

УДК 616.98:579.834.114+616.993.192.5]-08
DOI 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12756

М. Т. Гук, М. А. Андрейчин

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ І ГРАНУЛОЦИТАРНИЙ АНАПЛАЗМОЗ ЛЮДИНИ

Оптимізація лікування хворих на Лайм-бореліоз і гранулоцитарний анаплазмоз людини

М. Т. Гук, М. А. Андрейчин

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

Резюме. Лайм-бореліоз (ЛБ) – кліщова інфекційна хвороба з мультисистемними проявами, спричинена геновидами комплексу *Borrelia burgdorferi* s. l. В Україні з 2000 до 2020 р. зареєстровано більше 30 000 захворювань. ЛБ перебігає в двох формах: еритемній (мігруюча еритема) та безеритемній (БЕФ) (ураження опорно-нервової, нервової, серцево-судинної систем, очей).

Мета дослідження – удосконалити комплексне лікування хворих на Лайм-бореліоз, у тому числі за наявності в них супутнього гранулоцитарного анаплазмозу людини (ГАЛ), за допомогою поєднаного застосування цефтріаксону та доксицикліну гідрохлориду.

Матеріали і методи. Під спостереженням перебувало 45 хворих на Лайм-бореліоз віком від 22 до 77 років, яких лікували амбулаторно та стаціонарно в КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» та інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня швидкої допомоги». У 23 (51,1 %) обстежених, окрім Лайм-бореліозу, діагностовано гранулоцитарний анаплазмоз людини. Апробували 2 схеми лікування Лайм-бореліозу: цефтріаксон протягом 28 днів (схема I) та цефтріаксон протягом 14 днів із подальшим призначенням доксицикліну гідрохлориду протягом 14 днів (схема II). Ефективність лікування оцінювали за активністю ураження суглобів, використовуючи індекс DAS 28, строками зникнення клінічних проявів та динамікою прозапальних цитокінів TNF α , IL6 і протизапального IL4 у сироватці крові пацієнтів.

Результати. Поєднання цефтріаксону з доксицикліном гідрохлоридом дозволило збільшити частку осіб із низьким ступенем активності запалення суглобів у 10 разів, порівняно з початком лікування, і в 2 рази щодо 14-го дня терапії лише цефтріаксоном, зменшити відсоток осіб із високим ступенем активності процесу в 8 разів, порівняно з числом пацієнтів із даним ступенем активності на початку лікування, і в 4 рази, порівняно з аналогічною групою обстежених на 14-й день лікування лише цефтріаксоном. Застосування цієї схеми лікування хворим із БЕФ ЛБ+ГАЛ дало змогу забезпечити зникнення гарячки, лімфаденопатії й втомли/загальної слабкості у пацієнтів і досягти зменшення відсотка пацієнтів з бо-

Optimization of treatment of patients with lyme borelliosis and human granulocytic anaplasmosis

М. Т. Huk, M. A. Andreychyn

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

e-mail: huk@tdmu.edu.ua

Summary. Lyme borreliosis (LB) is a tick-borne infectious disease with multisystemic manifestations caused by the genes of the *Borrelia burgdorferi* s complex. I. From 2000 to 2020, more than 30,000 diseases were registered in Ukraine. LB occurs in two forms: erythema (migrating erythema) and erythema-free (EF) (lesions of the musculoskeletal, nervous, cardiovascular systems, eyes).

The aim of the study – to improve the comprehensive treatment of patients with Lyme borreliosis, including those with concomitant human granulocytic anaplasmosis, by the combined use of ceftriaxone and doxycycline hydrochloride.

Materials and Methods. 45 patients with Lyme borreliosis aged from 22 to 77 years who received outpatient or inpatient treatment were followed up in Ternopil Regional Clinical Hospital and the Infectious Department of Ternopil City Clinical Emergency Hospital. In 23 (51.1 %) examined, besides Lyme borreliosis, human granulocytic anaplasmosis was diagnosed. Two treatments of Lyme borreliosis regimens were tested: ceftriaxone for 28 days (Scheme I) and ceftriaxone for 14 days followed by doxycycline hydrochloride for 14 days (Scheme II). The efficacy of treatment was assessed by the activity of joint damage, using the DAS 28 index, the disappearance of clinical manifestations and the dynamics of pro-inflammatory TNF α , IL-6 and anti-inflammatory IL-4 cytokine in the serum of patients.

Results. The combination of ceftriaxone with doxycycline hydrochloride increased the number of low activity patients by a factor of 10 relative to the start of treatment and by a factor of 2 relative to therapy on day 14 with ceftriaxone alone, decreasing the percentage of high activity patients by a factor of 8 relative to the start of treatment and by a factor of 4 relative to that of the same group treated on day 14 with ceftriaxone alone. The use of this regimen to treat Lyme borreliosis patients with not-erythematous form of Lyme borreliosis and human granulocytic anaplasmosis resulted in the disappearance of fever, lymphadenopathy and fatigue/general weakness in the treated patients and achieved a 12-fold reduction in the percentage of patients with headache relative to the start of treatment and a 7-fold reduction relative to day 14 of therapy. Therapy with ceftriaxone and doxycycline hydrochloride using a tested regi-

лем голови в 12 разів щодо початку лікування і в 7 разів порівняно з даними на 14-й день терапії цефтріаксоном. Лікування цефтріаксоном і доксицикліном гідрохлоридом за випробуваною схемою для хворих із поєднаними кліщовими інфекціями (ЛБ і ГАЛ) дозволило статистично достовірно знизити концентрацію прозапальних цитокінів TNF α та IL6 у крові в 2 та 3 рази відповідно.

Висновки. Для лікування хворих на Лайм-бореліоз у поєднанні з гранулоцитарним анаплазмозом людини рекомендовано застосовувати поступово два антибактерійні препарати «Цефтріаксон» і «Доксицикліну гідрохлорид».

Ключові слова: Лайм-бореліоз; гранулоцитарний анаплазмоз людини; артралгія; цитокіни; цефтріаксон; доксицикліну гідрохлорид.

ВСТУП

Лайм-бореліоз (ЛБ) – кліщова інфекційна хвороба з мультисистемними проявами, спричинена геновидами комплексу *Borrelia burgdorferi* s. l. В Україні з 2000 до 2020 р. зареєстровано більше 30 000 захворювань [1]. ЛБ перебігає в двох формах: еритемній (мігруюча еритема) та безеритемній (БЕФ) (ураження опорно-рухової, нервової, серцево-судинної систем, очей). Ураження суглобів при ЛБ супроводжується болем і припухлістю великих суглобів. Гострий артрит виникає внаслідок викликанної *B. burgdorferi* s. l. інфільтрації мононуклеарів у синовіальній оболонці та накопичення нейтрофілів, імунних комплексів, комплекменту й цитокінів у синовіальній рідині [2].

Зазвичай *B. burgdorferi* s. l. перебуває у формі спірохети, проте залежно від умов існування може перетворюватись у круглі форми, персистери. Також збудник ЛБ здатний формувати біоплівки, що значно погіршує лікування [3].

Лікувальні заходи залежать від клінічних проявів і стадії ЛБ, проте не завжди є ефективними. Однією з причин відсутності успіху терапії може бути поєднання ЛБ з іншими кліщовими інфекціями, наприклад гранулоцитарним анаплазмозом людини (ГАЛ), одним з ознак якого є інтоксикаційний синдром. Хоча механізм поєданого впливу цих інфекцій на організм людини ще вивчений недостатньо, припускають їх синергічну дію [4].

Для лікування хворих на Лайм-артрит (ЛА) рекомендують різні антибактерійні препарати, одним з яких є «Цефтріаксон». Рандомізовані дослідження показали, що застосування цефтріаксону по 2,0 г/добу 14–28 днів були ефективними у 90,0 % пацієнтів із ЛА [5]. Однією з переваг цього препарату є його дія на різні морфологічні форми *B. burgdorferi* s. l. [6].

Однак у 10,0–20,0 % пацієнтів після лікування тривалий час зберігаються клінічні симптоми [5]. Причинами цього можуть бути утворення резистентних морфологічних форм *B. burgdorferi* s. l. або наявність, окрім ЛБ, інших кліщових інфекцій,

men for the treatment of patients with co-infections (Lyme borreliosis and human granulocytic anaplasmosis) resulted in a statistically significant reduction of TNF- α and IL-6 pro-inflammatory cytokines by a factor of 2 and 3 in the blood, respectively.

Conclusions. For the treatment of patients with Lyme borreliosis associated with human granulocytic anaplasmosis, two antibacterials (ceftriaxone and doxycycline hydrochloride) are recommended in sequence.

Key words: Lyme borreliosis; human granulocytic anaplasmosis; arthralgia; cytokines; ceftriaxone; doxycycline hydrochloride.

які не враховані [7]. На сьогодні немає чітких рекомендацій щодо лікування пацієнтів із поєднанням ЛБ і ГАЛ.

Метою дослідження було удосконалити комплексне лікування хворих на Лайм-бореліоз (ЛБ), у тому числі за наявності в них супутнього гранулоцитарного анаплазмозу людини (ГАЛ), за допомогою поєданого застосування цефтріаксону та доксицикліну гідрохлориду.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 45 хворих на ЛБ віком від 22 до 77 років, які лікувались амбулаторно та стаціонарно в КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» та інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня швидкої допомоги».

У 23 (51,1 %) обстежених, окрім ЛБ, діагностовано ГАЛ. Відповідно усіх пацієнтів поділили на першу групу – 22 хворих лише із безеритемною формою ЛБ (БЕФ ЛБ) та другу групу – 23 хворих із БЕФ ЛБ, поєдану з ГАЛ. У першій групі переважали чоловіки (68,2 %), в другій – жінки (60,9 %), $p < 0,05$. Групу порівняння склали 30 донорів крові, які за віком і статтю в основному відповідали пацієнтам зазначених груп.

Діагноз ЛБ і ГАЛ встановлювали на підставі типових клінічних проявів, формулювали згідно з класифікацією МКХ-10. Для серологічного підтвердження ЛБ використали двоетапну діагностику. На першому етапі у сироватках крові пацієнтів визначали специфічні антитіла IgM і/чи IgG до антигенів комплексу *B. burgdorferi* s. l. методом ELISA. На другому етапі отримані позитивні та проміжні результати першого етапу підтверджували методом імунного блотингу з використанням тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина).

Лабораторна діагностика ГАЛ включала реакцію непрямой імунофлуоресценції, за допомогою якої визначали специфічні антитіла класів IgM та IgG до

A. phagocytophilum, використовуючи тест-системи компанії Focus Diagnostics (США). Отримані результати серологічних досліджень оцінювали відповідно до рекомендацій виробника тест-систем.

У сироватці крові пацієнтів визначали рівні прозапальних цитокінів TNF α (норма до 6 пг/мл), IL6 (норма до 10 пг/мл) і протизапального IL4 (норма до 4 пг/мл) методом ІФА із застосуванням тест-систем виробництва ЗАТ «Вектор-Бест».

Усі хворі скаржилися на біль і припухлість суглобів кінцівок. Інтенсивність болю вимірювали за допомогою візуально-аналогової шкали (ВАШ, *visual analog scale*), горизонтальної або вертикальної лінії довжиною 10 см і розташованими на ній двома крайніми точками: «відсутність болю» і «сильний біль, який можна тільки уявити».

Для оцінки активності ураження суглобів використали спеціальний індекс DAS (*disease activity score*), а саме його модифікацію DAS 28. За допомогою спеціального калькулятора враховували число припухлих суглобів; число болючих суглобів (беруть до уваги 28 суглобів: суглоби зап'ястя, п'ястно-фалангові, проксимальні міжфалангові, ліктьові, плечові та колінні); швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ); загальну оцінку пацієнтом інтенсивності болю у суглобах, визначену за ВАШ. Згідно з критеріями оцінки показника DAS 28 <2,6 бала відповідали ремісії, $\leq 3,2$ – низькій активності процесу, $>3,2$ і $\leq 5,1$ – середній активності, $>5,1$ – високій активності.

Окрім ураження опорно-рухової системи, пацієнтів обох груп турбували гарячка, біль голови, втома/загальна слабкість, зниження зору, лімфаденопатія.

Розрізняли гострий (до 3 міс.), підгострий (3–6 міс.) і хронічний (більше 6 міс.) перебіг Лайм-бореліозу.

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

Проведені дослідження 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 «Моно- і змішані інфекції, що передаються кліщами, вдосконалення лікувально-діагностичних технологій і заходів біобезпеки» (№ державної реєстрації 0120U104348), яка частково фінансується за кошти МОЗ України.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ

Результати аналізу активності ураження суглобів за індексом DAS 28 встановили, що хворих із ремісією ЛБ не було у жодній з обстежених груп. Відсотки осіб із низькою, середньою і високою активностями суттєво не відрізнялися в обох групах (табл. 1).

Частота скарг на гарячку, біль голови та лімфаденопатії переважала в пацієнтів другої групи порівняно з першою: 65,2 проти 31,8 %, 52,2 проти 22,7 % і 30,4 проти 13,6 % відповідно, $p < 0,05$ (табл. 2).

Результати аналізу показників цитокінів показали, що до початку лікування концентрація TNF α , IL6 у сироватках крові пацієнтів обох груп була вища, ніж у контрольній групі, $p < 0,05$. Проте у пацієнтів з поєднанням ЛБ і ГАЛ рівень TNF α був суттєво вищим: 9,97 проти 4,51, $p < 0,05$. Вміст IL4 залишався у межах норми в осіб обох груп і статистично достовірно не відрізнявся від групи контролю (табл. 3).

Для лікування Лайм-бореліозу пацієнтам обох груп призначили антибактерійний препарат «Цефтріаксон» по 2,0 г на день (по 1,0 г двічі на добу) внутрішньом'язово протягом 28 днів (схема І). Крім

Таблиця 1. Зіставлення активності ураження суглобів (за DAS 28) у пацієнтів із БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ+ГАЛ

Індекс DAS 28	Перша група (n=22)		Друга група (n=23)	
	абс. число	%	абс. число	%
Низька активність, $\leq 3,2$	2	9,1	1	–
Середня активність, $>3,2$ і $\leq 5,1$	13	63,6	14	65,2
Висока активність, $>5,1$	7	27,3	8	34,8
Разом	22	100,0	23	100,0

Таблиця 2. Частота інших клінічних проявів БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ+ГАЛ

Клінічний прояв	Перша група (n=22)		Друга група (n=23)	
	абс. число	%	абс. число	%
Гарячка	7	31,8	15*	65,2
Біль голови	5	22,7	12*	52,2
Втома/загальна слабкість	5	22,7	5	21,7
Зниження зору	3	13,6	8	34,8
Лімфаденопатія	3	13,6	7*	30,4

Примітка. * – різниця достовірна між клінічними проявами недуги в межах однієї групи, $p < 0,05$.

Таблиця 3. Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів із БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ+ГАЛ та в контрольній групі, М±m

Показник	Контрольна група (n=30)	Перша група (n=22)	Друга група (n=23)
TNFα, пг/мл	0,21±0,12	4,89±0,23*	9,97±0,13*,**
IL6, пг/мл	0,43±0,32	10,88±0,45*	12,91±0,33*
IL4, пг/мл	2,45±0,33	2,07±0,13	3,51±0,11

Примітки: 1) * – різниця достовірна у межах одного цитокіну в групах щодо контрольної групи, p<0,05; 2) ** – різниця достовірна в межах одного цитокіну між першою та другою групами, p<0,05.

етіотропного лікування, хворі отримували «Ентерол 250» (ліофілізовані сахароміцети буларді *CNCM I-745* 250 мг) по 1 пакетику 2 рази на добу та «Карсил» по 2 таблетки 3 рази на добу per os курсом 28 днів. Аналіз динаміки лікування проводили на 14-й та 28-й дні терапії.

Ефективність лікування ЛБ оцінювали за зміною активності ураження суглобів (за DAS 28), були можливі такі варіанти: ремісія, низька, середня та висока активності. Встановлено, що на 14-й день терапії медикаментами схеми I ремісії досягнуто лише у 2 (9,1 %) пацієнтів із БЕФ ЛБ, при цьому необхідно врахувати, що ремісії до лікування не було у жодного хворого з обох груп. А ще у хворих даної групи після лікування збільшилася частка пацієнтів із низьким ступенем активності: з 31,8 до 9,1 %, p<0,05.

У хворих другої групи, у яких окрім БЕФ ЛБ було виявлено ГАЛ, також після лікування констатовано

зростання відсотка пацієнтів із низьким ступенем активності ураження суглобів: з 21,7 до 4,3 % і зменшення – з високим ступенем активності: з 17,4 до 34,8 %, p<0,05 (табл. 4).

Результати лікування обох груп за схемою I також оцінювали на 14-й день за динамікою інших клінічних ознак. Встановлено, що серед пацієнтів лише із БЕФ ЛБ (перша група) після проведеного лікування зменшилася кількість осіб, яких турбували гарячка, біль голови, втома/загальна слабкість, лімфаденопатія, p<0,05. У другій групі на 14-й день після проведеного лікування суттєво знизилася лише число пацієнтів з гарячкою: до 13,0 проти 56,5 %, p<0,05 (табл. 5).

Отже, у другій групі в жодного хворого, який отримував курс лікування цефтріаксоном, не відбулась ремісія ураження суглобів (за DAS 28), не було суттєвого зменшення числа осіб, яких турбували

Таблиця 4. Зіставлення активності ураження суглобів (за DAS 28) до та після апробованого лікування при застосуванні схеми I у пацієнтів із БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ+ГАЛ

Критерій	Перша група (n=22)				Друга група (n=23)			
	0 день		14 день		0 день		14 день	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Ремісія	–	–	2	9,1	–	–	–	–
Низька активність, ≤3,2	2	9,1	7*	31,8	1	4,3	5*	21,7
Середня активність, >3,2 і ≤5,1	13	59,1	9	40,9	14	60,8	14	60,9
Висока активність, >5,1	7	31,8	4	18,2	8	34,8	4*	17,4
Разом	22	100,0	22	100,0	23	100,0	23	100,0

Примітка. * – різниця достовірна у пацієнтів обох груп на 14-й день лікування щодо початку лікування, p<0,05.

Таблиця 5. Динаміка клінічних проявів ЛБ до та після лікування при застосуванні схеми I у пацієнтів із БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ+ГАЛ

Критерій	Перша група (n=22)				Друга група (n=23)			
	0 день		14 день		0 день		14 день	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гарячка	6	27,3	1*	4,5	13	56,5	3*	13,0
Біль голови	5	22,7	2*	9,1	12	52,2	7	30,4
Втома/загальна слабкість	5	22,7	2*	9,1	5	21,7	3	13,1
Зниження зору	3	13,6	2	9,1	8	34,8	5	21,7
Лімфаденопатія	3	13,6	1*	4,5	7	30,4	5	21,7

Примітка. * – різниця достовірна у пацієнтів обох груп на 14-й день лікування щодо початку лікування, p<0,05.

біль голови, втома/загальна слабкість і зниження зору, лімфаденопатія. Ймовірно, це було пов'язано з недостатньою ефективністю цефтріаксону за супутнього ГАЛ. Тому в схему лікування пацієнтів із БЕФ ЛБ+ГАЛ ми додали доксицикліну гідрохлорид, який, за даними літератури, є препаратом вибору при лікуванні ГАЛ [8]. Його пацієнти отримували з 15-го дня лікування по 200 мг на день (у 2 прийоми по 100 мг), схема II. Разом з тим хворі першої першої групи продовжували приймати цефтріаксон за призначеною схемою протягом наступних 14 днів.

Результати аналізу динаміки активності ураження суглобів, за DAS 28, у пацієнтів із БЕФ ЛБ+ГАЛ на 28-й день лікування при застосуванні схеми II показали, що ремісія настала у 10 (43,5 %) осіб, а число осіб із низьким ступенем активності збільшилось у 10 разів щодо початку лікування і в 2 рази щодо 14-го дня терапії цефтріаксоном. Відповідно зменшилася кількість осіб із високим ступенем активності процесу в 8 разів щодо початку лікування і в 4 рази відносно 14-го дня терапії одним цефтріаксоном.

Лікування пацієнтів першої групи, які мали лише ЛБ, одним цефтріаксоном дозволило отримати ремісію у 27,3 % осіб, збільшити відсоток осіб із низьким ступенем активності у 4 рази відносно початку лікування і в 1,1 раза щодо 14-го дня такої антибіотикотерапії, зменшити частку осіб із високим ступенем активності в 3,5 раза щодо початку лікування і в 2 рази – щодо 14-го дня терапії цефтріаксоном (табл. 6).

Застосування схеми II дозволило забезпечити повністю зникнення гарячки, лімфаденопатії і втоми/загальної слабкості в обстежених пацієнтів, досягти зменшення відсотка хворих із болем голови в 12

разів щодо початку лікування і в 7 разів щодо 14-го дня терапії цефтріаксоном.

Тим часом застосування схеми I привело до усунення гарячки та зменшення відсотка осіб із болем голови та втомою/загальною слабкістю у 5 разів щодо початку лікування і в 2 рази щодо 14-го дня монотерапії цефтріаксоном. Кількість пацієнтів із лімфаденопатією лише суттєво зменшилася щодо початку лікування: до 4,5 проти 13,6 %, $p < 0,05$ (табл. 7).

Ефективність апробованих схем лікування у хворих із БЕФ ЛБ+ГАЛ оцінювали також за динамікою рівнів цитокінів у їх сироватках крові, які визначали тричі – до лікування, через 14 і 28 днів. Референтними були такі концентрації цитокінів: для TNF α – до 6,0 пг/мл; для IL6 – до 10,0 пг/мл; для IL4 – до 4,0 пг/мл.

Після проведеного лікування за схемою I у хворих першої групи вміст TNF α та IL6 виявився суттєво нижчим, $p < 0,05$. Концентрація IL4 підвищилася у пацієнтів лише з ЛБ після 28-денного курсу цефтріаксону: до 5,51 проти 2,07 пг/мл, $p < 0,05$.

У пацієнтів із поєднаними ЛБ і ГАЛ (друга група) на 14-й день лікування лише цефтріаксоном рівень TNF α та IL6 незначно підвищився, а IL4 – знизився. Однак застосування доксицикліну гідрохлориду протягом наступних 14 днів (схема II) у пацієнтів даної групи дозволило на 28 день терапії знизити концентрацію прозапальних цитокінів TNF α та IL6 у 4 та 3 рази відповідно, $p < 0,05$ (табл. 8).

Цефтріаксон є ефективним антибактерійним препаратом для лікування різних проявів ЛБ, у тому числі Лайм-артриту [9]. Висока концентрація цього препарату в крові забезпечує його проникнення

Таблиця 6. Активність ураження суглобів у пацієнтів із БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ+ГАЛ (за DAS 28) до та на 14-й і 28-й дні лікування, залежно від прийнятої схеми

Критерій	Перша група (n=22)						Друга група (n=23)					
	схема I						схема II					
	0 день		14 день		28 день		0 день		14 день		28 день	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Ремісія	–	–	2	9,1	6*,**	27,3	–	–	–	–	10	43,5
Низька активність, $\leq 3,2$	2	9,1	7*	31,8	8*	36,4	1	4,3	5*	21,7	10**	43,5
Середня активність, $>3,2$ і $\leq 5,1$	13	59,1	9	40,9	6*	27,3	14	60,9	14	60,9	2**	8,7
Висока активність, $>5,1$	7	31,8	4	18,2	2*,**	9,0	8	34,8	4*	17,4	1**	4,3
Разом	22	100,0	22	100,0	22	100,0	23	100,0	23	100,0	23	100,0

Примітки: 1) * – різниця достовірна між динамікою активності ураження суглобів у пацієнтів обох груп до і після лікування на 14 день, $p < 0,05$; 2) ** – різниця достовірна між динамікою активності ураження суглобів у пацієнтів обох груп до і після лікування на 28 день, $p < 0,05$.

Таблиця 7. Інші клінічні прояви ЛБ до та після лікування у пацієнтів із БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ+ГАЛ, залежно від застосованої схеми лікування ЛБ

Критерій	Перша група (n=22)						Друга група (n=23)					
	схема I						схема II					
	0 день		14 день		28 день		0 день		14 день		28 день	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Гарячка	6	27,3	1*	4,5	0	0	13	56,5	3*	13,0	0	0
Біль голови	5	22,7	2*	9,1	1*,**	4,5	12	52,2	7	30,4	1*,**	4,3
Втома/загальна слабкість	5	22,7	2*	9,1	1*,**	4,5	5	21,7	3	13,0	0	0
Зниження зору	3	13,6	2	9,1	2	9,1	8	34,8	5	21,7	3*	13,0
Лімфаденопатія	3	13,6	1*	4,5	1*,**	4,5	7	30,4	5	21,7	0	0

Примітки: 1) * – різниця достовірна між клінічними проявами поєднаних інфекцій у пацієнтів обох груп до і після лікування на 14 день, $p < 0,05$;

2) ** – різниця достовірна між клінічними проявами поєднаних інфекцій у пацієнтів обох груп до і після лікування на 28 день, $p < 0,05$.

Таблиця 8. Вміст TNF α , IL6 та IL4 у сироватці крові пацієнтів із БЕФ ЛБ і БЕФ ЛБ+ГАЛ до та після апробованого лікування, залежно від використаної схеми, M \pm m

Показник	Перша група (n=22)			Друга група (n=23)		
	схема I			схема II		
	0 день	14 день	28 день	0 день	14 день	28 день
TNF α , пг/мл	4,89 \pm 0,23*	2,05 \pm 0,11	1,78 \pm 0,18**	9,97 \pm 0,22	10,34 \pm 0,24	2,46 \pm 0,13**
IL6, пг/мл	10,88 \pm 0,45*	7,89 \pm 0,27	4,96 \pm 0,08**	12,91 \pm 0,33	13,02 \pm 0,17	4,02 \pm 0,22**
IL4, пг/мл	2,07 \pm 0,13	2,94 \pm 0,09	5,51 \pm 0,12**	3,51 \pm 0,26	2,63 \pm 0,18	4,29 \pm 0,39

Примітки: 1) * – різниця достовірна між вмістом цитокінів у пацієнтів обох груп до і після лікування на 14 день лікування, $p < 0,05$;

2) ** – різниця достовірна між вмістом цитокінів у пацієнтів обох груп до і після лікування на 28 день лікування, $p < 0,05$.

в синовіальні оболонки, що надає йому перевагу перед застосування пероральних препаратів [10]. У доступній нам літературі описано, що ураження опорно-рухового апарату при ГАЛ проявляється артралгіями. Знайдено інформацію лише про єдиний випадок артриту, асоційованого лише з ГАЛ, описаного науковцями Hofstra Northwell School of Medicine [11].

ВИСНОВКИ

1. Лікування ЛБ, поєднаного з ГАЛ, за допомогою почергового призначення цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду запропоновано вперше.

2. Схема лікування, яку ми апробували, дозволила збільшити відсоток осіб із низьким ступенем активності у 10 разів щодо початку лікування і в 2 рази щодо 14-го дня терапії одним цефтріаксоном,

зменшити відсоток осіб із високим ступенем активності у 8 разів, порівняно з початком лікування, і в 4 рази порівняно з 14-м днем лікування лише цефтріаксоном.

3. Комбінація цефтріаксону та доксацикліну гідрохлориду для лікування хворих із БЕФ ЛБ+ГАЛ дала змогу забезпечити зникнення гарячки, лімфаденопатії й втоми/загальної слабості у пацієнтів і досягти суттєвого зменшення відсотка хворих із болем голови в 12 разів щодо початку лікування й у 7 разів щодо 14-го дня терапії цефтріаксоном.

4. Застосування цефтріаксону і доксицикліну гідрохлориду за випробуваною схемою для лікування пацієнтів із поєднаними ЛБ і ГАЛ дозволило статистично достовірно знизити концентрацію прозапальних цитокінів TNF α та IL6 у крові в 4 та 3 рази відповідно.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Хвороба Лайма | Центр громадського здоров'я. Центр громадського здоров'я України | МОЗ. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/osoblivo-nebezpechni-infekcii/khvoroba-layma> (дата звернення: 13.11.2021).
2. Report of the pathogenesis and pathophysiology of Lyme Disease Subcommittee of the HHS Tick Borne Disease Working Group / S. T. Donta, L. States, W. Adams et al. // *Frontiers in Medicine*. – 2021. – Vol. 8.
3. Metamorphoses of Lyme disease spirochetes: phenomenon of *Borrelia persisters* / N. Rudenko, M. Golovchenko, K. Kybicova [et al.] // *Parasites & Vectors*. – 2019. – Vol. 12, No. 1.
4. Berghoff W. Chronic Lyme disease and co-infections: Differential diagnosis / W. Berghoff // *The Open Neurology Journal*. – 2012. – Vol. 6, No. 1. – P. 158–178.
5. Arvikar S. L. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis / S. L. Arvikar, A. C. Steere // *Infectious Disease Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 29, No. 2. – P. 269–280.
6. A drug combination screen identifies drugs active against amoxicillin-induced round bodies of in vitro *Borrelia burgdorferi* persists from an FDA drug library / J. Feng, W.

Shi, S. Zhang [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2016. – Vol. 7.

7. Assessing the need for multiplex and multifunctional tick-borne disease test in routine clinical laboratory samples from Lyme disease and febrile patients with a history of a tick bite / K. Garg, T. Jokiranta, S. Filén, L. Gilbert // *Tropical Medicine and Infectious Disease*. – 2021. – Vol. 6, No. 1. – P. 38.

8. *Anaplasma Phagocytophilum* – StatPearls – NCBI Bookshelf. National Center for Biotechnology Information. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513341/> (дата звернення: 02.11.2021).

9. Lyme arthritis. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. – Access mode : <https://www.cdc.gov/lyme/treatment/LymeArthritis.html>.

10. Steere A. C. Treatment of Lyme arthritis / A. C. Steere // *The Journal of Rheumatology*. – 2019. – Vol. 46, No. 8. – P. 871–873.

11. El Khoury L. Inflammatory arthritis: a unique presentation of human anaplasmosis / L. El Khoury, R. Furie // *Clinical Rheumatology*. – 2018. – Vol. 38, No. 1. – P. 257–259.

REFERENCES

1. Lyme disease | Public Health Center. Center for Public Health of Ukraine | Ministry of Health. [Internet]. Phc.org.ua. 2022 [cited 13 November 2021]. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/inshi-infekciyni-zakhvoryuvannya/osoblivo-nebezpechni-infekcii/khvoroba-layma> [in Ukrainian].
2. Donta S, States L, Adams W, Bankhead T, Baumgarth N, Embers M et al. Report of the pathogenesis and pathophysiology of Lyme Disease Subcommittee of the HHS Tick Borne Disease Working Group. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
3. Rudenko N, Golovchenko M, Kybicova K, Vancova M. Metamorphoses of Lyme disease spirochetes: phenomenon of *Borrelia persisters*. *Parasites & Vectors*. 2019;12(1).
4. Berghoff W. Chronic Lyme disease and co-infections: differential diagnosis. *The Open Neurology Journal*. 2012;6(1): 158-78.
5. Arvikar S, Steere A. Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2015;29(2): 269-80.
6. Feng J, Shi W, Zhang S, Sullivan D, Auwaerter P, Zhang Y. A drug combination screen identifies drugs active

against amoxicillin-induced round bodies of in vitro *Borrelia burgdorferi* persists from an FDA drug library. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7.

7. Garg K, Jokiranta T, Filén S, Gilbert L. Assessing the need for multiplex and multifunctional tick-borne disease test in routine clinical laboratory samples from Lyme disease and febrile patients with a history of a tick bite. *Tropical Medicine and Infectious Disease*. 2021;6(1): 38.

8. Guzman N, Yarrarapu S, Beidas S. *Anaplasma phagocytophilum* [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2022 [cited 2 November 2021]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513341/>

9. Lyme arthritis | CDC [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cite 3 November 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/lyme/treatment/LymeArthritis.html>

10. STEERE A. Treatment of Lyme Arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2019;46(8): 871-3.

11. El Khoury L, Furie R. Inflammatory arthritis: a unique presentation of human anaplasmosis. *Clinical Rheumatology*. 2018;38(1): 257-9.

Отримано 08.09.21