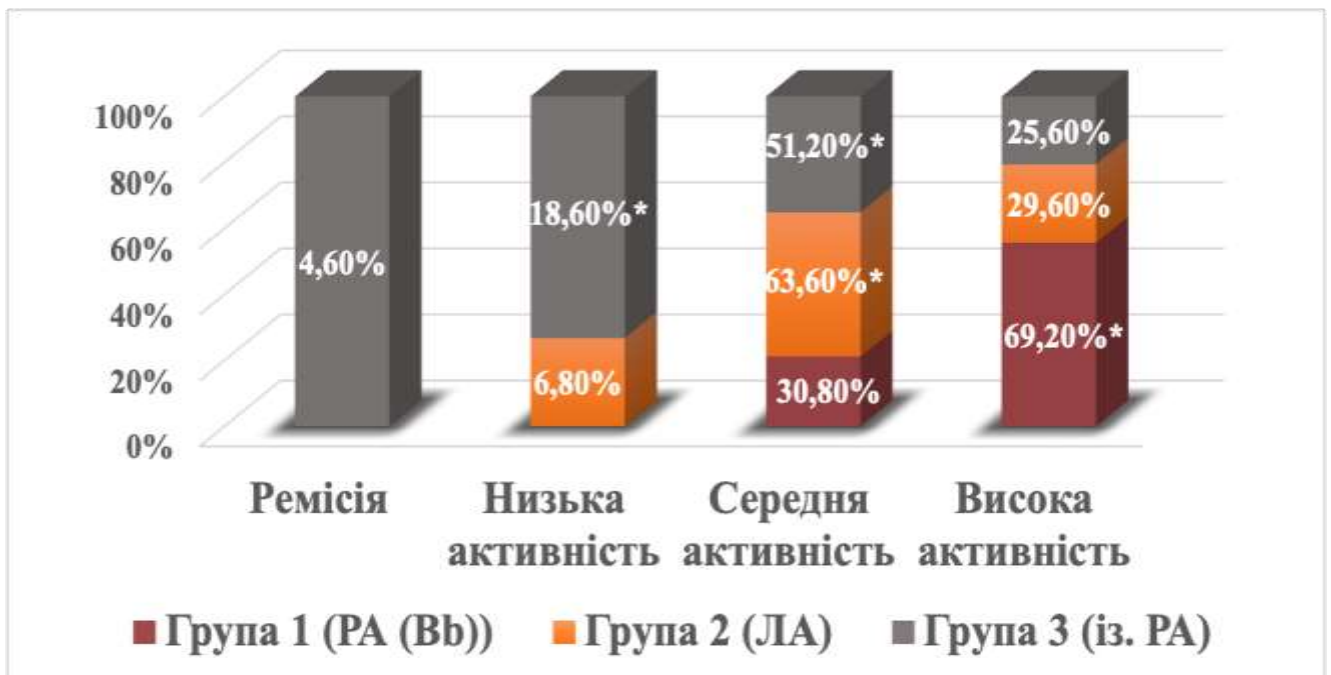


Рисунок 3.3 – Індекс активності захворювання за шкалою DAS 28 у пацієнтів досліджуваних груп, n=126, %

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

Слід зазначити, що серед пацієнтів обстежуваних груп були як серопозитивні, так і серонегативні за показниками РФ і АЦЦП (рис. 3.4). У хворих з ЛА у жодного пацієнта не було виявлено ні РФ, ні АЦЦП. Частка серопозитивних пацієнтів за РФ суттєво не відрізнялася у когортах обох груп, тоді як позитивність за АЦЦП у групі хворих з РА, асоційованим з

*B. burgdorferi* достовірно ( $p < 0,05$ ) переважала когорту хворих з ізольованим РА. У групі пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* на 17,3 % було більше хворих позитивних одночасно за РФ та АЦЦП.

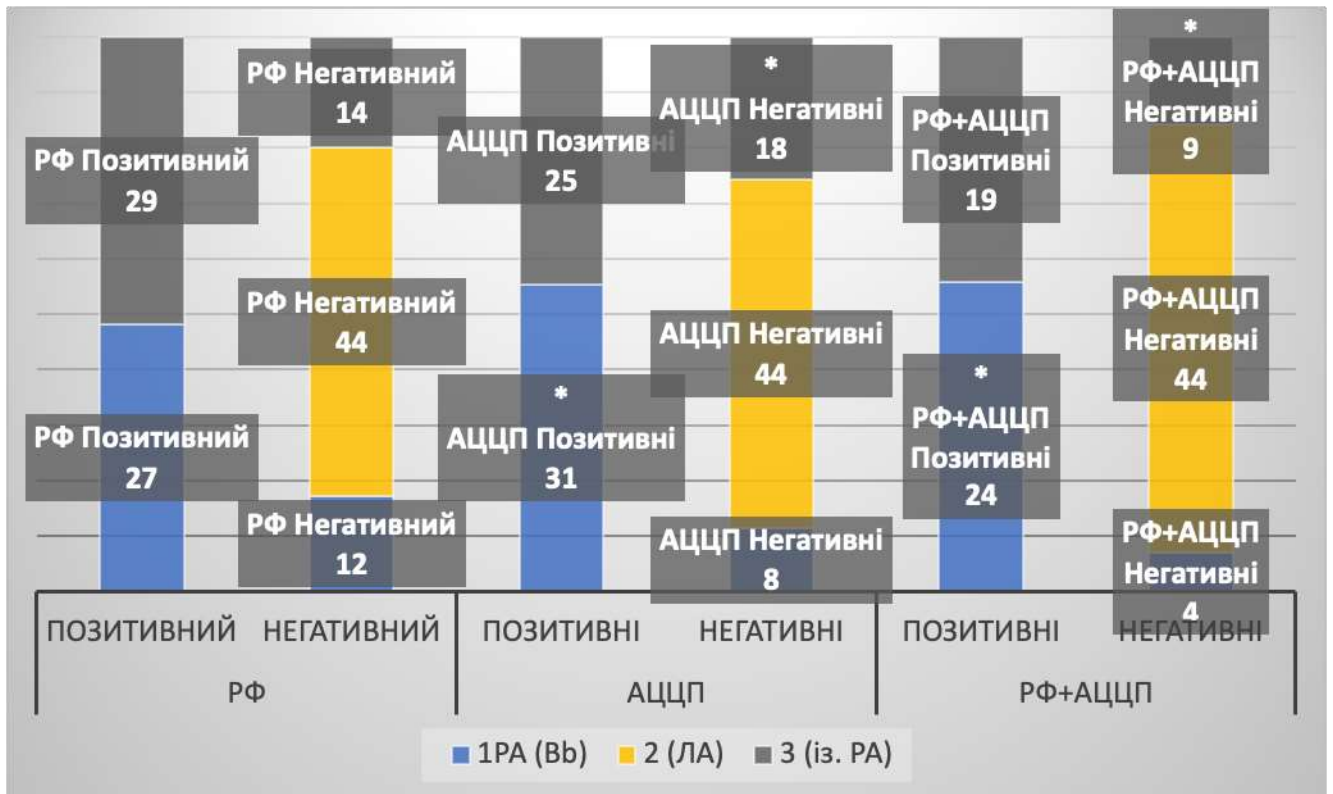


Рисунок 3.4 – Наявність РФ та АЦЦП у пацієнтів досліджуваних груп, n=126

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

З допомогою інструментальних методів обстеження (УЗД, рентгенографії, МРТ) діагностували у пацієнтів КБ, що утворювалися в результаті запального процесу в ділянці підколінної ямки (рис. 3.5).

Найбільша частота виявлення КБ була у пацієнтів з ЛА (86,4 %), що свідчить про ураження колінного суглоба з вираженим гіпертрофічним синовітом у пацієнтів даної когорти. На другому місці по діагностуванні КБ був відсоток хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, частота прояву даної патології у яких становила 69,2 %. Найменша кількість КБ була виявлена у хворих з ізольованим РА. Наявність КБ згідно з даними сучасної наукової

літератури [251-254] вважається одним із предикторів несприятливого перебігу артриту.

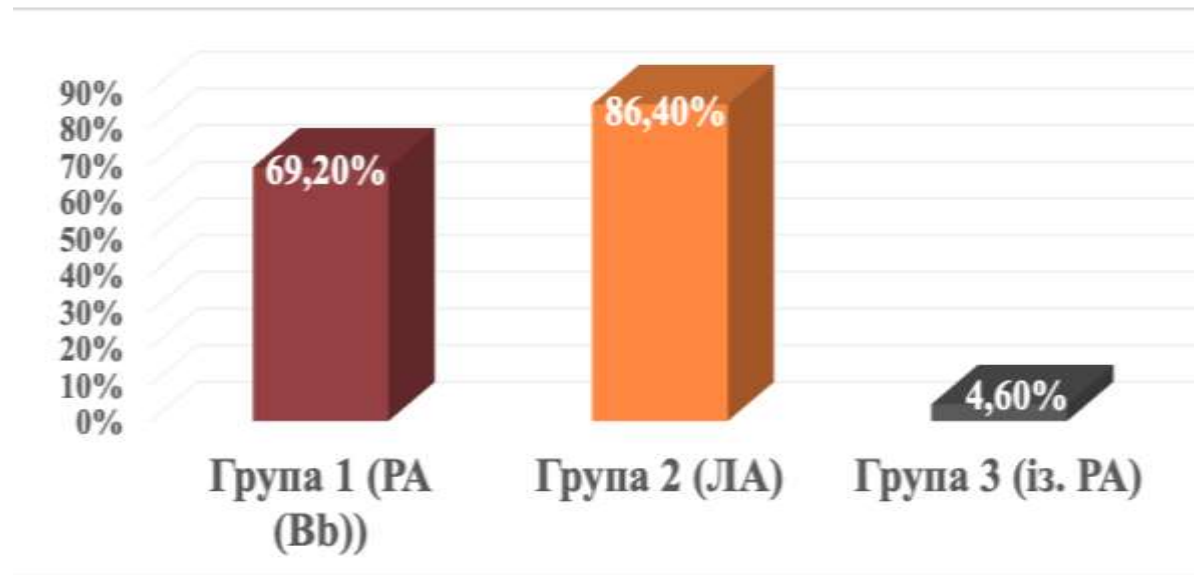


Рисунок 3.5 – Частота виявлення КБ у пацієнтів обстежуваних груп, n=126, %

Наступним етапом нашої роботи було встановити взаємозв'язки між активністю захворювання та клінічними параметрами недуг (табл. 3.9, 3.10, 3.11).

Таблиця 3.9 – Взаємозв'язок індексу активності захворювання (DAS 28) з віком пацієнтів, ТСА до моменту встановлення діагнозу, КБС, КПС, СРБ, ШОЕ у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, n=39 (кореляція Спірмена)

Показники	DAS 28	
	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
Вік пацієнтів, роки	0,2648	0,0030
ТСА до встановлення діагнозу, місяці	0,7345	0,0000
КБС	0,5412	0,0018
КПС	0,4978	0,0011
СРБ мг/л	0,6912	0,0002
ШОЕ, мм/год	0,8259	0,0000

Таблиця 3.10 – Взаємозв'язок індексу активності захворювання (DAS 28) з віком пацієнтів, ТСА до моменту встановлення діагнозу, КБС, КПС, СРБ, ШОЕ у пацієнтів з ЛА, n=44 (кореляція Спірмена)

Показники	DAS 28	
	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
Вік пацієнтів, роки	0,0380	0,8182
ТСА до встановлення діагнозу, місяці	0,5278	0,0005
КБС	0,2164	0,1068
КПС	0,2143	0,1901
СРБ мг/л	0,4894	0,0013
ШОЕ, мм/год	0,8712	0,0000

Таблиця 3.11 – Взаємозв'язок індексу активності захворювання (DAS 28) з віком пацієнтів, ТСА до моменту встановлення діагнозу, КБС, КПС, СРБ, ШОЕ у пацієнтів з ізольованим РА, n=43 (кореляція Спірмена)

Показники	DAS 28	
	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
Вік пацієнтів, роки	0,3490	0,0145
ТСА до встановлення діагнозу, місяці	0,3911	0,0015
КБС	0,4419	0,0032
КПС	0,4165	0,0047
СРБ мг/л	0,5109	0,0011
ШОЕ, мм/год	0,6037	0,0000

Аналіз проведених кореляцій виявив взаємозв'язки між індексом активності захворювання (DAS 28) та клініко-лабораторними показниками. Нами встановлено взаємозалежності між СРБ, ШОЕ та індексом DAS 28 у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, у пацієнтів з ЛА та хворих з ізольованим РА. Аналіз взаємозв'язків між активністю захворювання показав, що в групах усіх пацієнтів чим довше тривав виражений суглобовий синдром до моменту



встановлення діагнозу та призначення лікування, тим вищою була активність захворювання за індексом DAS 28. Вплив віку встановлений у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та хворих з ізольованим РА, тоді як у хворих з ЛА не було виявлено взаємозалежних асоціацій між активністю захворювання та віком пацієнтів, адже серед пацієнтів з ЛА зустрічалися особи різної вікової категорії і в осіб молодшого віку активність захворювання могла бути вищою, ніж в пацієнтів старшої вікової категорії та навпаки. Загальна кількість уражених суглобів (КБС та КПС) корелювали з індексом активності захворювання (DAS 28) у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ізольованим РА.

#### 3.4 Оцінка якості життя та функціонального статусу хворих, зв'язок з активністю захворювання

У клінічній практиці на сьогоднішній день дослідження ЯЖ є важливим аспектом, адже покращення ЯЖ, його продовження є одним із завдань охорони здоров'я. Враховуючи поширеність серед населення РА, тяжкість його перебігу, інвалідність, виникає необхідність проводити оцінку якості життя серед пацієнтів з даною патологією. Необхідно зазначити, що стандартні методи обстеження, які є основними критеріями діагностики захворювання та ефективності лікування, не відображають самопочуття пацієнта, життєву активність, виконання професійних обов'язків, психологічний стан. Тому, у своїй роботі, ми вважали доцільним провести оцінку ЯЖ та функціонального статусу пацієнтів з артритами.

Оцінка отриманих даних (табл. 3.12), використовуючи загальноприйняті у світовій клінічній практиці опитувальники, констатували зниження всіх шкал за SF-36 та HAQ-DI, що свідчить про погіршення ЯЖ пацієнтів усіх обстежуваних груп. Проте, у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ЛА спостерігалися достовірно нижчі показники як ФКЗ ( $p < 0,05$ ), так і ПКЗ ( $p < 0,05$ ), порівняно із хворими з ізольованим РА.

Таблиця 3.12 – Оцінка якості життя та функціонального статусу пацієнтів за опитувальниками SF-36 та HAQ-DI

Шкали	Група 1 n=39	Група 2 n=44	Група 3 n=43	p
HAQ-DI	2,1 ± 0,05	1,7 ± 0,09	1,42 ± 0,04	p <sub>1-2</sub> <0,05** p <sub>1-3</sub> <0,001*** p <sub>2-3</sub> <0,05**
Шкала SF-36				
Фізичне функціонування (PF)	31,79 ± 2,14	39,75 ± 2,43	64,28 ± 2,87	p <sub>1-2</sub> =0,06** p <sub>1-3</sub> <0,001** p <sub>2-3</sub> <0,001**
Рольове фізичне функціонування (RP)	44,11 ± 2,89	56,20 ± 3,97	69,46 ± 3,24	p <sub>1-2</sub> <0,001*** p <sub>1-3</sub> <0,001*** p <sub>2-3</sub> <0,05**
Біль (BP)	28,86 ± 2,75	40,52 ± 4,24	67,51 ± 2,11	p <sub>1-2</sub> <0,05** p <sub>1-3</sub> <0,001*** p <sub>2-3</sub> <0,001***
Загальне здоров'я (GH)	36,26 ± 2,20	40,24 ± 3,92	58,46 ± 3,82	p <sub>1-2</sub> =0,39* p <sub>1-3</sub> <0,001*** p <sub>2-3</sub> <0,001***
Життєва активність (VT)	33,51 ± 2,62	37,83 ± 3,24	59,23 ± 2,86	p <sub>1-2</sub> =0,73* p <sub>1-3</sub> <0,001*** p <sub>2-3</sub> <0,001***
Соціальне функціонування (SF)	31,88 ± 2,54	39,12 ± 3,33	67,28 ± 3,71	p <sub>1-2</sub> =0,07* p <sub>1-3</sub> <0,001*** p <sub>2-3</sub> <0,001***
Рольове емоційне функціонування (RE)	27,03 ± 2,91	34,83 ± 3,01	63,09 ± 2,12	p <sub>1-2</sub> =0,09* p <sub>1-3</sub> <0,001*** p <sub>2-3</sub> <0,001***
Психічне здоров'я (MH)	25,43 ± 3,04	30,19 ± 3,41	56,28 ± 3,92	p <sub>1-2</sub> =0,08* p <sub>1-3</sub> <0,001*** p <sub>2-3</sub> <0,001***
Фізичний компонент здоров'я (PCS)	35,97 ± 3,26	43,58 ± 3,04	64,83 ± 2,98	p <sub>1-2</sub> <0,05** p <sub>1-3</sub> <0,001*** p <sub>2-3</sub> <0,001***
Психологічний компонент здоров'я (MCS)	29,85 ± 3,18	35,46 ± 3,15	61,32 ± 3,14	p <sub>1-2</sub> =0,08* p <sub>1-3</sub> <0,001*** p <sub>2-3</sub> <0,001***

Примітка. \* – статистично недостовірні результати, p > 0,05; \*\* – статистично достовірні результати, p < 0,05, \*\*\* – статистично достовірні результати, p < 0,001.

Між групою пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ЛА серед показників, які входять у ФКЗ не виявлено достовірної різниці показника GH ( $p=0,39$ ), що вказує на низьку оцінку хворими стану свого здоров'я обох когорт. Між іншими показниками ФКЗ вище вказаних груп наявна різниця з високим ступенем достовірності – PF ( $p < 0,001$ ), RP ( $p < 0,001$ ), BP ( $p < 0,05$ ). Низькі показники цих шкал свідчать про те, що повсякденна діяльність пацієнтів першої групи обмежена станом здоров'я, а висока інтенсивність болю у суглобах значно знижує фізичну активність, враховуючи факт поліураження суглобів у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* на відміну від моноураження при ЛА, де в патологічний процес здебільшого втягнутий асиметрично колінний суглоб. Між показниками ПКЗ достовірно значущої різниці у групі пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ЛА виявлено не було – VT ( $p=0,73$ ), SF ( $p=0,07$ ), RE ( $p=0,09$ ), MN ( $p=0,08$ ), MCS ( $p=0,08$ ), тоді як дані показники у пацієнтів з ізольованим РА достовірно ( $p < 0,001$ ) були найвищими. Сам факт укусу кліща в анамнезі, наявність лабораторно підтвердженої *B. burgdorferi* у пацієнтів обох груп зумовлюють погіршення емоційного стану, сприяють наявності депресій, переживань, психічного неблагополуччя.

Порівнюючи групи пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ізольованим РА, зауважили достовірно відмінну різницю між показниками ФКЗ ( $p < 0,001$ ) і всіх його складових: PF ( $p < 0,001$ ), RF ( $p < 0,001$ ), BP ( $p < 0,001$ ), GH ( $p < 0,001$ ). Вищі показники цих шкал у пацієнтів з ізольованим РА свідчать про те, що більшість пацієнтів даної когорти перебували у стадії середньої та низької активності захворювання, на відміну від хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, де переважала висока активність захворювання з вираженим набряком та болючістю у суглобах, що значно погіршували фізичний стан пацієнтів, обмежували їх у виконанні повсякденної роботи. Між ПКЗ ( $p < 0,001$ ) та всіх його складових: VT ( $p < 0,001$ ), SF ( $p < 0,001$ ), RE ( $p < 0,001$ ), MN ( $p < 0,001$ ) наявна також різниця з високими коефіцієнтами достовірності у пацієнтів 1 та 3 груп. Емоційний стан пацієнтів, психологічна адаптація до

власного захворювання значно впливали на виконання роботи та повсякденної діяльності у пацієнтів з РА, асоційованих з *B. burgdorferi* на відміну від пацієнтів з ізольованим РА. У 1 групі хворих зростала тривога перед майбутнім, вони були більш занепокоєні з приводу обмеження рухливості та побічних ефектів лікування. У них виражений страх втратити можливість до самообслуговування, що негативно впливає на самосвідомість і всі сфери життя таких пацієнтів. Тоді, коли пацієнти з ізольованим РА більш адекватно сприймали наявність власного захворювання та здатність справлятися з ним.

Щодо порівняння когорти пацієнтів з ЛА та ізольованим РА слід зазначити достовірну відмінність між показниками як ФКЗ ( $p < 0,001$ ) так і ПКЗ ( $p < 0,001$ ) та всіх його компонентів. Низькі шкали ФКЗ у хворих з ЛА вказують на високий ступінь обмеження виконання фізичних навантажень (підйом по сходах, ходьба), враховуючи здебільшого залучення у патологічний процес колінного суглоба. А інтенсивність больового синдрому негативно впливала на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому і поза ним. Деяко знижені показники ФКЗ у пацієнтів з ізольованим РА вказували на те, що повсякденна діяльність не значно обмежена їх фізичним станом. Наявність хвороби Лайма викликало тривожні, депресивні переживання, а негативний емоційний стан заважав виконанню роботи, повсякденній діяльності, включаючи зменшення обсягу роботи зважаючи великі витрати часу на неї в порівнянні з пацієнтами з ізольованим РА.

Отже, найсуттєвіші відмінності та найнижчі шкали за опитувальником SF-36 були присутніми у пацієнтів з РА, асоційованих з *B. burgdorferi* порівняно з показниками пацієнтів з ЛА та ізольованим РА (рис. 3.6).

Щодо оцінки функціонального статусу пацієнтів з використанням опитувальника стану здоров'я – HAQ-DI, констатовано, що найвище значення ( $2,1 \pm 0,05$ ) було у групі хворих з РА, асоційованих з *B. burgdorferi*, яке відповідало вираженим порушенням життєдіяльності. У пацієнтів з ЛА та ізольованим РА показники були достовірно нижчі ( $p < 0,05$ ), що

характеризували помірні порушення життєдіяльності пацієнтів у повсякденному житті.

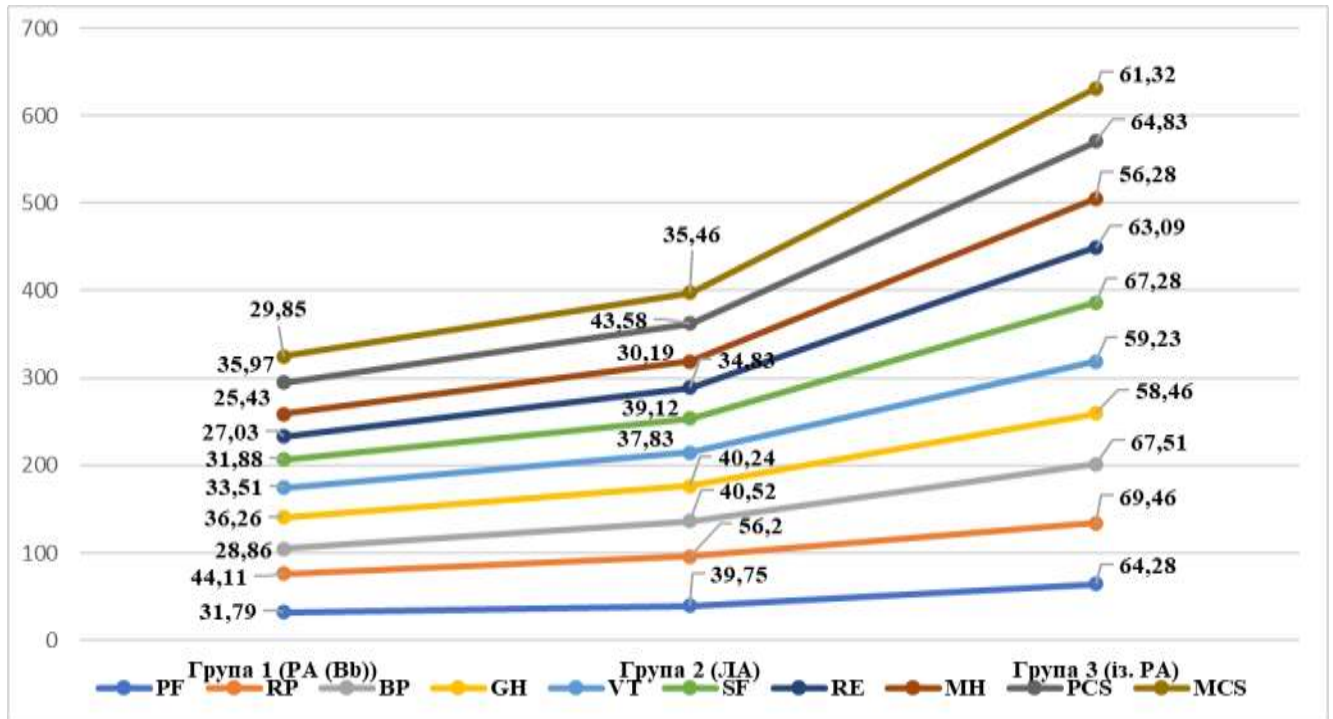


Рисунок 3.6 – Порівняння показників якості життя у пацієнтів з РА, асоційованим з *V. burgdorferi*, з JA та ізольованим РА, n=126

Встановлені взаємозалежності між індексом активності захворювання (DAS 28) та ЯЖ пацієнтів за шкалою SF-36 та функціональним статусом за HAQ-DI.

Найбільш обтяжуючі зворотні взаємозв'язки встановлені між DAS 28 та всіма показниками шкали SF-36 серед когорти пацієнтів з РА, асоційованим з *V. burgdorferi* ( $p < 0,05$ ) та прямі кореляційні зв'язки з HAQ-DI ( $p < 0,05$ ) у даній групі пацієнтів (рис. 3.7). Достовірні ( $p < 0,05$ ) взаємообтяжуючі асоціації з всіма шкалами SF-36 та HAQ-DI встановлено і в когорти пацієнтів з JA (рис. 3.8). Серед пацієнтів з ізольованим РА не виявлено достовірного взаємозв'язку між активністю захворювання та MH ( $p > 0,05$ ) і RE ( $p > 0,05$ ), з іншими шкалами ФКЗ та ПКЗ встановлено достовірні ( $p < 0,05$ ) взаємообтяжуючі зв'язки (рис. 3.9).

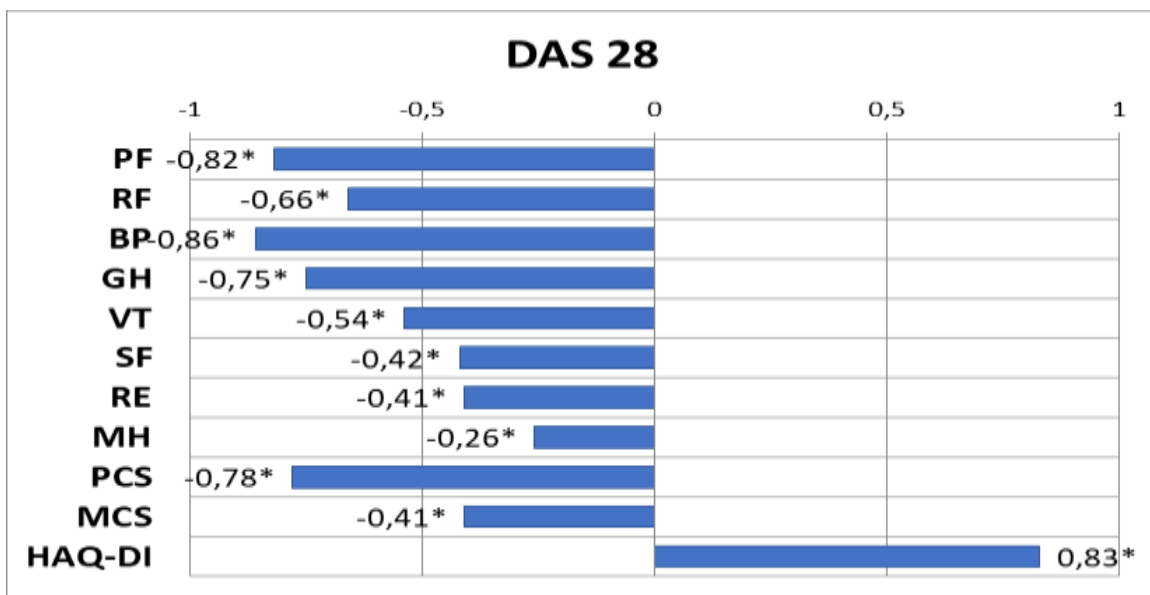


Рисунок 3.7 – Кореляційний аналіз між компонентами шкали якості життя (SF-36), функціонального статусу (HAQ-DI) та індексом активності захворювання (DAS 28) у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, n=39

Примітка. \* –  $p < 0,05$ .

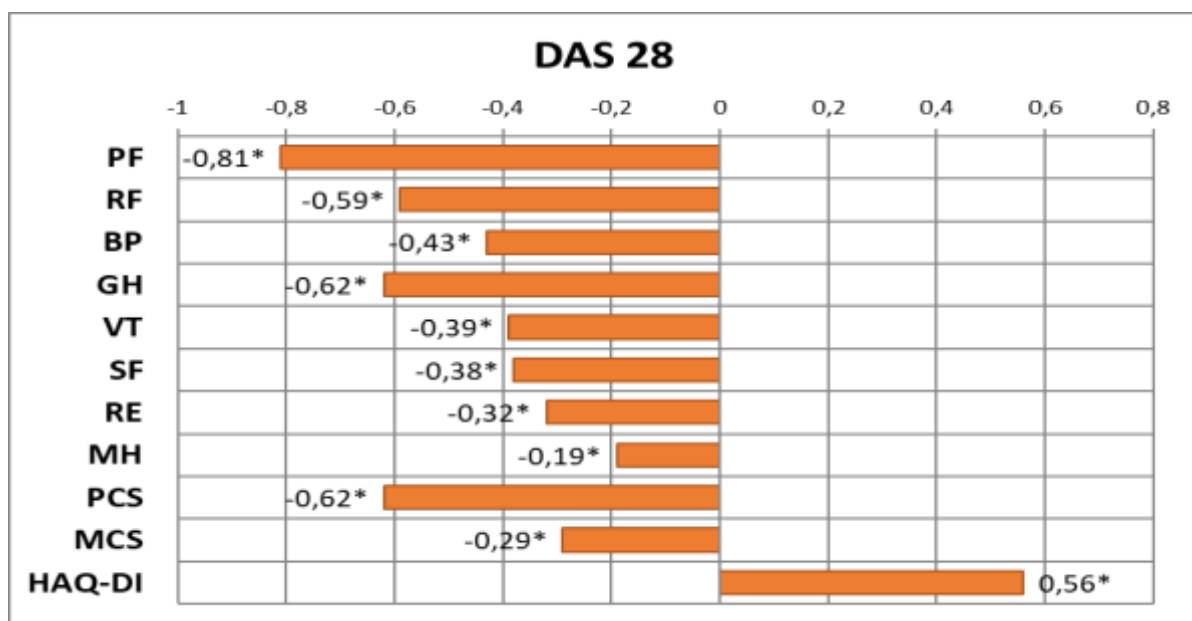


Рисунок 3.8 – Кореляційний аналіз між компонентами шкали якості життя (SF-36), функціонального статусу (HAQ-DI) та індексом активності захворювання (DAS 28) у пацієнтів з ЛА, n=44

Примітка. \* –  $p < 0,05$ .

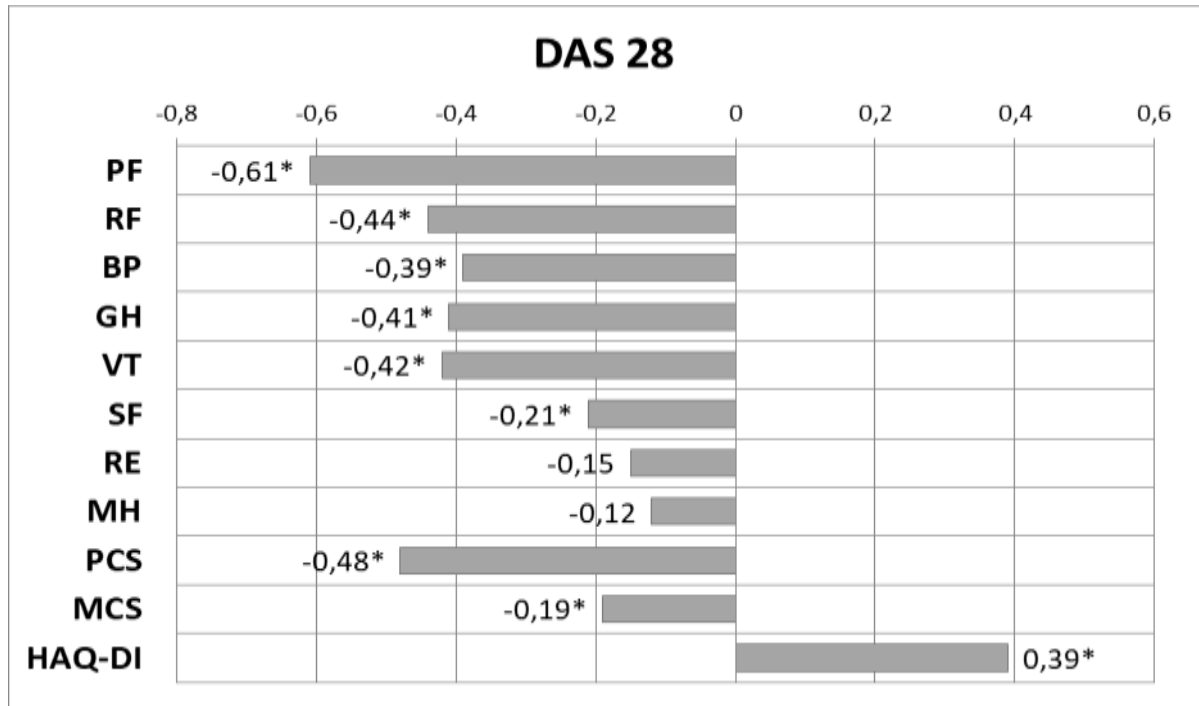


Рисунок 3.9 – Кореляційний аналіз між компонентами шкали якості життя (SF-36), функціонального статусу (HAQ-DI) та індексом активності захворювання (DAS 28) у пацієнтів з ізольованим РА, n=43

Примітка. \* –  $p < 0,05$ .

Отже, наявність у пацієнтів з РА діагностованої *B. burgdorferi* призводила до залучення у патологічний процес більшої кількості суглобів з вираженим больовим синдромом, вищої активності захворювання за DAS 28, більшого відсотка серопозитивних пацієнтів за АЦЦП та сумарно за РФ+АЦЦП порівняно з хворими з ізольованим РА. Найнижчі показники ФКЗ та ПКЗ за опитувальником SF-36 були серед обстежуваних з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Найбільш виражені негативні взаємозалежні асоціації активності захворювання з ЯЖ та позитивні з функціональним статусом констатовані в когорті хворих з РА, асоційованим з бореліозною інфекцією.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [14, 255-260].

## РОЗДІЛ 4

### СТАН МІКРОБІОТИ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ У ПАЦІЄНТІВ З РА, АСОЦІЙОВАНИМ З *B. BURGENDORFERI*, ЗВ'ЯЗОК З АКТИВНІСТЮ ЗАХВОРЮВАННЯМ

#### 4.1 Кількісні та якісні зміни мікробіоти товстої кишки, ступені дисбіозу

Згідно із сучасними науковими даними, кишечник людини є її “імунним органом” та відіграє важливу роль у перебігу імунозапальних захворювань при яких втрачається толерантність до нормальної кишкової мікрофлори [75-80]. Вплив на імуннозапальні захворювання кишкової мікробіом здійснює шляхом відхилення в якісному та кількісному спектрі мікрофлори, діючи як мішень імунологічної дисрегуляції. Зміни у складі кишкового мікробіоценозу призводять до дисбіозу різного ступеня, який запускає посилену секрецію медіаторів запалення, аутоантитіл і активізує шляхи передачі сигналів як вродженої, так і набутої імунної відповіді. Вплив мікробіоти на запалення при артриті – важливе відкриття та гіпотеза сучасних наукових досліджень [75, 76]. Кишковий дисбіоз на фоні хронічного артритичного синдрому потребує адекватної корекції, що сприяє зменшенню активності захворювання.

У нашій роботі перед початком призначеного лікування (день 0) ми визначали якісний та кількісний склад мікробіоти просвіту товстої кишки у пацієнтів обстежуваних груп та контрольної групи, виявляли кишковий дисбіоз та визначали його ступінь. Нами встановлено, що I ступінь дисбіозу спостерігався у більшості хворих з ізольованим РА та ЛА (рис. 4.1, 4.2), тоді як дисбіоз II ступеня мав місце у кожного 2-го пацієнта з РА, асоційованим з бореліозною інфекцією (рис. 4.3) та кожного 5-го з ЛА (рис. 4.1), ДЗК III ступеня були присутніми лише у когорті хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* (рис. 4.3). У групі контролю в одного пацієнта виявлено ДЗК I ступеня, у решти – нормоценоз (рис. 4.4).



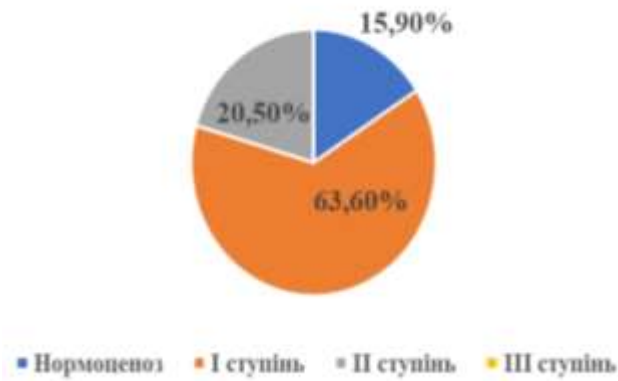


Рисунок 4.1 – Структура дисбіозу у пацієнтів з ЛА, n=44, %

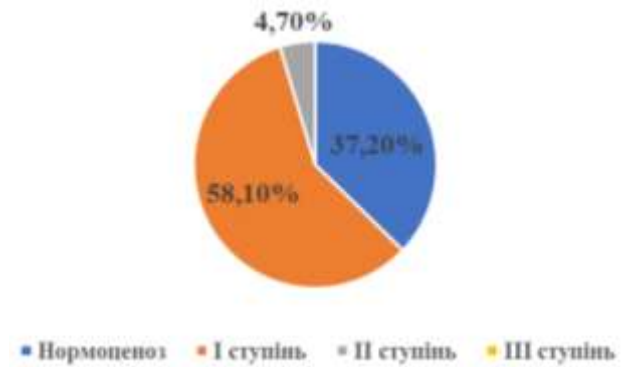


Рисунок 4.2 – Структура дисбіозу у пацієнтів з ізольованим РА, n=43, %



Рисунок 4.3 – Структура дисбіозу у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, n=39, %

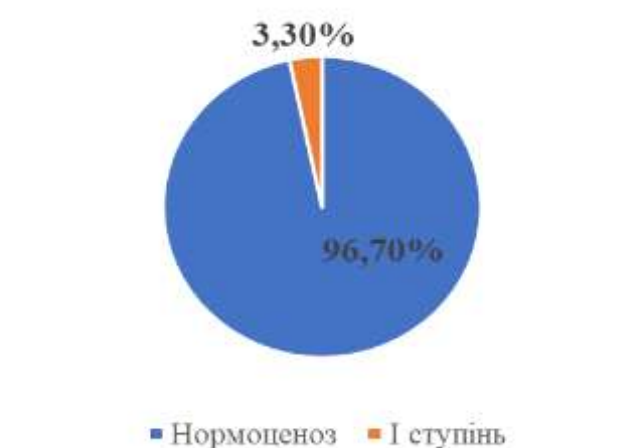


Рисунок 4.4 – Структура дисбіозу у осіб групи контролю, n=30

У таблицях 4.1 та 4.2 представлено дані спектру кількісних та якісних змін показників мікробіоти товстої кишки у пацієнтів досліджуваних груп та групи контролю.

ДЗК в основному проявлялися зниженням кількості біфідо- і лактобактерій та збільшенням активації УПМ: факультативних анаеробних (*Staphylococcus*, *Escherichia*, *Proteus*, грибів роду *Candida* та ін.) та облигатних анаеробних (*Clostridium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Veilonella spp.*).

Таблиця 4.1 – Якісні та кількісні показники мікрофлори кишківника облігатних анаеробних бактерій у пацієнтів досліджуваних та контрольної груп (% висівання у хворих, lg КУО/г, Me ± SD), день 0

Мікроорганізми	Група 1 n=39		Група 2 n=44		Група 3 n=43		Контрольна група n=30		p
	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	
<i>Bifidobacterium</i> spp.	71,8	5,98 ± 0,37* <sup>&amp;</sup> <sup>^</sup>	84,1	7,19 ± 0,49* <sup>#</sup> <sup>^</sup>	88,37	9,21 ± 0,82* <sup>#</sup> <sup>&amp;</sup>	100	10,60 ± 0,83 <sup>#</sup> <sup>&amp;</sup> <sup>^</sup>	p < 0,05
<i>Bacteroides</i> spp.	79,5	13,00 ± 0,38* <sup>&amp;</sup> <sup>^</sup>	72,7	11,00 ± 0,44* <sup>#</sup> <sup>^</sup>	55,8	10,53 ± 0,21* <sup>#</sup>	46,7	9,12 ± 0,56 <sup>#</sup>	p < 0,05
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	53,8	12 ± 0,62* <sup>&amp;</sup> <sup>^</sup>	36,3	9,06 ± 0,41* <sup>#</sup> <sup>^</sup>	30,2	8,02 ± 0,38* <sup>#</sup>	36,7	6,82 ± 0,23 <sup>#</sup> <sup>&amp;</sup> <sup>^</sup>	p < 0,05
<i>Eubacterium</i> spp.	30,8	4,85 ± 0,23* <sup>&amp;</sup> <sup>^</sup>	38,63	6,23 ± 0,35* <sup>#</sup> <sup>^</sup>	44,1	8,56 ± 0,16* <sup>#</sup> <sup>&amp;</sup>	86,7	9,71 ± 0,41 <sup>#</sup> <sup>&amp;</sup> <sup>^</sup>	p < 0,05
<i>Fusobacterium</i> spp.	48,7	11,24 ± 0,13* <sup>&amp;</sup> <sup>^</sup>	36,7	9,02 ± 0,12* <sup>#</sup> <sup>^</sup>	30,2	8,15 ± 0,17* <sup>#</sup>	30,0	7,54 ± 0,34 <sup>#</sup> <sup>&amp;</sup>	p < 0,05
<i>Clostridium</i> spp.	56,4	8,74 ± 0,12* <sup>&amp;</sup>	20,5	6,12 ± 0,16* <sup>#</sup>	11,6	3,24 ± 0,26* <sup>#</sup> <sup>&amp;</sup>	-	-	p < 0,05
<i>Veilonella</i> spp.	61,53	10,44 ± 0,32* <sup>&amp;</sup> <sup>^</sup>	52,3	8,12 ± 0,29* <sup>#</sup> <sup>^</sup>	37,2	6,57 ± 0,31* <sup>#</sup> <sup>&amp;</sup>	20,0	5,89 ± 0,26* <sup>#</sup> <sup>&amp;</sup> <sup>^</sup>	p < 0,05

Примітка. \* – статистично достовірна різниця порівняно з контрольною групою (p < 0,05); # – статистично достовірна різниця порівняно з групою із РА, асоційованим з *B. burgdorferi* (p < 0,05); & – статистично достовірна різниця порівняно з групою із ЛА (p < 0,05); ^ – статистично достовірна різниця порівняно із групою з ізольованим РА (p < 0,05).

Таблиця 4.2 – Якісні та кількісні показники мікрофлори кишківника факультативних анаеробних бактерій у пацієнтів досліджуваних та контрольної груп (% висівання у хворих, lg КУО/г, Me ± SD), день 0

Мікроорганізми	Група 1 n=39		Група 2 n=44		Група 3 n=43		Контрольна група n=30		p
	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Lactobacillus spp.	56,41	4,83 ± 0,14*	72,72	5,64 ± 0,25*#	83,72	6,79 ± 0,19*#&	100	8,0 ± 0,11#&^	p < 0,05
Escherichia coli нормальна	71,79	5,12 ± 0,20*	74,41	6,69 ± 0,19*#	81,39	6,82 ± 0,15*#	100	8,0 ± 0,17#&^	p < 0,05
E.coli зі зміненими фермента- тивними властивостями	28,20	8,89 ± 0,19*	15,09	6,23 ± 0,13*#	11,62	4,96 ± 0,27#&	6,6	4,53 ± 0,44#&	p < 0,05
E.coli лактозонегативна	25,64	7,34 ± 0,21*	18,18	5,18 ± 0,26*#	13,95	3,72 ± 0,33*#&	3,33	2,54 ± 0,19#&^	p < 0,05
E.coli (гем+)	74,35	8,92 ± 0,29	70,45	6,43 ± 0,26#	-	-	-	-	p < 0,05
Proteus spp.	46,15	8,23 ± 0,12	43,18	6,39 ± 0,15#	13,33	4,12 ± 0,22#&	-	-	p < 0,05
Klebsiella spp.	38,46	7,49 ± 0,33*	31,81	4,12 ± 0,24*#	30,23	4,68 ± 0,32*#	16,66	3,15 ± 0,22#^	p < 0,05

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Citrobacter spp.	28,20	9,24 ± 0,20*	20,45	6,89 ± 0,25*#	13,95	4,66 ± 0,18#&	10,00	4,12 ± 0,15#&	p < 0,05
Enterobacter spp.	46,15	7,54 ± 0,17*	34,09	5,21 ± 0,28*#	27,90	4,79 ± 0,22*#&	13,33	3,27 ± 0,17#&^	p < 0,05
S.aureus	46,15	6,23 ± 0,14*	38,63	4,85 ± 0,16*#	30,23	4,39 ± 0,11*#&	6,66	2,58 ± 0,19#&^	p < 0,05
S.saprophyticus	38,46	4,23 ± 0,22*	31,83	4,12 ± 0,25*	30,23	3,37 ± 0,27#&	30,00	3,08 ± 0,12#&^	p < 0,05
S.epidermidis (гем+)	17,94	6,20 ± 0,26*	15,90	5,76 ± 0,19*	13,95	4,5 ± 0,23*#&	3,33	3,47 ± 0,42#&^	p < 0,05
Гриби роду Candida	64,10	7,68 ± 0,18*	52,27	5,87 ± 0,24*#	51,16	3,89 ± 0,32#&	20,00	3,2 ± 0,34#&	p < 0,05

Примітка. \* – статистично достовірні різниці порівняно з контрольною групою (p < 0,05); # – статистично достовірні різниці порівняно з групою із РА, асоційованим з *B. burgdorferi* (p < 0,05); & – статистично достовірні різниці порівняно з групою із ЛА (p < 0,05); ^ – статистично достовірні різниці порівняно із групою з ізольованим РА (p < 0,05).

Представники УПМ присутні як у пацієнтів з артритом (РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ЛА, ізольованим РА), так і у когорті практично здорових людей, різниця лише у їхньому кількісному значенні. Основна умова розвитку інфекційного процесу, що спричинений активацією УПМ є подолання ними колонізаційної резистентності. У пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* достовірно частіше ( $p < 0,05$ ) порівняно з іншими групами хворих серед представників облигатних анаеробів висівали штами *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Veilonella spp.*, *Fusobacterium spp.* та рідше ( $p < 0,05$ ) *Eubacterium spp.* та *Bifidobacterium spp.* (див. табл. 4.1). Слід зазначити, що серед усіх облигатних анаеробів частота виявлення біфідобактерій була найвищою у всіх чотирьох групах, проте у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* даний штам висівався менше – на 12,3 % порівняно з групою пацієнтів у яких був ЛА, на 16,6 % – з хворими з ізольованим РА та на 28,2 % рідше порівняно з контрольною групою практично здорових людей. Дані результати можна пояснити тим, що саме біфідобактерії мають здатність пригнічувати запалення в організмі, регулюючи баланс імунної системи, покращуючи функцію кишкового бар'єру та зменшувати секрецію запальних цитокінів [115]. Біфідобактерії разом з лактобактеріями становлять основну захисну мікрофлору кишківника. *Lactobacillus spp.*, що відносяться до факультативних анаеробів також були достовірно знижені як кількісно так і якісно у пацієнтів всіх трьох досліджуваних груп порівняно з групою контролю: на 43,6 % у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, на 27,3 % серед пацієнтів з ЛА та на 16,3 % у когорті обстежуваних з ізольованим РА. Враховуючи, що найвища активність захворювання була серед когорти 1 групи пацієнтів, то, відповідно і *Bifidobacterium spp.* та *Lactobacillus spp.* було висіяно тут найменше, адже їх витіснили УПМ. Щодо *Clostridium spp.*, як основного представника родини *Firmicutes*, то у здорової популяції висіяно їх не було, серед хворих з ізольованим РА їх кількість знаходилась в межах норми, а у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ЛА кількісне значення перевищувало норму з достовірно

більшою різницею ( $p < 0,05$ ) першої групи над другою. Літературні дані описують, що підвищення роду клостридій на фоні зниженої кількості еубактерій, біфідобактерій призводить до посиленої продукції прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ФНП- $\gamma$ , ІЛ-6, ІЛ-8) та зниження протизапальних (ІЛ-10) [220-222].

Серед представників факультативних анаеробних бактерій наступна картина: нормальна кишкова паличка (*E. coli*) у групах хворих пацієнтів відрізнялася від здорових осіб. Між групою пацієнтів з ЛА та РА даний показник суттєво не відрізнявся ( $p > 0,05$ ), тоді як кількісне значення *E. coli* у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* було достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ) та відсоток висівання на 2,6 % меншим порівняно з пацієнтами з ЛА та на 9,6 % відносно хворих з ізольованим РА. Значно відрізняються за показниками ешеріхії із зміненими біологічними властивостями серед обстежуваних груп пацієнтів. *E. coli* (*gem+*) у пацієнтів з ізольованим РА та контрольній групі були відсутніми, тоді як серед пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* відсоток висівання був значно високим (74,3 %). Лактозонегативна *E. coli* також своїм кількісним значенням домінувала серед хворих 1 групи. Відсоток її висівання був на 7,5 % ( $p < 0,05$ ) більшим ніж у хворих з ЛА та на 11,7 % ( $p < 0,05$ ) перевищував у хворих з ізольованим РА. Якісне та кількісне значення лактозонегативних та гемолітичних *E. coli* згідно з науковими даними служать вагомими критеріями щодо визначення ступеня дисбіозу [226]. *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* і *Citrobacter spp.* – факультативні анаероби родини *Enterobacteriaceae*, частота висівання і кількісне значення яких достовірно відрізнялося в групі пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* від представників даної флори в пацієнтів з іншими видами артрити ( $p < 0,05$ ). *Proteus spp.* у когорті практично здорових осіб висіяно не було, в групах з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi* їх кількісне та якісне значення суттєво не відрізнялося, проте частота висівання в першій групі порівняно з другою була на 2,9 % відсотка більшою, тоді як в групі пацієнтів з ізольованим РА число *Proteus spp.* було достовірно найменше ( $p < 0,05$ ). У сучасних наукових дослідженнях описано, що пацієнти з активним

РА піддаються інфікуванню *Proteus* [220-222]. Гриби роду *Candida* висівали у пацієнтів першої групи на 11,9 % частіше, ніж у другій групі та на 12,9 % частіше ніж у третій. А порівняно з групою здорових людей відсоток висівання *Candida* у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* перевищував допустимий рівень на 44,1 %. Суттєве значення при кишковому дисбіозі відіграють гриби роду *Candida*, виступаючи в ролі як провідного збудника, так і в асоціації з УПМ, сприяють рецидивуючому перебігу запальних процесів в організмі.

Аналогічну картину спостерігали і при посіві стрептококів, стафілококів, які відносяться до *Firmicutes*. Вірогідно найбільша кількість *Streptococcus spp.*, *S.epidermidis* (гем+), *S.aureus* висівалась у групі хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Кількісне та якісне значення *S.epidermidis* (гем+) у пацієнтів першої та другої групи суттєво не відрізнялися ( $p > 0,05$ ).

Кишковий дисбіоз не існує як самостійний діагноз. Це є мікробіологічним поняттям, яке присутнє в різному ступені активності у пацієнтів з різноманітною патологією, що впливає на тривалість та тяжкість перебігу основного захворювання. УПМ у своєму складі містять ліпополісахарид, який стимулює продукцію макрофагами ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, які сприяють активації запального процесу. Нормалізація кишкової мікробіоти може бути запропонована для оцінки як прогнозів, так і лікування РА, що засвідчено результатами наукових досліджень останніх років [217-221].

Одержавши результати нашого дослідження, що стосуються якісного та кількісного складу мікробіоти товстої кишки у пацієнтів досліджуваних когорт та аналізуючи сучасних світових та вітчизняних науковців, можемо зробити висновок, що зв'язок між артритом і кишковим дисбіозом тісно взаємопов'язані – з однієї сторони запальний характер у кишківнику, що супроводжується кількісними та якісними змінами мікробіоти, зокрема активацією УПМ, провокує міграцію аутореактивних клітин в суглоб, викликаючи запальний процес синовіальної оболонки, а з іншої сторони – наявність у пацієнта запального артриту чи артриту, асоційованого з інфекційним процесом

призводить до суттєвих змін мікробіому, що у свою чергу ініціює запальну реакцію з гіперпродукцією прозапальних цитокінів.

Оцінити вплив всього арсеналу бактерій на перебіг того чи іншого захворювання – завдання сучасної медицини, враховуючи, що ШКТ людини заселений найбільшою мікробною спільнотою в організмі людини, що складається з трильйонів мікробів, які називаються кишковою мікробіотою.

Незважаючи на незначну чисельність мікробного складу, який ми змогли дослідити в нашій роботі, спробували встановити взаємозв'язок між найбільш впливовими мікроорганізмами на активність захворювання у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* (табл. 4.3), у когорті з ЛА (табл. 4.4) та ізольованим РА (табл. 4.5).

Таблиця 4.3 – Кореляційні зв'язки між активністю захворювання (DAS 28) та кількісним складом мікробіоти товстої кишки у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, n=39

Мікроорганізми	Індекс активності захворювання (DAS 28)	
	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
1	2	3
<i>Bifidobacterium</i> spp.	-0,7300	0,0000
<i>Bacteroides</i> spp.	0,4823	0,0034
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	0,5834	0,0567
<i>Eubacterium</i> spp.	-0,5845	0,0023
<i>Fusobacterium</i> spp.	0,6212	0,0024
<i>Clostridium</i> spp.	0,5345	0,0027
<i>Veilonella</i> spp.	0,4947	0,0036
<i>Lactobacillus</i> spp.	-0,6034	0,0000
<i>Escherichia coli</i> нормальна	-0,2678	0,0568
<i>E.coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	0,6589	0,0027
<i>E.coli</i> лактозонегативна	0,4478	0,0005
<i>E.coli</i> (гем+)	0,7819	0,0000
<i>Proteus</i> spp.	0,5360	0,0326
<i>Klebsiella</i> spp.	0,3821	0,0245



Продовження таблиці 4.3

1	2	3
Citrobacter spp.	0,3933	0,0389
Enterobacter spp.	0,1567	0,045
S.aureus	0,3361	0,0378
S.saprophyticus	0,3789	0,0128
S.epidermidis (гем+)	0,4923	0,0034
Гриби роду Candida	0,5324	0,0013

Таблиця 4.4 – Кореляційні зв'язки між активністю захворювання (DAS 28) та кількісним складом мікробіоти товстої кишки у пацієнтів з ЛА, n=44

Мікроорганізми	Індекс активності захворювання (DAS 28)	
	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
Bifidobacterium spp.	-0,5421	0,0001
Bacteroides spp.	0,4290	0,0009
Peptostreptococcus spp.	0,5332	0,0422
Eubacterium spp.	-0,3946	0,0039
Fusobacterium spp.	0,2945	0,0478
Clostridium spp.	0,4256	0,0039
Veilonella spp.	0,2623	0,0436
Lactobacillus spp.	-0,4139	0,0029
Escherichia coli нормальна	-0,2253	0,0512
E.coli зі зміненими ферментативними властивостями	0,4254	0,0034
E.coli лактозонегативна	0,3259	0,0092
E.coli (гем+)	0,5567	0,0000
Proteus spp.	0,2996	0,0471
Klebsiella spp.	0,2592	0,0378
Citrobacter spp.	0,2873	0,0456
Enterobacter spp.	0,1289	0,0412
S.aureus	0,2938	0,0419
S.saprophyticus	0,2482	0,0291
S.epidermidis (гем+)	0,3928	0,0482
Гриби роду Candida	0,3748	0,0013

Таблиця 4.5 – Кореляційні зв'язки між активністю захворювання (DAS 28) та кількісним складом мікробіоти товстої кишки у пацієнтів з ізольованим РА, n=43

Мікроорганізми	Індекс активності захворювання (DAS 28)	
	Коефіцієнт кореляції, r	Коефіцієнт достовірності, p
<i>Bifidobacterium spp.</i>	-0,4443	0,0001
<i>Bacteroides spp.</i>	0,3199	0,0032
<i>Peptostreptococcus spp.</i>	0,3813	0,0588
<i>Eubacterium spp.</i>	-0,3946	0,0039
<i>Fusobacterium spp.</i>	0,3734	0,0417
<i>Clostridium spp.</i>	0,3579	0,0048
<i>Veilonella spp.</i>	0,1533	0,0517
<i>Lactobacillus spp.</i>	-0,3459	0,0167
<i>Escherichia coli</i> нормальна	-0,2253	0,0512
<i>E.coli</i> зі зміненими ферментативними властивостями	0,2156	0,0412
<i>E.coli</i> лактозонегативна	0,2870	0,0469
<i>E.coli</i> (гем+)	-	-
<i>Proteus spp.</i>	0,1623	0,0412
<i>Klebsiella spp.</i>	0,1189	0,0407
<i>Citrobacter spp.</i>	0,2227	0,0067
<i>Enterobacter spp.</i>	0,1204	0,0498
<i>S.aureus</i>	0,2278	0,0467
<i>S.saprophyticus</i>	0,1874	0,0384
<i>S.epidermidis</i> (гем+)	0,3189	0,0407
Гриби роду <i>Candida</i>	0,2429	0,0026

Найбільші взаємообтяжуючі негативні зворотні зв'язки виявлено між *Bifidobacterium spp.* та активністю захворювання (DAS 28) у всіх досліджуваних когортах хворих, що представлено на рис. 4.5. Чим нижча кількість захисних біфідобактерій та лактобактерій у хворих, тим більша кількість УПМ. Виражений зв'язок було встановлено між активністю захворювання (DAS 28) та *E.coli* (гем+) (рис.4.6) у пацієнтів з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

У когорті хворих з ізольованим РА та групі контролю практично здорових осіб *E.coli* (гем+) висіяно не було.

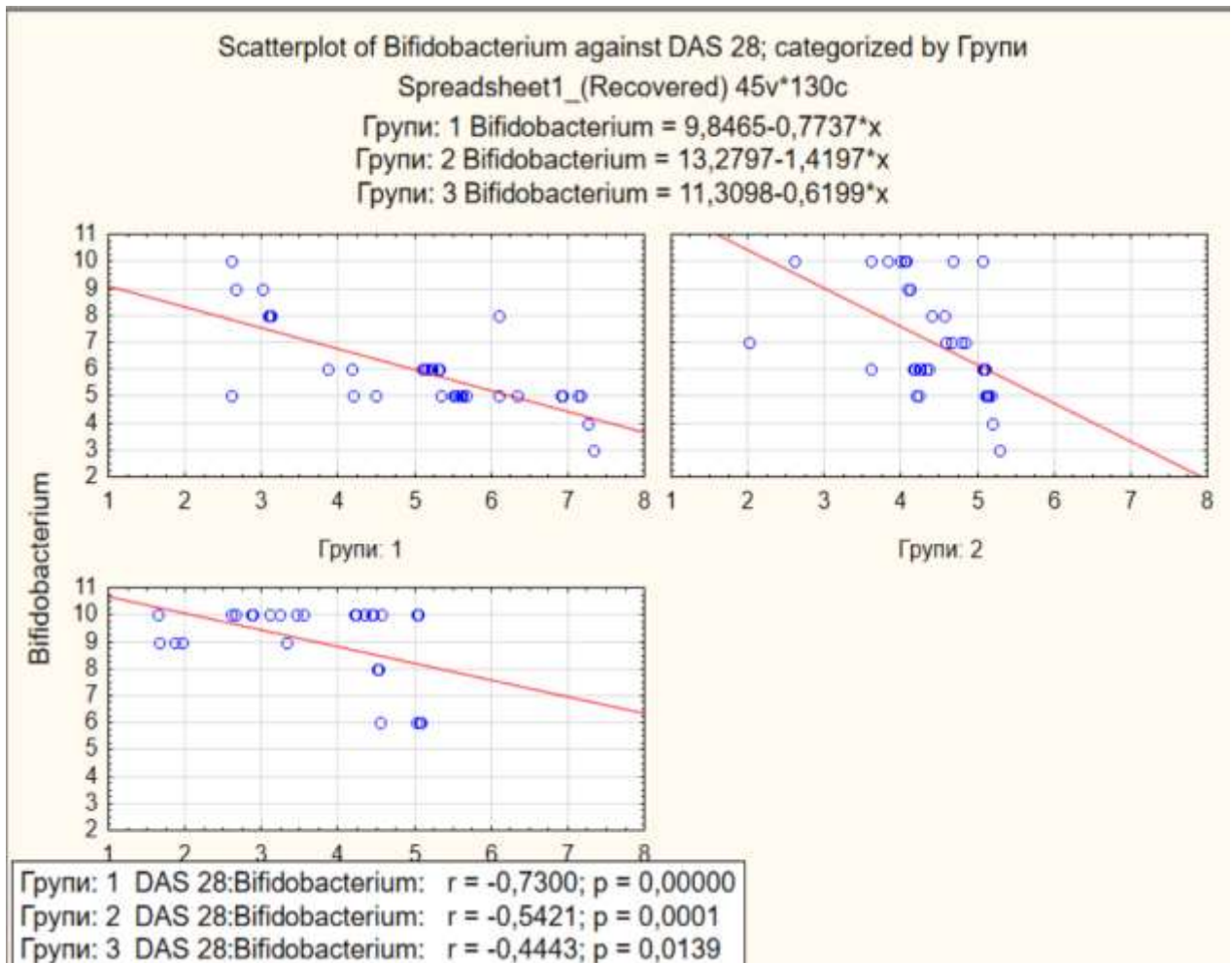


Рисунок 4.5 – Кореляційні зв'язки між *Bifidobacterium* та індексом активності захворювання DAS 28 у пацієнтів досліджуваних груп (n=126) на візиті день 0

Отже, аналізуючи результати наших досліджень щодо кількісного та якісного складу мікробіоти кишки, робимо висновок, що нормалізація кишкової мікробіоти може бути запропонована для оцінки як прогнозів, так і лікування РА, що засвідчено результатами наукових досліджень останніх років [81-86].

Взаємодія між артритом та кишковою мікробіотою може стати ключем до розробки нових біомаркерів і стратегій лікування, а також до нового розуміння патофізіології РА, адже дисбактеріоз кишкової мікробіоти сприяє патогенезу

артриту, а здорова мікробіота та її нормальні метаболіти підтримують цілісність шару епітеліальних клітин кишечника та гомеостаз кишкового імунітету [103-106].

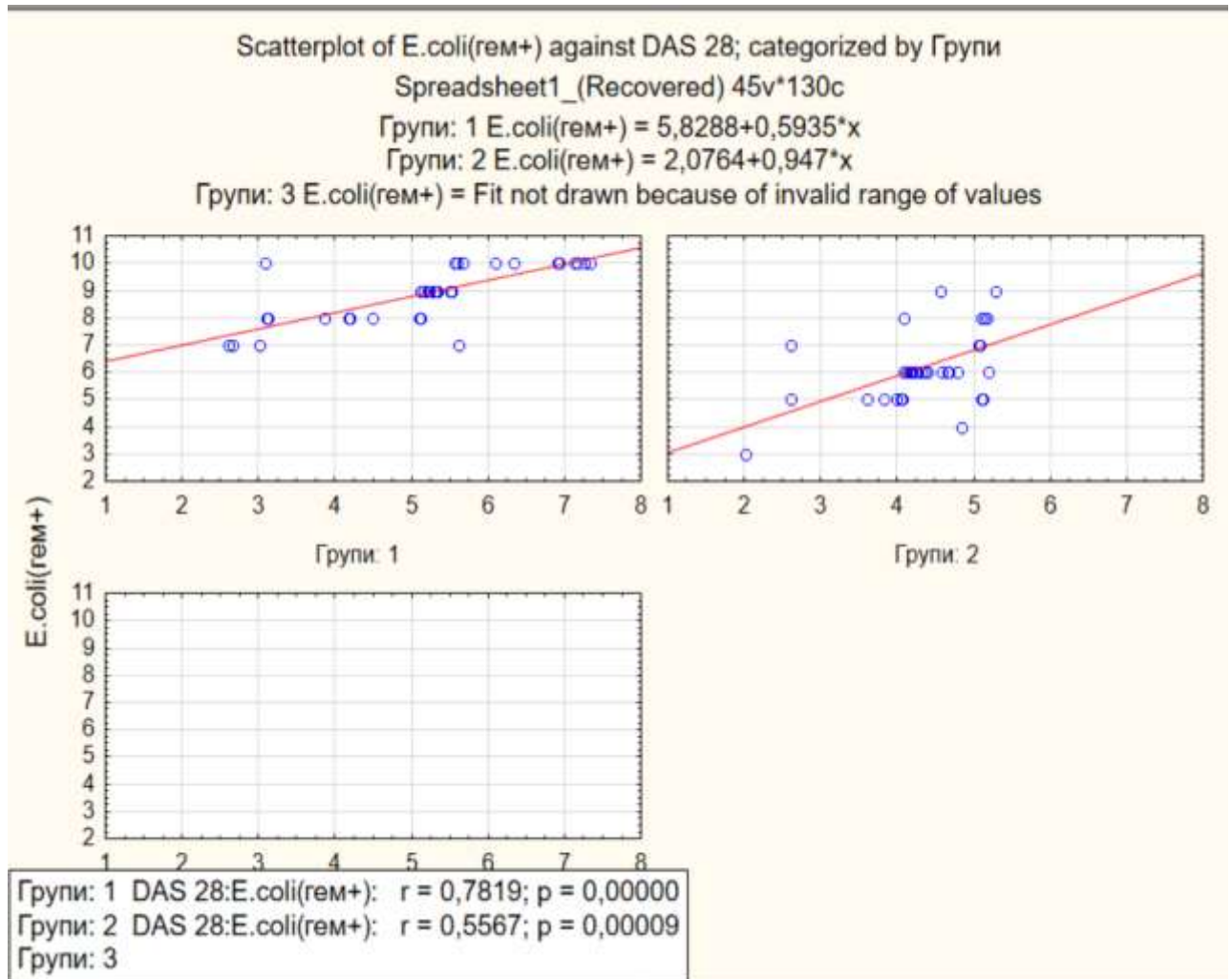


Рисунок 4.6 – Кореляційні зв'язки між *E. coli* (гем+) та індексом активності захворювання DAS 28 у пацієнтів досліджуваних груп (n=126) на візиті день 0

Аналізуючи результати наших досліджень та інших сучасних науковців, можемо зробити висновок, що необхідні подальші дослідження, щоб з'ясувати, які саме види бактерій кишечника є активними рушіями РА та артриту, асоційованого з інфекційними процесами і чи дієтичні втручання, спрямовані на мікробіоту, можуть стати потенційною терапією артриту.

#### 4.2 Цитокиновий профіль у пацієнтів з дисбіотичними змінами кишківника, зв'язок з активністю захворювання за DAS 28

Нами проведено детальний аналіз цитокинового профілю у обстежених пацієнтів та констатовано таку тенденцію: у хворих з артритом, у котрих було нижче кількісне та відсоткове число *Bifidobacterium*, *Lactobacterium*, *E. coli* з нормальними ферментативними властивостями, мали високий рівень ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8 у сироватці крові (табл. 4.6).

Згідно з аналізом отриманих результатів цитокинового профілю у сироватці крові констатовано достовірне ( $p < 0,001$ ) підвищення значень показників у пацієнтів з артритом (РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ЛА, ізольованим РА) над групою контролю практично здорових осіб. Найбільш високі значення констатовано серед прозапальних цитокінів ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8 у пацієнтів 1 групи. Отримані дані відповідають дослідженням інших авторів [130, 131] про те, що ФНП- $\alpha$  – потужний індуктор прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-8 та ІЛ-6, які посилюють запальну реакцію, формуючи складну імунну відповідь при РА, асоційованому з *B. burgdorferi*. Рівень ІЛ-6 в пацієнтів 1 групи в 1,7 рази перевищував рівень в групі хворих з ЛА та у 2,8 рази був більшим ніж у пацієнтів з ізольованим РА. Аналогічна тенденція спостерігалася і з ФНП- $\alpha$  у когорті обстежених на РА, асоційований з *B. burgdorferi*, який був вищим у 1,5 рази порівняно з групою пацієнтів з ЛА та в пацієнтів з РА у 2,5 рази. У хворих з РА АЦЦП та РФ, утворюючи імунні комплекси, активують макрофаги, викликаючи вивільнення запальних цитокінів, таких як ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6, саме вони займають центральне місце у патогенезі РА, а при приєднанні до аутоімунного захворювання ще й інфекційного процесу, як у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, впливають на посилення запалення у суглобі, більш тяжкий та агресивний перебіг захворювання, деструкцію кісткової тканини.

Таблиця 4.6 – Вміст цитокінів у сироватках крові пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ЛА, ізольованим РА та в групі контролю, Ме [Lq; Uq].

Цитокін, пг/мл	Групи хворих, n			Група контролю n=30	Критерій Краскела- Уолліса	p
	1 n=39	2 n=44	3 n=43			
1	2	3	4	5	6	7
ІЛ-6	19,09 (10,34; 45,67)	11,25 (8,39; 13,56)	6,78 (2,45; 9,56)	0,00 (0,00; 0,00)	H = 42,37; p<0,001*	p <sub>к-1</sub> <0,001* p <sub>к-2</sub> <0,001* p <sub>к-3</sub> <0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,05*
ІЛ-8	9,34 (4,56; 13,56)	6,61 (3,57; 11,89)	5,06 (2,45; 9,34)	0,00 (0,00; 0,00)	H = 11,18; p<0,001*	p <sub>к-1</sub> <0,001* p <sub>к-2</sub> <0,001* p <sub>к-3</sub> <0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,05*
ФНП-α	12,34 (10,34; 19,09)	7,83 (4,98; 11,89)	4,78 (1,99; 8,90)	0,00 (0,00; 0,00)	H = 38,42; p<0,001*	p <sub>к-1</sub> <0,001* p <sub>к-2</sub> <0,001* p <sub>к-3</sub> <0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,001* p <sub>2-3</sub> <0,05*

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6	7
ІЛ-10	4,45 (3,09; 9,45)	13,99 (8,78;17,95)	8,34 (5,67;12,56)	0,15 (0,00; 1,50)	H = 22,97; p<0,001*	p <sub>к-1</sub> <0,001* p <sub>к-2</sub> <0,001* p <sub>к-3</sub> <0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> <0,01* p <sub>2-3</sub> <0,05*
ІЛ-4	3,56 (2,34; 5,67)	11,45 (7,22; 13,83)	4,34 (2,55; 6,89)	2,73 (1,85; 3,09)	H = 44,45; p<0,001*	p <sub>к-1</sub> <0,001* p <sub>к-2</sub> <0,001* p <sub>к-3</sub> <0,001* p <sub>1-2</sub> <0,001* p <sub>1-3</sub> =0,33** p <sub>2-3</sub> <0,05*
Примітка. * – статистично достовірна різниця; p <sub>к-1</sub> – значення p між групою контролю та групою 1; p <sub>к-2</sub> – значення p між групою контролю та групою 2; p <sub>к-3</sub> – значення p між групою контролю та групою 3; p <sub>1-2</sub> – значення p між 1 групою та 2 групою; p <sub>1-3</sub> – значення p між 1 групою та 3 групою; p <sub>2-3</sub> – значення p між 2 групою та 3 групою. ** – статистично недостовірна різниця.						

Протизапальний цитокін – ІЛ-10 достовірно відрізнявся високим значенням у когорті хворих з ЛА. У сучасній науковій літературі описано, що у пацієнтів із чутливим до антибіотиків ЛА Т-клітини секретують велику кількість протизапального ІЛ-10, що має вирішальне значення для обмеження запалення і незначну кількість прозапальних цитокінів [118, 121-126].

Також, враховуючи, що у всіх пацієнтів досліджуваних груп були виявлені ДЗК різного ступеня до початку призначеного лікування (день 0), можемо припустити, що саме вони з іншого боку теж призводять до стимуляції запальної реакції з утворенням прозапальних цитокінів. Дані результати підтвердженні й іншими науковцями, які вказують, що кишковий дисбіоз пов'язаний з маркерами запалення та клінічною активністю артриту [201, 210]. Достовірно високі ( $p < 0,001$ ) показники ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8 у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, в порівнянні з пацієнтами інших двох груп характеризуються з однієї сторони персистуючим хронічним перебігом артриту, а з іншої – дисбіотичними змінами у товстій кишці. Тому, для досягнення стійкої ремісії у пацієнтів з артритом, потрібно звертати увагу на корекцію та нормалізацію ДЗК.

Аналізуючи отримані нами результати вмісту цитокінів у сироватках крові обстежуваних пацієнтів, маємо цікаві спостереження щодо їх взаємозв'язків з активністю захворювання. Виявляли кореляційні зв'язки між рівнем про та протизапальних цитокінів з активністю захворювання (за DAS 28) у когорті хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, з ЛА та ізольованим РА на 0 день візиту. Найбільш обтяжуючі взаємозв'язки виявлено між ІЛ-6 та DAS 28 ( $r=0,8398$ ,  $p=0,0000$ ) у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. У пацієнтів з ЛА та ізольованим РА – середньої сили прямий кореляційний зв'язок ( $r=0,6219$ ,  $p=0,0000$ ) та ( $r=0,6826$ ,  $p=0,0000$ ). Із зростанням ІЛ-6 підвищується активність захворювання (рис. 4.7).

Аналогічна тенденція спостерігалася і з ФНП- $\alpha$  (рис. 4.8), проте цифрові значення вмісту цитокіну були нижчими. Обтяжуючі взаємозв'язки ( $r=0,7270$ ,



$p=0,0000$ ) виявлено у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* між ФНП- $\alpha$  та DAS 28, серед когорти з ЛА ( $r=0,6460$ ,  $p=0,0000$ ) та в пацієнтів з ізольованим РА ( $r=0,5362$ ,  $p=0,0023$ ).

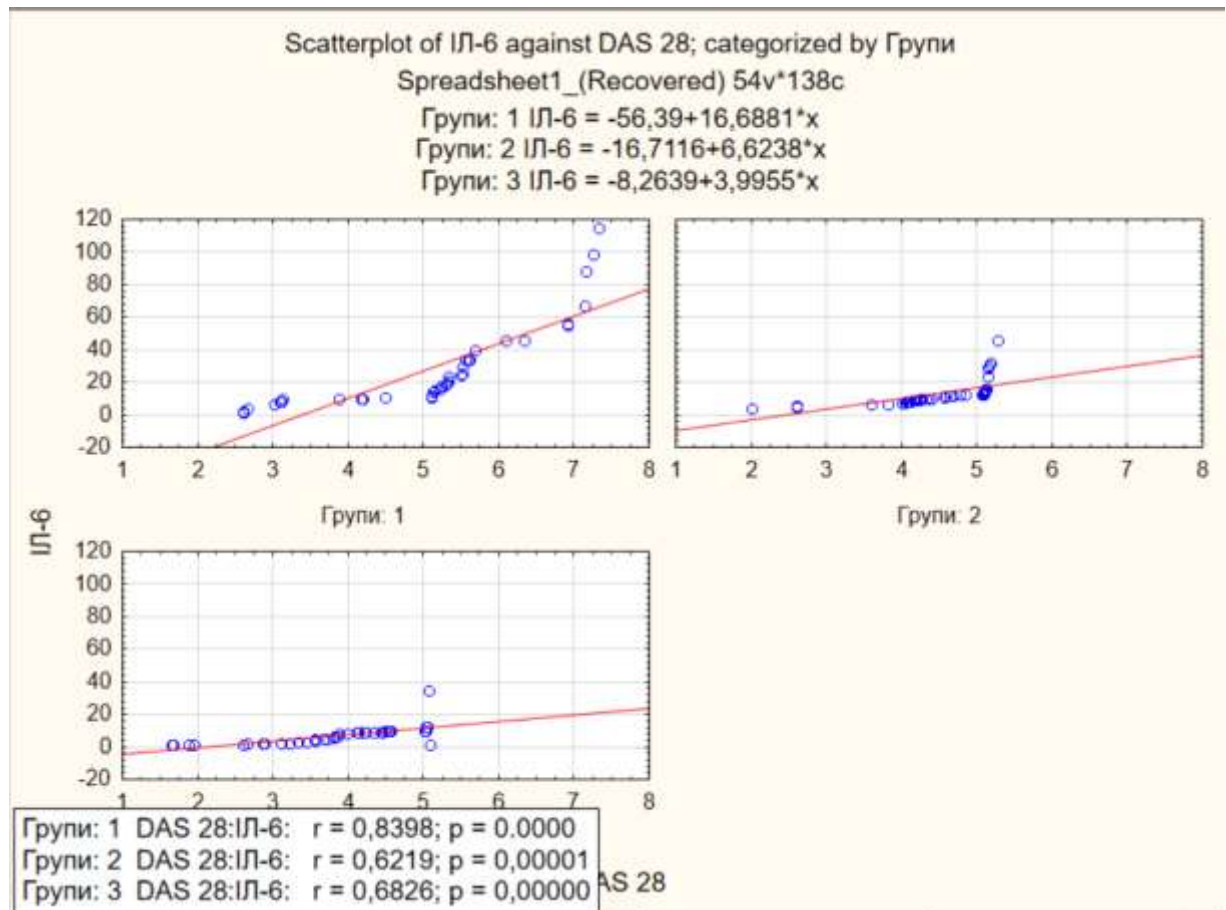


Рисунок 4.7 – Кореляційні зв'язки між ІЛ-6 та індексом активності захворювання DAS 28 у пацієнтів досліджуваних груп ( $n=126$ ) на візиті день 0

Найменш чутливим щодо активності захворювання з прозапальних цитокінів серед обстежених нами пацієнтів був ІЛ-8 (рис. 4.9), проте із зростанням його концентрації в сироватці крові зростав також й індекс DAS 28. Найменший взаємозв'язок між ІЛ-8 та DAS 28 був виявлений у пацієнтів з ЛА ( $r=0,3193$ ,  $p=0,0346$ ) та ізольованим РА ( $r=0,4250$ ,  $p=0,0045$ ). У когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B.burgdorferi*, констатовано сильну

взаємообтяжуючу асоціацію ( $r=0,5900$ ,  $p=0,0000$ ). У літературі ІЛ-8 описують, як активного учасника гострої запальної реакції [137].

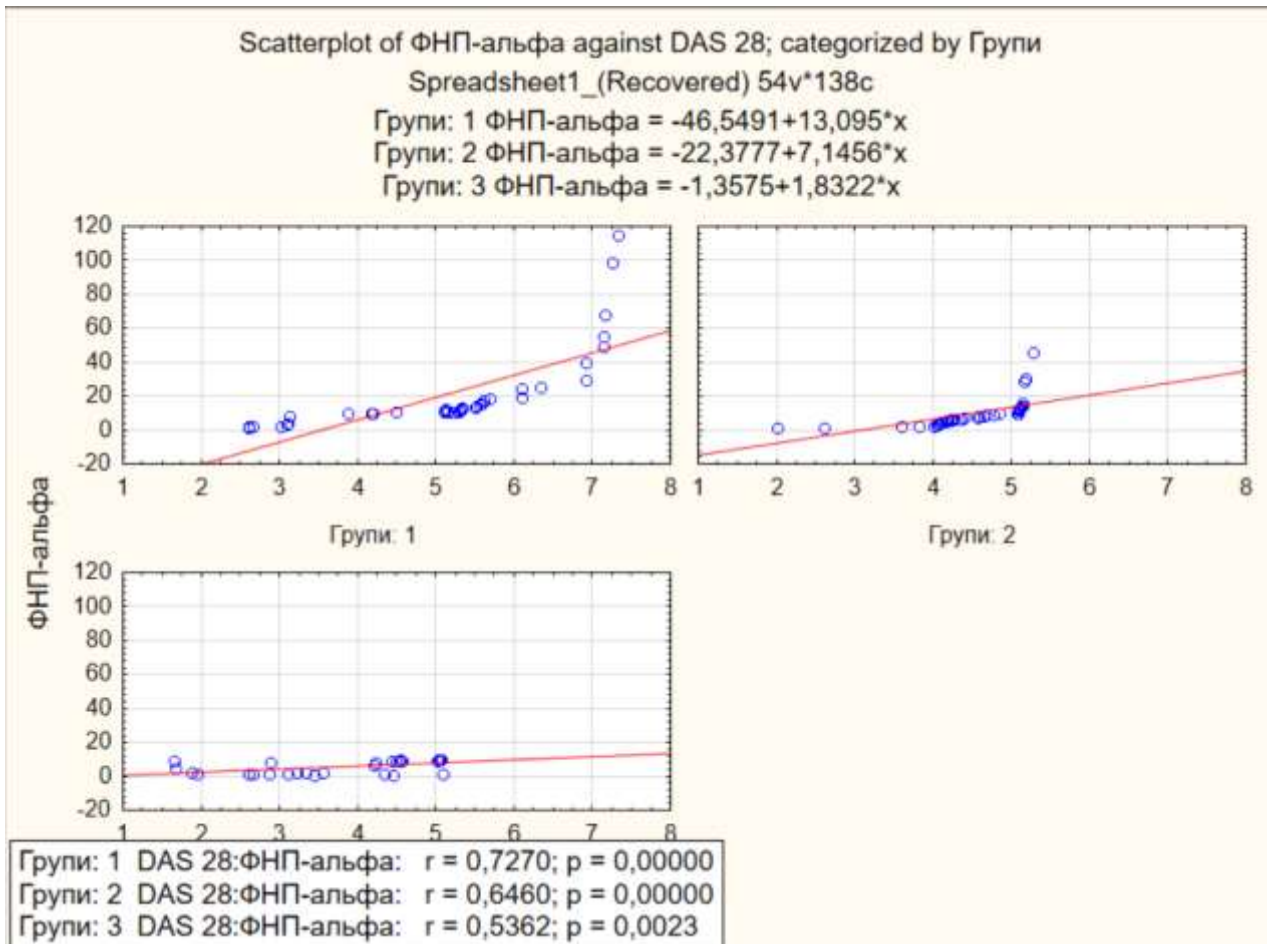


Рисунок 4.8 – Кореляційні зв'язки між ФНП- $\alpha$  та індексом активності захворювання DAS 28 у пацієнтів досліджуваних груп ( $n=126$ ) на візиті день 0

Щодо протизапальних цитокінів, то домінуючим виявився ІЛ-10, найвищі цифрові значення якого були у групі хворих з ЛА (рис. 4.10). При проведенні кореляційного аналізу встановлено найбільш обтяжуючий взаємозв'язок рівня ІЛ-10 у сироватці крові з індексом активності DAS 28 ( $r=0,7815$ ,  $p=0,0000$ ) у пацієнтів з ЛА (рис. 4.10) та зворотні взаємозв'язки у когорті хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* ( $r=-0,8443$ ,  $p=0,0000$ ) та ізольованим РА ( $r=-0,7435$ ,  $p=0,0000$ ).

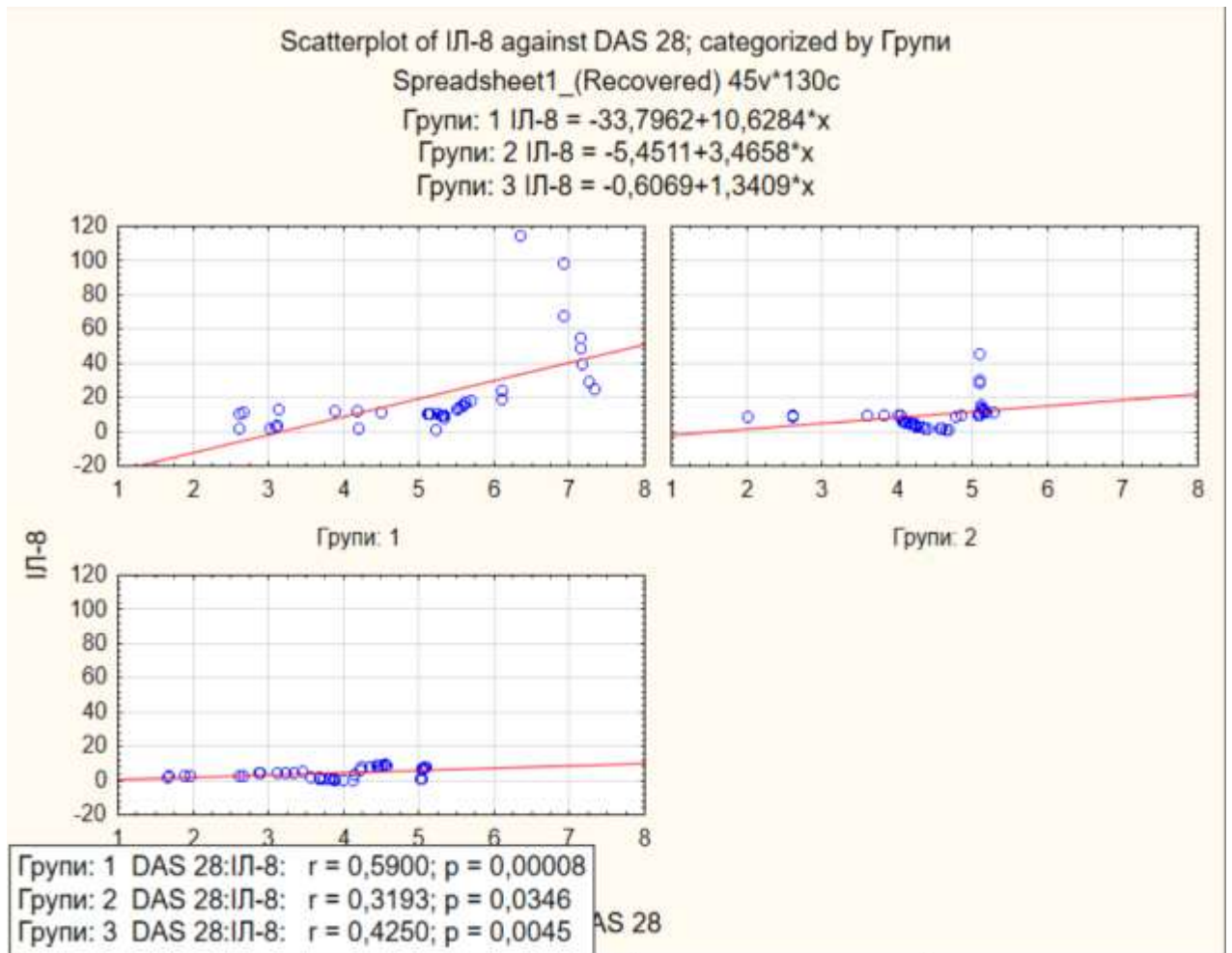


Рисунок 4.9 – Кореляційні зв'язки між ІЛ-8 та індексом активності захворювання DAS 28 у пацієнтів досліджуваних груп (n=126) на візиті день 0

Аналогічно ІЛ-10 відбувалися зміни із цитокином ІЛ-4, проте числові значення його були нижчими, що відображено на рис. 4.11. У групі пацієнтів з ЛА найбільш обтяжуючі взаємозв'язки встановлено між ІЛ-4 та DAS 28 ( $r=0,8027$ ,  $p=0,0000$ ) та зворотні зв'язки – у обстежуваних з ізольованим РА ( $r=-0,2371$ ,  $p=0,1258$ ) та у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* ( $r=-0,1204$ ,  $p=0,4653$ ).

Отже, аналізуючи дані наших результатів дослідження, можемо зробити висновок, що у когорті хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* найбільш виражена посилена продукція прозапальних цитокинів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8) і пригнічене вироблення протизапальних цитокинів (ІЛ-10, ІЛ-4).

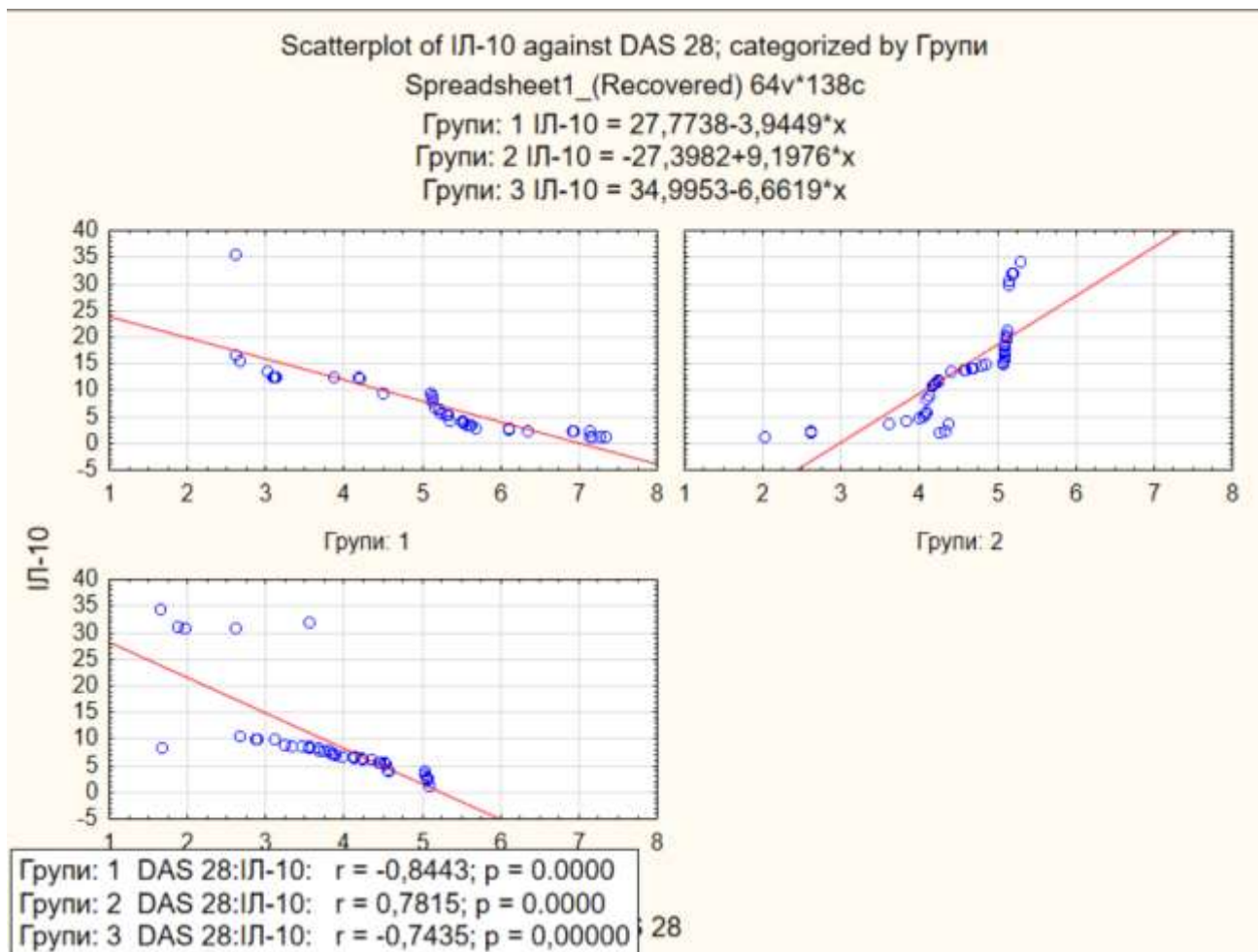


Рисунок 4.10 – Кореляційні зв'язки між ІЛ-10 та індексом активності захворювання DAS 28 у пацієнтів досліджуваних груп (n=126) на візиті день 0

Даний факт можна пояснити і тим, що у пацієнтів з РА, у яких відбувається приєднання бактеріальної інфекції (*B. burgdorferi*), запускається специфічний імунний захист. Макрофаги та дендритні клітини, що знаходяться в шкірі, експресують цілий ряд рецепторів розпізнавання молекулярних структур, які ініціюють сигнальні каскади та запальні реакції з гіперпродукцією прозапальних цитокінів. А високий рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 у групі хворих з ЛА на фоні підвищеного вмісту прозапальних цитокінів (ФНП-  $\alpha$ , ІЛ-8, ІЛ-6) являється показом до АБТ для обмеження дисемінації спірохетальної інфекції.



**РОЗДІЛ 5**  
**ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З**  
**РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З *BORRELLIA***  
***BURGDORFERI*, ЛАЙМ-АРТРИТОМ ТА ІЗОЛЬОВАНИМ**  
**РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ**

5.1 Динаміка клініко-лабораторних показників, цитокінового профілю, мікробіоти товстої кишки та якості життя у пацієнтів обстежуваних груп на фоні призначення стандартної терапії

Оцінюючи динаміку клініко-лабораторних даних на фоні застосування розробленої лікувальної тактики, акцентували увагу на показниках, які безпосередньо впливають на активність захворювання – ВАШ, КПС, КБС, СРБ, ШОЕ.

Динаміка больового синдрому за ВАШ (мм) (табл. 5.1) свідчила, що у 1 групі до лікування показник знаходився в межах, які відповідали градації сильного болю (75-100 мм), а в двох інших групах показник відповідав межам помірного болю (45-74 мм). Проте, після призначеної терапії медіана показника ВАШ (мм) болю достовірно ( $p < 0,05$ ) знизилась на 9 мм, 10 мм та 10 мм у когорті пацієнтів 1, 2 та 3 груп відповідно.

КБС та КПС на фоні призначеної терапії у пацієнтів з ізольованим РА та ЛА статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) зменшилась, тоді як серед когорти хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* констатовано лише тенденцію до зниження числа уражених суглобів – КПС на 9,6 %, ( $p > 0,05$ ) та КБС на 10,7 %, ( $p > 0,05$ ).

Оцінюючи різницю показників ШОЕ (мм/год) до та через 1 місяць після лікування (табл. 5.1) тест Вілкоксона показав статистично достовірну ( $p < 0,001$ ) різницю в межах когорти у всіх трьох обстежуваних групах пацієнтів. У пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* медіана ШОЕ (мм/год) знизилась у 1,5 рази, ( $p < 0,001$ ), у 1,9 рази, ( $p < 0,001$ ) – у когорті

хворих з ЛА та достовірно ( $p < 0,001$ ) у 2 рази знизився даний показник у хворих з ізольованим РА.

Таблиця 5.1 – Динаміка рівня ВАШ, КПС, КБС, ШОЕ, СРБ, DAS 28 у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ЛА та ізольованим РА до лікування (день 0) та через 1 місяці, Me [Lq; Uq], Me  $\pm$  SD.

Показник	Етап дослідження	Групи хворих		
		1 група n=39	2 група n=44	3 група n=43
ВАШ, мм	До лікування	80,00 (70,00;81,00)	73,00 (70,00;80,00)	50,00 (49,00;67,50)
	Через 1 місяць	71,00 (68,00;75,00)*	63,00 (60,00;70,00)*	40,00 (38,00;45,00)*
КПС	До лікування	12,18 $\pm$ 0,44	1,09 $\pm$ 0,03	8,39 $\pm$ 0,57
	Через 1 місяць	9,48 $\pm$ 0,51	0,39 $\pm$ 0,14*	4,11 $\pm$ 0,39*
КБС	До лікування	11,69 $\pm$ 0,72	1,14 $\pm$ 0,05	7,62 $\pm$ 0,39
	Через 1 місяць	8,71 $\pm$ 0,66	0,41 $\pm$ 0,12*	4,06 $\pm$ 0,22*
ШОЕ, мм/год	До лікування	34,21 (17,11;55,23)	26,49 (9,98;38,19)	18,97 (4,32;15,11)
	Через 1 місяці	22,09 (14,81;29,43)**	13,98 (9,84;25,18)**	9,36 (6,86;22,18)**
СРБ, мг/л	До лікування	28,21 (19,45;35,14)	17,62 (10,11;30,23)	8,97 (4,32;15,11)
	Через 1 місяць	15,32 (7,23;16,25)*	8,60 (4,51;15,93)**	4,22 (2,06;8,74)**
DAS 28	До лікування	5,32 (4,20;6,09)	4,57 (4,10;5,08)	3,87 (3,33;4,52)
	Через 1 місяць	4,11 (3,55;4,84)*	3,20 (2,51;3,93)*	2,98 (2,06;3,65)*

Примітка. \* – різниця достовірна до і після лікування,  $p < 0,05$ ; \*\* – різниця достовірна до і після лікування,  $p < 0,001$ .

Оцінка показників СРБ (мг/мл) до та через 1 місяці після лікування (див. табл. 5.1) за тестом Вілкоксона показала статистично достовірну ( $p < 0,05$ ) різницю в межах когорти у всіх трьох обстежуваних групах пацієнтів. Референтних значень норми (до 5 мг/л) досягнули пацієнти з ізольованим РА

після 1-місячної терапії, у хворих 1 групи з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* медіана СРБ (мг/мл) знизилась у 1,8 рази, ( $p < 0,001$ ) та у 2 рази, ( $p < 0,001$ ) – у когорті хворих з ЛА.

DAS 28 – основний критерій ефективності лікування хворих з хронічними артритидами.

Перед проведенням статистичної обробки [264] рівня DAS 28 до призначеного лікування та після серед груп пацієнтів визначали тип розподілу вище вказаного показника методом Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка. Отримавши результати, як до лікування, так і після, у пацієнтів всіх груп критерій Колмогорова-Смірнова має значення  $p < 0,20$  та Шапіро-Уїлка показник статистичної значимості  $p < 0,05$ , що вказує на розподіл показника DAS 28 відмінний від нормального (Гаусового) (рис. 5.1, рис. 5.2).

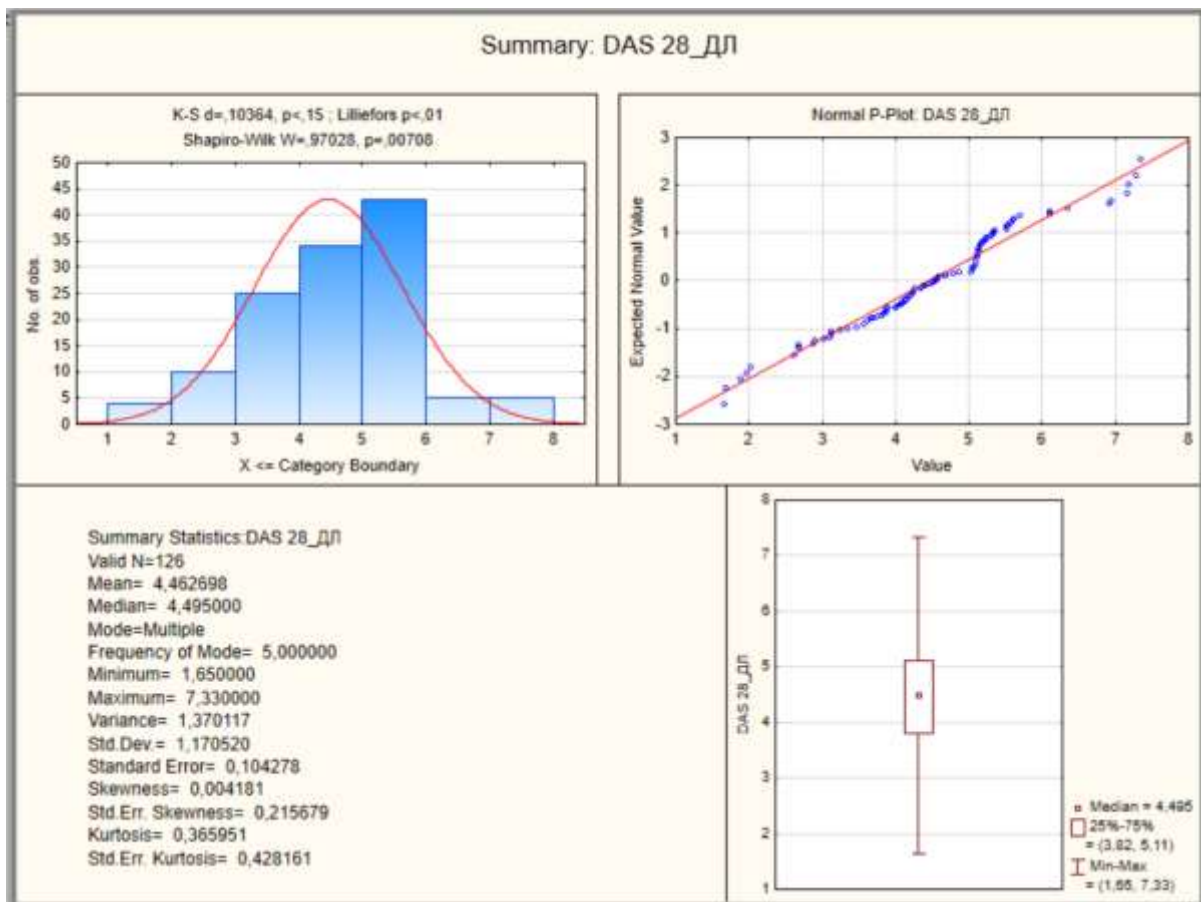


Рисунок 5.1 – Розподіл показників індексу DAS 28 та його значення у групах обстежуваних осіб до лікування n=126



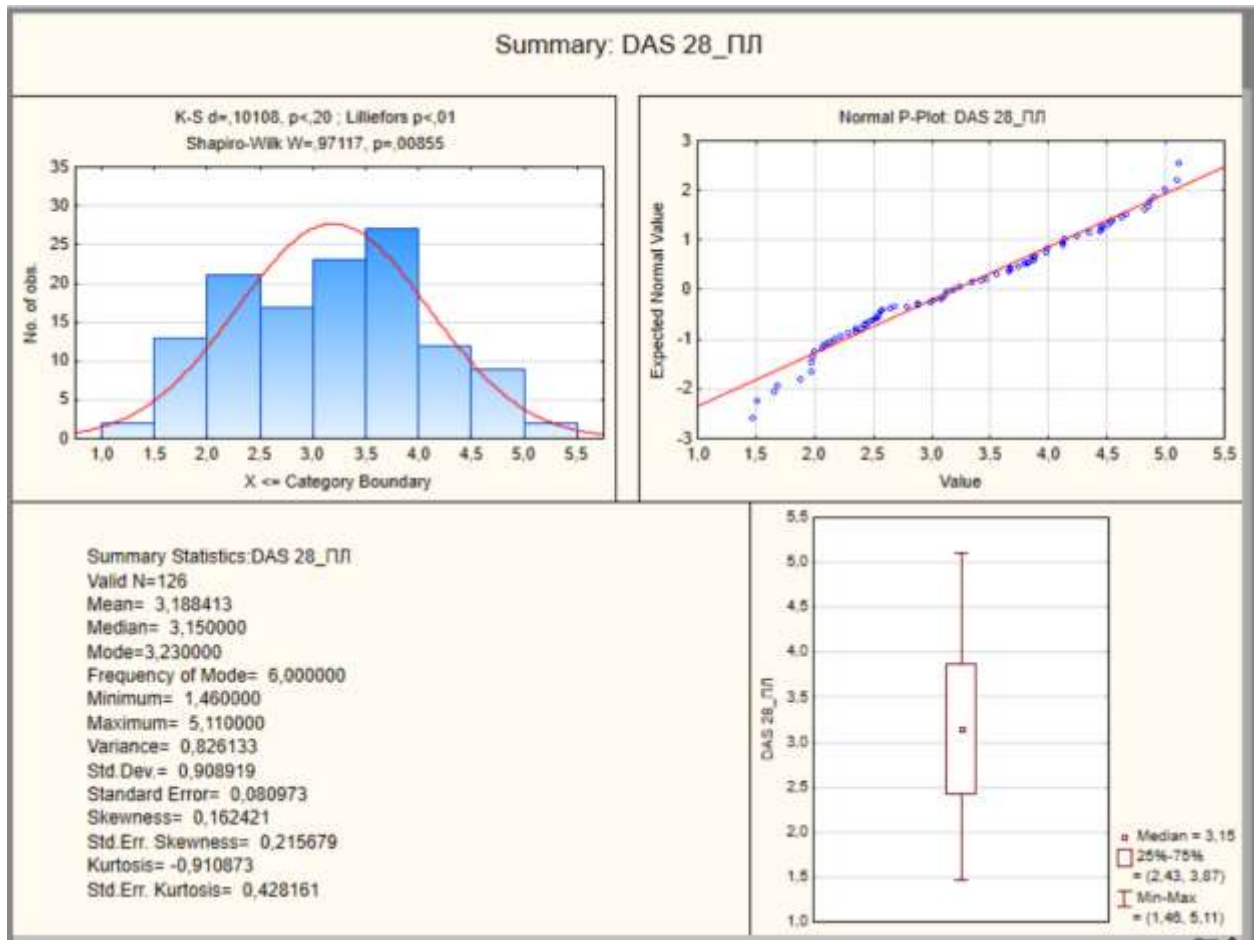


Рисунок 5.2 – Розподіл показників індексу DAS 28 та його значення у групах обстежуваних осіб після лікування через 1 місяць, n=126

Оцінюючи активність захворювання за індексом DAS 28 встановлено позитивну його динаміку у всіх обстежуваних хворих (рис. 5.3, 5.4, 5.5) Серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* індекс активності захворювання знизився на 1,2 та відповідав значенням середньої активності, що вказувало на середню відповідь на лікування та достовірно ( $p < 0,05$ ) відрізняється від індексу високої активності до лікування. У пацієнтів з ЛА індекс DAS 28 достовірно ( $p < 0,05$ ) знизився на 1,4 та відповідав низькій активності захворювання, що вказувало на добру оцінку відповіді на лікування. У пацієнтів з ізольованим РА активність захворювання також достовірно ( $p < 0,05$ ) знизилась на 0,9 після лікування та відповідала низькій активності захворювання, що вказувало на позитивну динаміку та середню відповідь на лікування.

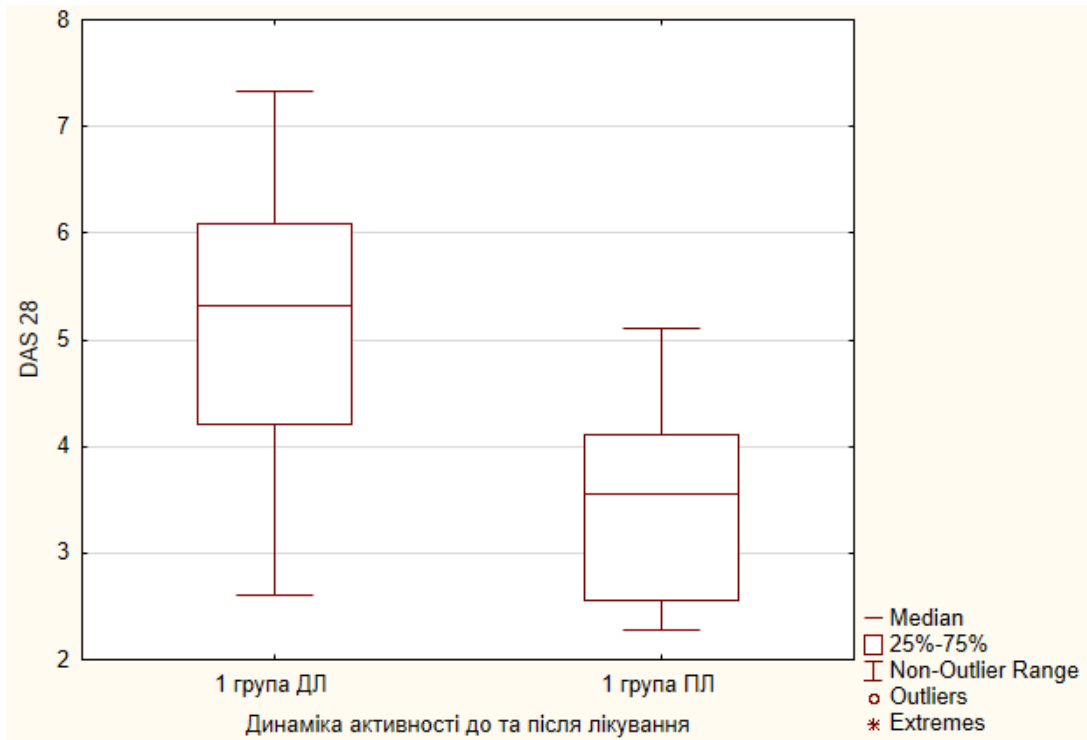


Рисунок 5.3 – Динаміка активності захворювання за індексом DAS 28 до та після лікування у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, n=39

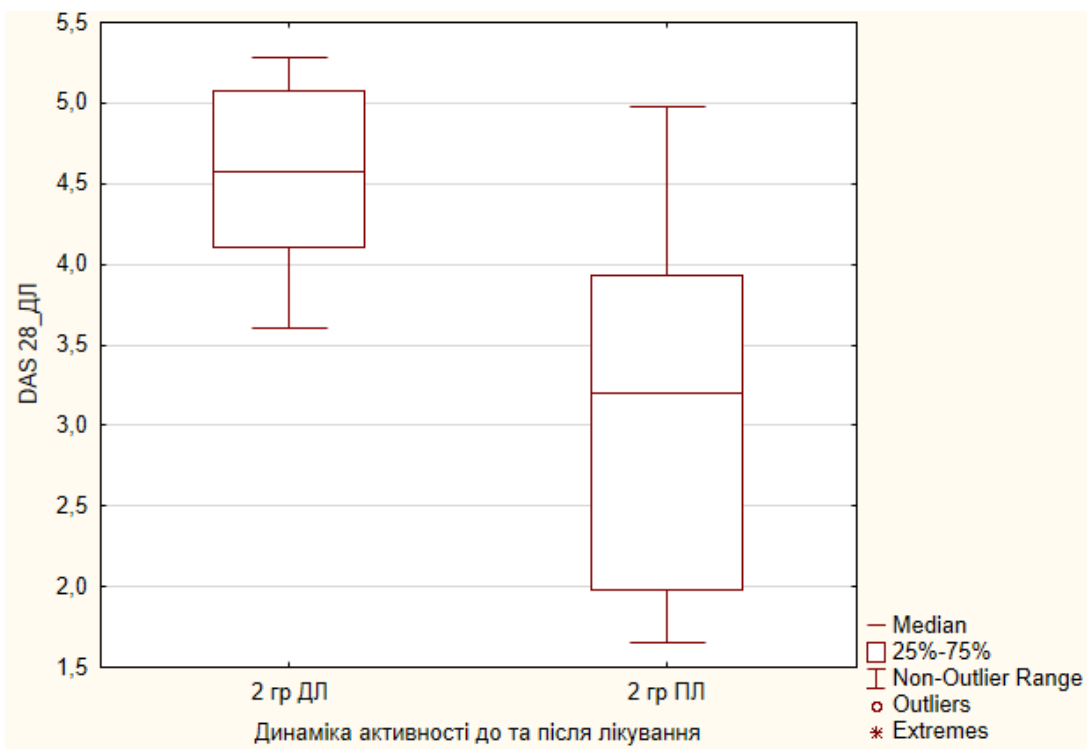


Рисунок 5.4 – Динаміка активності захворювання за індексом DAS 28 до та після лікування у хворих з ЛА, n=44

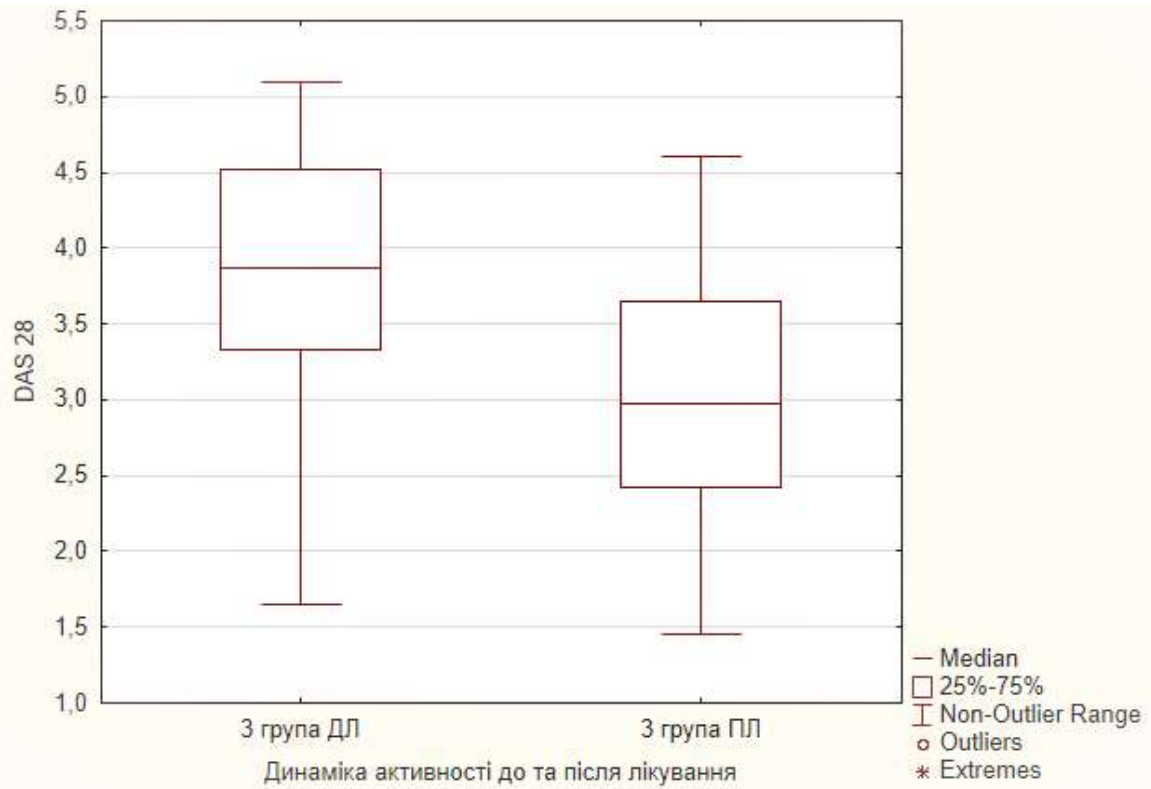


Рисунок 5.5 – Динаміка активності захворювання за індексом DAS 28 до та після лікування у хворих з ізольованим РА, n=43

До призначеної терапії, артриту у стадії ремісії не було у жодного пацієнта з групи ЛА та РА, асоційованого з *B. burgdorferi*. Проте після призначеної стандартної схеми лікування, яка включала АБТ+ХМАРП нам вдалося досягнути ремісії у значного відсотка пацієнтів (рис. 5.6). Найвищий відсоток досягнення ремісії був серед пацієнтів з ЛА (88,6 %).

Нами проведена оцінка стану пацієнтів відповідно до критеріїв менеджменту РА, який важко піддається лікуванню («difficult-to-treat») та встановлено, що серед когорти хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* достовірно ( $p < 0,05$ ) найвищий відсоток був таких пацієнтів (71,8 %), тоді як у групі пацієнтів з ізольованим РА – 11,6 % та з ЛА – 6,8 % (рис. 5.7).

Важливої уваги заслуговує імунологічний профіль пацієнтів для оцінки ефективності призначеного лікування хворих досліджуваних груп. Динаміка показників цитокінового профілю представлена у таблиці 5.2. Непараметричні величини (медіана, верхній та нижній квантилі) використовували у

статистичних методах обробки, адже розподіл даних у вибірках як до лікування, так і після відрізнявся від нормального у цитокінових профілях всіх обстежуваних груп.



Рисунок 5.6 – Досягнення ремісії згідно з індексом DAS 28 у пацієнтів досліджуваних груп після призначеного лікування, n=126, %

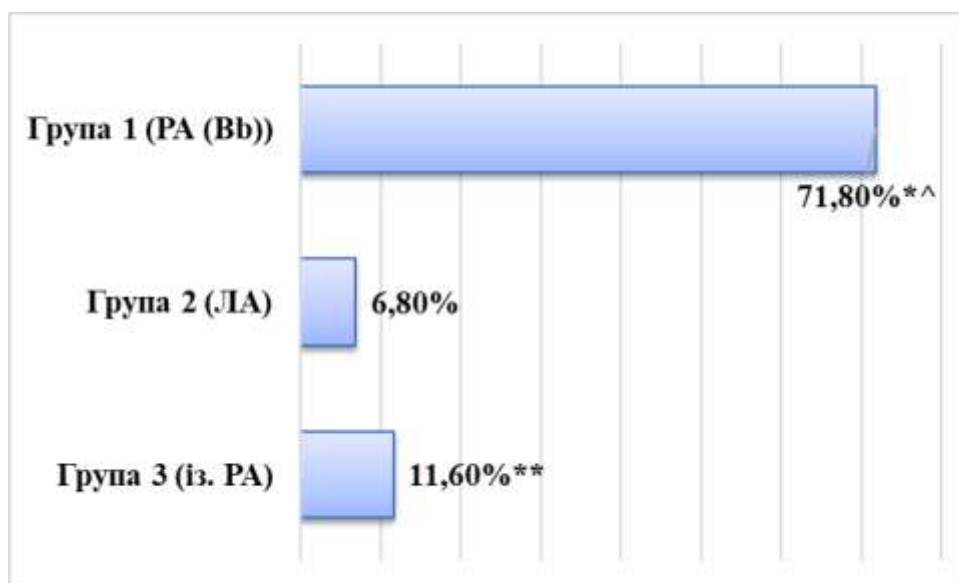


Рисунок 5.7 – Пацієнти, що важко піддавались лікуванню («difficult-to-treat»), n=126, %

Примітка. \* – достовірна різниця показників між 1 та 2 групою,  $p < 0,05$ , ^ – достовірна різниця показників між 1 та 3 групою,  $p < 0,05$ , \*\* - достовірна різниця показників між 2 та 3 групою,  $p < 0,05$ .

Таблиця 5.2 – Динаміка вмісту цитокінів у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ЛА та ізольованим РА до лікування (день 0) та через 1 місяць, Me [Lq; Uq]

Цитокіни пг/мл	Етап дослідження	Групи хворих		
		1 група	2 група	3 група
ІЛ-6	До лікування	19,09 (10,34;45,67)	11,25 (8,39;13,56)	6,78 (2,45;9,56)
	Через 1 місяць	8,98 (4,34;29,89)*	7,89 (6,74;9,91)*	2,78 (2,31;3,04)*
ІЛ-8	До лікування	9,34 (4,56;13,56)	6,61 (3,57;11,89)	5,06 (2,45;9,34)
	Через 1 місяць	6,12 (5,89;7,58)*	3,27 (3,02;5,11)*	2,68 (2,11;4,23)*
ФНП- α	До лікування	12,34 (10,34;19,09)	7,83 (4,98;11,89)	4,78 (1,99;8,90)
	Через 1 місяць	9,02 9,23;14,12)*	4,18 (3,33;6,09)*	1,89 (1,45;3,19)*
ІЛ-10	До лікування	4,45 (3,09;9,45)	13,99 (8,78;17,95)	8,34 (5,67;12,56)
	Через 1 місяць	6,78 (2,34;10,12)	19,24 (17,21;22,05)*	12,45 (11,09;14,98)*
ІЛ-4	До лікування	3,56 (2,34; 5,67)	13,45 (7,22;13,83)	4,34 (2,55; 6,89)
	Через 1 місяць	5,29 (4,64;7,12)	16,87 (14,09;20,25)*	7,55 (6,23;9,89)*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – різниця достовірна до і після лікування.

Аналіз даних щодо вмісту цитокінів після призначеного лікування через 1 місяць показав, що найбільший прогрес протизапальних цитокінів серед ІЛ-10 та ІЛ-4 (табл. 5.2) у групі хворих з ЛА – статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) у 1,4 рази після лікування зріс вміст ІЛ-10 та в 1,2 рази ІЛ-4 ( $p < 0,05$ ). Найвища

медіана ІЛ-6 до лікування була серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, проте після лікування даний прозапальний інтерлейкін достовірно ( $p < 0,05$ ) знизився у 2,1 рази, серед 2 та 3 групи аналогічно відзначали статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження прозапального цитокіна ІЛ-6. ІЛ-8 та ФНП- $\alpha$  також статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) знизився у когорті даних хворих. А щодо ІЛ-10 та ІЛ-4, то спостерігалася їх тенденцію до зростання в 1 групі обстежуваних, проте статистичної достовірності не виявлено. Ці дані можна пояснити тим, що інтенсивний хронічний запальний процес у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* на фоні призначеного лікування має персистуючий перебіг незважаючи на зниження гострофазових показників крові та зниження активності захворювання за індексом DAS 28.

Отже, аналізуючи отримані нами результати, можемо зробити висновок, що цитокіни беруть участь як у формуванні запального процесу на початку захворювання, так і в імуномодулюючій дії на фоні призначеної схеми лікування, проявляючи свої про- та протизапальні властивості.

Усім хворих після призначеного лікування, проводилось повторне бактеріологічне дослідження калу з визначенням якісного та кількісного складу мікробіоти товстої кишки

Оцінка мікробіоти товстої кишки облигатних анаеробних бактерій (табл. 5.3) після призначеної схеми лікування констатувала, що терапія, яка була призначена пацієнтам, порушує мікробіоценоз, сприяє посиленню активації УПМ. Через місяць після призначеного лікування шляхом бакпосіву калу виявлено достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження вмісту *Bifidobacterium spp.* у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ( $p < 0,01$ ) у хворих з ЛА. Серед когорт хворих з ізольованим РА аналогічно спостерігалася негативна динаміка з вмістом біфідобактерій з тенденцією до зниження їх як кількісного, так і відсоткового значення.

Таблиця 5.3 – Динаміка спектру якісних та кількісних показників мікрофлори товстої кишки облігатних анаеробних бактерій у пацієнтів досліджуваних груп (% висівання у хворих, lg КУО/г, Me  $\pm$  SD), день 0 та через 1 місяць після призначеного лікування

Мікроорганізми	Етап дослідження	Групи хворих					
		1 група n=39		2 група n=44		3 група n=43	
		%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г
Bifidobacterium spp.	До лікування	71,8	5,98 $\pm$ 0,37	84,1	6,59 $\pm$ 0,49	88,3	6,63 $\pm$ 0,82
	Через 1 місяць	59,0	4,82 $\pm$ 0,23*	65,9	5,24 $\pm$ 0,44*	81,4	6,12 $\pm$ 0,75
Bacteroides spp.	До лікування	79,5	13,00 $\pm$ 0,38	72,7	11,00 $\pm$ 0,44	55,8	10,53 $\pm$ 0,21
	Через 1 місяць	82,0	13,97 $\pm$ 0,35	77,3	11,84 $\pm$ 0,28	60,5	11,02 $\pm$ 0,24
Peptostreptococcus spp.	До лікування	53,8	12,00 $\pm$ 0,62	36,3	9,06 $\pm$ 0,41	30,2	8,02 $\pm$ 0,38
	Через 1 місяць	66,7	13,44 $\pm$ 0,33*	56,8	10,22 $\pm$ 0,36*	55,8	8,64 $\pm$ 0,23
Eubacterium spp.	До лікування	51,3	6,85 $\pm$ 0,23	45,4	6,23 $\pm$ 0,35	44,1	7,56 $\pm$ 0,16
	Через 1 місяць	43,6	5,79 $\pm$ 0,23*	38,6	5,18 $\pm$ 0,26*	39,5	6,61 $\pm$ 0,20*
Fusobacterium spp.	До лікування	48,7	11,24 $\pm$ 0,13	36,4	9,02 $\pm$ 0,12	30,2	8,15 $\pm$ 0,17
	Через 1 місяць	53,8	11,88 $\pm$ 0,22	50,0	9,64 $\pm$ 0,19	34,9	8,62 $\pm$ 0,20
Clostridium spp.	До лікування	56,4	8,74 $\pm$ 0,12	20,5	6,12 $\pm$ 0,16	11,6	3,24 $\pm$ 0,26
	Через 1 місяць	64,1	9,83 $\pm$ 0,17*	31,8	7,31 $\pm$ 0,22*	20,9	3,97 $\pm$ 0,32*
Veilonella spp.	До лікування	48,7	10,44 $\pm$ 0,32	45,5	8,12 $\pm$ 0,29	37,2	6,57 $\pm$ 0,31
	Через 1 місяць	53,8	11,02 $\pm$ 0,23	52,3	8,89 $\pm$ 0,29	44,2	7,12 $\pm$ 0,33

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірна відмінність показників мікробіоти товстої кишки в межах однієї групи до та після лікування.

Таблиця 5.4 – Динаміка спектру якісних та кількісних показників мікрофлори товстої кишки факультативних анаеробних бактерій у пацієнтів досліджуваних груп (% висівання у хворих, lg КУО/г, Me  $\pm$  SD), день 0 та через 1 місяць після призначеного лікування

Мікроорганізми	Етап дослідження	Групи хворих					
		1 група n=39		2 група n=44		3 група n=43	
		%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г
1	2	3	4	5	6	7	8
Lactobacillus spp.	До лікування	66,7	5,82 $\pm$ 0,16	84,6	5,64 $\pm$ 0,25	83,7	6,79 $\pm$ 0,19
	Через 1 місяць	56,4	4,35 $\pm$ 0,14*	72,7	4,48 $\pm$ 0,26*	79,1	5,43 $\pm$ 0,21*
Escherichia coli нормальна	До лікування	76,9	5,12 $\pm$ 0,20	81,8	5,79 $\pm$ 0,19	81,4	6,82 $\pm$ 0,15
	Через 1 місяць	71,8	4,09 $\pm$ 0,18*	74,4	4,88 $\pm$ 0,20*	76,7	7,73 $\pm$ 0,16*
E. coli зі зміненими ферментативними властивостями	До лікування	28,20	8,89 $\pm$ 0,19	15,09	6,23 $\pm$ 0,13	9,3	4,96 $\pm$ 0,27
	Через 1 місяць	35,9	9,08 $\pm$ 0,21	27,3	7,39 $\pm$ 0,15*	11,6	5,15 $\pm$ 0,2
E. coli лактозонегативна	До лікування	23,1	6,45 $\pm$ 0,13	15,09	4,23 $\pm$ 0,19	11,6	3,09 $\pm$ 0,33
	Через 1 місяць	25,6	6,98 $\pm$ 0,16	18,18	4,73 $\pm$ 0,21	13,9	3,72 $\pm$ 0,28
E. coli (гем+)	До лікування	74,4	8,92 $\pm$ 0,29	70,5	6,43 $\pm$ 0,26	-	-
	Через 1 місяць	79,5	9,84 $\pm$ 0,27*	77,7	7,59 $\pm$ 0,24*	-	-
Proteus spp.	До лікування	46,2	8,23 $\pm$ 0,12	43,2	6,39 $\pm$ 0,15	10,3	3,86 $\pm$ 0,22
	Через 1 місяць	53,8	8,89 $\pm$ 0,14*	50,0	7,04 $\pm$ 0,17*	13,3	4,12 $\pm$ 0,25



Продовження таблиці 5.4

1	2	3	4	5	6	7	8
Klebsiella spp.	До лікування	38,5	4,23 ± 0,22	31,8	4,12 ± 0,25	23,2	2,74 ± 0,27
	Через 1 місяць	41,0	4,78 ± 0,23*	34,1	4,73 ± 0,23*	30,2	3,37 ± 0,22
Citrobacter spp.	До лікування	28,2	9,24 ± 0,20	20,5	6,89 ± 0,25	11,6	3,94 ± 0,18
	Через 1 місяць	33,3	9,72 ± 0,16*	27,7	7,23 ± 0,21*	13,9	4,66 ± 0,16*
Enterobacter spp.	До лікування	46,2	7,54 ± 0,17	34,1	5,21 ± 0,28	20,9	4,05 ± 0,22
	Через 1 місяць	53,8	7,92 ± 0,15	43,2	6,02 ± 0,25*	27,9	4,79 ± 0,19*
S. aureus	До лікування	46,2	6,23 ± 0,14	38,63	4,85 ± 0,16	23,2	3,87 ± 0,11
	Через 1 місяць	51,3	7,18 ± 0,15*	40,9	5,62 ± 0,14*	30,2	4,39 ± 0,15
S. saprophyticus	До лікування	38,5	4,23 ± 0,22	31,8	4,12 ± 0,25	27,9	2,74 ± 0,27
	Через 1 місяць	43,6	4,92 ± 0,20	34,1	4,88 ± 0,23	30,2	3,37 ± 0,31
S. epidermidis (гем+)	До лікування	17,9	6,20 ± 0,26	15,9	5,76 ± 0,19	9,3	3,97 ± 0,23
	Через 1 місяць	23,1	6,97 ± 0,24*	20,5	6,17 ± 0,21	13,9	4,58 ± 0,25*
Гриби роду Candida	До лікування	64,1	7,68 ± 0,18	52,3	5,87 ± 0,24	46,5	3,89 ± 0,32
	Через 1 місяць	76,9	8,84 ± 0,17*	61,4	6,69 ± 0,23*	51,2	3,14 ± 0,33

Примітка. \* –  $p < 0,05$  – достовірна відмінність показників мікробіоти товстої кишки в межах однієї групи до та після лікування.

Подібна ситуація встановлена і з сприятливими *Eubacterium spp.*, відсоток висівання яких на 7,7 % знизився у 1 групі пацієнтів, на 6,8 % – у 2 групі, та в 3 групі – на 4,6 %.

Наявні зміни і у видовому складі облигатних анаеробних УПМ, що проявлялися їх активацією після отриманого лікування: статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) зросло число *Clostridium spp.* на 7,7 % серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, на 11,3 % у пацієнтів з ЛА та на 9,3 % у когорті з ізольованим РА. Кількість хворих у яких після лікування висіяли *Veilonella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.* зросла серед всіх обстежуваних, спостерігалася тенденція до зростання їх як числового, так і відсоткового значення.

Щодо динаміки факультативної анаеробної мікрофлори після призначеного лікування через 1 місяць спостерігалися зміни в популяції як УПМ, так і сприятливої. Щодо *Lactobacillus spp.*, то зауважили достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження їх частоти висівання на 10,3 % серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, на 11,9 % серед когорти з ЛА та на 4,6 % у пацієнтів з ізольованим РА. Аналогічна ситуація констатована із нормальною *E. coli*, відсоток висівання якої достовірно ( $p < 0,05$ ) знизився у всіх обстежуваних групах пацієнтів. Видовий склад УПМ відрізнявся після лікування, що проявлявся найбільшим відсотком висівання грибів роду *Candida*, частота висівання якого зросла на 12,8 % ( $p < 0,05$ ) серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, на 9,1 % ( $p < 0,05$ ) у когорті з ЛА та на 4,7 % ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ізольованим РА. Значно збільшилась кількість осіб серед 1 та 2 групи, в яких висівали *E. coli* (гем+), статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) на 5,1 % збільшився відсоток висівання серед 1 групи пацієнтів та на 7,2 % в 2 групі пацієнтів. Кількість інших УПМ (*S. aureus*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *S. saprophyticus* та інші) також після призначеного лікування або достовірно ( $p < 0,05$ ) зростали або проявляли тенденцію до зростання.

Отже, ретельний аналіз кількісного та якісного складу мікробіоти товстої кишки на фоні прийому АБТ та ХМАРП констатував посилення кишкового дисбіозу. Виявлено зміни мікробіоценозу товстої кишки, що характеризувалися зниженням кількості *Lactobacillus spp.*, *Bifidumbacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Escherichia coli* з нормальною ферментативною активністю та збільшенням числа грибів роду *Candida*, *E. coli (gem+)*, *S. aureus*, *Proteus spp.* та інших представників УПМ. АБТ широкого спектру дії, яка призначалась пацієнтам двох перших груп значно погіршувала мікробіоту кишки.

Антибіотики широкого спектру дії негативно впливають на мікробіом кишківника, а мікробіом формує імунну систему організму, запобігаючи цим розвитку захворювань. Тому, на сьогодні розробка антибіотиків вузького спектру дії, які діють вибірково проти *B. burgdorferi* є надзвичайно актуальною [57-59]. Пацієнти з ізольованим РА АБТ не отримували, проте їм було призначено ХМАРП, які аналогічно продемонстрували свій негативний вплив на мікробіоту кишки. ХМАРП, зокрема метотрексат, спричиняє порушення кишкової мікробіоти та знижує імунну реакцію організму, що продемонстровано у сучасних наукових дослідженнях [213, 214]. Ці дані відповідають результатам нашого дослідження, адже у пацієнтів з ізольованим РА спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження захисної мікробіоти та посилюваль активність УПМ.

Змінилася і структура дисбіозу на фоні призначення стандартної схеми лікування (рис. 5.8, 5.9, 5.10).

Отримавши результати досліджень мікробіоти товстої кишки після призначеної стандартної схеми лікування було встановлено, що достовірно ( $p < 0,05$ ) зросло число пацієнтів з III ступенем ДЗК серед всіх обстежуваних когорт та відстежувалась відсутність пацієнтів з нормоценозом. Серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* достовірно ( $p < 0,05$ ) знизилось число пацієнтів з I ступенем дисбіозу.



Рисунок 5.8 – Структура дисбіотичних змін кишківника на фоні стандартної терапії у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, n=39

Примітка. \* – статистично достовірною різниця показників через 1 місяць після лікування,  $p < 0,05$ .

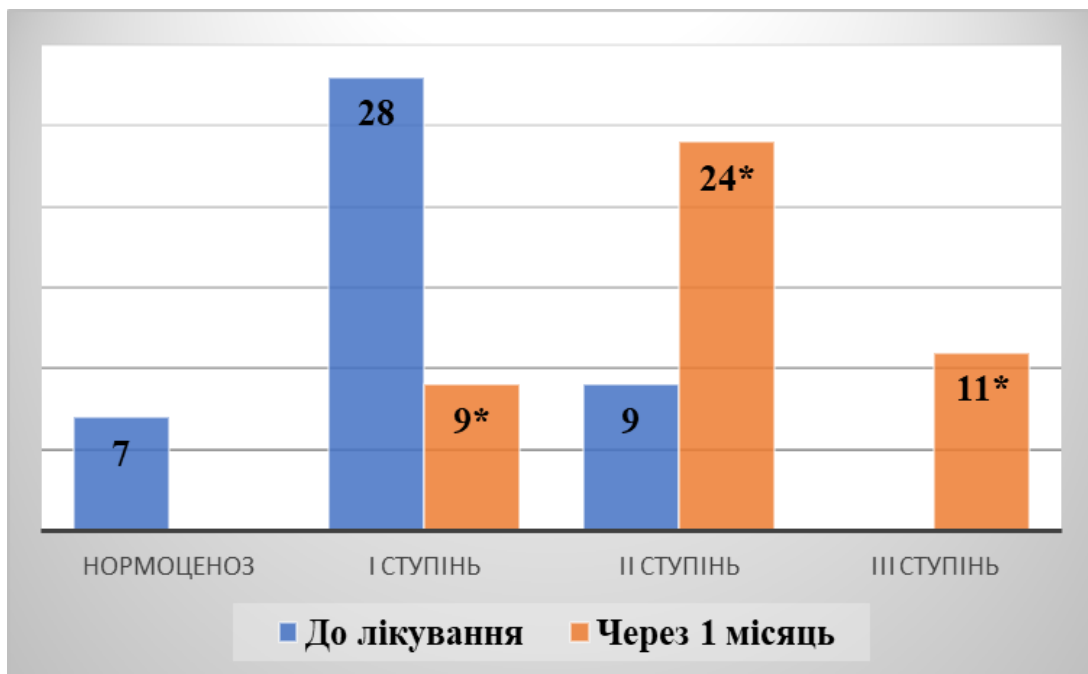


Рисунок 5.9 – Структура дисбіотичних змін кишківника на фоні стандартної терапії у пацієнтів з ЛА, n=44

Примітка. \* – статистично достовірною різниця показників через 1 місяць після лікування,  $p < 0,05$ .



Рисунок 5.10 – Структура дисбіотичних змін кишківника на фоні стандартної терапії у пацієнтів з ізольованим РА, n=43

Примітка. \* – статистично достовірна різниця показників через 1 місяць після лікування,  $p < 0,05$ .

Щодо 2 та 3 групи встановлено статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання пацієнтів з ознаками кишкового дисбіозу II ступеня.

Проводячи оцінку ефективності лікування хворих з артритом звертаємо увагу на суб'єктивні відчуття пацієнтів. З метою адекватної оцінки динаміки показників, які впливають на ЯЖ пацієнтів, нами запропоновано пацієнтам заповнити валідизовані опитувальники якості життя SF-36 та функціонального статусу HAQ-DI через 1 місяць після призначеного лікування (табл. 5.5)

Аналізуючи показники якості життя пацієнтів через 1 місяць після лікування, констатували покращення функціонального статусу хворих, лабільності емоційного стану, збільшення показників фізичної активності.

Щодо ФКЗ, то покращився він у всіх групах пацієнтів, проте найбільше на 25,5 %, ( $p < 0,01$ ) вищим він став серед когорти пацієнтів з ЛА, серед хворих

з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* – на 18,8 %, ( $p < 0,05$ ) та в хворих з ізольованим РА достовірно ( $p < 0,05$ ) зріс на 9,2 %.

Таблиця 5.5 – Результати порівняння якості життя пацієнтів за шкалами опитувальника SF-36 та HAQ-DI, на фоні стандартної терапії, бали ( $M \pm m$ )

Шкали	Етап дослідження	Групи хворих		
		1 група	2 група	3 група
1	2	3	4	5
HAQ-DI	До лікування	2,1 ± 0,05	1,7 ± 0,09	1,42 ± 0,04
	Через 1 місяць	1,68 ± 0,05***	1,12 ± 0,08***	0,87 ± 0,03***
SF-36				
Фізичне функціонування (PF)	До лікування	31,79 ± 2,14	39,75 ± 2,43	64,28 ± 2,87
	Через 1 місяць	53,99 ± 2,34**	68,45 ± 3,01***	76,12 ± 1,98**
Рольове фізичне функціонування (RP)	До лікування	44,11 ± 2,89	56,20 ± 3,97	69,46 ± 3,24
	Через 1 місяць	60,56 ± 2,87**	70,12 ± 2,78**	78,67 ± 2,45**
Біль (BP)	До лікування	28,86 ± 2,75	40,52 ± 4,24	67,51 ± 2,11
	Через 1 місяць	53,90 ± 2,23***	69,23 ± 3,18**	80,23 ± 2,67**
Загальне здоров'я (GH)	До лікування	36,26 ± 2,20	40,24 ± 3,92	58,46 ± 3,82
	Через 1 місяць	52,45 ± 2,98**	68,09 ± 3,11**	73,19 ± 2,97***
Життєва активність (VT)	До лікування	33,51 ± 2,62	37,83 ± 3,24	59,23 ± 2,86
	Через 1 місяць	52,67 ± 2,78**	62,94 ± 2,56***	65,87 ± 2,54*
Соціальне функціонування (SF)	До лікування	31,88 ± 2,54	39,12 ± 3,33	67,28 ± 3,71
	Через 1 місяць	57,34 ± 2,09**	64,78 ± 2,67***	72,34 ± 2,89*
Рольове емоційне функціонування (RE)	До лікування	27,03 ± 2,91	34,83 ± 3,01	63,09 ± 2,12
	Через 1 місяць	52,45 ± 2,56**	59,61 ± 2,78***	69,23 ± 2,45*
Психічне здоров'я (MH)	До лікування	25,43 ± 3,04	30,19 ± 3,41	56,28 ± 3,92
	Через 1 місяць	51,76 ± 3,71***	59,55 ± 3,23**	68,12 ± 2,78**
Фізичний компонент здоров'я (PCS)	До лікування	35,97 ± 3,26	43,58 ± 3,04	64,83 ± 2,98
	Через 1 місяць	54,81 ± 2,84**	69,07 ± 2,67**	73,98 ± 2,45*

Продовження таблиці 5.5

1	2	3	4	5
Психологічний компонент здоров'я (MCS)	До лікування	29,85 ± 3,18	35,46 ± 3,15	61,32 ± 3,14
	Через 1 місяць	53,82 ± 2,75***	62,09 ± 2,74***	68,81 ± 2,94*
Примітка. *p < 0,05; **p < 0,01, *** p < 0,001 – достовірність відмінностей показників через 1 місяць після лікування порівняно з показниками до лікування.				

Фізична активність пацієнтів значно краще відновлювалась там, де спостерігалось переважно моноураження суглобів, як у когорті пацієнтів з ЛА. У хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* переважало поліураження суглобів, відповідно фізичний стан в більшій мірі обмежував виконання фізичних навантажень (ходьбу, піднімання по сходах, самообслуговування, виконання повсякденних обов'язків).

Щодо ПКЗ, зауважили достовірне його покращення ( $p < 0,001$ ) на 26,6 % серед пацієнтів з ЛА, на 24,0 % ( $p < 0,001$ ) у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та достовірно ( $p < 0,05$ ) більша кількість балів на 7,5 % серед когорті пацієнтів з ізольованим РА. На фоні призначеної терапії з покращенням клінічної картини захворювання, зростає і життєва активність пацієнтів, покращується емоційний стан, знижується число депресій, переживань, значно нормалізується психологічне благополуччя пацієнтів. Застосування валідизованого опитувальника SF-36 сприяє об'єктивному аналізу патології у пацієнтів та допомагає в удосконаленні лікувальної тактики.

Оцінка функціонального статусу пацієнтів за HAQ-DI продемонструвала достовірне ( $p < 0,001$ ) його зниження у пацієнтів всіх груп. Середні значення серед пацієнтів 1 та 2 групи після лікування коливались в межах 1,1-2,0, що відповідало помірним порушенням життєдіяльності, повсякденну діяльність з деякими труднощами виконували пацієнти з ЛА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, тоді як у пацієнтів з ізольованим РА даний індекс входив у числові значення від 0-1,0, що вказував на мінімальні порушення життєдіяльності після лікування, що не викликали труднощів у повсякденному житті.

## 5.2 Оцінка ефективності модифікованої терапії із застосуванням пробіотика в комплексній терапії пацієнтів з артритами

При лікуванні пацієнтів АБТ, ХМАРП, що здатні викликати чи посилювати кишковий дисбіоз, раціональним вважали призначення пробіотика всім пацієнтам обстежуваних когорт. Беручи до уваги дослідження інших авторів про доцільність використання пробіотичних препаратів у складі комплексної терапії ревматологічних захворювань [215-217], враховуючи їх протизапальну та антиоксидантну дію, нами призначено пробіотичний препарат, який виявляє антагоністичну активність до широкого спектра УПМ різних видів мікроорганізмів, особливо до грибів роду *Candida*, бактерій роду *Proteus*, *Staphylococcus* [218].

Продемонстровані результати досліджень свідчать про те, що включення до комплексної терапії пацієнтів з артритами пробіотика сприяє покращенню мікробіоценозу товстої кишки (табл. 5.6, 5.7). Після прийому даного препарату значно збільшився відсоток пацієнтів у яких достовірно ( $p < 0,05$ ) зросла кількість біфідо- та лактобактерій, у пацієнтів з ізольованим РА число *Lactobacillus spp.* та *Bifidobacterium spp.* досягнуло рівня контрольної групи. Призначення пробіотика сприяло зниженню активації УПМ, число та відсоток висівання грибів роду *Candida*, *S. aureus*, *S. epidermidis* (*gem*+), *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Veilonella spp.* та інших статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) знизилась після прийому модифікованої схеми лікування із застосуванням пробіотичного препарату та були достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчими аніж до початку лікування із застосуванням стандартної схеми лікування серед всіх обстежуваних когорт пацієнтів. Щодо *E. coli* з нормальними властивостями після прийому пробіотика спостерігали її достовірне ( $p < 0,05$ ) кількісне зростання серед усіх груп пацієнтів, що вказувало на позитивну динаміку дисбіозу кишківника.



Таблиця 5.6 – Динаміка вмісту якісних та кількісних показників мікрофлори товстої кишки облігатних анаеробних бактерій у пацієнтів досліджуваних груп (% висівання у хворих, lg КУО/г, Me  $\pm$  SD), день 0, через 1 місяць після призначеного стандартного лікування та через 3 місяці після призначення пробіотика

Мікроорганізми	Етап дослідження	Групи хворих					
		1 група, n=39		2 група, n=44		3 група, n=43	
		%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г
Bifidobacterium spp.	До лікування	71,8	5,98 $\pm$ 0,37	84,1	6,59 $\pm$ 0,49	88,3	6,63 $\pm$ 0,82
	Через 1 місяць	59,0	4,82 $\pm$ 0,23*	65,9	5,24 $\pm$ 0,44*	81,4	6,12 $\pm$ 0,75
	Через 3 місяці	84,6	7,49 $\pm$ 0,22#^	95,4	8,12 $\pm$ 0,38#^	100	9,68 $\pm$ 0,84#^
Bacteroides spp.	До лікування	79,5	13 $\pm$ 0,38	72,7	11,00 $\pm$ 0,44	55,8	10,53 $\pm$ 0,21
	Через 1 місяць	82,0	13,97 $\pm$ 0,35	77,3	11,84 $\pm$ 0,28	60,5	11,02 $\pm$ 0,24
	Через 3 місяці	71,8	11,03 $\pm$ 0,23^#	63,6	9,23 $\pm$ 0,35^#	46,5	8,07 $\pm$ 0,23^#
Peptostreptococcus spp.	До лікування	53,8	12,00 $\pm$ 0,62	36,3	9,06 $\pm$ 0,41	30,2	8,02 $\pm$ 0,38
	Через 1 місяць	66,7	13,44 $\pm$ 0,33*	56,8	10,22 $\pm$ 0,36*	55,8	8,64 $\pm$ 0,23
	Через 3 місяці	43,6	10,25 $\pm$ 0,53^#	31,8	8,12 $\pm$ 0,49^#	27,9	6,78 $\pm$ 0,26^#
Eubacterium spp.	До лікування	51,3	6,85 $\pm$ 0,23	45,4	6,23 $\pm$ 0,35	44,1	7,56 $\pm$ 0,16
	Через 1 місяць	43,6	5,79 $\pm$ 0,23*	38,6	5,18 $\pm$ 0,26*	39,5	6,61 $\pm$ 0,20*
	Через 3 місяці	56,4	8,12 $\pm$ 0,28^#	56,8	7,69 $\pm$ 0,31^#	55,8	8,84 $\pm$ 0,18^#
Fusobacterium spp.	До лікування	48,7	11,24 $\pm$ 0,13	36,4	9,02 $\pm$ 0,12	30,2	8,15 $\pm$ 0,17
	Через 1 місяць	53,8	11,88 $\pm$ 0,22	50,0	9,64 $\pm$ 0,19	34,9	8,62 $\pm$ 0,20
	Через 3 місяці	41,0	9,23 $\pm$ 0,19^#	27,3	7,23 $\pm$ 0,17^#	23,3	6,23 $\pm$ 0,19^#
Clostridium spp.	До лікування	56,4	8,74 $\pm$ 0,12	20,5	6,12 $\pm$ 0,16	11,6	3,24 $\pm$ 0,26
	Через 1 місяць	64,1	9,83 $\pm$ 0,17*	31,8	7,31 $\pm$ 0,22*	20,9	3,97 $\pm$ 0,32*
	Через 3 місяці	51,3	7,09 $\pm$ 0,15^#	12,8	4,87 $\pm$ 0,18^#	9,3	2,95 $\pm$ 0,34^#
Veilonella spp.	До лікування	48,7	10,44 $\pm$ 0,32	45,5	8,12 $\pm$ 0,29	37,2	6,57 $\pm$ 0,31
	Через 1 місяць	53,8	11,02 $\pm$ 0,23	52,3	8,89 $\pm$ 0,29	44,2	7,12 $\pm$ 0,33
	Через 3 місяці	43,6	9,12 $\pm$ 0,29^#	36,4	6,93 $\pm$ 0,31^#	30,2	6,32 $\pm$ 0,31^#

Примітка. \* – різниця достовірна до лікування та через 1 місяць,  $p < 0,05$ ; ^ – різниця достовірна до лікування та через 3 місяці,  $p < 0,05$ ; # – різниця достовірна через 1 та 3 місяці,  $p < 0,05$ , в межах однієї групи.

Таблиця 5.7 – Динаміка вмісту якісних та кількісних показників мікрофлори товстої кишки факультативних анаеробних бактерій у пацієнтів досліджуваних груп (% висівання у хворих, lg КУО/г, Me  $\pm$  SD), день 0, через 1 місяць після призначеної стандартної схеми лікування, через 3 місяці після прийому пробіотики

Мікроорганізми	Етап дослідження	Групи хворих					
		1 група n=39		2 група n=44		3 група n=43	
		%	lg КУО/г	%	lg КУО/г	%	lg КУО/г
1	2	3	4	5	6	7	8
Lactobacillus spp.	До лікування	66,7	5,82 $\pm$ 0,16	84,6	5,64 $\pm$ 0,25	83,7	6,79 $\pm$ 0,19
	Через 1 місяць	56,4	4,35 $\pm$ 0,14*	72,7	4,48 $\pm$ 0,26*	79,1	5,43 $\pm$ 0,21*
	Через 3 місяці	82,0	6,74 $\pm$ 0,17 <sup>#</sup>	91,0	7,29 $\pm$ 0,27 <sup>#</sup>	97,7	8,34 $\pm$ 0,21 <sup>#</sup>
Escherichia coli нормальна	До лікування	76,9	5,12 $\pm$ 0,20	81,8	5,79 $\pm$ 0,19	81,4	6,82 $\pm$ 0,15
	Через 1 місяць	71,8	4,09 $\pm$ 0,18*	74,4	4,88 $\pm$ 0,20*	76,7	5,73 $\pm$ 0,16*
	Через 3 місяці	82,1	7,09 $\pm$ 0,16 <sup>#</sup>	84,6	6,95 $\pm$ 0,22 <sup>#</sup>	97,7	8,94 $\pm$ 0,12 <sup>#</sup>
E. coli зі зміненими ферментативними властивостями	До лікування	28,2	8,89 $\pm$ 0,19	15,1	6,23 $\pm$ 0,13	9,3	4,96 $\pm$ 0,27
	Через 1 місяць	35,9	9,08 $\pm$ 0,21	27,3	7,39 $\pm$ 0,15*	11,6	5,15 $\pm$ 0,24
	Через 3 місяці	23,1	7,45 $\pm$ 0,22 <sup>#</sup>	13,6	5,12 $\pm$ 0,15 <sup>#</sup>	9,3	4,12 $\pm$ 0,22 <sup>#</sup>
E. coli лактозонегативна	До лікування	23,1	6,45 $\pm$ 0,13	15,1	4,23 $\pm$ 0,19	11,6	3,09 $\pm$ 0,33
	Через 1 місяць	25,6	6,98 $\pm$ 0,16	18,2	4,73 $\pm$ 0,21	13,9	3,72 $\pm$ 0,28
	Через 3 місяці	17,9	5,12 $\pm$ 0,11 <sup>#</sup>	13,6	3,98 $\pm$ 0,27	9,3	2,74 $\pm$ 0,32
E. coli (гем+)	До лікування	74,4	8,92 $\pm$ 0,29	70,5	6,43 $\pm$ 0,26	-	-
	Через 1 місяць	79,5	9,84 $\pm$ 0,27*	77,7	7,59 $\pm$ 0,24*	-	-
	Через 3 місяці	48,7	6,87 $\pm$ 0,23 <sup>#</sup>	40,9	5,33 $\pm$ 0,17 <sup>#</sup>	-	-
Proteus spp.	До лікування	46,2	8,23 $\pm$ 0,12	43,2	6,39 $\pm$ 0,15	13,33	3,86 $\pm$ 0,25
	Через 1 місяць	53,8	8,89 $\pm$ 0,14*	50,0	7,04 $\pm$ 0,17*	10,25	4,12 $\pm$ 0,22
	Через 3 місяці	38,5	7,29 $\pm$ 0,11 <sup>#</sup>	32,6	5,57 $\pm$ 0,14 <sup>#</sup>	9,3	3,08 $\pm$ 0,19 <sup>#</sup>

Продовження таблиці 5.7

1	2	3	4	5	6	7	8
Klebsiella spp.	До лікування	38,5	4,23 ± 0,22	31,8	4,12 ± 0,25	23,2	2,74 ± 0,27
	Через 1 місяць	41,0	4,78 ± 0,23*	34,1	4,73 ± 0,23*	30,2	3,37 ± 0,22
	Через 3 місяці	20,5	3,65 ± 0,19#	22,7	3,77 ± 0,20#	18,6	2,03 ± 0,18#
Citrobacter spp.	До лікування	28,2	9,24 ± 0,20	20,5	6,89 ± 0,25	11,6	3,94 ± 0,18
	Через 1 місяць	33,3	9,72 ± 0,16*	27,7	7,23 ± 0,21*	13,9	4,66 ± 0,16*
	Через 3 місяці	20,5	8,12 ± 0,18^#	15,1	5,23 ± 0,21^#	9,3	3,11 ± 0,13#
Enterobacter spp.	До лікування	46,2	7,54 ± 0,17	34,1	5,21 ± 0,28	20,9	4,05 ± 0,22
	Через 1 місяць	53,8	7,92 ± 0,15	43,2	6,02 ± 0,25*	27,9	4,79 ± 0,19*
	Через 3 місяці	30,8	6,12 ± 0,12	27,2	4,06 ± 0,18#	13,9	3,41 ± 0,15
S. aureus	До лікування	46,2	6,23 ± 0,14	38,6	4,85 ± 0,16	23,2	3,87 ± 0,11
	Через 1 місяць	51,3	7,18 ± 0,15*	40,9	5,62 ± 0,17*	30,2	4,39 ± 0,15
	Через 3 місяці	38,5	5,14 ± 0,22^#	31,8	3,95 ± 0,17^#	13,9	3,04 ± 0,11^#
S. saprophyticus	До лікування	38,5	4,23 ± 0,22	31,8	4,12 ± 0,25	27,9	2,74 ± 0,27
	Через 1 місяць	43,6	4,92 ± 0,20	34,1	4,88 ± 0,23	30,2	3,37 ± 0,31
	Через 3 місяці	25,6	3,88 ± 0,19#	20,4	3,52 ± 0,21#	18,6	2,12 ± 0,26#
S. epidermidis (гем+)	До лікування	17,9	6,2 ± 0,26	15,9	5,76 ± 0,19	9,3	3,97 ± 0,23
	Через 1 місяць	23,1	6,97 ± 0,24*	20,5	6,17 ± 0,21	13,9	4,58 ± 0,25*
	Через 3 місяці	12,8	5,09 ± 0,21^#	9,1	4,11 ± 0,25^#	4,6	3,01 ± 0,21^#
Гриби роду Candida	До лікування	64,1	7,68 ± 0,18	52,3	5,87 ± 0,24	46,5	3,14 ± 0,32
	Через 1 місяць	76,9	8,84 ± 0,17*	61,4	6,69 ± 0,23*	51,2	3,89 ± 0,33
	Через 3 місяці	43,6	4,81 ± 0,15^#	36,4	4,43 ± 0,19^#	25,6	2,21 ± 0,29^#

Примітка. \* – різниця достовірна до лікування та через 1 місяць,  $p < 0,05$ ; ^ – різниця достовірна до лікування та через 3 місяці,  $p < 0,05$ ; # – різниця достовірна через 1 та 3 місяці,  $p < 0,05$ .

Кількісне значення *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.* аналогічно проявилось зменшенням висівання ( $p < 0,05$ ) на фоні прийому пробіотичного препарату серед обстежених пацієнтів трьох груп.

Нами встановлені зміни і в структурі ДЗК, результати представлені на рисунках 5.11, 5.12, 5.13.

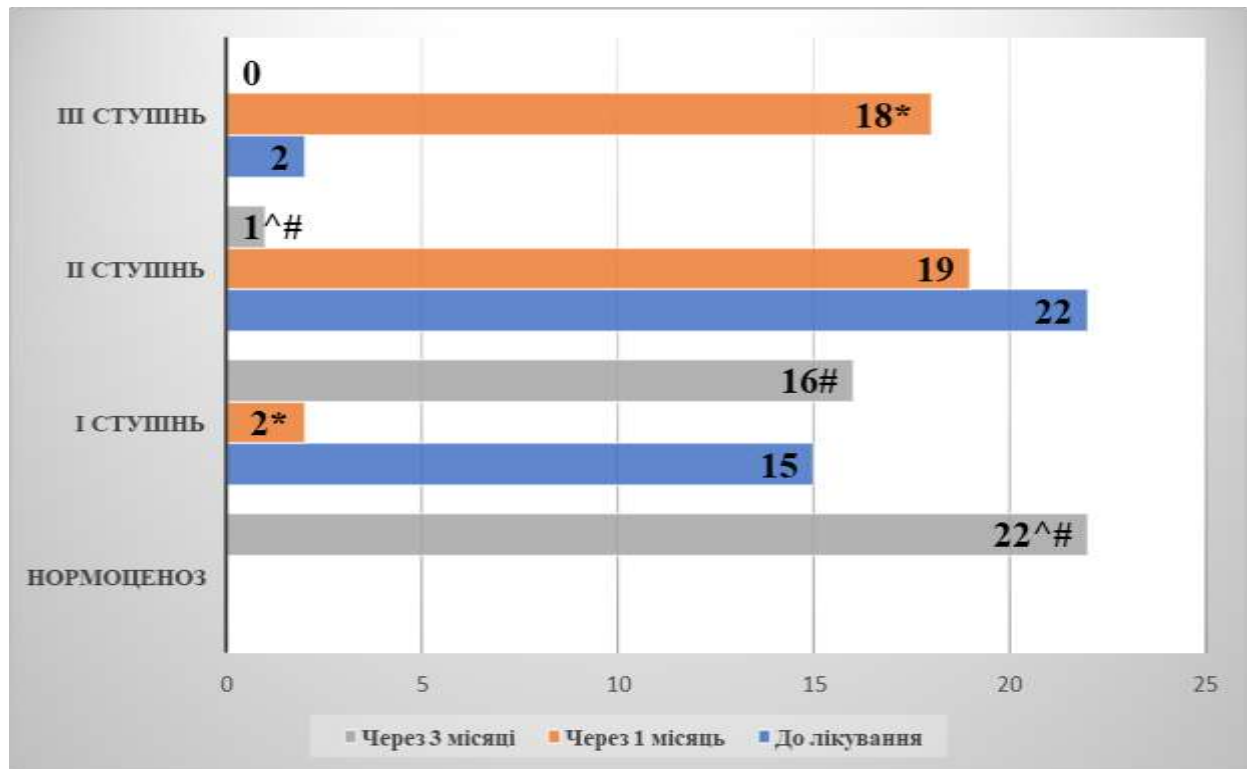


Рисунок 5.11 – Динаміка структури ДЗК у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, n=39

Примітка. \* – різниця достовірна до лікування та через 1 місяць,  $p < 0,05$ ; ^ – різниця достовірна до лікування та через 3 місяці,  $p < 0,05$ ; # – різниця достовірна через 1 та 3 місяці,  $p < 0,05$ .

У когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, після прийому пробіотика встановлено, що достовірно ( $p < 0,05$ ) зросло число хворих з нормоценозом після дослідження якісного та кількісного складу мікробіоти товстої кишки, коли до призначеного лікування за І схемою та після нього не було виявлено жодного пацієнта в даній когорті з нормоценозом.

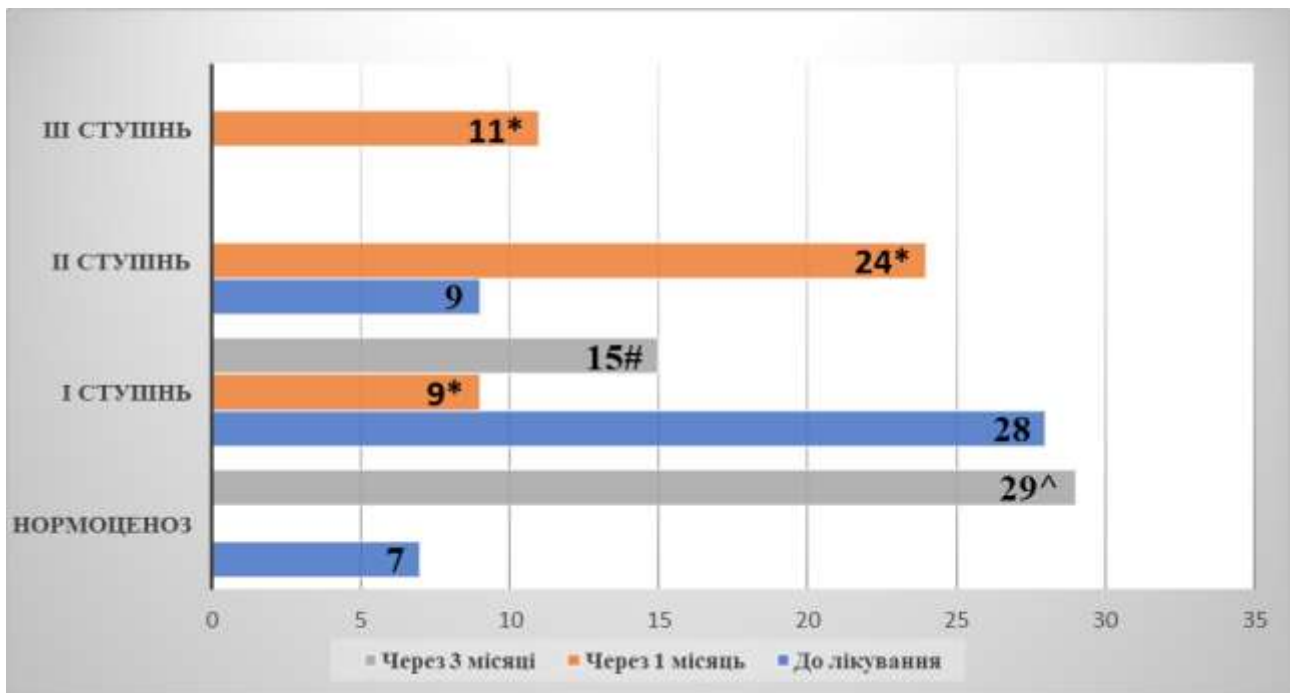


Рисунок 5.12 – Динаміка структури ДЗК у пацієнтів з ЛА, n=44

Примітка. \* – різниця достовірна до лікування та через 1 місяць,  $p < 0,05$ ; ^ – різниця достовірна до лікування та через 3 місяці,  $p < 0,05$ ; # – різниця достовірна через 1 та 3 місяці,  $p < 0,05$

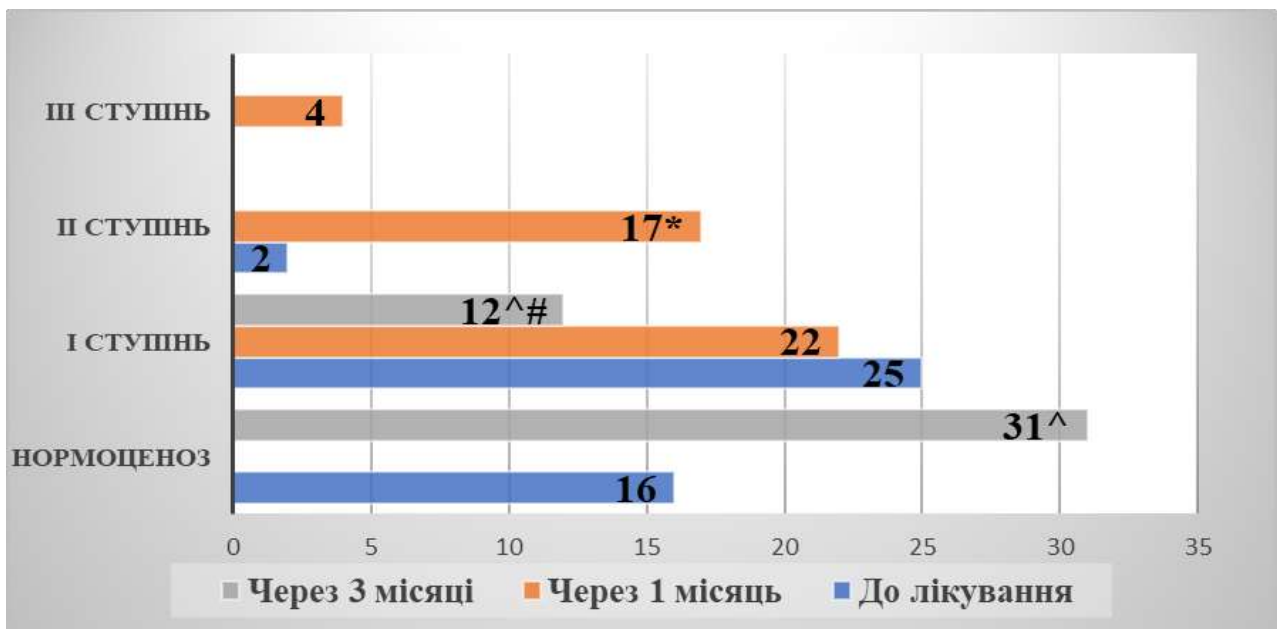


Рисунок 5.13 – Динаміка структури ДЗК у пацієнтів з ізольованим РА, n=43

Примітка. \* – різниця достовірна до лікування та через 1 місяць,  $p < 0,05$ ; ^ – різниця достовірна до лікування та через 3 місяці,  $p < 0,05$ ; # – різниця достовірна через 1 та 3 місяці,  $p < 0,05$

Достовірно ( $p < 0,05$ ) у 8 разів зросла кількість осіб з I ступенем дисбіозу та на 46,1 % зменшилось число пацієнтів з II ступенем ДЗК через 3 місяці. З ознаками III ступеня дисбіозу після прийому пробіотика осіб не було виявлено, тоді, як після призначення АБТ+ХМАРП у 18 хворих було діагностовано III ступінь дисбіозу.

Щодо впливу пробіотика на структуру дисбіозу кишківника у пацієнтів з ЛА, зауважили присутній лише I ступінь дисбіозу та нормаценоз. Встановлено достовірне ( $p < 0,05$ ) збільшення числа хворих з нормаценозом на 50 % в порівнянні з кількістю пацієнтів з нормаценозом до призначеного лікування згідно з I схемою та знизилась ( $p < 0,05$ ) кількість осіб з дисбіозом I ступеня у 1,8 рази. ДЗК II та III ступеня на фоні застосування пробіотичної терапії у пацієнтів даної когорти були відсутніми.

Стосовно структури дисбіотичних змін після прийому пробіотика серед пацієнтів з ізольованим РА констатовано достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання числа пацієнтів з нормаценозом на 34,9 % та зменшилось ( $p < 0,05$ ) число пацієнтів з I ступенем дисбіозу на 30,2 % порівняно з пацієнтами до отримання будь-якого лікування та на 23,3 % після отриманого лікування згідно з I схемою. В даній когорті хворих не було виявлено в жодного пацієнта ДЗК II та III ступенів.

Отже, на фоні застосування у схемах комплексної терапії полікомпонентного пробіотика спостерігалися позитивні зміни у бік нормаценозу у когортах всіх обстежуваних пацієнтів.

Після призначеної модифікованої схеми лікування нами визначено і рівні цитокінів у сироватці крові пацієнтів.

Аналіз динаміки вмісту про- та протизапальних цитокінів констатував, що пробіотичний препарат сприяє не тільки нормалізації кишкової мікробіоти, але й впливає на зворотній розвиток запалення шляхом посиленої продукції протизапальних цитокінів та інгібування синтезу прозапальних цитокінів (табл. 5.8).

Таблиця 5.8 – Динаміка вмісту цитокінів у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ЛА та ізольованим РА до лікування (день 0), через 1 місяць після лікування, через 3 місяці після призначення пробіотики, Ме [Lq; Uq]

Цитокіни пг/мл	Етап дослідження	Групи хворих		
		1 група	2 група	3 група
ІЛ-6	До лікування	19,09 (10,34;45,67)	11,25 (8,39;13,56)	6,78 (2,45;9,56)
	Через 1 місяць	8,98 (4,34;29,89)*	7,89 (6,74;9,91)*	2,78 (2,31;3,04)*
	Через 3 місяці	7,56 (3,27;24,11) ^#	7,04 (5,99;8,66) ^	2,15 (1,97;2,92) ^
ІЛ-8	До лікування	9,34 (4,56;13,56)	6,61 (3,57;11,89)	5,06 (2,45;9,34)
	Через 1 місяць	6,12 (5,89;7,58)*	3,27 (3,02;5,11)*	2,68 (2,11;4,23)*
	Через 3 місяці	5,64 (5,12;7,29) ^	3,11 (2,94;5,11) ^	2,43 (2,11;4,23) ^
ФНП-α	До лікування	12,34 (10,34;19,09)	7,83 (4,98;11,89)	4,78 (1,99;8,90)
	Через 1 місяць	9,02 (9,23;14,12)*	4,18 (3,33;6,09)*	1,89 (1,45;3,19)*
	Через 3 місяці	8,65 (8,44;13,16) ^	4,06 (2,95;5,87) ^	1,89 (1,45;3,19) ^
ІЛ-10	До лікування	4,45 (3,09;9,45)	13,99 (8,78;17,95)	8,34 (5,67;12,56)
	Через 1 місяць	6,78 (2,34;10,12)*	19,24 (17,21;22,05)*	12,45 (11,09;14,98)*
	Через 3 місяці	8,37 (4,19;13,49) ^#	23,49 (19,56;29,77) ^#	16,08 (13,73;21,09) ^#
ІЛ-4	До лікування	3,56 (2,34; 5,67)	13,45 (7,22; 13,83)	4,34 (2,55; 6,89)
	Через 1 місяць	5,29 (4,64;7,12)*	16,87 (14,09;20,25)*	7,55 (6,23;9,89)*
	Через 3 місяці	8,92 (6,69;11,34) ^#	19,12 (16,48;25,33) ^#	10,77 (8,12;15,47) ^#

Примітка. \* – різниця достовірна до лікування та через 1 місяць,  $p < 0,05$ ; ^ – різниця достовірна до лікування та через 3 місяці,  $p < 0,05$ ; # – різниця достовірна через 1 та 3 місяці,  $p < 0,05$ .

Щодо медіани ІЛ-10 та ІЛ-4, то констатовано достовірне зростання ( $p < 0,05$ ) їх у сироватці крові всіх груп обстежених пацієнтів як після застосування І схеми лікування, так і ІІ. ІЛ-6 проявився статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) зниженням медіани у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та у двох інших групах спостерігалась тенденція до його зниження. ФНП- $\alpha$  у групі пацієнтів з ізольованим РА залишався незмінним, у двох інших – дещо знизився ( $p > 0,05$ ). Проте з вихідними даними, які були до лікування, то на фоні комплексної терапії через 3 місяці виявлено достовірне зниження ( $p < 0,05$ ) ФНП-  $\alpha$  серед всіх когорт пацієнтів. ІЛ-8 також характеризувався тенденцією до зниження серед усіх когорт пацієнтів після прийому пробіотика.

Отже, призначений нами пробіотик має вплив на імунологічний статус пацієнтів, посилюючи захисні ефекти організму при вираженій запальній реакції шляхом зниження рівня прозапальних цитокінів та посиленій продукції протизапальних.

Згідно з даними дослідженнями сучасних науковців [219], де описано, що у пацієнтів, які отримували пробіотики, спостерігалось зниження концентрації С-реактивного білка у сироватці крові, який являється маркером системної запальної відповіді, зменшувався больовий синдром у суглобах, нами вирішено провести оцінку активності захворювання за індексом DAS 28 у когорті обстежуваних пацієнтів після призначеного пробіотичного препарату.

Призначений нами пробіотик в комплексі до стандартної протокольної схеми лікування здійснювали вплив на активність захворювання, знижуючи індекс DAS 28 (табл. 5.9). Модифікована терапія позитивно впливає на перебіг активності захворювання, у пацієнтів з ЛА та ізольованим РА медіана індексу DAS 28 досягнула значень, що відповідали ремісії та у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* – середній активності захворювання. Достовірного ( $p < 0,05$ ) зниження індекс DAS 28 досягнув через 1 та 3 місяці у



когорті хворих з ЛА, у двох інших групах спостерігалася тенденція до його зниження.

Таблиця 5.9 – Динаміка активності захворювання за DAS 28 у пацієнтів з РА, асоційованим з *V. burgdorferi*, ЛА та ізольованим РА до лікування (день 0), через 1 місяць, через 3 місяці після призначення пробіотичного препарату Me [Lq; Uq]

Показник	Етап дослідження	Групи хворих		
		1 група n=39	2 група n=44	3 група n=43
DAS 28	До лікування	5,32 (4,20;6,09)	4,57 (4,10;5,08)	3,87 (3,33;4,52)
	Через 1 місяць	4,11 (3,55;4,84)*	3,20 (2,51;3,93)*	2,98 (2,06;3,65)*
	Через 3 місяці	3,87 (3,25;4,57) ^	2,56 (2,12;3,42) ^#	2,31 (1,94;3,42) ^

Примітка. \* – різниця достовірна до лікування та через 1 місяць,  $p < 0,05$ ; ^ – різниця достовірна до лікування та через 3 місяці,  $p < 0,05$ ; # – різниця достовірна через 1 та 3 місяці,  $p < 0,05$ .

Після комплексного лікування через 3 місяці констатовано достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження числа пацієнтів, котрі згідно з класифікаційними критеріями менеджменту РА, відносились до категорії пацієнтів, що важко піддаються лікуванню (рис. 5.14) серед всіх груп обстежуваних, проте найвищий відсоток таких осіб залишався в групі хворих з РА, асоційованим з *V. burgdorferi* (43,6 %), що в 9,5 рази перевищував число пацієнтів даної категорії в групі з ізольованим РА.

Наводимо клінічне спостереження:

*Хвора Т., 51 рік (медична карта амбулаторного хворого № 00256), звернулася зі скаргами на біль, скутість, набряклість дрібних суглобів кистей обох верхніх кінцівок та біль, припухлість, почервоніння шкіри в ділянці лівого колінного суглоба, обмеження активних рухів в ньому, виражену загальну слабкість, швидку втомлюваність. РА хворіє протягом 3-ох років, а погіршення стану та припухлість і біль лівого колінного суглоба турбують*

протягом останніх 8-10 днів. В анамнезі вказує на укуси кліща, який був більше як пів року тому на дачі. Самостійно видалила кліща орієнтовно через 72 години, антибіотикопрофілактики не отримувала. Наявність еритеми в анамнезі не пригадує. За медичною допомогою не зверталася. Алергологічний анамнез не обтяжений. Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості, температура тіла 37,8 °С. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки блідо-рожеві. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені.

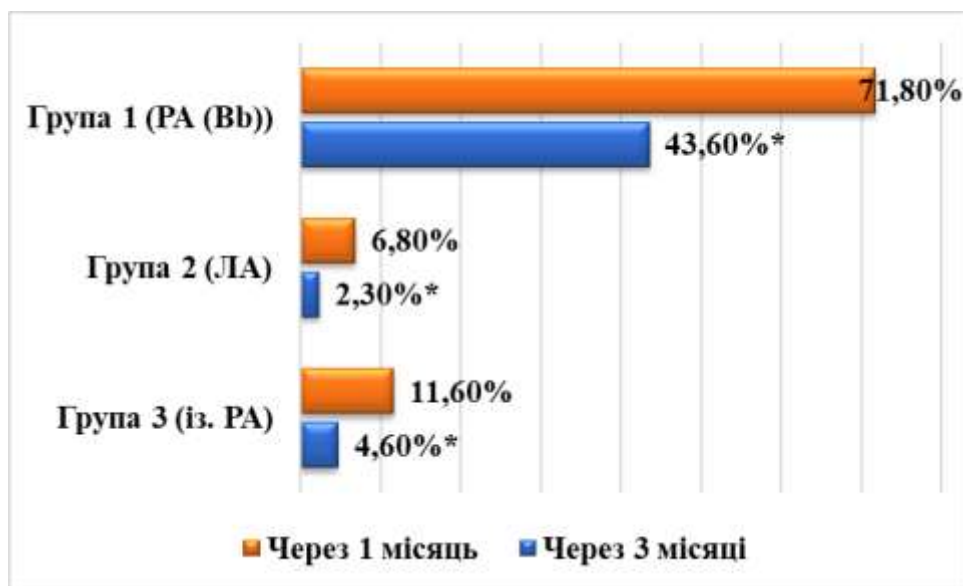


Рисунок 5.14 – Динаміка кількості пацієнтів, що важко піддавались лікуванню («difficult-to-treat») на фоні комплексної терапії, n=126, %

Примітка. \* – різниця достовірна через 3 місяці,  $p < 0,05$ .

*Cor* – діяльність серця ритмічна, тони звучні. Пульс 78 за 1 хв, артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст., частота дихання – 16/хв. Язик вологий. Аускультативно над легенями везикулярне дихання. Живіт м'який, пальпаторно неболючий, нижній край печінки по краю реберної дуги. Симптом Пастернацького негативний двобічно. Периферичні набряки відсутні. Випорожнення сформовані. Сечопуск вільний, добовий діурез достатній.

При огляді суглобів: КБС – 21, КПС – 18, п'ястно-фалангові та міжфалангові суглоби кистей обох верхніх кінцівок деформовані, болючі при пальпації, незначна гіперемія шкіри навколо них, труднощі при стисканні

долоні в кулак. При огляді лівого колінного суглоба відмічається набряк, болючість при пальпації, гіперемія шкіри, обмеженість активних та пасивних рухів. Індекс DAS 28 становив 5,21. Лабораторно: ШОЕ – 55мм/год, СРБ – 98 мг/л. Позитивні РФ та АЦЦП. Хворій проведено двоетапну серологічну діагностику Лайм-бореліозу. На першому етапі методом ІФА у сироватці крові пацієнтки виявлено антитіла до *B. burgdorferi s. l* - антиIgM 11,23 Од/мл (результат негативний) і антиIgG 94,48 Од/мл (результат позитивний). На другому етапі методом імуноблоту знайдено специфічні антитіла класу IgG до антигенів *VlsE B. burgdorferi s. s*, p39, p41, p83. Рівень цитокінів в сироватці крові: ФНП-α – 11,23 пг/мл, ІЛ-6 – 22,69 пг/мл, ІЛ-8 – 11,09 пг/мл, ІЛ-10 – 5,12 пг/мл, ІЛ-4 – 4,78 пг/мл.

Після бакпосіву калу у хворої виявлено ДЗК II ступеня (біфідобактерій – 4,78 lg КУО/г, лактобактерії – 5,09 lg КУО/г, гриби роду *Candida* - 8,94 lg КУО/г, *E.coli* (гем+) – 7,91 lg КУО/г, *s. aureus* – 7,18 lg КУО/г).

Рентгенологічно суглоби кистей: навколосуглобовий остеопороз, незначне звуження суглобових щілин, узури поодинокі.

На УЗД лівого колінного суглоба: кіста Бейкера.

Діагноз: Ревматоїдний артрит, асоційований з *Borrelia burgdorferi*: полі-артрит, серопозитивний з ураженням суглобів кистей та лівого колінного суглоба, активність III ст. (DAS 28 5,21), рентгенологічна стадія II, ФСН II ст.

Хворій призначено: доксицикліну гідрохлорид по 200 мг на добу (по 100 мг двічі на день) *per os* протягом 28 днів, метотрексат 15 мг на тиждень, фолієва кислота 10 мг на тиждень, ремедіум по 1 флакону 1 раз на день протягом 14 днів. Через 3 місяці при повторному зверненні, після прийому призначеного лікування пацієнтка вказує на суттєве покращення стану (біль, припухлість, обмеженість рухів у колінному суглобі не турбували взагалі, а в суглобах кистей значно зменшились, гарячка не турбувала, КБС – 5, КПС – 2). Індекс DAS 28 знизився на 1,57 та становив 3,64, що відповідав середній активності захворювання та свідчив про добру відповідь на лікування. Вміст

*ІЛ-6 становив 12,44 пг/мл, ФНП-α знизився до 7,49 пг/мл, ІЛ8 – до 6,02 пг/мл, а рівні протизапальних цитокінів зросли: ІЛ10 складав 11,87 пг/мл, ІЛ-4 – 6,34 пг/мл. ДЗК становили зміни, що відповідали I ступені (кількісне число біфідобактерій зросло до 5,84 lg КУО/г, лактобактерії – до 6,19 lg КУО/г, гриби роду Candida становили 6,37 lg КУО/г, E.coli (гем+) – 5,27 lg КУО/г, S. aureus – 4,74 lg КУО/г). Враховуючи ефективність комплексної терапії із застосуванням пробіотика, хворій рекомендовано подальший його прийом протягом ще 14 днів по 1 флакону 1 раз на день з продовженням ХМАРП (метотрексат 10 мг на тиждень + фолієва кислота 5 мг на тиждень) з метою досягнення ремісії, повторний огляд через 3 місяці.*

Таким чином, аналізуючи отримані нами результати, встановлений вплив ДЗК на цитокіновий профіль про- та протизапальних інтерлейкінів, що у свою чергу призводить до збільшення активності захворювання. Ці дані підтвержені й іншими сучасними науковцями світу [196, 197]. Відповідно, корекцію дисбіозу кишківника варто б розглянути як комплексну терапію пацієнтів з артритами. Враховуючи факт, що пацієнти обстежуваних груп приймали лікарські препарати (АБТ, ХМАРП), які також здійснюють негативний вплив на ДЗК, пригнічуючи нормальну мікрофлору (біфідобактерії, лактобактерії) та активуючи УПМ (ентерококи, стафілококи, стрептококи, ентеробактери, цитробактери, протейі, клебсієли), включення нами у комплексну терапію полікомпонентного пробіотика є доцільним. А відновлення мікробіоти у свою чергу сприяло нормалізації цитокінового профілю пацієнтів за рахунок збільшення рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) та зниження прозапальних (ФНП-α, ІЛ-6, ІЛ-8), що дозволило знизити активність захворювання та досягнути ремісії.

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [14, 262].

**РОЗДІЛ 6**  
**ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ**  
**НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ,**  
**АСОЦІЙОВАНОГО З *BORRELIA BURGENDORFERI***

Для побудови математичної моделі прогнозування відібрано ймовірні чинники, що впливають на НПРА(*Bb*). У групу незалежних предикторів включили якісні фактори ризику прогресування і встановлено їх градацію з числових значень: МЕ, стать, відповідь на лікування, КБ, АЦЦП, ДЗК та кількісні: вік, ТСА до встановлення діагнозу, КПС, КБС, СРБ, ШОЕ, ВАШ, DAS 28, HAQ-DI, ПКЗ-SF36, ФКЗ-SF36, ФПН- $\alpha$ , ІЛ-10, РФ. За допомогою багатофакторного регресійного аналізу виділено 20 найбільш значущих факторів ризику, згідно з якими можна провести прогностичний аналіз ймовірності КРНПРА(*Bb*) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Фактори ризику регресійної моделі прогнозованого КРНПРА(*Bb*)

Назва факторів	Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Факторні діапазони та назви їх можливих варіант	Числові значення факторних діапазонів
1	2	3	4
МЕ в анамнезі	X1	Не було	0
		Була	1
		Не пам'ятає	2
Вік, роки	X2	30-39	1
		40-49	2
		50-59	3
		>60	4
Стать	X3	Жінка	0
		Чоловік	1

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4
ТСА до встановлення діагнозу, місяці	X4	<1	0
		1 – 6	1
		>6	2
КПС	X5	1-4	0
		5-9	1
		10-14	2
		15-19	3
		> 20	4
КБС	X6	1-4	0
		5-9	1
		10-14	2
		15-19	3
		> 20	4
СРБ, г/л	X7	0-5	0
		>5	1
ШОЕ, мм/год	X8	≤ 15	1
		16-29	2
		≥30	3
ВАШ, мм	X9	≤ 25	0
		26-50	1
		51-75	2
		>75	3
DAS 28	X10	<2,6	0
		2,6-3,2	1
		3,2-5,1	2
		>5,1	3
HAQ-DI	X11	0 – 1,0	0
		1,1 – 2,0	1
		≥ 2,1 -3,0	2
ФКЗ SF-36	X12	≤25	3
		26 – 50	2
		51-75	1
		>75	0
ПКЗ SF-36	X13	≤25	3
		26 – 50	2
		51-75	1
		>75	0
ФНП-α,пг/мл	X14	≤6	0
		>6	1

Продовження таблиці 6.1

1	2	3	4
ІЛ-10, пг/мл	X15	$\leq 31$	0
		$> 30$	1
Відповідь на лікування	X16	Досягнуто ремісії після призначення антибіотикотерапії	0
		Стійкий артрит з високою активністю захворювання	1
РФ	X17	$\leq 14$	0
		$> 14$	1
АЦЦП	X18	Негативний	0
		Позитивний	1
КБ	X19	Немає	0
		Є	1
ДЗК	X20	Відсутній дисбіоз	0
		1-й ст. дисбіозу	1
		2-й ст. дисбіозу	2
		3-й ст. дисбіозу	3
		4-й ст. дисбіозу	4

Наступним етапом було визначення відносної важливості факторів в прогнозуванні КРНПРА(*Bb*) з визначенням коефіцієнтів регресії Beta, які відображають для кожного включеного в аналіз фактора відношення, щодо шансів впливу на розвиток НПРА(*Bb*) у обстежених пацієнтів (рис. 6.1).

Фактори ризику у яких рівень значущості  $p$  (value)  $> 0,05$  були виключені з аналізу. Оскільки рівень значущості у 17 факторів ризику був  $p < 0,05$ , тому їх було включено в нашу математичну модель (рис. 6.2).

Оскільки, артрит, асоційований з *B. burgdorferi* може проявлятися без попередніх патогномонічних ознак чи симптомів хвороби Лайма [63], більшість із наших пацієнтів не вказували у себе в анамнезі факт укусу кліщів та наявність МЕ. ФКЗ за опитувальником SF-36 у обстежуваних нами осіб не ввійшов у математичну модель. Даний факт знаходить своє пояснення в тому, що хача і у пацієнтів з ЛА спостерігалось моноураження переважно колінного

суглоба, на відміну від пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, де наявне поліураження, виражений гіпертрофічний синовіт, ерозії та деформації, больовий синдром значно обмежували фізичне функціонування і у пацієнтів з артритом Лайма.

Regression Summary for Dependent Variable: КРНПРА(Bb) (КРНПРА(Bb).st						
R= ,99621373 R <sup>2</sup> = ,99244180 Adjusted R <sup>2</sup> = ,99097419						
F(20,103)=676,23 p<0,0000 Std. Error of estimate: ,95821						
N=126	b*	Std. Err. of b*	b	Std. Err. of b	t(103)	p-value
Intercept			-1,21642	2,739873	-0,44397	0,657997
ME	-0,041785	0,103112	-0,52299	1,290579	-0,40524	0,686143
Вік	-0,085516	0,011966	-0,07874	0,011018	-7,14629	0,000000
Стать	0,044901	0,009736	0,90396	0,196004	4,61193	0,000012
ТСА до встановлення діагнозу	0,064009	0,017562	0,29996	0,082298	3,64477	0,000421
КПС	0,141420	0,051278	0,27797	0,100791	2,75789	0,006884
КБС	0,099573	0,038449	0,19226	0,074239	2,58970	0,010996
СРБ	0,263375	0,058774	0,22585	0,050401	4,48115	0,000019
ШОЕ	-0,115054	0,047484	-0,07219	0,029795	-2,42299	0,017139
ВАН	0,072997	0,028604	0,05499	0,021548	2,55200	0,012179
DAS28	0,120669	0,043632	1,17613	0,425271	2,76560	0,006735
HAQ-DI	0,110079	0,029231	1,70103	0,451700	3,76585	0,000277
ПКЗ-SF36	0,377465	0,081668	0,19821	0,042886	4,62192	0,000011
ФКЗ-SF36	-0,011265	0,044910	-0,00549	0,021899	-0,25084	0,802437
ФНП-альфа	-0,123313	0,030216	-0,12133	0,029730	-4,08100	0,000089
ІЛ-10	0,249562	0,037016	0,15304	0,022700	6,74198	0,000000
Відповідь на лікування	0,045373	0,013647	0,91744	0,275942	3,32474	0,001227
РФ	0,056395	0,018330	0,02443	0,007940	3,07660	0,002682
АЦЦП	0,018677	0,011565	0,38021	0,235431	1,61496	0,109380
КБ	0,044118	0,013133	0,88680	0,263978	3,35938	0,001096
ДЗК	0,070693	0,033087	0,59149	0,276840	2,13657	0,035002

Рисунок 6.1 – Результат отримання значущих факторів для прогнозування КРНПРА(Bb) при проведенні багатофакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0

АЦЦП – один з факторів-предикторів високої активності артриту, більшої вираженості деструктивних змін в суглобах, поганої клінічної відповіді на лікування [256]. Проте, не всі пацієнти з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* були позитивними за АЦЦП.



Regression Summary for Dependent Variable: КРНПРА(Bb) (КРНПРА(Bb).sta)						
R= ,99610581 R?= ,99222679 Adjusted R?= ,99098015						
F(17,106)=795,92 p<0,0000 Std.Error of estimate: ,95789						
N=126	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(106)	p-value
Intercept			-0,843118	1,414489	-0,59606	0,552407
Вік	-0,085153	0,011731	-0,078406	0,010802	-7,25875	0,000000
Стать	0,044789	0,009731	0,901703	0,195913	4,60256	0,000012
ТСА до встановлення діагнозу	0,063150	0,017073	0,295931	0,080008	3,69875	0,000345
КПС	0,142531	0,050619	0,280154	0,099494	2,81579	0,005803
КБС	0,105430	0,037430	0,203568	0,072271	2,81675	0,005787
СРБ	0,274829	0,051164	0,235677	0,043875	5,37152	0,000000
ШОЕ	-0,130850	0,045532	-0,082105	0,028570	-2,87380	0,004901
ВАШ	0,075235	0,028070	0,056678	0,021146	2,68026	0,008532
DAS28	0,116689	0,036582	1,137334	0,356559	3,18975	0,001873
HAQ-DI	0,114265	0,027839	1,765719	0,430196	4,10445	0,000080
ПКЗ-SF36	0,340132	0,032318	0,178611	0,016971	10,52466	0,000000
ФНП-альфа	-0,120682	0,029157	-0,118740	0,028688	-4,13903	0,000070
ІЛ-10	0,245761	0,036586	0,150709	0,022436	6,71737	0,000000
Відповідь на лікування	0,042768	0,013533	0,864754	0,273627	3,16034	0,002054
РФ	0,052872	0,016652	0,022901	0,007213	3,17516	0,001961
КБ	0,041330	0,012761	0,830772	0,256507	3,23879	0,001603
ДЗК	0,065805	0,032268	0,550588	0,269980	2,03936	0,043901

Рисунок 6.2 – Результат отримання значущих факторів для прогнозування ризику НПРА(Bb) при проведенні багатфакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0 без факторів ME, ФКЗ-SF36, АЦЦП

Відповідно до результатів регресійного аналізу всі інші предиктори мають високий рівень значущості і є вагомими факторами КРНПРА(Bb). Одним із значущих факторів є ТСА до встановлення діагнозу. Відомо, що артрит та ускладнення цієї важкої хвороби обумовлюють вкрай погану ЯЖ пацієнтів [266], а тривалий пошук причини інфекційної природи артриту, відтермінування до обстеження на бореліоз за умов нетипового перебігу артритичного синдрому [267], призводить до труднощів ранньої діагностики артриту, асоційованого з *B. burgdorferi* та своєчасного початку етіотропного лікування [268]. Не менш важливим є і такий фактор, як відповідь на лікування. Зазвичай, після призначення АБТ в комплексі з ХМАРП у пацієнтів з РА,

асоційованим з *B. burgdorferi* вдається досягнути стійкої ремісії. Проте, існує коло пацієнтів, у яких зберігаються стійкі форми синовіту, постійний виражений набряк у суглобі, незважаючи на пройдені два курси антибіотикотерапії. Дані пацієнти мають часті загострення захворювання, погано досягають ремісії. У літературі даний вид артриту називають також резистентним до антибіотиків ЛА або постінфекційним ЛА [49].

Прозапальний цитокін ФНП- $\alpha$  та протизапальний – ІЛ-10 – відіграють неабияку роль у прогресуванні запального процесу у суглобах та впливають на НПРА(*Bb*). Спостерігається критична роль балансу між ФНП- $\alpha$  та ІЛ-10 у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, де ФНП- $\alpha$  досягає максимальних значень, а рівень ІЛ-10 різко знижений. Тоді, як у пацієнтів з ЛА клітини секретують велику кількість протизапального ІЛ-10 і незначну кількість ФНП- $\alpha$  [118, 269].

ДЗК – фактор, що відіграє неабияку роль у несприятливому перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*. У наших обстежуваних пацієнтів найвищий ступінь дисбіозу був виявлений у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Дисбаланс у фізіологічному мікробіомі, тобто дисбіоз, може призвести до порушень інтерстиціальної проникності, молекулярної мімікрії та посттрансляційних модифікацій, які призводять до стимуляції запальної реакції з утворенням прозапальних цитокінів-ІЛ-6, ФНП- $\alpha$ , ІЛ-17А та наявності АЦЦП та РФ у суглобовій щілині та сироватці крові пацієнтів [11]. На сьогодні чітко встановлений зв'язок між ураженнями ШКТ і запальними артритами – стосується як артритів, пов'язаних із хронічними запальними процесами, так і артриту, який розвинувся після гострого інфекційного процесу. Ступінь дисбіозу корелює з активністю запального процесу в суглобах. Кишковий дисбіоз провокує міграцію аутореактивних клітин до суглобів, викликаючи пошкодження хрящів і кісток [76].

КБ – діагностична ознака як ЛА, так і РА, асоційованого з *B. burgdorferi*. Існує значний зв'язок між наявністю суглобового випоту, больовим синдромом

та КБ [6]. У когорті наших обстежуваних пацієнтів наявність КБ, діагностованих за допомогою УЗД та МРТ, асоціювались з високою активністю захворювання.

DAS 28, ВАШ, ШОЕ, СРБ, КПС, КБС – фактори, що впливають на НПРА(*Bb*). Висока активність захворювання за DAS 28, значно виражений больовий синдром за ВАШ, поліураження суглобів, спостерігали у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Тоді, як серед пацієнтів з ЛА, у яких було моноураження колінного суглоба, лише незначний відсоток пацієнтів мали високу активність захворювання, всі інші – середню та низьку [270].

Як предиктор несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi* увійшов і функціональний статус пацієнтів за опитувальником HAQ-DI. За цим опитувальником пацієнти з ЛА мали помірні порушення життєдіяльності, тоді як у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, були виражені порушення життєдіяльності, що відповідають від 2,1-3,0 бали та свідчить про значне погіршення ЯЖ даної когорти хворих [270].

ПКЗ згідно зі шкалою SF-36 – фактор, що має негативний вплив на захворювання і відповідно ЯЖ також увійшов в математичну модель, як компонент несприятливого перебігу артриту.

Вік та стать – предиктори, що мають значення при діагностованій нами патології. Чим старший вік пацієнта, тим більша тенденція спостерігалася до рецидивів та загострення захворювання, більш вираженої активності запального процесу у суглобах, менш тривалого та важче досягнутого періоду ремісії [271]. Стать у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* переважала жіноча – 25 (64,1%), адже жінки хворіють РА в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки. Співвідношення жінок і чоловіків складає у середньому 3:1 [139]. Аналогічна тенденція спостерігалася і у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, тоді, як серед пацієнтів з ЛА переважали особи чоловічої статі працездатного віку.

На основі отриманих результатів, які наведені на рис. 6.2, будемо математичну модель з використанням прогностичної формули для визначення КРНПРА( $Bb$ ):

$$\begin{aligned} \text{КРНПРА}(Bb) = & -0,078406 * X_2 + 0,901703 * X_3 + 0,295931 * X_4 + 0,280154 * X_5 + \\ & + 0,203568 * X_6 + 0,235677 * X_7 - 0,082105 * X_8 + 0,056678 * X_9 + 1,137334 * (X_{10}) + \\ & + 1,765719 * (X_{11}) + 0,178611 * (X_{13}) - 0,118740 * (X_{14}) + 0,150709 * (X_{15}) + \\ & + 0,864754 * X_{16} + 0,022901 * X_{17} + 0,830772 * X_{19} + 0,550588 * X_{20}, \end{aligned}$$

де КРНПРА( $Bb$ )- коефіцієнт ризику несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B.burgdorferi* [270];

$X_1 - X_{20}$  – фактори ризику з коефіцієнтами регресії.

Для оцінювання якості регресійної моделі необхідно було проаналізувати залишкові відхилення, зокрема отримати їх гістограму (рис. 6.3).

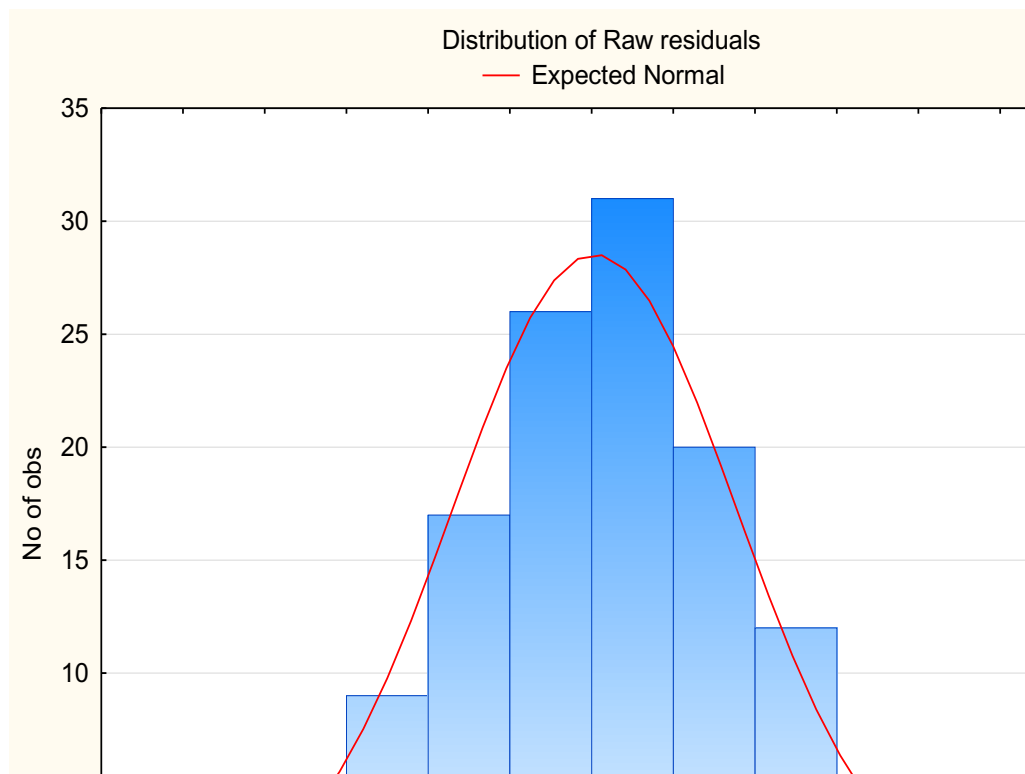


Рисунок 6.3 – Гістограма залишкових відхилень багатofакторної регресійної моделі прогнозування КРНПРА( $Bb$ )

Як видно із отриманої гістограми залишкові відхилення розподілені симетрично, наближаючись до кривої нормального розподілу залишків, тому статистична гіпотеза про їх розподіл на відповідність нормальному закону розподілу не відхиляється.

З метою додаткового підтвердження залишкових відхилень нормальному закону розподілу було побудовано нормально-ймовірнісний графік (рис. 6.4). Аналізуючи його дані зауважуємо відсутність систематичних відхилень від нормально-ймовірнісної прямої. Це дає можливість зробити висновок, що залишкові відхилення розподілені за нормальним законом розподілу.

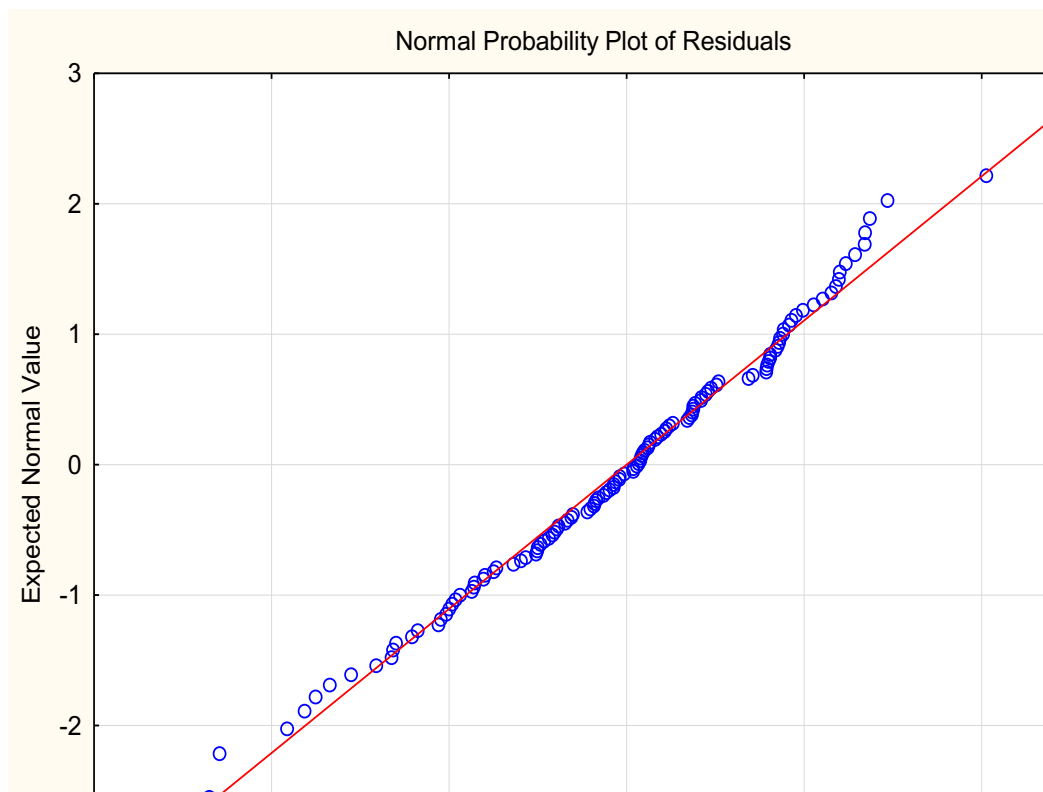


Рисунок 6.4 – Нормально-ймовірнісний графік залишкових відхилень багатofакторної регресійної моделі прогнозування КРНПРА ( $Bb$ )

Для перевірки залежності залишкових відхилень від прогнозованих значень будуємо діаграму розсіювання (рис. 6.5).

На основі отриманих результатів відзначаємо, що залишки відносно прогнозованих значень розсіяні хаотично, що вказує на відсутність залежності від прогнозованих величин КРНПРА( $Bb$ ). Гістограма та нормально-ймовірнісний графік підтверджують відповідність нормальному закону розподілу залишкових відхилень. Отже, отримана модель прогнозування КРНПРА( $Bb$ ) є якісною та адекватною.

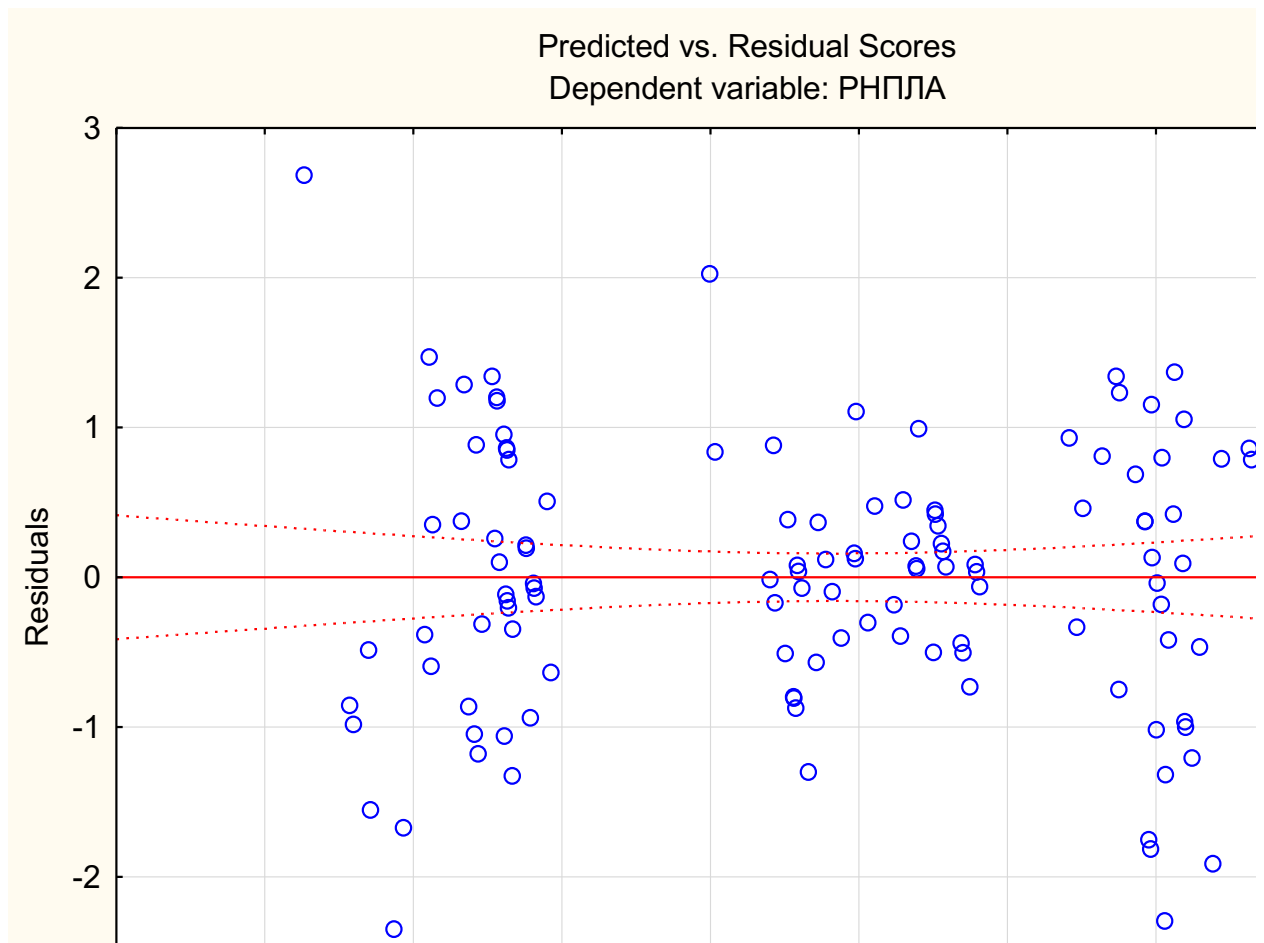


Рисунок 6.5 – Діаграма розсіювання залишкових відхилень багаторфакторної регресійної моделі прогнозування КРНПРА( $Bb$ )

Наступним кроком була оцінка прийнятності моделі в цілому, для чого проводимо аналіз ANOVA (Рис.6.6). Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок про високий рівень прийнятності моделі прогнозування КРНПРА( $Bb$ ) в цілому за допомогою аналізу ANOVA, оскільки рівень значущості  $p < 0,001$ , а

сама модель буде працювати краще, чим простий прогноз, використовуючи середні значення [270].

Для додаткового оцінювання якості математичної модель КРНПРА(*Bb*) було проаналізовано коефіцієнт детермінації Нейджелкерка ( $R^2$ ), який показує, яка частина факторів врахована при прогнозуванні (рис. 6.6). Його розглядають як універсальну міру зв'язку однієї випадкової величини з іншими. Коефіцієнт детермінації змінюється від 0 до 1. Чим більше його значення наближається до «1», тим більш якісна багатфакторна регресійна модель.

Analysis of Variance; DV: КРНПРА( <i>Bb</i> ) (КРНПРА( <i>Bb</i> )).st					
Effect	Sums of Squares	df	Mean Squares	F	p-value
Regress.	12415,09	17	730,2992	795,9169	0,00
Residual	97,26	106	0,9176		
Total	12512,35				

Рисунок 6.6 – Аналіз коефіцієнта детермінації багатфакторної регресійної моделі прогнозування КРНПРА(*Bb*)

У запропонованій математичній моделі КРНПРА(*Bb*) коефіцієнт детермінації становить  $R^2=0,992$ . Отже, в нашому випадку 99,2 % факторів враховано в моделі прогнозування КРНПРА(*Bb*). Коефіцієнт детермінації вказує, наскільки отримані спостереження підтверджують математичну модель.

Для того, щоб класифікувати КРНПРА(*Bb*) нами запропоновано 3 ступені КРНПРА(*Bb*):

I ступінь –  $\text{КРНПРА}(Bb) \leq 18$ ;

II ступінь –  $18 < \text{КРНПРА}(Bb) \leq 34$ ;

III ступінь –  $34 < \text{КРНПРА}(Bb)$ .

В межах від 6 до 45 було значення КРНПРА(*Bb*). Чим вище значення КРНПРА(*Bb*), тим вищий ризик розвитку несприятливого перебігу артриту у когорті обстежуваних пацієнтів [270].

Розроблений алгоритм та математична модель прогнозування КРНПРА(*Bb*) є високоінформативними і дають можливість вчасно діагностувати РА, асоційований з *B. burgdorferi*, призначити адекватну терапію, досягнути ремісії та попередити високу активністю захворювання. Отримані результати в майбутньому можуть бути використані в якості проектування інформаційно-діагностичної системи оцінювання та прогнозування НПРА(*Bb*), який розвивається в результаті впливу низки факторів у пацієнтів із діагностованим РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, що надасть можливість заздалегідь провести своєчасні лікувальні заходи з метою запобігання розвитку даної патології.

Для того, щоб верифікувати регресійну модель на I, II, III ступені КРНПРА(*Bb*), нами було розраховано узагальнені операційні характеристики прогнозування НПРА(*Bb*), що представлені у таблиці 6.2. Згідно з даними (табл. 6.2) проведеного прогнозування, достовірність, що у пацієнтів розвинеться НПРА(*Bb*) I ступеня становила 95,37 %, достовірність виникнення НПРА(*Bb*) II ступеня при попередньо спрогнозованому ризику – 94,44 % і 92,66 % – НПРА(*Bb*) III ступеня.

Таблиця 6.2 – Узагальнені операційні характеристики математичної моделі прогнозування виникнення НПРА(*Bb*)

№ п/п	Позначення операційних характеристик КРНПРА( <i>Bb</i> )	Ступені КРНПРА( <i>Bb</i> )			Усереднені значення операційних характеристик КРНПРА( <i>Bb</i> )
		I	II	III	
1	2	3	4	5	6
1.	Se, %	95,83	94,36	97,56	95,91
2.	Sp, %	94,44	94,59	80,76	89,93
3.	ПЦПР, %	97,18	94,36	94,11	95,21
4.	ПЦНР, %	91,89	94,59	91,30	92,59
5.	LR+	17,23	17,44	5,07	13,24



Продовження таблиці 6.2

1	2	3	4	5	6
6.	LR-	0,044	0,059	0,033	0,045
7.	Точність прогнозування, %	95,37	94,44	92,66	94,15

Примітка. Se – чутливість виявлення ПРИК; Sp – специфічність виявлення ПРИК; ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату; ПЦНР – прогностична цінність негативного результату; LR+ – відношення правдоподібності позитивного результату; LR- – відношення правдоподібності негативного результату.

Нами проведено ROC-аналіз з метою визначення прогностичної цінності моделі КРНПРА(*Bb*), після чого отримали ROC-криві для I, II та III ступенів тяжкості НПРА(*Bb*). Щоб оцінити якість запропонованої моделі, визначено відповідні площі під кривими (AUC) (рис. 6.7).

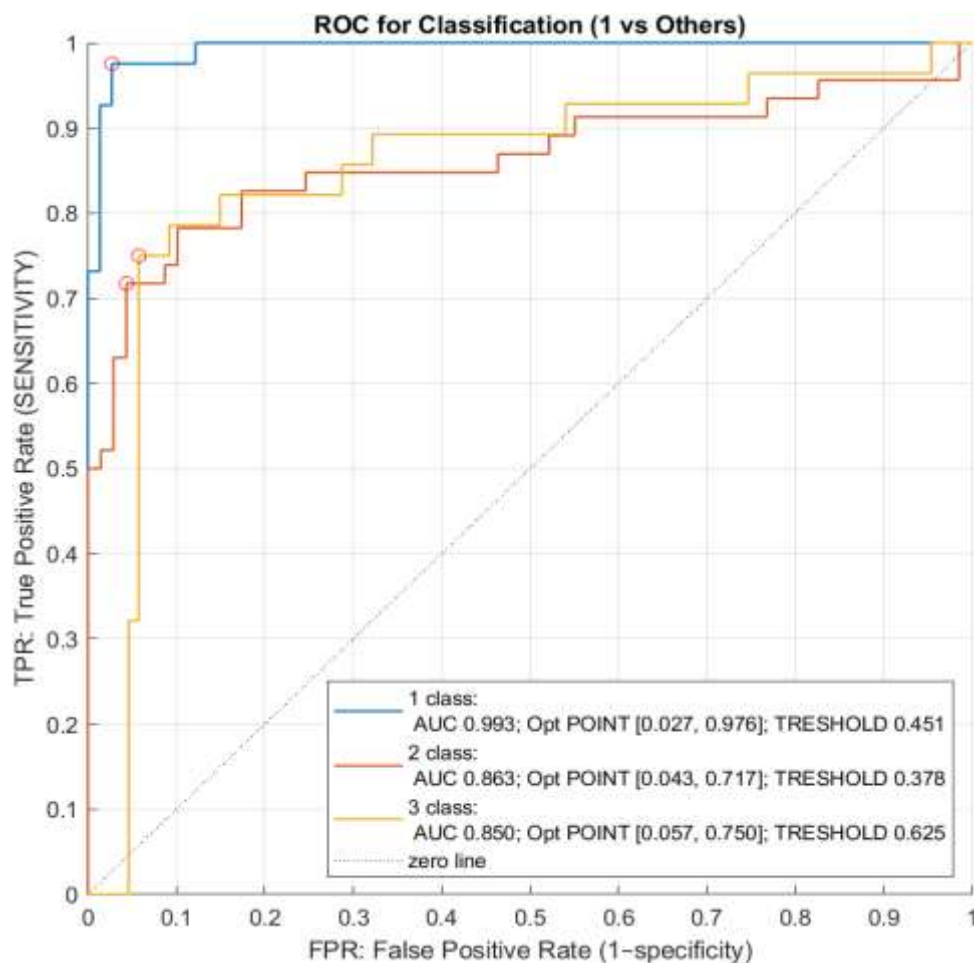


Рисунок 6.7 – ROC-криві для прогнозування виникнення КРНПРА(*Bb*)

I, II та III ступенів тяжкості

Аналізуючи рис. 6.7, площа під кривою  $AUC1 = 0,993$  (якість класифікації I ст. КРНПРА(*Bb*));  $AUC2 = 0,863$  (якість класифікації II ст. КРНПРА(*Bb*));  $AUC3 = 0,850$  (якість класифікації III ст. КРНПРА(*Bb*)). Отже, відповідно до ROC-аналізу, згідно з класифікацією [270, 272] прогнозування II та III ступенів тяжкості КРНПРА(*Bb*) є високим, для I ступеня – відмінним.

Для визначення ефективності даної моделі в прогнозуванні виникнення КРНПРА(*Bb*) наводимо клінічний приклад проведення обрахунків.

До лікаря-ревматолога на прийом звернулася чоловік М., 44 років з діагнозом: Ревматоїдний артрит, асоційований з *Borrelia burgdorferi*: поліартрит, серонегативний з ураженням суглобів кистей та правого колінного суглоба, активність II ст., рентгенологічна стадія III, ФСН III ст.

Розраховуємо у даного пацієнта прогноз виникнення НПРА(*Bb*) методом введення числових значень відповідних факторів ризику в математичну модель регресійного аналізу та отримуємо результат прогнозу, що зображений на рисунку 6.8.

Variable	b-Weight	Value	b-Weight * Value
Вік	-0,078406	44,00000	-3,44988
Стать	0,901703	1,00000	0,90170
ТСА до встановлення діагнозу	0,295931	4,00000	1,18372
КПС	0,280154	11,00000	3,08169
КБС	0,203568	11,00000	2,23925
СРБ	0,235677	24,00000	5,65624
ШОЕ	-0,082105	31,00000	-2,54525
ВАН	0,056678	70,00000	3,96746
DAS28	1,137334	4,11000	4,67444
HAQ-DI	1,765719	2,34000	4,13178
ФНП-альфа	-0,118740	6,23000	-0,73975
ІЛ-10	0,150709	1,22000	0,18386
Відповідь на л-ння	0,864754	1,00000	0,86475
РФ	0,022901	3,98000	0,09115
КБ	0,830772	1,00000	0,83077
ДЗК	0,550588	3,00000	1,65176
ПКЗ-SF36	0,178611	76,00000	13,57442
Intercept			-0,84312
Predicted			35,45502
-95,0%CL			34,66620
+95,0%CL			36,24384

Рисунок 6.8 – Розрахунок прогнозу НПРА(*Bb*) (клінічний випадок)

Прогнозованим значенням коефіцієнта виникнення НПРА(*Bb*) є 35,455 балів; істинне значення коефіцієнта ризику НПРА(*Bb*) за оцінкою лікаря становило 34,666 балів. Абсолютна похибка становить 0,789 балів. Значення коефіцієнта ризику більше 34 балів вказує на високий ризик розвитку НПРА(*Bb*) у конкретно вказаного хворого.

Отже, проведений багатofакторний регресійний аналіз засвідчив, що предикторами, котрі впливають на несприятливий перебіг РА, асоційованого з *B. burgdorferi* були: вік ( $p=0,0000$ ), стать ( $p=0,0000$ ), ТСА до встановлення діагнозу ( $p=0,0003$ ), КПС ( $p=0,0058$ ), КБС ( $p=0,0057$ ), СРБ ( $p=0,0000$ ), ШОЕ ( $p=0,0049$ ), ВАШ ( $p=0,0085$ ), DAS 28 ( $p=0,0018$ ), функціональний статус пацієнтів згідно з опитувальником HAQ-DI ( $p=0,0000$ ), ПКЗ-SF-36 ( $p=0,0000$ ), ФПН- $\alpha$  ( $p=0,0000$ ), ІЛ-10 ( $p=0,0000$ ), відповідь на лікування ( $p=0,0020$ ), РФ ( $p=0,0019$ ), КБ ( $p=0,0016$ ), ДЗК ( $p=0,0439$ ).

Прагматична мета прогнозування запропонованої моделі із застосуванням її у клінічній практиці, полягає у попередженні розвитку несприятливого перебігу артриту, шляхом вчасного виявлення факторів ризику та їх корекції, виборі адекватної терапії в залежності від ступеня ризику несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*.

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях дисертантки [258, 270, 273].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найбільш поширеним ревматологічним захворюванням, що являється проблемою для системи охорони здоров'я, особливо щодо інвалідності пацієнтів є РА, загальна захворюваність якого щорічно зростає та коефіцієнт глобальної поширеності становить близько 1 % [1, 4,18].

Щодо України, то в останні роки поширеність РА становить 340 випадків на 100000 дорослого населення, з ураженням переважно людей працездатного віку (30-50 років), що призводить до частої і тривалої госпіталізації, зниження працездатності, інвалідизації та великих економічних витрат [22, 23].

Запалення – основна клінічна маніфестація в ревматології, що відіграє основну роль і в патогенезі РА, а ревматичні маски іншої патології, враховуючи чисельне клінічне різноманіття ревматичних хвороб є об'єктивною причиною діагностичних труднощів і вибору адекватних терапевтичних підходів у клінічній практиці [2-4].

Етіологія, патогенез та лікування запальних уражень суглобів являється актуальною темою сучасної ревматології. Провідне місце серед цих захворювань належить РА і ЛА, враховуючи їх спільні механізми патогенетичного ураження та особливості обтяження. Артрит – поширений і серйозний ревматологічний наслідок ЛБ, що уражає близько 60 % нелікованих від хвороби Лайма пацієнтів, проявляється здебільшого асиметричним моно- або олігоураженням великих суглобів з вираженим набряком та больовим синдромом [6-8]. Актуальним залишається на часі виявлення пацієнтів з нетиповим перебігом артритичного та артралгічного синдрому, за умов проживання в ендемічній зоні, скерування на до обстеження щодо ЛБ, адже труднощі ранньої діагностики призводять до хронізації процесу, важкого досягнення ремісії, відтермінування одужання пацієнтів [14, 258, 259].

У дослідженнях сучасних вітчизняних та зарубіжних науковців давно розглядається і зворотній зв'язок, тобто роль інфекцій у розвитку аутоімунних захворювань, враховуючи, що інфекційний процес, зумовлений різними збудниками, зокрема й *B. burgdorferi*, може залучати кілька шляхів активації імунної системи, запускаючи цим аутоімунну відповідь, сприяючи виникненню РА [3, 9, 12, 48, 49].

Актуальною темою досліджень останніх років являється мікробіота кишківника при артритах [12, 67-71, 76-83]. З однієї сторони, дисбіотичні зміни, які можуть бути виявлені в кишківнику людини ще на доклінічному періоді перебігу артриту призводять до персистуючого синовііту, а з іншої – наявність у пацієнта РА чи артриту, асоційованого з бореліозною інфекцією викликають суттєві зміни в мікробіомі, запускаючи посилену запальну реакцію з гіперпродукцією прозапальних та гіпопродукцією протизапальних цитокінів [10-12, 67-71]. Водночас, розуміння патогенетичних механізмів, що призводять до дисбіозу товстої кишки, залишаються недостатніми, як і накопиченні знання про вплив антибактеріальних препаратів та ХМАРП на структуру дисбіотичних змін [94, 104, 115, 210-220], що і обумовлює актуальність вивчення особливостей клініко-імунологічної характеристики перебігу РА при *Borrelia*-асоційованій інфекції та дисбіозі кишкової мікробіоти.

Відповідно до поставленої мети, в ході дисертаційної роботи нами було включено в дослідження 126 пацієнтів, з яких 55 чоловіків та 71 жінка, середній вік яких становив  $(53,84 \pm 8,29)$  років. Пацієнти були розподілені на групи: у першу увійшли 39 осіб (31,0 %) – з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, в другу – 44 (34,9 %) – з ЛА, в третю – 43 (34,1 %) – з ізольованим РА. Контрольні обстеження виконані в групі практично здорових осіб ( $n = 30$ ), у яких на момент дослідження не було загострень хронічної патології, за статтю і віком суттєво не відрізнялися від хворих інших груп.

Програма клінічного обстеження пацієнтів включала загальнообов'язкові дослідження, фізикальний огляд хворого з оцінкою КБС та КПС, лабораторні

дослідження крові (ШОЕ, РФ, СРБ, АЦЦП), ІФА (визначення рівнів цитокінів), бактеріологічне дослідження калу (з встановленням ступенів дисбіозу), серологічну двоетапну схему діагностики ЛБ (ІФА, імуноблот), інструментальні дослідження (рентгенографія, УЗД, МРТ суглобів). Активність РА визначали за допомогою індексу DAS 28 (ШОЕ). Було оцінено психологічний та фізичний компоненти здоров'я за опитувальником SF-36, функціональний статус за HAQ-DI.

83 пацієнти 1 та 2 групи (з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ЛА) були обстежені на ЛБ шляхом двоетапної серологічної схеми діагностики: перший етап – імуноферментний аналіз (ІФА), другий – імуноблот. На другому етапі у 83 хворих виявлено специфічні анти-IgG до *B. burgdorferi s. l.* та сироваткові анти-IgG до VlsE антигенів *B. burgdorferi s.s.*

Щодо епідеміологічного анамнезу, встановили, що серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* статистично більшим ( $p < 0,05$ ) був відсоток пацієнтів (38,5 %), які не пам'ятали укусу кліща в анамнезі, тоді, як серед пацієнтів з ЛА достовірно ( $p < 0,05$ ) переважав відсоток осіб (81,8 %), які чітко вказували на укус кліща в анамнезі.

Щодо клінічної симптоматики, то у всіх хворих (126) констатували артритичний та артралгічний синдроми. Оцінка інтенсивності артралгічного синдрому за ВАШ згідно з результатами нашого дослідження свідчить, що найбільш інтенсивний біль був притаманний числу пацієнтів з РА, асоційованим з бореліозною інфекцією (71,8 %,  $p < 0,05$ ). На помірний біль у суглобах найбільш часто скаржилися хворі з ЛА (65,9 %) та ізольованим РА (62,8 %),  $p > 0,05$ . Слабкої інтенсивності больовий синдром був притаманний лише 6 пацієнтам (13,9 %) з ізольованим РА. З відсутністю больового синдрому обстежуваних осіб не було.

КБС достовірно ( $p < 0,001$ ) найвищою була у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* ( $11,69 \pm 0,72$ ) порівняно з пацієнтами з ізольованим РА ( $7,62 \pm 0,39$ ) та ЛА ( $1,14 \pm 0,05$ ). Аналогічно й КПС у когорті

хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* ( $12,18 \pm 0,44$ ) статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) переважала групу пацієнтів з ЛА ( $1,09 \pm 0,03$ ) та ізольованим РА ( $8,39 \pm 0,57$ ). За типом ураження суглобів в групі пацієнтів з ЛА переважало моноураження – 88,6 % випадків,  $p < 0,001$  та в 11,4 % осіб було виявлено олігоураження. Серед пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ізольованим РА переважало поліураження – 89,7 % ( $p < 0,001$ ) і 88,4 % ( $p < 0,001$ ) відповідно та у незначній кількості осіб констатовано олігоураження – 10,3 % пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та у 11,6 % осіб з ізольованим РА. Слід зазначити, що отримані нами дані близькі до результатів американських дослідників, які вказували на моноураження переважно великих суглобів (зазвичай колінних) у пацієнтів з ЛА, ураження дрібних суглобів при даному захворюванні не характерне [192, 193, 274]. У клінічній картині, описаній світовими науковцями, у пацієнтів з хворобою Лайма коліно вражається більш ніж у 90 % випадків, ураження інших суглобів зустрічається значно рідше [274]. Отримані нами дані є близькими до вище вказаних, асиметричне ураження колінного суглоба було у всіх наших пацієнтів з ЛА (44 хворих), незначний відсоток хворих (4,5 %) мали ураження ще додатково ліктювих суглобів та у 6,8 % пацієнтів було характерне ураження плечових суглобів. У пацієнтів з ізольованим РА та РА, асоційованим з *B. burgdorferi* переважало симетричне ураження дрібних суглобів рук. Відсоток ураження п'ястно-фалангових суглобів (92,3 %) у групі хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* достовірно ( $p < 0,05$ ) на 17,9 % переважав над ураженням даних суглобів (74,4 %) у когорті хворих з ізольованим РА. Проксимальні міжфалангові суглоби у 1 групі пацієнтів уражалися в 89,7 % випадків, що достовірно ( $p < 0,05$ ) на 29,5 % переважали над ураженням даних суглобів у пацієнтів 3 групи. По частоті ураження променево-зап'ястних суглобів пацієнти з ізольованим РА (65,1 %) суттєво не відрізнялися ( $p > 0,05$ ) від хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* (71,8 %).

Тривалість симптомів артриту до моменту встановлення коректного діагнозу вважається важливим предиктором, що впливає на активність захворювання та його ускладнення, був детально вивчений в ході нашого дослідження. ТСА понад 6 місяців до моменту встановлення діагнозу переважала у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* (59,0 %) та у хворих з ізольованим РА (58,1 %). У пацієнтів з ЛА, симптоми артриту до моменту правильної діагностики у більшості хворих (52,3 %) тривали від 1-6 місяців.

Наступним етапом наших досліджень було встановлення взаємозв'язків між активністю запального процесу при РА та наявності бореліозної інфекції.

Встановлено, що найвищі значення СРБ (>75 мг/л) діагностували серед 28,2 % хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, що достовірно ( $p < 0,05$ ) переважало на 14,6 % відсоток хворих з даним значення СРБ у когорті хворих з ЛА (13,6 %). У більшості хворих (56,4 %) з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* рівень СРБ коливався в межах 25-75 мг/л, що достовірно перевищував ( $p < 0,05$ ) кількість пацієнтів з такими значеннями СРБ серед пацієнтів двох інших груп. В майже половини хворих з ЛА (54,6 %) рівень СРБ був в межах 5-25 мг/л та лише у 2 пацієнтів (4,6 %) з ізольованим РА його значення були в межах норми.

Найбільший відсоток пацієнтів (56,4 %) з високими показниками ШОЕ (>45 мм/год) зустрічався серед когорти хворих з РА, асоційованим з бореліозною інфекцією, що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищував відсоток пацієнтів з такими значеннями у групі з ЛА (34,1 %) та ізольованим РА (2,3 %). Серед пацієнтів з ізольованим РА у 67,4 % показники ШОЕ були в межах 15-30 мм/год. Щодо осіб з ЛА, то у половини хворих (50,0 %) діагностували ШОЕ в межах 30-45 мм/год.

Оцінюючи активність захворювання за індексом DAS 28, встановлено, що висока активність найчастіше констатована серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* (69,2 %,  $p < 0,05$ ). Серед хворих з ЛА та ізольованим РА найбільший відсоток переважали хворі з середньою активністю захворювання—



63,6 % та 51,2 % відповідно. У 18,6 % пацієнтів з ізольованим РА була низька активність захворювання згідно з DAS 28, що достовірно ( $p < 0,05$ ) переважала над відсотком хворих з такою активністю в групі пацієнтів з ЛА (6,8 %).

Позитивність за РФ і АЦЦП зустрічалася у пацієнтів 2-ох груп з РА, проте поєднання позитивності як за РФ, так і за АЦЦП достовірно ( $p < 0,05$ ) на 17,3 % частіше констатована серед когорти хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. За РФ частка серопозитивних пацієнтів суттєво не відрізнялася у пацієнтів обох груп ( $p > 0,05$ ), тоді як позитивність за АЦЦП у групі хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* достовірно ( $p < 0,05$ ) на 21,4 % переважала частку пацієнтів ізольованим РА. Хворі з ЛА були негативними за вище вказаними показниками.

Аналізуючи дані інших сучасних наукових досліджень [52-56], де описано авторами, що АЦЦП являються потужним предиктором високої активності артриту, вираженості деструктивних змін в суглобах, поганої клінічної відповіді на лікування [265], можемо зробити висновок, що наші результати співставні їхнім, адже у когорті хворих з РА, асоційованим з бореліозною інфекцією констатовано найвищий відсоток пацієнтів (69,2 %) з високою активністю захворювання за DAS 28, 71,8 % осіб, які важко піддавались лікуванню (difficult-to-treat) та відповідно серед них був найбільший відсоток (61,5 %) пацієнтів позитивних сумарно за РФ та АЦЦП.

За допомогою інструментальних методів обстеження у 86,4 % пацієнтів з ЛА було виявлено КБ, що достовірно ( $p < 0,05$ ) переважала над відсотком таких хворих (69,2 %) з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Американськими дослідниками встановлений взаємозв'язок між наявністю суглобового випоту, больовим синдромом та КБ [6], що характерно і для наших пацієнтів.

Результати наших досліджень виявили тісний взаємозв'язок активності захворювання (DAS 28) з ТСА до встановлення діагнозу, СРБ, ШОЕ. Підвищення рівня ШОЕ, СРБ супроводжувалося збільшенням індексу активності захворювання DAS 28 у когортах всіх обстежуваних пацієнтів.

Доведені взаємозв'язки між тривалістю симптомів артриту у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* ( $r=0,7345$ ,  $p=0,0000$ ), з ЛА ( $r=0,5278$ ,  $p=0,0005$ ) та ізольованим РА ( $r=0,3911$ ,  $p=0,0015$ ) свідчать про те, що відтермінування ранньої діагностики артриту призводить до високої активності захворювання, ускладнення, що зумовлюють вкрай погану ЯЖ пацієнтів, зростання відсотка інвалідності [266-268].

За допомогою клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження не завжди можливо оцінити зміни психічного, фізичного та функціонального статусу пацієнтів, а артрити, враховуючи їх різноманітність клінічних проявів, здійснюють вагомий вплив на якість життя пацієнтів. Даний факт описаний вітчизняними та світовими науковцями [4, 231- 233, 275, 276], також підтверджений результатами нашого дослідження при вивченні динаміки ЯЖ, надані самим пацієнтом інформації про задоволення чи незадоволення різними аспектами життя. Використання шкали SF-36 та індексу HAQ дозволили нам оцінити адаптацію людини до власного захворювання та здатність справлятися з ним у повсякденному житті [277, 278]. Оцінка ЯЖ за SF-36 у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ЛА показала достовірно нижчі показники як ФКЗ ( $p < 0,05$ ), так і ПКЗ ( $p < 0,05$ ), порівняно із хворими з ізольованим РА. Варто зазначити, що достовірно найнижчі показники ФКЗ, зокрема фізичне функціонування ( $p < 0,001$ ), рольове фізичне функціонування ( $p < 0,01$ ), біль ( $p < 0,05$ ) були в когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Отримані результати мають закономірне пояснення та співставні з результатами інших дослідників, повсякденна діяльність пацієнтів першої групи значно обмежена станом здоров'я, а висока інтенсивність болю у суглобах знижує фізичну активність [231-233, 278]. Між шкалами ПКЗ не було констатовано достовірно значущої різниці у групі пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ЛА – життєва активність ( $p=0,73$ ), соціальне функціонування ( $p=0,07$ ), рольове емоційне функціонування ( $p=0,09$ ), психічне здоров'я ( $p=0,08$ ), психологічний компонент здоров'я ( $p=0,08$ ). Сам факт наявності ЛБ у

пацієнтів вище вказаних двох груп викликає психічне неблагополуччя, стривоженість, часті депресії, погіршення емоційного стану.

Таким чином, варто зазначити, що оцінка пацієнтом свого стану є важливим показником здоров'я, котрий заслуговує уваги в повсякденній клінічній практиці лікаря.

Функціональний статус пацієнтів з використанням опитувальника стану здоров'я – HAQ-DI, мав достовірно найвище значення ( $2,1 \pm 0,05$ ,  $p < 0,005$ ) у групі хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, що відповідало вираженим порушенням життєдіяльності. У пацієнтів з ЛА та ізольованим РА показники були статистично нижчі ( $p < 0,05$ ), що характеризували помірні порушення життєдіяльності пацієнтів у повсякденному житті (1,1-2,0).

Згідно з результатами наших досліджень вдалося детально оцінити зміни в мікробіоті товстої кишки, вивчаючи кількісний та якісний склад фекальної мікробіоти в пацієнтів з артритами, визначити ступені дисбіозу та встановити взаємозалежності досліджуваних показників з активністю захворювання за DAS 28. Зв'язок між РА та дисбактеріозом кишківника на сьогодні розширює інтерес наукових досліджень, вплив запалення на мікробіоту та навпаки, при артриті – гіпотеза причинно-наслідкового зв'язку з впливом на імунну систему [77-85].

Нами встановлено, що у більшості хворих з ізольованим РА (58,1 %) та ЛА (63,6 %) діагностовано I ступінь дисбіозу, тоді як дисбіоз II ступеня мав місце у 56,4 % обстежуваних з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та 20,5 % хворих з ЛА, дисбіотичні зміни кишківника III ступеня були наявними лише у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Серед всіх обстежуваних пацієнтів дисбіоз проявлявся зниженням якісного та кількісного числа лакто- і біфідобактерій та зростанням відсотка умовно-патогенних мікроорганізмів. Слід звернути увагу на сприятливі біфідобактерії, найнижча частота висівання яких була серед пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* – на 12,3 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з групою пацієнтів з ЛА, на 16,5 7% ( $p < 0,05$ ) – з хворими з

ізолюваним РА та на 28,2 % ( $p < 0,05$ ) рідше порівняно з контрольною групою практично здорових осіб.

Кореляційний аналіз між *Bifidobacterium spp.* та активністю захворювання за DAS 28 засвідчив тісний достовірний зворотній взаємозв'язок у всіх досліджуваних групах: ( $r=-0,4443$ ,  $p=0,0139$ ) – серед пацієнтів з ізолюваним РА, ( $r=-0,5421$ ,  $p=0,0001$ ) – у хворих з ЛА та ( $r=-0,7300$ ,  $p=0,0000$ ) – у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. А найбільш взаємообтяжуючі прямі кореляційні зв'язки з активністю захворювання (DAS 28) проявила *E.coli* (*gem+*), яка була висіяна у пацієнтів з бореліозною інфекцією: ( $r=0,5567$ ,  $p=0,0000$ ) – серед когорти хворих з ЛА та ( $r=0,7819$ ,  $p=0,0000$ ) – РА, асоційованим з *B. burgdorferi*.

За допомогою ІФА на одному з етапів нашої роботи визначали вміст протеїнів протизапальних цитокінів в сироватці крові пацієнтів. Виявлено достовірно високі ( $p < 0,001$ ) показники прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8) у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, порівняно з пацієнтами інших двох груп. Найвищі числові значення ІЛ-6 констатовано серед пацієнтів 1 групи – у 2,8 рази його рівень був більшим ніж у пацієнтів з ізолюваним РА ( $p < 0,001$ ) та в 1,7 рази перевищував числові значення аніж в групі хворих з ЛА ( $p < 0,001$ ). Аналогічна картина спостерігалася і з ФНП- $\alpha$  у когорті обстежених на РА, асоційованих з *B. burgdorferi*. Наші результати знаходять своє підтвердження у дослідженнях Kondo N. et al. [130], Clavel C. et al. [131], котрі вказували, що ФНП- $\alpha$  – потужний індуктор прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-8 та ІЛ-6, які здатні посилювати запалення в організмі, формуючи складну імунну відповідь при РА. Згідно з літературними даними, цитокіни ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6 є центральним у патогенезі РА [130]. Протизапальні (ІЛ-10, ІЛ-4) цитокіни статистично ( $p < 0,001$ ) найвищими були серед пацієнтів з ЛА. У хворих з ЛА імунні клітини здатні секретувати велику кількість протизапального ІЛ-10, котрий має вирішальне значення для обмеження запалення, що описано у результатах досліджень й інших науковців [118, 119]. Отримані дані є

важливими в контексті розуміння патогенетичних механізмів перебігу ЛА та РА.

Виявлено найбільш обтяжуючі взаємозв'язки між DAS 28 та ІЛ-6 ( $r=0,8398$ ,  $p=0,0000$ ) у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ( $r=0,6219$ ,  $p=0,0000$ ) серед пацієнтів з ЛА та ( $r=0,6826$ ,  $p=0,0000$ ) у хворих з ізольованим РА. Щодо протизапальних цитокінів, то найбільш тісний прямий зв'язок з активністю захворювання встановлено з ІЛ-10 ( $r=0,7815$ ,  $p=0,0000$ ) у пацієнтів з ЛА та зворотні взаємозалежні асоціації серед хворих з ізольованим РА ( $r=-0,7435$ ,  $p=0,0000$ ) та РА, асоційованим з *B. burgdorferi* ( $r=-0,8443$ ,  $p=0,0000$ ).

Пацієнтам всіх обстежуваних груп було призначено стандартне лікування та модифіковане (із застосуванням пробіотика). Хворі з РА отримували стандартне лікування відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Ревматоїдний артрит», згідно з наказом МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263. Пацієнти з ЛБ – відповідно до рекомендацій Американського товариства інфекціоністів (IDSA), Американської академії неврології (AAN), Американського коледжу ревматології (ACR), Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC) щодо профілактики, діагностики та лікування хвороби Лайма. Хворі з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* отримували базисну терапію, що включала метотрексат 0,3 мг/кг (15-25 мг/тиждень) + фолієва кислота 5-10 мг/тиждень та етіотропне лікування – доксицикліну гідрохлорид 200 мг на добу (100 мг двічі на добу) per os протягом 28 днів. Пацієнтам з ЛА призначено: етіотропну терапію із включенням доксицикліну гідрохлорид 200 мг/добу (100 мг двічі на добу) per os протягом 28. Когорта хворих з ізольованим РА отримували базисне лікування: 90,7 % пацієнтів метотрексат 0,3 мг/кг (15-25 мг/тиждень + фолієва кислота 5-10 мг/тиждень; 9,3 % – лефлуномід (10-20 мг на добу).

Після призначеного стандартного лікування проводили у всіх пацієнтів оцінку динаміки клініко-лабораторних показників, цитокінового профілю,

мікробіоти товстої кишки та якості життя. Аналізуючи зміни клініко-лабораторних показників акцентували увагу на активності захворювання за індексом DAS 28, що відображав достовірно ( $p < 0,05$ ) позитивну динаміку на фоні призначеної терапії серед всіх груп пацієнтів – у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* знизився на 1,2, серед пацієнтів з ЛА – на 1,4 та в когорті з ізольованим РА – на 0,9. Основною метою лікування пацієнтів з РА згідно з рекомендаціями EULAR та ACR [141, 148] є досягнення ремісії. Серед наших обстежених пацієнтів з ЛА через 1 місяць після призначеного лікування констатовано найвищий відсоток досягнення ремісії (88,6 %). Рандомізовані дослідження з приводу застосування АБТ у пацієнтів з артритом Лайма також вказують на ефективність застосування етіотропної терапії у близько 90 % випадків [7, 49]. У двох інших групах більша половина хворих також досягнула ремісії – 60,5 % хворих з ізольованим РА та 56,4 % пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Серед пацієнтів з ЛБ були й такі, які після прийому призначеної 28-денної антибактеріальної терапії відмічали у себе мінімальне зменшення суглобового випоту, їм додатковий був призначений курс антибіотиків – цефтріаксон по 2,0 г на добу (1,0 г двічі на добу) в/в протягом ще 14 днів (11,4 % хворих з ЛА, та 15,4 % – з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*).

Опрацювання результатів дослідження імунологічного профілю на фоні стандартної терапії дозволило сформулювати висновок про суттєве ( $p < 0,05$ ) зниження рівня прозапальних цитокінів серед всіх пацієнтів. Щодо протизапальних цитокінів, встановлено статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання у 1,4 рази ІЛ-10 та в 1,2 рази ІЛ-4 ( $p < 0,05$ ) серед пацієнтів з ЛА, у когорті двох інших груп спостерігалася лише тенденція до зростання протизапальних цитокінів ( $p > 0,05$ ). Зниження прозапальних та підвищення протизапальних цитокінів у сироватці крові пацієнтів свідчило про ефективність застосування вибраної терапії, зниження активності запального процесу та посилену активацію протизапальних механізмів імунного захисту, а

також й про те, що базове та етіотропне лікування наших пацієнтів впливало на корекцію імунозапальної реакції в організмі через цитокінову систему.

Важливим результатом нашого дослідження була оцінка мікробіоти товстої кишки на фоні застосування стандартної схеми лікування, що показала порушення кількісно та якісного складу облигатних та факультативних анаеробних бактерій з розвитком дисбактеріозу кишківника різного ступеня важкості. Констатовано достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження вмісту біфідобактерій у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ЛА та тенденцію до зниження ( $p > 0,05$ ) у когорті хворих з ізольованим РА. Лактобактерії проявили достовірно ( $p < 0,05$ ) негативну динаміку з зменшенням кількісного та якісного показника серед всіх трьох груп пацієнтів. За рахунок зниження захисних біфідо- та лактобактерій та активації умовно-патогенних мікроорганізмів, суттєво погіршилась структура дисбіотичних змін кишківника на фоні стандартної терапії: число пацієнтів з II та III ступенем дисбіозу значно збільшилось, а з нормоценозом було відсутнє серед всіх обстежених хворих, що вказувало на посилення явищ кишкового дисбіозу на фоні застосування АБТ та ХМАРП. Невелика кількість робіт про дисбіотичні зміни кишки на фоні антибіотикотерапії та ХМАРП у пацієнтів з артритами передувала нашим дослідженням. Scher J. et. al. [214], важливу роль у своїх наукових працях приділяли МТХ, зокрема його участі в пошкодженні кишкового бар'єру. Picchianti-Diamanti A. et. al. [217] показали, що навіть низька доза МТХ (<10 мг) змінювала мікробний профіль, викликаючи збільшення кількості *Firmicutes* та зменшення *Bacteroidetes*, *Enterobacteriales*. Dahiya D. et. al. [210], досліджували вплив на нормальну мікробіоту ШКТ антибіотиків та результатами своїх досліджень продемонстрували шкідливий вплив на мікробіом людини короткострокового та довгострокового використання антибіотиків. Ramirez J. et. al. [211], описували антибактеріальні препарати, як основні руйнівники кишкової мікробіоти. Elvers K. T et. al. [212], Moura I. V. et. al. [213], у своїх працях описали вплив доксицикліну на зниження популяції *Bacteroides*,

*Lactobacillus*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.*, *E. coli* з нормальними ферментативними властивостями.

Оцінку ефективності лікування проводили й за динамікою якості життя і функціонального статусу за SF-36 та HAQ-DI. ФКЗ покращився у всіх групах пацієнтів – на 25,49 %, ( $p < 0,01$ ) вищим він став серед когорти з ЛА, на 18,84 %, ( $p < 0,05$ ) у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та у хворих з ізольованим РА достовірно ( $p < 0,05$ ) зріс на 9,15 %. Отримані результати є важливими в контексті розуміння, що лікувальна тактика сприяла відновленню фізичного стану пацієнтів, виконанню ними повсякденних обов'язків, самообслуговування. На фоні призначеної терапії з покращенням клінічної картини захворювання, відновлюється й емоційний стан, знижується число переживань, депресій, нормалізовується психологічне благополуччя пацієнтів, життєва активність, що підтверджується достовірним зростанням ( $p < 0,05$ ) ПКЗ SF-36 серед всіх обстежених груп пацієнтів. Функціональний статус пацієнтів за HAQ-DI на фоні призначеної терапії коливався в межах 0 – 2,0, що відповідав помірним та мінімальним порушенням життєдіяльності, котрі не викликали значних труднощів у повсякденному житті.

Хронічні захворювання, зокрема й РА, неможливо повністювилікувати, але цілком можливо при умові достатнього комплаєнсу між лікарем і пацієнтом досягнути контрольованого перебігу хвороби та тривалої ремісії. Відповідно до цього одним з основних завдань сучасного лікаря є зменшення впливу хвороби на спосіб життя пацієнта, оскільки важливо підвищити ЯЖ пацієнта, а не тільки пролонгувати його. Дослідження останніх десятиліть активно підтверджують, що РА призводить до погіршення всіх аспектів ЯЖ, включаючи й психічне здоров'я, соціальну дисфункцію [232, 274]. У дослідженні Bingqing Bai [275] здійснено аналіз факторів, які впливають на ЯЖ хворих на РА за допомогою опитувальників SF-36, WHOQOL-BREF та QLICD-RA. Серед них: вік, сімейний стан, індекс маси тіла, самотність та досвід консультацій психолога, тривалість сну, фактори комплементу C3, C4, IgA та Ig M, а також лабораторне



вимірювання рівнів СРБ [275]. За результатами даного дослідження, недостатній сон і підвищений рівень IgA, самотність, безробіття тісно пов'язані з низькою якістю життя пацієнтів з РА. Отож, застосування індексів оцінки якості життя пацієнтів з артритами, які на сьогодні часто залишаються поза увагою лікаря у клінічній практиці за браком часу, сприятиме удосконаленню медичного обслуговування пацієнтів, обґрунтуванню коригуючих впливів та медико-соціальних програм підтримки [232]. У країнах Європи та США широко використовується опитувальник SF-36 при проведенні досліджень щодо якості життя пацієнтів, був нормований і для репрезентативних вибірок в Італії, Австралії, Франції та широко застосовується при проведенні наукових досліджень пацієнтів України з різноманітними захворюваннями серед різних груп населення [232, 233, 276, 278].

Отже, призначення стандартного протокольного лікування із застосуванням базисної терапії основного захворювання пацієнтам з РА та етіотропної антибіотикотерапії пацієнтам з ЛБ проявило свою ефективність відносно коригування проявів клінічної ревматологічної симптоматики, зменшення рівня активності РА за DAS 28, регулювання дисбалансу про- та протизапальних цитокінів та сприяло покращенню якості життя, впливаючи на показники фізичної та психологічної складової здоров'я.

Крім стандартної протокольної схеми лікування усім пацієнтам була призначена модифікована терапія (із застосуванням пробіотика). Згідно з модифікованим режимом застосування, даний препарат призначався по 1 флакону 1 раз на день протягом 14 днів. На підставі аналізу сучасних літературних джерел про доцільність застосування пробіотиків у ревматологічній практиці, говорять світові та вітчизняні науковці, акцентуючи увагу на їх здатності покращувати метаболізм у хрящовій і кістковій тканинах, полегшувати біль і запалення, зменшувати вираженість клінічної симптоматики диспептичного синдрому при застосуванні антибіотиків [67, 70-73, 199-203]. Результати нашого дослідження

продемонстрували, що включення до комплексної терапії пацієнтів з артритом пробіотика сприяє покращенню мікробіоценозу товстої кишки. Відновлення мікробіоти шляхом зниження активації УПМ, числа та відсотка висівання грибів роду *Candida*, *S. aureus*, *S. epidermidis* (гем+), *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Citrobacter spp.*, *Veilonella spp.* та інших, статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) відображено серед всіх обстежуваних когорт пацієнтів, як і статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) зростання числа пацієнтів з нормоценозом у хворих трьох груп, що свідчить про ефективність розробленої нами схеми лікування. В плані перспективи використання бактерій роду *Bacillus* як пробіотиків у комплексній терапії захворювань опорно-рухового апарату вагомий інтерес викликає протизапальний ефект цих мікроорганізмів, про який описували вітчизняні науковці [67] та відображено в динаміці рівня про- та протизапальних цитокінів у нашому дослідженні. Нами встановлено, що модифікація лікування шляхом додавання до терапевтичного комплексу пробіотичного препарату впливає на зворотній розвиток запалення, інгібуючи синтез прозапальних цитокінів та сприяє посиленій продукції протизапальних цитокінів. У сироватці крові пацієнтів через 3 місяці ІЛ-6 проявив статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) в 1,2 рази зниженням медіани у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та у двох інших групах спостерігалась тенденція до його зниження порівняно з даними, що були після лікування стандартною схемою відповідних нозологій. Щодо медіани ІЛ-10 та ІЛ-4, констатовано достовірно зростання ( $p < 0,05$ ) їх у сироватці крові всіх груп обстежених пацієнтів як після застосування І схеми терапії, так і II. В наукових дослідженнях останніх років [279-281] активно обговорюється протизапальна ефективність, протипухлинна та антиоксидантна *Bacillus*, зокрема їх експолісахаридів, що її проявляють, про можливість використання бактерій цього роду як протимікробного лікарського засобу [67]. Dong Y. et al. [199], у своїх наукових працях щодо лікування та запобігання РА, вивчаючи порушення кишкової мікробіоти при даній нозології, в основному

першочергово акцентують увагу на дієті, включенні в терапію пробіотиків та їх метаболітів, тоді вже на основній медикаментозній терапії захворювання.

Включення в комплексну терапію пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, ЛА та ізольованим РА пробіотика нами запропоновано та апробовано на пацієнтах вперше.

Для встановлення основних предикторів, що впливали на несприятливий перебіг РА, асоційованого з *B. burgdorferi* було проведено множинний регресійний аналіз, за результатами якого встановлено коефіцієнти регресії значень факторів ризику, що мали вірогідний вплив на розвиток несприятливого перебігу артриту та ввійшли до складу рівняння множинної лінійної регресії для визначення коефіцієнта ризику виникнення несприятливого перебігу РА, асоційованого з бореліозною інфекцією:

$$\begin{aligned} \text{КРНПРА}(Bb) = & -0,078406 * X_2 + 0,901703 * X_3 + 0,295931 * X_4 + 0,280154 * X_5 + \\ & + 0,203568 * X_6 + 0,235677 * X_7 - 0,082105 * X_8 + 0,056678 * X_9 + 1,137334 * X_{10} + \\ & + 1,765719 * X_{11} + 0,178611 * X_{13} - 0,118740 * X_{14} + 0,150709 * X_{15} + \\ & + 0,864754 * X_{16} + 0,022901 * X_{17} + 0,830772 * X_{19} + 0,550588 * X_{20}, \end{aligned}$$

де КРНПРА(*Bb*)- коефіцієнт ризику несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi* [270];

За спеціально розробленою нами анкетною для прогнозування ризику НПРА(*Bb*) усім пацієнтам проводили опитування. Найвагомішими факторами ризику були: вік ( $X_2$ ), стать ( $X_3$ ), ТСА до встановлення діагнозу ( $X_4$ ), КПС ( $X_5$ ), КБС ( $X_6$ ), СРБ ( $X_7$ ), ШОЕ ( $X_8$ ), ВАШ ( $X_9$ ), DAS 28 ( $X_{10}$ ), НАQ-DI ( $X_{11}$ ), ПКЗ-SF36 ( $X_{13}$ ), ФПН- $\alpha$  ( $X_{14}$ ), ІЛ-10 ( $X_{15}$ ), відповідь на лікування ( $X_{16}$ ), РФ ( $X_{17}$ ), КБ ( $X_{19}$ ), ДЗК ( $X_{20}$ ). Використання розробленої моделі на основі вище вказаних предикторів дозволяє оцінити ризик виникнення НПРА(*Bb*) та відповідно до значення коефіцієнта класифікувати хворих до групи I, II, III ступеня ризику.

З метою визначення прогностичної цінності даної математичної моделі застосовували ROC-аналіз з побудовою ROC-кривої та визначенням площі під кривою AUC. Чутливість моделі становила 95,9 %, специфічність – 89,9 %,

точність – 94,1 %, що відповідає високій прогностичній точності математичної моделі, яка у клінічній практиці сприятиме передбачити ризик виникнення несприятливого перебігу артриту, асоційованого з бореліозною інфекцією, своєчасно провести діагностику та призначити відповідне лікування з метою попередження ускладнень, що збільшують відсоток інвалідності серед пацієнтів з артритами. Подібно нашому дослідженню, науковці Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ методом бінарної логістичної регресії виявляли фактори несприятливого прогнозу та розробляли математичну модель прогнозування ймовірності виникнення віддалених негативних наслідків ентезит-асоційованого ювенільного ідіопатичного артриту у вигляді суглобових та позасуглобових уражень, що дозволяла визначати несприятливий перебіг захворювання [282].

Підсумовуючи результати комплексного обстеження, діагностики, можемо зробити висновок про ефективність в клінічній практиці розробленої математичної моделі прогнозування виникнення несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання щодо удосконалення оптимізації ранньої діагностики та лікування пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ЛА на фоні порушень мікробіоти товстої кишки.

1. Встановлено, що у 31,0 % пацієнтів з РА виявлена асоціація з *Borrelia burgdorferi*. При порівняльному аналізі констатовано, що серед хворих з ЛА статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) переважало асиметричне моноураження (у 88,6 %), здебільшого колінного суглоба, тоді як у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ізольованим РА переважало поліураження дрібних суглобів кистей. Серед пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* найчастіше зустрічалось ураження променево-зап'ястних (71,8 %), п'ястно-фалангових (92,3 %) та проксимальних міжфалангових суглобів (89,7 %), що достовірно ( $p < 0,05$ ) переважало відсоток ураження даних суглобів (65,1 %, 74,4 %, 60,5 %) у когорті з ізольованим РА. Встановлено, що високий ступінь активності захворювання найбільш часто зустрічався у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* (69,2 %). Серед хворих з ЛА та ізольованим РА переважали пацієнти з середнім ступенем активності – 63,6 % та 51,2 % відповідно.

2. Виявлено достовірно нижчі показники як фізичного компонента здоров'я ( $p < 0,001$ ), так і психологічного ( $p < 0,001$ ) за опитувальниками SF-36 у пацієнтів з РА, асоційованим з *Borrelia burgdorferi* та ЛА, порівняно із хворими з ізольованим РА, що підтверджує вагомий вплив бореліозної інфекції на фізичну активність та емоційний стан пацієнтів.

3. Аналіз даних засвідчив, що у пацієнтів з артритами спостерігалися дисбіотичні зміни кишківника. Нормоценоз серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* був відсутній, а у 5,1 % пацієнтів діагностовано дисбіоз III ступеня. Переважаюче місце займали дисбіотичні зміни II та I ступенів з

перевагою II ступеня у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* – у 56,4 % пацієнтів та I ступеня у 63,6 % хворих з ЛА. Доведено найбільш обтяжуючі взаємозв'язки активності захворювання (DAS 28) з *Bifidobacterium spp.*: в когорті хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* ( $r=-0,7300$ ,  $p=0,0000$ ), серед пацієнтів з ЛА ( $r=-0,5421$ ,  $p=0,001$ ) та ізольованим РА ( $r=-0,4443$ ,  $p < 0,001$ ). Встановлено, що чим вищий ступінь активності захворювання, тим більша детермінація умовно-патогенної мікрофлори. Максимальних кількісних та якісних значень серед хворих з ЛБ досягла *E. coli* (*gem+*) та проявила взаємозв'язки з індексом DAS 28– у пацієнтів з ЛА ( $r=0,5567$ ,  $p=0,0000$ ) та РА, асоційованим з *B. burgdorferi* ( $r=0,7819$ ,  $p=0,0000$ ). Дані результати свідчать про необхідність вчасного застосування профілактичних та терапевтичних заходів, спрямованих на зміни структури кишкового дисбіозу у пацієнтів з артритами.

4. Встановлено достовірно високі ( $p < 0,001$ ) показники прозапальних цитокінів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6, ІЛ-8) у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, в порівнянні з пацієнтами інших двох груп. Протизапальні цитокіни (ІЛ-10, ІЛ-4) статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) найвищими були серед пацієнтів з ЛА. Доведено найбільш достовірні взаємообтяжуючі кореляційні зв'язки між прозапальним ІЛ-6 та DAS 28 у всіх групах обстежених пацієнтів – ( $r=0,8398$ ,  $p=0,0000$ ) у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, у пацієнтів з ЛА ( $r=0,6219$ ,  $p=0,0000$ ) та ізольованим РА ( $r=0,6826$ ,  $p=0,0000$ ). Суттєво вагомий взаємозв'язок встановлено між рівнем ІЛ-10 та DAS 28 у пацієнтів з ЛА ( $r=0,7815$ ,  $p=0,0000$ ).

5. Призначене лікування з використанням стандартної схеми терапії дозволило досягнути ремісії у 56,4 % пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, у 88,6 % – з ЛА та в 60,5 % хворих з ізольованим РА. Проте, на фоні призначеного лікування посилились явища кишкового дисбіозу серед всіх обстежених груп пацієнтів, що проявилися достовірним зниженням ( $p < 0,05$ ) якісного та кількісного числа захисної мікробіоти (*Lactobacillus spp.*, *Bifidumbacterium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Escherichia coli* з нормальною

ферментативною активністю) та активацією УПМ. Призначена терапія найбільш ефективно сприяла зростанню прозапальних цитокінів у хворих з ЛА - ІЛ-10 зріс у 1,4 рази та в 1,2 рази - ІЛ-4. Статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) в 2,1 рази знизилась концентрація прозапального ІЛ-6 у когорті хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Позитивний вплив призначене лікування мало й на якість життя пацієнтів. Щодо фізичного компоненту здоров'я, то на 25,5 % ( $p < 0,01$ ) вищим він став серед когорти хворих з ЛА, серед пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* зріс на 18,8 % ( $p < 0,01$ ) та серед хворих з ізольованим РА – на 9,2 % ( $p < 0,05$ ). Психологічний компонент здоров'я достовірно покращився ( $p < 0,001$ ) на 26,6 % серед пацієнтів з ЛА, на 24,0 % у хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та на 7,5 % серед когорти пацієнтів з ізольованим РА.

6. Використання модифікованої терапії із призначенням пробіотика сприяло зворотньому розвитку запального процесу шляхом нормалізації кишкової мікробіоти із зниженням ступеня дисбіозу. Нормоценоз статистично достовірно ( $p < 0,05$ ) зріс на 43,6 % серед хворих з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* на 63,6 % у хворих з ЛА та в пацієнтів з ізольованим РА – на 49,2 %. Позитивна динаміка встановлена і з цитокіновим профілем. Виявлено статистично достовірне ( $p < 0,05$ ) зростання ІЛ-10 та ІЛ-4 у сироватці крові всіх обстежених пацієнтів. ІЛ-6 проявився статистично достовірним ( $p < 0,05$ ) зниженням медіани у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та у двох інших групах встановлено тенденцію до його зниження також.

7. Встановлено предиктори ризику несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*, що включали: вік ( $p=0,0000$ ), стать ( $p=0,0000$ ), ТСА до встановлення діагнозу ( $p=0,0003$ ), КПС ( $p=0,0058$ ), КБС ( $p=0,0057$ ), СРБ ( $p=0,0000$ ), ШОЕ ( $p=0,0049$ ), ВАШ ( $p=0,0085$ ), DAS 28 ( $p=0,0018$ ), функціональний статус пацієнтів згідно з опитувальником Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI) ( $p=0,0000$ ), ПК3-SF-36 ( $p=0,0000$ ), ФПН- $\alpha$  ( $p=0,0000$ ),

ІЛ-10 ( $p=0,0000$ ), відповідь на лікування ( $p=0,0020$ ), РФ ( $p=0,0019$ ), КБ ( $p=0,0016$ ), ДЗК ( $p=0,0439$ ). На основі отриманих даних побудовано багатофакторну регресійну модель прогнозування КРНПРА(*Bb*), яка є високоінформативною для використання у клінічній практиці, що сприяє вчасній діагностиці РА, асоційованого з бореліозною інфекцією та призначенні адекватної терапії з метою зниження високої активності захворювання та досягнення ремісії.



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтам з РА, котрі погано відповідають на стандартну терапію і відносяться до когорти РА, що важко лікується, рекомендовано обов'язкове обстеження на ЛБ, враховуючи проживання в ендемічній зоні.

2. Пацієнтам з ЛА, РА, асоційованим з *B. burgdorferi* та ізольованим РА після АБТ та ХМАРП рекомендовано призначати пробіотичні препарати, враховуючи їх позитивний вплив на активність захворювання, цитокіновий профіль, кишковий дисбіоз.

3. Запропонована модель прогнозування виникнення несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi* рекомендована до використання практикуючим лікарям, оскільки, беручи до уваги предиктори несприятливого перебігу та градацію їх числових значень, дозволяє стратифікувати хворих до I, II, III ступеня ризику розвитку НПРА(*Bb*) та проводити своєчасні терапевтичні заходи.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Lidgren L. The bone and joint decade 2000-2010. *Bull World Health Organ*. 2003. Vol. 81, № 9. P. 629.
2. The outlook of rheumatological care in Africa: Current state, challenges, and recommendation / Nicholas A, Alare K, AbdulBasit Opeyemi M, Oluwatosin A. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022. Vol. 82: 104689. DOI:10.1016/j.amsu.2022.104689.
3. Журавльова Л. В., Олійник М. О., Сікало Ю. К. Деякі питання антибактеріальної терапії в ревматології. Огляд літератури. *Український терапевтичний журнал*. 2021. № 2. С. 66–73.
4. Федорович Х. М., Яцишин Р. І. Застосування статинів у комплексному лікуванні хворих на ревматоїдний артрит. *Український ревматологічний журнал*. 2022. № 88 (2). С. 55–59
5. Radu A.- F., Bungau S. G. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021. Vol. 10, № 11. P. 2857. DOI: 10.3390/cells10112857.
6. Lyme Arthritis in the Pediatric Knee: Clinical and Magnetic Resonance Imaging Differentiators / Y.-M. Yen, R. M. Sanborn, K. Donohue et al. *JBJS Open Access*. 2022. Vol. 7, № 4. P. e22.00067. DOI:10.2106/JBJS.OA.22.00067.
7. Arvikar S. L., Steere A. C. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015. Vol. 29. P. 269–280. DOI:10.1016/j.idc.2015.02.004.
8. Андрейчин М. А., Завіднюк Н. Г., Ничик Н. А., Йосик, Я. І. Нові вірусні кліщові інфекції в ХХІ ст. та їх епідемічна потенція. *Інфекційні хвороби*. 2021. № 4. С. 4–13. DOI: 10.11603/1681-2727.2021.4.12833.
9. Hussein H. M., Rahal E. A. The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit. Rev. Microbiol*. 2019. Vol. 45. P. 394–412. DOI: 10.1080/1040841X.2019.1614904.
10. Characteristics of the gut microbiome and its relationship with peripheral CD4(+) T cell subpopulations and cytokines in rheumatoid arthritis / Q. Wang,

S. X. Zhang, M. J. Chang et al. *Front. Microbiol.* 2022. Vol. 13. P. 799602. DOI: 10.3389/fmicb.2022.799602.

11. Журавльова Л. В., Шеховцова Ю. О. Етіопатогенетичні аспекти формування функціональних захворювань шлунково-кишкового тракту: акцент на зміни кишкової проникності. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 2. С. 79–86.

12. Maślińska M., Trędzbor B., Krzystanek M. Dysbiosis, gut-blood barrier rupture and autoimmune response in rheumatoid arthritis and schizophrenia. *Reumatologia*. 2021. Vol. 59, № 3. P. 180–187. DOI: 10.5114/reum.2021.107588.

13. Svitlitskaya O. A., Fedorova O. P., Dudko O. V., Gorbatkova N. G. A case of severe rheumatoid arthritis in the structure of chronic Lyme borreliosis. *Current issues of diagnosis and treatment of internal diseases on the example of a clinical case: a collection of abstracts, (March–May 2018)*. Kharkiv: KhNMU, 2018. P. 45–46.

14. Сучасні аспекти етіології, патогенезу, клінічного перебігу та лікування Лайм-артриту (огляд літератури, власні спостереження) / С. І. Сміян, М. І. Шкільна, В. В. Регалюк та ін. *Український ревматологічний журнал*. 2018. Т. 72 (2). С. 40–45.

15. Lin Y. J., Anzaghe M., Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020. Vol. 9, № 4. P. 880. DOI: 10.3390/cells9040880.

16. Кедик А. В., Прилипко Л. Б., Рішко М. В. Менеджмент пацієнтів із ревматичними захворюваннями: навчальний посібник. Ужгород, 2022. 71 с.

17. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990–2017: A systematic analysis of the global burden of disease study 2017 / S. Safiri, A. A. Kolahi, D. Hoy et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78. P. 1463–1471. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215920.

18. Smolen J. S., Aletaha D., McInnes I. B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016.

Vol. 388. P. 2023–2038. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30173-8.

19. Myasoedova E., Davis J., Matteson E. L., Crowson C. S. Is the epidemiology of rheumatoid arthritis changing? Results from a population-based incidence study, 1985–2014. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. P. 440–444. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216694.

20. A Review of the prevalence and unmet needs in the management of rheumatoid arthritis in Africa and the Middle East / H. Almoallim, J. Al Saleh, H. Badsha et al. *Rheumatol. Ther.* 2020. Vol. 8. P. 1–16. DOI: 10.1007/s40744-020-00252-1.

21. Ревматоїдний артрит. *Основи діагностики та лікування захворювань суглобів* / Л. В. Журавльова, М. О. Олійник, Ю. К. Сікало, В. О. Федоров. Київ : Медкнига, 2020. Розділ 1. С. 8–41.

22. Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. Основні методи фізичної реабілітації хворих на ревматоїдний артрит. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2022. Т. 7, № 4. С. 19–24. DOI: 10.26693/jmbs07.04.019).

23. Grygus I., Nogas A. Recourses use modern aspects of physical rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis. *Research in rehabilitation* / ed. T. Pop. Rzeszów: Wydawnictwo Uniwersytetu Rzeszowskiego, 2014. P. 80–87.

24. Epidemiology of Lyme Disease in a Highly Endemic European Zone / A. Petrulionienė, D. Radzišauskienė, A. Ambrozaitis et al. *Medicina*. 2020. Vol. 56, № 3. P. 115. DOI: 10.3390/medicina56030115.

25. Задорожна В. І., Руденко А. О., Ключ В. Ю. Лайм-бореліоз – особливо небезпечна інфекція. Загрози та ризики. *Ветеринарна медицина*. 2017. № 103. С. 30–32.

26. Lytvyn H., Basa N., Slivinska-Kurchak K., Avramenko I. First-degree atrioventricular block in 14-year-old child due to Lyme disease. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2022. Vol. 16, № 04. P. 726–728. DOI: 10.3855/jidc.15071.

27. Estimating the frequency of Lyme disease diagnoses, United States, 2010–

2018 / K. Kugeler, A. Schwartz, M. Delorey et al. *Emerg. Infect. Dis. J.* 2021. Vol. 27. P. 616–619. DOI: 10.3201/eid2702.202731.

28. Incidence of clinician-diagnosed Lyme disease, United States, 2005–2010 / C. A. Nelson, S. Saha, K. J. Kugeler et al. *Emerg Infect Dis.* 2015. Vol. 21, № 9. P. 1625–1631. DOI: 10.3201/eid2109.150417.

29. Stanek G., Strle F. Lyme borreliosis – from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiol Rev.* 2018. Vol. 42, № 3. P. 233–258. DOI: 10.1093/femsre/fux047.

30. Incidence of notified Lyme borreliosis in Germany, 2013–2017 / J. Enkelmann, M. Böhmer, V. Fingerle et al. *Sci Rep.* 2018. Vol. 8, № 1. P. 14976. DOI: 10.1038/s41598-018-33136-0.

31. Lyme disease – a tick-borne spirochetosis? / W. Burgdorfer, A. G. Barbour, S. F. Hayes et al. *Science.* 1982. Vol. 216. P. 1317–1319.

32. Lyme Disease Pathogenesis / J. Coburn, B. Garcia, L. T. Hu et al. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2021. Vol. 42. P. 473–518. DOI: 10.21775/cimb.042.473.

33. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study / B. S. Pritt, P. S. Mead, D. K. H. Johnson et al. *Lancet Infect. Dis.* 2016. Vol. 16, № 5. P. 556–564. DOI: 10.1016/s1473-3099(15)00464-8.

34. Никитюк С., Кліщ І., Климнюк С. Клініко-серологічні особливості Лайм-борелізу в різних регіонах України. *Буковинський медичний вісник.* 2021. № 4 (100). С. 53–61. DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.4.100.2021.10.

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

36. Бореліозна лімфаденопатія у практиці онколога (клінічні спостереження) / І. Й. Галайчук, І. В. Жулкевич, С. І. Сміян et al. *Онкологія.* 2019. № 21 (3). P. 250–253.

37. Sjögren's syndrome and lymphadenopathy unraveling the diagnosis of Lyme disease / S. Smiyan, I. Galaychuk, I. Zhulkevych et al. *Reumatologia*. 2019. Vol. 57, № 1. P. 59–62.
38. Stricker R. B., Fesler M. C. Chronic Lyme disease: a working case definition. *Am. J. Inf. Dis.* 2018. Vol. 14. P. 1–44. DOI: 10.3844/ajidsp.2018.1.44.
39. Steere A. C., Schoen R. T., Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann. Intern. Med.* 1987. Vol. 107. P. 725–731.
40. Herzer P. Joint manifestations of Lyme borreliosis in Europe. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* 1991. Vol. 77. P. 55–63.
41. Bockenstedt L. K., Wormser G. P. Unraveling Lyme disease. *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66. P. 2313–2323. DOI: 10.1002/art.38756.
42. Чемич М. Д., Лутай І. В. Хвороба Лайма. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *EUMJ*. 2020. Vol. 8, № 2. С. 230–241.
43. Marcelis S., Vanhoenacker F. Lyme Disease: A Probably Underdiagnosed Cause of Mono-Arthritis. *Journal of the Belgian Society of Radiology*. 2021. Vol. 105, № 1. P. 80. DOI: 10.5334/jbsr.2625.
44. Acute arthritis of the right temporomandibular joint due to Lyme disease: a case report and literature review / C. Weise, M. C. Schulz, K. Frank et al. *BMC oral health*. 2021. Vol. 21, № 1: 400. DOI: 10.1186/s12903-021-01744-4.
45. Back I. ACR 2021: What Rheumatologists Need to Know About Lyme Disease and Tick Borne Illnesses. URL: <https://www.rheumatologyadvisor.com/home/topics/lyme-disease/acr-2021-session-rheumatologists-lyme-disease-tick-borne-illnesses/>.
46. Шкільна М. І. Деякі особливості враження опорнорухової системи, асоційованої із хворобою Лайма у мешканців Тернопільщини. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини*. 2019. № 1. С. 190–194.
47. Farooq I., Moriarty T. J. The Impact of Tick-Borne Diseases on the Bone. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, № 3. P. 663. DOI: 10.3390/microorganisms9030663.

48. Yehudina Y., Trypilka S. Lyme Borreliosis as a Trigger for Autoimmune Disease. *Cureus*. 2021. Vol. 13, № 10. P. e18648. DOI: 10.7759/cureus.18648.
49. Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity / R. B. Lochhead, K. Strle, S. L. Arvikar et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2021. Vol. 17, № 8. P. 449–461. DOI:10.1038/s41584-021-00648-5.
50. Classification of patients referred under suspicion of tick-borne diseases, Copenhagen, Denmark / R. M. M. Gyntheresen, M. M. Tetens, M. Ørbæk et al. *Ticks Tick Borne Dis*. 2021. Vol. 12, № 1. P. 101591. DOI: 10.1016/j.ttbdis.2020.101591.
51. Malmström V., Catrina A. I., Klareskog L. The immunopathogenesis of seropositive rheumatoid arthritis: From triggering to targeting. *Nat. Rev. Immunol*. 2017. Vol. 17. P. 60–75. DOI: 10.1038/nri.2016.124.
52. Sex and management of rheumatoid arthritis / E. G. Favalli, M. Biggioggero, C. Crotti et al. *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2019. Vol. 56, № 3. P. 333–345. DOI: 10.1007/s12016-018-8672-5.
53. Mosaic of Autoimmunity / S. Alivernini, B. Tolusso, L. Petricca et al. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier, 2019. Chapter 16: Rheumatoid arthritis. P. 501–526.
54. Recent Advances in Understanding the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis: New Treatment Strategies / A. L. Mueller, Z. Payandeh, N. Mohammadkhani et al. *Cells*. 2021. Vol. 10, № 11. P. 3017. DOI: 10.3390/cells10113017.
55. Неміш І. Сучасні підходи до класифікації, діагностики та лікування ревматологічних захворювань з позиції доказової медицини. *Український ревматологічний журнал*. 2022. № 2 (88). С. 4–7. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.88.17217.
56. Determination of autoantibody isotypes increases the sensitivity of serodiagnostics in rheumatoid arthritis / D. Sieghart, A. Platzer, P. Studenic et al. *Front. Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 876. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00876.
57. Ge C., Holmdahl R. The structure, specificity and function of anti-citrullinated protein antibodies. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2019. Vol. 15. P. 503–508.

DOI: 10.1038/s41584-019-0244-4.

58. Cartilage-binding antibodies induce pain through immune complex-mediated activation of neurons / A. Bersellini Farinotti, G. Wigerblad, D. Nascimento et al. *J. Exp. Med.* 2019. Vol. 216. P. 1904–1924. DOI: 10.1084/jem.20181657.

59. Genetic implications in the pathogenesis of rheumatoid arthritis; an updated review / J. Karami, S. Aslani, A. Jamshidi et al. *Gene.* 2019. Vol. 702. P. 8–16. DOI: 10.1016/j.gene.2019.03.033.

60. Barik R. R., Bhatt L. K. Emerging epigenetic targets in rheumatoid arthritis. *Rheumatol. Int.* 2021. Vol. 41. P. 2047–2067. DOI: 10.1007/s00296-021-04951-y.

61. Gianfrancesco M. A., Crowson C. S. Where There's Smoke, There's a Joint: Passive Smoking and Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021. Vol. 73, № 12. P. 2161–2162. DOI: 10.1002/art.41940.

62. Parameters of endothelial dysfunction and immune response in patients with rheumatoid arthritis with and without ischemic heart disease / A. G. Husarchuk, T. O. Ilashchuk, I. V. et al. *Wiadomości Lekarskie.* 2022. Vol. 75, № 8 (P. 2). P. 198590. DOI: 10.36740/WLek202208208

63. Arvikar S. L., Crowley J. T, Sulka K. B., Steere A. C. Autoimmune Arthritides, Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, or Peripheral Spondyloarthritis Following Lyme Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2017. Vol. 69, № 1. P. 194–202. DOI: 10.1002/art.39866.

64. Steere A. C. Posttreatment Lyme disease syndromes: distinct pathogenesis caused by maladaptive host responses. *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, № 5. P. 2148–2151. DOI: 10.1172/JCI138062.

65. Radolf J. D., Strle K., Lemieux J. E., Strle F. Lyme Disease in Humans. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2021. Vol. 42. P. 333–384. DOI: 10.21775/cimb.042.333.

66. Bacterial Quorum Sensing and Microbial Community Interactions / R. G. Abisado, S. Benomar, J. R. Klau et al. *mBio.* 2018. Vol. 9, № 3. P. e02331-17. DOI: 10.1128/mBio.02331-17.



67. Головач І. Ю., Рекалов Д. Г. Костенко В. О. Перспективи застосування пробіотиків на основі спор бактерій роду *Bacillus* у комплексній терапії захворювань опорно-рухового апарату. *Український ревматологічний журнал*. 2022. № 89/90 (3/4). С. 1–9. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.89.17262.

68. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier et al. *Nature*. 2011. Vol. 473. P. 174–180. DOI: 10.1038/nature09944.

69. Critical Role of the Interaction Gut Microbiota – Sympathetic Nervous System in the Regulation of Blood Pressure / M. Toral, I. Robles-Vera, N. de la Visitación et al. *Front. Physiol.* 2019. Vol. 10. P. 231 DOI: 10.3389/fphys.2019.00231.

70. Бережний В. В., Бондарець Ю. І. Порушення мікробіому товстого кишечника та його корекція у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. *Современная педиатрия*. 2019. № 2. С. 76–84.

71. Emerging trends and focus of human gastrointestinal microbiome research from 2010-2021: a visualized study / X. Yuan, C. Chang, X. Chen et al. *J Transl Med*. 2021. Vol. 19, № 1. P. 327. DOI: 10.1186/s12967-021-03009-8.

72. Crosstalk between Gut Microbiota and Host Immunity: Impact on Inflammation and Immunotherapy / C. Campbell, M. R. Kandalgaonkar, R. M. Golonka, B. S. Yeoh et al. *Biomedicines*. 2023. Vol. 11, № 2. P. 294. DOI:10.3390/biomedicines11020294.

73. Rooney C. M., Mankia K., Emery P. The role of the microbiome in driving RA-related autoimmunity. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020. Vol. 8. P. 538130. DOI: 10.3389/fcell.2020.538130.

74. Intestinal butyrate-metabolizing species contribute to autoantibody production and bone erosion in rheumatoid arthritis / J. He, Y. Chu, J. Li et al. *Sci. Adv.* 2022. Vol. 8, № 6. P. eabm1511. DOI: 10.1126/sciadv.abm1511.

75. The gut microbiome and metabolites are altered and interrelated in patients with rheumatoid arthritis / D. Yu, J. Du, X. Pu et al. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2021. Vol. 11. P. 763507. DOI: 10.3389/fcimb.2021.763507.

76. Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities / Zhao T., Wei Y., Zhu Y. et al. *Front Immunol.* 2022. Vol. 13: 1007165. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1007165.

77. *Prevotella copri* in individuals at risk for rheumatoid arthritis / Alpizar-D. Rodriguez, T. R. Lesker, A. Gronow et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2019. Vol. 78, № 5. P. 590–593. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214514.

78. Metagenome-wide association study of gut microbiome revealed novel aetiology of rheumatoid arthritis in the Japanese population / T. Kishikawa, Y. Maeda, T. Nii et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79, № 1. P. 103–111. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-215743.

79. Expansion of intestinal *Prevotella copri* correlates with enhanced susceptibility to arthritis / J. U. Scher, A. Sczesnak, R. S. Longman et al. *Elife.* 2013. Vol. 2. P. e01202. DOI: 10.7554/eLife.01202.

80. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment / X. Zhang, D. Zhang, H. Jia et al. *Nat. Med.* 2015. Vol. 21. P. 895–905. DOI: 10.1038/nm.3914.

81. Кондратюк В. Є., Тарасенко О. М., Шепетько І. С. Особливості мікробіоти кишківника у хворих на подагру та її роль у патогенезі захворювання. *Стандарти діагностики та лікування в клініці внутрішніх хвороб* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 25 квітня 2019 р. Вінниця, 2019. С. 23–25.

82. Zhang L., Chu C. Q. Gut Microbiota – Medication Interaction in Rheumatic Diseases. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 796865. DOI: 10.3389/fimmu.2021.796865.

83. Maeda Y., Takeda K. Role of gut microbiota in rheumatoid arthritis. *J. Clin. Med.* 2017. Vol. 6, № 6. P. 60. DOI: 10.3390/jcm6060060.

84. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease / J. A. Gilbert, R. A. Quinn, J. Debelius et al. *Nature.* 2016. Vol. 535. P. 94–103. DOI: 10.1038/nature18850.

85. Gut microbiota functions: metabolism of nutrients and other food components / I. Rowland, G. Gibson, A. Heinken et al. *Eur. J. Nutr.* 2018. Vol. 57. P. 1–24. DOI: 10.1007/s00394-017-1445-8.

86. Larsen J. M. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology.* 2017. Vol. 151, № 4. P. 363–481. DOI: 10.1111/imm.12760.

87. Romão V. C., Fonseca J. E. Disease mechanisms in preclinical rheumatoid arthritis: A narrative review. *Front. Med. (Lausanne).* 2022. Vol. 9. P. 689711. DOI: 10.3389/fmed.2022.689711.

88. Linkage of Periodontitis and Rheumatoid Arthritis: Current Evidence and Potential Biological Interactions / R. S. de Molon, C. Jr. Rossa, R. M. Thurlings et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, № 18. P. 4541. DOI: 10.3390/ijms20184541.

89. Proteome analysis of rheumatoid arthritis gut mucosa / T. B. Bennike, T. Ellingsen, H. Glerup et al. *Journal of Proteome Research.* 2017. Vol. 16. P. 346–354. DOI: 10.1021/acs.jproteome.6b00598.

90. Modi S. R., Collins J. J., Relman D. A. Antibiotics and the gut microbiota. *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124, № 10. P. 4212–4218. DOI: 10.1172/JCI72333.

91. A distinct microbiome signature in posttreatment Lyme disease patients / M. Morrissette, N. Pitt, A. González et al. *MBio.* 2020. Vol. 11, № 5. P. e02310-20. DOI:10.1128/mBio.02310-20.

92. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity / L. J. Kasselmann, N. A. Vernice, J. DeLeon, A. B. Reiss. *Atherosclerosis.* 2018. Vol. 271. P. 203–213. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.036.

93. The human gut microbiome in early-onset type 1 diabetes from the TEDDY study / T. Vatanen, E. A. Franzosa, R. Schwager et al. *Nature.* 2018. Vol. 562. P. 589–594.

94. An antibiotic-impacted microbiota compromises the development of colonic regulatory T cells and predisposes to dysregulated immune responses /

X. Zhang, T. C. Borbet, A. Fallegger et al. *mBio*. 2021. Vol. 12, № 1. P. e03335-20. DOI: 10.1128/mBio.03335-20.

95. The gut – joint axis in rheumatoid arthritis / M. M. Zaiss, H. J. Joyce Wu, D. Mauro et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2021. Vol. 17. P. 224–237. DOI: 10.1038/s41584-021-00585-3.

96. Impact of the Synbiotics and Urate-Lowering Therapy on Gut Microbiota and Cytokine Profile in Patients with Chronic Gouty Arthritis / V. E. Kondratiuk, O. M. Tarasenko, O. M. Karmazina, V V. Taranchuk. *Journal of medicine and life*. 2020. Vol. 13. P. 480-498.

97. Tan H., Zhai Q., Chen W. Investigations of *Bacteroides* spp. towards next-generation probiotics. *Food Res. Int*. 2019. Vol. 116. P. 637–644. DOI: 10.1016/j.foodres.2018.08.088.

98. Microbiota at the crossroads of autoimmunity / O. Shamriz, H. Mizrahi, M. Werbner et al. *Autoimmun Rev*. 2016. Vol. 15. P. 859–869. DOI: 10.1016/j.autrev.2016.07.012

99. Antibiotic-associated dysbiosis affects the ability of the gut microbiota to control intestinal inflammation upon fecal microbiota transplantation in experimental colitis models / F. Strati, M. Pujolassos, C. Burrello et al. *Microbiome*. 2021. Vol. 9, № 1. P. 39. DOI: 10.1186/s40168-020-00991-x.

100. An autoimmunogenic and proinflammatory profile defined by the gut microbiota of patients with untreated systemic lupus erythematosus / B. D. Chen, X. M. Jia, J. Y. Xu et al. *Arthritis Rheumatol*. 2021. Vol. 73, № 2. P. 232–243. DOI: 10.1002/art.41511.

101. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Res*. 2020. Vol. 30, № 6. P. 492–506. DOI: 10.1038/s41422-020-0332-7.

102. Wei Z., Li F., Pi G. Association Between Gut Microbiota and Osteoarthritis: A Review of Evidence for Potential Mechanisms and Therapeutics.

*Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 812596. DOI: 10.3389/fcimb.2022.812596.

103. Gut Microbiota and Immune System Interactions / J. Y. Yoo, M. Groer, S. Dutra et al. *Microorganisms*. 2020. Vol. 8, № 10. P. 1587. DOI: 10.3390/microorganisms8101587.

104. Romero-Figueroa M. D. S., Ramírez-Durán N., Montiel-Jarquín A. J., Horta-Baas G. Gut-joint axis: Gut dysbiosis can contribute to the onset of rheumatoid arthritis *via* multiple pathways. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2023. Vol. 13. P. 1092118. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1092118.

105. Gut dysbiosis in rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis of 92 observational studies / Y. Wang, J. Wei, W. Zhang et al. *EBioMedicine*. 2022. Vol. 80. P. 104055. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104055.

106. Abdollahi-Roodsaz S., Abramson S. B., Scher J. U. The metabolic role of the gut microbiota in health and rheumatic disease: Mechanisms and interventions. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016. Vol. 12, № 8. P. 446–455. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.68.

107. The effect of probiotic *Lactobacillus casei* Shirota on knee osteoarthritis: a randomised double-blind, placebo-controlled clinical trial / M. Lei, C. Guo, D. Wang et al. *Benef. Microbes*. 2017. Vol. 8, № 5. P. 697–703. DOI: 10.3920/BM2016.0207.

108. Targeting Probiotics in Rheumatoid Arthritis / S. G. Bungau, T. Behl, A. Singh et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, № 10. P. 3376. DOI: 10.3390/nu13103376.

109. Efficacy of Probiotics in Rheumatoid Arthritis and Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials / P. Sanchez, J. G. Letarouilly, Y. Nguyen et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14, № 2. P. 354. DOI: 10.3390/nu14020354.

110. Probiotics and prebiotics: World Gastroenterology Organisation Global Guidelines / F. Guarner, M. E. Sanders, R. Eliakim et al. 2017. 35 p. URL: <https://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/probiotics-and-prebiotics-english-2017.pdf>.

111. Küçükdeveci A. A. Nonpharmacological Treatment in Established Rheumatoid Arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2019. Vol. 33. P. 101482. DOI: 10.1016/j.berh.2019.101482.

112. Stiemsma L. T., Nakamura R. E., Nguyen J. G., Michels K.B. Does Consumption of Fermented Foods Modify the Human Gut Microbiota? *J. Nutr.* 2020. Vol. 150, № 7. P. 1680–1692. DOI: 10.1093/jn/nxaa077.

113. Mixture of Probiotics Reduces Inflammatory Biomarkers and Improves the Oxidative/nitrosative Profile in People with Rheumatoid Arthritis / L. A. T. Cannarella, N. L. Mari, C. C. Alcântara et al. *Nutrition.* 2021. Vol. 89. P. 111282. DOI: 10.1016/j.nut.2021.111282

114. A Single Bacterium Restores the Microbiome Dysbiosis to Protect Bones from Destruction in a Rat Model of Rheumatoid Arthritis / H. Pan, R. Guo, Y. Ju et al. *Microbiome.* 2019. Vol. 7, № 1. P. 107. DOI: 10.1186/s40168-019-0719-1.

115. Protective Effects of *Bifidobacterium Adolescentis* on Collagen-Induced Arthritis in Rats Depend on Timing of Administration / Z. Fan, B. Yang, R. P. Ross et al. *Food Funct.* 2020. Vol. 11, № 5. P. 4499–4511. DOI: 10.1039/d0fo00077a.

116. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor through Fc receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen / C. Clavel, L. Nogueira, L. Laurent et al. *Arthritis Rheum.* 2018. Vol. 58, № 3. P. 678–688. DOI: 10.1002/art.23284.

117. JAK/STAT pathway in pathology of rheumatoid arthritis / D. A. Ciobanu, I. S. Poenariu, L. I. Crînguș et al. *Exp. Ther. Med.* 2020. Vol. 20, № 4. P. 3498–3503. DOI: 10.3892/etm.2020.8982.

118. Динаміка інтерлейкінів у хворих на Лайм-бореліоз / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, О. Л. Івахів та ін. *Медична та клінічна хімія.* 2020. № 1. С. 17–22.

119. Vudattu N. K., Strle K., Steere A. C., Drouin E. E. Dysregulation of CD4+CD25 high T cells in the synovial fluid of patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013. Vol. 65. P. 1643–1653. DOI: 10.1002/art.37910.

120. *Borrelia burgdorferi* peptidoglycan is a persistent antigen in patients with Lyme arthritis / B. L. Jutras, R. B. Lochhead, Z. A. Kloos et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019. Vol. 116, № 27. P. 13498–13507. DOI: 10.1073/pnas.1904170116.

121. Translating IL-6 biology into effective treatments / E. H. Choy, F. De Benedetti, T. Takeuchi et al. *Nature reviews Rheumatology*. 2020. Vol. 16, № 6. P. 335–345. DOI: 10.1038/s41584-020-00419-z.

122. *Borrelia burgdorferi* infection modifies protein content in saliva of Ixodes scapularis nymphs / T. K. Kim, L. Tirloni, E. Bencosme-Cuevas et al. *BMC Genomics*. 2021. Vol. 22, № 1. P. 152. DOI: 10.1186/s12864-021-07429-0.

123. A joint effort: The interplay between the innate and the adaptive immune system in Lyme arthritis / M. A. E. Brouwer, F. R. van de Schoor, H. D. Vrijmoeth et al. *Immunol. Rev.* 2020. Vol. 294, № 1. P. 63–79. DOI: 10.1111/imr.12837.

124. Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis / J. T. Crowley, K. Strle, E. E. Drouin et al. *J Autoimmun.* 2016. Vol. 69. P. 24–37. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.02.005.

125. *Borrelia burgdorferi* Is a Poor Inducer of Gamma Interferon: Amplification Induced by Interleukin-12 / F. R. van de Schoor, H. D. Vrijmoeth, M. A. E. Brouwer et al. *Infect Immun.* 2022. Vol. 90, № 3. P. e0055821. DOI: 10.1128/iai.00558-21.

126. Role of NK-Like CD8<sup>+</sup> T Cells during Asymptomatic *Borrelia burgdorferi* Infection / B. M. Scorza, K. G. Mahachi, A. D. Cox et al. *Infect. Immun.* 2022. Vol. 90, № 5. P. e0055521. DOI: 10.1128/iai.00555-21.

127. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing / S. L. Gaffen, R. Jain, A. V. Garg, D. J. Cua. *Nat. Rev. Immunol.* 2014. Vol. 14, № 9. P. 585–600. DOI: 10.1038/nri3707.

128. Deane K. D., Holers V. M. Rheumatoid arthritis pathogenesis, prediction, and prevention: an emerging paradigm shift. *Arthritis Rheumatol.* 2021.

Vol. 73. P. 181–193. DOI: 10.1002/art.41417.

129. Association of a serum protein signature with rheumatoid arthritis development / L. J. O’Neil, V. Spicer, I. Smolik et al. *Arthritis Rheumatol.* 2021. Vol. 73. P. 78–88. DOI: 10.1002/art.41483.

130. Kondo N., Kuroda T., Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, № 20. P. 10922. DOI: 10.3390/ijms222010922.

131. Aging and Tumor Mediated Increase in CD8+CD28 T Cells Might Impose a Strong Barrier to Success of Immunotherapy in Glioblastoma / W. X. Huff, M. Bam, J. M. Shireman et al. . *Immunohorizons.* 2021. Vol. 5, № 6. P. 395409. doi: 10.4049/immunohorizons.2100008.

132. Федорович Х. М., Яцишин Р. І. Тромбоцитарні індекси як маркери активності запалення у пацієнтів з ревматоїдним артритом. *Український ревматологічний журнал.* 2021. № 86 (4). С. 52–56. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.86.16499.

133. Efficacy, pharmacokinetics and safety of subcutaneous versus intravenous CT-P13 in rheumatoid arthritis: a randomized phase I/III trial / R. Westhovens, P. Wiland, M. Zawadzki et al. *Rheumatology (Oxford).* 2021. Vol. 60, № 5. P. 2277–2287. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa580.

134. Role of IL-23/IL-17 pathway in rheumatic diseases: An overview / C. Schinocca, C. Rizzo, S. Fasano et al. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 637829. DOI: 10.3389/fimmu.2021.637829.

135. Defining inflammatory cell states in rheumatoid arthritis joint synovial tissues by integrating single-cell transcriptomics and mass cytometry / F. Zhang, K. Wei, K. Slowikowski et al. *Nat. Immunol.* 2019. Vol. 20. P. 928–942. DOI: 10.1038/s41590-019-0378-1.

136. Ontogeny of synovial macrophages and the roles of synovial macrophages from different origins in arthritis / J. Tu, W. Hong, Y. Guo et al. *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1146. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01146.



137. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int. Immunol.* 2021. Vol. 33. P. 127–148. DOI: 10.1093/intimm/dxaa078.
138. Okamoto K., Takayanagi H. Osteoimmunology. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2019. Vol. 9. P. a031245. DOI: 10.1101/cshperspect.a031245.
139. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative / D. Aletaha, T. Neogi, A. J. Silman et al. *Arthritis Rheumatol.* 2010. Vol. 62. P. 2569–2581. DOI: 10.1002/art.27584.
140. Kay J., Upchurch K. S. ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology.* 2012. Vol. 51 (Suppl. 6). P. vi5–vi9. DOI: 10.1093/rheumatology/kes279.
141. Performance of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: A systematic literature review / H. Radner, T. Neogi, J. S. Smolen, D. Aletaha. *Ann. Rheum. Dis.* 2014. Vol. 73. P. 114–123. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203284.
142. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації для ревматоїдного артриту: наказ МОЗ України від 11.04.2014 р. № 263. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0263282-14#Text>.
143. The role of imaging in rheumatoid arthritis / K. Kgoebane, M. M. T. M. Ally, M. C. Duim-Beytell, F. E. Suleman. *SA J. Radiol.* 2018. Vol. 22. P. 1316–1322. DOI: 10.4102/sajr.v22i1.1316.
144. Rheumatoid arthritis revisited – Advanced imaging review / S. Vyas, A. S. Bhalla, P. Ranjan et al. *Polish J. Radiol.* 2016. Vol. 81. P. 629–635. DOI: 10.12659/PJR.899317.
145. Šenolt L., Grassi W., Szodoray P. Laboratory biomarkers or imaging in the diagnostics of rheumatoid arthritis? *BMC Med.* 2014. Vol. 12. P. 49. DOI: 10.1186/1741-7015-12-49

146. Do magnetic resonance imaging-detected erosions predict progression to rheumatoid arthritis in patients presenting with clinically suspect arthralgia? A longitudinal study / F. Wouters, X. Matthijssen, D. M. Boeters et al. *Scand. J. Rheumatol.* 2020. Vol. 49. P. 461–467. DOI: 10.1080/03009742.2020.1737221.

147. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis / G. Nagy, N. M. Roodenrijs, P. M. Welsing et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2021. Vol. 80. P. 31–35. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217344

148. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update / J. S. Smolen, R. B. M. Landewé, S. A. Bergstra et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2023. Vol. 82, № 1. P. 3–18. DOI: 10.1136/ard-2022-223356.

149. Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry / S. Ochi, K. Sonomoto, S. Nakayamada, Y. Tanaka. *Arthritis Res Ther.* 2022. Vol. 24, № 1. P. 61. DOI: 10.1186/s13075-022-02744-7.

150. Apoptosis, Autophagy, NETosis, Necroptosis, and Pyroptosis Mediated Programmed Cell Death as Targets for Innovative Therapy in Rheumatoid Arthritis / J. Zhao, P. Jiang, S. Guo et al. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 809806. DOI: 10.3389/fimmu.2021.809806.

151. American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis / L. Fraenkel, J. M. Bathon, B. R. England et al. *Arthritis Care Res.* 2021. Vol. 73. P. 924–939. DOI: 10.1002/acr.24596.

152. Martin A., Chopra R., Nicassio P. Nonpharmacologic pain management in inflammatory arthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2021. Vol. 47. P. 277–295. DOI: 10.1016/j.rdc.2020.12.009.

153. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update / J. S. Smolen, R. B. M. Landewé, J. W. J. Bijlsma et al. *Ann. Rheum. Dis.* 2020. Vol. 79. P. 685–699. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216655.

154. The Lyme disease biobank – characterization of 550 patient and control samples from the east coast and upper midwest of the United States / E. J. Horn, G. Dempsey, A. M. Schotthoefer et al. *J Clin Microbiol.* 2020. Vol. 58. P. 26. DOI: 10.1128/JCM.00032-20
155. Use of steroid and nonsteroidal anti-inflammatories in the treatment of rheumatoid arthritis: Systematic review protocol / M. D. G. Moura, L. C. Lopes, M. T. Silva et al. *Medicine.* 2018. Vol. 97. P. e12658. DOI: 10.1097/MD.00000000000012658.
156. Rheumatoid arthritis: A brief overview of the treatment / J. Bullock, S. A. A. Rizvi, A. M. Saleh et al. *Med. Princ. Pract.* 2019. Vol. 27. P. 501–507. DOI: 10.1159/000493390.
157. Hua C., Buttgereit F., Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: Current status and future studies. *RMD Open.* 2020. Vol. 6. P. e000536. DOI: 10.1136/rmdopen-2017-000536.
158. Factors influencing the choice of first- and second-line biologic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: Real-life data from the Italian LORHEN registry / S. Monti, C. Klersy, R. Gorla et al. *Clin. Rheumatol.* 2017. Vol. 36. P. 753–761. DOI: 10.1007/s10067-016-3528-y.
159. Patient preferences on rheumatoid arthritis second-line treatment: A discrete choice experiment of Swedish patients / K. S. Bywall, U. Kihlbom, M. Hansson et al. *Arthritis Res. Ther.* 2020. Vol. 22. P. 1–10. DOI: 10.1186/s13075-020-02391-w.
160. Alpizar Rodriguez D., Finckh A. Is the prevention of rheumatoid arthritis possible? *Clin. Rheumatol.* 2020. Vol. 39, № 5. P. 1383–1389. DOI: 10.1007/s10067020049276.
161. Alfaro-Lara R., Espinosa-Ortega H. F., Arce-Salinas C. A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatol. Clín.* 2019. Vol. 15. P. 133–139. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.07.020.

162. Wang W., Zhou H., Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 158. P. 502–516. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.09.027.

163. Toward Overcoming Treatment Failure in Rheumatoid Arthritis / Z. Wang, J. Huang, D. Xie et al. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 755844. DOI: 10.3389/fimmu.2021.755844.

164. Promising Therapeutic Targets for Treatment of Rheumatoid Arthritis / J. Huang, X. Fu, X. Chen et al. *Front Immunol.* 2021. Vol. 12. P. 686155. DOI: 10.3389/fimmu.2021.686155.

165. Changes in the use patterns of bDMARDs in patients with rheumatic diseases over the past 13 years / C. Sánchez-Piedra, D. Sueiro-Delgado, J. García-González et al. *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11: 15051. DOI: 10.1038/s41598-021-94504-x.

166. Efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib for rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis / F. Wang, L. Sun, S. Wang et al. *Mayo Clin. Proc.* 2020. Vol. 95. P. 1404–1419. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.01.039.

167. Jegatheeswaran J., Turk M., Pope J. E. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: A systemic literature review. *Immunotherapy.* 2019. Vol. 11. P. 737–754. DOI: 10.2217/imt-2018-0178.

168. Жарікова Ю. В. Лікування ревматоїдного артриту – на межі ревматології та психіатрії. Український медичний часопис. 2021. № 2. С. 24. doi: 10.32471/umj.16803051.142.205268

169. Current therapeutic options in the treatment of rheumatoid arthritis / B. M. Köhler, J. Günther, D. Kaudewitz, H. M. Lorenz. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8. P. 938. DOI: 10.3390/jcm8070938.

170. Mead P. S. Epidemiology of Lyme disease. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2015. Vol. 29. P. 187–210. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.010.

171. 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.

172. Molecular microbiological and immune characterization of a cohort of patients diagnosed with early Lyme disease / M. R. Mosel, A. W. Rebman, H. E. Carolan et al. *J. Clin. Microbiol.* 2020. Vol. 59. P. e00615–20. DOI: 10.1128/JCM.00615-20.

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

174. Yeung C., Baranchuk A. Diagnosis and treatment of Lyme carditis: JACC review topic of the week. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019. Vol. 73. P. 717–726. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.035.

175. Lyme borreliosis – endemic disease in children of Ternopil region / S. Nykytyuk, S. Klymnyuk, S. Podobivsky et al. *Georgian Medical News*. 2020. Vol. 307, № 10. P. 95–104.

176. Serological Surveillance of Hospitalized Patients for Lyme Borreliosis in Ukraine / M. Shkilna, M. Andreychyn, M. Korda et al. *Vector Borne and Zoonotic Diseases*. 2021. Vol. 21, № 4. P. 301–303. DOI: 10.1089/vbz.2020.2715.

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

178. Bonin S. Diagnostic tools for borrelia assessment in humans. *Open Dermatol. J.* 2016. Vol. 10, suppl. 1: M 7. P. 62–69. DOI: 10.2174/1874372201610010062.

179. 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. *Am. J. Med.* 2019. Vol. 132, № 10. P. 1148–1152. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.001.

180. 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.

181. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis / M. M. Leeflang, C. W. Ang, J. Berkhout et al. *BMC Infect. Dis.* 2016. Vol. 16. P. 140. DOI: 10.1186/s12879-016-1468-4.

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

183. Гук М. Т. Серологічна діагностика Лаймбореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу у хворих з лімфаденопатією. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 17–18.

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

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

186. Hillerdal H., Henningson 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.

187. 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.

188. Differences in Genotype, Clinical Features, and Inflammatory Potential of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* Strains from Europe and the United States / T. Cerar, F. Strle, D. Stupica et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2016. Vol. 22, № 5. P. 18–27. DOI: 10.3201/eid2205.151806.

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

190. Козловська А. Лайм-бореліоз: сучасні принципи лікування від А до Я. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020. № 5 (126). С. 34–39.

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

192. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease / P. M. Lantos, J. Rumbaugh, L. K. Bockenstedt et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021. Vol. 73, № 1. P. 1–9. DOI: 10.1002/acr.24495.

193. Tickborne Diseases of the United States / Centers for Disease Control and Prevention. URL: <https://www.cdc.gov/ticks/tickbornediseases/overview.html>.

194. Cognitive dysfunction in patients of rheumatoid arthritis / N. Chaurasia, A. Singh, I. L. Singh et al. *J. Fam. Med. Prim. Care*. 2020. Vol. 9. P. 2219–2225. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe\_307\_20.

195. Which one? What kind? How many? Types, causes, and prevalence of disability among U.S. adults / K. A. Theis, A. Steinweg, C. G. Helmick et al. *Disabil. Health J.* 2019. Vol. 12. P. 411–421. DOI: 10.1016/j.dhjo.2019.03.001.

196. Intestinal microbiome-rheumatoid arthritis crosstalk: The therapeutic role of probiotics / Y. K. Opoku, K. K. Asare, G. Ghartey-Quansah et al. *Front. Microbiol.* 2022. Vol. 13. P. 996031. DOI: 10.3389/fmicb.2022.996031.

197. Troublesome friends within us: the role of gut microbiota on rheumatoid arthritis etiopathogenesis and its clinical and therapeutic relevance / Z. Reyes-Castillo, E. Valdés-Miramontes, M. Llamas-Covarrubias et al. *Clin. Exp. Med.* 2021. Vol. 21. P. 1–13. DOI: 10.1007/s10238-020-00647-y.

198. Brzustewicz E., Bryl E. J. C The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis – practical and potential application of cytokines as biomarkers and targets of personalized therapy. *Cytokine.* 2015. Vol. 76. P. 527–536. DOI: 10.1016/j.cyto.2015.08.260.

199. Relationship between gut microbiota and rheumatoid arthritis: A bibliometric analysis / Y. Dong, J. Yao, Q. Deng et al. *Front. Immunol.* 2023. Vol. 14. P. 1131933. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1131933.

200. Attenuation of rheumatoid inflammation by sodium butyrate through reciprocal targeting of HDAC2 in osteoclasts and HDAC8 in T cells / D. S. Kim, J. E. Kwon, S. H. Lee et al. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1525. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01525.

201. Microbiota-derived metabolites suppress arthritis by amplifying aryl-hydrocarbon receptor activation in regulatory b cells / E. C. Rosser, C. J. M. Piper, D. E. Matei et al. *Cell Metab.* 2020. Vol. 31, № 4. P. 837–851: e10. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.03.003

202. The role of dietary fiber in rheumatoid arthritis patients: A feasibility study / J. Hager, H. Bang, M. Hagen et al. *Nutrients.* 2019. Vol. 11, № 10. P. 2392. DOI: 10.3390/nu11102392.

203. Impact of Mediterranean diet on disease activity and gut microbiota composition of rheumatoid arthritis patients / A. P. Diamanti, C. Panebianco, G. Salerno et al. *Microorganisms.* 2020. Vol. 8, № 12. P. 14. DOI: 10.3390/microorganisms8121989.



204. Yan F., Polk D. B. Probiotics and Probiotic-Derived Functional Factors-Mechanistic Insights Into Applications for Intestinal Homeostasis. *Front Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1428. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01428.
205. Santacroce L., Charitos I. A., Bottalico L. A successful history: probiotics and their potential as antimicrobials. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2019. Vol. 17. P. 635–645. DOI: 10.1080/14787210.2019.1645597.
206. Generally Recognized as Safe (GRAS) / FDA. URL: <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras> (accessed on 3 October 2022).
207. Clinical Trials of Probiotic Strains in Selected Disease Entities / R. Dudek-Wicher, A. Junka, J. Paleczny, M. Bartoszewicz. *Int. J. Microbiol.* 2020. Vol. 2020. P. 8854119. DOI: 10.1155/2020/8854119.
208. Сафронова Л. А., Скороход І. О. Потенціал бактерій роду *Bacillus* як пробіотиків. *Здоров'я України.* 2021. № 13/14. С. 14–15.
209. Tenea G. N., Gonzalez G. L., Moreno J. L. Probiotic Characteristics and Antimicrobial Potential of a Native *Bacillus subtilis* Strain Fa17.2 Rescued from Wild *Bromelia* sp. Flowers. *Microorganisms.* 2022. Vol. 10, № 5. P. 860.
210. Dahiya D., Nigam P. S. Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota-Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics. *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, № 4. P. 3074. DOI: 10.3390/ijms24043074.
211. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota / J. Ramirez, F. Guarner, L. B. Fernandez et al. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2020. Vol. 10. P. 572912. DOI: 10.3389/fcimb.2020.572912.
212. Antibiotic-induced changes in the human gut microbiota for the most commonly prescribed antibiotics in primary care in the UK: a systematic review / K. T. Elvers, V. J. Wilson, A. Hammond et al. *BMJ Open.* 2020. Vol. 10, № 9. P. e035677. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-035677.

213. Profiling the Effects of Systemic Antibiotics for Acne, Including the Narrow-Spectrum Antibiotic Sarecycline, on the Human Gut Microbiota / I. B. Moura, A. Grada, W. Spittal et al. *Front. Microbiol.* 2022. Vol. 13. P. 901911. DOI: 10.3389/fmicb.2022.901911.

214. Pharmacomicrobiomics in Inflammatory Arthritis: Gut Microbiome as Modulator of Therapeutic Response / J. U. Scher, R. R. Nayak, C. Ubeda et al. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2020. Vol. 16, № 5. P. 282–292. DOI: 10.1038/s41584-020-0395-3.

215. Pharmacomicrobiomics: A Novel Route Towards Personalized Medicine? / M. Doestzada, A. V. Vila, A. Zhernakova et al. *Protein Cell.* 2018. Vol. 9, № 5. P. 432–445. DOI: 10.1007/s13238-018-0547-2.

216. Microbiota-Derived Lactate Accelerates Intestinal Stem-Cell-Mediated Epithelial Development / Y. S. Lee, T. Y. Kim, Y. Kim et al. *Cell Host Microbe.* 2018. Vol. 24, № 6. P. 833–846: e6. DOI: 10.1016/j.chom.2018.11.002.

217. Analysis of Gut Microbiota in Rheumatoid Arthritis Patients: Disease-Related Dysbiosis and Modifications Induced by Etanercept / A. Picchianti-Diamanti, C. Panebianco, S. Salemi et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, № 10. P. 2938. DOI: 10.3390/ijms19102938.

218. Folate Supplementation for Methotrexate Therapy in Patients With Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review / L. Liu, S. Liu, C. Wang et al. *J. Clin. Rheumatol.* 2019. Vol. 25, № 5. P. 197–202. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000810.

219. Leucovorin ameliorated methotrexate induced intestinal toxicity via modulation of the gut microbiota / X. Huang, Q. Fang, T. Rao et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2020. Vol. 391. P. 114900. DOI: 10.1016/j.taap.2020.114900.

220. An Association of gut microbiota with different phenotypes in Chinese patients with rheumatoid arthritis / H. I. Chiang, J. R. Li, C. C. Liu et al. *Journal of Clinical Medicine.* 2019. Vol. 8, № 11. P. 1770. DOI: 10.3390/jcm8111770.

221. Detection of increased relative expression units of bacteroides and prevotella, and decreased clostridium leptum in stool samples from Brazilian

rheumatoid arthritis patients: A pilot study / G. S. P. Rodrigues, L. C. F. Cayres, F. P. Gonçalves et al. *Microorganisms*. 2019. Vol. 7, № 10. P. 413. DOI: 10.3390/microorganisms7100413.

222. Daba G.M., Elnahas M. O., Elkhateeb W. A. Contributions of exopolysaccharides from lactic acid bacteria as biotechnological tools in food, pharmaceutical, and medical applications. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. Vol. 173. P. 79–89. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.01.110.

223. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics / S. Salminen, M. C. Collado, A. Endo et al. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. Vol. 18. P. 649–667. DOI: 10.1038/s41575-021-00440-6.

224. Gut microbiota and its mysteries / P. Pushpanathan, G. S. Mathew, S. Selvarajan et al. *Indian J. Med. Microbiol.* 2019. Vol. 37, № 2. P. 268–277. DOI: 10.4103/ijmm.IJMM\_19\_373.

225. Fecal microbiota transplantation for rheumatoid arthritis: A case report / J. Zeng, L. Peng, W. Zheng et al. *Clin. Case Rep.* 2021. Vol. 9. P. 906–909. DOI: 10.1002/ccr3.3677.

226. Belvoncikova P., Maronek M., Gardlik R. Gut Dysbiosis and Fecal Microbiota Transplantation in Autoimmune Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, № 18. P. 10729. DOI: 10.3390/ijms231810729.

227. Antibiotics induce sustained dysregulation of intestinal T cell immunity by perturbing macrophage homeostasis / N. A. Scott, A. Andrusaite, P. Andersen et al. *Sci. Transl. Med.* 2018. Vol. 10, № 464. P. eaao4755. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao4755.

228. Johnston B. C., Goldenberg J. Z., Parkin P. C. Probiotics and the Prevention of Antibiotic-Associated Diarrhea in Infants and Children. *Journal of the American Medical Association*. 2016. Vol. 316. P. 1484–1485.

229. 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» / Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України. Тернопіль, 2023. 223 с.

230. Macleod's clinica examination / J. A. Innes, A. R. Dover, K. Fairhurst, editors. 14th edition. Edinburgh: Elsevier, 2018. 400 p.

231. Ponyk R. M., Korytko Z. I. The incidence and features of rehabilitation of patients with rheumatoid arthritis in modern medicine. *Achievements of clinical and experimental medicine*. 2019. Vol. 3. P. 183–187.

232. Дубовик В. Ю., Грузєва Т. С., Іншакова Г.В. Методи оцінки якості життя пацієнтів з ревматоїдним артритом. *Клінічна та профілактична медицина*. 2022. Т. 2, № 20. С. 66–72.

233. Kuzmina G. P., Lazarenko O. M. Indicators of quality of life and functional status of patients with hypertension with comorbid gout. *Family Medicine*. 2019. Vol. 2. P. 89–93.

234. DAS 28 Disease activity score calculator for rheumatoid arthritis / DAWN Clinical Software. URL: <https://www.das28.nl/das28/DAScalculators/dascalators.html>.

235. Measures of Adult Pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) / G. A. Hawker, S. Mian, T. Kendzerska, M. French. *Arthritis Care Research*. 2011. Vol. 63 (suppl. 11). P. 240–252. DOI: 10.1002/acr.20543.

236. Григус І. М., Ногас А. О. Комплексний аналіз больового синдрому в пацієнтів з ревматоїдним артритом. *Медичні перспективи*. 2023. Т. 28, № 1. С. 148–152. DOI: 10.26641/2307-0404.2023.1.276049.

237. Набір реагентів для імуноферментного визначення рівня ІЛ-4 в сироватці крові людини (к. номер: А-8766).

238. Набір реагентів для імуноферментного визначення рівня ІЛ-6 в сироватці крові людини (к. номер: А-8768).

239. Набір реагентів для імуноферментного визначення рівня TNF- $\alpha$  в сироватці крові людини (к. номер: А-8756).

240. Набір реагентів для імуноферментного визначення рівня ІЛ-8 в сироватці крові людини (к. номер: А-8767).

241. Набір реагентів для імуноферментного визначення рівня ІЛ-10 в сироватці крові людини (к. номер: А-8774).

242. 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/fdacleared/elisa>

243. 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)

244. 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: [163 http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free\\_downloads/download&did=248](http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=248).

245. 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-RNAT IgG (к. номер: DN 2131-24001 G). URL: [http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free\\_downloads/download&did=247](http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=247).

246. Мікробіологія : підруч. для студентів вищ. навч. закл. /

Н. І. Філімонова, Л. Ф. Сілаєва, О. М. Дика та ін.; за заг. ред. Н. І. Філімонової. 2-ге вид. Харків: НФаУ: Золоті сторінки, 2019. 676 с.

247. Діагностика та лікування дисбактеріозу кишечника у ревматологічних хворих: методичні рекомендації / І. П. Білько, Г. О. Лисенко, О. І. Нікольська, Л. В. Теслюк. Київ : Знання, 1999. 24 с.

248. Карвацька Ю. П. Стан мікробіоценозу вмісту порожнини товстої кишки у хворих на вугрі звичайні-мешканців Чернівецької області (йододефіцитного регіону). *Клінічна та експериментальна патологія*. 2013. Т. 12, № 4. С. 57–60.

249. Литинська Т. О., Коржова Т. П. Роль порушення мікробіоти товстої кишки в патогенезі псоріазу та інфекційної екземи. *Лікарська справа*. 2018. № 7/8. С. 92–97.

250. Сидорчук І. Й., Дриндак В. Б. Якісний та кількісний склад мікрофлори порожнини товстої кишки практично здорових людей у залежності від типу мікробіоти. *Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця*. 2012. № 1. С. 65–69.

251. Saylik M., Gokkus K., Sahin M. S. Factors affecting Baker cyst volume, with emphasis on cartilage lesion degree and effusion in the young and middle-aged population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021. Vol. 22, № 1. P. 851. DOI: 10.1186/s12891-021-04721-8.

252. Baker's Cyst with Knee Osteoarthritis: Clinical and Therapeutic Implications / M. Abate, L. Di Carlo, A. Di Iorio, V. Salini. *Med. Princ. Pract.* 2021. Vol. 30, № 6. P. 585–591. DOI: 10.1159/000518792

253. Pediatric Lyme Disease Presenting as a Ruptured Popliteal Cyst: A Report of 3 Cases / A. F. Sager, P. L. Carolan, A. G. Georgiadis, J. C. Laine. *JBJS Case Connect*. 2022. Vol. 12, № 1. DOI: 10.2106/JBJS.CC.21.00813.

254. Nakamura J., Nagashima T., Akiyama Y., Minota S. Ruptured Baker's Cyst in Rheumatoid Arthritis. *Intern. Med.* 2019. Vol. 58, № 3. P. 455. DOI: 10.2169/internalmedicine.1754-18.

255. Assessment of quality of life in patients with Lyme arthritis and rheumatoid arthritis / V. Yuskevych, I. Zhulkevych, O. Makhovska, S. Smiyan. *Reumatologia*. 2022. Vol. 60, № 1. P. 35–41. DOI: 10.5114/reum.2022.114352. SCOPUS (Q3).

256. Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 4. С. 111–116.

257. Сміян С. І., Юськевич В. В. Ураження опорно-рухового апарату. *Лайм-бореліоз* : монографія ; за ред. М. А. Андрейчина, М. М. Корди. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. С. 159–193.

258. Визначення факторів, що асоціюються з ризиком розвитку коморбідних станів у пацієнтів з дегенеративними і запальними захворюваннями суглобів / С. І. Сміян, О. Ю. Маховська, Т. Ю. Бідованець, Р. Я. Боднар, Б. О. Кошак, М. В. Франчук, В. В. Юськевич. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали XXIV підсумкової наук.-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль : Терноп. нац. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського, 2021. С. 50–52.

259. Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу артритів, асоційованих з *Borrelia burgdorferi*. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 15–17 квітня. Тернопіль, 2019. С. 23–24.

260. Юськевич В. В. Характеристика якості життя пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим з *Borrelia burgdorferi*. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 23.

261. Сміян С. І., Юськевич В. В., Маховська О. С. Стан мікробіоти порожнини товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим із *Borrelia Burgdorferi*. *Український ревматологічний журнал*. 2020. № 80 (2). С. 9–13.

262. Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості цитокинового профілю та дисбіотичних змін товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим з *Borrelia burgdorferi* на фоні комплексної терапії із застосуванням пробіотика. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 1. С. 186–191.

263. Сміян С. І., Юськевич В. В. Порівняльна характеристика мікробіоти товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 15.

264. Фетісов В. С. Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA: навч. посіб. Ніжин: НДУ ім. М. Гоголя, 2018. 114 с.

265. From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis / С. Y. Wu, H. Y. Yang, S. F. Luo, J. H. Lai. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22, № 2. P. 686. DOI: 10.3390/ijms22020686.

266. Якість життя пацієнтів з ревматоїдним артритом на фоні лікування інгібіторами фактору некрозу пухлини / А. М. Степаненко, І. І. Бібліва, О. В. Монастирський та ін. *Актуальні питання клінічної медицини* : тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. лікарів-інтернів. Полтава, 2019. С. 90–92.

267. Вансович О. С. Суглобова форма бореліозу в практичній діяльності лікаря ревматолога. *International medical students' conference in Poltava* : тези доп. 1-ї Міжнародної студентської наукової конференції, 2–3 квітня 2020 р. Полтава, 2020. С. 10–11.

268. Проценко Г. О., Пастернак М. Л. Досвід застосування набуметону у хворих з реактивними артритом. *Український ревматологічний журнал*. 2021. № 4 (86). С. 74–79. doi: 10.32471/rheumatology.27076970.86.16631.

269. IL-10 Deficiency Reveals a Role for TLR2-Dependent Bystander Activation of T Cells in Lyme Arthritis / S. K. Whiteside, J. P. Snook,



Y. Ma et al. *J. Immunol.* 2018. Vol. 200, № 4. P. 1457–1470. DOI: 10.4049/jimmunol.1701248.

270. Багатофакторна регресійна модель прогнозування ризику несприятливого перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* / С. І. Сміян, В. В. Юськевич, А. С. Сверстюк, У. С. Слаба, О. С. Маховська. *Український ревматологічний журнал.* 2023. № 1 (91). С. 1–8.

271. How does age determine the development of human immune-mediated arthritis? *Nature reviews Rheumatology.* 2022. Vol. 18, № 9. P. 501–512. DOI: 10.1038/s41584-022-00814-3.

272. Біостатистика: підручник / за ред. Т. С. Грузевої. Вінниця : Нова Книга, 2020. 384 с.

273. Юськевич В. В. Предиктори ризику розвитку несприятливого перебігу Лайм-артриту. *Матеріали XXVII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 10-12 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023.* С. 16–17.

274. EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2 / R. B. Landewé, P. M. Machado, F. Kroon et al. *Ann. Rheum. Dis* 2020. Vol. 79, № 7. P. 851–858. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217877.

275. Quality of life and influencing factors of patients with rheumatoid arthritis in Northeast China / B. Bai, M. Chenet, H. Liu et al. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2020. Vol. 18, № 1. P. 119. DOI: 10.1186/s12955-020-01355-7.

276. 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36). RAND 36-Item Health Survey 1.0 Questionnaire Items / RAND corporation. URL: [https://www.rand.org/health-care/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html](https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html).

277. Кондратюк В. Є., Тарасенко О. М. Якість життя як критерій клінічної ефективності лікування хворих на подагру в період ремісії. *The scientific heritage.* 2020. Vol. 2, № 56. P. 63–71.

278. Hays R. D., Sherbourne C. D., Mazel R.M. The RAND 36-item Health Survey 1.0. *Health Economics*. 2011. Vol. 2, № 3. P. 217–227. DOI: 10.1002/hec.4730020305.

279. Levan from a new isolated *Bacillus subtilis* AF17: purification, structural analysis and antioxidant activities / A. Bouallegue, A. Casillo, F. Chaari et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2020. Vol. 144. P. 316–324.

280. Potential antitumor activity of exopolysaccharide produced from date seed powder as a carbon source for *Bacillus subtilis* / R. H. Yousef, O. Baothman, W. H. Abdulaal et al. *J. Microbiol. Methods*. 2020. Vol. 170. P. 105853.

281. Production and characterization of exopolysaccharide from the sponge-associated *Bacillus subtilis* MKU SERB2 and its in-vitro biological properties / R. Sathishkumar, R. Kannan, S. Jinendiran et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. Vol. 166. P. 1471–1479.

282. Джус М. Б., Марушко Т. В., Носовець О. К. Прогнозування віддалених наслідків ентезит-асоційованого варіанту ювенільного ідіопатичного артриту. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 1. С. 80–89. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2018.v0.i1.8461>.

## ДОДАТОК А

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Сучасні аспекти етіології, патогенезу, клінічного перебігу та лікування Лайм-артриту (огляд літератури, власні спостереження) / С. І. Сміян, М. І. Шкільна, В. В. Регалюк, О. С. Маховська, Л. В. Задорожна, В. П. Маховський, Ю. Ю. Грубар. *Український ревматологічний журнал*. 2018. № 72 (2). С. 40–45.
2. Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 4. С. 111–116.
3. Сміян С. І., Юськевич В. В., Маховська О. С. Стан мікробіоти порожнини товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим із *Borrelia Burgdorferi*. *Український ревматологічний журнал*. 2020. № 80 (2). С. 9–13.
4. Assessment of quality of life in patients with Lyme arthritis and rheumatoid arthritis / V. Yuskevych, I. Zhulkevych, O. Makhovska, S. Smiyan. *Reumatologia*. 2022. Vol. 60, № 1. P. 35–41. DOI: 10.5114/reum.2022.114352. **SCOPUS (Q3)**.
5. Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості цитокінового профілю та дисбіотичних змін товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим з *Borrelia burgdorferi* на фоні комплексної терапії із застосуванням пробіотика. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 1. С. 186–191.
6. Багатофакторна регресійна модель прогнозування ризику несприятливого перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* / С. І. Сміян, В. В. Юськевич, А. С. Сверстюк, У. С. Слаба, О. С. Маховська. *Український ревматологічний журнал*. 2023. № 1 (91). С. 1–8.

7. Сміян С. І., Юськевич В. В. Ураження опорно-рухового апарату. *Лайм-бореліоз* : монографія ; за ред. М. А. Андрейчина, М. М. Корди. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. С. 159–193.

8. Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу артритів, асоційованих з *Borrelia burgdorferi*. *Матеріали XXIII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених.*, 15–17 квітня 2019 р. Тернопіль, 2019. С. 23–24.

9. Сміян С. І., Юськевич В. В. Порівняльна характеристика мікробіоти товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 15.

10. Визначення факторів, що асоціюються з ризиком розвитку коморбідних станів у пацієнтів з дегенеративними і запальними захворюваннями суглобів / С. І. Сміян, О. Ю. Маховська, Т. Ю. Бідованець, Р. Я. Боднар, Б. О. Кошак, М. В. Франчук, В. В. Юськевич. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали XXIV підсумкової наук.-практ. конф., 11 черв. 2021 р. Тернопіль : Терноп. нац. мед. ун-т ім. І. Я. Горбачевського, 2021. С. 50–52.

11. Юськевич В. В. Характеристика якості життя пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим з *Borrelia burgdorferi*. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 23.

12. Юськевич В. В. Предиктори ризику розвитку несприятливого перебігу Лайм-артриту. *Матеріали XXVII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 10-12 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 16–17.

## ДОДАТОК Б

### **Відомості про апробацію результатів дисертації:**

- XXIII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 15–17 квітня 2019 р.) – *усна доповідь і публікація;*
- XXIV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13–15 квітня 2020 р.) – *публікація;*
- підсумкова XXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) – *стендова доповідь;*
- XXV міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12–14 квітня 2021 р.) – *усна доповідь і публікація;*
- науково-практична конференція «Коморбідність в ревматології: особливості діагностики та лікування» (м. Київ, 17-19 березня, 2021 р.) – *усна доповідь;*
- XXVII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.) – *публікація.*

## ДОДАТОК В.1

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Генеральний директор  
 Комунального некомерційного підприємства  
 «Тернопільська обласна клінічна лікарня»  
 Тернопільської обласної ради  
 В.С. Біліхар  
 (керівник установи, в якій проваджене впровадження)  
 02001211  
 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оцінка якості життя пацієнтів з Лайм-артритом та ревматоїдним артритом.
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна, аспірант Юськевич Валентина Василівна, зав. ревматологічним відділенням Маховська Олександра Степанівна.
4. **Джерела інформації:** Assessment of quality of life in patients with Lyme arthritis and rheumatoid arthritis / V. Yuskevych, I. Zhulkevych, O. Makhovska, S. Smiyan. Reumatologia. 2022. Vol. 60, № 1. P 35–41. DOI: 10.5114/reum.2022.114352. SCOPUS (Q3).
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР
6. **Термін впровадження:** 202\_р.
7. **Ефективність впровадження:** Найсерйознішими наслідками артритів є втрата фізичних функцій і хронічний біль, які мають вагомий вплив на різні сфери життя людини. А критеріями ефективності лікування вважається тривалість та якість життя пацієнтів.
9. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач ревматологічного відділення  
 КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР

Маховська О.С.

«10» березня 2022 р.

## ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 Комунального некомерційного підприємства  
 «Тернопільська обласна клінічна лікарня»  
 Тернопільської обласної ради  
 В.С. Бліхар  
 (керівник установи, в якій проведено впровадження)  
 «2» вересня 2021р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*.
2. **Установа розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна.
3. **Автори:** професор Сміян Світлана Іванівна, аспірант Юськевич Валентина Василівна, зав. ревматологічним відділенням Маховська Олександра Степанівна
4. **Джерела інформації:** Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2019. -№4.-С. 111-6. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i4.10810>.
5. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР.
6. **Термін впровадження:** 2021р.
7. **Ефективність впровадження:** Труднощі ранньої діагностики ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* полягають у відсутності даних про факт укусу кліщем, що призводить до хронізації процесу та відтермінування лікування і одужання пацієнтів. На часі актуальним залишається визначення показань до обстеження на Лайм-бореліоз пацієнтів з артралгічним синдромом, особливо за умов проживання в ендемічній зоні.
8. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач ревматологічного відділення  
 КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР

Маховська О.С.

«2» вересня 2021р.

## ДОДАТОК В.3



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Національного університету охорони  
 здоров'я України імені П. Л. Шупика  
 член-кореспондент НАМН України,  
 доктор медичних наук професор,  
 О. К. Толстанов

*О. К. Толстанов*  
 «06» січня 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*.
2. **Установа-розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна, д-р мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Юськевич Валентина Василівна.
3. **Джерело інформації:** Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2019. -№4.-С. 111-6. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i4.10810>.
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.
5. **Термін впровадження:** 2021-2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** Труднощі ранньої діагностики ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* полягають у відсутності даних про факт укусу кліщем, що призводить до хронізації процесу та відтермінування лікування і одужання пацієнтів. На часі актуальним залишається визначення показань до обстеження на Лайм-бореліоз пацієнтів з артралгічним синдромом, особливо за умов проживання в ендемічній зоні.
7. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** отримані результати у навчальний процес з 01. 2022р

Відповідальний за впровадження:  
 завідувач кафедри терапії, сімейної медицини,  
 гематології і трансфузіології  
 Національного університету охорони  
 здоров'я України імені П. Л. Шупика,  
 д. мед. н. професор

*Л. В. Хіміон*

Л. В. Хіміон

«06» січня 2023 р.



## ДОДАТОК В.4



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Стан мікробіоти порожнини товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим із *Borrelia burgdorferi*.
2. **Установа-розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна, д-р мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Юськевич Валентина Василівна.
3. **Джерела інформації:** Сміян С. І., Юськевич В. В., Маховська О. С. Стан мікробіоти порожнини товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим із *Borrelia burgdorferi* // Український ревматологічний журнал.-2020.-№80(2).-С. 9-13. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.80.15262.
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.
5. **Термін впровадження:** 2021-2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** Кишкова мікробіота та запальні захворювання суглобів у ревматології взаємопов'язані. З одного боку — це порушення кількісного та якісного складу мікробіоти товстої кишки з розвитком вираженого дисбіозу після тривалого прийому фармакологічних препаратів, а з іншого — роль кишкової мікрофлори в патогенезі аутоімунних ревматологічних захворювань.
7. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** впровадити отримані результати у навчальний процес для підвищення якості знань.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри внутрішньої медицини  
з центром респіраторної медицини  
Навчально-наукового медичного інституту  
Сумського державного університету,  
д. мед. наук, професор

Людмила ПРИСТУПА

«05» лютого 2022 р.

## ДОДАТОК В.5



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Національного університету охорони  
 здоров'я України імені П. Л. Шупика  
 доктор медичних наук, професор,

О. К. Толстанов

«11» серпня 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*.
2. **Установа-розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна, д-р мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Юськевич Валентина Василівна.
3. **Джерело інформації:** Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2019. - №4.- С. 111-6. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i4.10810>.
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра інфекційних хвороб Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.
5. **Термін впровадження:** 2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** труднощі ранньої діагностики ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* полягають у відсутності даних про факт укусу кліщем, що призводить до хронізації процесу та відтермінування лікування і одужання пацієнтів. На часі актуальним залишається визначення показань до обстеження на Лайм-бореліоз пацієнтів з артралгічним синдромом, особливо за умов проживання в ендемічній зоні.
7. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** впровадити отримані результати у навчальний процес для підвищення якості знань.

Відповідальний за впровадження:  
 завідувач кафедри інфекційних хвороб  
 д-мед. наук, професор

Дуда О. К.

«11» серпня 2023 р.

## ДОДАТОК В.6



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи  
 Національного університету охорони  
 здоров'я України імені П. Л. Шупика  
 член-кореспондент НАМН України,  
 доктор медичних наук професор,  
 О. К. Толстанов

*О. К. Толстанов*  
 «04» січня 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Оцінка якості життя пацієнтів з Лайм-артритом та ревматоїдним артритом.
2. **Установа-розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна, д-р мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна, аспірант Юськевич В. В.
3. **Джерела інформації:** Assessment of quality of life in patients with Lyme arthritis and rheumatoid arthritis / V. Yuskevych, I. Zhulkevych, O. Makhovska, S. Smiyan. Reumatologia. 2022. Vol. 60, № 1. P 35–41. DOI: 10.5114/reum.2022.114352. SCOPUS (Q3).
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра терапії, сімейної медицини, гематології і трансфузіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика.
5. **Термін впровадження:** 2022р.
6. **Ефективність впровадження:** Найсерйознішими наслідками артритів є втрата фізичних функцій і хронічний біль, які мають вагомий вплив на різні сфери життя людини. А критеріями ефективності лікування вважається тривалість та якість життя пацієнтів.
7. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** отримані результати у навчальний процес з 01.2022.

Відповідальний за впровадження:  
 завідувач кафедри терапії, сімейної медицини,  
 гематології і трансфузіології  
 Національного університету охорони  
 здоров'я України імені П. Л. Шупика,  
 д. мед. н. професор

*Л. В. Хіміон*

Л. В. Хіміон

«04» січня 2023 р.

## ДОДАТОК В.7



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** Оцінка якості життя пацієнтів з Лайм-артритом та ревматоїдним артритом.
2. **Установа-розробник, адреса:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м.Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна, д-р мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Юськевич Валентина Василівна.
3. **Джерела інформації:** Assessment of quality of life in patients with Lyme arthritis and rheumatoid arthritis / V. Yuskevych, I. Zhulkevych, O. Makhovska, S. Smiyan. Reumatologia. 2022. Vol. 60, № 1. P 35–41. DOI: 10.5114/reum.2022.114352. SCOPUS (Q3).
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету.
5. **Термін впровадження:** 2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** Найсерйознішими наслідками артритів є втрата фізичних функцій і хронічний біль, які мають вагомий вплив на різні сфери життя людини. А критеріями ефективності лікування вважається тривалість та якість життя пацієнтів.
7. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** впровадити отримані результати у навчальний процес для підвищення якості знань.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри внутрішньої медицини  
з центром респіраторної медицини  
Навчально-наукового медичного інституту  
Сумського державного університету,  
д. мед. наук, професор

Людмила ПРИСТУПА

«04» червня 2022р.

## ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»


Проректор закладу вищої освіти  
з науково-педагогічної роботи  
Тернопільського національного медичного  
університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
д. мед. наук, професор  
А. Г. Шульгай  
«          »            202   р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** стан мікробіоти порожнини товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим із *Borrelia burgdorferi*.
2. **Установа-розробник, адреса, автори:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини № 2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна, д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Юськевич Валентина Василівна.
3. **Джерела інформації:** Сміян С. І., Юськевич В. В., Маховська О. С. Стан мікробіоти порожнини товстої кишки у пацієнтів з ревматоїдним артритом, асоційованим із *Borrelia burgdorferi* // Український ревматологічний журнал. 2020.-№80(2).-С. 9-13. DOI: 10.32471/rheumatology.2707-6970.80.15262.
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра внутрішньої медицини №3.
5. **Термін впровадження:** 202\_ р.
6. **Ефективність впровадження:** кишкова мікробіота та патологія запальних захворювань суглобів у ревматології взаємопов'язані. З одного боку — це порушення кількісного та якісного складу мікробіоти товстої кишки з розвитком вираженого дисбіозу після тривалого прийому фармакологічних препаратів, а з іншого — роль кишкової мікрофлори в патогенезі аутоімунних ревматологічних захворювань.
7. **Зауваження, пропозиції:** впровадити отримані результати у навчальний процес.

Відповідальний за впровадження:  
завідувач кафедри внутрішньої медицини №3  
Тернопільського національного медичного  
університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
д. мед. наук, професор

 Л. П. Мартинюк

«          »            202   р.

## ДОДАТОК В.9

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор закладу вищої освіти  
 з науково-педагогічної роботи  
 Тернопільського національного медичного  
 університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
 д. мед. наук, професор  
 А. Г. Шульгай  
 « 4 » жовтня 2021 р.

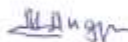


## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*.
2. **Установа-розробник, адреса, автори:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна; д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Юськевич Валентина Василівна.
3. **Джерело інформації:** Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2019. -№4.-С. 111-6. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i4.10810>.
4. **Назва організації, що впроваджує:** кафедра інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами.
5. **Термін впровадження:** 2021- 2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** труднощі ранньої діагностики ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* полягають у відсутності даних про факт укусу кліщем, що призводить до хронізації процесу та відтермінування лікування і одужання пацієнтів. На часі актуальним залишається визначення показань до обстеження на Лайм-бореліоз пацієнтів з артралгічним синдромом, особливо за умов проживання в ендемічній зоні.
7. **Зауваження, пропозиції організації:** впровадити отримані результати у навчальний процес для підвищення якості знань.

Відповідальний за впровадження:

завідувач кафедри інфекційних хвороб з  
 епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами  
 Тернопільського національного медичного  
 університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України,  
 д. мед. наук, професор  
 Заслужений діяч науки і техніки України



М. А. Андрійчак

« 4 » жовтня 2021 р.

## ДОДАТОК В.10



«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 Комунального некомерційного підприємства  
 «Підволочиська центральна лікарня»  
 Підволочиської селищної ради Тернопільського  
 району Тернопільської області  
 П. І. Маховський

*[Signature]*  
 «11» *листопада* 2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** оцінка якості життя пацієнтів з Лайм-артритом та ревматоїдним артритом.
2. **Установа-розробник, адреса, автори:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна; д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Юськевич Валентина Василівна; зав. ревматологічним відділенням Маховська Олександра Степанівна.
3. **Джерела інформації:** Assessment of quality of life in patients with Lyme arthritis and rheumatoid arthritis / V. Yuskevych, I. Zhulkevych, O. Makhovska, S. Smiyan. Reumatologia. 2022. Vol. 60, № 1. P 35–41. DOI: 10.5114/reum.2022.114352. SCOPUS (Q3).
4. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Підволочиська центральна лікарня» ПСР, терапевтичне відділення.
5. **Термін впровадження:** 2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** найсерйознішими наслідками артритів є втрата фізичних функцій і хронічний біль, які мають вагомий вплив на різні сфери життя людини. А критеріями ефективності лікування вважається тривалість та якість життя пацієнтів.
7. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач терапевтичного відділення  
 КНП «Підволочиська центральна лікарня» ПСР

Н. М. Чернобай

«11» *листопада* 2022 р.

## ДОДАТОК В.11

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Генеральний директор  
 Комунального некомерційного підприємства  
 «Підволочиська центральна лікарня»  
 Підволочиської селищної ради Тернопільського  
 району Тернопільської області  
 Я. І. Маховський

« 3 » жовтня 2022 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi*.
2. **Установа-розробник, адреса, автори:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, кафедра внутрішньої медицини №2, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна; д. мед. наук, професор Сміян Світлана Іванівна; аспірант Юськевич Валентина Василівна.
3. **Джерела інформації:** Сміян С. І., Юськевич В. В. Особливості клінічного перебігу ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* // Здобутки клінічної і експериментальної медицини.- 2019. -№4.-С. 111-6. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i4.10810>.
4. **Назва організації, що впроваджує:** КНП «Підволочиська центральна лікарня» ПСР, інфекційне відділення.
5. **Термін впровадження:** 2022 р.
6. **Ефективність впровадження:** труднощі ранньої діагностики ревматоїдного артриту, асоційованого з *Borrelia burgdorferi* полягають у відсутності даних про факт укусу кліщем, що призводить до хронізації процесу та відтермінування лікування і одужання пацієнтів. На часі актуальним залишається визначення показань до обстеження на Лайм-бореліоз пацієнтів з артралгічним синдромом, особливо за умов проживання в ендемічній зоні.
7. **Зауваження, пропозиції організації, що впровадила розробку:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:  
 Завідувач інфекційного відділення  
 КНП «Підволочиська центральна лікарня» ПСР

О. Б. Качмарик

« 8 » жовтня 2022 р.