

Т. І. Юзьків, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук, І. М. Кліщ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО
МОЗ УКРАЇНИ

ВМІСТ ВІТАМІНУ D У СИРОВАТКАХ КРОВІ МЕШКАНЦІВ ТЕРНОПІЛЬЩИНИ, ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ І ХРОНІЧНУ ЕПШТЕЙНА – БАРР ВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ

Вступ. Науковці припускають, що вітамін D, завдяки імуномодулювальним властивостям, здатний контролювати протівірусну імунну відповідь. Тому необхідно з'ясувати його менеджмент у пацієнтів з вірусними та бактерійними мікст-інфекціями.

Мета дослідження – визначити вміст 25-гідроксिवітаміну (25(OH)D) у сироватках крові мешканців Тернопільщини, хворих на Лайм-бореліоз (ЛБ) і хронічну Епштейна – Барр вірусну інфекцію (ЕБВІ) окремо та при їх поєднанні.

Методи дослідження. Обстежено 81 пацієнта з клінічними проявами ЛБ та ЕБВІ. Діагноз ЛБ встановлювали клінічно, підтверджували серологічно у два етапи (імуноферментний аналіз та імуноблот). Хронічну ЕБВІ діагностували за допомогою непрямой імунофлуоресценції (технологія БЮЧИП). Активну фазу недуги визначали за високим вмістом ДНК вірусу в полімеразній ланцюговій реакції одночасно у крові та слині хворих. Рівень 25(OH)D визначали шляхом проведення хемілюмінесцентного імуноаналізу. Результати інтерпретували згідно з рекомендаціями Першого українського консенсусу щодо менеджменту вітаміну D (2023): <20 нг/мл – дефіцит вітаміну D (ДВД); ≥20–29 нг/мл – недостатність вітаміну D (НВД); >30–50 нг/мл – достатній рівень вітаміну D (ДРВД); >50–60 нг/мл – безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D (БРВД); >60–100 нг/мл – зона невизначеності з потенційними перевагами чи ризиками; >100 нг/мл – надлишок/зона токсичності вітаміну D.

Результати й обговорення. Разом ДВД та НВД частіше реєстрували у хворих на хронічну ЕБВІ в активній фазі, поєднану з ЛБ, і тільки на цю недугу порівняно з пацієнтами лише з ЕБВІ в латентній фазі ($p < 0,05$). Разом ДРВД і БРВД переважали у пацієнтів тільки з хронічною ЕБВІ в латентній фазі чи в поєднанні її з ЛБ порівняно з хворими на ЕБВІ в активній фазі разом із ЛБ або окремо ($p < 0,05$). Середній рівень 25(OH)D вищий у пацієнтів із хронічною ЕБВІ в латентній фазі, ніж в осіб з активною фазою недуги як разом із ЛБ, так і без нього ($p < 0,05$), і більший у хворих на хронічну ЕБВІ в латентній фазі в поєднанні з ЛБ порівняно з особами лише з активною фазою ЕБВІ ($p < 0,05$).

Висновки. Визначення вмісту вітаміну D у мешканців Тернопільщини, хворих на ЛБ і хронічну ЕБВІ, за рівнем 25(OH)D проведено вперше, воно дозволило встановити суттєву різницю його вмісту в осіб як лише з ЕБВІ в активній чи латентній фазі, так і в поєднанні з ЛБ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Лайм-бореліоз; хронічна Епштейна – Барр вірусна інфекція; вміст вітаміну D у сироватках крові; реакція непрямой імунофлуоресценції, технологія БЮЧИП; полімеразна ланцюгова реакція; імуноферментний аналіз; імуноблот.

ВСТУП. 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 [1, 2]. Найвищу біологічну активність в організмі людини проявляють вітаміни D₂ (ергокальциферол або ергостерол) і D₃ (холекальциферол). Гормонально активною формою вітаміну D є 1α,25-дигідроксивітамін D (1α,25(OH)₂D), утворений з вітамерів вітаміну D через 25-гідроксивітамін D (25(OH)D), який включає 25(OH)D₂ і 25(OH)D₃ та визначається у си-

роватці крові як загальний 25(OH)D (total) для оцінки забезпеченості організму вітаміном D [3–6].

У 2011 р. Асоціація ендокринологів запропонувала дефіцит вітаміну D (ДВД) у дітей і дорослих розглядати як клінічний синдром, зумовлений низьким рівнем 25(OH)D у сироватці крові [7]. У 2023 р. Перший український консенсус щодо менеджменту вітаміну D встановив критерії забезпеченості організму вітаміном D [8]. Натепер, згідно з МКХ-10, недостатність вітаміну D (НВД) класифікують у рубриках E55 Недостатність вітаміну D. Виключено: остеомаліяція у дорослих (M83), остеопороз (M80-M81), на-

© Т. І. Юзьків, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. Т. Гук, І. М. Кліщ, 2024.

слідки рахіту (E64.3) та E55.9 Недостатність вітаміну D, не уточнена. Авітаміноз D [8].

Дефіцит вітаміну D надзвичайно розповсюджений у світі. Серед населення Північної Європи його виявляють приблизно у 20 % осіб, водночас у Західній, Південній і Східній Європі це частіше – в 30–60 % [9].

Протягом останніх десятиліть в Україні проведено низку епідеміологічних досліджень щодо статусу вітаміну D [10–15]. Перше велике епідеміологічне дослідження (2011) за участю 1575 людей віком від 20 до 89 років із різних регіонів країни виявило значну частку осіб (81,8 %) з ДВД в українській популяції. Достатній рівень 25(OH)D у сироватках крові відзначено лише в 4,6 % обстежених, НВД – у 13,6 %. Середній рівень 25(OH)D у крові учасників дослідження становив 34,49 нмоль/л (13,80 нг/мл) [10].

Під час багатьох епідеміологічних досліджень встановлено підвищення частоти виникнення онкологічних, інфекційних, автоімунних і серцево-судинних захворювань в осіб, які мають ДВД [16]. Так, у дослідженні А. А. Ginde та співавт. (2011) переконливо продемонстровано, що люди з НВД (<30 нг/мл) частіше хворіли на інфекції верхніх дихальних шляхів, ніж особи з достатнім рівнем цього вітаміну в крові. В іншому масштабному дослідженні, яке провели науковці декількох країн Європи, встановлено, що приймання вітаміну D людьми з низьким початковим рівнем 25-гідроксивітаміну D (нижче 25 нг/мл) зменшило в них ризик розвитку респіраторних інфекцій майже на 42 % [17].

На особливу увагу заслуговує з'ясування взаємозв'язку між ДВД та адекватною імунною відповіддю. Про очевидний позитивний вплив вітаміну D на реактивність імунної системи свідчить ще й те, що до відкриття антибактерійних препаратів вітамін D з успіхом використовували для лікування хворих на туберкульоз [18].

Лайм-бореліоз (ЛБ), або хвороба Лайма, – найпоширеніше зооозне захворювання у Північній Америці та Європі, яке передають кліщі [19]. Так, за даними наукової літератури, в Європі щорічно реєструють близько 85 000 нових випадків ЛБ [20]. Тернопільська область є ендемічною щодо цієї кліщової інфекції [21].

Лайм-бореліоз може проявлятися як місцевими симптомами, так і різноманітними системними дерматологічними, скелетно-м'язовими, неврологічними та серцевими змінами [22].

Епштейна – Барр вірусну інфекцію (ЕБВІ) спричинює однойменний вірус (англ. Epstein – Barr virus (EBV), human herpes virus 4 – вірус герпесу людини 4-го типу), який належить до родини *Herpesviridae*, підродина *Gammaherpesviridae*. За даними ВООЗ, у світі близько 90 %

дорослого населення інфіковані вірусом Епштейна – Барр (ВЕБ) [23, 24].

Хронічна ЕБВІ може перебігати як у латентній (безсимптомній), так і в активній фазах [25]. Хронічна активна ЕБВІ зазвичай визначається як недуга, яка триває щонайменше 6 місяців, характеризується підвищеним рівнем ВЕБ у тканинах пацієнта чи крові за відсутності ознак будь-якої іншої хвороби, що зумовлює імунодефіцит [26]. У таких пацієнтів часто спостерігають гарячку, лімфаденопатію, спленомегалію, гепатит чи панцитопенію, з часом розвивається прогресуючий імунодефіцит, приєднуються опортуністичні інфекції, виникають гемофагоцитоз, поліорганна недостатність або специфічна лімфома [26].

Натепер у науковій літературі є низка публікацій про взаємозв'язок між активністю ретровірусу, асоційованого з розсіяним склерозом, ВЕБ і забезпеченістю вітаміном D у пацієнтів із рецидивним розсіяним склерозом [27]. Встановлено, що кількість ВЕБ у крові хворих суттєво вища за наявності нижчого рівня 25(OH)D₃ [28]. При інтеграційному аналізі транскриптомних даних за мікроРНК з'ясовано, що недостатність вітаміну D сприяє розмноженню ВЕБ, який, у свою чергу, зумовлює розвиток розсіяного склерозу [28] шляхом порушення регуляції експресії генів на посттранскрипційному рівні [29].

Інші дослідники встановили, що інфікування вагітних ВЕБ сприяє утворенню антифосфоліпідних антитіл [30], розвитку патології плаценти [31], виникненню прееклампсії та несумісних із життям уражень нервової системи плода [32].

Враховуючи імуномодулювальні властивості вітаміну D, науковці припускають, що він може контролювати протівірусну імунну відповідь [33].

Зазначене вище диктує необхідність поглибленого вивчення менеджменту вітаміну D у пацієнтів з вірусними та бактерійними мікст-інфекціями.

Мета дослідження – визначити вміст 25-гідроксивітаміну в сироватках крові мешканців Тернопільщини, хворих на Лайм-бореліоз і хронічну Епштейна – Барр вірусну інфекцію окремо та при їх поєднанні.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. У Центрі з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України обстежено 81 пацієнта віком від 19 до 76 років, які мали клінічні прояви ЛБ і ЕБВІ. Чоловіків було 26 (32,1 %), більшість обстежених становили жінки – 55 (67,9 %). У місті мешкали 63 (77,8 %) особи, в селі – 18 (22,2 %).

Обстежені з різною частотою висловлювали скарги на біль у суглобах і м'язах, біль голови, збільшення лімфатичних вузлів, неприємні відчуття в горлі, періодичне підвищення температури тіла, утруднене носове дихання, наявність висипань на шкірі (морфеа), підвищену втому/загальну слабкість, погіршення пам'яті й мислення, особливо при виконанні розумової роботи, безсоння та/або хронічне недосипання. Ці скарги хворі відзначали понад 6 місяців. Пацієнти не вакцинувалися впродовж останніх 30 днів перед відбором зразків крові та не мали професійних шкідливостей.

Діагноз ЛБ встановлювали на підставі характерних клінічних проявів, підтверджували серологічно шляхом виявлення антитіл класів М та/або G до *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові хворих у два етапи – спочатку імуноферментним аналізом, потім імуноблотом, застосувавши тест-системи компанії "Euroimmun AG" (Німеччина). Отримані результати аналізували відповідно до рекомендацій виробника тест-систем.

Для встановлення діагнозу хронічної ЕБВІ застосовували реакцію непрямой імунофлуоресценції, технологію БЮЧИП, за допомогою якої у сироватках крові обстежених пацієнтів виявляли антитіла класів М і G до кількох антигенів ВЕБ (раннього, капсидного та його високоспецифічного рекомбінантного протеїну (р19) і нативного антигену (gp125), а також ядерного) одночасно. Для з'ясування фази хронічної ЕБВІ в усіх пацієнтів визначали ДНК ВЕБ за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу одночасно у двох біологічних середовищах: крові та слині. Наявність нуклеїнової кислоти вірусу в достатньо високій концентрації (10^3 – 10^7 копій/мл) свідчила про активну фазу хронічної ЕБВІ.

Забезпеченість вітаміном D обстежених хворих визначали за рівнем 25(OH)D у сироватках їх крові. Забір крові проводили зранку натще, через 10–12 год після останнього споживання їжі. Пацієнтів обстежували з вересня до травня, щоб мінімізувати сезонний вплив ультрафіолетових променів на рівень 25(OH)D у сироватках 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).

Верифікацію діагнозу дефіциту та недостатності вітаміну D проводили згідно з рекомендаціями Першого українського консенсусу щодо менеджменту вітаміну D [8]. Дотримувалися таких критеріїв забезпеченості організму вітаміном D: <20 нг/мл (<50 нмоль/л) – дефіцит вітаміну D (ДВД); ≥20 нг/мл (≥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.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Office Excel і STATISTICA.

Ця робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України "Діагностика, лікування і профілактика кліщових інфекцій в умовах війни та вдосконалення заходів біобезпеки" (номер державної реєстрації 0123U101288), яка частково фінансується за кошти МОЗ України.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Насамперед проаналізували скарги 81 хворого. Встановили, що більшість осіб (57; 70,3 %) турбував біль у суглобах, майже половина (40; 49,4 %) відзначала безсоння і/або хронічне недосипання, 37 (45,7 %) обстежених відмічали збільшення лімфатичних вузлів (лімфаденопатію), а 33 (40,7 %) – періодичне підвищення температури тіла. Крім того, більше третини пацієнтів (32; 39,5 %) зауважили в себе підвищену втому/загальну слабкість, а в третини (27; 33,3 %) погіршувалися пам'ять і мислення, особливо при виконанні розумової роботи. Водночас на біль у м'язах скаржилася лише 21 (25,9 %) особа, біль голови виникав у 19 (23,4 %) обстежених. Варто зазначити, що в 14 (17,9 %) пацієнтів, які звернулися в Центр з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, діагностували захворювання шкіри у вигляді морфеа. На неприємні відчуття в горлі та утруднене носове дихання скаржилася найменша кількість хворих – лише 11 (13,6 %) (рис. 1).

Отже, частіше обстежені хворі відзначали біль у суглобах, безсоння і/або хронічне недосипання, лімфаденопатію, періодичне підвищення температури тіла та підвищену втому/загальну слабкість.

Для з'ясування епідеміологічних особливостей можливого ЛБ усіх пацієнтів опитали щодо нападів кліщів в анамнезі. Варто зазначити, що 33 (40,7 %) особи не пам'ятали укусів кліщів, проте появу скарг пов'язували з частим відвідуванням лісу чи міських парків, роботою на присадибних ділянках тощо. Встановили, що із 48 хворих, які зазнали нападів цих членистоногих

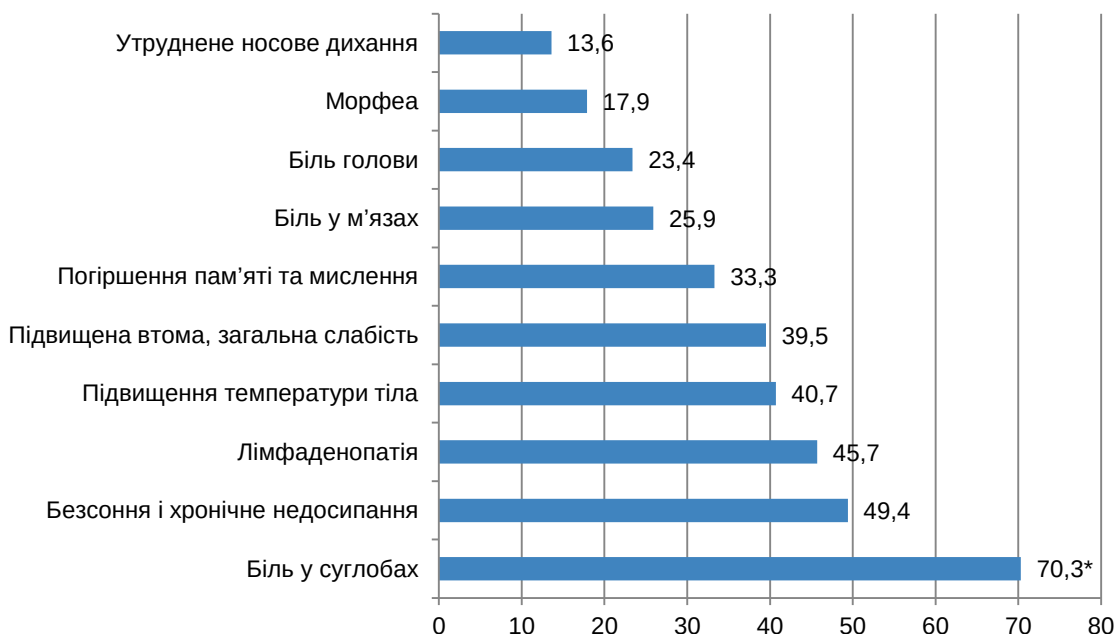


Рис. 1. Частота скарг в обстежених пацієнтів (n=81), %.

Примітка. * – різниця достовірна між болем у суглобах та іншими скаргами (p<0,05).

у минулому, респонденти достовірно частіше вказували на 1 укус – 36 (75,0 %) осіб (p<0,05), 2 укусів зазнали лише 5 (10,4 %) опитаних, 3 укусів і більше – 7 (14,6 %) (рис. 2).

За допомогою серологічного дослідження, проведеного у два етапи, ЛБ вдалося діагностувати в 41 (50,6 %) з 81 пацієнта.

У подальшому всіх хворих обстежували на наявність сироваткових антитіл до різних антигенів ВЕБ. У 81 (100,0 %) пацієнта виявлено антитіла класу G до вірусного капсидного антигену (EBV-CA) і його протеїнів p19 та gp125, а також їх поєднання зі специфічними антитілами класів M і G до інших антигенів вірусу, що дало підстави встановити всім діагноз хронічної ЕБВІ.

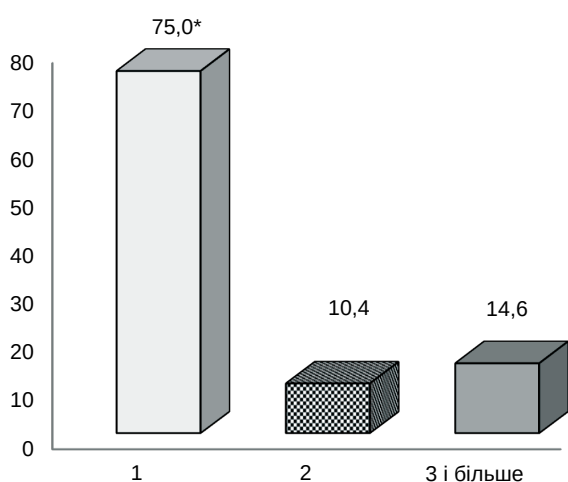


Рис. 2. Кількість укусів кліщів, яких зазнали обстежені пацієнти (n=48), %.

Примітка. * – різниця достовірна між пацієнтами, які зазнали 1 укусу та 2, 3 і більше укусів (p<0,05).

За допомогою полімеразної ланцюгової реакції ДНК ВЕБ виявлено в 43 (53,1 %) з 81 пацієнта з хронічною ЕБВІ. При цьому нуклеїнову кислоту вірусу в слині детектували значно частіше, ніж у крові, – у 36 (83,7 %) проти 7 (16,3 %) осіб із 43 хворих (p<0,05).

Таким чином, серед 81 пацієнта з хронічною ЕБВІ в 43 (53,1 %) осіб встановлено активну фазу недуги, в решти 38 (46,9 %) – латентну.

Залежно від лабораторно підтверджених ЛБ і фази хронічної ЕБВІ всіх пацієнтів поділили на чотири групи. З них 22 пацієнти з ЛБ і хронічною ЕБВІ в активній фазі склали 1-шу групу, 21 хворий лише на хронічну ЕБВІ в активній фазі ввійшов до 2-ї групи, ще 19 осіб із ЛБ та хронічною ЕБВІ в латентній фазі становили 3-тю групу, 19 пацієнтів тільки з хронічною ЕБВІ в латентній фазі ввійшли до 4-ї групи.

У подальшому в сироватках крові всіх пацієнтів визначали вміст 25(OH)D. Встановлено, що лише 21 (25,9 %) особа мала ДРВД (30–50 нг/мл), ще в 17 (21,0 %) хворих спостерігали НВД (≥20 і <30 нг/мл), у 3 (3,7 %) – БРВД (>50–60 нг/мл), а в майже половини обстежених (40; 49,4 %) відзначали ДВД (<20 нг/мл).

Надалі у сироватках крові пацієнтів різних груп аналізували рівні 25(OH)D (рис. 3). Встановлено, що БРВД визначали лише у сироватках крові хворих, в яких була ЕБВІ в латентній фазі: в 1 (5,2 %) пацієнта 3-ї групи (разом із ЛБ) і 2 (10,5 %) – 4-ї групи (лише ЕБВІ). Хворих, які мали ДРВД, найменше виявлено серед осіб з ЕБВІ в активній фазі: у 2 (9,1 %) пацієнтів 1-ї групи (ЛБ разом з ЕБВІ) та 1 (5,0 %) – 2-ї гру-

пи (тільки ЕБВІ). Майже третина таких хворих (6; 31,6 %) була в 3-й групі (ЛБ та ЕБВІ в латентній фазі). Водночас серед хворих 4-ї групи (лише ЕБВІ в латентній фазі) осіб із ДРВД було суттєво більше (12; 63,2 %), ніж в інших групах ($p < 0,05$).

Ще й з'ясовано, що найбільша кількість хворих (7; 31,8 %), які мали НВД, була в 1-й групі (ЛБ разом із хронічною ЕБВІ в активній фазі), що суттєво більше, ніж у 2-й і 4-й групах ($p < 0,05$). Водночас у 2-й групі (лише хронічна ЕБВІ в активній фазі) виявлено найбільшу кількість пацієнтів з ДВД щодо хворих 3-ї і 4-ї груп – 18 (85,7 %) проти 7 (36,9 %) та 24 (10,5 %) ($p < 0,05$) (рис. 3).

Таким чином, у групах хворих, в яких відзначали активну фазу хронічної ЕБВІ разом з ЛБ (1-ша група) й окремо (2-га група), була найбільша кількість осіб з низьким вмістом вітаміну D у сироватках крові (ДВД і НВД разом) порівняно з групами пацієнтів, у яких діагностували хроніч-

ну ЕБВІ в латентній фазі, – відповідно, 90,9 та 95,2 % проти 26,3 % у 4-й групі (лише хронічна ЕБВІ) ($p < 0,05$) і 63,2 % у 3-й групі (ЛБ разом із хронічною ЕБВІ). Водночас осіб з належним вмістом вітаміну D у сироватках крові (ДРВД і БРВД разом) у групах пацієнтів із хронічною ЕБВІ в латентній фазі разом з ЛБ (3-тя група) й окремо (4-та група) виявилось суттєво більше, ніж у групах, в яких були хворі на хронічну ЕБВІ в активній фазі разом з ЛБ (1-ша група) та окремо (2-га група), – відповідно, 36,8 і 73,8 % проти 9,1 і 4,8 % ($p < 0,05$).

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

Отримані результати свідчать про те, що у пацієнтів із хронічною ЕБВІ в активній фазі (1-ша і 2-га групи) вміст 25(ОН)D у сироватках крові суттєво був нижчим, ніж в осіб з лише хронічною ЕБВІ в латентній фазі (4-та група) – відповідно, $(18,69 \pm 1,71)$ і $(15,53 \pm 1,16)$ проти $(35,01 \pm 1,96)$ нг/мл

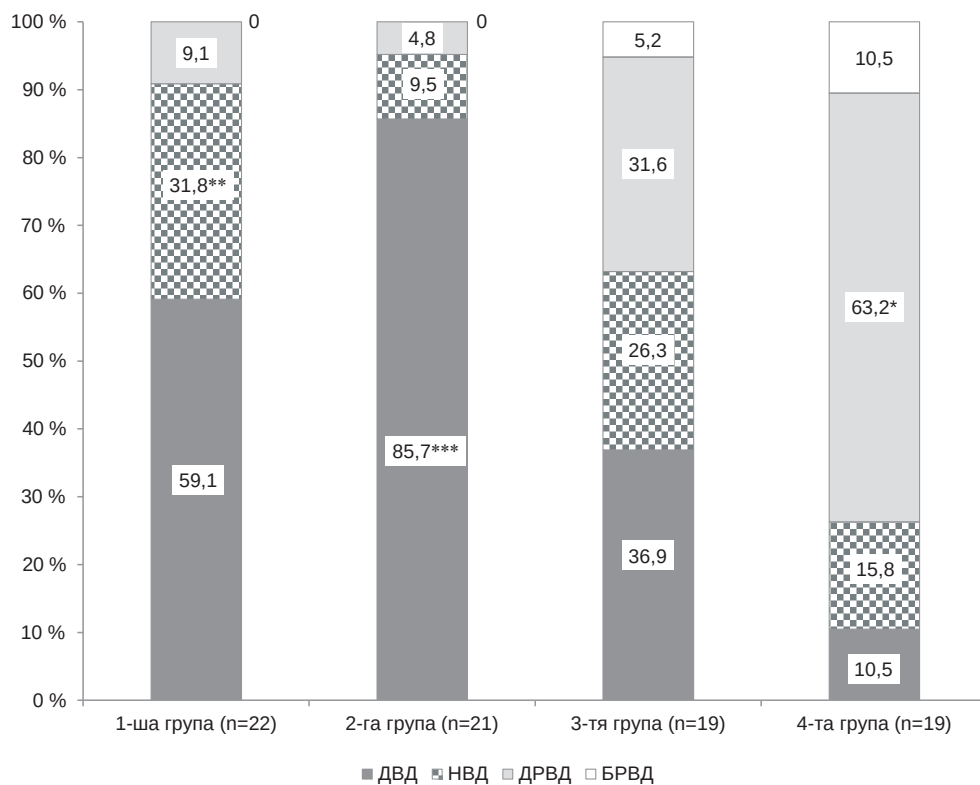


Рис. 3. Відсоток пацієнтів з різними рівнями 25-гідроксिवітаміну в сироватках крові в групах: 1-й (ЛБ разом із хронічною ЕБВІ в активній фазі), 2-й (лише хронічна ЕБВІ в активній фазі), 3-й (ЛБ і хронічна ЕБВІ в латентній фазі), 4-й (тільки хронічна ЕБВІ в латентній фазі).

Примітка. * – різниця достовірна між 4-ю групою і 1-ю, 2-ю, 3-ю групами ($p < 0,05$); ** – різниця достовірна між 1-ю групою і 2-ю, 4-ю групами ($p < 0,05$); *** – різниця достовірна між 2-ю групою і 3-ю, 4-ю групами ($p < 0,05$).

Таблиця – Рівень 25-гідроксिवітаміну в сироватках крові пацієнтів різних груп ($M \pm m$), нг/мл

Показник	Група			
	1-ша (n=22)	2-га (n=21)	3-тя (n=19)	4-та (n=19)
Рівень 25(ОН)D	$18,69 \pm 1,71$	$15,53 \pm 1,16$	$24,26 \pm 2,65$ ***	$35,01 \pm 1,96$ *,**

Примітка. * – різниця достовірна між 4-ю і 1-ю групами ($p < 0,05$); ** – різниця достовірна між 4-ю і 2-ю групами ($p < 0,05$); *** – різниця достовірна між 3-ю і 2-ю групами ($p < 0,05$).

($p < 0,05$). Водночас рівень цього вітаміну в сироватках крові хворих тільки з хронічною ЕБВІ в активній фазі (2-га група) виявився ще й меншим, ніж в осіб з ЛБ і хронічною ЕБВІ в латентній фазі (3-тя група) ($p < 0,05$).

Дані, які ми отримали, подібні 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 [34]. Ученим 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 хронічну ЕБВІ в активній фазі, так і в поєднанні з ЛБ концентрація 25(OH)D у сироватках крові була суттєво нижчою, ніж у пацієнтів із цією вірусною недугою в латентній фазі.

ВИСНОВКИ. 1. Обстежені хворі на Лайм-бореліоз і хронічну Епштейна – Барр вірусну інфекцію частіше відзначали біль у суглобах, безсоння і/або хронічне недосипання, збільшення лімфатичних вузлів, періодичне підвищення температури тіла та підвищену втому/загальну слабкість – відповідно, 70,3, 49,4, 45,7, 40,7 і 39,5 % осіб.

2. Низький рівень вітаміну D (дефіцит і недостатність разом) у сироватках крові частіше реєстрували у хворих на хронічну Епштейна – Барр вірусну інфекцію в активній фазі як разом з Лайм-бореліозом, так і окремо порівняно з пацієнтами лише з цією вірусною інфекцією в латентній фазі – відповідно, в 90,9 та 95,2 % проти

26,3 % ($p < 0,05$) чи в поєднанні з Лайм-бореліозом – у 63,2 % осіб.

3. Безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D відзначено лише у сироватках крові хворих на хронічну Епштейна – Барр вірусну інфекцію в латентній фазі окремо чи в поєднанні з Лайм-бореліозом – відповідно, в 10,5 і 5,2 % осіб.

4. Належний вміст вітаміну D (достатній і безпечний, але не цільовий, рівні разом) у сироватках крові був здебільшого у пацієнтів з лише хронічною Епштейна – Барр вірусною інфекцією в латентній фазі чи в поєднанні з Лайм-бореліозом порівняно з хворими на цю вірусну недугу в активній фазі разом із хворобою Лайма чи окремо – відповідно, в 36,8 та 73,8 % проти 9,1 і 4,8 % осіб ($p < 0,05$).

5. У пацієнтів із хронічною Епштейна – Барр вірусною інфекцією в латентній фазі середній рівень 25(OH)D у сироватках крові був суттєво вищим, ніж в осіб із цією недугою в активній фазі як разом з Лайм-бореліозом, так і без нього, – відповідно, (35,01±1,96) нг/мл проти (18,69±1,71) та (15,53±1,16) нг/мл ($p < 0,05$). Водночас вміст цього вітаміну в сироватках крові хворих на хронічну Епштейна – Барр вірусну інфекцію в латентній фазі в поєднанні з Лайм-бореліозом також виявився більшим, ніж в осіб лише з активною фазою вірусної інфекції ($p < 0,05$).

6. Вміст вітаміну D у сироватках крові мешканців Тернопільщини, хворих на Лайм-бореліоз і хронічну Епштейна – Барр вірусну інфекцію, вивчено вперше.

Перспективи подальших досліджень передбачають дослідження вмісту вітаміну D у сироватках крові пацієнтів з ураженням шкіри (морфеа та червоний плоский лишай).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / за ред. В. В. Поворознюк, П. Плутовські. – Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2014. – 262 с.

2. Zmijewski M. A. Vitamin D and Human Health / M. A. Zmijewski // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – **20**, No. 1. – P. 145.

3. Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance / N. Alonso // *Calcified Tissue International*. – 2022. – P. 157–158.

4. Bikle D. D. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level / Daniel D. Bikle // *Journal of the Endocrine Society*. – 2020. – **4**, No. 2. – P. bvz038.

5. Carlberg C. Vitamin D in the Context of Evolution / Carsten Carlberg // *Nutrients*. – 2022. – **14**, No. 15. – P. 3018.

6. Robert Tuckey C. The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover / Robert C. Tuckey, Chloe Y. S. Cheng, Andrzej T. Slominski // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. – 2019. – **186**. – P. 4–21.

7. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M. F. Holick, N. C. Binkle, H. A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – **96**, No. 7. – P. 1911–1930.

8. Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів / Н. В. Григор'єва, М. Д. Тронько, М. В. Коваленко [та ін.] // *Біль. Суглоби. Хребет*. – 2023. – **13**, № 2. – С. 60–76.

9. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide / K. Amrein, M. Scherkl, M. Hoffmann

[et al.] // *European Journal of Clinical Nutrition*. – 2020. – **74**, No. 11. – P. 1498–1513.

10. Дефіцит та недостатність вітаміну D у жителів України / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька, В. Я. Муц, О. А. Вдовіна // *Біль. Суглоби. Хребет*. – 2011. – **4**, № 04. – С. 5–13.

11. 25-hydroxy vitamin D levels, vitamin D deficiency and insufficiency in patients with bone and musculoskeletal disorders / V. V. Povoroznyuk, P. Pludowski, M. Holick [et al.] // *PAIN. JOINTS. SPINE*. – 2017. – **7**, No. 3. – P. 80–88.

12. Поворознюк В. Статус вітаміну D у населення Буковини і Прикарпаття залежно від місця проживання над рівнем моря / В. Поворознюк, І. Паньків // *Біль. Суглоби. Хребет*. – 2021. – **22**, № 02. – С. 7–10.

13. Shchubelka K. Vitamin D status in adults and children in Transcarpathia, Ukraine in 2019 / K. Shchubelka // *BMC Nutrition*. – 2020. – **6**, No. 1.

14. Grygorieva N. V. Deficiency and insufficiency of vitamin D in the Ukraine – update 2022 / N. V. Grygorieva, V. Muts // *Fiziolohichnyi zhurnal*. – 2022. – **68**, No. 6. – P. 51–59.

15. Григор'єва Н.В. Дефіцит вітаміну D під час пандемії COVID-19 і війни в Україні / Н. В. Григор'єва, Т. Ю. Солоненко, А. С. Мусієнко // *Біль. Суглоби. Хребет*. – 2023. – **13**, № 1. – С. 7–14.

16. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions / Roger Bouillon, C. Marcocci, G. Carmeliet [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2018. – **40**, No. 4. – P. 1109–1151.

17. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data / Adrian R. Martineau, G. Dubnov-Raz, S. Esposito [et al.] // *BMJ*. – 2017. – P. i6583.

18. The Progress of the Prevention and Treatment of Vitamin D to Tuberculosis / Li Cai, G. Wang, P. Zhang [et al.] // *Frontiers in Nutrition*. – 2022. – **9**.

19. Sykes R. A. An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe / Robert A. Sykes, Phoebe Makiello // *Journal of Public Health*. – 2016. – P. fdw017.

20. Borreliae Part 1: Borrelia Lyme Group and Echidna-Reptile Group / Giusto Trevisan, M. Cinco, S. Trevisini [et al.] // *Biology*. – 2021. – **10**, No. 10. – P. 1036.

21. Шкільна М. І. Лайм-бореліоз у працівників лісових господарств Тернопільської області / М. І. Шкільна // *Інфекційні хвороби*. – 2016. – № 1. – С. 36–40.

22. Profiling disease burden and Borrelia seroprevalence in Canadians with complex and chronic illness / Victoria P. Sanderson, M. Tilak, V. K. Lloyd [et al.] // *PLOS ONE*. – 2023. – **18**, No. 11. – P. e0291382.

23. Клінічні форми хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції: питання сучасної діагностики та лікування / О. К. Дуда, Р. О. Колесник, М. В. Окружнов, В. О. Бойко // *Актуальна інфектологія*. – 2015. – № 1 (6). – С. 15–20.

24. Chen J. Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus / Jia Chen, Richard Longnecker // *FEMS Microbiology Reviews*. – 2019. – **43**, No. 6. – P. 674–683.

25. Damania B. Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease / Blossom Damania, Shannon C. Kenney, Nancy Raab-Traub // *Cell*. – 2022.

26. Kimura H. Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease / Hiroshi Kimura, Jeffrey I. Cohen // *Frontiers in Immunology*. – 2017. – **8**.

27. Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis / Aliehossadat Mostafa, S. Jalilvand, Z. Shoja [et al.] // *Journal of Medical Virology*. – 2017. – **89**, No. 7. – P. 1309–1313.

28. Study of the possible link of 25-hydroxyvitamin D with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in patients with multiple sclerosis / S. Pérez-Pérez [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2018. – **25**, No. 12. – P. 1446–1453.

29. Integrational analysis of miRNAs data sets as a plausible missing linker between Epstein-Barr virus and vitamin D in relapsing remitting MS patients / Majid Teymoori-Rad [et al.] // *Gene*. – 2019. – **689**. – P. 1–10.

30. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis / N. Abdel-Wahab, S. Talathi, M. A. Lopez-Olivo, M. E. Suarez-Almazor // *Lupus*. – 2017. – **27**, No. 4. – P. 572–583.

31. Identification of Epstein-Barr Virus in the Human Placenta and Its Pathologic Characteristics / Younghoon Kim, H. S. Kim, J. S. Park [et al.] // *Journal of Korean Medical Science*. – 2017. – **32**, No. 12. – P. 1959.

32. A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50 / Serra E. Elliott, N. F. Parchim, R. E. Kellems [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2016. – **168**. – P. 64–71.

33. Multiple Sclerosis Pathogenesis: Possible Interplay between Vitamin D Status and Epstein Barr Virus Infection / Giulia Bivona, C. Scazzone, B. L. Sasso [et al.] // *Journal of Integrative Neuroscience*. – 2023. – **22**, No. 1. – P. 7.

34. Study of the possible link of 25-hydroxyvitamin D with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in patients with multiple sclerosis / S. Pérez-Pérez, M. I. Domínguez-Mozo, M. Á. García-Martínez [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2018. – **25**, No. 12. – P. 1446–1453.

REFERENCES

1. Povoroznyuk, V.V. & Pludowski, P., (Eds). (2014). Vitamin D deficiency and insufficiency: epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. *Donetsk: Publisher Zaslavsky OYu* [in Ukrainian].

2. Zmijewski, M.A. (2019). Vitamin D and Human Health. *International journal of molecular sciences*, 20(1), 145.

3. Alonso, N., Zelzer, S., Eibinger, G., & Herrmann, M. (2023). Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance. *Calcified tissue international*, 112(2), 15-177.

4. Bikle, D.D. (2020). Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. *Journal of the Endocrine Society*, 4(2), bvz038.

5. Carlberg, C. (2022). Vitamin D in the Context of Evolution. *Nutrients*, 14(15), 3018. DOI : 10.3390/nu14153018
6. Tuckey, R.C., Cheng, C.Y.S., & Slominski, A.T. (2019). The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 186, 4-21.
7. Holick, M.F., Binkley, N.C., Bischoff-Ferrari, H.A., Gordon, C.M., Hanley, D.A., Heaney, R.P., Murad, M.H., & Weaver, C.M. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911-1930.
8. Grygorieva, N., Tronko, M., Kovalenko, V., Komisarenko, S., Tatarchuk, T., Dedukh, N., Veliky, M., Strafun, S., Komisarenko, Y., Kalashnikov, A., Orlenko, V., Pankiv, V., Shvets, O., Gogunska, I., & Regeda, S. (2023). Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement. *PAIN, JOINTS, SPINE*, 13(2), 60-76. [in Ukrainian].
9. Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., Martucci, G., Pilz, S., & Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(11), 1498-1513.
10. Povoroznyuk, V., Balatska, N., Muc, V., & Vdovina, O. (2011). Deficiency and insufficiency of vitamin D in residents of Ukraine. *PAIN, JOINTS, SPINE*, (4), 5-13 [in Ukrainian].
11. Povoroznyuk, V., Pludowski, P., Holick, M., Balatska, N., Dzerovych, N., Solonenko, T., & Ivanyk, O. (2021). 25-hydroxy vitamin D levels, vitamin D deficiency and insufficiency in patients with bone and musculoskeletal disorders. *PAIN, JOINTS, SPINE*, 7(3), 80-88.
12. Povoroznyuk, V., & Pankiv, I. (2021). Vitamin D Status in Population of Bukovyna and Subcarpathia Depending on Residence above Sea Level. *PAIN, JOINTS, SPINE*, (2.22), 7-10. [in Ukrainian].
13. Shchubelka, K. (2020). Vitamin D status in adults and children in Transcarpathia, Ukraine in 2019. *BMC Nutrition*, 6(1). DOI : 10.1186/s40795-020-00380-5
14. Povoroznyuk, V., & Muts, V. (2022). Deficiency and insufficiency of Vitamin D in the Residents of Ukraine: Impact of Seasonal Factor. *PAIN, JOINTS, SPINE*, (1-2.13-14), 5-8 [in Ukrainian].
15. Grygorieva, N., Solonenko, T., & Musiienko, A. (2023). Vitamin D deficiency during the COVID-19 pandemic and war in Ukraine. *PAIN, JOINTS, SPINE*, 13(1), 7-14 [in Ukrainian].
16. Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., Bikle, D., White, J.H., Dawson-Hughes, B., Lips, P., Munns, C.F., Lazaretti-Castro, M., Giustina, A., & Bilezikian, J. (2018). Skeletal and Extraskelatal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1109-1151.
17. Martineau, A.R., Jolliffe, D.A., Hooper, R.L., Greenberg, L., Aloia, J.F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A.A., Goodall, E.C., Grant, C.C., Griffiths, C.J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D.R., Neale, R., ... Camargo, C.A. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, i6583.
18. Cai, L., Wang, G., Zhang, P., Hu, X., Zhang, H., Wang, F., & Tong, Y. (2022). The Progress of the Prevention and Treatment of Vitamin D to Tuberculosis. *Frontiers in Nutrition*, 9.
19. Sykes, R. A., & Makiello, P. (2016). An estimate of Lyme borreliosis incidence in Western Europe. *Journal of Public Health*, fdw017.
20. Trevisan, G., Cinco, M., Trevisini, S., di Meo, N., Chersi, K., Ruscio, M., Forgione, P., & Bonin, S. (2021). Borreliose Part 1: Borrelia Lyme Group and Echidna-Reptile Group. *Biology*, 10(10), 1036.
21. Shkilna, M.I. (2016). Lyme Borreliosis in Forestry Workers of Ternopil Region. *Infectious Diseases – Infektsiyni Khvoroby*, (1).
22. Sanderson, V.P., Tilak, M., Lloyd, V.K., Singh-Ranger, G., & Wills, M.K.B. (2023). Profiling disease burden and Borrelia seroprevalence in Canadians with complex and chronic illness. *PLOS ONE*, 18(11),
23. Duda O.K., & Kolesnyk R.O. (2015). Clinical forms of chronic Epstein-Barr virus infection: issues of modern diagnosis and treatment. *Actual Infectology*, 1(6), 15-20 [in Ukrainian].
24. Chen, J., & Longnecker, R. (2019). Epithelial cell infection by Epstein-Barr virus. *FEMS Microbiology Reviews*, 43(6), 674-683.
25. Damania, B., Kenney, S. C., & Raab-Traub, N. (2022). Epstein-Barr virus: Biology and clinical disease. *Cell*.
26. Kimura, H., & Cohen, J.I. (2017). Chronic Active Epstein-Barr Virus Disease. *Frontiers in Immunology*, 8.
27. Mostafa, A., Jalilvand, S., Shoja, Z., Nejati, A., Shahmahmoodi, S., Sahraian, M.A., & Marashi, S.M. (2017). Multiple sclerosis-associated retrovirus, Epstein-Barr virus, and vitamin D status in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Journal of Medical Virology*, 89(7), 1309-1313.
28. Pérez-Pérez, S., Domínguez-Mozo, M.I., García-Martínez, M.Á., Aladro, Y., Martínez-Ginés, M., García-Domínguez, J.M., López de Silanes, C., Casanova, I., Ortega-Madueño, I., López-Lozano, L., Torrejón, M.J., Arroyo, R., & Álvarez-Lafuente, R. (2018). Study of the possible link of 25-hydroxyvitamin D with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 25(12), 1446-1453.
29. Teymoori-Rad, M., Mozhgani, S.-H., Zarei-Ghobadi, M., Sahraian, M.A., Nejati, A., Amiri, M.M., Shokri, F., & Marashi, S.M. (2019). Integrational analysis of miRNAs data sets as a plausible missing linker between Epstein-Barr virus and vitamin D in relapsing remitting MS patients. *Gene*, 689, 1-10.
30. Abdel-Wahab, N., Talathi, S., Lopez-Olivo, M.A., & Suarez-Almazor, M.E. (2017). Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*, 27(4), 572-583.
31. Kim, Y., Kim, H.S., Park, J.S., Kim, C.J., & Kim, W.H. (2017). Identification of Epstein-Barr Virus in the Human Placenta and Its Pathologic Characteristics. *Journal of Korean Medical Science*, 32(12), 1959.
32. Elliott, S.E., Parchim, N.F., Kellems, R.E., Xia, Y., Soffici, A.R., & Daugherty, P.S. (2016). A pre-eclampsia-associated Epstein-Barr virus antibody cross-reacts with placental GPR50. *Clinical Immunology*, 168, 64-71.

33. Bivona, G., Scazzone, C., Sasso, B.L., Giglio, R.V., Gambino, C.M., Agnello, L., & Ciaccio, M. (2023). Multiple Sclerosis Pathogenesis: Possible Interplay between Vitamin D Status and Epstein Barr Virus Infection. *Journal of Integrative Neuroscience*, 22(1), 7.

34. Pérez-Pérez, S., Domínguez-Mozo, M.I., García-Martínez, M.Á., Aladro, Y., Martínez-Ginés, M., García-

Domínguez, J.M., López de Silanes, C., Casanova, I., Ortega-Madueño, I., López-Lozano, L., Torrejón, M. J., Arroyo, R., & Álvarez-Lafuente, R. (2018). Study of the possible link of 25-hydroxyvitamin D with Epstein-Barr virus and human herpesvirus 6 in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 25(12), 1446-1453.

Отримано 14.02.2024

Адреса для листування: М. І. Шкільна, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: shkilnami@tdmu.edu.ua.

T. I. Yuzkiv, M. I. Shkilna, O. L. Ivakhiv, M. T. Huk, I. M. Klishch
I. HORBACHEVSKY TERNOPIL NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

VITAMIN D LEVELS IN BLOOD SERA OF TERNOPIL REGION RESIDENTS WITH LYME BORRELIOSIS AND CHRONIC EPSTEIN-BARR VIRUS INFECTION

Summary

Introduction. Scientists suggest that vitamin D, can control the antiviral immune response. Therefore, it is necessary to find out its management in patients with viral and bacterial mix infections.

The aim of the study – to determine the level of 25(OH)D in the blood sera of Ternopil region residents with Lyme borreliosis (LB) and chronic Epstein-Barr virus infection (EBV) separately and combined.

Research Methods. 81 patients with clinical manifestations of LB and EBV were examined. LB was diagnosed clinically and confirmed serologically (ELISA and immunoblot). Chronic EBV was diagnosed by indirect immunofluorescence, BIOCHIP technology. The active phase of the EBV was determined by the high level of viral DNA in both patients blood and saliva by PCR method. The level of 25(OH)D was determined by chemiluminescent immunoassay. The results were interpreted according to the recommendations of the First Ukrainian Consensus on Vitamin D Management (2023): <20 ng/ml – vitamin D deficiency (VDD); ≥20–29 ng/ml – vitamin D insufficiency (VDI); >30–50 ng/ml – sufficient vitamin D level (SDA); >50–60 ng/ml – safe but not target vitamin D level (SBTVD); >60–100 ng/ml – zone of uncertainty with potential benefits or risks; >100 ng/ml – excess/zone of vitamin D toxicity.

Results and Discussion. VDD and VDI (combined) were more frequently recorded in patients with chronic EBV in the active phase, combined with LB, and only for this disease compared with patients with EBV in the latent phase separately, $p < 0.05$. SDA and SBTVD (combined) were more prevalent in patients with chronic EBV in the latent phase separately or in combination with LB compared with patients with EBV in the active phase with LB or separately, $p < 0.05$. The mean 25(OH)D level was higher in patients with chronic EBV in the latent phase than in patients with the active phase of EBV, both with and without LB, $p < 0.05$, and higher in patients with chronic EBV in the latent phase in combination with LB compared with patients with active EBV separately, $p < 0.05$.

Conclusions. Determination of vitamin D level in Ternopil region residents with LB and chronic EBV by 25(OH)D level was performed first time and allowed to establish a significant difference in its content in patients with EBV in the active or latent phases, as well as in combination with LB.

KEY WORDS: Lyme borreliosis; chronic Epstein-Barr virus infection; serum vitamin D level; indirect immunofluorescence reaction, BIOCHIP technology; polymerase chain reaction; enzyme-linked immunosorbent assay; immunoblot.