

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

Кваліфікаційна наукова праця  
на правах рукопису

**ЮЗЬКІВ ТЕТЯНА ІВАНІВНА**

УДК 616.98:579.834.1+616.98:578.825.13+616.391:577.161.2]-06-07-085-  
097(043.3)

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ В**  
**ПОЄДНАННІ З ХРОНІЧНОЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ**  
**ІНФЕКЦІЄЮ ТА НЕСТАЧЕЮ ВІТАМІНУ D, ОПТИМІЗАЦІЯ**  
**ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

\_\_\_\_\_ Т. І. Юзків

**Науковий керівник:** Шкільна Марія Іванівна, доктор медичних наук,  
професор.

Тернопіль – 2024

## АНОТАЦІЯ

Юзьків Т. І. Клініко-імунологічні аспекти Лайм-бореліозу в поєднанні з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D, оптимізація діагностики і терапії. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2024.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, 2025.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації діагностики і терапії Лайм-бореліозу з урахуванням його поєднання з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D на підставі клініко-імунологічних особливостей їх перебігу і даних лабораторних методів обстеження.

Обстежено 153 хворих, яких поділили на чотири групи: групу 1 склали 44 особи з Лайм-бореліозом (ЛБ), поєднаним із хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією (ХЕБВІ) у латентній фазі (ХЛЕБВІ) (ЛБ + ХЛЕБВІ), групу 2 – 35 пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ХЕБВІ в активній фазі (ХАЕБВІ) (ЛБ + ХАЕБВІ), групу 3 – 36 хворих на ХАЕБВІ без ЛБ, групу 4 – особи з ХЛЕБВІ без ЛБ.

Початково, методом ІФА, позитивні або сумнівні результати виявлення специфічних IgM та IgG до бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.* верифіковано в сироватках крові 116 (75,8 %) пацієнтів із 153 обстежених. У подальшому ці сироватки досліджували методом імуноблоту. Лише позитивні результати були у 108 (93,4 %) осіб із 116 обстежених. Із

108 пацієнтів з позитивними результатами лише IgM до антигенів борелій виявлено в 35 (32,4 %), лише IgG – у 42 (38,9 %), IgM та IgG одночасно – у 31 (28,7 %) особи.

Методом імуноблоту (другий етап) виключено хибнопозитивні результати першого етапу дослідження (ІФА) і верифіковано виявлені специфічні сироваткові IgM до *B. burgdorferi s. l.* у 28,7 % осіб, IgG – у 44,4 % пацієнтів.

Лайм-бореліоз серологічно підтверджено (імуноферментний аналіз та імуноблот) у 79 (51,6 %) хворих з усіх 153 обстежених з епідеміологічними та клінічними даними за цю інфекцію.

ХЕБВІ встановлено методом мультиплексної непрямой імунофлуоресценції (технологія БЮЧИП) у всіх 153 пацієнтів із характерними клінічними проявами цієї хвороби. Активну фазу зазначеної інфекції верифіковано полімеразною ланцюговою реакцією в реальному часі в 71 (46,4 %), латентну – у 82 (53,6 %) пацієнтів.

ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній та активній фазах, за результатами імуноблоту, був спричинений *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spielmanii*, окремо або в поєднанні. У пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ХАЕБВІ, порівняно з її латентною фазою частіше виявляли IgM до OspC *B. spielmanii*, p39 і p41 *B. afzelii* ( $p < 0,05$ ); IgG до VlsE *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. burgdorferi s. s.* однаково часто в обох групах.

Для з'ясування епідеміологічних особливостей ЛБ, поєднаного з ХЕБВІ в різних фазах цієї хвороби, нами використано уніфіковану анкету-опитувальник, розроблену фахівцями Державної Вищої школи імені Папи Іоана-Павла II (Бяла Подляска, Польща) і адаптовану для українських пацієнтів працівниками кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Встановлено, що присмокування кліщів відзначили 55 (69,6 %) пацієнтів обох груп із 79 опитаних, із них серед пацієнтів групи 1 було 33 (75,0 %) особи із 44, групи 2 – 22 (62,9 %) пацієнти з 35 обстежених.

Хворі на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній та активній фазах зазнавали укусів кліщів переважно на присадибних ділянках (дачах/городах/садах); допомогою медичних працівників для видалення кліща скористалися лише 10,9 % осіб з обох груп. Пацієнти з ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ суттєво частіше зазнавали три і більше укусів кліщів у різні ділянки тіла: відповідно 72,3 % проти 12,1 %,  $p < 0,05$ .

У хворих на ЛБ, поєднаний із ХЕБВІ в латентній та активній фазах, здебільшого виявляли одночасно припухлість і біль великих суглобів, ніж лише біль – відповідно в групах у 94,4 % проти 5,6 % і в 67,7 % проти 32,3 %,  $p < 0,05$ . Суттєво частішими були скарги на знижену здатність до виконання точних дій і порушення серцево-судинної системи, ніж у хворих на одну ХАЕБВІ ( $p < 0,05$ ). Водночас пацієнтів лише з ХАЕБВІ здебільшого турбував тільки біль переважно гомілково-ступневих, променево-зап'ясних суглобів і дрібних суглобів кистей та стоп ( $p < 0,05$ ). Зниження здатності до виконання точних дій та ураження серцево-судинної системи виявляли переважно у хворих на ЛБ у поєднанні з ХЛЕБВІ порівняно з цією вірусною інфекцією в активній фазі ( $p < 0,05$ ).

У подальшому в 79 хворих на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній та активній фазах і в 74 осіб із лише ХЕБВІ в різних фазах визначали вміст вітаміну D у сироватках крові. Критеріями забезпеченості організму вітаміном D вважали сироваткову концентрацією загального 25(OH)D.

У сироватках крові хворих усіх чотирьох груп визначали чотири таких рівні загального 25(OH)D: дефіцит вітаміну D (ДВД); недостатність вітаміну D (НВД), достатній рівень вітаміну D (ДРВД) і безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D (БРВД). Встановлено, що найчастіше, у 68,0 % обстежених пацієнтів, виявляли нестачу вітаміну D, зокрема у 71 (46,4 %) особи – ДВД, у

33 (21,6 %) – НВД. Лише в 43 (28,1 %) хворих встановлено ДРВД і в 6 (3,9 %) – БРВД.

З'ясовано, що БРВД виявляли лише в сироватках крові пацієнтів, в яких була ХЕБВІ в латентній фазі – у 4,5 % осіб групи 1 (ЛБ у поєднанні з ХЛЕБВІ) і в 10,5 % – групи 4 (лише ХЛЕБВІ). Хворих, які мали ДРВД, було найменше серед осіб, в яких діагностували ХЕБВІ в активній фазі – в 11,4 % пацієнтів групи 2 (ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ) і в 5,6 % – групи 3 (лише ХАЕБВІ). Водночас встановлено, що найбільша кількість пацієнтів із ДВД була в групі 3 (лише ХЕБВІ в активній фазі) порівняно з групами 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і 4 (лише ХЛЕБВІ) – відповідно 83,3 % проти 36,4 % і 13,2 % ( $p < 0,05$ ).

Розроблено ефективне комплексне лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний із хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією в латентній та активній фазах і дефіцитом вітаміну D, яке полягає в одночасному призначенні доксицикліну гідрохлориду в дозі 100 мг двічі на день щоденно, ліофілізованих *Saccharomyces boulardii*, сухого екстракту плодів розторопші плямистої разом із холекальциферолом у дозі 5 600 МО 1 раз на тиждень всередину протягом 4 тижнів.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Вперше в Україні дано оцінку використанню реакції непрямой імунофлуоресценції (РНІФ) (технологія БІОЧИП) для серологічної діагностики стадій ЕБВІ, у тому числі при поєднанні з ЛБ.

Вперше в Україні з'ясовано частку серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi s. l.* серед пацієнтів із встановленим діагнозом ХЕБВІ в латентній та активній фазах.

Вперше обґрунтовано раціональну схему комплексного лікування хворих на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ та нестачею вітаміну D з одночасним призначенням доксицикліну гідрохлориду, ліофілізованих *Saccharomyces*

*boulardii*, сухого екстракту плодів розторопші плямистої та холекальциферолу протягом чотирьох тижнів.

Вперше оцінено ефективність комплексної терапії хворих на ЛБ в поєднанні з ХАЕБВІ за динамікою активності ураження суглобів (за DAS28), вмісту 25-гідроксिवітаміну D у сироватках крові пацієнтів і відсотка хворих на ХАЕБВІ.

Доповнено епідеміологічну характеристику та особливості клінічних проявів ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній та активній фазах. Встановлено, що хворі обох груп зазнавали укусів кліщів переважно на присадибних ділянках (дачах/городах/садах); пацієнтів із ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ суттєво частіше кліщі кусали три рази і більше в різні ділянки тіла порівняно з пацієнтами з ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ,  $p < 0,05$ . Вивчено клінічні прояви ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній і активній фазах, а також лише ХЕБВІ в різних фазах хвороби.

*Практичне значення отриманих результатів.* У хворих із артритами, лімфаденопатією, гарячкою, розладами сну, підвищеною втомуою/загальною слабкістю, погіршенням пам'яті та мислення, болем м'язів обґрунтовано необхідність проведення диференційної діагностики з ЛБ, у поєднанні з ХАЕБВІ і ХАЕБВІ (як моноінфекції) за наявності чи відсутності в них епізоду присмоктування кліщів в анамнезі.

Доведено доцільність застосування високоінформативного методу мультиплексної РНІФ із використанням технології БЮЧИП для діагностики ЕБВІ, у тому числі стадій цієї хвороби.

Запропоновано критерії оцінки ефективності комплексної терапії хворих на ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ шляхом проведення аналізу динаміки активності ураження суглобів (за DAS 28), вмісту 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові пацієнтів і відсотка хворих на активну фазу ХЕБВІ.

Розроблено ефективне комплексне лікування хворих на ЛБ, поєднаний із ХЕБВІ в латентній та активній фазах і дефіцитом вітаміну D, яке полягає в

одночасному призначенні доксицикліну гідрохлориду в дозі 100 мг двічі на день щоденно, ліофілізованих *Saccharomyces boulardii*, сухого екстракту плодів розторопші плямистої разом із холекальциферолом у дозі 5 600 МО 1 раз на тиждень всередину протягом 4 тижнів; далі пацієнтам із ЛБ, поєднаним із ХЕБВІ в латентній фазі та недостатністю вітаміну D доцільно призначити дієтотерапію на 4 тижні, а хворим на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в активній фазі та дефіцитом вітаміну D продовжити лікування холекальциферолом у попередній дозі ще на 4 тижні.

У хворих на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній та активній фазах запропоноване комплексне лікування сприяло ремісії артритів ( $p < 0,05$ ), суттєвому зменшенню відсотка пацієнтів із розладами сну, підвищеною втомою/загальною слабкістю, погіршенням пам'яті та мислення, болем м'язів, гарячкою і лімфаденопатією ( $p < 0,05$ ), а також переходу активної фази ХЕБВІ в латентну в 93,5 % хворих ( $p < 0,05$ ).

*Ключові слова:* Лайм-бореліоз, вірус Епштейна-Барр, інфекція, Лайм-артрит, епідеміологія, діагностика, імуноферментний аналіз, антитіла, імуноблот, реакція непрямой імунофлуоресценції, технологія БЮЧИП, полімеразна ланцюгова реакція, ДНК, 25(OH)D, холекальциферол, вітамін D, доксицикліну гідрохлорид, терапія.

## ANNOTATION

*Yuzkiv T. I.* Clinical and immunological aspects of Lyme borreliosis in combination with chronic Epstein-Barr virus infection and vitamin D deficiency, optimization of its diagnosis and therapy. – Qualification scientific paper in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 “Medicine” (22 “Health Care”). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2024.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2025.

The dissertation is dedicated to the optimization of the diagnosis and treatment of Lyme borreliosis in combination with chronic Epstein-Barr virus infection and vitamin D deficiency, based on the clinical and immunological features of their course and laboratory examination methods.

153 patients were examined, and they were divided into four groups: Group 1 consisted of 44 individuals with Lyme borreliosis (LB) combined with chronic Epstein-Barr virus infection (CEBVI) in the latent phase (LCEBVI) (LB + LCEBVI); Group 2 included 35 patients with LB combined with active-phase CEBVI (ACEBVI) (LB + ACEBVI); Group 3 consisted of 36 patients with ACEBVI without LB; Group 4 included individuals with LCEBVI without LB.

Initially, using the ELISA method, positive or questionable results for the detection of specific IgM and IgG antibodies to bacteria of the *B. burgdorferi s. l.* complex were found in the serum of 116 (75.8 %) of the 153 patients examined. These serum samples were subsequently analysed using the Western blot method. Only positive results were found in 108 (93.4 %) of the 116 patients examined. Of the 108 patients with positive results, IgM antibodies to Borrelia antigens were detected in 35 (32.4 %), IgG in 42 (38.9 %), and both IgM and IgG simultaneously in 31 (28.7 %) patients.

The Western blot method (second stage) excluded false-positive results from the first stage (ELISA) and verified the detection of specific serum IgM to *B. burgdorferi s. l.* in 28.7 % of patients, and IgG in 44.4% of patients.

Serological confirmation of Lyme borreliosis (ELISA and Western blot) was obtained in 79 (51.6 %) of the 153 patients, based on epidemiological and clinical data for this infection.

CEBVI was confirmed by multiplex indirect immunofluorescence (BIOCHIP technology) in all 153 patients with characteristic clinical manifestations of the disease. The active phase of this infection was verified by



real-time polymerase chain reaction in 71 (46.4%) patients, and the latent phase in 82 (53.6 %) patients.

LB combined with CEBVI in the latent and active phases was caused by *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, and *B. spielmanii*, either separately or in combination, according to the results of the Western blot. In patients with LB combined with ACEBVI, compared to the latent phase, IgM to OspC of *B. spielmanii*, p39 and p41 of *B. afzelii* ( $p < 0.05$ ) were detected more frequently; IgG to VlsE of *B. garinii*, *B. afzelii*, and *B. burgdorferi s. s.* was equally frequent in both groups.

To clarify the epidemiological characteristics of LB combined with CEBVI in different phases of the disease, we used a standardized questionnaire developed by specialists from the John Paul II Catholic University of Lublin (Biała Podlaska, Poland) and adapted for Ukrainian patients by the staff of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology, Skin and Venereal Diseases, Ternopil National Medical University, Ukraine.

It was found that 55 (69.6 %) patients from both groups of the 79 interviewed reported tick bites, including 33 (75.0 %) of 44 patients from Group 1 and 22 (62.9 %) of 35 patients from Group 2.

Patients with LB combined with CEBVI in the latent and active phases had tick bites mostly on household plots (summer houses / vegetable gardens / orchards); only 10.9 % of patients from both groups sought medical help to remove the tick. Patients with LB combined with ACEBVI were significantly more likely to have three or more tick bites on different areas of the body: 72.3 % vs. 12.1 %,  $p < 0.05$ .

In patients with Lyme borreliosis combined with chronic Epstein-Barr virus infection in both the latent and active phases, swelling and pain in the large joints were predominantly observed simultaneously, rather than just pain – respectively in 94.4 % vs. 5.6 % and 67.7 % vs. 32.3 %,  $p < 0.05$ . Complaints of reduced ability to perform precise movements and cardiovascular system disorders were

significantly more common compared to patients with only active-phase CEBVI ( $p < 0.05$ ). Meanwhile, patients with only active-phase CEBVI were mostly troubled by pain, primarily in the ankle, wrist, and small joints of the hands and feet ( $p < 0.05$ ). Reduced ability to perform precise movements and cardiovascular system involvement were predominantly found in patients with LB combined with latent-phase CEBVI compared to the active phase of this viral infection ( $p < 0.05$ ).

Subsequently, the levels of vitamin D in the blood serum were determined in 79 patients with LB combined with CEBVI in the latent and active phases and in 74 individuals with only CEBVI in different phases. The criteria for assessing vitamin D sufficiency were based on the serum concentration of total 25(OH)D.

In the blood serum of patients from all four groups, four levels of total 25(OH)D were determined: vitamin D deficiency (VDD), vitamin D insufficiency (VDI), adequate vitamin D level (AVDL), and safe but non-target vitamin D level (SVDL). It was found that vitamin D insufficiency was most common in 68.0 % of the patients, with 71 (46.4 %) having VDD, and 33 (21.6 %) having VDI. Only 43 (28.1 %) patients had AVDL and 6 (3.9 %) had SVDL.

It was determined that SVDL was found only in the serum of patients with latent-phase CEBVI – 4.5 % of individuals in Group 1 (LB combined with latent-phase CEBVI) and 10.5 % in Group 4 (only latent-phase CEBVI). Patients with AVDL were least common among those diagnosed with active-phase CEBVI – 11.4 % of patients in Group 2 (LB combined with active-phase CEBVI) and 5.6 % in Group 3 (only active-phase CEBVI). At the same time, the largest number of patients with VDD was in Group 3 (only active-phase CEBVI) compared to Group 1 (LB + latent-phase CEBVI) and Group 4 (only latent-phase CEBVI) – 83.3 % vs. 36.4 % and 13.2 % ( $p < 0.05$ ).

An effective comprehensive therapy for patients with Lyme borreliosis combined with chronic Epstein-Barr virus infection in the latent and active phases and vitamin D deficiency was developed, consisting of the simultaneous administration of doxycycline hydrochloride 100 mg twice a day, lyophilized

*Saccharomyces boulardii*, dry extract of milk thistle fruit, and cholecalciferol 5,600 IU once a week orally for 4 weeks.

*Scientific novelty of the obtained results.* For the first time in Ukraine, the use of indirect immunofluorescence reaction (IIFR) (BIOCHIP technology) for the serological diagnosis of EBVI stages, including in combination with Lyme borreliosis, has been evaluated.

For the first time in Ukraine, the share of seropositive individuals for *B. burgdorferi s. l.* among patients diagnosed with chronic Epstein-Barr virus infection in latent and active phases has been clarified.

For the first time, a rational plan for the comprehensive treatment of Lyme borreliosis combined with chronic Epstein-Barr virus infection and vitamin D deficiency has been justified, with simultaneous administration of doxycycline hydrochloride, lyophilized *Saccharomyces boulardii*, dry extract of milk thistle fruit, and cholecalciferol for four weeks.

For the first time, the effectiveness of the comprehensive therapy of Lyme borreliosis combined with active-phase Epstein-Barr virus infection was evaluated based on the dynamics of joint lesion activity (according to DAS28), 25-hydroxyvitamin D content in patients' blood serum, and the percentage of patients with active-phase CEBVI.

The epidemiological characteristics and clinical manifestations of Lyme borreliosis combined with chronic Epstein-Barr virus infection in the latent and active phases have been supplemented. It was established that patients from both groups had tick bites mostly on household plots (summer houses / vegetable gardens / orchards); patients with LB combined with active-phase CEBVI were significantly more likely to have been bitten by ticks three or more times in different body areas compared to those with LB combined with latent-phase CEBVI,  $p < 0.05$ . The clinical manifestations of LB combined with chronic Epstein-Barr virus infection in latent and active phases, as well as of CEBVI alone in different phases, were studied.

*Practical significance of the obtained results.* In patients with arthritis, lymphadenopathy, fever, sleep disorders, increased fatigue / general weakness, impaired memory and thinking, and muscle pain, the need for differential diagnosis with Lyme borreliosis, combined with active-phase CEBVI and CEBVI as a mono-infection, should be substantiated based on the presence or absence of a history of tick attachment.

The use of the highly informative method of multiplex IIFR with BIOCHIP technology for the diagnosis of EBVI, including its stages, has been proven to be appropriate.

Criteria for evaluating the effectiveness of comprehensive therapy for patients with Lyme borreliosis combined with active-phase CEBVI are proposed, based on the dynamics of joint lesion activity (according to DAS 28), the content of 25-hydroxyvitamin D in patients' blood serum, and the percentage of patients with active-phase CEBVI.

An effective comprehensive therapy for patients with Lyme borreliosis combined with chronic Epstein-Barr virus infection in the latent and active phases and vitamin D deficiency has been developed, involving the simultaneous administration of doxycycline hydrochloride, lyophilized *Saccharomyces boulardii*, dry extract of milk thistle fruit, and cholecalciferol for 4 weeks. For patients with LB combined with latent-phase CEBVI and vitamin D deficiency, a diet for 4 weeks is recommended. For patients with LB combined with active-phase CEBVI and vitamin D deficiency, it is advised to continue cholecalciferol treatment at the previous dose for another 4 weeks.

In patients with LB combined with chronic Epstein-Barr virus infection in the latent and active phases, the proposed comprehensive therapy contributed to the remission of arthritis ( $p < 0.05$ ), significant reduction in the percentage of patients with sleep disorders, increased fatigue / general weakness, impaired memory and thinking, muscle pain, fever, and lymphadenopathy ( $p < 0.05$ ), as well

as the transition of active-phase CEBVI to the latent phase in 93.5 % of patients ( $p < 0.05$ ).

*Keywords:* Lyme borreliosis, Epstein-Barr virus, infection, Lyme arthritis, epidemiology, diagnosis, enzyme immunoassay, antibodies, immunoblot, indirect immunofluorescence reaction, BIOCHIP technology, polymerase chain reaction, DNA, 25(OH)D, cholecalciferol, vitamin D, doxycycline hydrochloride, therapy.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

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

1. Епідеміологічні та клінічні особливості Лайм-бореліозу і його поєднання з Епштейна-Барр вірусною інфекцією у пацієнтів Тернопільщини / Т. І. Юзьків, О. Л. Івахів, О. В. Покришко, Н. Ю. Вишневська. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 2. С. 142–148. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13905> (Здобувачка підготувала вступ, аналіз та інтерпретацію фактичних даних, підготувала публікацію до друку; Покришко О. В., Вишневська Н. Ю. брали участь в анкетуванні хворих та обробці отриманих результатів; Івахів О. Л. надавав консультативну допомогу у формулюванні мети та висновків)

2. Etiological differences in Lyme borreliosis patients with and without localized scleroderma based on serological examination in the western Ukraine / M. Andreychyn, M. Korda, M. Shkilna, O. Tokarskyu, K. Shtokailo, T. Yuzkiv. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2023. Vol. 33, № 2. P. 372–380. URL: <https://www.jpada.com.pk/index.php/jpada/article/view/2152> **SCOPUS** (Здобувачка здійснила аналіз джерел літератури за темою, провела забір матеріалу (крові) у пацієнтів, написала і підготувала матеріал до публікації; Andreychyn M., Korda M., Shkilna M. надавали консультативну допомогу у

формулюванні мети та висновків; Tokarskyu O., Shtokailo K. надавали допомогу у підготовці матеріалу до друку)

3. Застосування реакції непрямой імунофлуоресценції (технологія БЮЧИП) для діагностики Епштейна-Барр-вірусної інфекції в жителів Тернопільщини / Т. І. Юзьків, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. М. Корда, І. М. Кліщ. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 4. С. 169–176. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14312> (Здобувачка розробила концепцію і дизайн дослідження, обстежила хворих, провела статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію даних, написала статтю; Гук М. Т., Івахів О. Л. надавали консультативну допомогу при проведенні реакції непрямой імунофлуоресценції (технологія БЮЧИП); Кліщ І. М., Корда М.М. надавали консультативну допомогу в інтерпретації отриманих результатів РНІФ, технологія БЮЧИП, в діагностиці Епштейна-Барр-вірусної інфекції; Шкільна М. І. надавала консультативну допомогу у формулюванні мети дослідження і висновків)

4. Виявлення Лайм-бореліозу, бартонельозу та Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією, жителів Тернопільщини / М. А. Андрейчин, Т. І. Юзьків, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, І. С. Ішук, Н. Г. Завіднюк. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 2 (116). С. 30–39. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.2.14610> (Здобувачка проаналізувала літературу за тематикою дослідження, провела дослідження та аналіз отриманих даних, підготувала статтю до друку; Шкільна М. І. надавала консультативну допомогу у формулюванні висновків; Гук М. Т., Івахів О. Л. брали участь у проведенні досліджень методом РНІФ, технологія БЮЧИП для діагностики бартонельозу та Епштейна-Барр-вірусної інфекції; Андрейчин М. А. надавав консультативну допомогу у формулюванні мети дослідження; Ішук І. С. надавала консультативну допомогу в аналізі серологічних досліджень)

5. Вміст вітаміну D у сироватках крові мешканців Тернопільщини, хворих на Лайм-бореліоз і хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію / Т. І. Юзьків, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук, І. М. Кліщ. *Медична та клінічна хімія*. 2024. № 1. С. 58–66. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i1.14598> (Здобувачка розробила концепцію і дизайн дослідження, обстежила хворих, провела статистичну обробку, аналіз та інтерпретацію даних, підготувала статтю до друку; Шкільна М. І. надавала консультативну допомогу у формулюванні висновків; Гук М. Т., Івахів О. Л., Кліщ І.М. брали участь у проведенні дослідження вмісту вітаміну D у сироватках крові мешканців Тернопільщини)

6. Юзьків Т. І. Діагностика специфічних антитіл до комплексу *B. burgdorferi s. l.* У пацієнтів із Лайм-бореліозом, поєднаним із Епштейна-Барр вірусною інфекцією. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2024. № 2. С. 138–145. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14312>

7. Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D / Т. І. Юзьків, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 3 (117). С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.3.14875> (Здобувачкою проаналізовано літературу за тематикою дослідження, виконано набір клінічного матеріалу, проліковано усіх хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D, підготовлено статтю до друку; Гук М. Т., Івахів О. Л. брали участь у статистичній обробці та аналізі отриманих даних; Андрейчин М. А., Шкільна М. І. надавали консультативну допомогу у формулюванні мети дослідження і висновків)

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:*

8. Юзьків Т. І. Деякі клінічні особливості ураження опорно-рухової системи у пацієнтів із Лайм-бореліозом і лямбліозом. *Матеріали XXVI*

*Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 124–125.*

9. Юзьків Т. Епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу, поєданого із вірусом Епштейна-Барр (EBV). *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених, 10-12 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 161.

10. Юзьків Т. Лабораторна діагностика Лайм-бореліозу, бартонельозу та лямбліозу у пацієнтів із лімфаденопатією. *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених, 8-10 квітня 2024 р. Тернопіль, 2024. С. 176–177.

11. Деякі епідеміологічні аспекти кліщових інфекцій у жителів Тернопільщини / Т. І. Юзьків, Р. О. Гуменна, О. О. Жук, М. Т. Гук, М. І. Шкільна. *Довкілля і здоров'я* : матеріали XXIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченій 170-ій річниці з дня народження І. Я. Горбачевського, 25-27 квітня 2024 р. Тернопіль, 2024. С. 77–80.

12. Юзьків Т. І. Клінічні прояви Лайм-бореліозу, поєданого із Епштейна-Барр вірусною інфекцією. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVII наук.-практ. конф., присвяченої 170-літньому ювілею Івана Горбачевського, 13-14 червня 2024 р. Тернопіль, 2024. С. 52–54.



## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	20
ВСТУП.....	22
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ, ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ ТА ЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ D В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) .....	31
1.1 Етіологія, епідеміологічні особливості, патогенез, клінічні ознаки, сучасна діагностика і терапія Лайм- бореліозу .....	31
1.2 Основні дані про епідеміологію, патогенез, маніфестні ознаки Епштейна-Барр вірусної інфекції, верифікація латентної та активної фази хвороби сучасне лікування хворих .....	42
1.3 Сучасні дані про епідеміологію, клінічні прояви, діагностику, профілактику та лікування нестачі вітаміну D у дорослих .....	49
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....	58
2.1 Загальна характеристика хворих. Обсяг виконаних досліджень .....	58
2.2 Методи діагностики Лайм-бореліозу .....	65
2.2.1 Адаптована анкета-опитувальник щодо Лайм-бореліозу	65
2.2.2 Двохетапна серологічна діагностика Лайм-бореліозу.....	66
2.3 Методи діагностики Епштейна-Барр вірусної інфекції .....	69
2.3.1 Застосування реакції непрямой імунофлуоресценції (технологія БІОЧИП) .....	69
2.3.2 Використання полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі для верифікації фаз інфекції.....	73

2.4	Визначення концентрації 25-гідроксिवітаміну D у сироватках крові хворих .....	73
2.5	Статистичні методи дослідження .....	74
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДІАГНОСТИКИ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ І ХРОНІЧНОЇ АКТИВНОЇ ТА ЛАТЕНТНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ .....		
		75
3.1	Серологічне підтвердження Лайм-бореліозу .....	75
3.2	Імунологічне та молекулярно-біологічне підтвердження хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в активній та неактивній фазах .....	77
3.3	Верифікація сироваткових антитіл до збудників Лайм-бореліозу, поєднаного з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією .....	86
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ, ПОЄДНАНОГО З ХРОНІЧНОЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ.....		
		91
4.1	Епідеміологічна характеристика Лайм-бореліозу, поєднаного з хронічною активною та латентною Епштейна-Барр вірусною інфекцією.....	91
4.2	Клінічні симптоми Лайм-бореліозу, поєднаного з хронічною активною та хронічною латентною Епштейна-Барр вірусною інфекцією, і лише хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в різних фазах.....	96
РОЗДІЛ 5 ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ 25-ГІДРОКСИВІТАМІНУ D У СИРОВАТКАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ В ЛАТЕНТНІЙ ТА АКТИВНІЙ ФАЗАХ, І ЛИШЕ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ В РІЗНИХ ФАЗАХ.....		
		109

РОЗДІЛ 6 ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ТА НЕСТАЧЕЮ ВІТАМІНУ D.....	114
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	128
ВИСНОВКИ.....	146
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	149
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	150
ДОДАТКИ.....	177

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

- БРВД – безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D
- ВАШ – візуальна аналогова шкала
- ВЕБ – вірус Епштейна-Барр
- ДВД – дефіцит вітаміну D
- ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
- ДРВД – достатній рівень вітаміну D
- ЕБВІ – Епштейна-Барр вірусна інфекція
- ІМ – інфекційний мононуклеоз
- ІФА (ELISA) – імуноферментний аналіз (enzyme-linked immuno sorbent assay)
- ЛБ – Лайм-бореліоз
- МЕ – мігруюча еритема
- МКХ – міжнародна класифікація хвороб
- НВД – недостатність вітаміну D
- ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція
- РНІФ – реакція непрямой імунофлуоресценції
- РНК – рибонуклеїнова кислота
- УЗД – ультразвукове дослідження
- ХЕБВІ – хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція
- ХАЕБВІ – хронічна активна Епштейна-Барр вірусна інфекція
- ХЛЕБВІ – хронічна латентна Епштейна-Барр вірусна інфекція
- ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів
- Va – *B. afzelii*
- Vb – *B. burgdorferi s. s.*
- Vg – *B. garinii*
- Vs – *B. spelmanii*
- DAS (disease activity score) – індекс активності захворювання
- EBNA – ядерний антиген вірусу Епштейна-Барр

EBV – Epstein–Barr virus

EBV-EA – ранній антиген вірусу Епштейна-Барр

IgM, IgG – імуноглобуліни класів M, G

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

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

Osp – поверхневі білки (*outer surface proteins*)

*B. burgdorferi s. l.* – борелія Бургдорфері (*sensu lato*)

*B. burgdorferi s. s.* – борелія Бургдорфері (*sensu stricto*)

EBV-VCA – капсидний антиген вірусу Епштейна-Барр

EBV-VCA gp125 – білок капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр

EBV-VCA p19 – білок капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр

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

25(OH)D – 25-гідроксивітамін D

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Лайм-бореліоз (ЛБ, хвороба Лайма) – найпоширеніше трансмісивне інфекційне захворювання, яке спричинюється спірохетами комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*, передається кліщами, характеризується широким поліморфізмом клінічних проявів з переважним ураженням шкіри, опорно-рухового апарату, серцево-судинної і нервової систем [1–3].

За останні 30 років захворюваність на ЛБ значно зросла в країнах Європи та Північної Америки [4–6]. В Україні Лайм-бореліоз є домінуючою кліщовою інфекцією [7–9]. Випадки ЛБ реєструються в усіх регіонах, відзначається тенденція до збільшення їх кількості. Так, у 2015 р. інцидентність цієї кліщової інфекції складала 7,96 випадків на 100 тис. населення, а у 2019 р. вона зросла до 10,62 [10]. У Тернопільській області у 2019 р порівняно з 2005 р. захворюваність на ЛБ зросла в 74 рази і склала 20,05 випадку на 100 тис. населення проти 0,27 [11]. Натепер область є ендемічною щодо ЛБ [12].

Епштейна-Барр вірусна інфекція (ЕБВІ) спричинюється однойменним вірусом з родини *Herpesviridae*, підродини *Gammaherpesviridae*, перебігає в гострій і хронічній формах [13]. За даними низки дослідників, у різних регіонах світу серопозитивними щодо вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) є від 90 до 100 % дорослого населення [14–17]. На переконання багатьох дослідників, в Україні хвороби, спричинені ВЕБ, виявляють набагато рідше, що не відповідає реальному рівню захворюваності [18]. Для підтвердження діагнозу ЕБВІ запропоновано низку молекулярно-біологічних і серологічних методів, проте єдиного підходу щодо інтерпретації отриманих результатів немає [19].

Натепер ВЕБ асоціюється з низкою лімфопроліферативних, онкологічних, автоімунних хвороб, синдромом хронічної втоми, вторинними імунodefіцитами, неврологічними синдромами [16], а також алергічними

хворобами [20]. В останнє десятиліття науковці відзначають збільшення випадків хронічної ЕБВІ в активній фазі [14, 21].

У хворих на ЛБ під впливом борелій ослаблюється імунний контроль, що може призводити до маніфестації супутніх (опортуністичних) інфекцій, які не передаються кліщами, і перебігали раніше в латентній фазі. Збудниками таких опортуністичних інфекцій зазвичай є *Chlamydia spp.*, віруси Коксакі, а також ВЕБ та інші герпесвіруси [22, 23].

Даних щодо епідеміологічних аспектів і клінічних ознак ЛБ в поєднанні з хронічною ЕБВІ (ХЕБВІ) в латентній та активній фазах в доступній науковій літературі ми не виявили.

Вітамін D – група біологічно активних жиророзчинних сполук (понад 6 вітамерів і 50 метаболітів), які утворюються в шкірі під дією ультрафіолетових променів діапазону В чи надходять з їжею [24–26]. Цей вітамін відіграє важливу роль у патогенезі інфекційних, онкологічних, неврологічних, ендокринних і серцево-судинних захворювань [27–29]. Водночас близько 1 млрд людей в усьому світі мають низький рівень вітаміну D у крові [27, 30]. Поширеність дефіциту вітаміну D в Європі, США та на Близькому Сході коливається від 20 до 90 % [31, 32].

Встановлено обернену кореляцію між реплікацією ВЕБ і концентрацією вітаміну D в організмі людини [33, 34].

Проте не досліджено вміст вітаміну D в організмі хворих на ЛБ, поєднаний із ХЕБВІ в латентній та активній фазах. Не розроблене комплексне лікування хворих на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ на тлі дефіциту вітаміну D. Не розроблені об'єктивні критерії ефективності такої терапії. З огляду на зазначене вище, проблема ЛБ і ХЕБВІ в Україні потребує детального вивчення.

**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 «Моно- і змішані інфекції, що передаються кліщами, вдосконалення лікувально-діагностичних технологій і заходів біобезпеки» (номер державної реєстрації 0120U104348) та «Діагностика, лікування і профілактика кліщових інфекцій в умовах війни та вдосконалення заходів біобезпеки» (номер державної реєстрації 0123U101288).

**Мета дослідження:** оптимізувати діагностику і терапію Лайм-бореліозу з урахуванням його поєднання з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D на підставі клініко-імунологічних особливостей їх перебігу і даних лабораторних методів обстеження.

**Завдання дослідження:**

1. Встановити частоту серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi s. l.* серед пацієнтів із клінічними проявами ЛБ і характерним епідеміологічним анамнезом.
2. Виявити в обстежених хворих частоту ЕБВІ та її стадій, при хронічній інфекції – фази.
3. З'ясувати етіологічну структуру ЛБ, поєданого з ХЕБВІ в латентній та активній фазах, за наявності специфічних сироваткових антитіл до *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. spelmanii*.
4. З'ясувати епідеміологічні аспекти ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ у латентній та активній фазах.
5. Вивчити клінічну симптоматику ЛБ, поєданого з ХЕБВІ як у латентній, так і в активній фазах, а також ХЕБВІ в різних фазах без ЛБ.
6. Визначити вміст 25-гідроксिवітаміну D у сироватках крові хворих на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній та активній фазах, а також у пацієнтів лише з ХЕБВІ в різних фазах.



7. Розробити раціональну схему комплексного лікування хворих на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ і нестачею вітаміну D.

8. Оцінити ефективність комплексної терапії хворих на ЛБ, поєднаний із ХЕБВІ і нестачею вітаміну D.

*Об'єкт дослідження:* Лайм-бореліоз, хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція, латентна та активна фази, коінфекція, вітамін D.

*Предмет дослідження:* епідеміологічна характеристика ЛБ у поєднанні ХЕБВІ в латентній та активній фазах; клінічні симптоми у пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ХЕБВІ в латентній та активній фазах, і лише з ХЕБВІ у різних фазах; сироваткові антитіла класів M та G до борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.*; сироваткові антитіла класів M та G різних антигенів ВЕБ (РНІФ, технологія БІОЧИП); ДНК ВЕБ у крові та слині; вміст вітаміну D за рівнем 25(OH)D; оптимізація комплексної терапії ЛБ, поєднаного з ХЕБВІ та нестачею вітаміну D, із використанням доксицикліну гідрохлориду та холекальциферолу.

*Методи дослідження:* анамнестичні загальноклінічні (скарги, об'єктивне обстеження), лабораторні (загальний аналіз крові); епідеміологічні (адаптована уніфікована анкета-опитувальник); оцінка активності патологічного процесу в уражених суглобах (індекс DAS28); визначення інтенсивності болю суглобів (візуальна аналогова шкала, ВАШ); імунологічні – ІФА (визначення специфічних антитіл класів M та G до антигенів збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.*), імуноблот (визначення специфічних антитіл класів M та G до антигенів збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.*), мультиплексна непряма імунофлуоресценція з використанням технології БІОЧИП (визначення специфічних антитіл класів M та G до антигенів ВЕБ), хемілюмінесцентні (визначення концентрації 25-гідроксिवітаміну (25(OH)D); молекулярно-генетичні – ПЛР (визначення ДНК ЕБВ); статистичні (методи параметричної та непараметричної статистики з

обчисленням критеріїв Стюдента, Пірсона за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA»).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше в Україні дано оцінку використанню РНІФ (технологія БЮЧИП) для серологічної діагностики стадій ХЕБВІ, у тому числі при поєднанні з ЛБ.

Вперше в Україні з'ясовано частку серопозитивних осіб щодо *V. burgdorferi s. l.* серед пацієнтів із встановленим діагнозом ХЕБВІ в латентній та активній фазах.

Вперше обґрунтовано раціональну схему комплексного лікування хворих на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ та нестачею вітаміну D з одночасним призначенням доксицикліну гідрохлориду та холекальциферолу протягом чотирьох тижнів.

Вперше оцінено ефективність комплексної терапії хворих на ЛБ в поєднанні з ХАЕБВІ за динамікою активності ураження суглобів (за DAS28), вмісту 25-гідроксивітаміну D у сироватці крові пацієнтів і відсотка хворих на ХАЕБВІ.

Доповнено епідеміологічну характеристику та особливості клінічних проявів ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ. Встановлено, що хворі обох груп зазнавали укусів кліщів переважно на присадибних ділянках (дачах/городах/садах); пацієнтів із ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ суттєво частіше кліщі кусали три рази і більше в різні ділянки тіла порівняно з пацієнтами з ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ,  $p < 0,05$ . Вивчено клінічні прояви ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ у латентній і активній фазах, а також лише ХЕБВІ в різних фазах хвороби.

**Практичне значення отриманих результатів.** У хворих із артритами, лімфаденопатією, гарячкою, розладами сну, підвищеною втомою/загальною слабкістю, погіршенням пам'яті та мислення, болем м'язів обґрунтовано необхідність проведення диференційної діагностики з ЛБ, ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ і ХАЕБВІ (як моноінфекції) за наявності чи відсутності в них епізоду присмокування кліщів в анамнезі.

Доведено доцільність застосування високоінформативного методу мультиплексної РНІФ із використанням технології БЮЧИП для діагностики ЕБВІ, у тому числі стадій цієї хвороби.

Запропоновано критерії оцінки ефективності комплексної терапії хворих на ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ шляхом проведення аналізу динаміки активності ураження суглобів (за DAS 28), вмісту 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові пацієнтів і відсотка хворих на активну фазу ХЕБВІ.

Розроблено ефективне комплексне лікування хворих на ЛБ, поєднаний із ХЕБВІ в латентній та активній фазах і дефіцитом вітаміну D, яке полягає в одночасному призначенні доксицикліну гідрохлориду в дозі 100 мг двічі на день щоденно, ліофілізованих *Saccharomyces boulardii*, сухого екстракту плодів розторопші плямистої разом із холекальциферолом у дозі 5 600 МО 1 раз на тиждень всередину протягом 4 тижні; далі пацієнтам із ЛБ, поєднаним із ХЕБВІ в латентній фазі та недостатністю вітаміну D доцільно призначити дієтотерапію на 4 тижні, а хворим на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в активній фазі та дефіцитом вітаміну D продовжити лікування холекальциферолом у попередній дозі ще на 4 тижні. Зазначене комплексне лікування дало змогу у хворих досягнути клінічного одужання (зникнення скарг, гарячки, артриту, лімфаденопатії), ремісії артритів, достатнього рівня вітаміну D ( $p < 0,05$ ), а також переходу активної фази ХЕБВІ в латентну в 93,5 % пацієнтів.

Результати роботи впроваджені в клінічну практику КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» Тернопільської обласної ради та у навчальний процес кафедр онкології, променевої діагностики і терапії, радіаційної медицини та медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; кафедри інфекційних хвороб Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика; кафедри військової терапії Української військово-медичної академії; кафедри

інфекційних хвороб та епідеміології Івано-Франківського національного медичного університету.

**Особистий внесок здобувачки.** Дисертанткою визначено актуальність дослідження, виконано пошук та аналіз джерел літератури. Проанкетовано 153 осіб, обстежено та проліковано 67 пацієнтів із ЛБ, 36 – із поєднанням ХЛЕБВІ, 31 – із ХАЕБВІ, сформовано групи відповідно до мети і завдань наукової роботи. Проведено статистичне опрацювання отриманих даних, аналіз і узагальнення результатів, написано всі розділи дисертації, підготовлено до друку наукові публікації. Разом із науковим керівником сформульовано мету, завдання роботи, висновки і практичні рекомендації.

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

Лабораторні обстеження проведено на базі клініко-біохімічних лабораторій КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» (завідувачка лабораторії Гриндула О. П.); КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги» (завідувачка лабораторії Василюк В. Л.); КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР (завідувачка лабораторії Степанчук Н. С.). Спеціальні лабораторні дослідження (ПЛР в реальному часі, ІФА, імуноблот, РНІФ, зокрема за технологією БЮЧИП) виконано в лабораторії Центру із вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами міжкафедральної навчально-дослідної лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (завідувачка лабораторії Волошин Г. Г.).

**Апробація результатів дисертації.** Основні теоретичні положення та практичні результати дисертаційної роботи оприлюднено на: XXVI міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених

(м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Гострі, хронічні та мікст-інфекції під час війни та надзвичайних ситуацій: сучасні клінічні прояви, діагностика, лікування» (м. Київ, 26-27 травня 2022 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики дерматовенерологічної патології в умовах реформування медичної галузі» (м. Чернівці, 29-30 вересня 2022 р.); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами» (м. Тернопіль, 11-12 жовтня 2022 р.); XXVII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.); медичному форумі «Інфекційні захворювання – виклики сьогодення. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», приуроченому до 100-річчя з дня народження М. М. Городецького (м. Київ, 25-27 травня 2023 р.); медичному форумі із науково-практичною конференцією з міжнародною участю «Сучасні інфекційні захворювання, ускладнення та суміжна патологія. Що нового у клініці, діагностиці, лікуванні та профілактиці?» (м. Київ, 07-08 березня 2024 р.); XXVIII конгресі студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 8-10 квітня 2024 р.); всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я», присвяченій 170-ій річниці з Дня народження І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, 25-27 квітня 2024 р.); підсумковій LXVII науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», присвяченій 170-літньому ювілею Івана Горбачевського (м. Тернопіль, 13-14 червня 2024 р.); медичному форумі з міжнародною участю «Сучасні інфекційні захворювання – виклики сьогодення» (м. Київ, 27 червня 2024 р.).

**Публікації.** За темою дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових праць, серед яких 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих

МОН України, 1 – у закордонному періодичному виданні (*що індексується у базі Scopus, Q4*), 5 тез доповідей у матеріалах конгресів і науково-практичних конференцій.

**Структура й обсяг дисертації.** Дисертація викладена на 192 сторінках і складається зі анотації, вступу, 7 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що вміщує 216 найменування, та додатків. Робота містить 27 рисунків та 26 таблиць. Список використаних джерел і додатки викладено на 42 сторінках.

**РОЗДІЛ 1**  
**СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ, ЕПШТЕЙНА-БАРР**  
**ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ ТА ЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ D**  
**В ОРГАНІЗМІ ХВОРИХ**  
**(огляд літератури)**

1.1 Етіологія, епідеміологічні особливості, патогенез, клінічні ознаки, сучасна діагностика і терапія Лайм-бореліозу

Лайм-бореліоз (ЛБ, хвороба Лайма – ХЛ) – одна з найрозповсюдженіших хвороб, яка спричинюється спірохетами комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato (s. l.)*, і передається іксодовими кліщами. ХЛ характеризується ураженням різних органів і систем, здебільшого шкіри, опорно-рухового апарату, серця і нервової системи, має схильність до затяжного та хронічного перебігу [35–39].

В Україні, як і в багатьох країнах Західної Європи та США, ЛБ є домінуючою кліщовою інфекційною хворобою [5–9, 40, 41]. Так, у США щорічно лише офіційно реєструють 476 000 випадків цієї кліщової інфекції, а з 2004 р. вона становить 63 % усіх зареєстрованих у країні хвороб, що передаються кліщами, блохами та комарами [42–44]. В Європі кількість осіб, які захворіли на ЛБ щорічно складає 650 000–850 000 осіб, хоча реальне їх число, на думку багатьох дослідників, значно більше [45].

Захворювання, що передаються кліщами, стали глобальною проблемою у сфері охорони здоров'я. За розрахунками фахівців, до 2050 р. на них захворіє понад 35 % населення планети [23].

В Україні ЛБ почали виявляти відносно недавно, перший випадок хвороби в людини підтверджено в 1984 р., а офіційну реєстрацію почали проводити лише з 2000 р. [10, 46]. Натепер природні осередки ЛБ простягаються по всій лісовій і лісостеповій зонах від східних до західних

кордонів нашої країни. В останні роки випадки ЛБ реєструються в усіх регіонах, відзначається тенденція до збільшення їх кількості [10]. Лише у 2017-2018 рр. було зареєстровано 9 409 хворих на ЛБ, тобто захворюваність порівняно з попередніми роками зросла на 35,9 % [11]. У 2015 р. кількість випадків хвороби складала 7,96 на 100 тис. населення, а у 2019 р. вона зросла до 10,62 [10].

У Тернопільській області до 2005 р. було зареєстровано лише три випадки ХЛ. У подальшому відзначено значне зростання їх кількості та захворюваності на ЛБ загалом. У 2019 р. порівняно з 2005 р. захворюваність на цю кліщову інфекцію зросла в 74 рази і склала 20,05 випадку на 100 тис. населення проти 0,27 [11]. Натепер область є ендемічною щодо ХЛ [12].

ЛБ належить до емерджентних інфекцій [47], хоча зміни шкіри, притаманні хворобі, вперше описані ще в 1883 р., хронічна мігруюча еритема – у 1909 р., а в 1913 р. ретельно висвітлено її особливості, в 1975-1976 рр. викладено результати спостереження за артритами в підлітків після присмокування кліщів. Однак збудника хвороби відкрито лише в 1982 р., згодом ХЛ введено в МКХ-10 [48, 49].

Збудник ЛБ – грамнегативна, спіралеподібна спірохета довжиною від 8 мкм до 30 мкм, шириною – 0,18-0,25 мкм, із джгутиками, особливістю якої є відсутність мітохондрій та ундулюючої мембрани [50]. Борелії, які передаються іксодовими кліщами і спричинюють ХЛ, функціонально згруповані в комплекс *B. burgdorferi s. l.* [7].

Натепер на основі відмінностей у нуклеотидній послідовності ДНК ідентифіковано 23 генотипи збудників цього комплексу, які мають різне географічне розповсюдження (рис. 1.1), 10 з них виявлені в Європі [51, 52].



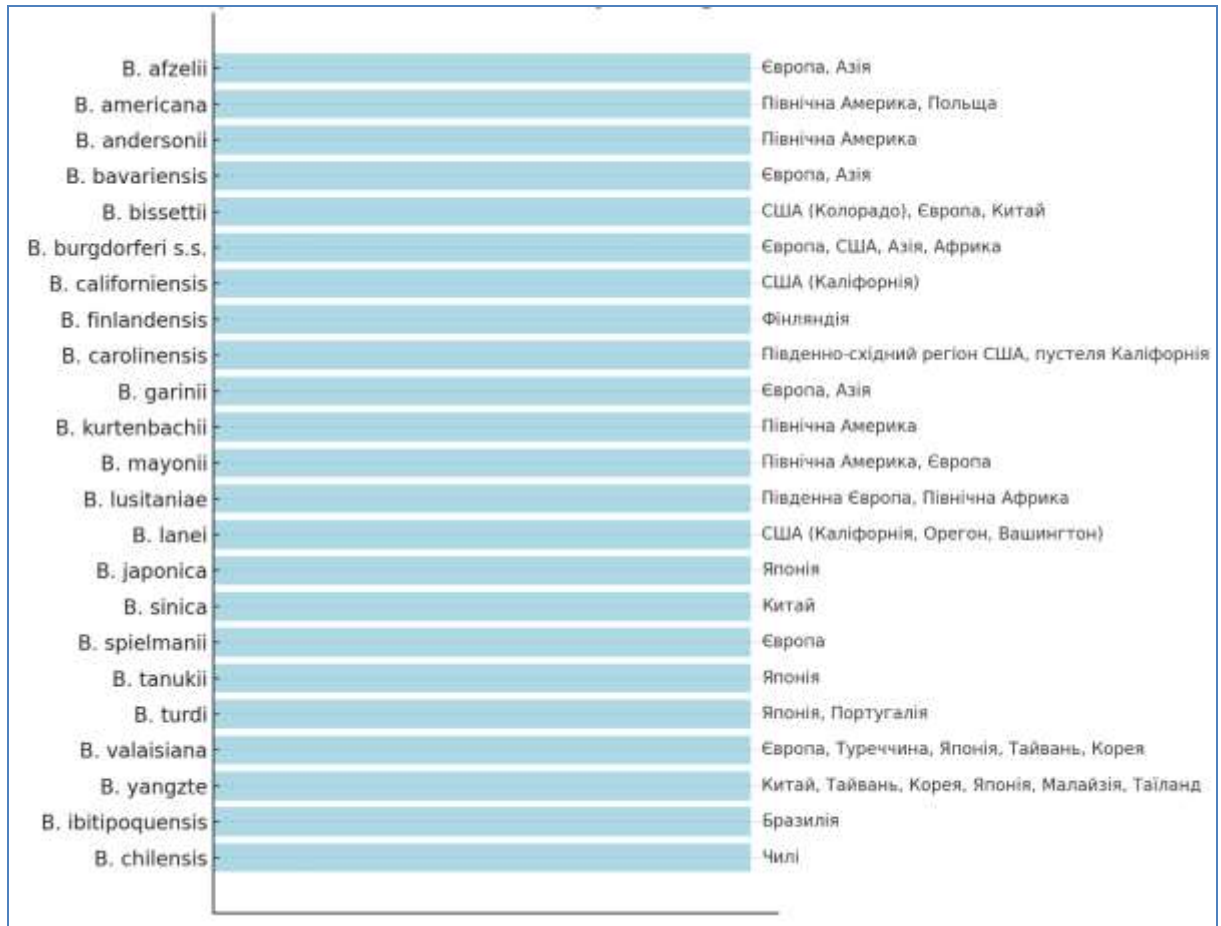


Рисунок 1.1 – Геновиди борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* та ареали їх поширення [51, 52]

Основними збудниками більшості випадків ЛБ у світі є три геновиди борелій: *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. burgdorferi sensu stricto (s. s.)*. У Північній Америці захворювання переважно спричинюють *B. burgdorferi s. s.* [51]. В Європі найпоширенішими генотипами є: *B. afzelii*, які спричинюють 46,6 % усіх випадків ЛБ, *B. garinii* (23,8 %), *B. valaisiana* (11,4 %), *B. burgdorferi s. s.* (10,2 %) і *B. lusitaniae* (7,0 %). На інші генотипи комплексу *B. burgdorferi s. l.*, зокрема такі як: *B. bavariensis*, *B. spielmanii*, *B. finlandensis* і *B. bissettieae* припадає менше одного відсотка спричинених захворювань [7, 53].

Натепер дані щодо розповсюдження різних генотипів борелій в Україні часто суперечливі. Більшість дослідників основними циркулюючими бореліями, які спричинюють ЛБ в людей, вважають такі: *B. garinii*, *B. valaisiana*, *B. afzelii* та *B. burgdorferi s. s.* [10, 54].

Встановлено, що *B. burgdorferi s. s.* уражає переважно опорно-рухову систему, *B. garinii*, *B. bavariensis* та *B. valaisiana* – нервову систему [52], а *B. afzelii* – шкіру [55, 56]. Нещодавно відкрита *B. mayonni*, яка спричинює незвично високий рівень спірохетемії в організмі хворого [51, 57].

Спірохети комплексу *B. burgdorferi s. l.* відзначаються значним білковим поліморфізмом. Їх антигенна структура представлена поверхневими білками OspA, OspB, OspC, OspD, OspE, OspF та OspG, джгутиковим і цитоплазматичними антигенами. Встановлено, що навіть в одного і того ж геновиду борелій спостерігають варіабільність у складі поверхневих білків, особливо OspA та OspC. Найбільша здатність утворювати різновиди відзначена у *B. garini* (OspA – 7 варіантів, OspC – 13) і *B. afzelii* (OspA – 2, OspC – 8) [58].

Основним вектором *B. burgdorferi s. l.* є тверdotілі кліщі роду *Ixodes*. У Західній Європі – це здебільшого *I. ricinus*, у Східній Європі та Азії – *I. ricinus* та *I. persulcatus*, у Північній Америці – *I. scapularis* та *I. pacificus* [58–60].

Здебільшого бактерії, яких переносять іксодові кліщі, належать до комплексу *B. burgdorferi s. l.* Водночас ці кліщі також здатні бути вектором й інших збудників, зокрема широкого спектру бактерій (*Anaplasma spp.*, *Bartonella spp.*, *Rickettsia spp.*, *Ehrlichia spp.* та ін.), найпростіших (*Babesia spp.*) і вірусів (віруси кліщового енцефаліту, *Powassan*) [61, 62]. Найчастіше це бактерії *A. phagocytophilum* і *B. henselae*, а також піроплазматична *B. microti*. Тому можливе зараження людей кількома збудниками одночасно з розвитком поєднаних кліщових інфекцій [63].

Результати ретельних лабораторних обстежень хворих на кліщові ко-інфекції виявили суттєву імунну дисфункцію, яка здатна посилювати тяжкість перебігу хвороби через збільшення мікробного навантаження. Внаслідок тривалого впливу збудників кліщових інфекцій у пацієнтів може розвинути ослаблення імунної системи та ознаки активації супутніх

(опортуністичних) інфекцій, які не передаються кліщами, і відзначалися в осіб раніше. Ці опортуністичні інфекції після зараження бореліями можуть із безсимптомних стати маніфестними. Збудниками таких опортуністичних інфекцій зазвичай є *Chlamydia spp.*, віруси Коксакі, цитомегаловіруси, вірус Епштейна-Барр (ВЕБ), вірус герпесу людини 6-го типу, *Candida Albicans*, *Streptococcus pyogenes* та ін. [22–24]. Перелік наведених вище можливих збудників супутніх інфекцій не є вичерпаним. Лікування опортуністичних інфекцій, спричинених зазначеними збудниками, є необхідним, але також може бути обтяжливим для пацієнтів.

Діагностика ЛБ ґрунтується на епідеміологічних, клінічних і лабораторних (мікроскопічні, молекулярно-біологічні, серологічні методи) критеріях. Хворобу може запідозрити лікар будь-якої спеціальності на підставі виявлення в пацієнта характерних ознак ЛБ та інших кліщових інфекцій. Потреба лабораторного підтвердження ХЛ може виникнути на різних стадіях перебігу інфекції, залежно від яких необхідно застосувати різні сучасні методи. Повне клінічне обстеження (неврологічне, кардіологічне, ревматологічне, офтальмологічне та дерматологічне) проводиться за показаннями кожному пацієнту з наявними позитивними результатами серологічних тестів щодо ХЛ [64].

Обов'язковим для постановки діагнозу хвороби є ретельний збір анамнезу, що включає таке: місце проживання хворого, професійний анамнез, перебування в ендемічній місцевості; наявність укусів кліщів, їх кількість, час і локалізація щодо поверхні тіла людини; місцевість, де пацієнт зазнав укусів кліщів; через який час після присмокування видалено цього членистоногого; і спосіб/способи його видалення; проведення антибіотикопрофілактики; наявність у минулому різних форм ЛБ, результати специфічних методів обстеження та отримане лікування; акушерський анамнез (за потреби) [64–66].

Для детального збору анамнезу, що суттєво допоможе у виставленні клінічного діагнозу, доцільно проводити опитування людей з підозрою на наявність у них ЛБ із використанням спеціальних опитувальників. З цією метою зарубіжні дослідники створюють анкети-опитувальник. Однією із них є анкета-опитувальник, розроблена науковцями Державної Вищої школи імені Папи Іоана-Павла II (Бяла Подляска, Польща) і адаптована працівниками кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України для різних верств населення України, а саме студентів [67], мисливців, працівників лісових господарств [68], хворих різного профілю [69].

Клінічне обстеження хворого полягає у пошуку ознак ЛБ, а саме найтипівіших уражень різних органів і систем пацієнта. Його проводять у відповідності зі скаргами, з урахуванням стадії хвороби [64–66]. Симптоми ЛБ можна класифікувати як ранні локалізовані, ранні дисеміновані або пізні дисеміновані [51, 70].

Велике розмаїття клінічних проявів ЛБ продиктувало необхідність створення клінічної класифікації хвороби. Натепер найуживанішою є [71]:

За клінічними проявами: латентна; маніфестна.

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

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

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

За тяжкістю перебігу: легкий; середньої тяжкості; тяжкий.

Початкові прояви ЛБ зазвичай з'являються через 2-30 днів після укусу кліща [72]. Загальні симптоми, такі як гарячка, нездужання, міалгія і

артралгія, а також висипання на шкірі у вигляді мігруючої кільцеподібної еритеми, виникають на ранній стадії захворювання [35, 65, 70, 73, 74].

Мігруюча еритема – це еритематозне ураження шкіри округлої або овальної форми з центральним просвітленням, що нагадує мішень. Вона розвивається в середньому через 7 днів після укусу кліща і зазвичай знаходиться в місці його присмоктування [75, 76]. Проте низка дослідників вказують на можливість появи мігруючої еритеми в терміни від 1 до 36 днів після інфікування бореліями [65, 77, 78]. Хоча мігруюча еритема є класичною ознакою ЛБ, вона спостерігається далеко не в усіх пацієнтів [65, 73, 74]. Варто відзначити, що деякі інші симптоми ЛБ, такі як загальна втома, біль голови, незначна скутість рухів у шії, артралгії, міалгії, гарячка та лімфаденопатія часто реєструються одночасно з мігруючою еритемою [50, 76].

Рання дисемінована стадія зазвичай починається протягом декількох днів або тижнів після укусу кліща і може проявлятися у вигляді множинної мігруючої еритеми, Лайм-кардитом або неврологічними порушеннями [65, 70, 73, 74]. Синдром Баннварта (менінгорадикулоневрит) є одним із найпоширеніших проявів ЛБ після мігруючої еритеми [65, 79, 80].

Лайм-кардит може призвести до ускладнень, таких як атріовентрикулярні блокади, у тому числі третього ступеня, які без лікування можуть призвести до летального наслідку [65, 81].

Лайм-артрит є найчастішим пізнім проявом ЛБ [65]. Діагностичними критеріями його вважають [82, 83]: виникає часто після мігруючої еритеми в терміни від 4 днів до 2 років (у недолікованих пацієнтів із мігруючою еритемою розвивається в понад 60 % випадків у середньому через 6 місяців); характерні транзиторні або рецидивні напади асиметричного, моносуглобового або полігосуглобового артрити; уражається здебільшого колінний суглоб; інші великі або малі суглоби, (гомілковоступневі, плечові, ліктьові, зап'ясткові, скронево-нижньощелепні); наявність періодичних або

постійних припухлостей і біль уражених суглобів; одночасне ураження менше 5 суглобів; залучення в патологічний процес периартикулярних тканин (бурсити, тендиніти); наявність значного випоту в ураженому колінному суглобі уражений колінний суглоб може мати значний випіт, однак, на відміну від бактерійного (наприклад, стафілококового) септичного артрити, біль у ньому при рухах або навантаженні є помірним або слабким; індикатори запалення суглобів часто високі, а рівень лейкоцитів у крові, як правило, знаходиться в межах середнього діапазону; у колінному суглобі внаслідок значного випоту є висока ймовірність утворення кист Бейкера; клінічні прояви артрити тривають протягом декількох років.

Іншими пізними проявами ЛБ є ураження шкіри – лімфоцитоза, атрофічний акродерматит, кільцеподібна гранульома, морфеа (локалізована склеродермія) [84].

У деяких пацієнтів із ЛБ після лікування антибіотиками залишається низка симптомів, зокрема такі як втома, біль у м'язах і суглобах, неспецифічні неврологічні прояви, відчуття зміненого пізнання. Цей стан називають постлаймським синдромом, однак причинно-наслідкові механізми його розвитку на тепер остаточно не з'ясовані [85].

Лабораторні методи підтвердження ЛБ передбачають виявлення як самого збудника хвороби (бактеріоскопічний та бактеріологічний методи) чи його ДНК (молекулярно-генетичний), так і специфічних сироваткових антитіл до його антигенів (специфічний імунологічний метод) [86].

Внаслідок розмаїття та неспецифічності більшості клінічних проявів ЛБ, серодіагностика її підпорядковується уніфікованим рекомендаціям, встановленими Європейською конвенцією про узгоджені дії щодо діагностики ЛБ (EUCALB) [87, 88]. Вони полягають у двохетапному підході до лабораторного підтвердження діагнозу хвороби. На першому етапі (скринінг) застосовують імуноферментний аналіз (ІФА) або непрямую

імунофлуоресценцію (НІФ), на другому – для верифікації позитивних/пограничних результатів – метод імуноблоту [89].

За наявності клінічної підозри щодо ЛБ у пацієнтів без мігруючої еритеми насамперед використовують метод ІФА, за допомогою якого визначають наявність сироваткових IgM і IgG до очищених або рекомбінантних антигенів, отриманих із білка VlsE, який є високоспецифічним для усіх різновидів борелій, або його доменного пептиду IR6 (наприклад, С6 ELISA). За наявності позитивного або невизначеного (сумнівного) результату ІФА, підтверджувальним тестом є імуноблот-аналіз. У випадку підозри щодо ЛБ у пацієнтів, в яких результат ІФА, проведений протягом перших 4-х тижнів від появи симптомів, негативний, необхідно повторити ІФА через 4-6 тижнів після першого тесту [1, 64].

Якщо ЛБ підозрюється у пацієнтів, в яких характерні симптоми хвороби відзначають протягом 12 тижнів і довше, а результат ІФА негативний, застосовують імуноблот-тест. Діагноз ЛБ виставляють пацієнтам із симптомами цієї хвороби та позитивним результатом імуноблот-тесту. Якщо результат імуноблоту негативний (незалежно від результату ІФА), але симптоми не зникають, для підтвердження діагнозу ХЛ застосовують інші дослідження, а саме: аспірацію синовіальної рідини або біопсію при артриті, люмбальну пункцію для аналізу спинномозкової рідини при менінгіті. Одночасно потрібно провести диференційний діагноз з іншими кліщовими хворобами або неінфекційними захворюваннями з подібними клінічними проявами [64].

Метод імуноблоту є високоінформативним для виявлення специфічних антитіл до різних білків борелій, тому його чутливість і специфічність вищі ніж в ІФА. З огляду на значну гетерогенність різних генотипів борелій, що спричиняють ЛБ, у тест-системах імуноблоту використовують ті антигени, що найчастіше зустрічаються в різновидах збудника [89, 90].

В Європі, як і в Україні діагностичні тести для виявлення сироваткових антитіл до збудника ЛБ представлені низкою видів, в яких використовують окремі нативні антигени та їх комбінації, синтетичні й рекомбінантні білки, які часом мають різні характеристики. За рахунок цього інтерпретація результатів досліджень часто відрізняється при використанні тест-систем різних виробників. Це залежить від антигенів, що використовують у тестах. Тому трактувати результати лабораторних досліджень потрібно відповідно до рекомендацій виробника. Результати можна оцінювати як візуально, так і за допомогою автоматизованих систем сканування [91].

Для діагностики ЛБ на другому етапі дослідження здебільшого застосовують один із видів імуноблоту – Вестерн- чи Лайн-блот [89, 90].

На стрип-мембрани Вестерн-блоту наносять електрофоретично розділені нативні антигени борелій відповідно до їх молекулярної маси. На мембрани часом наносять ще й один-два клінічно значущі антигени, завдяки яким можна виключити хибнопозитивні та перехресні реакції [92].

Водночас на тестові стрип-мембрани Лайн-блоту нанесені лише клінічно значущі антигени декількох борелій у певному порядку [92]. Здебільшого використовують рекомбінантні білки p83-100, p58, p41 (флагелін), VmpA (p39); OspC (p20-25), p17 (Dbp A), BBK32, VlsE, отримані для різних видів борелій [93]. Європейські тест-системи для імуноблоту містять лізати спірохет і/або очищені антигени різних видів борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* [91].

Так, для детекції сироваткових антитіл класу М до антигенів бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.* здебільшого використовують такі білки: рекомбінантний VlsE протеїн *B. burgdorferi*, нативні антигени p41 (флагелін) і p39 (VmpA), які належать *B. afzelii*, та OspC – протеїни, які належать чотирьом видам борелій: *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. spielmanii* [94, 95]. Сироваткові антитіла класу G шукають здебільшого проти таких антигенів бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.*: VlsE (ліпопротеїн клітинної



стінки) *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*; ліпідів клітинної мембрани *B. afzelii* та *B. burgdorferi s. s.*; p83 – білка, пов’язаного з клітинною стінкою *B. afzelii*, p41 (електрофоретично очищеного нативного флагеліну) і нативного p39 (BmpA) *B. garinii*, а також до високо специфічного нативного антигену p25 (OspC) *B. garinii* та рекомбінантних високо специфічних антигенів *B. burgdorferi*: p18, p19, p20, p21 і p58. На ранній стадії ЛБ більшість пацієнтів демонструють сильну реактивність IgM із білком OspC. На пізній стадії переважають антитіла класу G [94, 96].

Результати лабораторного обстеження можуть бути хибнонегативними внаслідок відсутності або низького рівня антитіл у ранній стадії хвороби («серологічне вікно»), при імунодефіцитних станах, антигенній неоднорідності борелій, недостатній чутливості тест-систем. Також можливі хибнопозитивні результати за наявності перехресних імунних реакцій при захворюваннях, спричинених іншими спірохетами (сифіліс, лептоспіроз, поворотний тиф), герпесвірусами (Епштейна-Барр, цитомегаловірусами), а також при автоімунних, ревматоїдних, гематологічних хворобах тощо [88, 89, 97]. Хибнопозитивні результати тестів щодо ЛБ у пацієнтів з активними вірусними інфекціями пов’язані з перехресними реакціями під час найпоширенішої поліклональної активації В-клітин вірусними суперантигенами.

Лікування хворих на ЛБ повинно бути комплексним, із використанням адекватних етіотропних і патогенетичних засобів, водночас і персоніфікованим. Терапію необхідно розпочинати з підбору ефективного антибактерійного препарату з урахуванням низки додаткових факторів пацієнта: вік, підвищена чутливість до ліків, побічні ефекти, клінічні прояви захворювання, а також підозра на інші супутні захворювання [1, 64]. Серед останніх чільне місце займають інфекції, спричинені цитомегаловірусами, вірусом Епштейна-Барр, а також кліщові: анаплазмоз, бартонельоз і патологічні стани, пов’язані з дефіцитом вітаміну D в організмі хворих.

Лікування артритів необхідне за наявності клінічних проявів та антитіл до борелій чи мігруючої еритеми в анамнезі [98].

Ефективність терапії також залежить від правильного дозування антибактерійного препарату, часу його призначення й тривалості застосування з одного боку, а також від клінічної форми хвороби, ступеня вираження органних уражень та особливостей макроорганізму – з іншого [99, 100]. Для лікування хворих на ЛБ основними етіотропними препаратами 1-ї лінії є тетрацикліни (доксидиклін), пеніциліни (амоксидилін), цефалоспорини (цефуроксим, цефтріаксон чи їх аналоги). До антибіотиків резерву (препарати 2-ї лінії) належать макроліди (азитроміцин, кларитроміцин) [64].

1.2 Основні дані про епідеміологію, патогенез, маніфестні ознаки Епштейна-Барр вірусної інфекції, верифікація латентної та активної фаз хвороби, сучасне лікування хворих

Вірус Епштейна-Барр (ВЕБ, англ. – Epstein-Barr virus, EBV) є надзвичайно розповсюдженим у людській популяції. Так, у різних регіонах світу ним інфіковано від 90 % до 100 % дорослого населення [15–17].

Вірус належить до родини *Herpesviridae*, підродини *Gammaherpesviridae*, є типовим представником лімфотропних вірусів приматів (*Lymphocryptovirus*) і займає важливе місце в структурі збудників інфекційних захворювань герпесвірусної етіології [13, 101].

З'ясовано, що ВЕБ пов'язаний із розвитком неходжкінської лімфоми та оральної волосистої лейкоплакії в пацієнтів із ВІЛ-інфекцією [102]. Нещодавно встановлено, що розвиток розсіяного склерозу пов'язаний із реактивацією хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції (ХЕБВІ) та імунною дисфункцією, яка повинна контролювати реплікацію вірусу [103].

Джерелом збудника при Епштейна-Барр вірусній інфекції (ЕБВІ) є хворі на гостру (маніфестну чи стерту) або хронічну ХЕБВІ у фазі реактивації, також безсимптомні вірусоносії. Гостра форма ЕБВІ зазвичай перебігає як інфекційний мононуклеоз (ІМ). Встановлено, що у багатьох пацієнтів після перенесеної гострої хвороби протягом 16-18 місяців на слизовій оболонці носоглотки можна виявити ВЕБ. Пізніше виділення вірусу в довкілля можливе періодично практично в усіх серопозитивних осіб без клінічних проявів ХЕБВІ [13, 101].

Передача ВЕБ відбувається переважно через слину [15, 16, 104], тісний контакт зі спільними предметами побуту [105, 106]. Встановлено, що грудне молоко, інші біологічні рідини, а також органи анти-ВЕБ-позитивних осіб при їх трансплантації також можуть бути факторами передачі вірусу від однієї людини до іншої [16].

Перебіг ЕБВІ залежить, з одного боку – від величини вірусного навантаження у крові, з іншого – від стану імунної системи людини, який, у свою чергу, визначається генотипом особи, наявністю в неї низки інших інфекційних хвороб і рядом факторів довкілля, які можуть певною мірою впливати на функціональні можливості імунної системи [103].

Імунний контроль над реплікацією ВЕБ більшою мірою здійснює клітинна ланка імунної відповіді. На практиці найважливішими виявилися В-лімфоцити, Т-клітини, природні кілери та просто кілери [107–109].

Натепер відносно мало проведених досліджень присвячених з'ясуванню генетичних факторів людини, пов'язаних із розвитком ЕБВІ, що, на думку деяких науковців, ймовірно, пов'язано з повсюдним поширенням ВЕБ [103].

До епігенетичних чинників, які впливають на перебіг ЕБВІ, належать фактори довкілля. Серед них: сонячне проміння, під впливом якого в організмі людини утворюється вітамін D, куріння та індекс маси тіла [110–112]. Можна припустити, що зазначені чинники впливають на стан імунної

системи людини і, таким чином, на сприйнятливість до ЕБВІ. Наприклад, деякі дослідники вважають, що перебування певний час під дією сонячних променів зумовлює утворення в організмі більшої кількості вітаміну D, який сприятиме збільшенню числа CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів, котрі зазвичай здатні контролювати ЕБВІ, пригнічуючи реплікацію вірусу. Внаслідок цього, ймовірно, зменшується вірогідність розвитку низки автоімунних захворювань [110, 111].

Є численні дані, що ВЕБ відіграє суттєву роль у розвитку багатьох автоімунних захворювань. Залишається незрозумілим, чи вірус сам ініціює хвороби (наприклад, шляхом молекулярної мімікрії) чи останні розвиваються внаслідок імунних зрушень при рецидивному перебігу ХЕБВІ [103]. Водночас перенесені інфекційні хвороби також можуть відігравати певну роль у функціонуванні імунної системи і, як наслідок, у здатності боротися з новими інфекціями.

Натепер ідентифіковано два серотипи вірусу – ВЕБ-1 і ВЕБ-2. Хоча ці різновиди відрізняються характером експресії генів під час латентної ХЕБВІ, клінічні прояви реактивованої форми інфекції, спричиненої ними, ідентичні. Обидва різновиди вірусу однаково широко розповсюджені серед населення планети, до того ж одна людина може бути інфікована одночасно обома серотипами [16, 101].

В організмі людини ВЕБ здатний перебувати в латентній та активній фазах [113].

Симптоми інфекції зазвичай з'являються між 30-им і 50-им днями після інфікування ВЕБ. В імунокомпетентних дітей, підлітків і молодих людей зазвичай розвивається інфекційний мононуклеоз. Хвороба здебільшого перебігає легко, клінічні прояви зникають самостійно, однак можуть виникнути небезпечні для життя ускладнення. Персистенція вірусу характеризується періодами реактивації вірусу, яка може проявлятися різноманітними клінічними симптомами [15, 113].

Існує багато клінічних форм ЕБВІ, серед яких, на думку ряду науковців, варто виділити такі: ІМ, синдром хронічної втоми, хронічна активна ЕБВІ (ХАЕБВІ), злоякісні лімфоми, назофарингеальна карцинома, лімфома Беркітта, хвороба Ходжкіна, лімфопроліферативна хвороба, асоційована з ВЕБ, плазматична гіперплазія, В-клітинна гіперплазія, В-клітинна лімфома, імунобластна лімфома [19, 114–116].

Таким чином, виділяють пухлинні і непухлинні форми ЕБВІ, при яких вірус відіграє роль етіологічного чинника. Хвороба також може мати певне патогенетичне значення при розвитку іншої патології, зокрема: Т-клітинної назальної лімфоми, лімфоматоїдного гранулематозу, ангіоімунобластної лімфаденопатії, лімфоми центральної нервової системи в імунокомпроментованих пацієнтів, пухлини гладких м'язів при трансплантації органів і тканин, раку шлунка, периферичної Т-клітинної лімфоми, що супроводжується вірус-асоційованим гемофагоцитарним синдромом [117–119], а також алергічних хвороб [20]. Останнім часом було встановлено про ВЕБ-асоційований розвиток ще низки захворювань, а саме: гепатиту, деяких імунодефіцитних станів і рідкісних хвороб [16, 21, 103, 120, 121].

Доцільно зазначити, що інфікування вагітних ВЕБ може стимулювати формування антифосфоліпідних антитіл [122], патології плаценти [123], прееклампсії та несумісних із життям неврологічних відхилень у плода [124].

При ХАЕБВІ пацієнти мають синдром хронічної втоми: скаржаться на загальну слабкість, підвищену пітливість, міалгії та артралгії, наявність висипань на шкірі, кашель, утруднене носове дихання, неприємні відчуття в горлі, болі, тяжкість у правому підребер'ї, біль голови, запаморочення, порушення сну, зниження пам'яті, уваги, когнітивні розлади інтелекту. Зазвичай такі хворі емоційно лабільні, у них відзначають депресивні розлади. Частими симптомами хвороби можуть бути ще й субфебрильна температура тіла, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія різного ступеня вираження [125,

126]. Зазвичай зазначена симптоматика має хвилеподібний характер. Іноді хворі описують свій стан як хронічну застуду. Для ХАЕБВІ характерний тривалий рецидивний перебіг і наявність клінічних та лабораторних ознак вірусної активності [18, 103].

Діагностика ХАЕБВІ утруднена через відсутність специфічних клінічних проявів захворювання. На переконання багатьох дослідників, в Україні захворювання, спричинені ВЕБ, виявляють набагато рідше, що не відповідає реальному рівню захворюваності. Тому для діагностики ХАЕБВІ необхідна не лише краща обізнаність лікарів первинної ланки про клінічне розмаїття цієї інфекційної хвороби, але й наявність сучасних лабораторних тестів для підтвердження діагнозу і встановлення стадії інфекції [18, 101, 127].

Для постановки діагнозу ХАЕБВІ, крім проведення загальноклінічного обстеження, необхідні, насамперед, результати спеціальних досліджень стану противірусного імунітету, полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і серологічних тестів, проведених у різних біологічних матеріалах пацієнта в динаміці хвороби.

Наявність нуклеїнової кислоти ВЕБ в інфікованих осіб у різних біологічних матеріалах: сироватці крові, лейкоцитах і лімфоцитах периферичної крові можна визначити за допомогою кількох методів, наприклад, прямого секвенування, флуоресцентної гібридизації *in situ* (FISH) і ПЛР [18, 103]. Водночас первинне інфікування чи реактивація ХЕБВІ можуть бути діагностовані також за допомогою ПЛР-аналізу слини [128–132].

Використання ПЛР у клінічній практиці для виявлення нуклеїнових кислот того чи іншого внутрішньоклітинного агента нерідко утруднене через занадто високу її чутливість, тому немає можливості відрізнити здорове носійство (мінімальна кількість нуклеїнових кислот інфекту) від проявів інфекційного процесу з активним розмноженням вірусу. Тому для клінічних

досліджень використовують ПЛР-методику із заданою нижчою чутливістю. Як показують дослідження науковців, застосування методики з чутливістю 10 копій збудника у пробі дозволяє виявляти здорових носіїв ВЕБ, тоді як зниження чутливості методу до 100 копій – дає можливість діагностувати в осіб із клініко-імунологічними ознаками ХАЕБВІ [18].

У процесі реплікації вірусу експресується понад 70 різних специфічних білків. Натепер доведено клінічне значення імуногенних білків чотирьох груп, визначення антитіл до яких дає можливість диференціювати стадію ЕБВІ [13, 101, 109, 133–135]:

- ранній антиген (англ. – early antigen, EA), який містить білки p54 і p138. Наявність сироваткових антитіл до нього і його складових свідчить про первинну інфекцію або гостру фазу реактивованої хронічної інфекції;

- вірусний капсидний антиген (англ. – viral capsid antigen, VCA), до складу якого входять 30 різних білків, у тому числі й gp125/110, p18/19, p40, p23, p160, gp350/220. Присутність антитіл до антигену в сироватці крові вказує на первинну або реактивовану інфекцію: їх визначають як у гострій фазі, так і в хронічній фазі реактивації;

- Епштейна-Барр ядерний антиген (англ. – Epstein-Barr nuclear antigen, EBNA), який містить білок p72. Антитіла до нього наявні при будь-якій формі хронічної інфекції або свідчать про імунну пам'ять після клінічного одужання після гострої хвороби;

- латентний мембранний білок (англ. – latent membrane protein, LMP), що містить глікопротеїн gp125. Антитіла до нього виявляють за прихованої або персистентної інфекції.

Натепер більшість вчених вважають, що методами першого вибору рутинної діагностики ЕБВІ є: реакція непрямой імунофлуоресценції (РНІФ), яка залишається «золотим стандартом»; імуноферментний аналіз (ІФА) і вестерн-блот-аналіз [19, 103].

Варто зазначити, що РНІФ є класичним, високо специфічним методом, який дає змогу встановити одразу не лише діагноз ЕБВІ, а й стадію хвороби при дослідженні лише одного зразку сироватки крові пацієнта. Це можливо за рахунок того, що при проведенні дослідження визначають одночасно IgM та IgG до кількох основних антигенів вірусу [13, 136, 137]. На відміну від РНІФ, при ІФА за одне дослідження в одному взірці сироватки крові можна детектувати антитіла лише певного класу до одного антигену ВЕБ, тому для встановлення стадії хвороби потрібно провести декілька досліджень, в яких визначити антитіла обох класів до різних антигенів вірусу.

Серологічну діагностику ЕБВІ здійснюють не лише для встановлення нозологічного діагнозу, а й з метою з'ясувати: гостра це чи хронічна інфекція, а для останньої – ще й встановити фазу захворювання – активна чи латентна. Для цього необхідно один взірець сироватки крові протестувати на наявність щонайменше EBV-VCA IgM, EBV-VCA IgG, анти-EBV-EA, анти-EBV-EBNA і встановити авідність VCA IgG [138].

Таким вимогам відповідає мультиплексна РНІФ із використанням технології БЮЧИП. Вона дає змогу один зразок сироватки крові одночасно дослідити на наявність IgM та IgG до EBV-VCA та його білків: VCA gp125 (нативний антиген) і VCA p19 (рекомбінантний антиген), до ядерного антигену (EBNA) та раннього антигену (EBV-EA) і, залежно від варіантів їх поєднання, встановити стадію хвороби [139].

Лікування хворих на ЕБВІ є складна і далека від вирішення проблема. Натепер немає єдиного підходу до противірусної терапії хвороби, хоча є низка препаратів, які ряд науковців пропонують застосовувати в комплексній терапії пацієнтів. Зарубіжні фахівці здебільшого призначають ацикловір внутрішньовенно по 5-10 мг/кг тричі на добу, клінічна ефективність терапії досягає 78 %, рідше застосовують ганцикловір по 5-10 мг/кг двічі на добу чи фоскарнет по 60 мг/кг/добу тривалістю до двох тижнів. За легшого перебігу ХЕБВІ рекомендують валацикловір або фамцикловір per os у дозі 0,5-1,5 г на



добу протягом 1-4 місяців [140–142]. При синдромі хронічної втоми, асоційованому з реактивованою ХЕБВІ та інфекцією, спричиненою вірусом герпесу людини 6-го типу, із успіхом використовували валганцикловір по 900 мг на день *per os* протягом 3 тижнів після курсу індукційної терапії (1800 мг/добу). Разом із противірусними препаратами вважають за доцільне призначати глюкокортикостероїди. Вони здатні спричинювати апоптоз лімфоцитів, що обмежує резервуар ВЕБ в організмі, мають протизапальну дію, попереджують вазогенний набряк [140–144].

Таким чином, внесок ВЕБ у патогенез більшості зазначених вище захворювань досліджено недостатньо. Тому ретельне вивчення механізмів розвитку різних клінічних форм ЕБВІ, реактивації інфекції та клітинної трансформації індукованих вірусом клітин, дасть змогу розробити комплекс заходів щодо запобігання виникнення хвороби, а в разі інфікування – призначити оптимальне патогенетичне, а можливо й етіотропне лікування.

Встановлено обернену кореляцію між реплікацією ВЕБ і концентрацією вітаміну D в організмі людини [33, 34]. Водночас, науковці припускають, що ВЕБ здатний активувати ендогенні ретровіруси людини, які відіграють важливу роль у розвитку розсіяного склерозу [111], а відтак вітамін D може бути використаний у лікуванні хворих на цю хворобу. Проте даних про застосування вітаміну D в лікуванні його дефіциту у хворих на ЕБВІ, поєднану з Лайм-бореліозом, у доступній нам літературі, не знайдено.

### 1.3 Сучасні дані про епідеміологію, клінічні прояви, діагностику, профілактику та лікування нестачі вітаміну D у дорослих

Натепер дослідження про значення вітаміну D в організмі людини набули нового поштовху. Це зумовлено низкою причин. Насамперед тим, що результати значної кількості епідеміологічних досліджень свідчать про підвищення частоти онкологічних, інфекційних, автоімунних, серцево-

судинних та інших захворювань в осіб, які мають низький рівень вітаміну D у крові. Протягом останніх десятиліть накопичено достатньо даних, які дозволили вважати вітамін D гормоном, який проявляє дію через власні специфічні рецептори в майже всіх тканинах організму людини [26]. Водночас за даними зарубіжних дослідників, в людській популяції в усіх країнах світу в значній частині осіб відзначається нестача вітаміну D. Так, приблизно в 20 % жителів Північної Європи відзначають нестачу цього вітаміну. Водночас у мешканців Західної, Південної та Східної Європи зазначений показник досягає 30-60 % [145].

Загалом, близько 1 млрд людей в усьому світі мають низький рівень вітаміну D у крові. Його виявляють в усіх етнічних і вікових групах [27, 30].

Подібні дослідження щодо вмісту вітаміну D у крові людей проводилися й в Україні. Вперше, при обстеженні 1 575 жителів нашої країни віком від 20 до 95 років, які не приймали препаратів кальцію та вітаміну D протягом останніх 6 міс., дефіцит вітаміну D (рівень 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) < 20 нг/мл) було виявлено у 81,8 % осіб. Недостатність вітаміну D реєстрували в 13,6 % обстежених і лише 4,6 % жителів мали рівень 25(OH)D у сироватках крові в межах норми [26].

Натепер у низці країн світу розроблені національні рекомендації щодо добової норми вживання вітаміну D для людей різних вікових груп із різною супровідною патологією та без неї, і вибору препаратів вітаміну D й схем їх застосування. У 2023 р. в Україні також було розроблено Перший український Консенсус щодо менеджменту вітаміну D: «Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих». Авторами цього документу стали 15 провідних українських вчених, які працюють у різних галузях медицини (біологи, біохіміки, ендокринологи, ревматологи, травматологи-ортопеди, дієтологи, акушери-гінекологи, алергологи) і є експертами з великим досвідом вивчення менеджменту вітаміну D і суміжних проблем [26].

Вітамін D – група біологічно активних жиророзчинних сполук (понад 6 вітамерів і 50 метаболітів), які утворюються в шкірі під дією ультрафіолетових променів діапазону В чи надходять з їжею [25, 26].

Численними дослідженнями підтверджено вирішальне значення вітаміну D для багатьох біологічних процесів в організмі людини, зокрема підтримки кальцій-фосфорного гомеостазу, мінералізації кісток, проліферації та диференціації клітин у різних органах і системах [29, 147–149], забезпечення адекватної роботи імунної системи [28].

Вітамін D відіграє важливу роль у патогенезі інфекційних і серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та онкопатології. Встановлено зниження плазмового рівня 1,25(OH)D при туберкульозі, ВІЛ-інфекції, респіраторних інфекціях і вірусних гепатитах, що дає підстави стверджувати про важливу роль цього вітаміну у виникненні зазначених хвороб [27–29].

Найвищу біологічну активність в організмі людини проявляють вітаміни D2 (ергокальциферол або ергостерол) і D3 (холекальциферол). Гормонально активною формою вітаміну D є 1 $\alpha$ ,25-дигідроксивітамін D (1 $\alpha$ ,25[OH]2D), утворений з вітамерів вітаміну D через 25-гідроксивітамін D (25[OH]D), в який входять 25(OH)D2 і 25(OH)D3. Саме ця форма вітаміну визначається в сироватці крові як загальний 25(OH)D (total) і використовується для оцінки забезпеченості організму вітаміном D [150–153].

Перший український Консенсус (2023) щодо менеджменту вітаміну D встановив такі критерії забезпеченості організму цим вітаміном [26]:

- < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) – дефіцит вітаміну D (ДВД);
- $\geq$  20 нг/мл ( $\geq$  50 нмоль/л) і < 30 нг/мл (< 75 нмоль/л) – недостатність вітаміну D (НВД);
- 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л) – достатній рівень вітаміну D (ДРВД);
- > 50-60 нг/мл (> 125-150 нмоль/л) – безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D (БРВД);

➤ > 60-100 нг/мл (> 150-250 нмоль/л) – зона невизначеності з потенційними перевагами чи ризиками;

➤ > 100 нг/мл (> 250 нмоль/л) – надлишок/зона токсичності вітаміну D.

Ще у 2011 р. Товариство ендокринологів ENDO запропонувало розглядати ДВД у дітей і дорослих як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(ОН)D у сироватці крові [154].

Пацієнти з ДВД зазвичай скаржаться на хронічну втому, лікарі часто у них помилково діагностують ревматологічні захворювання, зокрема фіброміалгію та ревматичну поліміалгію [155]. Хворі також можуть шкутильгати (припадати на хвору ногу під час ходьби) внаслідок слабості м'язів стегна та болю в кульшовому суглобі [156].

Останнім часом особливу увагу вчені приділяють з'ясуванню взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D в організмі та адекватною імунною відповіддю. Про очевидний сприятливий вплив цього вітаміну на стан імунної системи людини свідчать численні дані. Так, ще задовго до відкриття антибактерійних препаратів, вітамін D з успіхом застосовували для лікування хворих на туберкульоз [157].

Результати багатьох наукових досліджень переконливо продемонстрували наявність взаємозв'язку між дефіцитом вітаміну D і збільшенням сприйнятливості людей до розвитку різних інфекційних захворювань. Так, А. А. Ginde і співавт. (2014) було встановлено, що пацієнти віком старше 60 років, які щомісячно вживали високі дози вітаміну D3, рідше хворіли на гострі респіраторні захворювання, порівняно з групою контролю, в якій обстежені не приймали цього препарату [158]. У метааналізі, проведеному у 2017 р. колективом дослідників, з'ясовано, що вживання вітаміну D людьми з низьким його початковим рівнем (нижче 25 нг/мл) зменшує ризик розвитку в них респіраторних інфекцій у середньому на 42 % [159].

В інших епідеміологічних дослідженнях встановлено, що нижчі концентрації вітаміну D у сироватках крові пацієнтів асоціюються з вищою ймовірністю інфікування різними вірусами: респіраторно-синцитійними [160], папіломи людини [161], простого герпесу [162] і цитомегаловірусами [163]. N. X. Ноан і співавт. (2016) встановили, що дефіцит вітаміну D спостерігався в більшості пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В, і був пов'язаний із несприятливими клінічними результатами хвороби [164]. В іншому дослідженні виявлено, що поліморфізм рецептора вітаміну D частково регулює імунну систему та пов'язані із загостренням гепатиту ураження печінки при хронічній інфекції, спричиненій вірусом гепатиту В. Встановлено зв'язок між поліморфізмом рецепторів вітаміну D та неактивним носійством вірусу гепатиту В і хронічним активним гепатитом, зумовленим цим вірусом [165].

Згодом вдалося з'ясувати, що дефіцит вітаміну D може призвести до підвищеної сприйнятливості ще й до таких вірусних хвороб як ВІЛ-інфекція, гарячка денге, гепатити В і С та інші. Активність вітаміну D опосередковується його рецептором, який діє як фактор транскрипції, що модулює експресію генів, котрі запускають імунну відповідь проти вірусів [166].

В інших дослідженнях, проведених на клітинних культурах, переконливо продемонстровано, що вітамін D пригнічує реплікацію вірусів імунодефіциту людини в Т-клітинах [167] і розмноження риновірусів в епітеліальних клітинах пацієнтів з муковісцидозом [168].

У зв'язку зі значним і повсюдним розповсюдженням інфекції, спричиненої ВЕБ, особливої уваги заслуговують дослідження, присвячені з'ясуванню взаємозв'язку між активністю вірусів і забезпеченістю вітаміном D пацієнтів із різними хворобами.

Натепер у науковій літературі є низка публікацій про взаємозв'язок між активністю ретровірусів, асоційованих із розсіяним склерозом, ВЕБ і

забезпеченістю вітаміном D у пацієнтів із рецидивним розсіяним склерозом [169]. Встановлено, що кількість ВЕБ у крові хворих суттєво вища за наявності нижчого рівня 25(OH)D3 [170]. При інтеграційному аналізі транскриптомних даних за мікроРНК з'ясовано, що за недостатності вітаміну D ВЕБ розмножується інтенсивніше, а цей вірус, у свою чергу, сприяє розвитку розсіяного склерозу [170] шляхом порушення регуляції експресії генів на посттранскрипційному рівні [171].

Науковцям вдалося з'ясувати, що в пацієнтів із розсіяним склерозом рівень вітаміну D у сироватці крові обернено корелює з кількістю копій ДНК ВЕБ у крові [170]. Встановлено, що зазначений вірус здатний трансактивувати людський ендегенний ретровірус із потенційною суперантигенною активністю [172]. Доведено, що ВЕБ індукує суперантиген для полегшення входу в імунокомпетентні клітини, де він може зберігатися протягом життя «здорового» господаря. В імуносупресивному організмі клітини, активовані суперантигеном, можуть натомість спричинити реактивацію вірусу та/або покращити виживання пухлинних клітин, утворення яких асоційовано з ВЕБ.

ВЕБ є збудником ІМ. Вченим вдалося з'ясувати, що в пацієнтів із цим захворюванням нижчі рівні вітаміну D у сироватці крові порівняно зі здоровими особами [173]. ВЕБ інфікує В-клітини і перетворює їх на так звані лімфобластоїдні клітинні лінії. *In vivo* сильна імунна відповідь проти ВЕБ пригнічує проліферацію цих клітинних ліній в імунокомпетентних господарів. Нещодавно було продемонстровано, що гуманізовані миші, які несуть основний алель ризику розвитку розсіяного склерозу HLA DRB1\*15:01, не здатні адекватно контролювати ХЕБВІ [174]. Це пояснює ймовірний прямий зв'язок між наявністю вірусу та поліморфізмом генів, які асоційовані з розсіяним склерозом. Зазвичай зараження ВЕБ відбувається в ранньому віці, після цього вірус перебуває в організмі інфікованих осіб протягом усього життя. Окрім того, встановлено, що ВЕБ-кодований ядерний

антиген 2, основний регулятор керованої ВЕБ іморталізації В-клітин, має сайти зв'язування ДНК, які перекриваються з рецептором вітаміну D [175]. Ймовірно, що за високого рівня вітаміну D у сироватці крові змінюється імунна відповідь організму на ядерний антиген 1 ВЕБ (ВЕБNA1). Також припускають, що ВЕБNA2 і рецептор вітаміну D мають спільні сайти зв'язування ДНК вірусу, пов'язані з розвитком множинного склерозу. Водночас білки ВЕБNA3 зв'язуються з рецептором цього вітаміну та впливають на регуляцію транскрипції вірусу. Зазначеним можна пояснити обернену кореляцію між вмістом вітаміну D і кількістю ВЕБ у сироватці крові. Одночасно при високій концентрації вітаміну D знижується експресія людського ендегенного ретровірусу, який трансактивується ВЕБ [176]. Зв'язування білків ядерного антигену ВЕБ з рецептором вітаміну D інгібує з'єднання останнього з генами-мішенями вірусу. Отже, за високого рівня експресії ядерного антигену ВЕБ і низького рівня вітаміну D гени-мішені вірусу, а також трансактованого людського ендегенного ретровірусу можуть активуватися, тоді як за високого рівня цього вітаміну в сироватці крові пацієнта ця трансактивація пригнічується. Зниження рівня анти-ВЕБNA1 антитіл у пацієнтів із розсіяним склерозом після прийому вітаміну D може бути пов'язано ще й із загальним протизапальним ефектом від застосування цього вітаміну [177, 178].

Для профілактики й лікування дефіциту вітаміну D (ДВД) і недостатності вітаміну D (НВД) у пацієнтів найчастіше використовують дві його форми – вітаміни D2 (ергокальциферол) і D3 (холекальциферол) [26].

Зарубіжні науковці відзначають, що вітаміну D3 притаманна менша спорідненість до вітамін-D-зв'язувального білка плазми крові, вищий коефіцієнт дискримінації (переважання активності) і вища швидкість 25-гідроксилування в печінці та наступного гідроксилування в нирках з утворенням активних метаболітів [147, 150, 151, 153].

Крім зазначеного вище численні рандомізовані клінічні дослідження і метааналізи визначають вищу клінічну ефективність вітаміну D3 порівняно з вітаміном D2 [179].

Натепер вітамін D в Україні доступний у формі капсул, таблеток і перорального розчину для щоденного або щотижневого режиму прийому, який необхідно підбирати індивідуально з урахуванням характеру харчування, функціонального стану та наявності патології шлунково-кишкового тракту людини [26].

Лікування пацієнтів із ДВД потрібно розпочинати при рівні 25(OH)D у крові  $< 20$  нг/мл ( $< 50$  нмоль/л). Курацію необхідно проводити протягом 4–12 тижнів залежно від його тяжкості патологічного стану та інших факторів ризику до досягнення цільового вмісту 25(OH)D у крові 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) із подальшим використанням для підтримки оптимального статусу вітаміну D дози препарату 800–2000 МО на добу [26].

Особам із діагностованим ДВД в організмі без наявності захворювань і станів, які впливають на метаболізм цього вітаміну, лікування необхідно розпочинати з вищих доз вітаміну D (4000–7000 МО/добу) порівняно з профілактичними дозами, рекомендованими для загальної популяції людей [26].

Пацієнтам із ДВД і захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм цього вітаміну в організмі, для досягнення оптимальної концентрації 25(OH)D у сироватці крові рекомендовано призначати вищі дози вітаміну D (до 10 000 МО/добу) порівняно з дозами, які рекомендовані здоровим дорослим пацієнтам без інших факторів ризику [26].

При НВД (вміст 25(OH)D у сироватці крові  $< 30$  нг/мл, чи  $< 75$  нмоль/л) рішення про додаткове призначення вітаміну D необхідно приймати індивідуально залежно від потреби швидкої корекції недостатності цього вітаміну та інших показань [26].



Натепер немає єдиної думки щодо термінів моніторингу рівня сироваткового 25(OH)D. За даними низки науковців, повторне визначення вмісту вітаміну D у крові необхідно проводити через 4–12 тижнів від початку лікування ДВД [180, 181], водночас інші дослідники рекомендують цей час відтермінувати і повторне дослідження здійснювати через 3–6 місяців [182].

#### *Резюме*

Таким чином, попри значний прогрес у з'ясуванні нових даних щодо генотипів борелій, їх географічного розповсюдження, механізмів розвитку ЛБ, в удосконаленні специфічної діагностики цієї кліщової інфекції, підходів до етіотропного та патогенетичного лікування хворих, якого досягнуто в останні роки, низка питань потребують швидкого вирішення. Зокрема необхідно з'ясувати епідеміологічні та клінічні особливості ЛБ у поєднанні з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією (ХЕБВІ) в латентній та активній фазах, етіологічну структуру цієї найрозповсюдженішої кліщової хвороби, поєднаної із зазначеною вірусною інфекцією.

Натепер є низка наукових робіт, присвячених вивченню ролі вітаміну D у патогенезі ряду інфекцій вірусної та бактерійної етіології. Водночас не досліджено вміст 25(OH)D у сироватках крові хворих на Лайм-бореліоз у поєднанні з ХЕБВІ в різних фазах. Не вивчено можливості використання вітаміну D у комплексному лікуванні хворих на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній та активній фазах на тлі нестачі цього вітаміну. Не розроблені клінічні та лабораторні критерії ефективності такого лікування.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика хворих. Обсяг виконаних досліджень

Обстежено 153 хворих, яких лікували амбулаторно та стаціонарно на базі КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, інфекційного відділення КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги», КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» ТОР, інфекційного відділення КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний медичний центр» ТОР.

Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження проводили на базах зазначених лікувальних закладів, а також у лабораторії Центру із вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує у Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Лайм-бореліоз (ЛБ) діагностували у 79 (51,6 %) хворих із 153 обстежених. Хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію (ХЕБВІ) виявлено в усіх 153 пацієнтів, у тому числі активну фазу хвороби (ХАЕБВІ) верифіковано в 71 (46,4 %) пацієнта, латентну фазу (ХЛЕБВІ) – у 82 (53,6 %) осіб. Лайм-бореліоз виявляли в пацієнтів із ХЕБВІ як в активній фазі, так і в латентній.

У подальшому, залежно від наявності у хворих зазначених вище інфекцій, підтверджених лабораторно, усіх обстежених розподілили на чотири групи: групу 1 склали 44 особи із ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ (ЛБ + ХЛЕБВІ), групу 2 – 35 пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ХАЕБВІ (ЛБ + ХАЕБВІ), групу 3 – 36 хворих лише на ХАЕБВІ без ЛБ, групу 4 – особи лише з ХЛЕБВІ без ЛБ.

Критерії включення хворих у дослідження:

- особи віком від 19 до 60 років;
- проживання в ендемічному щодо ЛБ регіоні та/або укус кліща в анамнезі, наявність клінічних ознак ЛБ;
- наявність клінічних ознак ХЕБВІ;
- відомий рівень вітаміну D за концентрацією 25(OH)D у сироватці крові, яку визначали з вересня по травень;
- вміст Ca і Fe у сироватці крові у межах фізіологічної норми;
- відсутній синдром мальабсорбції, що виникає на тлі хвороби Крона, целиакії та іншої патології;
- відсутність інших гострих інфекційних хвороб, у тому числі спричинених іншими герпесвірусами або хронічних хвороб у стадії загострення (насамперед остеоартрозу);
- не вакцинувалися впродовж останніх 30 днів перед відбором зразків крові;
- позитивний результат лабораторного дослідження щодо наявності ЛБ (за результатом двохетапного серологічного дослідженням: ІФА та імуноблот), ХАЕБВІ – реакції непрямой імунофлуоресценції (РНІФ) і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), а щодо ХЛЕБВІ – лише РНІФ.
- закінчене лікування в ревматолога з приводу ураження суглобів іншої етіології (цитостатики, кортикостероїди тощо).

Критерії виключення хворих із дослідження: пацієнти, які порушували назначення лікуючого лікаря – не приймали всі призначені медикаменти, порушували тривалість їх прийому або дозування, не вчасно або взагалі не приходили на контрольні огляди та лабораторні дослідження. Такі пацієнти були замінені волонтерами, в яких попередньо діагностовано ЛБ і ХЕБВІ.

Критерії не включення: хворі, які не відповідали зазначеним критеріям, у дослідження не включали.

Контрольну групу склали 30 донорів крові, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися від обстежених хворих. Попередньо з'ясовано, що вони заперечували факт нападу кліщів в анамнезі і не мали клінічних симптомів ЛБ і/чи ХЕБВІ (рис. 2.1).

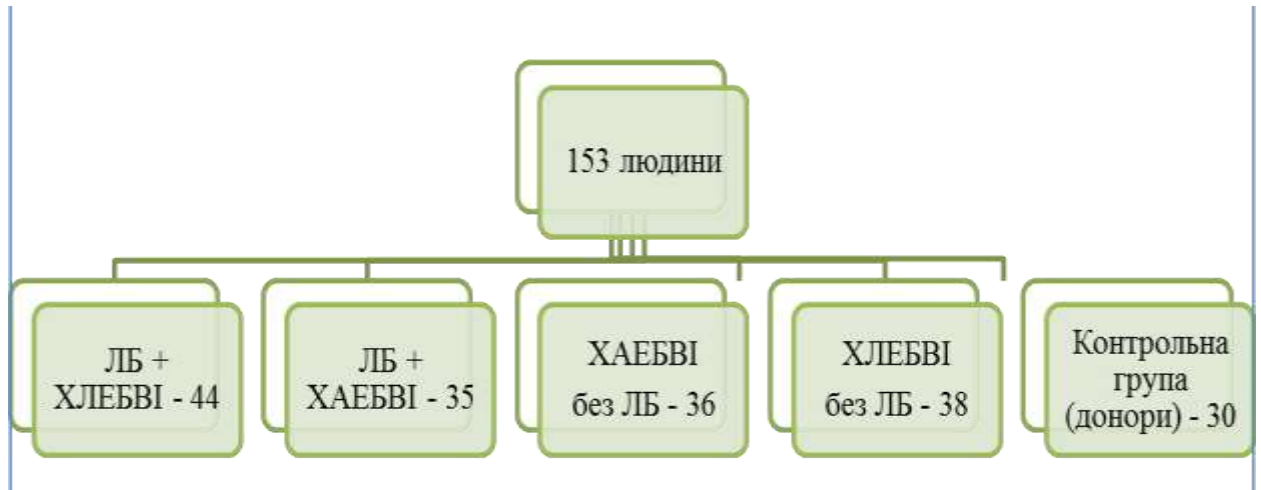


Рисунок 2.1 – Групи обстежених пацієнтів

Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (протокол № 79 від 07.11.2024 р.) порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено. Усі пацієнти дали інформовану згоду на проведення досліджень і використання світлин.

Серед обстежених хворих чоловіків було менше ніж жінок – відповідно 46 (30,1 %) проти 107 (69,9 %). Пацієнти були віком від 19 до 65 років. Жінки за кількістю суттєво переважали чоловіків як загалом – більше ніж у 2,3 разу, так і в кожній з обстежених груп – 1, 2, 3 і 4 відповідно 61,4 проти 38,6, 65,7 проти 34,3 (табл. 2.1).

Середній вік чоловіків і жінок в обстежених групах суттєво не відрізнявся (табл. 2.2).

Серед обстежених пацієнтів було більше міських жителів порівняно з тими, хто проживав у сільській місцевості – 76,5 проти 23,5 %, із суттєвою

різницею в усіх чотирьох групах хворих – відповідно 68,2 проти 31,8 %; 80,0 проти 20,0 %; 75,0 проти 25,0 % і 84,2 проти 15,8 %,  $p < 0,05$  (табл. 2.3).

Таблиця 2.1 – Розподіл обстежених хворих у групах за статтю,  $n=153$ ,%

Стать	Група хворих							
	1, ЛБ + ХЛЕБВІ, $n=44$		2, ЛБ + ХАЕБВІ, $n=35$		3, ХАЕБВІ без ЛБ, $n=36$		4, ХЛЕБВІ без ЛБ, $n=38$	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Чоловіки	17	38,6	12	34,3	11	30,6	6	15,8
Жінки	27	61,4*	23	65,7*	25	69,4*	32	84,2*
Примітка. * – різниця достовірна між чоловіками та жінками в межах однієї групи, $p < 0,05$ .								

Таблиця 2.2 – Розподіл обстежених хворих у групах за віком,  $n=153$ , (Mean±SD), роки

Стать	Група хворих			
	1, ЛБ + ХЛЕБВІ, $n=44$	2, ЛБ + ХАЕБВІ, $n=35$	3, ХАЕБВІ без ЛБ, $n=36$	4, ХЛЕБВІ без ЛБ, $n=38$
Чоловіки	(42,64 ± 2,88)	(47,00 ± 2,99)	(42,27 ± 4,33)	(46,83 ± 3,30)
Жінки	(48,62 ± 1,96)	(46,65 ± 2,51)	(48,12 ± 2,24)	(44,71 ± 2,12)

Таблиця 2.3 – Розподіл обстежених хворих за місцем проживання,  $n=153$

Місце проживання	ЛБ+ХЛЕБВІ, $n=44$		ЛБ+ХАЕБВІ, $n=35$		ХАЕБВІ без ЛБ, $n=36$		ХЛЕБВІ без ЛБ, $n=38$		Разом, $n=153$	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Місто	30	68,2*	28	80,0*	27	75,0*	32	84,2*	117	76,5*
Село	14	31,8	7	20,0	9	25,0	6	15,8	36	23,5
Примітка. * – різниця достовірна в межах однієї групи, $p < 0,05$ .										

Обстежені скаржилися на біль і припухлість суглобів, біль м'язів, збільшення лімфатичних вузлів, підвищення температури тіла, біль голови, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, емоційну лабільність, зниження здатності до виконання точних дій, неприємні відчуття та біль у ділянці серця, перебої в роботі серця, ураження очей. Варто зазначити, що ці скарги пацієнти висловлювали довше ніж 6 місяців.

1. Для оцінки активності патологічного процесу в уражених суглобах використали модифікований індекс DAS (*Disease Activity Score*), а саме одну з його модифікацій – DAS28. Цей показник обчислювали за допомогою спеціального калькулятора [183], який враховував: окремо число припухлих і число болючих суглобів – брали до уваги 28 суглобів: з першого по п'ятий п'ястно-фалангові суглоби, міжфаланговий суглоб великого пальця і з другого по п'ятий проксимальні міжфалангові суглоби, ліктьові, плечові та колінні; ШОЕ; визначену пацієнтом загальну оцінку інтенсивності болю в суглобах, за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ, *visual analog scale*) [184] (рис. 2.2).

2. Для визначення інтенсивності болю на підставі ВАШ на чистому аркуші паперу (без клітинок) проводили горизонтальну або вертикальну лінію довжиною 100 мм (10 см). Крайні точки позначали таким чином: 0 мм – «відсутність болю», 100 мм – «сильний біль, який можна лише уявити». Пацієнти ставили позначку там, де за відчуттями розміщувалася інтенсивність їхнього болю. За допомогою лінійки вимірювали відстань у мм між «відсутністю болю» та інтенсивністю болю, визначеною пацієнтом. Більша відстань вказувала на сильніший біль. Інтерпретація отриманих результатів була такою: 0-4 мм – немає болю, 5-44 мм – слабкий біль, 45-74 мм – помірний біль, 75-100 мм – сильний біль.

За величиною індексу DAS28 розрізняли три ступеня активності патологічного процесу в уражених суглобах і ремісію процесу (табл. 2.4).



залишалося більшим за 5,1 – лікування вважали неефективним. В інших випадках результат терапії розцінювали як задовільний (табл. 2.5).

Таблиця 2.4 – Активність патологічного процесу в уражених суглобах хворих за індексом DAS28

DAS28	Активність
< 2,6	Ремісія
$\geq 2,6$ і $\leq 3,2$	Низька
$> 3,2$ і $\leq 5,1$	Помірна
$> 5,1$	Висока

Таблиця 2.5 – Оцінка ефективності лікування хворих з ураженням суглобів за динамікою і кінцевою величиною індексу DAS28

Кінцева величина DAS28	Зниження DAS28		
	> 1,2	0,6-1,2	< 0,6
	Ефект лікування		
< 3,2	Хороший	Задовільний	Відсутній
3,2-5,1	Задовільний	Задовільний	Відсутній
> 5,1	Задовільний	Відсутній	Відсутній

3. Дослідження вмісту вітаміну узгоджували відповідно до рекомендацій Першого українського Консенсусу щодо менеджменту вітаміну D за вмістом загального 25(OH)D у сироватці крові [26].

4. Лікування хворих полягало в призначенні антибактерійного препарату доксицикліну гідрохлориду *per os* по 100 мг двічі на день протягом 28 днів, ліофілізованих *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 250 мг по 1 пакетику 2 рази на добу, сухого екстракту плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу разом із холекальциферолом у дозі 5 600 МО 1 раз на тиждень всередину протягом 4 тижні; далі пацієнтам із ЛБ, поєднаним



із ХЕБВІ в латентній фазі та недостатністю вітаміну D доцільно призначити дієтотерапію на 4 тижні, а хворим на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в активній фазі та дефіцитом вітаміну D продовжити лікування холекальциферолом у попередній дозі ще на 4 тижні.

## 2.2 Методи діагностики Лайм-бореліозу

### 2.2.1 Адаптована анкета-опитувальник щодо Лайм-бореліозу

Для з'ясування епідеміологічних особливостей ЛБ в обстежених хворих використали уніфіковану анкету-опитувальник, розроблену фахівцями Державної Вищої школи імені Папи Іоана-Павла II (Бяла Подляска, Польща) і адаптовану для українських пацієнтів працівниками кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України (додаток В).

Пацієнти давали відповідь на такі питання анкети: сезонність укусів кліщів, їх кількість (один, два, багато, не пам'ятаю укусів кліщів); час і місцевість, на якій вони їх зазнавали (лісосмуга/ліс, парк/гідропарк, дача/голод/сад); локалізація присмоктування цих членистоногих до поверхні тіла людини (верхні кінцівки, нижні кінцівки, тулуб спереду, тулуб ззаду, шия, голова, живіт); спосіб видалення кліщів після укусів (видалив лікар/медична сестра, видалила інша особа, вирвав пальцями, вирвав простими рухами, викрутив, зішкрябав нігтем, полив кліща дезінфікуючим розчином, намазав олією, продезінфікував місце укусу після видалення кліща, застосував інші методи). Крім того, пацієнти зазначали скарги, які турбували їх після укусів кліщів.

Опитування пацієнтів проводили в рамках науково-дослідницьких проєктів Європейського Союзу.

### 2.2.2 Двохетапна серологічна діагностика Лайм-бореліозу

Для серологічного підтвердження діагнозу ЛБ застосували двохетапну схему. На першому етапі в сироватках крові пацієнтів визначали антитіла до антигенів комплексу *B. burgdorferi s. l.* методом імуноферментного аналізу (ІФА) із використанням тест-систем виробника Euroimmun AG (Німеччина). Зокрема, для детекції специфічних IgM застосовували «*Anti-Borrelia burgdorferi ELISA (IgM)*» [185], а для ідентифікації Ig G – «*Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG)*» [186].

Діагностичні набори містили мікротитрувальні 8-милункові стрипи, розділені на окремі лунки. У тест-системі «*Anti-Borrelia burgdorferi ELISA (IgM)*» стрипи вкриті екстрактами антигенів *B. burgdorferi s. s.* і *B. afzelii*, у «*Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG)*» – *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii*, *B. garinii* та VlsE (рекомбінантний високоспецифічний антиген *B. burgdorferi*).

На першій реакційній стадії в лунках інкубували розведені досліджувані зразки. За позитивного результату Ig M (а також класів A та G) до *Borrelia* зв'язувалися з відповідними антигенами. Для виявлення зазначених антитіл проводили другу інкубацію. Для цього використали мічені ферментом антитіла до IgM людини (кон'югат ферменту), які здатні спричинювати кольорову реакцію. Інтенсивність забарвлення, що утворилося, була прямо пропорційна концентрації антитіл до *Borrelia* у зразку.

Набори «*Anti-Borrelia burgdorferi ELISA (IgM)*» та *Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG)* мають лінійність у діапазоні концентрацій від 2 до 200 Од/мл. Відповідно до рекомендацій виробника, результат  $\geq 22$  Од/мл вважали позитивним, від 16 Од/мл до 22 Од/мл – проміжним (сумнівні),  $\leq 16$  Од/мл – негативним.

На другому етапі позитивні та сумнівні результати, отримані методом ІФА, підтверджували методом імуного блотингу з використанням тест-систем EUROLINE *Borrelia RN-AT*, Euroimmun AG (Німеччина). Тест ґрунтувався на методиці лінійного блоту. Набір містив тестові стрипи,

покриті паралельними смугами високоочищених антигенів, розділених гелелектрофорезом.

Для виявлення специфічних IgM застосували тест-систему «*Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT-adv*» [95]. Вона містила покращені рекомбінантні антигени OspC, які мають високу чутливість і більше ніж на 30 % специфічніші за звичайний рекомбінант OspC. Тест «*Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT-adv*» складається з антигенів VlsE *B. burgdorferi* (Bb), p39, p41 та OspC *B. afzelii* (Ba), *B. burgdorferi*, *B. garinii* (Bg) і *B. spielmannii* (Bsp), що дозволило надійно діагностувати антитіла до усіх релевантних біотипів борелій, патогенних для людини. Отримані результати оцінювали згідно з рекомендаціями виробника тест-систем (табл. 2.6).

Таблиця 2.6 – Інтерпретація результатів досліджень сироваток крові хворих щодо виявлених специфічних IgM методом лінійного імуноблоту з використанням тест-системи «*Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT-adv*»

Антитіла до OspC- Ba, OspC- Bb, OspC- Bg та OspC-adv Bsp	Антитіла до p39, VlsE Bb	Результат дослідження
Виявлені хоча б до 1 антигену	Виявлені	Позитивний
Сумнівні до 2-х і більше антигенів	Виявлені	Сумнівний
Не виявлено до всіх антигенів чи сумнівні до 1	Виявлені	Негативний

Як приклад, наводимо варіант швидкої і точної візуальної оцінки результатів тест-стріпів «*Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT-adv*» щодо виявлених сироваткових IgM до борелій (рис. 2.3).

Для детекції сироваткових антитіл класу G використали тест-систему «*Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT*», яка містить антигени у вигляді класичного лайн-блоту [96]. У ній нативні (виділені з екстракту борелій та очищені), запозичені з класичного вестерн-блоту, антигени, такі як p83 *B. burgdorferi*, p41, p39 *B. afzelii* та OspC *B. garinii* забезпечують високу

специфічність і чутливість. Крім того, на стрипи тесту наносять імунореактивні ліпіди *B. afzelii* та *B. burgdorferi*, екстраговані з їх мембран, а також антигени VlsE трьох найрозповсюдженіших видів борелій: *B. afzelii*, *B. burgdorferi* та *B. garinii*, які експресуються лише *in vivo*, але були отримані рекомбінантним шляхом та очищені. Стрипи містять ще й антигени p58, p21, p20, p19 і p18, які суттєво підвищують специфічність тесту.

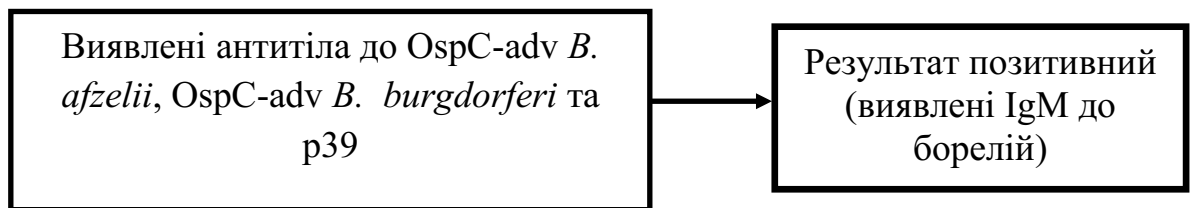


Рисунок 2.3 – Приклад швидкої інтерпретації результатів лінійного імуноблоту з використанням тест-системи «Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT-adv» щодо виявлених сироваткових IgM до борелій

Для оцінки результату дослідження щодо виявлення специфічних до борелій IgG користувалися рекомендаціями виробника тест-систем (табл. 2.7). Негативний результат щодо наявності IgG до VlsE борелій може бути на ранніх стадіях борелійної інфекції, а іноді – й на пізніх.

Таблиця 2.7 – Інтерпретація результатів досліджень сироваток крові хворих щодо виявлених специфічних IgG методом лінійного імуноблоту з використанням тест-системи «Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT»

Антитіла до VlsE Ba, VlsE Bb і/або VlsE Bg	Антитіла до p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, Lipid Bb, Lipid Ba і результат дослідження		
	Виявлені до 2-х і більше антигенів	Виявлені до 1-го антигену	Не виявлені
Виявлені	Позитивний	Позитивний	Позитивний
Сумнівні	Позитивний	Сумнівний	Негативний
Не виявлено	Позитивний	Негативний	Негативний

Зразок швидкої і точної візуальної оцінки тест-стріпів «Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT» щодо наявності антитіл класу IgG у сироватці крові, що досліджується, наведено на рис. 2.4.

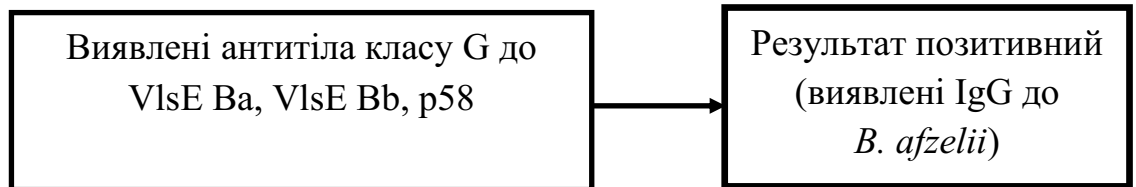


Рисунок 2.4 – Приклад швидкої інтерпретації результатів лінійного імуноблоту з використанням тест-системи «Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT-adv» щодо виявлених сироваткових IgG до борелій

### 2.3 Методи діагностики Епштейна-Барр вірусної інфекції

#### 2.3.1 Застосування реакції непрямой імуофлуоресценції (технологія БЮЧИП)

Діагноз ЕБВІ встановлювали за результатами реакції непрямой імуофлуоресценції (РНІФ), технологія БЮЧИП, за допомогою якої в сироватках крові обстежених пацієнтів виявляли IgM і IgG до раннього, капсидного та ядерного антигенів ВЕБ одночасно. Дослідження проводили за допомогою тест-системи «BIOCHIP Sequence EBV (with avidity determination)», Euroimmun (Німеччина), що дав змогу в одному зразку сироватки крові одразу визначати специфічні IgM і IgG до вірусного капсидного антигену (англ. – viral capsid antigen, VCA) і його білків: gp125 (нативного антигену) і p19 (рекомбінантного білка), IgG до ядерного антигену (Epstein-Barr nuclear antigen, EBNA) і до раннього антигену (early antigen, EBV-EA) ВЕБ, а також визначити авідність IgG до EBV-CA [139].

Згідно з рекомендаціями виробника тест-систем, за наявності певних поєднань сироваткових IgM і IgG до різних антигенів ВЕБ можна верифікувати різні стадії ЕБВІ (табл. 2.8).

Таблиця 2.8 – Стадії ЕБВІ за виявленням сироваткових IgM та IgG до різних антигенів ВЕБ

Стадія ЕБВІ	IgM до EBV-CA	IgM до VCA gp125 і/чи до VCA p19	IgG до EBV-CA	IgG до VCA gp125 і/чи до VCA p19	IgG до EBV-EA	IgG до EBNA
Гостра інфекція	+	+/+	+	+/+	+	-
Хронічна інфекція, реактивація	-	-	+	+/+	+/-	+
Хронічна інфекція латентна	-	-	+	+	+/-	+
Хронічна інфекція з втратою анти-EBNA IgG	-	-	+	+/+	+/-	-
Примітка. + – виявлені антитіла; – – антитіл не виявлено.						

Дослідження проводили на слайдах, які містили лунки (рис. 2.5). У них розміщено чипи – поля з нанесеними антигенами або субстратами інфікованих клітин. Перша і третя лунки додатково містили верифікаційний чип для оцінки правильності проведення реакції і визначення класу імуноглобулінів, зв'язаних у реакції. Набір використовували відповідно до інструкцій виробника.

Дослідження виконували в три етапи. На першому етапі розведену сироватку крові пацієнта поміщали в лунки на предметному склі, на поверхні яких попередньо було нанесено відповідні антигени ВЕБ. У позитивних зразках утворювався комплекс антиген-антитіло.

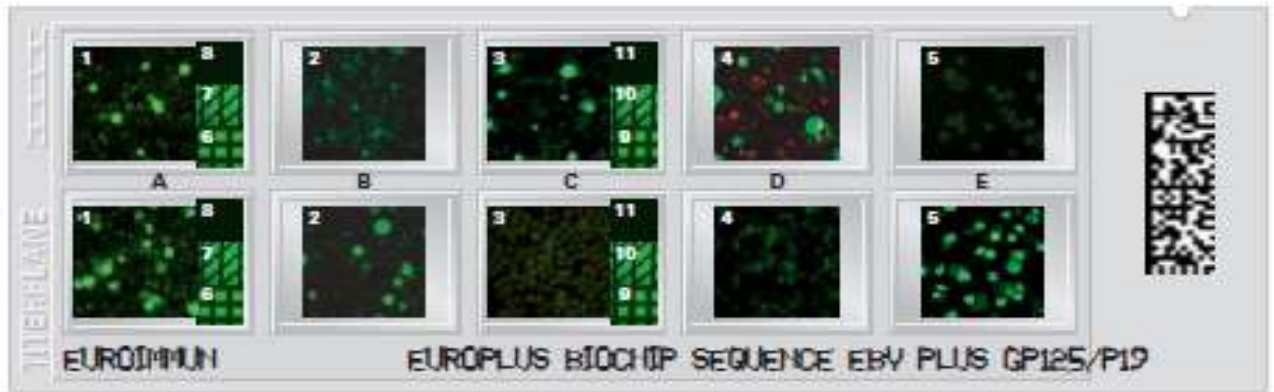


Рисунок 2.5 – Приклад слайду для проведення мультиплексної РНІФ, технологія БІОЧИП. «BIOCHIP Sequence EBV (with avidity determination)», Euroimmun (Німеччина)

Примітка. 1 – EBV-CA (IgG); 2 – EBV-CA (IgM); 3 –EBV-EA; 4 – EBNA; 5 – gp125 BІОЧИП; 6 – p19 BІОЧИП; 7 – EU120 (безантигенний BІОЧИП).

Зразки оцінювали в полі зору флуоресцентного мікроскопа Olympus IX70 у світлі ртутної лампи на 100 Вт, фільтр збудження з 450–490 нм, бар'єрний фільтр з 515 нм, ок  $\times 10$ , об  $\times 20$ ; 40. Позитивним вважали зразок, в якому було яскраво-зелене світіння комплексу антиген-антитіло, міченого флуоресцеїном.

При оцінці результатів враховували особливості світіння для кожного з нанесених антигенів. Імунні комплекси EBV-CA-антитіла, мічені флуоресцеїном, зумовлювали типову флуоресценцію головно в цитоплазмі клітин; комплекси з gp125 утворювали яскраво зелену флуоресценцію у вигляді квадрата на темному тлі; із p19 – у вигляді ромба, з EBV-EA – щільну, дрібнозернисту флуоресценцію в ядрах клітин, з EBNA – гранулярну флуоресценцію в ядрах інфікованих клітин (близько 50 %), що формою нагадували листок конюшини.

Результати дослідження порівнювали зі запропонованим компанією-виробником стандартним позитивним і негативним контролями (рис. 2.6). Валідний контроль був підтверджений в усіх досліджених зразках сироваток крові обстежених хворих.

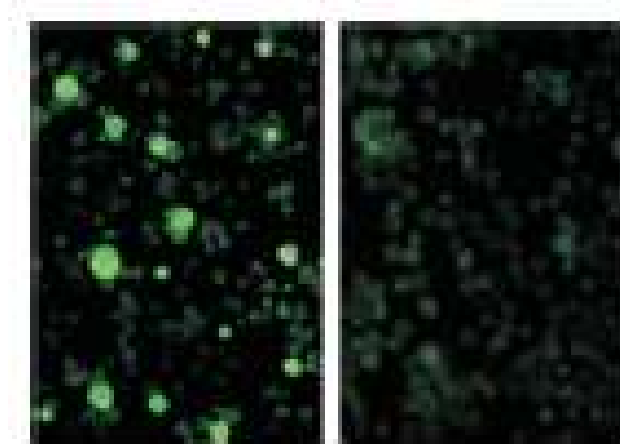


Рисунок 2.6 – Приклад позитивного та негативного результатів РНІФ щодо наявності IgG до EBV-CA. (Euroimmun, Німеччина)

На другому етапі для визначення авідності IgG до EBV-CA в одну з лунок додавали сечовину. Під час інкубації сечовина вступала в реакцію та вивільняла низькоавідні IgG, а високоавідні – залишалися зв'язаними. Авідність антитіл визначали, порівнюючи інтенсивність флуоресценції зразків сироваток крові одного пацієнта без обробки сечовиною і після додавання цього реактиву. Диференціацію інтенсивності флуоресценції проводили за такою шкалою: 0 – немає флуоресценції; 1 – дуже слабка; 2 – слабка; 3 – помірна; 4 – сильна; 5 – дуже сильна інтенсивність. Якщо флуоресценція зразка сироватки крові без обробки сечовиною оцінювалася як 0, 1 або 2, то неможливо визначити авідність антитіл. Коли різниця між оцінками інтенсивності флуоресценції менша за 2, то, як правило, у зразку наявні високоавідні антитіла, а якщо вона два і більше – здебільшого антитіла низькоавідні.

Також на цьому етапі в лунку з EBNA додавали комплемент (ліофілізовану людську сироватку крові). На третьому етапі додавали кон'югант (мічені флуоресцеїном антитіла до IgM чи IgG людини), який зв'язувався із сформованим на попередньому етапі комплексом антиген-антитіло, що дало змогу визначити клас антитіл.



2.3.2 Використання полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі для верифікації фаз інфекції

ДНК вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) визначали в плазмі крові та слині пацієнтів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у режимі реального часу, використавши набір «Bioscore® EBV» компанії «Біокор Текнолоджі», Україна.

Перед взяттям слини для дослідження пацієнту рекомендували протягом чотирьох годин не вживати їжу, алкоголь, лікарські препарати і прополоскати порожнину рота кип'яченою водою.

Для екстракції ДНК із біологічного матеріалу використовували набір реагентів «Bioscore® Nucleo-M» (100 виділень), кат. № CM-NA203-100.

Ампліфікацію для виявлення ДНК проводили за допомогою ампліфікатора з флуоресцентною детекцією в режимі реального часу «Rotor Gene-6000» («Corbett Research», Австралія) і набору реагентів «Bioscore® EBV» [187].

Активну фазу хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції (ХАЕБВІ) діагностували за наявністю ДНК ВЕБ у крові та слині (в обох чи одному зразку; діапазон визначення –  $10^3$ - $10^7$  копій/мл). За відсутності нуклеїнової кислоти вірусу в крові чи слині встановлювали латентну фазу ХЕБВІ (ХЛЕБВІ).

2.4 Визначення концентрації 25-гідроксिवітаміну D у сироватках крові хворих

Забір крові проводили зранку натще, через 10-12 год після останнього вживання їжі. Пацієнтів обстежували з вересня до травня, щоб мінімізувати сезонний вплив сонячних ультрафіолетових променів на рівень цього вітаміну. Забезпеченість вітаміном D обстежених пацієнтів визначали за рівнем 25-гідроксिवітамінуD (25[ОН]D) у сироватках їх крові. Вміст

25(OH)D визначали за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу (СМІА) на аналізаторі Alinity I («Abbott», США) і тест-систем Cobas 6000/Cobas 8000 («Abbott», США). Дослідження проводили в сертифікованих лабораторіях.

## 2.5 Статистичні методи дослідження

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

Для аналізу частотних ознак розраховували їх абсолютну кількість та відсоткове значення. Аналіз результатів таблиць частот проводили з використанням критерію Пірсона  $\chi^2$  та двостороннього точного критерію Фішера, рівень достовірності яких складав  $p < 0,05$ .

Для оцінки ефективності лікування використовували критерій Мак-Немара, за рівень достовірності якого приймали значення  $p < 0,05$ .

Для кількісних даних із правильним розподілом розраховували значення середньої арифметичної (Mean  $\pm$  стандартне відхилення SD).

При порівнянні правильно розподілених величин у 2 групах спостереження використовували критерій Стюдента. Порівняння нормально розподілених кількісних показників у трьох і більше групах здійснювали параметричним дисперсійним аналізом. Результати вважали статистично достовірними при значеннях  $p < 0,05$ .

### РОЗДІЛ 3

## РЕЗУЛЬТАТИ ДІАГНОСТИКИ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ І ХРОНІЧНОЇ АКТИВНОЇ ТА ЛАТЕНТНОЇ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

### 3.1 Серологічне підтвердження Лайм-бореліозу

Верифікацію діагнозу Лайм-бореліозу (ЛБ) у 153 хворих проводили за наявністю сироваткових антитіл до високо специфічних антигенів борелій комплексу *B. burgdorferi sensu lato (s. l.)*. Застосували двохетапну схему діагностики.

При аналізі даних дослідження сироваток крові хворих щодо виявлених специфічних антитіл класів М та G до бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.* за допомогою методу ІФА встановлено – позитивні або сумнівні результати детекції специфічних антитіл обох зазначених класів окремо чи разом були в 116 (75,8 %) пацієнтів, негативні – у 37 осіб, що склало 24,2 % із 153 обстежених. З'ясовано, що лише специфічні сироваткові IgM виявлено у 35 (22,8 %) хворих, лише IgG – у 42 (27,5 %), імуноглобуліни обох класів одночасно – у 31 (20,3 %) особи. Сумнівні результати щодо виявлених сироваткових антитіл лише IgM були у 8 (5,2 %) хворих із 153 обстежених (табл. 3.1).

У подальшому сироватки 116 хворих із позитивними або сумнівними результатами щодо виявлених IgM і/або IgG до *B. burgdorferi s. l.* досліджували методом імуноблоту.

Встановлено, що лише позитивні результати детекції сироваткових антитіл до комплексу *B. burgdorferi s. l.* відзначено в сироватках крові 108 (93,4 %) осіб із 116 обстежених, із них антитіла класу лише М до антигенів борелій виявлено у 35 (32,4 %) із 108 обстежених, лише IgG – у 42 (38,9 %), імуноглобуліни обох класів одночасно – у 31 (28,7 %) особи (рис. 3.1).

Таблиця 3.1 – Результати дослідження сироваток крові пацієнтів методом ІФА щодо виявлених специфічних Ig M та IgG до *B. burgdorferi s. l.*, n=153

Результат щодо антитіл		Пацієнти	
IgM	IgG	абс. число	%
Позитивний	Позитивний	31	20,3
Позитивний	Негативний	29	18,9
Сумнівний	Позитивний	20	13,1
Позитивний	Сумнівний	6	3,9
Негативний	Позитивний	22	14,4
Сумнівний	Негативний	8	5,2
Негативний	Негативний	37	24,2
Разом		153	100,0

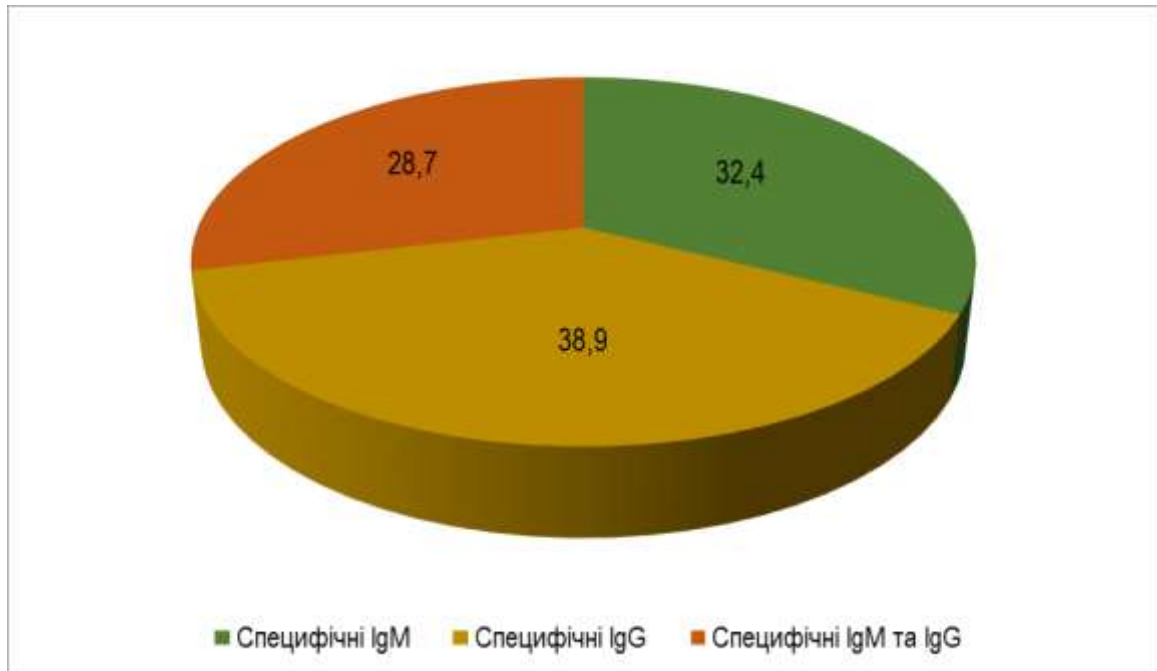


Рисунок 3.1 – Результати дослідження сироваток крові пацієнтів методом імуноблоту щодо виявлених антитіл класів M та G до *B. burgdorferi s. l.*, n=108, %

При ретельному аналізі результатів серологічного дослідження з'ясовано, що у 29 пацієнтів із 35 обстежених, в яких виявлено сироваткові антитіла лише класу М до *B. burgdorferi s. l.*, протягом 6-тимісячного спостереження сероконверсії не відбулося – специфічні IgM не зникли, а специфічні IgG не з'явилися. Тому результати досліджень у зазначених 29 осіб щодо виявлених антитіл до борелій необхідно трактувати як хибнопозитивні. У решти 6 пацієнтів у динаміці дослідження відбулася сероконверсія – сироваткові антитіла класу М зникли, натомість утворилися антитіла класу G до борелій, що дало підстави діагностувати у хворих ЛБ.

Отже, серологічно діагноз ЛБ підтверджено у 79 (51,6 %) пацієнтів із 153 обстежених, у тому числі в 48 осіб за наявності в їх сироватках лише антитіл класу G до антигенів *B. burgdorferi s. l.*, з них у 42 осіб антитіла зазначеного класу детектували одразу, а у 6 – протягом 6 місяців відбулася сероконверсія IgM у IgG, у решти 31 хворого виявляли антитіла обох класів (М і G) одночасно.

### 3.2 Імунологічне та молекулярно-генетичне підтвердження хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в активній та неактивній фазах

При аналізі результатів імунологічного дослідження сироваток крові 153 пацієнтів антитіл класу М до VCA та його білків (gp125 і p19) не виявлено в жодної особи. Отримані дані дали підставу виключити діагноз гострої ЕБВІ в усіх обстежених хворих.

Водночас з'ясовано, що частіше в обстежених осіб виявляли сироваткові IgG до VCA та EBNA ніж антитіла цього класу до EBV-EA,  $p < 0,05$ , що свідчить про хронічний перебіг EBV-інфекції. При подальшому аналізі результатів детекції специфічних IgG до зазначених антигенів та їх білків у сироватках крові пацієнтів з'ясовано таке: специфічні антитіла класу

G до вірусного капсидного антигену (VCA) виявлено в усіх 153 (100,0 %) пацієнтів, антитіла цього класу до ядерного антигену (EBNA) – у 128 (83,7 %) обстежених, до раннього антигену (EBV-EA) – у 33 (21,6 %) осіб (рис. 3.2).

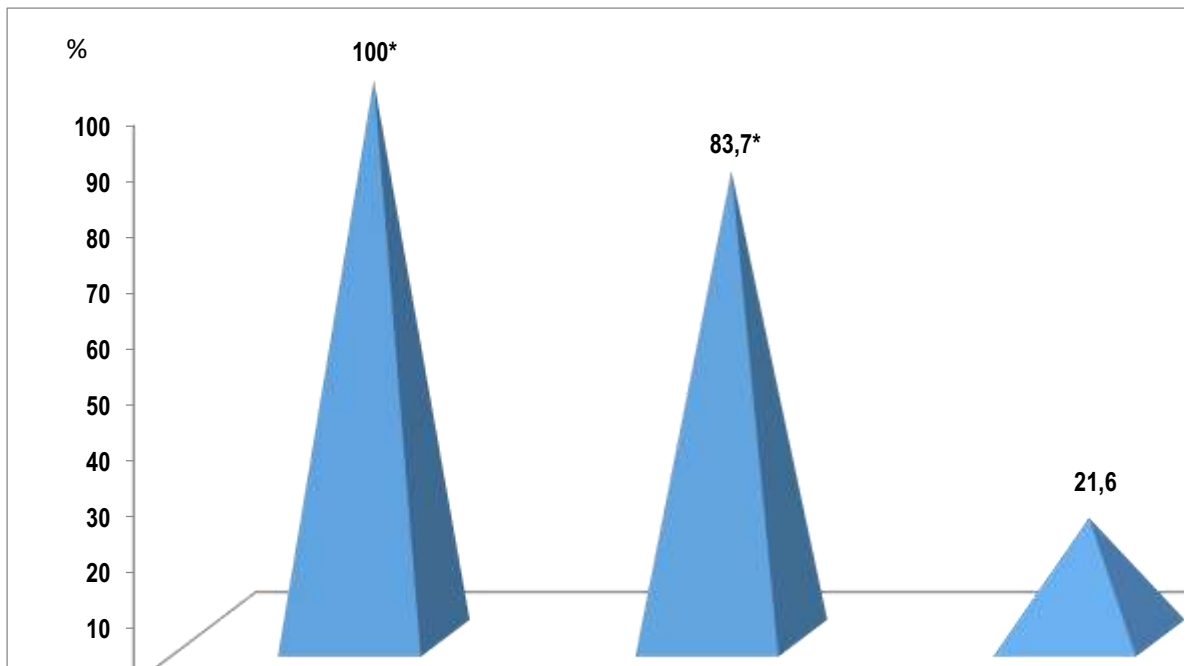


Рисунок 3.2 – Частота виявлення антитіл класу G до антигенів ВЕБ в сироватках крові обстежених пацієнтів (n=153), РНІФ, %

Примітка. \* – різниця достовірна стосовно антитіл до EBV-EA,  $p < 0,05$ .

Отже, сироваткові антитіла класу G до VCA та EBNA виявляли суттєво частіше ніж до EBV-EA,  $p < 0,05$ . Це свідчить про хронічний перебіг ЕБВІ в обстежених осіб.

Далі з'ясували частоту виявлення IgG до антигену EBV-CA окремо і в поєднанні з антитілами цього класу до EBNA та EBV-EA в сироватках крові хворих. Встановлено, що в обстежених осіб суттєво частіше знаходили сироваткові антитіла цього класу одночасно до двох антигенів EBV-CA і EBNA ніж до трьох – VCA, EBV-EA і EBNA і тим паче до одного VCA – відповідно в 95 (62,1 %) проти 25,0 (16,3 %) і 33 (21,6 %),

$p < 0,05$ . Ці результати також підтверджують хронічний перебіг ВЕБ-інфекції (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Частота виявлення IgG окремо і в поєднанні до антигенів EBV-CA, EBNA та EBV-EA у сироватках крові обстежених хворих,  $n=153$

Антигени	Хворі з виявленими антитілами	
	абс. число	%
EBV-CA	25	16,3
EBV-CA + EBNA	95	62,1*
EBV-CA + EBV-EA + EBNA	33	21,6
Примітка. * – різниця достовірна щодо наявності антитіл до інших антигенів окремо та у поєднанні.		

Проаналізовано частоту виявлення в обстежених сироваткових IgG до білків VCA: gp125 (нативний антиген), наявність антитіл до якого свідчить про загострення інфекційного процесу і p19 (рекомбінантний антиген) – знаходження антитіл до цього білку вказує на завершення гострого чи реактивацію інфекційного процесу.

З'ясовано, що антитіла зазначеного класу до білка p19 VCA виявляли в сироватках крові всіх обстежених. Водночас специфічні IgG до gp125 капсидного антигену ВЕБ знаходили в сироватках крові лише 98 (64,1 %) хворих (табл. 3.3).

Відповідно до встановлених різних поєднань антитіл класу G до антигенів ВЕБ у сироватках крові в 55 (35,9%) хворих із 153 обстежених діагностовано хронічну інфекцію латентну, у 25 (16,4 %) пацієнтів – хронічну інфекцію із втратою антитіл G до ядерного антигену (EBNA), а в решти 73 (47,7 %) обстежених із наявністю антитіл класу G до EBV-EA і EBNA антигенів і VCA антигену та його білків (gp125 і p19) – хронічну інфекцію, яка може бути як у латентній стадії, так і у фазі реактивації.

Таблиця 3.3 – Частота виявлення різних поєднань IgG до антигенів ВЕБ у сироватках крові обстежених пацієнтів, n=153, %

Варіант поєднання IgG	Пацієнти	
	абс. число	%
EBV-CA + VCA gp125 + VCA p19 + EBV-EA + EBNA (хронічна інфекція, реактивація)	18	11,8
EBV-CA + VCA gp125 + VCA p19 + EBNA (хронічна інфекція, реактивація)	55	35,9
EBV-CA + VCA p19 + EBNA (хронічна інфекція)	40	26,1
EBV-CA + VCA p19 + EBV-EA + EBNA (хронічна інфекція)	15	9,8
EBV-CA + VCA gp125 + VCA p19 (хронічна інфекція з втратою анти-EBNA)	25	16,4

Для ілюстрації отриманих результатів наводимо два клінічних спостереження. Пацієнтка Н., 28 років, скаржилась на тривале, понад 6 міс., збільшення підщелепних лімфатичних вузлів, артралгії, міалгії. Методом РНІФ в її сироватці крові виявлено антитіла класу G до EBV-CA та нативного антигену gp125, специфічне світіння яких подано на рисунках 3.3 і 3.4.

На рисунках 3.5–3.7 подане специфічне світіння специфічні IgG до p19 VCA, до раннього антигену (EBV-EA) і до EBNA у хворого С., 48 років із діагнозом: Хронічна ЕБВІ. Лімфаденопатія. Артралгія. Міалгія.

Отже, метод мультиплексної непрямой імуофлуоресценції з використанням технології БЮЧИП одночасно визначає сироваткові антитіла класів M і G до капсидного антигену ВЕБ та його білків gp125 (нативний антиген) і p19 (рекомбінантний антиген), IgG до ядерного та раннього антигенів вірусу, що дає змогу відразу встановити діагноз ХЕБВІ.



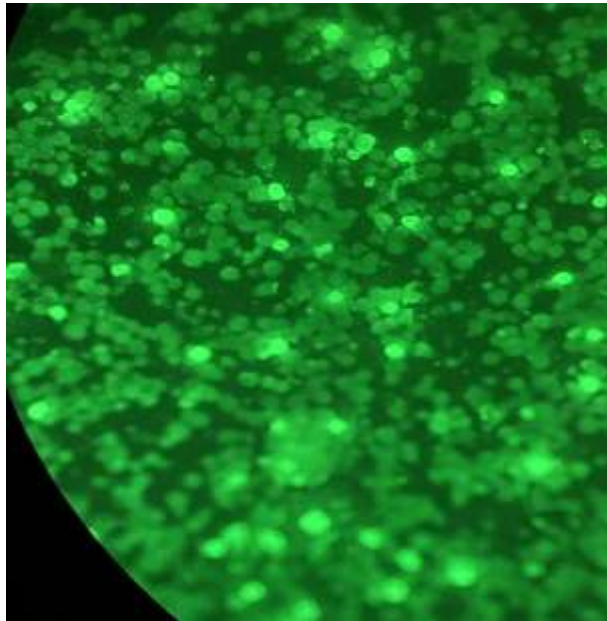


Рисунок 3.3 – Світіння імунних комплексів із антитіл класу G та EBV-CA, мічених флуоресцеїном, у сироватці крові. Хвора Н., 28 років. Діагноз: Хронічна ЕБВІ. Лімфаденопатія. Артралгія. Міалгія. Реакція непрямой імунофлуоресценції, технологія БЮЧИП, мікроскоп Olympus IX70, ок.  $\times 10$ , об.  $\times 20$

Примітка. На кольоровому малюнку – яскраво-зелене світіння комплексу антиген-антитіло у вигляді конюшини.

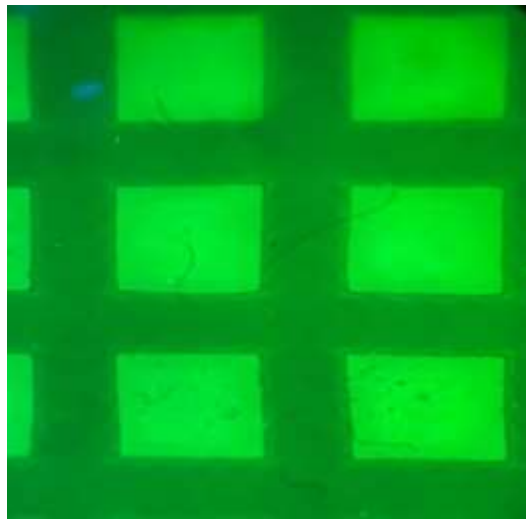


Рисунок 3.4 – Світіння імунних комплексів із антитіл класу G та EBV-CA gp125, мічених флуоресцеїном, у сироватці крові. Хвора Н., 28 років. Діагноз: Хронічна ЕБВІ. Лімфаденопатія. Артралгія. Міалгія. Реакція непрямой імунофлуоресценції, технологія БЮЧИП, мікроскоп Olympus IX70, ок.  $\times 10$ , об.  $\times 20$

Примітка. На кольоровому малюнку – яскраво-зелене світіння комплексу антиген-антитіло у формі квадрату на темному полі.

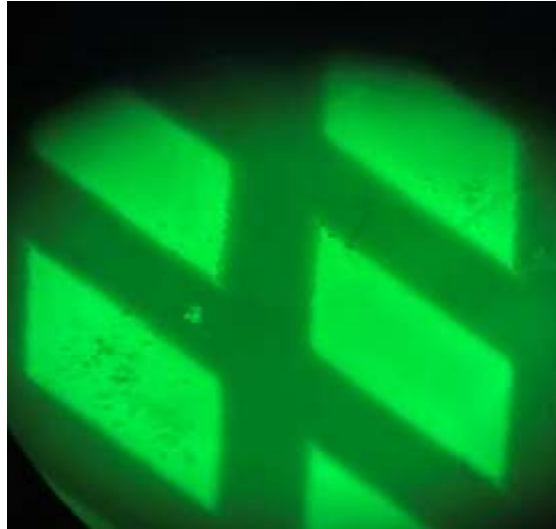


Рисунок 3.5 – Світіння імунних комплексів із антитіл класу G до p19, мічених флуоресцеїном, у сироватці крові. Хворий С., 48 років. Діагноз: Хронічна ЕБВІ. Лімфаденопатія. Артралгія. Міалгія. Реакція непрямой імунофлуоресценції, технологія БЮЧИП, мікроскоп Olympus IX70, ок.  $\times 10$ , об.  $\times 20$

Примітка. На кольоровому малюнку – яскраво-зелене світіння комплексу антиген-антитіло у вигляді ромба.

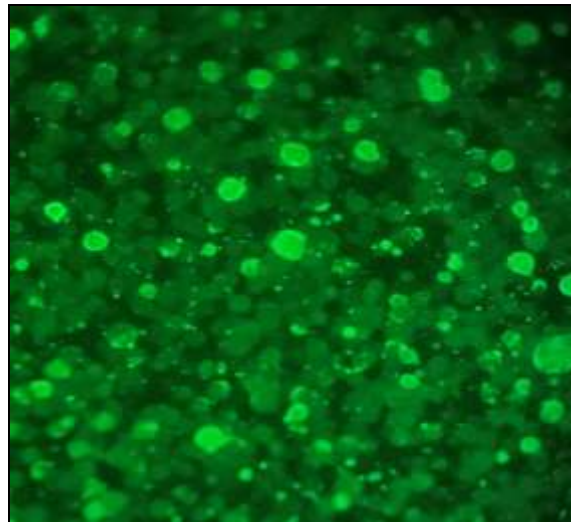


Рисунок 3.6 – Світіння імунних комплексів IgG та EBV-EA, мічених флуоресцеїном, у сироватці крові. Хворий С., 48 років. Діагноз: Хронічна ЕБВІ. Лімфаденопатія. Міалгія. Артралгія. Реакція непрямой імунофлуоресценції, технологія БЮЧИП, мікроскоп Olympus IX70, ок.  $\times 10$ , об.  $\times 20$

Примітка: на кольоровому малюнку – яскраво-зелене світіння.

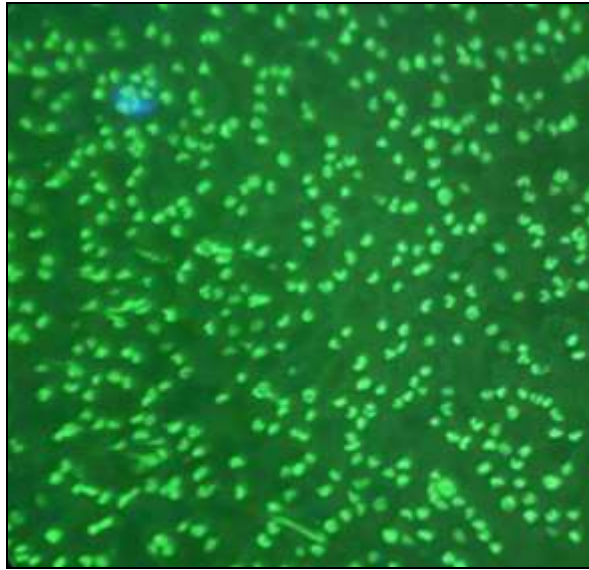


Рисунок 3.7 – Світіння імунних комплексів IgG та EBNA, мічених флуоресцеїном, у сироватці крові. Хворий С., 48 років. Діагноз: Хронічна ЕБВІ. Лімфаденопатія.. Артралгія. Міалгія. Реакція непрямой імунофлуоресценції, технологія БЮЧИП, мікроскоп Olympus IX70, ок.  $\times 10$ , об.  $\times 20$

Примітка: на кольоровому малюнку – яскраво-зелене світіння.

У подальшому, для встановлення активної фази ХЕБВІ, в усіх обстежених пацієнтів визначали ДНК ВЕБ за допомогою ПЛР у реальному часі у двох біологічних середовищах – кров і слина. Виявлення нуклеїнової кислоти вірусу в достатньо високій концентрації ( $10^3$ - $10^7$  копій/мл) свідчило про активну фазу ХЕБВІ.

ДНК ВЕБ у зазначених біологічних рідинах виявлено в 71 (46,4 %) пацієнта з 153 хворих на ХЕБВІ. При цьому, нуклеїнову кислоту вірусу лише в слині детектували в 57 (37,3 %), тільки в крові – у 10 (6,5 %) хворих, одночасно у двох біологічних рідинах (слина і кров) – у 4 (2,6 %) осіб, у решти обстежених ДНК ВЕБ не знайдено (рис. 3.8).

Таким чином, серед 153 пацієнтів із ХЕБВІ, діагностованою методом РНІФ, технологія БЮЧИП, у 71 (46,4 %) осіб методом ПЛР встановлено активну фазу цієї хронічної вірусної інфекції, у решти 82 (53,6 %) хвороба знаходилася в латентній фазі.



Рисунок 3.8 – Результат виявлення ДНК ВЕБ у слині та/або крові хворих на ХЕБВІ методом ПЛР у реальному часі, n=153, %

Надалі з'ясовували в кількох пацієнтів із діагностованою за допомогою РНІФ, технологія БІОЧИП, ХЕБВІ з можливою реактивацією (за двома варіантами поєднання сироваткових антитіл класу G), а також в осіб із хронічною інфекцією (за двома профілями сироваткових IgG) і при хронічній інфекції з втратою анти-EBNA в ПЛР виявляли ДНК ВЕБ у двох біологічних рідинах (кров і слина).

Встановлено, що ДНК ВЕБ методом ПЛР у реальному часі виявлено у 52 (71,2 %) пацієнтів із 73 із серологічним профілем – хронічна інфекція фаза реактивації та у 19 (76,0 %) осіб із 25 – із серологічним профілем хронічна інфекція з втратою анти-EBNA IgG (табл. 3.4).

З'ясовано, що серед пацієнтів із ХЕБВІ/реактивація і таким поєднанням сироваткових антитіл класу G до – EBV-CA + VCA gp125 + VCA p19 + EBNA, а також із хронічною інфекцією з втратою анти-EBNA хворих із активною фазою ХЕБВІ (виявлено ДНК ВЕБ) було суттєво більше ніж осіб із ХЕБВІ в латентній фазі – відповідно 42 (76,4 %) проти 13 (23,6 %) і 19

(76,0 %) проти 6 (24,0 %),  $p < 0,05$ . У групі пацієнтів із ХЕБВІ/реактивація з наявністю IgG до таких антигенів вірусу: EBV-CA + VCA gp125 + VCA p19+ EBV-EA + EBNA, хворих з активною і латентною фазами інфекції було майже порівно – 10 (55,6 %) проти 8 (44,4 %) осіб,  $p > 0,05$ . У групах хворих на ХЕБВІ (хронічна інфекція) не виявлено жодного пацієнта з ХЕБВІ в активній фазі (в усіх ДНК ВЕБ не знайдено).

Таблиця 3.4 – Частота виявлення ДНК ВЕБ у ПЛР у хворих на ХЕБВІ з різними поєднаннями сироваткових антитіл класу G до антигенів ВЕБ у сироватках крові обстежених пацієнтів,  $n=153$

Варіант поєднання IgG	ДНК				Разом	
	«+»		«-»		абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%		
EBV-CA + VCA gp125 + VCA p19+ EBV-EA + EBNA (хронічна інфекція, реактивація)	10	55,6	8	44,4	18	100,0
EBV-CA + VCA gp125 + VCA p19 + EBNA (хронічна інфекція, реактивація)	42	76,4*	13	23,6	55	100,0
EBV-CA + VCA p19+ EBNA (хронічна інфекція)	0	0	40	100,0	40	100,0
EBV-CA + VCA p19+ EBV-EA + EBNA (хронічна інфекція)	0	0	15	100,0	15	100,0
EBV-CA + VCA gp125 + VCA p19 (хронічна інфекція з втратою анти-EBNA)	19	76,0*	6	24,0	25	100,0
Разом	71	100,0	82	100,0	153	100,0
Примітка. * – різниця достовірна між ДНК «+» «-» у межах одного серологічного профілю, $p < 0,05$ .						

Таким чином, ХЕБВІ в активній фазі за двома методами діагностики (РНІФ і ПЛР) верифіковано в 71 (46,6 %) хворого із 153 із клінічними проявами ЕБВІ, у решти 82 (53,6 %) хвороба знаходилася в латентній фазі.

### 3.3 Верифікація сироваткових антитіл до збудників Лайм-бореліозу, поєданого з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією

Хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію (ХЕБВІ) діагностовано в усіх 79 хворих на ЛБ. Із них у 44 (55,6 %) пацієнтів вірусна інфекція була в латентній фазі (ХЛЕБВІ), вони склали групу 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ). У решти 35 (44,3 %) осіб виявлено активну фазу хвороби (ХАЕБВІ), ці пацієнти ввійшли в групу 2 (ЛБ + ХАЕБВІ).

Далі за допомогою методу імуноблоту (тест EUROLINE *Borrelia* RN-AT) у 31 пацієнта з обох груп, в яких у сироватках крові виявили специфічні антитіла класу М (лише позитивні результати), визначали до яких антигенів борелій вони виробилися. Сироваткові антитіла зазначеного класу знайшли в 16 (36,4 %) пацієнтів із 44 групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і в 15 (42,9 %) – із 35 групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ). Визначали сироваткові ІgМ до імуногенного зовнішнього поверхневого білка OspC чотирьох видів борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.*, а саме *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii*, *B. garinii* та *B. spielmanii*. Наявність цих антитіл вважають маркером ранньої імунної відповіді. У сироватках крові обстежених хворих також виявляли ІgМ до антигенів p41, p39 і VlsE.

Імуноглобуліни класу М до OspC *B. afzelii* майже однаково часто знаходили в сироватках крові хворих обох груп, а саме у 12 (75,0 %) осіб групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і 7 (46,7 %) – групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ), а також до OspC *B. burgdorferi s. s.* – відповідно в 11 (68,8 %) і 8 (53,3 %) та до OspC *B. garinii* – у 10 (62,5 %) і 8 (53,3 %),  $p > 0,05$  (рис. 3.9). Водночас сироваткові анти-ІgМ до OspC *B. spielmanii* суттєво частіше виявляли у хворих групи 2

(ЛБ + ХАЕБВІ) ніж у пацієнтів групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) – у 12 (80,0 %) осіб проти 5 (31,3 %),  $p < 0,05$ .

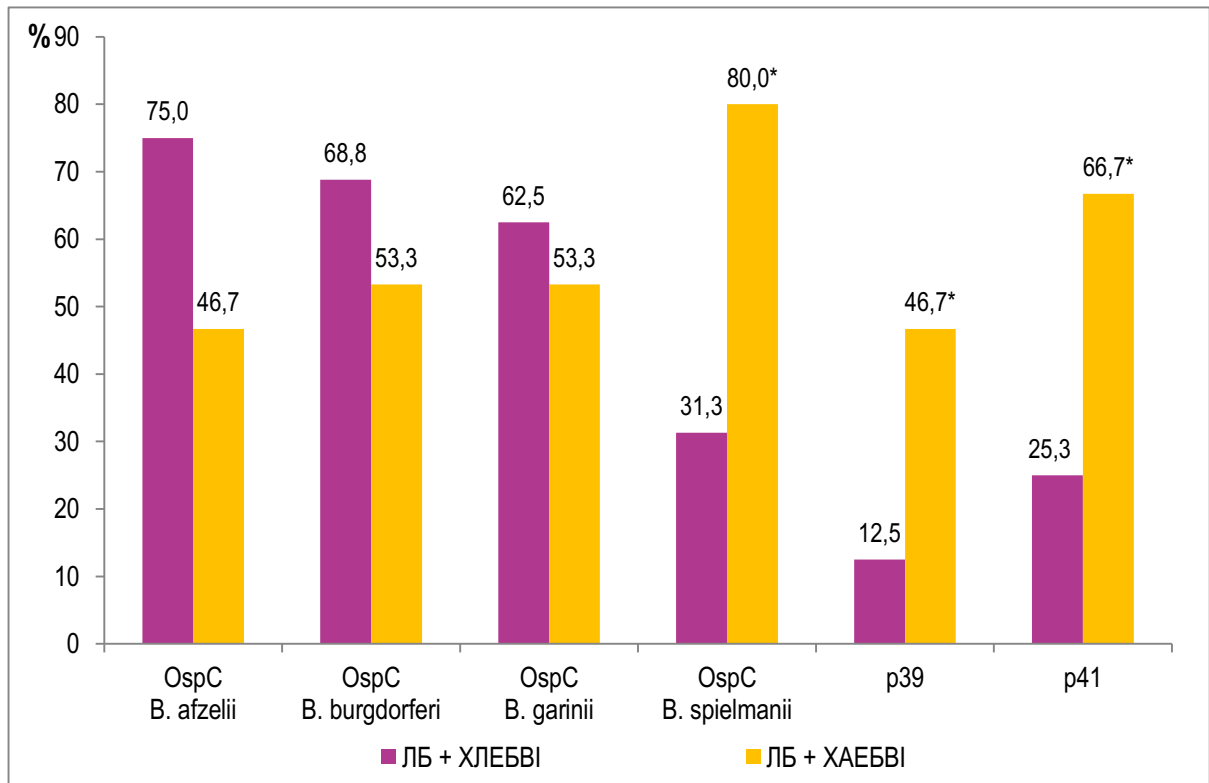


Рисунок 3.9 – Частота виявлення IgM до OspC *B. afzelii*, *B. burgdorferi* s. s. і *B. garinii*, p39 та p41 у сироватках крові пацієнтів із ЛБ в поєднанні з ХЛЕБВІ (група 1, 16 осіб) і з ЛБ в поєднанні з ХАЕБВІ (група 2, 15 хворих), імуноблот EUROLINE *Borrelia* RN-AT, %

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

У сироватках крові обстежених пацієнтів також визначали IgM до антигенів p41 (очищений нативний флагелін) *B. afzelii* і p39 (нативний VmpA) *B. afzelii* і до VlsE *B. burgdorferi*. З'ясовано, що антитіла зазначеного класу до p41 достовірно частіше детектували в сироватках крові хворих із ЛБ в поєднанні з ХАЕБВІ (група 2) ніж у пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ (група 1) – відповідно у 10 (66,7 %) проти 4 (25,3 %),  $p < 0,05$  (див. рис. 3.9). Щодо наявності сироваткових антитіл класу М до антигену p39, які, вважають, свідчать про пізню імунну відповідь, часто асоціюються з Лайм-

артритом, то їх також суттєво частіше виявляли в пацієнтів групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) ніж у хворих групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) – у 7 (46,7 %) проти 2 (12,5 %),  $p < 0,05$ . Сироваткових анти-IgM до VlsE не виявлено в жодного пацієнта обстежених груп.

У подальшому в сироватках крові 79 пацієнтів зазначених груп також визначали антитіла класу G до рекомбінантного високоочищеного антигену VlsE (variable like sequence expressed) окремо до трьох видів борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* Антитіла цього класу до VlsE *B. afzelii* (VlsE Ba) знайдено в сироватках крові 26 (59,1 %) осіб із ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ (група 1) і 21 (60,0 %) – із ЛБ, поєднаним із ХАЕБВІ (група 2), до VlsE *B. burgdorferi s. s.* (VlsE Bb) – відповідно у 30 (68,2 %) і 20 (57,1 %) пацієнтів, до VlsE *B. garinii* (VlsE Bg) – у 24 (54,5 %) і 16 (45,7 %) осіб відповідно. Отже, серед хворих із ЛБ у поєднанні з ХЛЕБВІ (група 1) і ЛБ в поєднанні з ХАЕБВІ (група 2) суттєвої різниці щодо частоти виявлення сироваткових антитіл класу G до антигену VlsE борелій трьох видів – *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii* і *B. garinii* – не встановлено,  $p > 0,05$  (табл. 3.5).

У сироватках крові обстежених пацієнтів обох груп також визначали наявність IgG до антигенів p83 Ba (білок мембранних везикул *B. afzelii*), p39 Bg (нативний VmpA *B. garinii*) і p41 Bg (нативний флагелін *B. garinii*). Достовірної різниці щодо частоти детекції сироваткових антитіл цього класу до p41 і p39 у пацієнтів обох груп не встановлено. Їх виявляли в кожного (44; 100,0 %) хворого групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і 32 (91,4 %) осіб групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ), відповідно у 25 (56,8 %) і 12 (34,3 %) пацієнтів,  $p > 0,05$ . Водночас сироваткові антитіла цього класу до p83 Ba достовірно частіше знаходили у хворих групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) ніж у пацієнтів групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) – у 20 (57,1 %) проти 10 (22,7 %) осіб,  $p < 0,05$  (табл. 3.5).

З'ясовано, що сироваткові антитіла класу G до ліпідів *B. afzelii* (LBa) і *B. burgdorferi s. s.* (LBb) у групах зіставлення виявляли зрідка, але без суттєвої



різниці між ними – відповідно в 11,4 і 4,5 % (група 1) проти 2,9 і 2,9 % пацієнтів (група 2),  $p > 0,05$ .

Таблиця 3.5 – Частота виявлення IgG (позитивні результати) до різних антигенів борелій у сироватках крові пацієнтів із ЛБ в поєднанні з ХЛЕБВІ (група 1) і з ЛБ в поєднанні з ХАЕБВІ (група 2)

Антигени	Разом, n=79		Група хворих				p
			1, ЛБ + ХЛЕБВІ, n=44		2, ЛБ + ХАЕБВІ, n=35		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
VlsE Ba	47	59,5	26	59,1	21	60,0	0,999
VlsE Bb	50	63,3	30	68,2	20	57,1	0,354
VlsE Bg	40	50,6	24	54,5	16	45,7	0,090
LBa	6	7,6	5	11,4	1	2,9	0,219
LBb	3	3,8	2	4,5	1	2,9	0,999
p39 Bg	37	46,8	25	56,8	12	34,3	0,069
p41 Bg	73	92,4	44	100,0	32	91,4	0,999
p83 Ba	33	41,8	10	22,7	20	57,1*	0,041

Примітка.\* – різниця достовірна щодо IgG до одного антигену між групами,  $p < 0,05$ .

Висновки до розділу 3.

1. Діагноз ЛБ серологічно, за допомогою двох методів діагностики (ІФА та імуноблот), встановлено в 79 (51,6 %) хворих із 153 обстежених.

2. За допомогою РНІФ (технологія БЮЧИП) в усіх 153 хворих діагностовано ХЕБВІ, з них у 73 (47,7 %) – хронічну інфекцію з можливою реактивацією, у 55 (35,9 %) – хронічну інфекцію в латентній фазі та у 25 (16,4 %) осіб – хронічну інфекцію з втратою IgG до ядерного антигену. ПЛР в реальному часі виявлено ДНК ВЕБ у сироватках крові 71 (46,4 %) хворого із

153 із ХЕБВІ, зокрема лише в слині – у 57 (80,3 %) пацієнтів із 71, лише в крові – у 10 (14,1 %), одночасно у слині та крові – у 4 (5,6 %) осіб.

3. Методом імуноблоту ідентифіковано IgG і/або IgM до борелій чотирьох видів – *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii*, *B. garinii* та *B. spielmanii*. У хворих на ЛБ, поєднаний із ХАЕБВІ, антитіла класу М до OspC *B. spielmanii* виявляли у 2,5 разу частіше ніж у пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ,  $p < 0,05$ . У хворих на ЛБ у поєднанні з ХЛЕБВІ сироваткові антитіла класу G до р83 *B. afzelii* детектували достовірно частіше ніж у пацієнтів із ЛБ в поєднанні з ХАЕБВІ – відповідно в 52,3 проти 28,6 %,  $p < 0,05$ .

4. У пацієнтів Тернопільщини з ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ та ХАЕБВІ, визначення специфічних сироваткових IgM та IgG до антигенів борелій проведено вперше.

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [188–192].

## РОЗДІЛ 4

### КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ, ПОЄДНАНОГО З ХРОНІЧНОЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

4.1 Епідеміологічна характеристика Лайм-бореліозу, поєданого з хронічною активною та хронічною латентною Епштейна-Барр вірусною інфекцією

Епідеміологічну характеристику Лайм-бореліозу (ЛБ) вивчали в 79 хворих, в яких крім цієї кліщової інфекції діагностували ще й хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію (ХЕБВІ), у тому числі в 44 пацієнтів верифікували латентну фазу хвороби (ХЛЕБВІ), у 35 осіб – активну фазу (ХАЕБВІ).

У подальшому, залежно від наявності зазначених вище інфекцій, обстежених пацієнтів розподілили на дві групи: групу 1 склали 44 особи з ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ (ЛБ + ХЛЕБВІ), групу 2 – 35 хворих на ЛБ, поєднаний із ХАЕБВІ (ЛБ + ХАЕБВІ).

Пацієнти були віком від 20 до 60 років. Чоловіків було 29 (36,7 %), жінок – 50 (63,3 %). Серед хворих обох груп за кількістю переважали жителі міста над мешканцями сіл – 58 (73,4 %) проти 21 (26,6 %) особи,  $p < 0,05$ .

Шляхом анкетування встановлено, що присмокування кліщів відзначили 55 (69,6 %) пацієнтів обох груп із 79 опитаних, решта 24 (30,4 %) – не пам'ятали укусів цих членистоногих, але вказували на відвідування місцевостей, де значна кількість кліщів (ліси, присадибні ділянки, дачі, міські парки тощо). Таких постраждалих від укусів кліщів серед пацієнтів групи 1, у котрих діагностували ЛБ, у поєднанні з ХЛЕБВІ, виявилось 33 (75,0 %) особи із 44, а серед хворих групи 2, в яких були ЛБ і ХАЕБВІ – 22 (62,9 %) пацієнти з 35 обстежених.

Надалі встановлювали кількість укусів кліщів, що зазнали постраждали. З'ясовано, що осіб, які вказали на три укуси і більше, виявляли суттєво частіше серед хворих групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) ніж групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) – відповідно 72,3 % проти 12,1 %,  $p < 0,05$ . Водночас серед пацієнтів групи 1, в яких діагностували ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній фазі порівняно з респондентами групи 2 із ЛБ, поєднаним із активною ХЕБВІ, достовірно частіше виявляли осіб, котрі зазнали одного укусу цих членистоногих – відповідно 78,8 % проти 9,1 %,  $p < 0,05$  (рис. 4.1).

При проведенні ретельного аналізу кількості укусів кліщами пацієнтів кожної групи зокрема, з'ясовано таке: серед хворих групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) виявили суттєво більше осіб, на яких кліщі нападали один раз ніж тих, хто зазнав два чи один укус цих членистоногих – 78,8 % проти 9,1 і 12,1 %,  $p < 0,05$  (рис. 4.1). Водночас серед пацієнтів групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) було достовірно більше осіб, які зазнали три і більше укусів кліща ніж тих, хто відзначав два чи один укус – відповідно 77,3 % проти 13,6 і 9,1 %,  $p < 0,05$ .

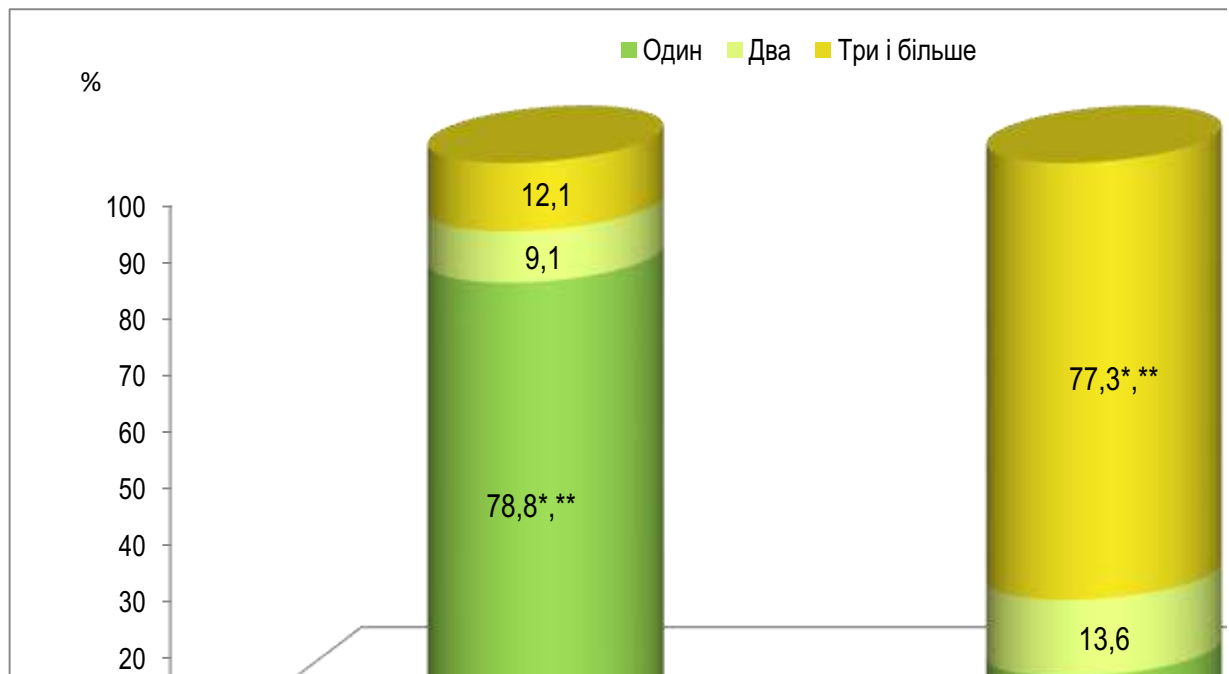


Рисунок 4.1 – Кількість укусів кліщів, яких зазнали хворі на ЛБ у різних групах, %

Примітка. \* – різниця достовірна в межах однієї кількості укусів між групами,  $p < 0,05$ ; \*\* – різниця достовірна між кількістю укусів у межах однієї групи,  $p < 0,05$ .

У подальшому встановлювали місяці, коли 55 хворих обох груп зазнали нападів кліщів. З'ясовано, що до всіх пацієнтів кліщі присмоктувалися з березня по жовтень (з III по X місяці). Також встановлено, що найчастіше хворих групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) вони кусали в липні (VII місяць), тоді як осіб групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) – дещо пізніше, у серпні (VIII) (рис. 4.2).

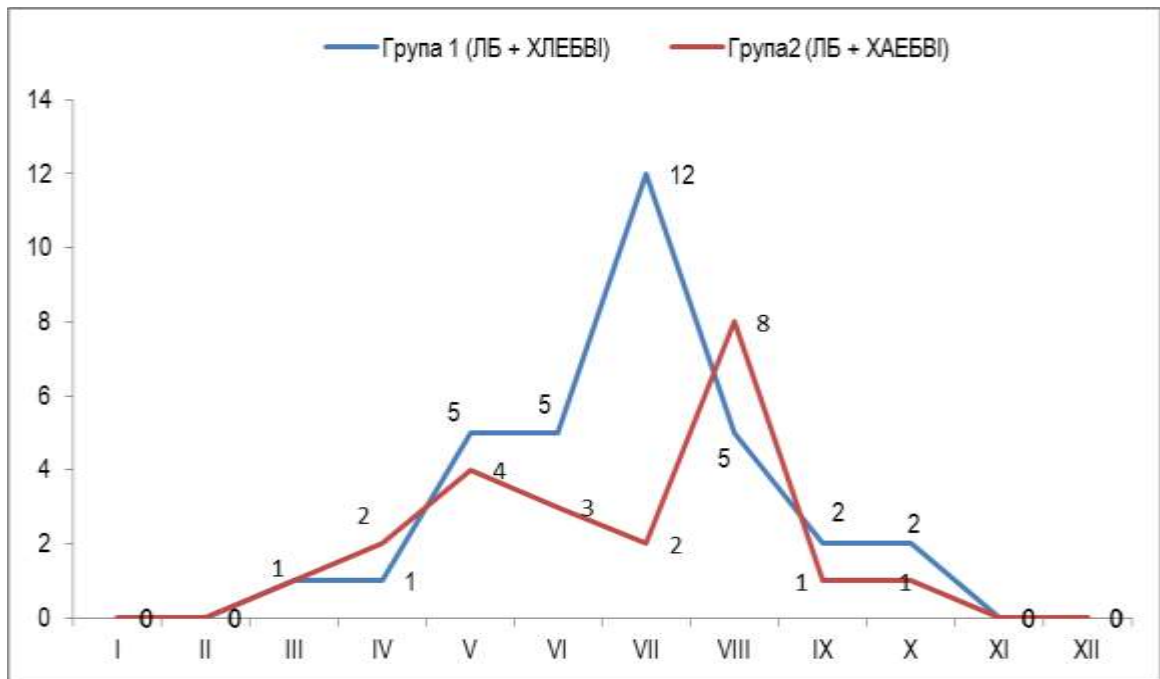


Рисунок 4.2 – Місяці, коли хворі на ЛБ у різних групах зазнали укусів кліщів, n=55, абс. число

Одночасно встановлювали місцевість, на якій пацієнти з ЛБ зазнали нападів кліщів. Хворі обох груп частіше вказували на напади кліщів під час перебування на дачах, роботи на городах чи в садах – 22 (66,7 %) особи з 33 групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і 16 (72,7 %) хворих із 22 групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ), рідше – у лісосмугах і лісах – 8 (24,2 %) із групи 1 і 4 (18,2 %) із групи 2, ще рідше – у паркових зонах – лише 5 (9,1 %) із 55 респондентів обох груп (табл. 4.1).

Також респонденти обох груп зазначали локалізацію присмоктувань кліщів до поверхні їх тіла. Встановлено, що як особи з ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1), так і з ЛБ + ХАЕБВІ (група 2) суттєво частіше зазнавали укусів у ноги –

відповідно 19 (57,6 %) і 14 (63,6 %), порівняно з числом укусів в інші ділянки тіла в кожній групі обстежених зокрема,  $p < 0,05$  (рис. 4.3).

Таблиця 4.1 – Місцевість, де хворі на ЛБ у різних груп зазнавали укусів кліщів,  $n=55$

Місцевість	Група хворих				Разом, $n=55$	
	1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), $n=33$		2 (ЛБ + ХАЕБВІ), $n=22$			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Лісосмуга/ліс	8	24,2	4	18,2	12	21,8
Парк/гідропарк	3	9,1	2	9,1	5	9,1
Дача/город/сад	22	66,7	16	72,7	38	69,1
$\chi^2$ ; $p$	$\chi^2=0,28$ ; $p=0,595$					

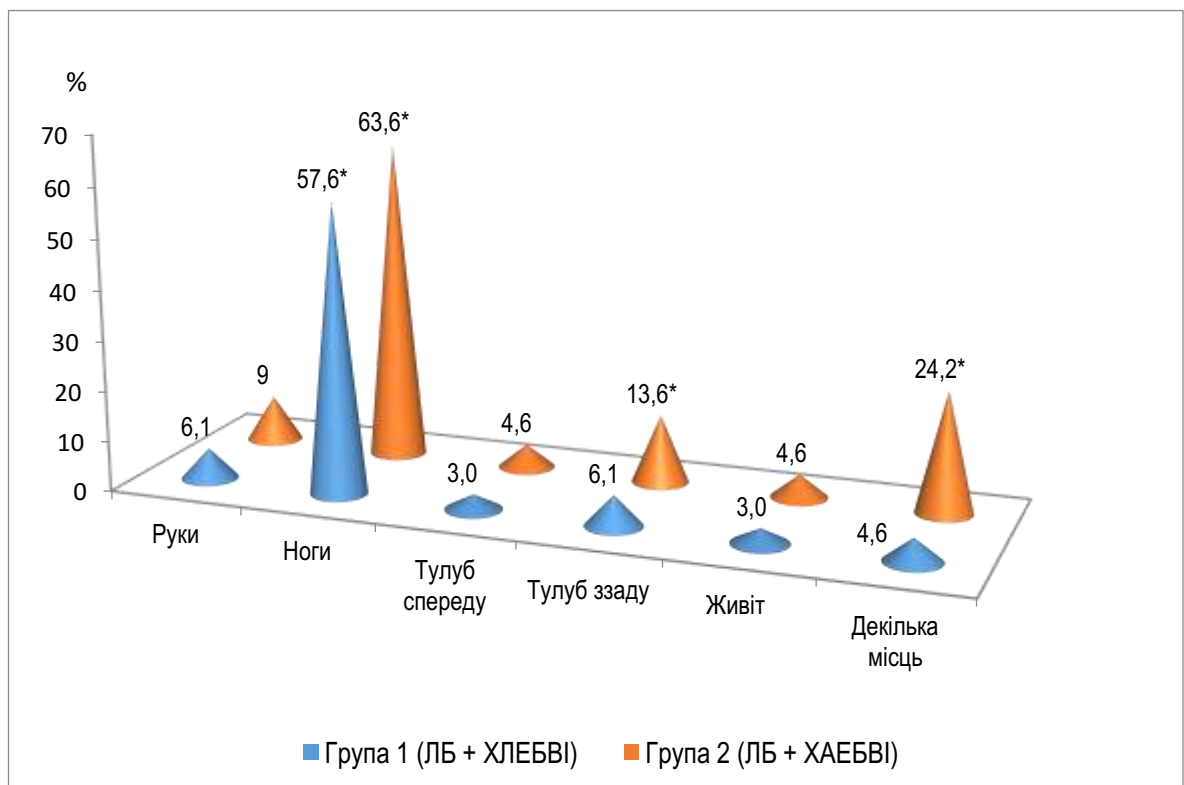


Рисунок 4.3 – Локалізація укусів кліщів хворих на ЛБ у різних групах,  $n=55$ , %

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

Загалом у 33 (60,0 %) пацієнтів обох груп разом місцем нападу кліщів були нижні кінцівки, що значно частіше, порівняно з іншими локалізаціями,  $p < 0,05$ . Варто також зазначити, що осіб, які зазнали укусів кліщів у декілька місць, достовірно було більше серед пацієнтів із ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ (група 2) ніж у групі 1, хворі якої мали ЛБ у поєднанні з ХЛЕБВІ – 8 (24,2 %) проти 1 (4,6 %). Крім цього, серед хворих на ЛБ, поєднаний із ХАЕБВІ (група 2) суттєво частіше виявляли осіб, які зазнали укусів кліщів у тулуб ззаду ніж у групі зіставлення (група 1, ЛБ + ХЛЕБВІ) – 13,6 проти 6,1 %,  $p < 0,05$ . Укусів у шию та голову не зазнав жоден із обстежених пацієнтів (див. рис. 4.3).

Таким чином, кліщі суттєво частіше кусали постраждалих обох груп у ноги ніж в інші ділянки тіла. Серед пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ХАЕБВІ (група 2), порівняно із хворими групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) частіше виявляли осіб, які зазнали укусів кліщів у декілька місць,  $p < 0,05$ .

Щодо способів видалення кліщів вдалося з'ясувати, що пацієнти обох груп видаляли цих членистоногих із поверхні тіла за допомогою декількох способів, однак допомогою медичного працівника скористалися лише по 3 хворих із кожної групи, разом 6 (10,9 %) осіб із 55 опитаних. Пацієнти із ЛБ + ХАЕБВІ (група 2) частіше викручували кліща ніж хворі на ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1): 50,0 проти 3,0 %,  $p < 0,001$  (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Способи видалення кліщів хворими на ЛБ у різних групах,  $n=55$

Хто видалив кліща чи спосіб видалення	Разом, $n=55$		Група хворих				p
			1. ЛБ + ХЛЕБВІ, $n=33$		2. ЛБ + ХАЕБВІ, $n=22$		
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	
1	2	3	4	5	6	7	8
Медичний працівник	6	10,9	3	9,1	3	13,6	0,674

Продовження таблиці 4.2

1	2	3	4	5	6	7	8
Інша особа	9	16,3	6	18,2	3	13,6	0,727
Вирвав пальцями	9	16,3	6	18,2	3	13,6	0,727
Видалив енергійним рухом	10	18,2	6	18,2	4	27,3	0,999
Викрутив	13	23,6	2	6,1	11	50,0*	<0,001
Зішкрябали нігтем	8	14,5	6	18,2	2	9,1	0,454
Продезінфікував місце укусу	10	18,2	7	21,2	3	13,6	0,999
Примітка. * – різниця достовірна в межах одного способу між групами.							

4.2 Клінічні симптоми Лайм-бореліозу, поєданого з хронічною активною та хронічною латентною Епштейна-Барр вірусною інфекцією, і лише хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в різних фазах

Клінічні ознаки ЛБ, поєданого з ХЕБВІ в латентній та активній фазах, а також лише активної ХЕБВІ (ХАЕБВІ) і латентної ХЕБВІ (ХЛЕБВІ) вивчали в 153 хворих. Обстежених пацієнтів розподілили на чотири групи: групу 1 склали 44 особи із ЛБ, поєданим із ХЛЕБВІ (ЛБ + ХЛЕБВІ), групу 2 – 35 пацієнтів із ЛБ, поєданим із ХАЕБВІ (ЛБ + ХАЕБВІ), групу 3 – 36 хворих лише на ХАЕБВІ без ЛБ, групу 4 – 38 особи лише з ХЛЕБВІ без ЛБ.

Встановлено, що ураження опорно-рухової системи (артрит та артралгію) виявили в 92 (60,1 %) пацієнтів із 153, яке здебільшого супроводжувалося болем і припухлістю суглобів. Такі скарги турбували 36 (81,8 %) хворих із 44 групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), 31 (88,6 %) із 35 – групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ), 21 (58,3 %) із 36 – групи 3 (лише ХАЕБВІ) і тільки 4 (10,5 %) осіб із 38 обстежених групи 4 (лише ХЛЕБВІ). Варто зазначити, що здебільшого пацієнти скаржилися на біль і припухлість уражених суглобів



одночасно, рідше їх непокоїв лише біль у них. Водночас жоден із обстежених чотирьох груп не зазначив лише припухлість суглобів без болю.

Вдалося з'ясувати, що ураження суглобів суттєво частіше виявляли у хворих, в яких діагностували поєднання ЛБ із ХЕБВІ, а саме в групах 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) щодо хворих на лише ХЕБВІ у різних фазах, зокрема груп 3 (ХАЕБВІ) і 4 (ХЛЕБВІ) – відповідно 81,8 і 88,6 % проти 58,3 і 10,5 %,  $p < 0,001$ . Стосовно осіб із ураженням опорно-рухової системи серед пацієнтів лише з ХЕБВІ, то таких виявилось достовірно більше у групі 3, в якій встановлено активну фазу цієї вірусної інфекції щодо групи 4 – із латентною ХЕБВІ – 21 (58,3 %) проти 4 (10,5 %),  $p < 0,001$  (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 – Частота ураження суглобів у хворих обстежених груп,  $n=153$

Група хворих								Разом	
1 (ЛБ+ХЛЕБВІ), n=44		2 (ЛБ+ХАЕБВІ), n=35		3 (ХАЕБВІ), n=36		4 (ХЛЕБВІ), n=38			
абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
36	81,8*	31	88,6**	21	58,3***	4	10,5	92	60,1
$\chi^2=62,12; p < 0,001$									
Примітка. * – різниця достовірна між групою 1 і групами 3 і 4; ** – різниця достовірна між групою 2 і групами 3 і 4; *** – різниця достовірна між групами 3 і 4.									

Встановлено, що серед пацієнтів із ХЕБВІ у латентній фазі (група 4) з ураженням опорно-рухового апарату усіх 4 (100,0 %) осіб турбував лише біль суглобів, їх припухлості не виявлено в жодної особи. Оскільки кількість пацієнтів із болем суглобів у цій групі мала, а припухлості їх взагалі не виявлено, у подальшому порівнювали частоту виникнення різних ознак ураження опорно-рухового апарату лише у хворих груп 1, 2 і 3 – відповідно з ЛБ, поєднаним із ХЕБВІ в латентній та активній фазах, і лише з ХАЕБВІ.

При ретельному обстеженні пацієнтів із ураженням опорно-рухового апарату вдалося з'ясувати, що в групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) переважну більшість осіб – 34 (94,4 %) із 36 – турбували як припухлість суглобів, так і їх біль. Водночас лише 2 (5,6 %) хворих цієї групи скаржилися тільки на біль у суглобах. У той же час у групі 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) 21 (67,7 %) пацієнт із 31 із ураженням опорно-рухового апарату скаржився на біль і припухлість суглобів одночасно, а 10 (32,3 %) – лише на біль, у групі 3 (ХАЕБВІ) – відповідно 2 (9,5 %) і 19 (90,5 %) хворих із 21 обстеженого.

При аналізі частоти виявлення зазначених вище ознак ураження опорно-рухової системи у хворих встановлено, що у групах 1 і 2, пацієнти яких страждали від ЛБ, поєднаного з ХЕБВІ в латентній та активній фазах відповідно, суттєво більше було осіб, які скаржилися на припухлість і біль у суглобах ніж тих, хто відзначав лише біль у суглобах – відповідно 94,4 % проти 5,6 % і 67,7 % проти 32,3 %,  $p < 0,05$  (рис. 4.4). Водночас у групі 3 (ХАЕБВІ) достовірно частіше виявляли хворих, яких турбував лише біль у суглобах ніж осіб зі скаргами на припухлість і біль суглобів одночасно – 90,5 % проти 9,5 %,  $p < 0,05$ .

Таким чином, лише на біль у суглобах значно частіше скаржилися хворі на ХАЕБВІ (група 3) порівняно з пацієнтами з ЛБ, поєднаним із ХЕБВІ як у латентній фазі (група 1), так і в активній (група 2) – відповідно 90,5 % проти 5,6 % і 32,3 %,  $p < 0,05$ .

У подальшому у хворих обстежених груп з'ясовували, в яких суглобах біль виникав частіше (рис. 4.5). Встановлено, що в пацієнтів із поєднаною патологією, а саме групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) біль здебільшого виявляли в колінних суглобах майже однаково часто в кожній із них ( $p > 0,05$ ), і суттєво частіше ніж у хворих на лише ХАЕБВІ (група 3) – відповідно 94,4 і 90,3 % проти 28,6 %,  $p < 0,05$ . Дещо рідше пацієнти груп 1 і 2 скаржилися на біль у плечових, ліктьових і кульшових суглобах. Варто зазначити, що кількість таких осіб у вказаних вище групах становила близько

половини хворих і була майже однаковою в цих групах ( $p>0,05$ ), однак суттєво більшою порівняно з хворими групи 3,  $p<0,05$ .

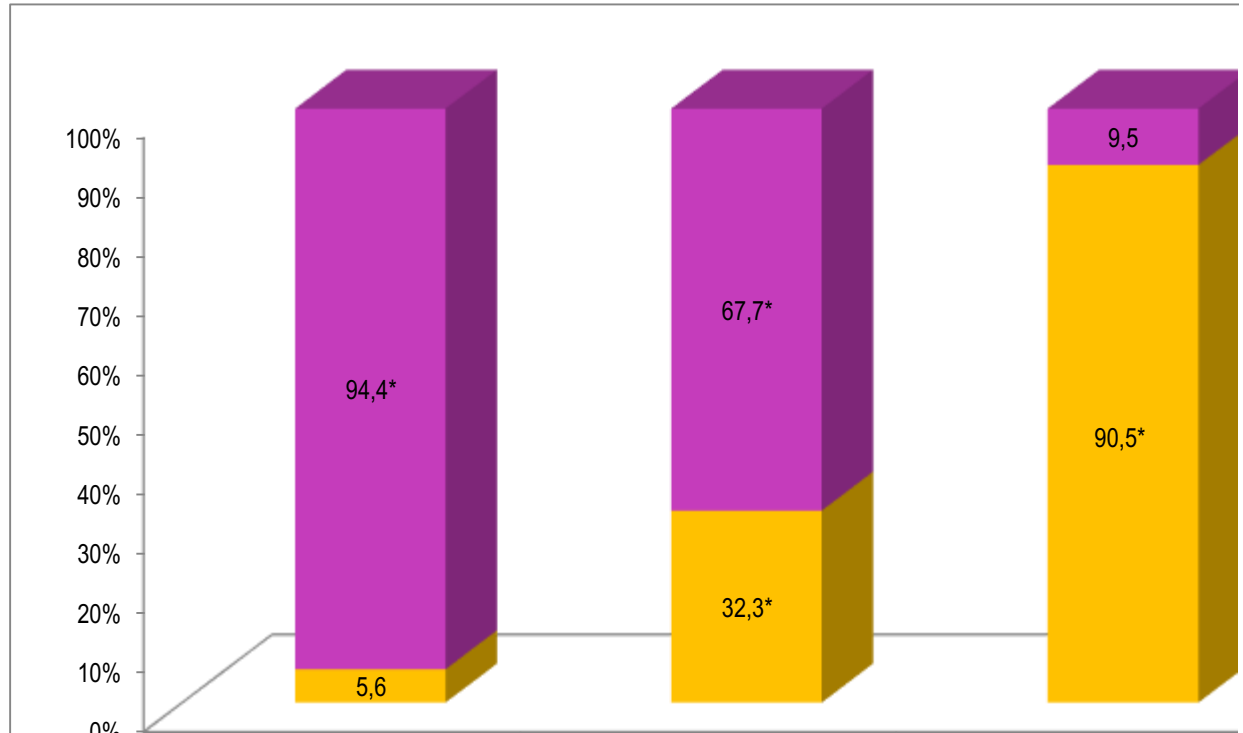


Рисунок 4.4 – Частота ознак ураження опорно-рухової системи у хворих різних груп, %

Примітка. \* – різниця достовірна стосовно одних скарг між групами 1 та 2 ( $p<0,05$ ), групами 1 та 3 ( $p<0,001$ ), групами 2 і 3 ( $p<0,001$ ) ( $\chi^2=62,12$ ;  $p<0,001$ ).

Водночас встановлено, що на біль у гомілково-ступневих суглобах і дрібних суглобах стоп, а також променево-зап'ястних суглобах і дрібних суглобах кистей пацієнти лише з ХАЕБВІ (група 3) скаржилися значно частіше ніж хворі на ЛБ, поєднаний як із ХЛЕБВІ (група 1), так і з ХАЕБВІ (група 2) – відповідно 76,2 проти 27,7 і 22,6 %, 61,9 проти 25,0 і 19,4 %, 42,8 проти 16,7 і 12,9 % та 38,1 проти 13,8 і 9,7 %,  $p<0,05$  (рис. 4.5).

Надалі вимірювали інтенсивність болю суглобів за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). Встановлено, що інтенсивність болю в суглобах була різною в обстежених пацієнтів трьох груп (табл. 4.4). Проведено аналіз ступенів інтенсивності болю в межах кожної із груп зокрема. З'ясовано, що пацієнтів групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) достовірно частіше

турбував помірний біль у суглобах ніж слабкий і сильний біль – 58,3 проти 25,0 і 16,7 % відповідно,  $p < 0,05$ . Більшість хворих групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) і групи 3 (ХАЕБВІ) також вказували на помірний біль у суглобах, проте достовірну різницю виявлено лише між частотою помірного і сильного болю – відповідно 51,6 % проти 16,0 % і 52,3 % проти 4,8 %,  $p < 0,05$ . Водночас суттєвої різниці щодо частоти виявлення помірного і слабого болю в пацієнтів цих груп не виявлено – відповідно 51,6 % проти 32,3 % і 52,3 % проти 42,9 %,  $p > 0,05$ .

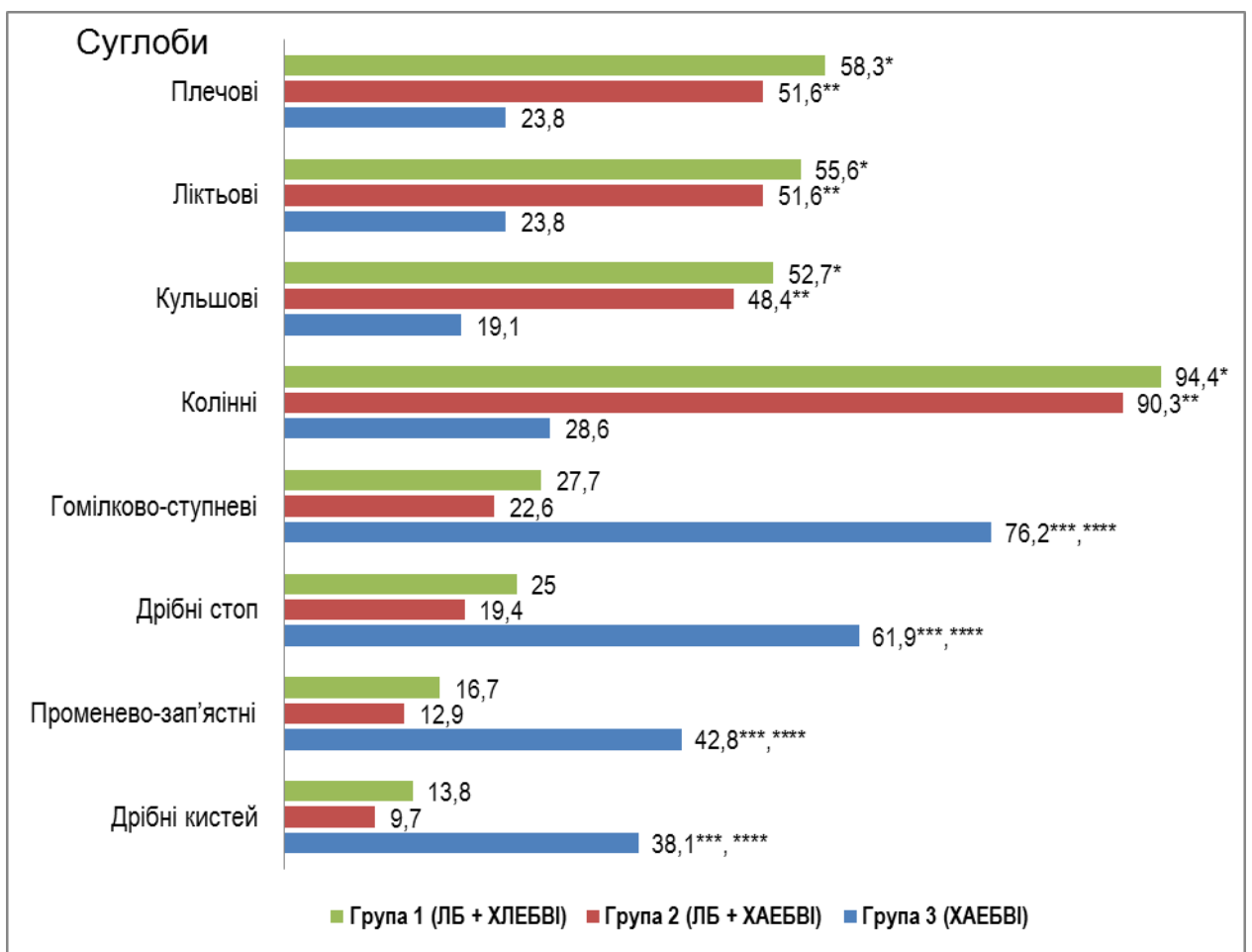


Рисунок 4.5 – Уражені суглоби, в яких хворі різних груп зауважували біль, %

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

Проведено аналіз частоти різної інтенсивності болю у хворих різних груп. Встановлено, що на сильний біль достовірно частіше вказували

пацієнти, в яких була поєднана патологія ЛБ із ХЕБВІ як у латентній фазі, так і в активній – групи 1 і 2 порівняно з пацієнтами групи 3 (лише ХАЕБВІ) – відповідно 16,7 і 16,1 % проти 4,8 %,  $p < 0,05$  (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Частота різної інтенсивності болю суглобів (за ВАШ) у хворих обстежених груп,  $n=88$

Група	Інтенсивність болю, мм							
	Нема болю 0–4		Слабкий біль 5–44		Помірний біль 45–74		Сильний біль 75–100	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), $n=36$	0	0	9	25,0	21	58,3*	6	16,7***
2 (ЛБ + ХАЕБВІ), $n=31$	0	0	10	32,3	16	51,6**	5	16,1***
3 (ХАЕБВІ), $n=21$	0	0	9	42,9	11	52,3**	1	4,8

Примітка. \* – різниця достовірна між помірним і слабким та сильним болем у групі 1,  $p < 0,05$ ; \*\* – різниця достовірна між помірним і сильним болем у групах 2 і 3,  $p < 0,05$ ; \*\*\* – різниця достовірна між сильним болем у кожній із груп 1 і 2 та в групі 3,  $p < 0,05$ .

Таким чином, пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ, достовірно частіше турбував помірний біль у суглобах ніж слабкий і сильний біль – 58,3 % проти 25,0 % і 16,7 % відповідно,  $p < 0,05$ . Більшість хворих на ЛБ і ХАЕБВІ та на лише ХАЕБВІ також відзначали помірний біль у суглобах, проте достовірну різницю в групах виявлено лише з частотою сильного болю – відповідно 51,6 % проти 16,0 % і 52,3 % проти 4,8 %,  $p < 0,05$ . Сильний біль суттєво частіше відзначали хворі з поєднаною патологією ЛБ із ХЕБВІ як у латентній фазі, так і в активній порівняно з пацієнтами з лише ХАЕБВІ – відповідно 16,7 і 16,1 % проти 4,8 %,  $p < 0,05$ . Біль у гомілково-ступневих суглобах, дрібних суглобах стоп, променево-зап'ястних суглобах і дрібних суглобах кистей достовірно частіше відзначали хворі на ХАЕБВІ порівняно з

пацієнтами з ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ та ХАЕБВІ, – відповідно 76,2 % проти 27,7 і 22,6 %; 61,9 % проти 25,0 % і 19,4 %; 42,8 % проти 16,7 і 12,9 %; 38,1 % проти 13,8 % і 9,7 %,  $p < 0,05$ .

За допомогою додаткових апаратних методів обстеження (рентгенографія, УЗД, МРТ) у 7 (7,9 %) із 88 пацієнтів із ураженням опорно-рухової системи вдалося виявити кісти Бейкера, у тому числі у 5 (13,9 %) із 36 хворих групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і у 2 (6,5 %) із 31 – групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ).

Крім ураження опорно-рухової системи, у 52 (33,9 %) осіб із 153 обстежених пацієнтів чотирьох груп виявили лімфаденопатію (ЛАП). Встановлено, що кількість осіб із ЛАП у кожній із перших трьох груп: 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), 2 (ЛБ+ХАЕБВІ) і 3 (ХАЕБВІ) була суттєво більшою порівняно з групою 4 (ХЛЕБВІ) – відповідно 29,5, 54,2 і 50,0 % проти 5,3 %,  $p < 0,05$  (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Частота виявлення лімфаденопатії у хворих обстежених груп,  $n=153$

Група хворих								Разом	
1 (ЛБ+ХЛЕБВІ), n=44		2 (ЛБ+ХАЕБВІ), n=35		3 (ХАЕБВІ), n=36		4 (ХЛЕБВІ), n=38			
абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
13	29,5*	19	54,2*	18	50,0*	2	5,3	88	57,5
Примітка. * – різниця достовірна між кожною з груп 1, 2, 3 і групою 4, $p < 0,05$ .									

Отже, лімфаденопатію значно частіше виявляли у хворих на ЛБ, поєднаний із ХЛЕБВІ, ХАЕБВІ та на лише ХЕБВІ в активній фазі ніж в осіб із ХЕБВІ в латентній фазі окремо,  $p < 0,05$ .

При з'ясуванні спеціальності лікарів, які діагностували ЛАП, встановлено, що половину пацієнтів на обстеження скерували неврологи та онкологи разом – по 25,0 %, дерматовенерологи і ревматологи – по 17,3 %,

найменше пацієнтів направили лікарі загальної практики – сімейної медицини та отоларингологи – лише по 7,7 % (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Розподіл лікарів, які скерували хворих із лімфаденопатією на обстеження, за спеціальностями

Спеціальність лікаря	Пацієнти	
	абс. число	%
Дерматовенеролог	9	17,3
Загальна практика – сімейна медицина	4	7,7
Невролог	13	25,0
Онколог	13	25,0
Отоларинголог	4	7,7
Ревматолог	9	17,3
Разом	52	100,0

При огляді пацієнтів насамперед з'ясовували локалізацію збільшених лімфовузлів. Виявили, що в 41 (78,8 %) особи з 52 обстежених із ЛАП, збільшеними були регіонарні лімфатичні вузли, а саме: у 15 (36,6 %) – підщелепні, ще у 15 (36,6 %) – передньошийні, у 13 (31,7 %) – пахвині, у 7 (17,1 %) – задньошийні, у 4 (9,8 %) – пахові (рис. 4.6). Водночас, в 11 (21,2 %) хворих виявлено генералізовану ЛАП.

Далі з'ясовували, яким чином 11 хворих із генералізованою ЛАП розподілилися у групах. Встановлено, що у 2 пацієнтів діагностовано ЛБ, поєднаний із ХЕБВІ в латентній фазі (група 1), ще у 2 – лише латентну ХЕБВІ (група 4), у 4 – ЛБ, поєднаний із ХЕБВІ в активній фазі (група 2), у решти 3 хворих – лише активну ХЕБВІ (група 3) (рис. 4.7).

Крім ураження опорно-рухової системи та лімфаденопатії, у хворих із різною частотою в групах виявляли ще й скарги на розлади сну, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, зниження

здатності до виконання точних дій, емоційну лабільність, ураження серцево-судинної системи, ураження очей, міалгії, біль голови, гарячку.

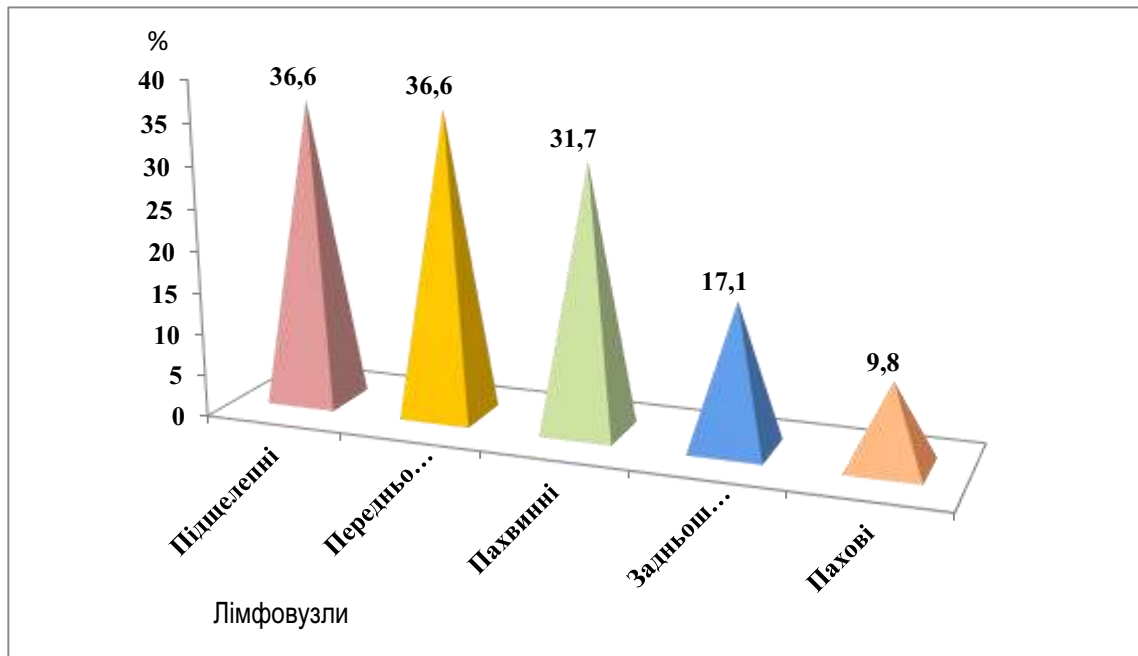


Рисунок 4.6 – Локалізація збільшених регіонарних лімфатичних вузлів в обстежених хворих із лімфаденопатією, n=41, %

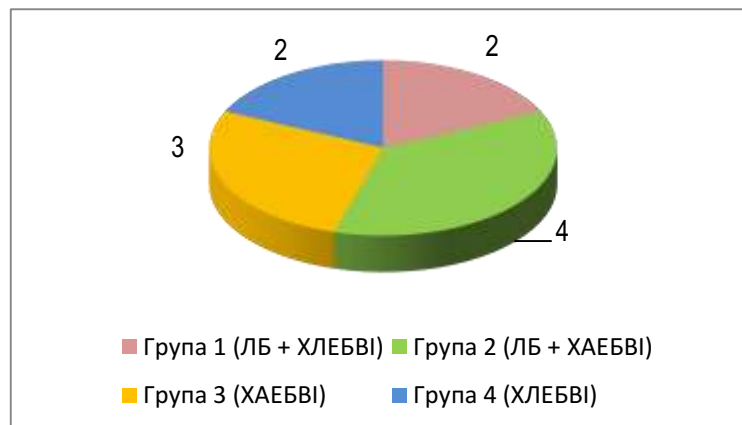


Рисунок 4.7 – Кількість хворих із генералізованою лімфаденопатією в обстежених групах, n=11, абс. число

Надалі з'ясовували частоту зазначених вище клінічних ознак хвороби в пацієнтів кожної групи зокрема (табл. 4.7). Розлади сну, підвищену



втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, а також емоційну лабільність виявляли майже однаково часто хворі груп 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) і 3 (ХАЕБВІ),  $p > 0,05$ , водночас значно частіше ніж особи групи 4 (ХЛЕБВІ),  $p < 0,05$ . Встановлено, що пацієнтів із зниженою здатністю до виконання точних дій та ураженням серцево-судинної системи суттєво частіше виявляли у групах із поєднаною патологією – 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) – порівняно з групою 3 (ХАЕБВІ), відповідно 36,4 % і 22,9 % проти 11,1 % та 13,6 % і 14,3 % проти 5,6 %,  $p < 0,05$ . У групі 4 (ХЛЕБВІ) жодна особа не висловлювала скарг на зниження здатності до виконання точних дій та емоційну лабільність. Водночас, варто зазначити, що ураження очей достовірно частіше діагностували у хворих груп 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) і 3 (ХАЕБВІ) порівняно з групою 4 (ХЛЕБВІ),  $p < 0,05$ .

Таблиця 4.7 – Частота виявлення інших скарг у хворих обстежених груп,  $n=153$

Скарга	Група хворих							
	1 (ЛБ+ХЛЕБВІ), $n=44$		2 (ЛБ+ХАЕБВІ), $n=35$		3 (ХАЕБВІ), $n=36$		4 (ХЛЕБВІ), $n=38$	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Розлади сну	18	40,9	16	45,7	14	38,9	3	7,9
	$\chi^2=9,53; p<0,001^*$							
Підвищена втома/загальна слабкість	14	31,8	15	42,9	11	30,6	2	5,3
	$\chi^2=7,77; p=0,005^*$							
Погіршення пам'яті та мислення	16	36,4	14	40,0	10	27,8	1	2,6
	$\chi^2=12,48; p<0,001^*$							
Зниження здатності до виконання точних дій	16	36,4	8	22,9	4	11,1	0	0
	$\chi^2=19,81; p<0,001^*$							

Продовження таблиці 4.7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Емоційна лабільність	14	31,8	16	45,7	11	30,6	0	0
	$\chi^2=11,38; p<0,001^*$							
Ураження серцево-судинної системи	6	13,6	5	14,3	2	5,6	1	2,6
	$\chi^2=4,03; p=0,045^*$							
Ураження очей	7	15,9	8	22,9	10	27,8	1	2,6
	$\chi^2=1,51; p=0,219$							
Біль м'язів	6	13,6	14	40,0	9	25,0	0	0
	$\chi^2=5,95; p=0,015^*$							
Біль голови	13	29,5	15	42,9	10	27,8	0	0
	$\chi^2=10,50; p=0,001^*$							
Гарячка	10	25,0	18	51,4	13	36,1	0	0
	$\chi^2=7,77; p=0,005^*$							
Примітка. * – різниця достовірна між групами.								

Біль м'язів, голови та гарячку достовірно частіше виявляли у хворих із ЛБ + ХАЕБВІ (група 2) порівняно з пацієнтами з ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1) – у 14 (40,0 %), 15 (42,9 %) і 18 (51,4 %) проти 6 (13,6 %), 8 (18,2 %) і 10 (25,0 %),  $p<0,05$  (див. табл. 4.7). Водночас у жодного пацієнта з латентною ХЕБВІ (група 4) зазначених вище скарг не було. Також їх не турбували зниження здатності до виконання точних дій та емоційна лабільність.

Таким чином, в обстежених хворих здебільшого виявляли ураження опорно-рухової системи – у 92 (60,1 %) осіб, лімфаденопатію – у 52 (33,9 %), розлади сну – у 51 (33,3 %) і погіршення пам'яті та мислення – у 41 (26,8 %) пацієнта. На біль м'язів, голови та гарячку суттєво частіше скаржилися особи з ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в активній фазі ніж пацієнти з ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ.

У подальшому ретельно проаналізували клінічні ознаки ураження очей у 26 (17,0 %) пацієнтів із 153 обстежених. Оскільки таких осіб виявилось небагато, проводити розподіл частоти різних уражень очей у кожній із груп хворих вважали за недоцільне через неможливість встановити достовірність різниці. Отже, увеїт виявили у 12 (46,2 %) пацієнтів, дещо рідше діагностували кератит – у 10 (38,5 %) осіб, водночас ангіопатію і синдром сухого ока знаходили найрідше – по 2 (7,7 %) хворих.

Ураження серцево-судинної системи виявили в 14 пацієнтів, у тому числі у 9 (64,3 %) осіб діагностували міокардит, у 3 (21,4 %) – порушення серцевого ритму без ознак міокардиту, а у 2 (14,3 %) – кардіалгію. Статистично достовірної різниці між частотою цих скарг у пацієнтів різних груп не встановлено через малу кількість осіб із зазначеною вище патологією.

Таким чином, серед хворих на ЛБ, поєднаний із ХЕБВІ в латентній та активній фазі, частіше ніж серед осіб із ХАЕБВІ виявляли пацієнтів із зниженою здатністю до виконання точних дій та ураженням серцево-судинної системи – відповідно 36,4 і 22,9 проти 11,1 % та 13,6 і 14,3 проти 5,6 %,  $p < 0,05$ .

Висновки до розділу 4.

1. Пацієнти з ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ, суттєво частіше зазнавали одного нападу кліща ніж два і більше, а особи з ЛБ і ХАЕБВІ здебільшого піддавалися трьом і більше укусам кліщів,  $p < 0,05$ . Хворі на ЛБ, поєднаний як із ХЛЕБВІ, так і з ХАЕБВІ, значно частіше зазнали нападів кліщів на присадибних ділянках (дачах/городах/садах) ніж у лісосмугах/лісах чи парках,  $p < 0,05$ .

2. У хворих на ЛБ, поєднаний із ХЕБВІ як у латентній так і в активній фазах, із ураженням опорно-рухового апарату суттєво частіше виявляли наявність припухлості та болю в суглобах ніж лише біль у них – відповідно в 94,4 проти 5,6 % і в 67,7 проти 32,3 %,  $p < 0,05$ . Водночас

пацієнти з лише ХАЕБВІ з ураженням суглобів, здебільшого скаржилися на біль у суглобах ніж на їх припухлість і біль – 90,5 проти 9,5 %,  $p < 0,05$ .

3. У пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ХЕБВІ в латентній та активній фазах, біль здебільшого виникав у колінних суглобах без суттєвої різниці між групами, однак значно частіше ніж у хворих на ХАЕБВІ – відповідно у 94,4 і 90,3 проти 28,6 %,  $p < 0,05$ . Більше половини осіб у групах із поєднаною патологією скаржилися ще й на біль у плечових, ліктьових і кульшових суглобах, що також суттєво частіше порівняно з групою лише з ХАЕБВІ,  $p < 0,05$ .

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [193–197].

## РОЗДІЛ 5

### **ВИЗНАЧЕННЯ ВМІСТУ 25-ГІДРОКСИВІТАМІНУ D У СИРОВАТКАХ КРОВІ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЮ В ЛАТЕНТНІЙ ТА АКТИВНІЙ ФАЗАХ, І ЛИШЕ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ В РІЗНИХ ФАЗАХ**

Вміст вітаміну D у сироватках крові оцінювали за рівнем 25 гідроксивітаміну D (25[ОН]D), який визначали в 153 хворих, у тому числі в 79 пацієнтів із Лайм-бореліозом (ЛБ) у поєднанні з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією (ХЕБВІ) у латентній та активній фазах і в 74 осіб із лише ХЕБВІ в різних фазах.

Застосували такі критерії забезпеченості організму вітаміном D за сироватковою концентрацією загального 25(ОН)D: < 20 нг/мл (< 50 нмоль/л) – дефіцит вітаміну D (ДВД);  $\geq 20$  нг/мл ( $\geq 50$  нмоль/л) і < 30 нг /мл (< 75 нмоль/л) – недостатність вітаміну D (НВД); 30-50 нг/мл (75-125 нмоль/л) – достатній рівень вітаміну D (ДРВД); > 50-60 нг/мл (> 125-150 нмоль/л) – безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D (БРВД); > 60-100 нг/мл (> 150-250 нмоль/л) – зона невизначеності з потенційними перевагами чи ризиками; > 100 нг/мл (> 250 нмоль/л) – надлишок/зона токсичності вітаміну D.

У сироватках крові хворих усіх чотирьох груп визначали чотири таких рівні 25(ОН)D: ДВД, НВД, ДРВД і БРВД. Варто зазначити, що БРВД відзначали лише в групах пацієнтів із ХЕБВІ в латентній фазі, а саме 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і 4 (лише ХЛЕБВІ).

Найчастіше в обстежених пацієнтів (у 68,0 %) виявляли нестачу вітаміну D, зокрема у 71 (46,4 %) особи – ДВД, у 33 (21,6 %) – НВД. Лише в 43 (28,1 %) хворих встановлено ДРВД і в 6 (3,9 %) – БРВД (рис. 5.1).

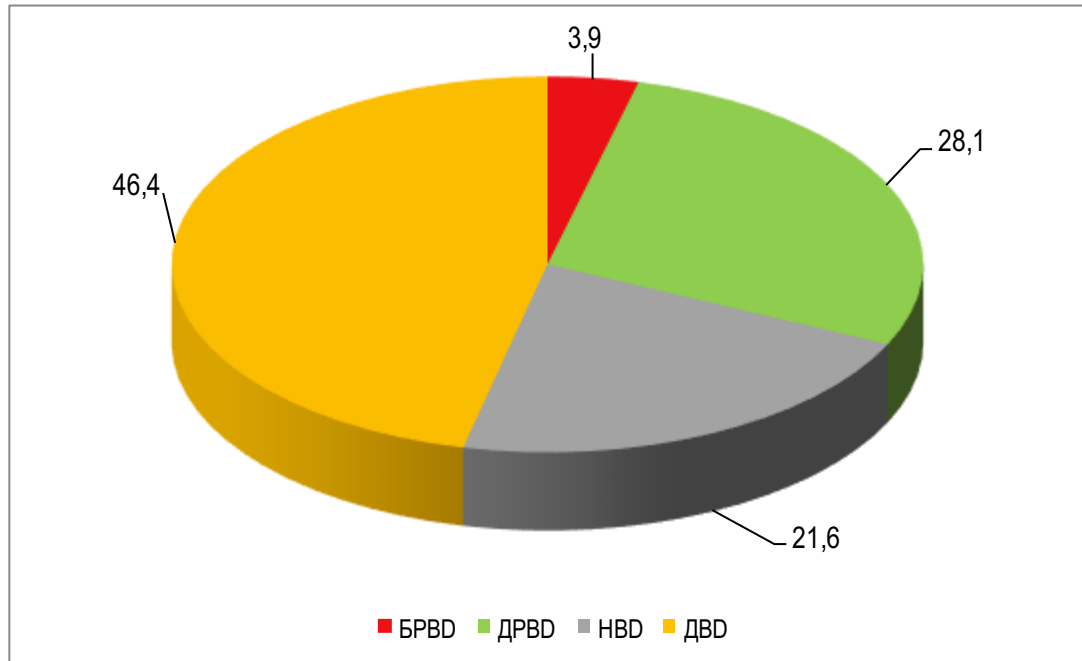


Рисунок 5.1 – Частка хворих із різними рівнями 25(ОН)D у сироватках крові, n=153, %

У подальшому проаналізували рівні 25(ОН)D у сироватках крові хворих різних груп (рис. 5.2). Встановлено, що БРВД виявляли лише в сироватках крові пацієнтів, в яких була ХЕБВІ в латентній фазі – у 2 (4,5 %) осіб групи 1 (ЛБ у поєднанні з ХЛЕБВІ) і в 4 (10,5 %) – групи 4 (лише ХЛЕБВІ). Хворих, які мали ДРВД, було найменше серед осіб, в яких діагностували ХЕБВІ в активній фазі – у 4 (11,4 %) пацієнтів групи 2 (ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ) і у 2 (5,6 %) – групи 3 (лише ХАЕБВІ). Майже третину пацієнтів із таким рівнем вітаміну D у сироватках крові виявили в групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) – 14 (31,8 %). Водночас серед хворих групи 4 (лише ХЛЕБВІ) осіб із ДРВД було найбільше – 23 (60,5 %) і суттєво більше ніж в інших групах обстежених ( $p < 0,05$ ).

Ще й з'ясовано, що у групі 3 (лише ХЕБВІ в активній фазі) була найбільша кількість пацієнтів із ДВД щодо хворих із таким рівнем вітаміну D у групах 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і 4 (лише ХЛЕБВІ) – 30 (83,3 %) проти 16 (36,4 %) і 5 (13,2 %),  $p < 0,05$  (рис. 5.2).

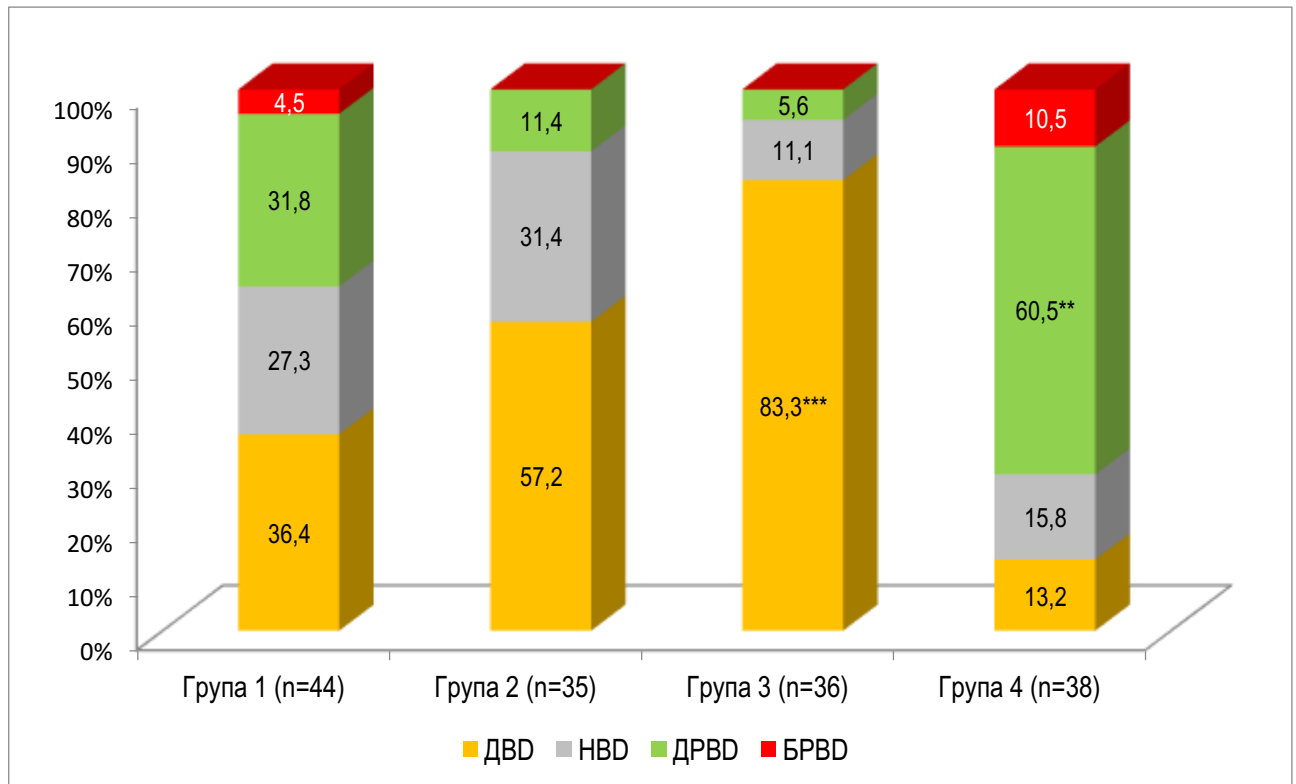


Рисунок 5.2 – Відсоток хворих із різними рівнями 25(OH)D у сироватках крові в обстежених групах, %

Примітка. \* – різниця достовірна щодо БРВД між групою 4 та групами 1, 2 і 3; \*\* – різниця достовірна щодо ДРВД між групою 4 та групами 1, 2 і 3; \*\*\* – різниця достовірна щодо НВД між групами 2 і 3; \*\*\*\* – різниця достовірна щодо ДВД між групою 3 і групами 1 і 4 ( $\chi^2=62,12$ ;  $p<0,001$ ).

Таким чином, у групах хворих, в яких була активна фаза ХЕБВІ – у поєднанні з ЛБ (група 2) і без ЛБ (група 3) – виявили найбільшу кількість осіб із низьким вмістом вітаміну D у сироватках крові – ДВД і НВД разом, порівняно з групою пацієнтів, у котрих діагностували лише ХЕБВІ в латентній фазі (група 4) – відповідно 88,6 і 94,4 % проти 29,0 %,  $p<0,05$ . Водночас, осіб із належним вмістом вітаміну D у сироватках крові (ДРВД і БРВД разом) у групах пацієнтів із ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1) і ХЛЕБВІ (група 4) було суттєво більше ніж у групах, в яких були особи з ХАЕБВІ разом із ЛБ (група 2) та лише ХАЕБВІ (група 3) – відповідно 36,3 і 80,0 % проти 11,4 і 5,6 %  $p<0,05$ .

Також вираховували середній вміст 25(OH)D у сироватках крові хворих кожної групи (табл. 5.1).

Таблиця 5.1 – Рівень 25(OH)D у сироватках крові хворих різних груп, (Mean±SD), нг/мл

Показник	Здорові, n=30	Група хворих			
		1, ЛБ + ХЛЕБВІ, n=44	2, ЛБ + ХАЕБВІ, n=35	3, ХАЕБВІ без ЛБ, n=36	4, ХЛЕБВІ без ЛБ, n=38
Рівень 25(OH)D	41,32 ± 1,18 ****	24,91 ± 1,77	19,27 ± 1,39	14,48 ± 1,11***	39,05 ± 2,05*,**
Примітка. * – різниця достовірна між групами 4 і 1, p<0,05; ** – різниця достовірна між групами 4 і 2, p<0,05; *** – різниця достовірна між групами 3 і 2, p<0,05; **** – різниця достовірна між здоровими і групами 1, 2 і 3, p<0,05.					

Отримані результати свідчать, що в сироватках крові пацієнтів груп 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) і 3 (лише ХАЕБВІ) середній рівень вітаміну D пацієнтів, у котрих ХЕБВІ в активній фазі – група 2 (ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ) і 3 (лише ХАЕБВІ) – вміст 25(OH)D у сироватках крові суттєво нижчий ніж в осіб, в яких лише ХЛЕБВІ (група 4) – відповідно (19,27 ± 1,39) нг/мл і (14,48 ± 1,11) нг/мл проти (39,05 ± 2,05) нг/мл, p<0,05. Водночас рівень цього вітаміну в сироватках крові хворих лише з ХАЕБВІ (група 3) виявився ще й нижчим ніж у групі осіб із ЛБ в поєднанні з ХЛЕБВІ (група 1), p<0,05.

#### Висновки до розділу 5.

1. Низький рівень вітаміну D (дефіцит і недостатність разом) у сироватках крові частіше реєстрували у хворих на ХЕБВІ в активній фазі як разом із ЛБ, так і окремо порівняно з пацієнтами лише з цією вірусною інфекцією в латентній фазі – відповідно у 88,6 і 94,4 % проти 29,0 %, p<0,05.

2. Належний вміст вітаміну D (достатній і безпечний, але не цільовий рівні разом) у сироватках крові був здебільшого в пацієнтів із лише ХЕБВІ в латентній фазі чи в поєднанні її з ЛБ порівняно з хворими на цю вірусну інфекцію в активній фазі, поєднаній із ЛБ, чи окремо – відповідно у 80,0 і 36,3 % проти 11,4 і 5,6 % осіб, p<0,05.



3. У пацієнтів лише із ХЕБВІ в латентній фазі середній рівень 25(OH)D у сироватках крові суттєво вищий ніж в осіб із цією хворобою в активній фазі як у поєднанні з ЛБ, так і без нього – відповідно  $(35,01 \pm 1,96)$  нг/мл проти  $(18,69 \pm 1,71)$  нг/мл і  $(15,53 \pm 1,16)$  нг/мл,  $p < 0,05$ . Водночас вміст цього вітаміну в сироватках крові хворих на ХЕБВІ в латентній фазі в поєднанні з ЛБ також більший ніж в осіб лише з активною фазою вірусної інфекції,  $p < 0,05$ .

4. Вміст вітаміну D у сироватках крові мешканців Тернопільщини, хворих на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ та лише на ХЕБВІ, вивчено вперше.

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в науковій публікації авторки [198].

## РОЗДІЛ 6

### ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ, ПОЄДНАНИЙ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ЕПШТЕЙНА-БАРР ВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ ТА НЕСТАЧЕЮ ВІТАМІНУ D

Спостерігали 67 хворих на ЛБ віком від 28 до 60 років. Чоловіків було 22 (32,8 %), жінок – 45 (67,2 %). У 36 (51,1 %) із 67 обстежених, окрім ЛБ, діагностовано ХЕБВІ в латентній фазі (ХЛЕБВІ), у решти 31 пацієнта, окрім ЛБ діагностували ХЕБВІ в активній фазі (ХАЕБВІ). Відповідно до зазначених діагнозів усіх пацієнтів поділили на 2 групи: групу 1 склали 36 хворих на ЛБ, поєднаний із ХЛЕБВІ та групу 2 – 31 хворий ЛБ + ХАЕБВІ. У групу порівняння увійшли 30 донорів крові, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися від пацієнтів зазначених вище груп.

Хворих обох груп турбувало ураження суглобів. Варто зазначити, що здебільшого пацієнти скаржилися на біль і припухлість уражених суглобів одночасно, рідше їх непокоїв лише біль у них. Водночас жоден із обстежених хворих обох груп не скаржився лише на припухлість суглобів без болю.

Для оцінки активності патологічного процесу в уражених суглобах використали індекс DAS (disease activity score), а саме модифікацію DAS28.

Хворі також скаржилися на розлади сну, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, міалгії, гарячку, збільшення лімфатичних вузлів, однак із різною частотою в кожній із двох груп.

При аналізі результатів визначення активності патологічного процесу в уражених суглобах за індексом DAS28 до початку лікування встановили, що хворих із ремісією артритів не було в жодній із обстежених груп.

З'ясовано, що осіб із низькою активністю артритів достовірно більше було в групі хворих на ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1) порівняно з групою пацієнтів із ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ (група 2): 12 (33,3 %) проти 4 (12,9 %),  $p < 0,05$ . Кількість осіб із середнім і високим ступенями активності патологічного

процесу в суглобах суттєво не відрізнялася в обох групах – у групі хворих на ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1) їх було відповідно 10 (27,8 %) і 14 (38,9 %) проти 15 (48,4 %) і 12 (38,7 %) у групі 2 (ЛБ + ХАБВІ),  $p > 0,05$ .

Крім болю в суглобах обстежені особи висловлювали й інші скарги. Так, встановлено, що хворі на ЛБ + ХАЕБВІ (група 2) суттєво частіше скаржилися на біль м'язів, гарячку та лімфаденопатію порівняно з пацієнтами на ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1) – 12 (38,7 %) проти 6 (16,7 %), 14 (45,2 %) проти 8 (22,2 %) і 16 (51,6 %) проти 10 (27,7 %) відповідно,  $p < 0,05$ . Водночас частота виявлення таких скарг як розлади сну (безсоння і/або хронічне недосипання), підвищена втома/загальна слабкість, погіршення пам'яті та мислення у хворих обох груп достовірно не відрізнялася – у пацієнтів із ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1) відповідно в 13 (36,1 %), 12 (33,3 %) і 10 (27,7 %) проти 12 (38,7 %), 11 (35,5 %) і 10 (32,3 %) осіб у групі 2 з ЛБ + ХАЕБВІ,  $p > 0,05$ .

Ступінь забезпеченості вітаміном D організму хворих обох груп був різним. Встановлено, що осіб із безпечним, але не цільовим рівнем вітаміну D (БРВД) не було в жодній із обстежених груп. Водночас пацієнтів із достатнім рівнем вітаміну D (ДРВД) у сироватках крові було суттєво більше в групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) порівняно з обстеженими групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ): 13 (36,1 %) проти 4 (12,9 %),  $p < 0,05$ . Хворих із дефіцитом вітаміну D (ДВД) виявили дещо більше в групі 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) – 16 (51,6 %) проти 11 (30,6 %) у групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), однак без достовірної різниці,  $p > 0,05$ . Відсоток осіб із недостатністю вітаміну D (НВД) суттєво не відрізнявся в обох групах – 33,3 і 35,5 відповідно в групах 1 і 2.

Для лікування ЛБ пацієнтам обох груп призначили антибактерійний препарат доксицикліну гідрохлорид усередину по 100 мг двічі на день протягом 28 днів. Крім етіотропного лікування хворі отримували ще й ентерол 250 (ліофілізовані сахароміцети буларді CNCM I-745, 250 мг) по 1

пакетику 2 рази на добу та сухий екстракт плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу *per os* таким же за тривалістю курсом як антибіотик.

Виявлені недостатність і дефіцит рівня 25(OH)D у сироватках крові 66,9 % пацієнтів групи 1 (ЛБ+ХЛЕБВІ) і у 81,7 % обстежених групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) спонукала нас додатково призначити усім хворим обох груп холекальциферол (вітамін D3) у дозі 5 600 МО по 1 таблетці на добу всередину 1 раз на тиждень курсом 4 тижні (28 днів). Вітамін D застосовували в дозах, рекомендованих Консенсусом українських експертів: «Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих» (2023).

Ефективність лікування хворих обох груп аналізували на 29-й день від початку комплексної терапії. Критеріями її були динаміка клінічних ознак хвороби, активності патологічного процесу в уражених суглобах (за DAS28) і рівнів 25(OH)D у сироватках крові пацієнтів.

Встановлено, що на 29-й день від початку комплексної терапії в частини хворих в обох групах досягнуто ремісії патологічного процесу в уражених суглобах, проте таких виявилось достовірно більше у групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) порівняно з групою 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) – відповідно 23 (63,9 %) проти 9 (29,0 %),  $p < 0,05$  (табл. 6.1). При цьому варто зазначити, що ремісії артритів до лікування не було в жодного хворого в обох групах.

Після призначеного комплексного лікування кількість осіб із низькою активністю артритів порівняно з їх числом до лікування суттєво збільшилася лише в групі 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) – із 4 (12,9 %) до 12 (38,7 %),  $p < 0,05$ . Водночас кількість таких пацієнтів у групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) достовірно не змінилася – відповідно 10 (27,8 %) та 11 (30,6 %).

Варто зазначити, що кількість осіб із середньою активністю патологічного процесу в уражених суглобах щодо початку лікування суттєво зменшилася в обох групах – із 10 (27,8 %) до 2 (5,5 %) (у групі 1, ЛБ + ХЛЕБВІ) і з 15 (48,4 %) до 7 (22,6 %) (у групі 2, ЛБ + ХАЕБВІ),  $p < 0,05$ .

Водночас пацієнтів із такою активністю артритів виявилось достовірно менше в групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) порівняно з групою 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) – 5,5 % проти 22,6 %,  $p < 0,05$ . Щодо хворих із високою активністю артриту, то таких залишилося лише 3 (9,7 %) у групі 2 (ЛБ + ХАЕБВІ). Водночас стосовно початку лікування їх кількість зменшилася більше ніж у 4 рази – із 38,7 % до 9,7 %,  $p < 0,05$ , однак у групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) осіб з такою активністю артриту в цей час не виявлено взагалі (табл. 6.1).

Таблиця 6.1 – Динаміка частоти виявлення різної активності патологічного процесу в уражених суглобах (за DAS28, бали) у хворих обстежених груп після комплексного лікування протягом 28 днів

Активність за DAS28, бали	Група хворих							
	1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), n=36				2 (ЛБ + ХАЕБВІ), n=31			
	День лікування							
	До лікування		29-й		До лікування		29-й	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Ремісія, $\leq 2,6$	0	0	23	63,9 <sup>1</sup>	0	0	9	29,0 <sup>1</sup>
Низька, $\geq 2,6$ і $\leq 3,2$	12	33,3	11	30,6	4	12,9	12	38,7
Середня, $> 3,2$ і $\leq 5,1$	10	27,8	2	5,5 <sup>1</sup>	15	48,4	7	22,6 <sup>1</sup>
Висока, $> 5,1$	14	38,9	0	0 <sup>1</sup>	12	38,7	3	9,7 <sup>1</sup>
Разом	36	100	36	100,0	31	100	31	100

Примітка 1. Рівень достовірності при порівнянні активності у різних групах спостереження до лікування:  $\chi^2=0,95$ ;  $p > 0,05$ .  
Примітка 2. Рівень достовірності при порівнянні активності у різних групах спостереження на 29-й день:  $\chi^2=11,64$ ;  $p < 0,05$ .  
Примітка 3. <sup>1</sup> – різниця достовірна в межах однієї активності в групі до і на 29-й день лікування,  $p < 0,05$  для критерію Мак-Немара.

Ефективність лікування пацієнтів обох груп на 29-й день терапії також оцінювали за динамікою інших клінічних ознак хвороби. Встановлено, що

серед пацієнтів групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) після проведеного лікування суттєво зменшилася кількість осіб, яких турбували порушення сну (безсоння і/або хронічне недосипання), підвищена втома/загальна слабкість, погіршення пам'яті та мислення, біль м'язів, гарячка та лімфаденопатія,  $p < 0,05$  (табл. 6.2).

Таблиця 6.2 – Динаміка частоти виявлення інших клінічних ознак хвороби в пацієнтів обстежених груп після комплексного лікування протягом 28 днів

Скарги	Група хворих							
	1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), n=36				2 (ЛБ + ХАЕБВІ), n=31			
	День лікування							
	До лікування		29-й		До лікування		29-й	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Розлади сну	13	36,1	4	11,1 <sup>1</sup>	12	38,7	5	16,1 <sup>1</sup>
Підвищена втома/загальна слабкість	12	33,3	3	8,3 <sup>1</sup>	11	35,5	4	12,9 <sup>1</sup>
Погіршення пам'яті та мислення	10	27,7	3	8,3 <sup>1</sup>	10	32,3	3	9,6
Біль м'язів	6	16,7	1	2,8 <sup>*</sup>	12	38,7	7	22,6
Гарячка	8	22,2	2	5,6 <sup>*</sup>	14	45,2	9	29,0
Лімфаденопатія	10	27,7	3	8,3 <sup>1,*</sup>	16	51,6	12	38,7
Примітка 1. $p > 0,05$ при порівнянні частоти наявності клінічної ознаки у різних групах спостереження до лікування.								
Примітка 2. * – $p < 0,05$ при порівнянні частоти наявності клінічної ознаки у різних групах спостереження на 29-ий день після лікування.								
Примітка 3. <sup>1</sup> – різниця достовірна в межах однієї клінічної ознаки в групі до і на 29-й день лікування, $p < 0,05$ для критерію Мак-Немара.								

Водночас у хворих групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) позитивна динаміка клінічних симптомів виявилася менш вираженою. Так, після проведеного

лікування серед них достовірно зменшився лише відсоток осіб, яких турбували розлади сну, підвищена втома/загальна слабкість, погіршення пам'яті та мислення,  $p < 0,05$ . Щодо кількості хворих у цій групі, які відзначали біль м'язів, гарячку та лімфаденопатію, то після проведеного лікування вона суттєво не зменшилася,  $p > 0,05$  (табл. 6.2).

Крім цього, варто зазначити, що після проведеного комплексного лікування серед пацієнтів групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) було значно менше осіб, котрі скаржилися на біль м'язів, гарячку і лімфаденопатію щодо хворих групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) – відповідно 1 (2,8 %), 2 (5,6 %) і 3 (8,3 %) проти 7 (22,6 %), 9 (29,0 %) і 12 (38,7 %),  $p < 0,05$ . Лише кількість осіб із порушенням сну (безсоння і/або хронічне недосипання), підвищеною втомою/загальною слабкістю і погіршенням пам'яті та мислення після курсу комплексного лікування суттєво не відрізнялася (табл. 6.2).

У подальшому, у цей же термін після комплексного лікування з одночасним використанням холекальциферолу (вітамін D3), провели аналіз динаміки частоти виявлення різних рівнів 25(OH)D у сироватках крові пацієнтів обох груп. З'ясовано, що ДВД був лише у 6 (19,4 %) осіб у групі 2 (ЛБ + ХАЕБВІ), хоча й кількість таких суттєво зменшилася щодо початку терапії – із 16 (51,6 %),  $p < 0,05$  (рис. 6.1). Водночас пацієнтів із ДВД у групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) не виявлено, хоча до початку лікування їх було 11 (30,6 %). Частка осіб із НВД у сироватках крові дещо зменшилася як у групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), так і в групі 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) – відповідно з 33,3 % до 25,0 % і з 35,5 % до 29,0 %,  $p > 0,05$ . Кількість пацієнтів із ДРВД суттєво збільшилася як у групі 1 – у 2,1 рази (із 36,1 % до 75,0 %), так і в групі 2 – у 4,0 рази (із 12,9 % до 51,6 %),  $p < 0,05$ .

Таким чином, у хворих обох груп виявлено позитивну динаміку щодо частоти виявлення різних рівнів вмісту 25(OH)D у сироватках крові, однак в осіб, котрі мали ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1) порівняно з хворими з ЛБ + ХАЕБВІ (група 2) вона була значнішою.

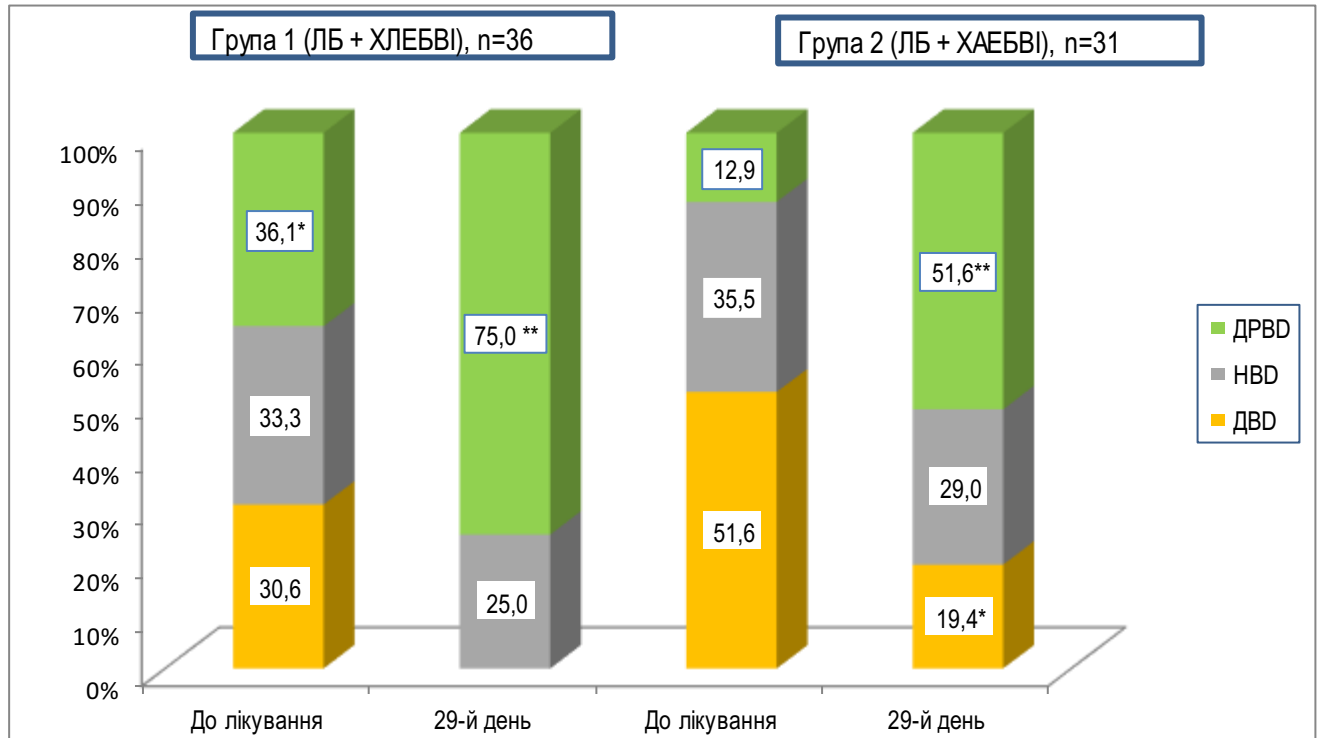


Рисунок 6.1 – Динаміка частоти виявлення різних рівнів 25(OH)D у сироватках крові хворих обстежених груп після комплексного лікування протягом 28 днів, %

Примітка. \* – різниця достовірна в межах одного вмісту вітаміну D в одній групі до і після лікування, (Група 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) –  $\chi^2=15,17$ ;  $p<0,001$ ; Група 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) –  $\chi^2=11,95$ ;  $p=0,003$ ).

Оскільки у групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) у 75,0 % пацієнтів після комплексної терапії з використанням доксицикліну гідрохлориду, ліофілізованих *Saccharomyces boulardii*, сухого екстракту плодів розторопші плямистої разом із холекальциферолом (28 днів) вдалося досягти ДРВД і лише у 25,0 % осіб виявлено НВД у сироватках крові, вирішили для корекції вмісту цього вітаміну застосувати лікувальну дієту. Вона полягала у вживанні в їжу продуктів, які містили вітамін D, а саме риби та інших морепродуктів (форель райдужна, риб'ячий жир із печінки тріски та ін.), яєць і субпродуктів (яловича печінка). Дотримуватися цієї дієти пацієнтам було рекомендовано протягом 4 тижнів (28 днів).

Водночас, враховуючи, що майже в кожного другого хворого групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) у сироватках крові виявлено нестачу 25(OH)D, а саме у



19,4 % осіб – ДВД, ще у 29,0 % – НВД було вирішено продовжити пацієнтам цієї групи курс терапії холекальциферолом у тій же терапевтичній дозі (по 1 таблетці по 5 600 МО 1 раз на тиждень) ще на 4 тижні (28 днів).

Після чотиритижневого (28 днів) курсу дієтотерапії 97,2 % хворих групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) досягнули ДРВД, тільки в 1 (2,8 %) пацієнта вміст цього вітаміну в сироватці крові був дещо нижчим і відповідав НВД (рис. 6.2).

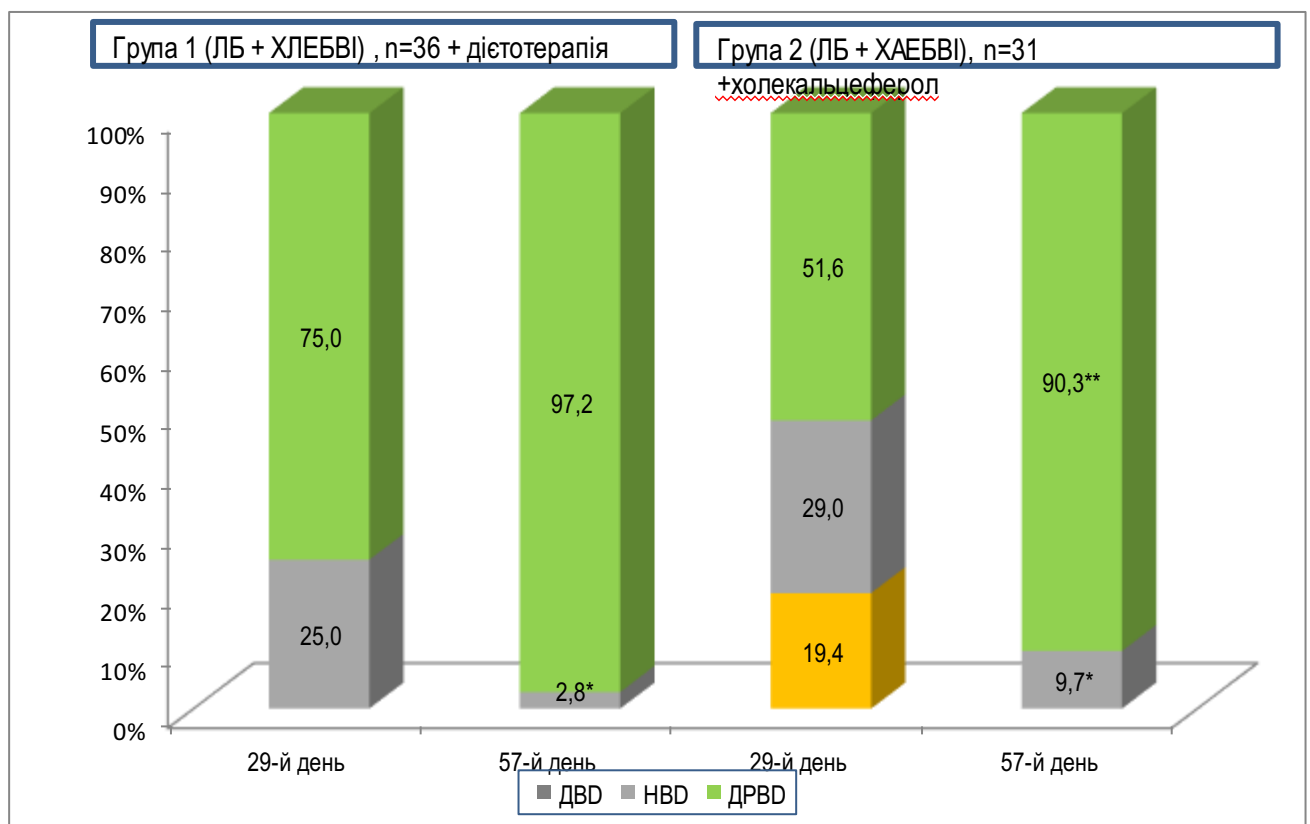


Рисунок 6.2 – Динаміка частоти виявлення різних рівнів 25(OH)D у сироватках крові хворих обстежених груп після комплексного лікування протягом 56 днів, %

Примітки: \* – різниця достовірна щодо НВД до і після продовженого лікування в одній групі,  $p < 0,05$ ; Група 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) –  $\chi^2 = 7,33$ ;  $p = 0,007$ ; Група 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) –  $\chi^2 = 12,27$ ;  $p = 0,002$ ; \*\* – різниця достовірна щодо ДРВД до і після продовженого лікування в одній групі,  $p < 0,05$ .

Проаналізовано динаміку частоти різних рівнів 25(OH)D у крові пацієнтів групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) після восьми тижневого комплексного

лікування з використанням холекальциферолу (див. рис. 6.2). Встановлено, що такий курс терапії виявився досить ефективним – у 90,3 % осіб досягнуто ДРВД, лише у 3 (9,7 %) – діагностовано НВД.

Нами також проведено аналіз динаміки кількості пацієнтів із ЛБ + ХАЕБВІ (група 2) із високим вмістом ДНК ВЕБ ( $10^3$ - $10^7$  копій/мл) у сироватках крові і/або слині залежно від тривалості лікування холекальциферолом у дозі 5 600 МО 1 раз на тиждень.

Встановлено, що застосування холекальциферолу в зазначеній дозі для корекції низького вмісту вітаміну D у сироватках крові пацієнтів сприяло ще й зменшенню кількості осіб з активною ХЕБВІ уже на 29-й день терапії у 2,8 рази – із 31 (100,0 %) до 11 (35,5 %),  $p < 0,05$  (табл. 6.3). Продовження лікування холекальциферолом у тій же терапевтичній дозі ще протягом 28 днів дозволило зменшити число осіб із високим вірусним навантаженням ВЕБ у 5,5 рази порівняно з 29-м днем лікування і в 15,5 рази щодо початку лікування,  $p < 0,05$ . Лише у 2 (6,5 %) хворих залишилися лабораторні ознаки активної фази ХЕБВІ – високий вміст ДНК вірусу в сироватках крові і/або слині.

Таблиця 6.3 – Відсоток хворих групи 2 (ЛБ + ХЕБВІ,  $n=31$ ) із високим рівнем ДНК ВЕБ у слині, крові окремо та разом в різні терміни комплексного лікування з використанням холекальциферолу

Вірусне навантаження	День лікування					
	До		29-й		57-й	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
ДНК ВЕБ ( $10^3$ - $10^7$ копій/мл)	31	100	11*	35,5	2*	6,5
Примітка. * – різниця достовірна до і після лікування, $p < 0,05$ .						

У подальшому, на 57-й день з'ясовували динаміку активності патологічного процесу в уражених суглобах у хворих обох груп при застосуванні різних схем лікування (табл. 6.4).

Комплексна терапія хворих групи 1 (ЛБ+ХЛЕБВІ) із використанням доксицикліну і холекальциферу протягом 28 днів дозволила досягнути ремісії патологічного процесу в уражених суглобах у 23 (63,9 %) осіб, низька активність артритів була в 11 (30,6 %) пацієнтів, а середня активність – лише у 2 (5,5 %). Наступний чотиритижневий (28 днів) курс дієтотерапії з вживанням продуктів, що містили вітамін D, сприяв розвитку ремісії в 32 (88,9 %) хворих, а низьку активність артритів виявлено лише в 4 (11,1 %) пацієнтів.

Водночас у хворих групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) після такого ж лікування, що отримували пацієнти групи 1 протягом перших 28 днів, ремісію артритів отримано лише у 9 (29,0 %) осіб, що суттєво менше ніж у групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ). Низьку активність артритів виявили у 12 (38,7 %) пацієнтів, середню – у 7 (22,6 %), а високу активність – у 3 (9,7 %) осіб. Продовження лікування хворих холекальциферолом ще протягом 28 днів (разом 56 днів) дозволило досягти ремісії у 27 (87,2 %) пацієнтів, ще у 2 (6,4 %) – активність артритів відповідали середньому ступеню, у решти 2 (6,4 %) – низькому ступеню (табл. 6.4).

Визначали також динаміку інших клінічних ознак хвороб у пацієнтів обстежених груп ще й на 57-й день від початку лікування (табл. 6.5). З'ясували, що у цей термін біль м'язів не відзначав жодний хворий на ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1), а на розлади сну (безсоння і/або хронічне недосипання), підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, гарячку та лімфаденопатію скаржилися лише по 1 (2,8 %) пацієнту цієї групи.

Таблиця 6.4 – Динаміка частоти виявлення різної активності патологічного процесу в уражених суглобах (за DAS28) у хворих обстежених груп залежно від схеми лікування

Активність за DAS28, бали	Група хворих											
	1 (ЛБ+ХЛЕБВІ), n=36						2 (ЛБ+ХАЕБВІ), n=31					
	Курс лікування											
	Доксицикліну гідрохлорид + холекальциферол				Дієтотерапія		Доксицикліну гідрохлорид + холекальциферол				Холекальциферол	
	День лікування											
	До лікування		29-й		57-й		До лікування		29-й		57-й	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Ремісія, $\leq 2,6$	0	0	23	63,9 <sup>1</sup>	32	88,9 <sup>2,3</sup>	0	0	9	29,0 <sup>1</sup>	27	87,2 <sup>2,3</sup>
Низька, $\geq 2,6$ і $\leq 3,2$	12	33,3	11	30,6	4	11,1 <sup>3</sup>	4	12,9	12	38,7	2	6,4 <sup>3</sup>
Середня, $> 3,2$ і $\leq 5,1$	10	27,8	2	5,5 <sup>1</sup>	0	0 <sup>2</sup>	15	48,4	7	22,6 <sup>1</sup>	2	6,4 <sup>2</sup>
Висока, $> 5,1$	14	38,9	0	0 <sup>1</sup>	0	0 <sup>2</sup>	12	38,7	3	9,7 <sup>1</sup>	0	0 <sup>2</sup>
Разом	36	100	36	100,0	36	100,0	31	100	31	100	31	100

Примітка 1. <sup>1</sup> – різниця достовірна в межах однієї активності в групі до і на 29-й день лікування,  $p < 0,05$  для критерію Мак-Немара.  
Примітка 2. <sup>2</sup> – різниця достовірна в межах однієї активності в групі до і на 57-й день лікування,  $p < 0,05$  для критерію Мак-Немара.  
Примітка 3. <sup>3</sup> – різниця достовірна в межах однієї активності в групі на 29-ий і на 57-й день лікування,  $p < 0,05$  для критерію Мак-Немара.  
Примітка 4. Рівень достовірності при порівнянні активності у різних групах спостереження на 29-й день:  $\chi^2 = 11,64$ ;  $p < 0,05$ .  
Примітка 5. Рівень достовірності при порівнянні активності у різних групах спостереження на 57-й день:  $\chi^2 = 2,73$ ;  $p > 0,05$ .

Таблиця 6.5 – Динаміка частоти виявлення інших клінічних ознак хвороби в пацієнтів обстежених груп залежно від схеми лікування

Критерій	Група хворих											
	1 (ЛБ+ХЛЕБВІ), n=36						2 (ЛБ+ХАЕБВІ), n=31					
	Курс лікування											
	Доксицикліну гідрохлорид + холекальциферол				Дієтотерапія		Доксицикліну гідрохлориду + холекальциферол				Холекальциферол	
	День лікування											
	До лікування		29-й		57-й		До лікування		29-й		57-ий	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Розлади сну	13	36,1	4	11,1 <sup>1</sup>	1	2,8 <sup>2</sup>	12	38,7	5	16,1 <sup>1</sup>	1	3,2 <sup>2</sup>
Підвищена втома/загальна слабкість	12	33,3	3	8,3 <sup>1</sup>	1	2,8 <sup>2</sup>	11	35,5	4	12,9 <sup>1</sup>	1	3,2 <sup>2</sup>
Погіршення пам'яті та мислення	10	27,7	3	8,3 <sup>1</sup>	1	2,8 <sup>2</sup>	10	32,3	3	9,6	1	3,2 <sup>2</sup>
Біль м'язів	6	16,7	1	2,8*	0	0 <sup>2</sup>	12	38,7	7	22,6	1	3,2 <sup>2,3</sup>
Гарячка	8	22,2	2	5,6*	1	2,8 <sup>2</sup>	14	45,2	9	29,0	0	0 <sup>2,3</sup>
Лімфаденопатія	10	27,7	3	8,3 <sup>1,*</sup>	1	2,8 <sup>2</sup>	16	51,6	12	38,7	0	0 <sup>2,3</sup>

Примітка 1. <sup>1</sup> – різниця достовірна в межах одної активності в групі до і на 29-й день лікування,  $p < 0,05$  для критерію Мак-Немара.  
Примітка 2. <sup>2</sup> – різниця достовірна в межах одної активності в групі до і на 57-й день лікування,  $p < 0,05$  для критерію Мак-Немара.  
Примітка 3. <sup>3</sup> – різниця достовірна в межах одної активності в групі на 29-ий і на 57-й день лікування,  $p < 0,05$  для критерію Мак-Немара  
Примітка 4. \* –  $p < 0,05$  при порівнянні частоти наявності симптому у різних групах спостереження в один день після лікування.

У той же час серед пацієнтів із поєднаною інфекцією (ЛБ + ХАЕБВІ), які отримували холекальциферол, відсоток осіб, які скаржилися на наявність болю м'язів порівняно з 29-м днем суттєво зменшився,  $p < 0,05$ . Гарячку та лімфаденопатію не виявляв жоден пацієнт цієї групи. Водночас, на 57-й день терапії достовірної різниці в частоті виявлення скарг як зазначених вище, так і на розлади сну, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення між групами не було,  $p > 0,05$ .

Таким чином, пацієнтів із скаргами на біль і припухлість суглобів, біль м'язів, розлади сну, лімфаденопатію, гарячку, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, знижену здатністю до виконання точних дій доцільно обстежити на наявність ЛБ та ХЕБВІ, а також визначити вміст вітаміну D у сироватках їх крові, що дозволить обрати адекватну схему лікування.

#### Висновки до розділу 6

1. Запропоноване комплексне лікування хворих на ЛБ + ХЛЕБВІ з щоденним використанням доксицикліну гідрохлориду по 0,1 г двічі на день, ліофілізованих *Saccharomyces boulardii*, сухого екстракту плодів розторопші плямистоїта разом із холекальциферолом по 5 600 МО 1 раз на тиждень протягом 4 тижнів сприяло розвитку ремісії артритів (за DAS28) у 63,9 % осіб, суттєвому зменшенню кількості пацієнтів зі скаргами на розлади сну, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, біль м'язів, гарячку та лімфаденопатію, ліквідації виявленого дефіциту вітаміну D. Зазначена комплексна терапія протягом такого ж часу в пацієнтів із ЛБ + ХАЕБВІ виявилася менше ефективною: ремісії артритів досягнуто тільки у 29,0 % хворих, суттєво зменшився відсоток осіб лише з розладами сну, підвищеною втомою/загальною слабкістю, погіршенням пам'яті та мислення, а дефіцит вітаміну D залишився в 19,4 % обстежених.

2. У хворих на ЛБ + ХЛЕБВІ загалом застосоване комплексне лікування, продовжене чотиритижневим курсом дієтотерапії з вживанням

продуктів, що містять вітамін D, дало змогу досягти ремісії артритів у 88,9 %, суттєво зменшити відсоток осіб зі скаргами на розлади сну, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, біль м'язів і лімфаденопатію та досягти достатнього рівня вітаміну D у 97,2 % осіб.

3. Продовження лікування хворих на ЛБ + ХАЕБВІ холекальциферолом у ті й же дозі ще протягом 4 тижнів разом із початковою комплексною терапією дозволило досягти ремісії артритів у 87,2 % осіб, зумовило зменшення відсотка пацієнтів зі скаргами на розлади сну, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, біль м'язів. В усіх пролікованих хворих нормалізувалися температура тіла і зникли лімфоаденопатія, дефіцит вітаміну D і 90,3 % осіб досягли достатнього рівня цього вітаміну. Також зменшився відсоток осіб із ХАЕБВІ після 4 тижнів терапії у 2,8 рази, а після 8 – у 15,5 рази щодо початку лікування,  $p < 0,05$ . Лише в 6,5 % хворих залишилися лабораторні дані за активну фазу вірусної інфекції, решта досягли її латентної фази.

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях авторки [199].

## РОЗДІЛ 7

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Натепер, на думку багатьох вчених, хоча інфекційна хвороба здебільшого спричинюється одним збудником, у реальних умовах вона виникає в організмі людини на тлі однієї чи декількох супровідних інфекцій [200]. Тому моноінфекції зустрічаються рідко. Коінфекції можуть мати незначний взаємний вплив, бути шкідливими або навіть корисними, і ці наслідки часто залежать від рівнів взаємодії, а саме модуляції реакції організму, зміни результатів діагностичних тестів, а також від взаємодії між препаратами під час лікування хворих [201].

Взаємодія людини-господаря та патогену є динамічною і часто модулюється копатогенами, які відіграють певну роль у визначенні результату інфекції. Коінфекція може проявлятися від активізації існуючого патогену під впливом нового збудника або може перебігати у вигляді нової інфекції, набутої внаслідок ослаблення імунної системи [200, 201].

Перебіг коінфекції модулюється характером взаємодії на різних рівнях між мікроорганізмами в межах спільного хазяїна, що пояснює складну нелінійну динаміку розвитку клінічних ознак, тяжкості перебігу інфекційних захворювань і наслідків хвороб. Ступінь посилення або пригнічення інфекційного процесу між взаємодіючими патогенами залежить від їх видів, у свою чергу, визначає тяжкість перебігу захворювання [201].

У світі коінфекції скоріше є нормою, а не рідкістю. Організм людини постійно піддається впливу численних потенційних патогенів. Більшість людей інфіковані кількома вірусами родини герпесвірусів, різними бактеріями та гельмінтами. Тому науковці вважають, що майже кожна нова інфекція, ймовірно, є також супутньою інфекцією [200, 201].

Однією із таких інфекцій є Лайм-бореліоз (ЛБ) – найрозповсюдженіший мультисистемний бактерійний антропооз, який передається кліщами,



зазвичай характеризується ураженням шкіри, суглобів, нервової системи, серця та очей [52].

При хронічному перебігу ЛБ пацієнтів турбують симптоми, які притаманні й іншим інфекційним хворобам – коінфекціям або вторинним коінфекціям (опортуністичним інфекціям). Ці хвороби можуть впливати на пацієнтів більше ніж сам ЛБ. Поряд із численними недіагностованими випадками хвороби Лайма в усьому світі є безліч недіагностованих коінфекцій і вторинних коінфекцій, що суттєво збільшують тяжкість перебігу ЛБ, призводять до несприятливих наслідків хвороби [202]. Тому своєчасна діагностика таких інфекцій допомагає встановити вірний клінічний діагноз і вчасно призначити адекватне комплексне лікування.

У пацієнтів із ЛБ часто реєструються вторинні супутні, або опортуністичні інфекції [202].

З іншого боку, безсимптомні інфекції після зараження людини *B. burgdorferi s. l.* можуть стати маніфестними. До них належать інфекції, спричинені вірусом герпесу людини 6-го типу, вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ), цитомегаловірусами, хламідіями пневмонії, *Candida Albicans* і низкою інших збудників. Такі опортуністичні інфекції потребують адекватного лікування. Правильне розуміння механізмів взаємодій цих збудників – як синергічних, так й антагоністичних, має суттєве значення для прийняття рішень щодо ефективного етіотропного лікування [201].

На першому етапі наших досліджень проводили лабораторну діагностику ЛБ і Епштейна-Барр вірусної інфекції (ЕБВІ). Для цього в сироватках крові 153 хворих шукали специфічні IgM та IgG до збудників ЛБ, використавши двохетапну схему діагностики (імуноферментний аналіз (ІФА) та імуноблот). Етіологічне розшифрування ЛБ проводили в пацієнтів за допомогою методу імуноблоту (тест EUROLINE *Borrelia* RN-AT). Для діагностики ЕБВІ та верифікації її стадій застосували реакцію непрямой імунофлуоресценції (РНІФ) (технологія БЮЧИП), фазу хронічної інфекції

встановлювали за наявністю ДНК вірусу в крові і/чи слині полімеразною ланцюговою реакцією в реальному часі.

Початково, методом ІФА, позитивні або сумнівні результати виявлення специфічних IgM та IgG до бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.* верифіковано в сироватках крові 116 (75,8 %) пацієнтів із 153 обстежених. У подальшому ці сироватки досліджували методом імуноблоту. Лише позитивні результати були у 108 (93,4 %) осіб із 116 обстежених. Із 108 пацієнтів з позитивними результатами лише IgM до антигенів борелій виявлено в 35 (32,4 %), лише IgG – у 42 (38,9 %), IgM та IgG одночасно – у 31 (28,7 %) особи.

При подальшому динамічному спостереженні за 35 особами з виявленими специфічними сироватковими IgM встановлено, що протягом 6-тимісячного терміну сероконверсія (зникнення специфічних IgM і поява специфічних IgG) відбулася лише в 6 обстежених, у решта 29 осіб, в яких не відбулося сероконверсії, результати розцінили як хибнопозитивні.

Отже метод імуноблоту дозволив виключити хибнопозитивні результати першого етапу дослідження та підтвердити наявність специфічних сироваткових IgM до *B. burgdorferi s. l.* у 28,7 %, IgG – у 44,4 % пацієнтів. Наведені нами результати наближені до даних інших дослідників України, які виявляли специфічні IgM до *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові 25,0 % обстежених пацієнтів із ЛБ [203], а специфічних IgG – у 54,4 % осіб [204].

РНІФ (технологія БЮЧИП) дозволяє одночасно виявити антитіла класів М і G до капсидного антигену ВЕБ і його білків gp125, p19 та IgG до ядерного та раннього антигенів. Специфічних антитіл класу М до капсидного антигену вірусу та його білків (gp125 і p19) в жодній особі із 153 обстежених нами не виявлено, що дало підставу в усіх виключити діагноз гострої ЕБВІ.

Підтвердженням хронічного перебігу ЕБВІ слугувало виявлення специфічних сироваткових IgG здебільшого до капсидного антигену та його білків і ядерного антигену ніж антитіл цього класу до раннього антигену ( $p < 0,05$ ) в усіх 153 обстежених.

Отримані нами дані щодо виявлення специфічних IgG до антигенів ВЕБ схожі з результатами досліджень науковців Туреччини, які також, застосувавши метод РНІФ, технологія БЮЧИП, специфічні IgG знаходили в 91,4 % обстежених [137]. Співзвучні наші результати з даними, наведеними дослідниками Бразилії, які виявили 98,0 % серопозитивних осіб щодо специфічних IgG до ВЕБ при обстеженні донорів крові [205], і науковців – їх результат 95,0 % серопозитивних пацієнтів [206].

Ретельний аналіз результатів детекції специфічних IgG до зазначених антигенів ВЕБ та їх білків у сироватках крові пацієнтів встановив таке: антитіла класу G до вірусного капсидного антигену виявлено в усіх 153 (100,0 %) пацієнтів, антитіла цього класу до ядерного антигену – у 128 (83,7 %) обстежених, до раннього антигену – у 33 (21,6 %) осіб.

Отримані нами дані щодо виявлення специфічних антитіл класу G до ядерного антигену співпадали з результатами науковців Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, які знайшли зазначені антитіла в 98,6 % хворих, а капсидного антигену ВЕБ – у 98,8 % обстежених [18].

У подальшому встановлювали фазу ХЕБВІ. Виявлення нуклеїнової кислоти ВЕБ в достатньо високій концентрації ( $10^3$ - $10^7$  копій/мл) у крові та/чи слині свідчить про активну фазу ХЕБВІ [207].

ДНК ВЕБ у зазначених біологічних рідинах нами виявлено в 71 (46,4 %) пацієнта з 153 хворих на ХЕБВІ. При цьому нуклеїнову кислоту вірусу лише в слині детектували у 57 (37,3 %) пацієнтів, лише в крові – у 10 (6,5 %), одночасно у двох біологічних рідинах (слина і кров) – у 4 (2,6 %) осіб. У решти 82 (53,6 %) обстежених ДНК ВЕБ не виявлено. Таким чином,

активну фазу ХЕБВІ (ХАЕБВІ) діагностовано у 71 (46,4 %) хворих, латентну (ХЛЕБВІ) – у 82 (53,6 %).

Отримані нами дані щодо виявлення ДНК ВЕБ в біологічних матеріалах, відібраних від хворих людей, співпадають із результатами досліджень науковців Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, які знаходили ДНК цього вірусу в слині 30,0 % пацієнтів з алергічними хворобами, у крові – у 5,0 % [18].

Наступним етапом наших досліджень була верифікація специфічних сироваткових антитіл класів М і G до збудників ЛБ, поєданого з ХЕБВІ в латентній та активних фазах. ХЕБВІ діагностовано в усіх 79 хворих на ЛБ. Із них у 44 (55,6 %) пацієнтів вірусна інфекція була в латентній фазі (ХЛЕБВІ), вони склали групу 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ). У решти 35 (44,3 %) осіб виявлено активну фазу хвороби (ХАЕБВІ), ці пацієнти ввійшли в групу 2 (ЛБ + ХАЕБВІ). За допомогою імуноблоту (тест EUROLINE *Borrelia* RN-AT) у 31 пацієнта з обох груп, в яких у сироватках крові виявили специфічні антитіла класу М (лише позитивні результати), визначали до яких антигенів борелій вони виробилися. Сироваткові антитіла зазначеного класу знайшли в 16 (36,4 %) пацієнтів із 44 групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і в 15 (42,9 %) – із 35 групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ). Визначали сироваткові IgM до імуногенного зовнішнього поверхневого білка OspC чотирьох видів борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.*, а саме *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii*, *B. garinii* та *B. spielmanii*. Наявність цих антитіл вважають маркером ранньої імунної відповіді. У сироватках крові обстежених хворих також виявляли IgM до антигенів p41, p39 і VlsE.

Імуноглобуліни класу М до OspC *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* і *B. garinii* – майже однаково часто знаходили в сироватках крові хворих обох груп. Водночас сироваткові IgM до OspC *B. spielmanii* суттєво частіше виявляли у хворих групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) ніж у пацієнтів групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) – у 12 (80,0 %) осіб проти 5 (31,3 %),  $p < 0,05$ . Крім того, IgM до очищеного

нативного флагеліну *B. afzelii* (p41) і нативного VmpA *B. afzelii* (p39) також достовірно частіше детектували в сироватках крові хворих із ЛБ в поєднанні з ХАЕБВІ (група 2) ніж у пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ (група 1),  $p < 0,05$ .

Отримані нами результати щодо виявлення специфічних IgM до p41 співзвучні з даними науковців Туреччини, які в пацієнтів із ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в активній фазі також частіше виявляли зазначені вище специфічні антитіла [137].

У подальшому в сироватках крові 79 пацієнтів зазначених груп визначали ще й IgG до рекомбінантного високоочищеного антигену VlsE (variable like sequence expressed) окремо до трьох видів борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* Суттєвої різниці щодо частоти виявлення сироваткових антитіл класу G до антигену VlsE борелій трьох видів – *B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii* і *B. garinii* – нами не встановлено,  $p > 0,05$ . Одночасно, у сироватках крові обстежених пацієнтів обох груп також визначали наявність IgG до антигенів p83 Va (білок мембранних везикул *B. afzelii*), p39 Vg (нативний VmpA *B. garinii*) і p41 Vg (нативний флагелін *B. garinii*). Встановлено, що специфічні антитіла цього класу до p83 Va суттєво частіше знаходили у хворих на ЛБ + ХАЕБВІ порівняно із пацієнтами із ЛБ, поєднаним з ХЕБВІ в латентній фазі – у 20 (57,1 %) проти 10 (22,7 %),  $p < 0,05$ . У своїх дослідженнях фахівці з Туреччини отримали такі ж результати – у хворих на ЛБ та активну ХЕБВІ частіше виявляли зазначені вище специфічні антитіла IgG до антитіла до білка з молекулярною масою 83 *B. afzelii* [137].

Для з'ясування епідеміологічних особливостей ЛБ, поєднаного з ХЕБВІ в різних фазах нами використано уніфіковану анкету-опитувальник, розроблену фахівцями Державної Вищої школи імені Папи Іоана-Павла II (Бяла Подляска, Польща) і адаптовану для українських пацієнтів працівниками кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та

венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Опитано 79 хворих, з яких 44 особи з ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ (група 1) і 35 хворих на ЛБ, поєднаний із ХАЕБВІ (група 2). Респонденти обох груп відповідали на такі питання адаптованої анкети-опитувальника: місцевість, де вони зазнали укусів кліщів, їх число, анатомічна ділянка тіла, в яку відбувся укус, спосіб видалення членистоногого з поверхні тіла людини.

Встановлено, що присмокування кліщів відзначили 55 (69,6 %) пацієнтів обох груп із 79 опитаних, із них серед пацієнтів групи 1, було 33 (75,0 %) особи із 44, а серед хворих групи 2 – 22 (62,9 %) пацієнти з 35 обстежених.

У подальшому аналізували відповіді респондентів обох груп щодо кількості укусів кліщів, яких вони зазнали. З'ясували, що осіб, які вказали на три укуси і більше, суттєво більше було серед хворих на ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ (група 2) ніж групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) – відповідно 72,3 % проти 12,1 % ( $p < 0,05$ ). Водночас серед пацієнтів групи 1, в яких діагностували ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній фазі порівняно з респондентами групи 2 із ЛБ, поєднаним із активною ХЕБВІ, достовірно частіше виявляли осіб, котрі зазнали одного укусу цих членистоногих – відповідно 78,8 % проти 9,1 % ( $p < 0,05$ ).

Проаналізували кількість укусів кліщами пацієнтів кожної групи зокрема. Так, серед хворих групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) виявили суттєво більше осіб, на яких кліщі нападали один раз ніж тих, хто зазнав два чи три укуси цих членистоногих і більше – відповідно 78,8 % проти 9,1 і 12,1 %,  $p < 0,05$ . Тоді як серед респондентів групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) було достовірно більше осіб, які повідомили про три і більше укусів кліща ніж тих, хто відзначав два чи один укус – відповідно 77,3 % проти 13,6 і 9,1 %,  $p < 0,05$ .

Такі результати, ймовірно, можна пояснити тим, що при більшій кількості укусів кліщів в організм людини потрапляє більше борелій.

Спірохети, індукуючи імунодепресію в організмі, сприяють реактивації збудників латентних інфекцій, зокрема таких як Коксакі А16, цитомегаловірусів, вірусу Епштейна-Барр, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma fermentans* та *Human parvovirus B19* (НВ19V). У свою чергу вони також мають імуносупресивну дію на організм людини, сприяють активації бактерійних інфекцій [23].

Також з'ясували, що до всіх пацієнтів кліщі присмоктувалися з березня по жовтень, до хворих групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) – здебільшого в липні (VII місяць), групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) – дещо пізніше, у серпні (VIII), що співпадає з даними низки українських науковців [10, 204, 208].

Заслуговує на увагу інформація про те, що хворі обох груп частіше вказували на напади кліщів під час перебування на дачах, роботи на городах чи в садах – 66,7 % осіб групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і 72,7 % хворих групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ), рідше – у лісосмугах і лісах – 24,2 % із групи 1 і 18,2 % із групи 2, у паркових зонах – лише 9,1 % опитаних обох груп.

Таку ситуацію, на нашу думку, можна пояснити важкою економічною ситуацією в країні, яка виникла внаслідок загарбницької війни росії проти України. Це змусило значну частину населення міст задля безпеки проводити більше часу на присадибних ділянках, де ще й вирощувати овочі та фрукти для власного споживання, щоб поліпшити фінансовий стан.

Також респонденти обох груп зазначали локалізацію присмоктувань кліщів до поверхні їх тіла. Встановлено, що як особи з ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1), так і з ЛБ + ХАЕБВІ (група 2) суттєво частіше зазнавали укусів у ноги – відповідно 19 (57,6 %) і 14 (63,6 %), порівняно з числом укусів в інші ділянки тіла в кожній групі обстежених зокрема,  $p < 0,05$ . Отримані результати співпадають з даними опитування хворих на ЛБ [208] і лісівників ряду областей України [204]. Крім цього, серед хворих на ЛБ, поєднаний із ХАЕБВІ (група 2) суттєво частіше виявляли осіб, які зазнали укусів кліщів у

тулуб ззаду ніж у групі зіставлення (група 1, ЛБ + ХЛЕБВІ) – 13,6 % проти 6,1 % ( $p < 0,05$ ).

Щодо способів видалення кліщів вдалося з'ясувати, що пацієнти обох груп видаляли цих членистоногих із поверхні тіла за допомогою декількох способів. На жаль, допомогою медичних працівників скористалися лише 10,9 % осіб обох груп, що співпадає із даними інших науковців [209].

Клінічні ознаки ЛБ, поєднаного з ХЕБВІ в латентній та активній фазах, а також лише активної ХЕБВІ (ХАЕБВІ) і латентної ХЕБВІ (ХЛЕБВІ) вивчали у чотирьох групах, на які розподілили всіх 153 хворих. Група 1 склали 44 особи з ЛБ, поєднаним із ХЛЕБВІ (ЛБ + ХЛЕБВІ), групу 2 – 35 пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ХАЕБВІ (ЛБ + ХАЕБВІ), групу 3 – 36 хворих лише на ХАЕБВІ без ЛБ, групу 4 – 38 особи лише з ХЛЕБВІ без ЛБ.

Обстежені скаржилися на розлади сну, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, зниження здатності до виконання точних дій, емоційну лабільність, біль м'язів, суглобів, голови, збільшення лімфатичних вузлів, підвищення температури тіла, неприємні відчуття та біль у ділянці серця, перебої в роботі серця, ураження очей, які турбували їх довше ніж 6 місяців.

Встановлено, що домінуючими скаргами в 92 (60,1 %) із 153 обстежених були ознаки ураження опорно-рухової системи (артрит та артралгія). Зазначені симптоми виявляли в 36 (81,8 %) пацієнтів із ЛБ + ХЛЕБВІ, у 31 (88,6 %) – із ЛБ + ХАЕБВІ, у 21 (58,3 %) – з ХАЕБВІ та в 4 (10,5 %) із ХЛЕБВІ. Варто зазначити, що отримані нами результати співпадають із даними наукової літератури, відповідно з якими ураження опорно-рухової системи є найчастішими клінічними ознаками ЛБ [210–212].

Необхідно зазначити, що здебільшого пацієнти скаржилися на біль і припухлість уражених суглобів одночасно, рідше – лише на біль. Водночас жоден із пацієнтів чотирьох груп не вказав лише на припухлість суглобів без болю.



У подальшому порівнювали частоту виникнення різних ознак ураження опорно-рухового апарату лише у хворих груп 1, 2 і 3 – відповідно з ЛБ, поєднаним із ХЕБВІ в латентній та активній фазах, і лише з ХАЕБВІ. Через малу статистичну вибірку щодо виявлення скарг лише на біль тільки у 4 пацієнтів хворих групи з ХЛЕБВІ, їх із подальших досліджень виключили.

Встановлено, що у хворих на ЛБ із ураженням опорно-рухового апарату, поєднаним із ХЕБВІ як у латентній, так і в активній фазах, суттєво частіше виявляли припухлість і біль великих суглобів (колінних, плечових, ліктьових і кульшових) ніж лише біль – відповідно в групах у 94,4 % проти 5,6 % і в 67,7 % проти 32,3 %,  $p < 0,05$ . Водночас пацієнти лише з ХАЕБВІ здебільшого скаржилися на біль переважно в гомілково-ступневих, променево-зап'ясних суглобах і дрібних суглобах кистей і стоп ніж на їх припухлість і біль одночасно – 90,5 % проти 9,5 %,  $p < 0,05$ . Крім цього встановлено, що сильний біль (за ВАШ) достовірно частіше турбував пацієнтів, в яких була поєднана патологія ЛБ із ХЕБВІ як у латентній, так і в активній фазах (групи 1 і 2) порівняно з пацієнтами групи 3 (лише ХАЕБВІ) – відповідно 16,7 і 16,1 % проти 4,8 % осіб,  $p < 0,05$ .

Доцільно вказати, що крім ураження опорно-рухової системи, у 52 (33,9 %) осіб із 153 обстежених пацієнтів чотирьох груп виявили лімфаденопатію (ЛАП). При цьому кількість осіб із ЛАП у кожній із перших трьох груп: 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ), 2 (ЛБ+ХАЕБВІ) і 3 (ХАЕБВІ) була суттєво більшою порівняно з групою 4 (ХЛЕБВІ) – відповідно 29,5, 54,2 і 50,0 % проти 5,3 % пацієнтів,  $p < 0,05$ . Виявили, що в 41 (78,8 %) особи з 52 обстежених із ЛАП лімфаденопатія була регіонарною, в 11 (21,2 %) – генералізованою, дещо частіше в осіб із ХАЕБВІ як за поєднання з ЛБ, так і без нього.

При з'ясуванні спеціальності лікарів, які діагностували ЛАП, встановлено, що найрідше своєчасно діагностували ЛАП і скерували

пацієнтів на обстеження лікарі загальної практики – сімейної медицини та отоларингологи. Для виправлення такої ситуації, на нашу думку, необхідно викладачам факультетів післядипломної освіти медичних університетів України більше уваги приділяти підвищенню рівня знань лікарів цих спеціальностей щодо своєчасної діагностики ЛАП у хворих.

Пацієнти всіх чотирьох груп з різною частотою ще й скаржилися на розлади сну, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, ураження серцево-судинної системи та очей. Водночас зазначені скарги суттєво частіше виявляли у хворих на ЛБ, поєднаний із ХЕБВІ в латентній та активній фазах, і лише на ХЕБВІ в активній фазі порівняно з пацієнтами із ХЛЕБВІ,  $p < 0,05$ .

Наступним етапом наших досліджень було визначити вміст вітаміну D у сироватках крові за рівнем 25-гідроксивітаміну D (25[ОН]D), яке провели в 153 хворих, у тому числі в 79 пацієнтів із ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній та активній фазах і в 74 осіб із лише ХЕБВІ в різних фазах. Критеріями забезпеченості організму вітаміном D вважали сироваткову концентрацією загального 25(ОН)D [26].

У сироватках крові хворих усіх чотирьох груп визначали чотири таких рівні загального 25(ОН)D: дефіцит вітаміну D (ДВД); недостатність вітаміну D (НВД), достатній рівень вітаміну D (ДРВД) і безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D (БРВД).

Варто зазначити, що найчастіше, у 68,0 % обстежених пацієнтів, виявляли нестачу вітаміну D, зокрема у 71 (46,4 %) особи – ДВД, у 33 (21,6 %) – НВД. Лише в 43 (28,1 %) хворих встановлено ДРВД і в 6 (3,9 %) – БРВД. Отримані нами дані подібні до результатів досліджень інших науковців України, які ДВД діагностували в сироватках крові 47,0 % хворих на хронічний вірусний гепатит С, а недостатність цього вітаміну – у 38,0 % обстежених із цією хворобою [27] та вчених Північної Македонії, які виявили ДВД у сироватках крові 48,9 % хворих на цироз печінки [213].

У подальшому проведено аналіз рівнів 25(OH)D у сироватках крові хворих різних груп. З'ясовано, що БРВД виявляли лише в сироватках крові пацієнтів, в яких була ХЕБВІ в латентній фазі – у 4,5 % осіб групи 1 (ЛБ у поєднанні з ХЛЕБВІ) і в 10,5 % – групи 4 (лише ХЛЕБВІ). Хворих, які мали ДРВД, було найменше серед осіб, в яких діагностували ХЕБВІ в активній фазі – в 11,4 % пацієнтів групи 2 (ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ) і у 5,6 % – групи 3 (лише ХАЕБВІ). Майже третину пацієнтів із таким рівнем вітаміну D у сироватках крові виявили в групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) – 31,8 %, найбільше – 60,5 % осіб із ДРВД було серед хворих групи 4 (лише ХЛЕБВІ) і суттєво більше ніж в інших групах обстежених,  $p < 0,05$ .

Водночас встановлено, що найбільша кількість пацієнтів із ДВД була в групі 3 (лише ХЕБВІ в активній фазі) порівняно з групами 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) і 4 (лише ХЛЕБВІ) – відповідно 83,3 % проти 36,4 і 13,2 % ( $p < 0,05$ ).

Отримані нами дані наближені до результатів дослідження, проведеного науковцями Іспанії, які вивчали зв'язок між вмістом 25(OH)D і кількістю ВЕБ та герпесвірусів людини 6-го типу в сироватках крові хворих на розсіяний склероз [170]. Вченим вдалося виявити обернено-пропорційну залежність між числом копій ДНК зазначених вище вірусів і концентрацією вітаміну D у сироватках крові обстежених пацієнтів. У нашому дослідженні також у хворих як лише на ХЕБВІ в активній фазі, так і в поєднанні з ЛБ, в який виявлено високу концентрацію ВЕБ у крові та/або слині, рівень 25(OH)D у сироватках крові був суттєво нижчим ніж у пацієнтів із цією вірусною недугою в латентній фазі.

Далі визначали ще й середній вміст 25(OH)D у сироватках крові хворих. Встановлено, що в пацієнтів із ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ (група 2) і лише із ХАЕБВІ (група 3) рівень 25(OH)D у сироватках крові був суттєво нижчий ніж в осіб із ХЕБВІ в латентній фазі (група 4) – відповідно  $(19,27 \pm 1,39)$  нг/мл і  $(14,48 \pm 1,11)$  нг/мл проти  $(39,05 \pm 2,05)$  нг/мл,  $p < 0,05$ . Також вдалося з'ясувати, що середній вміст 25(OH)D у сироватках крові

хворих лише з ХАЕБВІ (група 3) виявився ще й нижчим ніж у групі осіб із ЛБ у поєднанні з ХЛЕБВІ (група 1),  $p < 0,05$ .

Отриманий нами результат середнього вмісту 25(OH)D у сироватках крові хворих на ХАЕБВІ ( $14,48 \pm 1,11$ ) нг/мл був зіставний з результатами інших науковців України, у дослідженнях яких середній вміст 25(OH)D у сироватках крові хворих на цироз печінки становив ( $14,0 \pm 0,47$ ) нг/мл [214].

Проліковано 67 осіб віком від 28 до 60 років, хворих на ЛБ. Чоловіків було 22 (32,8 %), жінок – 45 (67,2 %). У 36 (51,1 %) осіб із 67 обстежених крім ЛБ діагностовано ХЕБВІ в латентній фазі, вони склали групу 1, у решти 31 пацієнта – ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в активній фазі, вони увійшли в групу 2. Групу порівняння склали 30 донорів крові, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися від пацієнтів зазначених вище груп.

Пацієнти обох обстежених груп скаржилися переважно на біль і припухлість суглобів, розлади сну, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, біль м'язів, гарячку, збільшення лімфатичних вузлів, із різною частотою в кожній із двох груп.

Для лікування ЛБ пацієнтам обох груп призначили антибактерійний препарат доксицикліну гідрохлорид усередину по 100 мг двічі на день протягом 28 днів [1]. Крім етіотропного лікування хворі отримували ліофілізовані *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 250 мг по 1 пакету 2 рази на добу та сухий екстракт плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу *per os*, таким же за тривалістю курсом як антибіотик. Аналіз ефективності лікування проводили на 15-й день терапії.

Виявлені дефіцит і недостатність рівня 25(OH)D у сироватках крові 66,9 % пацієнтів групи 1 (ЛБ+ХЛЕБВІ) і у 81,7 % обстежених групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) спонукала нас додатково призначити всім хворим обох груп холекальциферол (вітамін D3) у дозі 5 600 МО по 1 таблетці на добу всередину 1 раз на тиждень курсом 4 тижні (28 днів). Вітамін D застосовували в дозах, рекомендованих Консенсусом українських експертів:

«Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих» (2023).

Ефективність лікування хворих на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній та активній фазах аналізували на 29-й день від початку комплексної терапії. Критеріями її були динаміка клінічних ознак недуги, активності патологічного процесу в уражених суглобах (за DAS28) і рівнів 25(OH)D у сироватках крові пацієнтів.

Насамперед у хворих обох груп проаналізували частоту виявлення різної активності патологічного процесу в уражених суглобах за DAS28, виражену в балах. Встановлено, що на 29-й день від початку комплексної терапії частина хворих в обох групах досягнула ремісії патологічного процесу в уражених суглобах, проте таких виявилось достовірно більше в групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) порівняно з групою 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) – 63,9 проти 29,0 % ( $p < 0,05$ ). При цьому варто зазначити, що ремісії артритів до лікування не було в жодного хворого в обох групах.

Після призначеного комплексного лікування кількість осіб із низькою активністю артритів порівняно з їх числом до лікування суттєво збільшилася лише в групі 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) – із 12,9 до 38,7 % ( $p < 0,05$ ). Водночас кількість таких пацієнтів у групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) достовірно не змінилася – відповідно 27,8 і 30,6 %. Таку ситуацію можна пояснити тим, що, ймовірно, у частини хворих із зазначеною активністю патологічного процесу в уражених суглобах після лікування наступила ремісія, натомість у цю групу перейшли пацієнти, в яких під впливом терапії активність ураження суглобів зменшилася із середньої та високої.

Варто зазначити, що кількість осіб із середньою активністю патологічного процесу в уражених суглобах щодо початку лікування суттєво зменшилася в обох групах – із 27,8 % до 5,5 % (у групі 1, ЛБ + ХЛЕБВІ) і з 48,4 % до 22,6 % (у групі 2, ЛБ + ХАЕБВІ),  $p < 0,05$ . Щодо хворих із високою активністю артритів, то встановлено, що на 29-й день від початку

комплексної терапії осіб із такою активністю в групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) не виявлено взагалі, водночас у групі 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) їх залишилося лише 3 особи, що склало 9,7 %.

Ефективність лікування хворих обох груп на 29-й день від початку терапії також оцінювали за динамікою інших клінічних ознак хвороб. Встановлено, що серед пацієнтів групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) після проведеного лікування суттєво зменшилася кількість осіб, яких турбували порушення сну (безсоння і/або хронічне недосипання), підвищена втома/загальна слабкість, погіршення пам'яті та мислення, біль м'язів, гарячка та лімфаденопатія ( $p < 0,05$ ). Водночас у хворих групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) динаміка клінічних симптомів виявилася менше вираженою. Достовірно зменшився лише відсоток осіб, яких турбували розлади сну, підвищена втома/загальна слабкість, погіршення пам'яті та мислення ( $p < 0,05$ ). У той же час кількість пацієнтів, які відзначали біль м'язів, гарячку та лімфаденопатію – суттєво не зменшилася ( $p > 0,05$ ).

У подальшому, у цей же термін після комплексного лікування з одночасним використанням холекальциферолу (вітамін D3), провели аналіз динаміки частоти виявлення різних рівнів 25(OH)D у сироватках крові пацієнтів обох груп. Встановлено, що відбулися позитивні зміни щодо частоти виявлення різних рівнів вмісту 25(OH)D у сироватках крові хворих обох груп, однак у хворих на ЛБ + ХЛЕБВІ (група 1) порівняно з пацієнтами з ЛБ + ХАЕБВІ (група 2) вони були значнішими.

Мабуть, цю різницю можна пояснити тим, що ВЕБ сприяє більшому зниженню вмісту вітаміну D в організмі пацієнтів із поєднаною інфекцією. Про цю закономірність зазначають й інші дослідники. Так, між кількістю ВЕБ у крові хворих і вмістом 25(OH)D3 встановлено обернений взаємозв'язок – вірусне навантаження було суттєво вище за наявності нижчого рівня вітаміну D3 [170]. Тому за недостатності вітаміну D в організмі хворих розмноження ВЕБ відбувається інтенсивніше.

Оскільки в групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) після комплексної терапії з використанням доксицикліну гідрохлориду, ліофілізованих *Saccharomyces boulardii*, сухого екстракту плодів розторопші плямистої разом із холекальциферолом НВД у сироватках крові виявлено лише у 25,0 % осіб, вирішили для корекції вмісту цього вітаміну застосувати лише лікувальну дієту. Вона полягала у вживанні в їжу продуктів, які містили вітамін D, а саме риби та інших морепродуктів (форель райдужна, риб'ячий жир із печінки тріски та ін.), яєць і субпродуктів (яловича печінка). Дотримуватися цієї дієти пацієнтам було рекомендовано протягом наступних 4 тижнів (28 днів) [26].

Водночас наявність у хворих на ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ (група 2) ДВД у 19,4 % осіб і НВД ще у 29,0 % спонукала нас пацієнтам цієї групи продовжити курсу холекальциферолу в тій же дозі (по 5 600 МО 1 раз на тиждень) ще на 4 тижні (28 днів).

Після чотиритижневого курсу комплексного лікування і чотиритижневої дієтотерапії, на 57-й день від початку терапії в групі 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) у 97,2 % осіб досягнуто ДРВД і тільки в 1 (2,8 %) пацієнта рівень 25(ОН)D відповідав НВД.

Водночас серед хворих на ЛБ у поєднанні з ХАЕБВІ після чотиритижневого комплексного лікування разом з продовженням прийому холекальциферолу ще протягом чотирьох тижнів, на 57-й день 90,3 % осіб досягли ДРВД, лише у 3 (9,7 %) – діагностовано НВД.

У подальшому, на 57-й день від початку комплексного лікування з'ясовували динаміку активності патологічного процесу в уражених суглобах у хворих обох груп при застосуванні різних схем терапії. Серед пацієнтів групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) ремісії патологічного процесу в суглобах досягнуто в 32 (88,9 %) хворих, низьку активність виявлено лише в 4 (11,1 %) осіб. У хворих групи 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) ремісії артритів досягнуто у 27 (87,2 %)

пацієнтів, ще у 2 (6,4 %) – активність патологічного процесу в суглобах відповідала середньому ступеню, у решти 2 (6,4 %) – низькому ступеню.

При аналізі ефективності лікування за динамікою інших клінічних проявів з'ясовано, що серед пацієнтів групи 1 (ЛБ + ХЛЕБВІ) на 57-й день від початку терапії жодний не скаржився на біль м'язів. Водночас на розлади сну (безсоння і/або хронічне недосипання), підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, гарячку та лімфаденопатію скаржилися лише по 1 (2,8 %) пацієнту цієї групи. У групі 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) гарячку та лімфаденопатію не виявлено в жодного пацієнта. Стосовно інших скарг, зокрема на розлади сну, підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті та мислення, біль м'язів, то їх також висловлювали по 1 (3,2 %) особі.

Ми також проаналізували динаміку кількості пацієнтів з високим вмістом ДНК ВЕБ ( $10^3$ - $10^7$  копій/мл) у сироватках крові та/або слині в групі 2 (ЛБ + ХАЕБВІ) залежно від тривалості лікування холекальциферолом у дозі 5 600 МО 1 раз на тиждень. З'ясовано, що вже 29-й день терапії зменшилася кількість осіб із високим вірусним навантаженням ВЕБ у 2,8 рази – із 31 (100,0 %) до 11 (35,5 %),  $p < 0,05$ . Продовження лікування холекальциферолом у тій же дозі ще протягом 28 днів дозволило зменшити кількість осіб із високим вірусним навантаженням ВЕБ у 5,5 рази порівняно з 29-м днем лікування і в 15,5 рази щодо початку лікування,  $p < 0,05$ . Після зазначеного лікування лише у 2 хворих, що склало 6,5 %, залишився високий вміст ДНК вірусу в сироватках крові і/або слині.

Такий протівірусний ефект вітаміну D при ХЕБВІ в активній фазі науковці пояснюють безпосереднім перешкоджанням вітаміну реплікації вірусу, його імуномодулювальною та протизапальною дією [215, 216].

На нашу думку, менша позитивна динаміка активності патологічного процесу в уражених суглобах у хворих на ЛБ, поєднаний із ХЕБВІ в активній фазі, порівняно з пацієнтами з ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній фазі після



чотиритижневого (28 днів) лікування доксицикліном, ліофілізованими *Saccharomyces boulardii*, сухим екстрактом плодів розторопші плямистої разом із холекальциферолом пов'язана з тим, що наявність ВЕБ у достатньо високій концентрації сприяє підтриманню як низького рівня вітаміну D у сироватці крові, так і активності артритів. Продовження лікування хворих ергокальциферолом (ще протягом 28 днів) зумовило пригнічення реплікації ВЕБ, і як наслідок – зникнення чи зменшення активності патологічного процесу в уражених суглобах.

Комплексне лікування хворих на ЛБ у поєднанні з ХЕБВІ в латентній та активній фазах з одночасним використанням доксицикліну гідрохлориду, ліофілізованих *Saccharomyces boulardii*, сухого екстракту плодів розторопші плямистої разом із холекальциферолом нами запропоновано вперше.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукового завдання, яке полягає в покращенні діагностики та терапії Лайм-бореліозу в поєднанні з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією та недостатністю вітаміну D на підставі з'ясованих клініко-імунологічних особливостей цих хвороб і результатів лабораторних досліджень.

1. Лайм-бореліоз серологічно підтверджено (імуноферментний аналіз та імуноблот) у 51,6 % хворих з усіх 153 обстежених з епідеміологічними та клінічними даними за цю інфекцію.

2. Хронічну стадію Епштейна-Барр вірусної інфекції встановлено методом мультиплексної непрямой імуофлуоресценції (технологія БІОЧИП) у всіх пацієнтів із характерними клінічними проявами цієї хвороби. Активну фазу зазначеної інфекції верифіковано полімеразною ланцюговою реакцією в реальному часі в 46,4 %, латентну – у 53,6 % пацієнтів.

3. Лайм-бореліоз у поєднанні з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією в латентній та активній фазах, за результатами імуноблоту, був спричинений *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spielmanii*, окремо або в поєднанні. У пацієнтів із Лайм-бореліозом, поєднаним із хронічною активною Епштейна-Барр вірусною інфекцією, порівняно з її латентною фазою частіше виявляли IgM до OspC *B. spielmanii*, p39 і p41 *B. afzelii* ( $p < 0,05$ ); IgG до VlsE *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. burgdorferi s. s.* однаково часто в обох групах.

4. Хворі на Лайм-бореліоз у поєднанні з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією в латентній та активній фазах зазнавали укусів кліщів переважно на присадибних ділянках (дачах/городах/садах); допомогою медичних працівників для видалення кліща скористалися лише 10,9 % осіб з обох груп. Пацієнти з Лайм-бореліозом у поєднанні з хронічною активною

Епштейна-Барр вірусною інфекцією суттєво частіше зазнавали три і більше укусів кліщів у різні ділянки тіла ( $p < 0,05$ ).

5. У хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний із хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією в латентній та активній фазах, здебільшого виявляли одночасно припухлість і біль великих суглобів, ніж лише біль ( $p < 0,05$ ). Суттєво частішими були скарги на знижену здатність до виконання точних дій і порушення серцево-судинної системи, ніж у хворих на одну хронічну активну Епштейна-Барр вірусну інфекцію ( $p < 0,05$ ). Водночас пацієнтів лише з хронічною активною Епштейна-Барр вірусною інфекцією здебільшого турбував тільки біль переважно гомілково-ступневих, променево-зап'ясних суглобів і дрібних суглобів кистей та стоп ( $p < 0,05$ ). Зниження здатності до виконання точних дій і ураження серцево-судинної системи виявляли головню у хворих на Лайм-бореліозом у поєднанні з хронічною латентною Епштейна-Барр вірусною інфекцією порівняно з цією вірусною інфекцією в активній фазі ( $p < 0,05$ ).

6. Дефіцит і недостатність вітаміну D діагностували частіше у хворих на Лайм-бореліоз у поєднанні з хронічною активною Епштейна-Барр вірусною інфекцією та в пацієнтів лише з цією вірусною інфекцією в активній фазі ніж в осіб тільки з хронічною латентною Епштейна-Барр вірусною інфекцією ( $p < 0,05$ ).

7. Хворим на Лайм-бореліоз у поєднанні з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією в латентній та активній фазах і з дефіцитом вітаміну D доцільно призначати доксицикліну гідрохлориду, ліофілізовані *Saccharomyces boulardii*, сухий екстракт плодів розторопші плямистої разом із холекальциферолом у дозі 5 600 МО 1 раз на тиждень всередину протягом 4 тижнів. Далі пацієнтам із Лайм-бореліозом, поєднаним із хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією в латентній фазі та недостатністю вітаміну D необхідно приписати дієтотерапію на 4 тижні, а хворим на Лайм-бореліоз у поєднанні з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією в

активній фазі та дефіцитом вітаміну D – продовжувати холекальциферол у попередній дозі ще на 4 тижні.

8. У хворих на Лайм-бореліоз у поєднанні з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією в латентній та активній фазах запропоноване комплексне лікування сприяло ремісії артритів ( $p < 0,05$ ), суттєвому зменшенню відсотка пацієнтів із розладами сну, підвищеною втомою/загальною слабкістю, погіршенням пам'яті та мислення, болем м'язів, гарячкою і лімфаденопатією ( $p < 0,05$ ), а також переходу активної фази хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції в латентну в 93,5 % хворих ( $p < 0,05$ ).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Хворих із артритами, збільшеними лімфатичними вузлами, гарячкою, розладами сну, підвищеною втомою/загальною слабкістю, погіршенням пам'яті та мислення, болем м'язів доцільно обстежувати одночасно на Лайм-бореліоз і Епштейна-Барр вірусну інфекцію.

2. Для діагностики Епштейна-Барр вірусної інфекції та верифікації її стадій доцільно використовувати реакцію непрямой імуофлуоресценції (технологія БЮЧИП), яка дозволяє одночасно виявляти антитіла класів М і G до капсидного антигену вірусу Епштейна-Барр і його білків gp125, p19 та IgG до ядерного та раннього антигенів. Фазу хронічної інфекції необхідно верифікувати за наявністю ДНК вірусу в крові і/чи слині полімеразною ланцюговою реакцією в реальному часі.

3. Хворим на Лайм-бореліоз у поєднанні з хронічною Епштейна-Барр вірусною інфекцією в латентній та активній фазах необхідно визначати вміст 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові. У разі дефіциту вітаміну D до чотирьохтижневого комплексного лікування Лайм-бореліозу доксицикліном гідрохлориду, ліофілізованими *Saccharomyces boulardii*, сухим екстрактом плодів розторопші плямистої долучити ще й холекальциферол у дозі 5 600 МО 1 раз у тиждень всередину.

4. Хворим на Лайм-бореліоз із зазначеною вірусною інфекцією в латентній фазі та недостатністю вітаміну D після комплексного лікування доцільна подальша ще чотиритижнева дієтотерапія з вживанням продуктів, що містять вітамін D, а на Лайм-бореліоз у поєднанні з хронічною активною Епштейна-Барр вірусною інфекцією та дефіцитом вітаміну D необхідно продовжити прийом холекальциферолу в такій же дозі протягом 4 тижнів.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Клінічна настанова, заснована на доказах «Хвороба Лайма». URL: [www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/kn\\_2024\\_hl.pdf](http://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/kn_2024_hl.pdf) (дата звернення: 23.09.2024)
2. The Landscape of Lyme Borreliosis Surveillance in Europe / A. Nagarajan, J. Skufca, A. Vyse et al. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2023. Vol. 23, № 4. P. 142–155. doi: 10.1089/vbz.2022.0067.
3. Global seroprevalence and sociodemographic characteristics of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in human populations: a systematic review and meta-analysis / Y. Dong, G. Zhou, W. Cao et al. *BMJ Glob. Health.* 2022. Vol. 7, № 6. e007744. doi: 10.1136/bmjgh-2021-007744.
4. Comparison of national surveillance systems for Lyme disease in humans in Europe and North America: a policy review / L. Blanchard, J. Jones-Diette, T. Lorenc et al. *BMC Public Health.* 2022. Vol. 22, № 1. P. 1307. doi: 10.1186/s12889-022-13669-w.
5. Vandekerckhove O., Buck E. De., Wijngaerden E. Van. Lyme disease in Western Europe: an emerging problem? A systematic review. *Acta Clinica Belgica.* 2019. Vol. 76, № 3. P. 244–252. doi: 10.1080/17843286.2019.1694293
6. Sykes R. A., Makiello P. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *Journal of Public Health (United Kingdom).* 2017. Vol. 39, № 1. P. 74–81. doi: 10.1093/pubmed/fdw017.
7. Пантелеєнко О. В., Ярчук Б. М., Царенко Т. М. Сучасний стан проблеми Лайм-бореліозу тварин (систематичний огляд). *Науковий вісник ветеринарної медицини.* 2021. № 1. С. 64–78.
8. Melenko S. R., Melnyk K. V., Senyshyn Kh. V. Lyme boreliosis: modern problem of infectology. *Medical sciences «Colloquium-journal».* 2023. № 7 (166). P. 8–13. doi: 10.24412/2520-6990-2023-7166-8-13

9. Романчук К. Ю., Андросова О. С., Комаровська І. В. Ураження очей при Лайм-бореліозі в імунокомпетентної особи. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 1 (15). С. 66–69.
10. Чемич М. Д., Лутай І. В. Хвороба Лайма. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *EUMJ*. 2020. Vol. 8, № 2. С. 230–241.
11. Паничев В. О., Андрейчин М. А., Сверстюк А. С. Оцінювання повноти реєстрації кліщових інфекцій на Тернопіллі. *Інфекційні хвороби*. 2023. № 1 (111). С. 18–28.
12. Epidemiological situation of Lyme borreliosis and diagnosis standards in Poland and Ukraine / M. Andreychyn, A. Pańczuk, M. Shkilna et al. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11, № 3. P. 190–194. doi: [10.5114/hpc.2017.69020](https://doi.org/10.5114/hpc.2017.69020)
13. Chen J., Longnecker R. Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus. *FEMS Microbiol Rev*. 2019. Vol. 43, № 6. P. 674–683. doi: [10.1093/femsre/fuz023](https://doi.org/10.1093/femsre/fuz023).
14. Bernal K. D. E, Whitehurst C. B. Incidence of Epstein–Barr virus reactivation is elevated in COVID-19 patients. *Virus Res*. 2023. Vol. 334. P. 199157. doi: [10.1016/j.virusres.2023](https://doi.org/10.1016/j.virusres.2023).
15. Kien C., Ganta K. An Atypical Presentation of Epstein-Barr Virus Associated Infectious Mononucleosis Mistaken for Pyelonephritis. *Cureus*. 2020. Vol. 12, № 4. e7583. Doi: [10.7759/cureus.7583](https://doi.org/10.7759/cureus.7583)
16. Damania B, Kenney SC, Raab-Traub N. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell*. 2022. Vol. 185, № 20. P. 3652–3670. doi: [10.1016/j.cell.2022.08.026](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.08.026).
17. Thomas O. G., Rickinson A., Palendira U. Epstein-Barr virus and multiple sclerosis: moving from questions of association to questions of mechanism. *Clin. Transl. Immunology*. 2023. Vol. 12, № 5. e1451. doi: [10.1002/cti2.1451](https://doi.org/10.1002/cti2.1451)

18. Зубченко С. О. Алергічні хвороби та хронічна Епштейна-Барр вірусна інфекція: патогенез, діагностичні підходи і терапевтична тактика ведення хворих : дис. ... д-ра медичних наук : 14.03.08 «Імунологія та алергологія». Харків, 2021. 334 с.

19. Recent Advances in Diagnostic Approaches for Epstein-Barr Virus / MAH AbuSalah, SH Gan, MAI Al-Hatamleh et al. *Pathogens*. 2020. Vol. 9, № 3. P. 226. doi: 10.3390/pathogens9030226.

20. Peculiarities of tlr9 expression on immune competent cells in reactive arthritis patients with chronic Epstein-Barr virus infection / M. P. Lomikowska, I. G. Hayduchok, H. O. Potomkina, S. O. Zubchenko et al. *Світ медицини та біології*. 2020. № 1 (71). С. 83–88. doi: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-83-88

21. Shannon-Lowe C., Rickinson A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. *Front Oncol*. 2019. Vol. 9. P. 713. doi: 10.3389/fonc.2019.00713.

22. Enteroviral central nervous system infections in patients with Lyme neuroborreliosis / K. Perlejewski, M. Radkowski, A. Pawełczyk et al. *Ticks Tick Borne Dis*. 2023. Vol. 14, № 6. P. 102253. doi: 10.1016/j.ttbdis.2023.102253.

23. Evaluating polymicrobial immune responses in patients suffering from tick-borne diseases / K. Garg, L. Meriläinen, O. Franz, et al. *Sci. Rep*. 2018. Vol. 8. P. 15932 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34393-9>

24. Rebelos E., Tentolouris N., Jude E. The Role of Vitamin D in Health and Disease: A Narrative Review on the Mechanisms Linking Vitamin D with Disease and the Effects of Supplementation. *Drugs*. 2023. Vol. 83, № 8. P. 665–685. doi: [10.1007/s40265-023-01875-8](https://doi.org/10.1007/s40265-023-01875-8).

25. Zmijewski M. A. Vitamin D and Human Health. *Int. J. Mol. Sci*. 2019. Vol. 20, № 1. P. 145. doi: 10.3390/ijms20010145.

26. Консенсус. Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих / Консенсус українських експертів. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2023. № 13 (2). С. 60–76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.36.



27. Порівняльний аналіз вмісту вітаміну D у хворих на хронічний вірусний гепатит С та здорових / Л. Р. Шостакович-Корецька, М. А. Ніколайчук, І. В. Будаєва. *Медичні перспективи*. 2019. Т. 24, № 4. С. 94–101.
28. Квашніна Л. В., Майдан І. С. Вплив вітаміну D на стан імунної системи в період пандемії COVID-19 (новітні дані). *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020. № 7 (128). С. 22–30.
29. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions / R. Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet et al. *Endocr. Rev.* 2019. Vol. 40, № 4. P. 1109–1151. doi:10.1210/er.2018-00126.
30. High prevalence of vitamin D deficiency among the South Asian adults: a systematic review and meta-analysis / M. H. Siddiquee, B. Bhattacharjee, U. R. Siddiqi, M. MeshbahurRahman. *BMC Public Health*. 2021. Vol. 21, № 1. P. 1823. doi: 10.1186/s12889-021-11888-1.
31. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide / K. Amrein, M. Scherkl, M. Hoffmann et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020. Vol. 74, № 11. P. 1498–1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>.
32. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society / P. Lips, K. D. Cashman, C. Lamberg-Allardt et al. *Eur. J. Endocrinol.* 2019. Vol. 180, № 4. P. 23–54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
33. Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors / B. M. Jacobs, G. Giovannoni, J. Cuzick, R. Dobson. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020. Vol. 26. P. 1281–1297.
34. Mendelian randomization shows a causal effect of low vitamin D on multiple sclerosis risk / B. Rhead, M. Bäärnhelm, M. Gianfrancesco et al. *Neurology: Genetics*. 2016. Vol. 2, № 5. e97. doi: 10.1212/NXG.0000000000000097

35. Rochlin I., Toledo A. Emerging tick-borne pathogens of public health importance: a mini-review. *Journal of medical microbiology*. 2020. Vol. 69, № 6. P. 781–791. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001206>

36. Bron G. M., Fenelon H., Paskewitz S. M. Assessing Recognition of the Vector of Lyme Disease Using Resin-Embedded Specimens in a Lyme Endemic Area. *Journal of medical entomolog*. 2021. Vol. 58, № 2. P. 866–872. doi: 10.1093/jme/tjaa234.

37. Lyme disease in humans / J. D. Radolf, K. Strle, J. E. Lemieux, F. Strle. *Curr. Iss. Mol. Biol*. 2021. Vol. 42. P. 333–384. doi: 10.21775/cimb.042.333.

38. Distinctive evasion mechanisms to allow persistence of *Borrelia burgdorferi* in different human cell lines / K. Karvonen, J. Nykky, V. Marjomäki, L. Gilbert. *Front. Microbiol*. 2021. Vol. 12. P. 711291. doi: 10.3389/fmicb.2021.711291.

39. Epigenomic Landscape of Lyme Disease Spirochetes Reveals Novel Motifs / J. Wachter, C. Martens, K. Barbian et al. *mBio*. 2021 Vol. 12, № 3. e0128821 doi: 10.1128/mBio.01288-21.

40. Mistaken Identity: Many Diagnoses are Frequently Misattributed to Lyme Disease / T. Kobayashi, Y. Higgins, M. T. Melia, P. G. Auwaerter. *Am. J. Med*. 2022. Vol. 135, № 4. P. 503–511.e5. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.10.040.

41. Ticks and tick-borne diseases / N. Boulanger, P. Boyer, E. Talagrand-Reboul, Y. Hansmann. *Med. Mal. Infect*. 2019. Vol. 49, № 2. P. 87–97. doi: 10.1016/j.medmal.2019.01.007.

42. A portable immunosensor provides sensitive and rapid detection of *Borrelia burgdorferi* antigen in spiked blood / S. Kim, K. Samanta, B.T. Nguyen. *Sci. Rep*. 2023. Vol. 13, № 1. P. 7546. doi: 10.1038/s41598-023-34108-9.

43. Estimating the frequency of Lyme disease Diagnoses, United States, 2010–2018 / K. J. Kugeler, A. M. Schwartz, M. J. Delorey et al. *Emerg. Infect. Dis*. 2021. Vol. 27, № 2. P. 616–619. doi: 10.3201/eid2702.202731.

44. Mead P. Epidemiology of Lyme disease. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2022. Vol. 36. P. 495–521.

45. Motion for a resolution on Lyme disease (Borreliosis) / S. Goddyn, D. O. Sârbu, M. D’Ornano et al. Committee on the Environment, Public Health and Food Safety. URL: [https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/B-8-2018-0514\\_EN.html](https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/B-8-2018-0514_EN.html) (дата звернення 15.06.2024).

46. Upsurge of Lyme borreliosis in Ukraine: a 20-year survey / A. S. Rogovskyy, A. P. Biatov, M. A. Davis. *J. Travel Med.* 2020. Vol. 27, № 6. P. taaa100. doi: 10.1093/jtm/taaa100.

47. Андрейчин М. А. Проблема емерджентних інфекцій в Україні. *Інфекційні хвороби.* 2019. № 4 (98). С. 4–9.

48. Lyme Borreliosis, a public health concern in India: Findings of *Borrelia burgdorferi* serosurvey from two states / R. Tilak, S. Karade, A. K. Yadav et al. *Medical Journal Armed Forces India.* 2022. Vol. 80, № 3. P. 294–300. doi: [10.1016/j.mjafi.2022.09.001](https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2022.09.001).

49. Diagnostic parameters of cellular tests for Lyme borreliosis in Europe (VICTORY study): a case-control study / M. E. Baarsma, F. R. van de Schoor, S. A. Gauw. *The Lancet Infectious Diseases.* 2022. Vol. 22, № 9. P. 1388–1396. doi: [10.1016/s1473-3099\(22\)00205-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(22)00205-5).

50. Steere A. C., Strle F., Wormser G. P. Lyme borreliosis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2016. Vol. 2. P. 16090. doi: 10.1038/nrdp.2016.90.

51. *Borrelia* Lyme Group / G. Trevisan, M. Cinco, M. Ruscio et al. *J. Dermatol. Res. Rev. Rep.* 2022. Vol. 3, № 3. P. 1–12.

52. *Borreliae* Part 1: *Borrelia* Lyme Group and Echidna-Reptile Group / G. Trevisan, M. Cinco, S. Trevisini et al. *Biology (Basel).* 2021. Vol. 10, № 10. P. 1036. doi:10.3390/biology10101036.

53. Europe-Wide Meta-Analysis of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Prevalence in Questing *Ixodes ricinus* Ticks / M. Strnad, V. Hönig, D. Růžek et al.

*Applied and environmental microbiology*. 2017. Vol. 83, № 15. e00609–17. [doi: 10.1128/AEM.00609-17](https://doi.org/10.1128/AEM.00609-17).

54. Infection of ticks collected from humans in Ukraine, by causative agents of some bacteriosis/ M. I. Shkilna, M. A. Andreychyn, S. S. Podobivsky et al. *Bukovinian Medical Herald*. 2020. Vol. 24, № 1 (93). P. 195–201. Doi:10.24061/2413-0737.XXIV.1.93.2020.26.

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

56. Control of Lyme borreliosis and other *Ixodes ricinus*–borne diseases / H. Sprong, T. Azagi, D. Hoornstra et al. *Parasites Vectors*. 2018. Vol. 11, № 1. P. 145. [doi: 10.1186/s13071-018-2744-5](https://doi.org/10.1186/s13071-018-2744-5).

57. Lyme borreliosis diagnosis: state of the art of improvements and innovations / M. Guérin, M. Shawky, A. Zedan et al. *BMC Microbiol.* 2023. Vol. 23, № 1. P. 204. doi: 10.1186/s12866-023-02935-5.

58. Verhaegh D., Joosten L. A. B., Oosting M. The role of host immune cells and *Borrelia burgdorferi* antigens in the etiology of Lyme disease. *European Cytokine Network*. 2017. Vol. 28, № 2. P. 70–84. doi: 10.1684/ecn.2017.0396.

59. ACVIM consensus update on Lyme borreliosis in dogs and cats / M. P. Littman, B. Gerber, R. E. Goldstein et al. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2018. Vol. 32, № 3. P. 887–903. doi:10.1111/jvim.15085

60. Human Tick-Borne Diseases in Australia / M. Dehghani, H. Kazemi Shariat Panahi, E. C. Holmes et al. *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2019. Vol. 9. P. 3. doi: 10.3389/fcimb.2019.00003

61. Horowitz R. I., Freeman P. R. Efficacy of Double-Dose Dapsone Combination Therapy in the Treatment of Chronic Lyme Disease/Post-Treatment Lyme Disease Syndrome (PTLDS) and Associated Co-infections: A Report of Three Cases and Retrospective Chart Review. *Antibiotics*. 2020. Vol. 9, № 11. P. 725. [doi: 10.3390/antibiotics9110725](https://doi.org/10.3390/antibiotics9110725).

62. Marcum L. LYME SCI: Tick-Borne Co-Infections Are the Rule, Not the Exception. URL: <https://www.lymedisease.org/lyme-sci-coinfections/> (дата звернення: 15 червня 2024).

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

64. Стандарт медичної допомоги «Хвороба Лайма». 2024 URL: [www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/kn\\_2024\\_hl.pdf](http://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2024/09/kn_2024_hl.pdf). (дата звернення: 23 вересня 2024)

65. Emerging Tick-Borne Diseases / S. Madison-Antenucci, L. D. Kramer, L. L. Gebhardt, E. Kauffman. *Clin. Microbiol. Rev.* 2020. Vol. 33, № 2. e00083-18. doi: 10.1128/CMR.00083-18.

66. Андрейчин С. М., Бількевич Н. А., Кавецька Н. А. Сучасні підходи до діагностики й лікування уражень серця при Лайм-бореліозі. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 2 (116). С. 45–53.

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

68. The evaluation of hunters and foresters' knowledge of the possible ways of preventing *Borrelia burgdorferi* infections / M. Tokarska-Rodak, M. Shkilna, M. Krajewska et al. *Medycyna Pracy*. 2020. Vol. 71, № 1. P. 59–68

69. Петрук А. М. Клініко-епідеміологічні особливості та імунні зрушення у хворих на кропив'янку. *Медична та клінічна хімія*. 2022. . Т. 24, № 2. С. 43–48.

70. Wong K. H., Shapiro E. D., Soffer G. K. A Review of Post-treatment Lyme Disease Syndrome and Chronic Lyme Disease for the Practicing Immunologist. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2022. Vol. 62, № 1. P. 264–271

71. Попович О. О. Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія*. 2016. № 3 (12). С. 114–122.
72. A Longitudinal Study of a Large Clinical Cohort of Patients with Lyme Disease and Tick-Borne Co-Infections Treated with Combination Antibiotics / D. Xi, A. Thoma, M. Rajput-Ray. *Microorganisms* 2023. Vol. 11, № 9. P. 2152. doi: 10.3390/microorganisms11092152
73. Ticks and tick-borne diseases / N. Boulanger, P. Boyer, E. Talagrand-Reboul, Y. Hansmann. *Med. Mal. Infect.* 2019. Vol. 49, № 2. P. 87–97. doi: 10.1016/j.medmal.2019.01.007.
74. Incidence of Lyme Borreliosis in Europe: A Systematic Review (2005–2020) / L. Burn, A. Vyse, A. Pilz. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2023. Vol. 23, № 4. P. 172–194. doi: 10.1089/vbz.2022.0070.
75. Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society / H. Hofmann, V. Fingerle, K. P. Hunfeld et al. *Ger. Med. Sci.* 2017. Vol. 15. Doc14. doi: 10.3205/000255..
76. Systematic comparisons between Lyme disease and post-treatment Lyme disease syndrome in the U.S. with administrative claims data / M. K. Chung, M. Caboni, P. Strandwitz et al. *EBioMedicine*. 2023. Vol. 90. P. 104524. doi: 10.1016/j.ebiom.2023.104524.
77. The Spectrum of Erythema Migrans in Early Lyme Disease: Can We Improve Its Recognition? A. M. Schotthoefer, C. B. Green, G. Dempsey, E. J. Horn. *Cureus*. 2022. Vol. 14, № 10. e30673. doi: 10.7759/cureus.30673.
78. Strle F, Wormser GP. Early Lyme Disease (Erythema Migrans) and Its Mimics (Southern Tick-Associated Rash Illness and Tick-Associated Rash Illness). *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2022. Vol. 36, № 3. P. 523–539. doi: 10.1016/j.idc.2022.03.005.
79. Cerebrovascular Manifestations of Lyme Neuroborreliosis-A Systematic Review of Published Cases / A. Garkowski, J. Zajkowska, A. Zajkowska et al. *Front. Neurol.* 2017. Vol. 8. P. 146. doi: 10.3389/fneur.2017.00146.

80. Lyme Neuroborreliosis / S. Rauer, S. Kastenbauer, V. Fingerle et al. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2018. Vol. 115, № 45. P. 751–756. doi: 10.3238/arztebl.2018.0751.

81. Javed N., Sklyar E., Bella J. N. Associations of Atrioventricular Blocks and Other Arrhythmias in Patients with Lyme Carditis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2024. Vol. 11, № 5. P. 131. doi: 10.3390/jcdd11050131.

82. Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity / R. Lochhead, K. Strle, Sh. Arvikar. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021. Vol. 17. P. 1–13. doi: 10.1038/s41584-021-00648-5.

83. Arvikar S. L., Steere A. C. Lyme Arthritis. *Infect Dis Clin North Am.* 2022. Vol. 36, № 3. P. 563–577. doi: 10.1016/j.idc.2022.03.006.

84. Lapenta J. Understanding the Lyme disease, Classification and Codes. *Invest. Dermatol. Venereol. Res.* 2018. Vol. 4, № 1. P. 1–11.

85. Tickborne disease awareness and protective practices among U.S. Forest Service employees from the upper Midwest, USA / A. Schotthoefler, K. Stinebaugh, M. Martin et al. *BMC Public Health*. 2020. Vol. 20. P. 1575. doi: [10.1186/s12889-020-09629-x](https://doi.org/10.1186/s12889-020-09629-x)

86. Андрейчин М. А., Копча В. С., Шкільна М. І. Лайм–бореліоз. Діагностичні критерії, лікування і профілактика: метод. рекомендації. Тернопіль : ТДМУ. 2019. 52 с.

87. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis / M. M. Leeflang, C. W. Ang, J. Berkhout et al. *BMC Infect. Dis.* 2016. Vol. 16. P. 140.

88. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives / B. Lohr, V. Fingerle, D. E. Norris, K. P. Hunfeld. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2018. Vol. 55, № 4. P. 219–245.

89. Cross-Reactive Results in Serological Tests for Borreliosis in Patients with Active Viral Infections / I. Wojciechowska-Koszko, P. Kwiatkowski,

M. Sienkiewicz et al. *Pathogens*. 2022. Vol. 11, № 2. P. 203. doi: 10.3390/pathogens11020203.

90. Immunoreactivity of Polish Lyme Disease Patient Sera to Specific *Borrelia* Antigens – Part 1 / M. Mnichowska-Polanowska, P. Kwiatkowski; P. Roszkowska, et al. *Diagnostics* (Basel). 2021. Vol. 11, № 11. P. 2157. doi: 10.3390/diagnostics11112157

91. A community study of *Borrelia burgdorferi* antibodies among individuals with prior Lyme Disease in endemic areas / B. Strobino, K. Steinhagen, W. Meyer et al. *Healthcare* (Basel). 2018. Vol. 6, № 2. P. 69. doi: 10.3390/healthcare6020069.

92. Gwozdz T., Karel D. Western Blot. *Basic Science Methods for Clinical Researchers. Chapter 6 – Western Blot*. 2017. P. 99–117. URL: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803077-6.00006-0>.

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

94. Pedrycz–Wieczorska A. Analysis of the methods for diagnosing borreliosis – Lyme disease. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11, № 2. P. 80–86.

95. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу М до антигенів *Borrelia burdorferi s.l.* (OspC Bsp., OspC Bg, OspC Bb, OspC Ba, p39, p41 та VlsE Bb) в сироватці крові методом імуноблотингу EUROLINE *Borrelia RN-AT adv.* (к. номер: DN 2131-3201-2 М). URL: [https://www.euroimmun.co.jp/fileadmin/Subsidiaries/Japan/Documents/IFU/IFU\\_DN\\_2131-3201-2\\_M.pdf](https://www.euroimmun.co.jp/fileadmin/Subsidiaries/Japan/Documents/IFU/IFU_DN_2131-3201-2_M.pdf) (дата звернення 04.03.2024).

96. Набір реагентів для визначення антитіл класу G до антигенів *Borrelia burdorferi s.l.* (p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, p41, LBb, LBa, VlsE Bg, VlsE Bb та VlsE Ba) методом імуноблотингу *Anti-Borrelia*



EUROLINE-RN-AT IgG (к. номер: DN 2131-24001 G). URL: <https://www.euroimmun.es/en/products/infection-diagnostics/pd/csf-diagnostics/2131/3/159014/> (дата звернення 04.03.2024).

97. Lyme Borreliosis Serology: Performance of Several Commonly Used Laboratory Diagnostic Tests and a Large Resource Panel of Well-Characterized Patient Samples / C. R. Molins, M. J. Delorey, C. Sexton, M. E. Schriefer. *J. Clin. Microbiol.* 2016. Vol. 54, № 11. P. 2726–2734. doi: 10.1128/JCM.00874-16.

98. Lyme disease: etiology, transmission, impact and control / W Majeed, I. Abbas, M Ali et al. *Zoonosis.* 2023. Vol 2. P. 224–234. doi: [10.47278/book.zoon/2023.66](https://doi.org/10.47278/book.zoon/2023.66)

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

100. Stanek G., Strle F. Lyme borreliosis – from tick bite to diagnosis and treatment. *FEMS Microbiology Reviews.* 2018. Vol. 42, № 3. P. 233–258. doi: [10.1093/femsre/fuy010](https://doi.org/10.1093/femsre/fuy010)

101. Updated guidelines for chronic active Epstein–Barr virus disease / Ji. Kawada, Y. Ito, K. Ohshima et al. *Int. J. Hematol.* 2023. Vol. 118, № 5. P. 568–576. doi: [10.1007/s12185-023-03660-5](https://doi.org/10.1007/s12185-023-03660-5).

102. Yu H., Robertson E. S. Epstein–Barr Virus History and Pathogenesis. *Viruses.* 2023. Vol. 15, № 3. P. 714. doi: [10.3390/v15030714](https://doi.org/10.3390/v15030714)

103. Houen G., Trier N. H. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front. Immunol.* 2021. Vol. 11. P. 587380. doi: [10.3389/fimmu.2020.587380](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587380).

104. Nowalk A., Green M. Epstein-Barr virus. *Microbiol Spectrum.* 2016. Vol. 4, № 3. DMIH2-0011-2015. doi:10.1128/microbiolspec .

105. Niller H. H., Bauer G. Epstein-Barr virus: Clinical diagnostics. *Methods Mol. Biol.* 2017. Vol. 1532. P. 33–55. doi: 10.1007/978-1-4939-6655-4\_2.
106. Sanguenza-Acosta M., Sandoval-Romero E. Epstein-Barr virus and skin. *An. Bras. Dermatol.* 2018. Vol. 93, № 6. P. 786–799. doi: 10.1590/abd1806-4841.20187021.
107. Long H. M., Meckiff B. J., Taylor G. S. The T-cell Response to Epstein-Barr Virus-New Tricks From an Old Dog. *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 2193. doi: 10.3389/fimmu.2019.02193.
108. Latour S., Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: Lessons from genetic diseases. *Immunol. Rev.* 2019. Vol. 291, № 1. P. 174–189. doi: 10.1111/imr.12791.
109. Münz C. Epstein-Barr Virus-Specific Immune Control by Innate Lymphocytes. *Front. Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 1658. doi: 10.3389/fimmu.2017.01658.
110. Epstein-Barr Viruses: Their Immune Evasion Strategies and Implications for Autoimmune Diseases / Y. Zhao, Q. Zhang, B. Zhang et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25, № 15. P. 8160. doi: 10.3390/ijms25158160.
111. Brütting C., Stangl G. I., Staeger M. S. Vitamin D, Epstein-Barr virus, and endogenous retroviruses in multiple sclerosis – facts and hypotheses. *J. Integr. Neurosci.* 2021. Vol. 20, № 1. P. 233–238. doi: 10.31083/j.jin.2021.01.392.
112. Overweight/obesity in young adulthood interacts with aspects of EBV infection in MS etiology / A. K. Hedström, N. Brenner, J. Butt et al. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020. Vol. 8, № 1. e912. doi: 10.1212/NXI.0000000000000912.
113. The development of a bead-based multiplex immunoassay for the detection of IgG antibodies to CMV and EBV / I. Tcherniaeva, G. den Hartog, G. Berbers, F. van der Klis. *J. Immunol. Methods.* 2018. Vol. 462. P. 1–8. doi: 10.1016/j.jim.2018.07.003.

114. Draborg A., Izarzugaza J.M., Houen G. How compelling are the data for Epstein–Barr virus being a trigger for systemic lupus and other autoimmune diseases? *Curr. Opin. Rheum.* 2016. Vol. 28, № 4. P. 398–404. doi: 10.1097/BOR.0000000000000289.
115. The role of Epstein-Barr virus in autoimmune and autoinflammatory diseases / A. H. Borghol, E. R. Bitar, A. Hanna. *Critical Reviews in Microbiology.* 2024. P. 1–21. URL: <https://doi.org/10.1080/1040841X.2024.2344114>
116. Epstein-Barr virus-associated Tand NK-cell lymphoproliferative diseases: an update and diagnostic approach / S. S. Hue, M. L. Oon, S. Wang et al. *Pathology.* 2020. Vol. 52, № 1. P. 111-127. doi: 10.1016/j.pathol.2019.09.011.
117. Elgui de Oliveira D., Müller-Coan B. G., Pagano J. S. Viral Carcinogenesis Beyond Malignant Transformation: EBV in the Progression of Human Cancers. *Trends Microbiol.* 2016. Vol. 24, № 8. P. 649–664. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.008.
118. Marsh R. A. Epstein-Barr Virus and Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Front. Immunol.* 2018. Vol. 8. P. 1902. doi: 10.3389/fimmu.2017.01902.
119. Molecular Basis of Epstein-Barr Virus Latency Establishment and Lytic Reactivation / T. Murata, A. Sugimoto, T. Inagaki et al. *Viruses.* 2021. Vol. 13, № 12. P. 2344. doi: 10.3390/v13122344
120. A reliable Epstein-Barr Virus classification based on phylogenomic and population analyses / L. Zanella, I. Riquelme, K. Buchegger et al. *Sci Rep.* 2019. Vol. 9, № 1. P. 9829 doi: 10.1038/s41598-019-45986-3
121. Хвороба Кікучі-Фуджимото: особливості діагностики та клінічного перебігу / Дорош О. І., Стегніцька М. В., Петрончак О. А та ін. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2019. № 8 (104). С. 71–82. doi: 10.15574/SP.2019.104.71.

122. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis / N. Abdel-Wahab, T. Salathi, M. A. Lopez-Olivo, M.E. Suarez-Almazor. *Lupus*. 2018. Vol. 27, № 4. P. 572–583. doi: 10.1177/0961203317731532.

123. Identification of Epstein-Barr Virus in the Human Placenta and Its Pathologic Characteristics / Y. Kim, H. S. Kim, J. S. Park et al. *J Korean Med Sci*. 2017. Vol. 32, № 12. P. 1959–1966. doi: 10.3346/jkms.2017.32.12.1959.

124. A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50 / S. E. Elliott, N. F. Parchim, R. E. Kellems et al. *Clin. Immunol*. 2016. Vol. 168. P. 64–71. doi: 10.1016/j.clim.2016.05.002.

125. Chronic active Epstein-Barr virus infection mimicking dermatomyositis / D. Du, X. Li, L. Wang et al. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2023. Vol. 89, № 1. P. 94–99. doi: 10.25259/IJDVL\_485\_2021.

126. Fugl A., Andersen C. L. Epstein-Barr virus and its association with disease – a review of relevance to general practice. *BMC Fam. Pract*. 2019. Vol. 20, № 1. P. 62. doi: 10.1186/s12875-019-0954-3.

127. Kimura H., Cohen J. I. Chronic Active Epstein–Barr Virus Disease. *Front. Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 1867. doi: 10.3389/fimmu.2017.01867

128. Comparison of Methods Used for the Diagnosis of Epstein-Barr Virus Infections in Children / N. Kasifoglu, S. Oz, E. C. Dinleyici et al. *Pol. J. Microbiol*. 2018. Vol. 67, № 1. P. 81–88. doi: 10.5604/01.3001.0010.6287.

129. Sequencing-based counting and size profiling of plasma Epstein-Barr virus DNA enhance population screening of nasopharyngeal carcinoma / W. K. J. Lam, P. Jiang, K. C. A. Chan et al. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 2018. Vol. 115, № 22. P. E5115–E5124. doi: 10.1073/pnas.1804184115

130. Fluorescence in situ hybridization is superior for monitoring Epstein Barr viral load in infectious mononucleosis patients / P. Cao, M. Zhang, W. Wang et al. *BMC Infect. Dis*. 2017. Vol. 1. P. 323. doi: 10.1186/s12879-017-2412-y.

131. Analysis of BZLF1 mRNA detection in saliva as a marker for active replication of Epstein-Barr virus / U. Fagin, L. Nerbas, B. Vogl, W. J. Jabs. *J. Virol. Methods*. 2017. Vol. 244. P. 11–16. doi: 10.1016/j.jviromet.2017.02.016.

132. Epstein - Barr Virus Salivary Shedding in Patients with Acute Infectious Diseases: A Pilot Study / T. Skuhala, S. Židovec-Lepej, V. Trkulja et al. *Acta Stomatol. Croat.* 2024. Vol. 58, № 1. P. 76–84. doi: 10.15644/asc58/1/7.

133. Diagnostic Performance and Comparative Evaluation of the Architect, Liaison, and Platelia Epstein-Barr Virus Antibody Assays / Y. Park, B. G. Park, J. Ha, H. S. Kim. *Ann. Lab. Med.* 2018. Vol. 38, № 5. P. 458–465. doi: 10.3343/alm.2018.38.5.458.

134. Survey of Epstein Barr virus (EBV) immunogenic proteins and their epitopes: implications for vaccine preparation / J. Rajcani, K. Szenthe, F. Banati, S. Szathmary. *Recent Pat. Antiinfect. Drug Discov.* 2014. Vol. 9, № 1. P. 62–76. doi: 10.2174/1574891x09666140828114812.

135. Murata T. Tegument proteins of Epstein-Barr virus: Diverse functions, complex networks, and oncogenesis. *Tumour Virus Res.* 2023. Vol. 15. P. 200260. doi: 10.1016/j.tvr.2023.200260.

136. Diagnostic value of serological and molecular biological tests for infectious mononucleosis by EBV in different age stages and course of the disease / T. Shi, L. Huang, L. Luo et al. *J. Med. Virol.* 2021. Vol. 93, № 6. P. 3824–3834. doi: 10.1002/jmv.26558.

137. Gorgun S., Havuz S. G., Mehel D. Evaluation of Epstein-Barr Virus Indirect Immunofluorescence Assay Results. *Austin Clin. Microbiol.* 2020. Vol. 4, № 1. P. 1014.

138. Appak O., Ozkaratas M. H., Sayiner A. A. Evaluation of Abbott Architect, Siemens Immulite, bioMerieux Vidas, and Euroimmune assays for determination of Epstein-Barr virus serological diagnosis. *J. Med. Virol.* 2021. Vol. 93, № 11. P. 6309–6316. doi: 10.1002/jmv.27262

139. Набір реагентів для визначення антитіл класів М і G до EBV-VCA в сироватці крові методом непрямого імуофлуоресцентного аналізу «BIOCHIP Sequence EBV Mosaic for EBV-CA, EBV-EA, EBNA, gp125, gp19 (IgM/G) (к. номер: FI 2799-21 X). URL: <https://www.euroimmun.es/en/products/infection-diagnostics/pd/herpes-virus-infections/2799-1/1/165036/> (дата звернення 16.03.2024).

140. Valganciclovir for the Suppression of Epstein-Barr Virus Replication / J. E. Yager, A. S. Magaret, S. R. Kuntz et al. *J. Infect. Dis.* 2017. Vol. 216, № 2. P. 198–202. doi: 10.1093/infdis/jix263.

141. Valaciclovir for Epstein-Barr Virus Suppression in Moderate-to-Severe COPD: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial / D. A. Linden, H. Guo-Parke, M. C. McKelvey et al. *Chest.* 2023. Vol. 164, № 3. P. 625–636. doi: 10.1016/j.chest.2023.03.040.

142. Antiviral treatment with valacyclovir reduces virus shedding in saliva of Antarctic expeditioners / S. Mehta, D. Diak, B. Rooney et al. *Frontiers in Virology.* 2023. Vol. 3. URL: <https://doi.org/10.3389/fviro.2023.1157659>

143. Interferon alpha as antiviral therapy in chronic active Epstein-Barr virus disease with interstitial pneumonia – case report / J. Roliński, E. Grywalska, A. Pyzik et al. *BMC Infect. Dis.* 2018. Vol. 18, № 1 P. 190. doi: 10.1186/s12879-018-3097-6.

144. Treatment of Epstein-Barr Virus infection in immunocompromised patients / M. Pociupany, R. Snoeck, D. Dierickx, G. Andrei. *Biochem. Pharmacol.* 2024. Vol. 225. P. 116270. doi: 10.1016/j.bcp.2024.116270.

145. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide / K. Amrein, M. Scherkl, M. Hoffmann et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2020. Vol. 74, № 11. P. 1498–1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y

146. One hundred years after Vitamin D discovery: Is there clinical evidence for supplementation doses? / S. Ghanaati, J. Choukroun, U. Volz et al.

*Int. J. Growth Factors Stem Cells Dent.* 2020. Vol. 3. P. 3–11.  
[doi.org/10.4103/gfsc.gfsc\\_4\\_20](https://doi.org/10.4103/gfsc.gfsc_4_20)

147. Vitamin D – From the pro-hormone to the biological actions / V. Craveiro, J. Araújo, A. Santos, E. Ramos. *Acta portuguesa de nutrição.* 2019. Vol. 19. P. 50–54. doi: 10.21011/apn.2019.1909.

148. Gil Á., Plaza-Diaz J., Mesa M. D. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.* 2018. Vol. 72, № 2. P. 87–95. doi: 10.1159/000486536.

149. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients.* 2019. Vol. 11, № 7. P. 1460. doi:10.3390/nu11071460.

150. Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance / N. Alonso, S. Zelzer, G. Eibinger, M. Herrmann. *Calcif. Tissue Int.* 2023. Vol. 112, № 2. P. 158–177. doi:10.1007/s00223-022-00961-5.

151. Bikle D. D. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *J. Endocr. Soc.* 2020. Vol. 4, № 2. P. bvz038. doi: 10.1210/jendso/bvz038.

152. Carlberg C. Vitamin D in the Context of Evolution. *Nutrients.* 2022. Vol. 14, № 15. P. 3018. doi: 10.3390/nu14153018.

153. Tuckey R. C, Cheng CYS, Slominski A. T. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019. Vol. 186. P. 4–21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.09.003.

154. Guidelines for Preventing and Treating Vitamin D Deficiency: A 2023 Update in Poland / P Płudowski, B Kos-Kudła, M Walczak et al. *Nutrients.* 2023. Vol. 15, № 3. P. 695. doi: 10.3390/nu15030695.

155. Diagnostic confounders of chronic widespread pain: not always fibromyalgia / W Hauser, S Perrot, C Sommer et al. *Pain Rep.* 2017. Vol. 2, № 3. e598ee. doi: 10.1097/PR9.0000000000000598.

156. Charoenngam N., Shirvani A., Holick M. F. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma.* 2019. Vol. 10, № 6. P. 1082–1093. doi: 10.1016/j.jcot.2019.07.004.

157. The Progress of the Prevention and Treatment of Vitamin D to Tuberculosis / L. Cai, G. Wang, P. Zhang et al. *Front. Nutr.* 2022 Vol. 9. P. 873890. doi: 10.3389/fnut.2022.873890.

158. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial / A. A. Ginde, P. Blatchford, K. Breese et al. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016. Vol. 65, № 3. P. 496–503. doi: 10.1111/jgs.14679

159. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data / A. R. Martineau, D. A. Jolliffe, R. L. Hooper et al. *BMJ.* 2017. Vol. 356. P. i6583. doi: 10.1136/bmj.i6583.

160. Tüfekci S., Aygün E. Association of vitamin D deficiency and respiratory syncytial virus with severe lower respiratory tract infection in newborn intensive care unit. *Archives of Clinical and Biomedical Research.* 2020. Vol. 4. P. 721–727. doi: 10.26502/acbr.50170137.

161. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and human papillomavirus cervicovaginal infection in women in the United States / J. Shim, A. Pérez, E. Symanski, A. G. Nyitray. *The Journal of Infectious Diseases.* 2016. Vol. 213. P. 1886–1892. doi: 10.1093/infdis/jiw065.

162. Öztekin A, Öztekin C. Vitamin D levels in patients with recurrent herpes labialis. *Viral Immunology.* 2019. Vol. 32, № 6. P. 258–262. doi: 10.1089/vim.2019.0013.

163. Multiple Sclerosis Pathogenesis: Possible Interplay between Vitamin D Status and Epstein Barr Virus Infection / G. Bivona, C. Scazzone, B. L. Sasso et al. *J. Integr. Neurosci.* 2023. Vol. 22, № 1. P. 7. doi: 10.31083/j.jin2201007.

164. Association of vitamin D deficiency with hepatitis B virus-related liver diseases / N. X. Hoan, N. Khuyen, M. T. Binh et al. *BMC infectious diseases.* 2016. Vol. 16, № 1. P. 507. doi: 10.1186/s12879-016-1836-0.



165. Association between vitamin D receptor polymorphisms and hepatitis B virus infection susceptibility: a meta-analysis study / Q. He, Y. Huang, L. Zhang et al. *Gene*. 2018. Vol. 645. P. 105–112. doi: 10.1016/j.gene.2017.12.027.

166. Laplana M., Royo J. L., Fibla J. Vitamin D receptor polymorphisms and risk of enveloped virus infection: a meta-analysis. *Gene*. 2018. Vol. 678. P. 384–394. doi: 10.1016/j.gene.2018.08.017.

167. Precursor forms of vitamin D reduce HIV-1 infection in vitro / W. Aguilar-Jimenez, S. Villegas-Ospina, S. Gonzalez et al. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. 2016. Vol. 73, № 5. P. 497–506. doi: 10.1097/QAI.0000000000001150.

168. Vitamin D represses rhinovirus replication in cystic fibrosis cells by inducing LL-37 / A. Schögler, R. J. Muster, E. Kieninger et al. *European Respiratory Journal*. 2016. Vol. 47, № 2. P. 520–530. doi: 10.1183/13993003.00665-2015.

169. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis / A. Mostafa, S. Jalilvand, Z. Shoja et al. *J Med Virol*. 2017. Vol. 89, № 7. P. 1309–1313. doi: 10.1002/jmv.24774.

170. Study of the possible link of 25-hydroxyvitamin D with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in patients with multiple sclerosis / S. Perez-Perez, M.I. Dominguez-Mozo, M.A. Garcia-Martinez et al. *Eur. J. Neurol*. 2018. Vol. 25, № 12. P. 1446–1453. doi: 10.1111/ene.13749.

171. Integrational analysis of miRNAs data sets as a plausible missing linker between Epstein-Barr virus and vitamin D in relapsing remitting MS patients / M. Teymoori-Rad, S. H. Mozghani, M. Zarei-Ghobadi et al. *Gene*. 2019. Vol. 689. P. 1–10. doi: 10.1016/j.gene.2018.12.004.

172. Epstein-Barr Virus-Induced Genes and Endogenous Retroviruses in Immortalized B Cells from Patients with Multiple Sclerosis / L. Wieland,

T. Schwarz, K. Engel et al. *Cells*. 2022. Vol. 11, № 22. P. 3619. doi: 10.3390/cells11223619.

173. Association between acute infectious mononucleosis and vitamin D deficiency / H. Maghzi, B. Ataei, F. Khorvash et al. *Viral Immunology*. 2016. Vol. 29, № 7. P. 398–400. doi: 10.1089/vim.2016.0038.

174. Attenuated immune control of Epstein-Barr virus in humanized mice is associated with the multiple sclerosis risk factor HLA-DR15 / H. Zdimerova, A. Murer, C. Engelmann et al. *European Journal of Immunology*. 2021. Vol. 51, № 1. P. 64–75. doi: 10.1002/eji.202048655.

175. Huang W., Bai L., Tang H. Epstein-Barr virus infection: the micro and macro worlds. *Virology Journal*. 2023. Vol. 20. P. 220. doi: 10.1186/s12985-023-02187-9

176. Marcucci S. B., Obeidat A. Z. EBNA1, EBNA2, and EBNA3 link Epstein-Barr virus and hypovitaminosis D in multiple sclerosis pathogenesis. *Journal of Neuroimmunology*. 2020. Vol. 339. P. 577116. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.577116.

177. Effect of high-dose vitamin D3 supplementation on antibody responses against Epstein-Barr virus in relapsing-remitting multiple sclerosis / E. Røsjø, A. Lossius, N. Abdelmagid et al. *Multiple Sclerosis Journal*. 2017. Vol. 23, № 3. P. 395–402. doi: 10.1177/1352458516654310.

178. Exploring the effect of vitamin D3 supplementation on the anti-EBV antibody response in relapsing-remitting multiple sclerosis / L. Rolf, A. H. Muris, A. Mathias et al. *Multiple Sclerosis Journal*. 2018. Vol. 24, № 10. P. 1280–1287. doi: 10.1177/1352458517722646.

179. Hammami M. M., Yusuf A. Differential effects of vitamin D2 and D3 supplements on 25-hydroxyvitamin D level are dose, sex, and time dependent: a randomized controlled trial. *BMC Endocr. Disord*. 2017. Vol. 17, № 1. P. 12. doi: 10.1186/s12902-017-0163-9.

180. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update / A. Rusińska, P. Płudowski, M. Walczak et al. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018. Vol. 9. P. 246. doi: 10.3389/fendo.2018.00246.

181. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence / S. Pilz, A. Zittermann, C. Trummer et al. *Endocr Connect*. 2019. Vol. 8, № 2. P. R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432.

182. Zhao J. F., Li B. X., Zhang Q. Vitamin D improves levels of hormonal, oxidative stress and inflammatory parameters in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis study. *Ann. Palliat. Med*. 2021. Vol. 10, № 1. P. 169–183. doi: 10.21037/apm-20-2201.

183. DAS 28 – Disease activity score calculator for rheumatoid arthritis. DAWN Clinical Software. URL: <https://www.4s-dawn.com/DAS28/> (дата звернення: 23.07.2024).

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

185. Набір реагентів для імуноферментного виявлення імуноглобулінів класу М до збудників іксодових кліщових бореліозів: Anti-Borrelia ELISA (IgM) (к. номер: EI 2132-9601 M). URL: <https://www.euroimmun.us/fda-cleared/elisa> (дата звернення 04.03.2024).

186. Набір реагентів для імуноферментного виявлення імуноглобулінів класу G до збудників іксодових кліщових бореліозів: Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG) (к. номер: EI 2132-9601-2 G). URL: [https://www.euroimmun.com/documents/Indications/Infections/Borrelia/HI\\_2132\\_I\\_UK\\_C.pdf](https://www.euroimmun.com/documents/Indications/Infections/Borrelia/HI_2132_I_UK_C.pdf) (дата звернення 04.03.2024).

187. Набір діагностичний «Biocore® EBV» для виявлення ДНК вірусу Епштейна-Барр (герпес 4 типу, EBV) методом ПЛР в реальному часі (100 реакцій). ТОВ «Біокор Текнолоджі ЛТД» – виробник ПЛР та ГМО тестів в Україні (biocor-tech.com). URL: <https://biocor-tech.com/blog/virus-epshteyna-barr-symptomu-likuvannya-ta-diagnostyka> (дата звернення 16.03.2024).

188. Застосування реакції непрямой імунофлуоресценції (технологія БЮЧИП) для діагностики Епштейна-Барр-вірусної інфекції в жителів Тернопільщини / Т. І. Юзьків, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. М. Корда, І. М. Кліщ. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 4. С. 169–176. doi: [10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14312](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14312).

189. Виявлення Лайм-бореліозу, бартонельозу та Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією, жителів Тернопільщини / М. А. Андрейчин, Т. І. Юзьків, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, І. С. Ішук, Н. Г. Завіднюк. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 2 (116). С. 30–39. doi: [10.11603/1681-2727.2024.2.14610](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.2.14610).

190. Юзьків Т. І. Діагностика специфічних антитіл до комплексу *B. burgdorferi s. l.* У пацієнтів із Лайм-бореліозом, поєднаним із Епштейна – барр вірусною інфекцією. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2024. № 2. С. 138–145. doi: [10.11603/1811-2471.2024.v.i2.14731](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i2.14731).

191. Etiological differences in Lyme borreliosis patients with and without localized scleroderma based on serological examination in the western Ukraine / M. Andreychyn, M. Korda, M. Shkilna, O. Tokarskyu, K. Shtokailo, T. Yuzkiv. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2023. Vol. 33, № 2. P. 372–380. URL: <https://www.jpada.com.pk/index.php/jpada/article/view/2152>

192. Юзьків Т. Лабораторна діагностика Лайм-бореліозу, бартонельозу та лямбліозу у пацієнтів із лімфаденопатією. *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених, 8-10 квітня 2024 р. Тернопіль, 2024. С. 176–177.

193. Епідеміологічні та клінічні особливості Лайм-бореліозу і його поєднання з Епштейна-Барр вірусною інфекцією у пацієнтів Тернопільщини / Т. І. Юзьків, О. Л. Івахів, О. В. Покришко, Н. Ю. Вишневська. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 2. С. 142–148. doi: [10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13905](https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13905)

194. Юзьків Т. І. Клінічні прояви Лайм-бореліозу, поєданого із Епштейна-Барр вірусною інфекцією. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVII наук.-практ. конф., присвяченої 170-літньому ювілею Івана Горбачевського, 13-14 червня 2024 р. Тернопіль, 2024, С. 52–54.

195. Деякі епідеміологічні аспекти кліщових інфекцій у жителів Тернопільщини / Т. І. Юзьків, Р. О. Гуменна, О. О. Жук, М. Т. Гук, М. І. Шкільна. *Довкілля і здоров'я* : матеріали XXIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченої 170-ій річниці з дня народження І. Я. Горбачевського, 25-27 квітня 2024 р. Тернопіль, 2024. С. 77–80.

196. Юзьків Т. Епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу, поєданого із вірусом Епштейна-Барр (EBV). *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених, 10-12 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 161.

197. Юзьків Т. І. Деякі клінічні особливості ураження опорно-рухової системи у пацієнтів із Лайм-бореліозом і лямбліозом. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 124–125.

198. Вміст вітаміну D у сироватках крові мешканців Тернопільщини, хворих на Лайм-бореліоз і хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію / Т. І. Юзьків, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук, І. М. Кліщ. *Медична та клінічна хімія*. 2024. № 1. С. 58–66. doi: [10.11603/mcch.2410-681X.2024.i1.14598](https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i1.14598)

199. Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D / Т. І. Юзьків, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 3 (117). С. 35–46. doi: [10.11603/1681-2727.2024.3.14875](https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.3.14875)
200. McArdle A. J., Turkova A., Cunnington A. J. When do co-infections matter? *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2018. Vol. 31. P. 209–215. [10.1097/QCO.0000000000000447](https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000447)
201. Co-infections as Modulators of Disease Outcome: Minor Players or Major Players? / P. Devi, A. Khan, P. Chattopadhyay et al. *Front Microbiol.* 2021. Vol. 12: 664386. doi: [10.3389/fmicb.2021.664386](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.664386).
202. Chronic Lyme Disease Complex and Its Commonly Undiagnosed Primary and Secondary Co-Infections / A. Smith, J. Oertle, D. Warren, D. Prato. *Open Journal of Medical Microbiology*. 2015. Vol. 5. P. 143–158 doi: [10.4236/ojmm.2015.53018](https://doi.org/10.4236/ojmm.2015.53018).
203. Гук М. Т. Оптимізація діагностики і терапії Лаймбореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини : дис. на здобуття наук. ступеня д-ра філософії : 222 «Медицина». Тернопіль, 2022. 187 с.
204. Шкільна М. І. Клініко-епідеміологічні та імунологічні аспекти Лайм-бореліозу, вдосконалення діагностики і терапії : дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : 14.01.13. Тернопіль, 2021. 436 с.
205. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus and Epstein Barr virus in 578 tissue donors in Brazil / F. F. Tuon, L. C. Wollmann, D. Pegoraro et al. *J. Infect. Public Health*. 2019. Vol. 12, № 2. P. 289–291. doi: [10.1016/j.jiph.2018.07.001](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.07.001).
206. Seroprevalence of Anti-EBV IgG among various age groups from Khon Kaen province, Thailand / R. Suntornlohanakul, N. Wanlapakorn, S. Vongpunsawad et al. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16, № 17. P. 7583–7587. doi: [10.7314/apjcp.2015.16.17.7583](https://doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.17.7583).

207. Prognostic Value of Oral Epstein–Barr Virus DNA Load in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma / Y.-Q. He, T. Zhou, D.-W. Yang et al. *Front. Mol. Biosci.* 2021. Vol. 8. P. 757644. doi: 10.3389/fmolb.2021.757644

208. Мельник Л. П. Клініко-патогенетичні аспекти поєднання Лайм-бореліозу, туберкульозу і лямбліозу : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : 14.01.13. Тернопіль, 2021. 207 с.

209. Штокайло К. Б. Клініко-епідеміологічні та імунологічні особливості Лайм-бореліозу в поєднанні з локалізованою склеродермією, оптимізація діагностики і терапії: дис. д-р філософії : 222 «Медицина». Тернопіль, 2023. 223 с.

210. Robust interferon signature and suppressed tissue repair gene expression in synovial tissue from patients with postinfectious, *Borrelia burgdorferi*-induced Lyme arthritis / R. B. Lochhead, S. L. Arvikar, J. M. Aversa et al. *Cellular microbiology.* 2019. Vol. 21, № 2. P. e12954. doi: 10.1111/cmi.12954.

211. Badawi A., Arora P., Brenner D. Biologic Markers of Antibiotic-Refractory Lyme Arthritis in Human: A Systematic Review. *Infect. Dis. Ther.* 2019. Vol. 8, № 1. P. 5–22. doi: 10.1007/s40121-018-0223-0.

212. Back I. ACR 2021: What Rheumatologists Need to Know About Lyme Disease and Tick-Borne Illnesses. URL: <https://www.rheumatologyadvisor.com/home/topics/lyme-disease/acr-2021-session-rheumatologists-lyme-disease-tick-borne-illnesses/> (дата звернення 15.04.2024)

213. Curakova Ristovska E., Genadieva-Dimitrova M. Prognostic value of von-Willebrand factor in patients with liver cirrhosis and its relation to other prognostic indicators. *World journal of hepatology.* 2022. Vol. 14, № 4. P. 812–826. doi: 10.4254/wjh.v14.i4.812

214. Забезпеченість вітаміном D та її зв'язок з нутритивним станом і виживанням хворих на цироз печінки / Т. В. Ткаченко, Л. В. Мороз, С. В. Шевчук, Л. О. Пентюк *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2023. №27(1). С.79–85.

215. The interplay between vitamin D and viral infections / M. Teymoori-Rad, F. Shokri, V. Salimi, S. M. Marashi. *Reviews in Medical Virology*. 2019. Vol. 29, № 2. P. e2032. doi: 10.1002/rmv.2032.

216. Роль вітаміну D у профілактиці та лікуванні вірусних інфекцій. *Здоров'я України*. 2021. № 17 (510). С. 50–51.



## ДОДАТОК А

## Список опублікованих праць здобувача:

1. Епідеміологічні та клінічні особливості Лайм-бореліозу і його поєднання з Епштейна-Барр вірусною інфекцією у пацієнтів Тернопільщини / Т. І. Юзьків, О. Л. Івахів, О. В. Покришко, Н. Ю. Вишневська. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 2. С. 142–148. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i2.13905>
2. Etiological differences in Lyme borreliosis patients with and without localized scleroderma based on serological examination in the western Ukraine / M. Andreychyn, M. Korda, M. Shkilna, O. Tokarskyu, K. Shtokailo, T. Yuzkiv. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists*. 2023. Vol. 33, № 2. P. 372–380. URL: <https://www.jpada.com.pk/index.php/jpad/article/view/2152> **SCOPUS**
3. Застосування реакції непрямой імунофлуоресценції (технологія БЮЧИП) для діагностики Епштейна-Барр-вірусної інфекції в жителів Тернопільщини / Т. І. Юзьків, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. М. Корда, І. М. Кліщ. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 4. С. 169–176. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14312>
4. Виявлення Лайм-бореліозу, бартонельозу та Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією, жителів Тернопільщини / М. А. Андрейчин, Т. І. Юзьків, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, І. С. Ішук, Н. Г. Завіднюк. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 2 (116). С. 30–39. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.2.14610>
5. Вміст вітаміну D у сироватках крові мешканців Тернопільщини, хворих на Лайм-бореліоз і хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію / Т. І. Юзьків, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук, І. М. Кліщ. *Медична та клінічна хімія*. 2024. № 1. С. 58–66. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.i1.14598>

6. Юзьків Т. І. Діагностика специфічних антитіл до комплексу *B. burgdorferi s. l.* у пацієнтів із Лайм-бореліозом, поєднаним із Епштейна–Барр вірусною інфекцією. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2024. № 2. С. 138–145. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i4.14312>

7. Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D / Т. І. Юзьків, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 3 (117). С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.3.14875>

8. Юзьків Т. І. Деякі клінічні особливості ураження опорно-рухової системи у пацієнтів із Лайм-бореліозом і лямбліозом. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13-15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 124–125.

9. Юзьків Т. Епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу, поєднаного із вірусом Епштейна-Барр (EBV). *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVII конгресу студентів та молодих учених, 10-12 квітня 2023 р. Тернопіль, 2023. С. 161.

10. Юзьків Т. Лабораторна діагностика Лайм-бореліозу, бартонельозу та лямбліозу у пацієнтів із лімфаденопатією. *Майбутнє за наукою* : матеріали XXVIII конгресу студентів та молодих учених, 8-10 квітня 2024 р. Тернопіль, 2024. С. 176–177.

11. Деякі епідеміологічні аспекти кліщових інфекцій у жителів Тернопільщини / Т. І. Юзьків, Р. О. Гуменна, О. О. Жук, М. Т. Гук, М. І. Шкільна. *Довкілля і здоров'я* : матеріали XXIII Всеукраїнської наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присвяченій 170-ій річниці з дня народження І. Я. Горбачевського, 25-27 квітня 2024 р. Тернопіль, 2024. С. 77-80.

12. Юзьків Т. І. Клінічні прояви Лайм-бореліозу, поєднаного із Епштейна-Барр вірусною інфекцією. *Здобутки клінічної та*

*експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXVII наук.-практ. конф., присвяченої 170-літньому ювілею Івана Горбачевського, 13-14 червня 2024 р. Тернопіль, 2024. С. 52–54.

## ДОДАТОК Б

### Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Гострі, хронічні та мікст-інфекції під час війни та надзвичайних ситуацій: сучасні клінічні прояви, діагностика, лікування» (м. Київ, 26-27 травня 2022 р.) *(усна доповідь)*;
- Онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики дерматовенерологічної патології в умовах реформування медичної галузі» (м. Чернівці, 29-30 вересня 2022 р.) *(стендова доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами» (м. Тернопіль, 11-12 жовтня 2022 р.) *(стендова доповідь)*;
- XXVII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 10-12 квітня 2023 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- Медичний форум «Інфекційні захворювання – виклики сьогодення. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики», приурочений до 100-річчя з дня народження М. М. Городецького (м. Київ, 25-27 травня 2023 р.) *(усна доповідь)*;
- Медичний форум із науково-практичною конференцією з міжнародною участю «Сучасні інфекційні захворювання, ускладнення та суміжна патологія. Що нового у клініці, діагностиці, лікуванні та профілактиці?» (м. Київ, 07-08 березня 2024 р.) *(усна доповідь)*;
- XXVIII конгрес студентів та молодих учених «Майбутнє за наукою» (м. Тернопіль, 8-10 квітня 2024 р.) *(усна доповідь і публікація)*;

- Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Довкілля і здоров'я», присвячена 170-ій річниці з Дня народження І. Я. Горбачевського (м. Тернопіль, 25-27 квітня 2024 р.) *(усна доповідь і публікація)*;

- Підсумкова LXVII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», присвячена 170-літньому ювілею Івана Горбачевського (м. Тернопіль, 13-14 червня 2024 р.) *(усна доповідь і публікація)*;

- Медичний форум з міжнародною участю «Сучасні інфекційні захворювання – виклики сьогодення» (м. Київ, 27 червня 2024 р.) *(усна доповідь)*.

## ДОДАТОК В

Дата:.....

Анонімне опитування щодо укусів кліща та борреліозу

Телефон:.....

ПІІ:.....

Вік:..... Стать:  Ч  Ж

Адреса:.....

1. Ким Ви працюєте? .....

2. Коли був останній укус кліща? .....

Рік ..... Місяць ..... День .....

3. Укус кліща відбувся в:

сільській місцевості  лісі  на лузі  саду

парковій зоні  інше (вказати) .....

4. Укус кліща був:

одноразовим  дворазовим  багаторазовим

не пам'ятаю/не було укусу

5. Якщо в запитанні 4 вибрано відповідь "не пам'ятаю/не було укусу", просимо дати відповідь на запитання 14.

6. Місце укусу кліща (можна зазначити декілька відповідей):

верхні кінцівки  нижні кінцівки  шия

тулуб (спереду)  тулуб (ззаду)  голова  лівіт

7. Через який час від моменту укусу було видалено кліща?

до 12 годин

до 24 годин

до 48 годин

інше (вказати термін) .....

не пам'ятаю

8. Яким способом було видалено кліща (можна зазначити декілька відповідей)?

видалив лікар/медична сестра

видалила інша особа

видалив кліща пальцями

9. Чи відмічали Ви нову мігруючу еритему (кільцеподібне забарвлення шкіри-5см в діаметрі)?

Так, у місці укусу кліща

Так, у віддалених від місця укусу кліща ділянках

Ні

10. Якщо в запитанні 9 вибрано відповідь "так", просимо вказати час появи мігруючої еритеми після укусу кліща:

до 24 годин

від 24 до 48 годин

після 3 днів

після 7 днів

після 14 днів

після 21 дня

після 30 днів

після декількох місяців (вказати) .....

не пам'ятаю

11. Чи отримували Ви лікування з прикладу мігруючої еритеми?

Так, просимо вказати: Рік ..... Місяць .....

Ні

Не знаю

12. Які симптоми турбували Вас після укусу кліща (можливі декілька відповідей)? Просимо вказати тривалість симптомів (приблизно)
- гарячка – .....
  - головний біль – .....
  - біль у'язів – .....
  - біль суглобів – .....
  - запалення суглобів – .....
  - послаблення концентрації уваги – .....
  - ураження лицевого нерва – .....
  - менингіт (зап. мозкових оболонки) – .....
  - збільшення лімфатичних вузлів недалеко від місця укусу кліща – .....
  - Інші прояви – .....
13. Чи звертались Ви до лікаря з приводу вказаних вище симптомів?  Так  Ні
14. Чи було проведено дослідження на наявність збудника бореліозу?
- Так, результат був позитивним  Так, результат був негативним  Дослідження не проводилось
15. Чи було встановлено діагноз "бореліоз"?  
 Так, просимо вказати: Рік .....
- Ні
  - Не знаю
16. Чи отримували Ви лікування з приводу бореліозу?  
 Так, просимо вказати: Рік .....
- Ні
  - Не знаю
17. Чи перебуваєте Ви під наглядом кардіолога, невропатолога, дерматолога чи іншого спеціаліста з приводу хронічних захворювань?  
 Так  Ні
18. Чи отримували Ви лікування з приводу хронічних захворювань?  
 Так  Ні
19. Якщо в запитанні 18 вказано відповідь "так", просимо вказати групи лікарських препаратів:
- препарати, що впливають на центральну нервову систему (наприклад психотропні, снодійні)
  - препарати, що впливають на периферичну нервову систему (наприклад медикаменти для місцевого знеболювання, міорелаксанти)
  - препарати, що впливають на серцево-судинну систему та згортання крові (наприклад серцеві препарати, антиаритмічні, гіпотензивні)
  - препарати, що впливають на травну систему (наприклад проносні, антацидні, гастропротектори, протиблювотні ліки)
  - антибіотичні препарати
  - сечогінні препарати
  - гормони
  - антибіотики
  - штосстатичні
  - інші
20. Чи живуть разом із Вами тварини?  
 Так (просимо вказати які, можна зазначити декілька відповідей)  
 Собака  Кіт  Кролик  Інші (вказати) .....
- Ні
21. Чи кував кліща ваших тварин?  
 Так  Ні  Не знаю
- Обстеження (спиткування) проведено за власною згодою ..... (відділе)
- Дякуємо за те, що заповнили анкету!

## ДОДАТОК Г.1



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження:** «Виявлення Лайм-бореліозу, бартонельозу та Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією, жителів Тернопільщини»
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Воли 1,46001, Україна  
Андрейчин Михайло Антонович  
Юзьків Тетяна Іванівна  
Гук Мар'яна Тарасівна  
Шкільна Марія Іванівна  
Івахів Олег Любомирович  
Ішук Інна Станіславівна  
Завіднюк Наталія Григорівна
- Джерело інформації:** М. А. Андрейчин, Т. І. Юзьків, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, І. С. Ішук, Н. Г. Завіднюк. Виявлення Лайм-бореліозу, бартонельозу та Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією, жителів Тернопільщини. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 2 (116). С. 30–39. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.2.14610>
- Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес зі студентами спеціальності «Медицина», лікарями-інтернами і лікарями-слухачами кафедри інфекційних хвороб при викладанні питань діагностики Лайм-бореліозу, бартонельозу і Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією.
- Термін впровадження:** квітень-жовтень 2024 р.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення рівня знань/вмінь студентів спеціальності «Медицина», лікарів-інтернів і лікарів-слухачів кафедри інфекційних хвороб з питань діагностики Лайм-бореліозу, бартонельозу і Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією.
- Зауваження, пропозиції:** відсутні.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувач кафедри інфекційних хвороб  
Національного університету  
охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика, д. мед. н., професор  
«08» \_\_\_\_\_ 2024 р.

Олександр ДУДА





## ДОДАТОК Г.2

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти  
з наукової роботи  
Національного університету  
охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика



проф. Наталія САВИЧУК

2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва впровадження:** «Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D»
- Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна  
Юзьків Тетяна Іванівна  
Андрейчин Михайло Антонович  
Шкільна Марія Іванівна  
Івахів Олег Любомирович  
Гук Мар'яна Тарасівна
- Джерело інформації:** Т. І. Юзьків, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук. Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 3 (117). С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.3.14875>
- Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес зі студентами спеціальності «Медицина», лікарями-інтернами і лікарями-слухачами кафедри інфекційних хвороб при викладанні питань оптимізації лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D.
- Термін впровадження:** вересень-жовтень 2024 р.
- Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення рівня знань/вмінь студентів спеціальності «Медицина», лікарів-інтернів і лікарів-слухачів кафедри інфекційних хвороб з питань оптимізації лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D.
- Зауваження, пропозиції:** відсутні.

## Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри інфекційних хвороб  
Національного університету  
охорони здоров'я України  
імені П. Л. Шупика, д. мед. н., професор  
«14» 09 2024 р.

Олександр ДУДА



## ДОДАТОК Г.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Української військово-медичної академії

Савицький В.І., д.мед.н., професор,  
бригадний генерал медичної служби

« 10/04 » 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Виявлення Лайм-бореліозу, бартонельозу та Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією, жителів Тернопільщини»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна  
 Андрейчин Михайло Антонович  
 Юзьків Тетяна Іванівна  
 Гук Мар'яна Тарасівна  
 Шкільна Марія Іванівна  
 Івахів Олег Любомирович  
 Іщук Інна Станіславівна  
 Завіднюк Наталія Григорівна
3. **Джерело інформації:** М.А. Андрейчин, Т.І. Юзьків, М.Т. Гук, М.І. Шкільна, О.Л. Івахів, І.С. Іщук, Н.Г. Завіднюк. Виявлення Лайм-бореліозу, бартонельозу та Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією, жителів Тернопільщини. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 2 (116). С. 30–39. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.2.14610>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Українська військово-медична академія, вулиця Князів Острозьких, 45/1, корпус 33, Київ, 01015
5. **Термін впровадження:** 2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 48
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 %.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного застосування.

**Відповідальний за впровадження:**

професор кафедри військової терапії  
Української військово-медичної академії,  
доктор медичних наук



В. ТРИХЛІБ

## ДОДАТОК Г.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Начальник Української військово-медичної академії

Савицький В.І., д.мед.н., професор,  
бригадний генерал медичної служби

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна  
Юзьків Тетяна Іванівна  
Андрейчин Михайло Антонович  
Шкільна Марія Іванівна  
Івахів Олег Любомирович  
Гук Мар'яна Тарасівна
3. **Джерело інформації:** Т.І. Юзьків, М.А. Андрейчин, М.І. Шкільна, О.Л. Івахів, М.Т. Гук. Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 3 (117). С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.3.14875>
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Українська військово-медична академія, вулиця Князів Острозьких, 45/1, корпус 33, Київ, 01015
5. **Термін впровадження:** 2024 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 45
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 %.
8. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного застосування.

**Відповідальний за впровадження:**

професор кафедри військової терапії  
Української військово-медичної академії,  
доктор медичних наук

В. ТРИХЛІБ



## ДОДАТОК Г.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Генеральний директор  
 КНП «Тернопільський обласний клінічний  
 шкірно-венерологічний диспансер  
 Тернопільської обласної ради»  
 Руслан СЕМЕНІНА

2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епіштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна  
 Юзьків Тетяна Іванівна  
 Андрейчун Михайло Антонович  
 Шкільна Марія Іванівна  
 Івахів Олег Любомирович  
 Гук Мар'яна Тарасівна
3. **Джерело інформації:** Т. І. Юзьків, М. А. Андрейчун, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук. Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епіштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 3 (117). С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.3.14875>
4. **Де і коли впроваджено:** КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно—венерологічний диспансер» Тернопільської обласної ради
5. **Термін впровадження:** жовтень - листопад 2024 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 % рекомендовано до клініко-лабораторного застосування.
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:  
 Медичний директор  
 КНП «Тернопільський обласний  
 клінічний шкірно-венерологічний  
 диспансер» ТОР



Тетяна ШКРОБОТ

## ДОДАТОК Г.6



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна  
 Юзьків Тетяна Іванівна  
 Андрейчин Михайло Антонович  
 Шкільна Марія Іванівна  
 Івахів Олег Любомирович  
 Гук Мар'яна Тарасівна
3. **Джерело інформації:** Т. І. Юзьків, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук. Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 3 (117). С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.3.14875>
4. **Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес зі студентами спеціальності «Медицина», лікарями-інтернами і лікарями-слухачами спеціальності «Інфекційні хвороби та епідеміологія» при викладанні питань оптимізації лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D.
5. **Термін впровадження:** вересень-жовтень 2024 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення рівня знань/вмінь студентів спеціальності «Медицина», лікарів-інтернів і лікарів-слухачів спеціальності «Інфекційні хвороби та епідеміологія» з питань оптимізації лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з Епштейна-Барр вірусною інфекцією та нестачею вітаміну D.
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології  
 Івано-Франківського національного медичного  
 університету, д. мед. н., професор

 Олександра ПРИШЛЯК

«11» 09 \_\_\_\_\_ 2024 р.

## ДОДАТОК Г.7



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Виявлення Лайм-бореліозу, бартонельозу та Епіштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією, жителів Тернопільщини»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна  
 Андрейчун Михайло Антонович  
 Юзьків Тетяна Іванівна  
 Гук Мар'яна Тарасівна  
 Шкільна Марія Іванівна  
 Івахів Олег Любомирович  
 Ішук Інна Станіславівна  
 Завідниця Наталія Григорівна
3. **Джерело інформації:** М. А. Андрейчун, Т. І. Юзьків, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, І. С. Ішук, Н. Г. Завідниця. Виявлення Лайм-бореліозу, бартонельозу та Епіштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією, жителів Тернопільщини. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 2 (116). С. 30–39. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.2.14610>
4. **Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес зі студентами спеціальності «Медицина», лікарями-інтернами і лікарями-слухачами спеціальності «Інфекційні хвороби та епідеміологія» при викладанні питань діагностики Лайм-бореліозу, бартонельозу і Епіштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією.
5. **Термін впровадження:** квітень-жовтень 2024 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення рівня знань/вмінь студентів спеціальності «Медицина», лікарів-інтернів і лікарів-слухачів спеціальності «Інфекційні хвороби та епідеміологія» з питань діагностики Лайм-бореліозу, бартонельозу і Епіштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією.
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

**Відповідальний за впровадження:**

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології  
 Івано-Франківського національного медичного  
 університету, д. мед. н., професор

 Олександра ПРИШЛЯК

«30» 05 \_\_\_\_\_ 2024 р.



## ДОДАТОК Г.8


**ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор закладу вищої освіти  
 з наукової роботи Тернопільського національного  
 медичного університету ім. І. Я. Горбачевського  
 проф. Іван КЛИЦЬ  
 2024 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Виявлення Лайм-бореліозу, бартонельозу та Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією, жителів Тернопільщини»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна  
 Андрейчин Михайло Антонович  
 Юзьків Тетяна Іванівна  
 Гук Мар'яна Тарасівна  
 Шкільна Марія Іванівна  
 Івахів Олег Любомирович  
 Іщук Інна Станіславівна  
 Завіднюк Наталія Григорівна
3. **Джерело інформації:** М. А. Андрейчин, Т. І. Юзьків, М. Т. Гук, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, І. С. Іщук, Н. Г. Завіднюк. Виявлення Лайм-бореліозу, бартонельозу та Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією, жителів Тернопільщини. *Інфекційні хвороби*. 2024. № 2 (116). С. 30–39. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2024.2.14610>
4. **Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** у навчальний процес зі студентами спеціальності «Медицина», лікарями-інтернами і лікарями-слухачами кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини при викладанні питань діагностики Лайм-бореліозу, бартонельозу і Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією.
5. **Термін впровадження:** квітень-жовтень 2024 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення рівня знань/вмінь студентів спеціальності «Медицина», лікарів-інтернів і лікарів-слухачів кафедри онкології, променевої діагностики і терапії та радіаційної медицини з питань діагностики Лайм-бореліозу, бартонельозу і Епштейна-Барр вірусної інфекції в пацієнтів із лімфаденопатією.
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

**Відповідальний за впровадження:**

Професор кафедри онкології, променевої діагностики  
 і терапії та радіаційної медицини  
 Тернопільського національного медичного  
 Університету ім. І. Я. Горбачевського,  
 д-р, мед. наук  
 \_\_\_\_\_ 2024 р.

  
 Ігор ЖУЛКЕВИЧ

## ДОДАТОК Г.9

**ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор закладу вищої освіти  
 з наукової роботи Тернопільського національного  
 медичного університету ім. І. Я. Горбачевського  
 проф. Іван КЛІЩ  
 « 23 / 05 2024 р.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Вміст вітаміну D у сироватках крові мешканців Тернопільщини, хворих на Лайм-бореліоз і хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію»
2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
3. Автор: аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Юзьків Тетяна Іванівна
4. Джерело інформації:

Т. І. Юзьків, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук, І.М. Кліщ. Вміст вітаміну D у сироватках крові мешканців Тернопільщини, хворих на Лайм-бореліоз і хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію. *Медична та клінічна хімія*. 2024. № 1. С. 58–66. DOI: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2024.il.14598>

5. Де і коли впроваджено: у навчальний процес кафедри медичної біохімії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського при викладанні лекцій та практичних занять для студентів 2 курсу медичного, стоматологічного та фармацевтичного факультетів для вивчення вмісту вітаміну D у сироватках крові хворих на Лайм-бореліоз і хронічну Епштейна-Барр вірусну інфекцію.
6. Термін впровадження: травень-жовтень 2024 р.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 %
8. Зауваження, пропозиції: відсутні.

**Відповідальний за впровадження:**  
 Завідувач кафедри медичної біохімії  
 Тернопільського національного медичного  
 Університету ім. І. Я. Горбачевського,  
 д. мед. н., доцент  
 « 26 / 05 2024 р.



Світлана ПІДРУЧНА