

© Гук М.Т., 2021
 УДК 616.98:579.834.114+616.993.19:579.881]-07
 DOI 10.11603/1681-2727.2021.3.12493

М.Т. Гук

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ БЕЗЕРИТЕМНОЇ ФОРМИ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ І ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗУ ЛЮДИНИ

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Мета роботи – з'ясувати клініко-імунологічні особливості безеритемної форми Лайм-бореліозу (БЕФ ЛБ) і гранулоцитарного анаплазмозу людини (ГАЛ) у пацієнтів, окремо та в поєднанні.

Пацієнти і методи. Під спостереженням було 97 хворих із БЕФ ЛБ і ГАЛ, віком від 19 до 77 років. Для серологічного підтвердження ЛБ використали двоетапну діагностику. Для лабораторної діагностики ГАЛ використали ПЛР у режимі реального часу, в крові обстежених визначали ДНК *A. phagocytophilum*, а також метод непрямого імунофлуоресцентного аналізу, яким визначали специфічні антитіла класів IgM та IgG до *A. phagocytophilum*. Рівень цитокінів (IL-4, IL-6 та TNF- α) у сироватці крові визначали методом ІФА.

Результати досліджень та їх обговорення. У пацієнтів із БЕФ ЛБ і ГАЛ усіх трьох груп (лише БЕФ ЛБ, лише ГАЛ, їх поєднання) переважали артралгія, гарячка та міалгія, рідше – втомлюваність, когнітивні порушення, кардіалгія, без суттєвої різниці між групами. Проте, припухлість суглобів частіше мали хворі з ЛБ та поєднанням двох інфекцій порівняно з пацієнтами лише з ГАЛ, $p < 0,01$; лімфаденопатія переважала у пацієнтів з ГАЛ, як при моноінфекції, так і при поєднанні з ЛБ, щодо хворих лише на ЛБ, $p < 0,05$; пацієнтів із ЛБ і ГАЛ частіше турбувало зниження зору; нудота і блювання траплялися в осіб лише із ГАЛ.

Вміст IL-4 переважав у пацієнтів із двома інфекціями щодо групи лише з БЕФ ЛБ: 3,55 проти 2,01 пг/мл, $p < 0,05$, залишаючись в межах норми. Суттєве підвищення IL-6 було в сироватці крові пацієнтів лише з ГАЛ та поєднання ГАЛ + БЕФ ЛБ порівняно з групою порівняння: 38,70 проти 0,43 пг/мл, $p < 0,001$, та 12,93 проти 12,93 пг/мл, $p < 0,001$. При цьому, концентрація IL-6 значно переважала в обстежених із ГАЛ порівняно з пацієнтами з ГАЛ і БЕФ ЛБ: 38,70 проти 12,93 пг/мл, $p < 0,001$. Рівень TNF- α переважав у пацієнтів лише із ГАЛ щодо хворих лише із БЕФ ЛБ: 7,43 проти 4,81 пг/мл, $p < 0,05$, залишаючись в межах референтних значень. Проте, концентрація TNF- α у сироватках

крові пацієнтів з ГАЛ і БЕФ ЛБ була вищою, ніж у групі порівняння: 7,43 проти 0,21 пг/мл, $p < 0,001$ та 4,81 проти 0,21 пг/мл, $p < 0,001$ відповідно.

Висновки. Клініко-імунологічні особливості БЕФ ЛБ і ГАЛ у пацієнтів лікарень Тернополя, окремо та в поєднанні, вивчені вперше. Встановлено переважання інтоксикаційного синдрому у всіх пацієнтів із кліщовими інфекціями, незалежно від їх поєднання; домінування лімфаденопатії у пацієнтів із ГАЛ, припухлості суглобів у хворих із БЕФ ЛБ ($p < 0,05$). Концентрація протизапального IL-4 у сироватці крові пацієнтів з БЕФ ЛБ і ГАЛ у поєднанні та лише із БЕФ ЛБ була в межах норми, проте вища в осіб із вказаними інфекціями ($p < 0,05$). Вміст прозапального IL-6 був значно збільшений у сироватці крові пацієнтів цих обох груп, із значним переважанням у хворих на ГАЛ порівняно з поєднанням БЕФ ЛБ і ГАЛ ($p < 0,001$); TNF- α був збільшений у сироватці крові пацієнтів лише із ГАЛ ($p < 0,05$).

Ключові слова: ЛБ, ГАЛ, клінічні прояви, IL-4, IL-6, TNF- α .

Кліщі можуть передавати збудників різних інфекційних хвороб. Найбільше епідеміологічне значення серед них мають Лайм-бореліоз (ЛБ) і гранулоцитарний анаплазмоз людини (ГАЛ), які розповсюджені в спільних географічних районах [1]. За даними Центру з вивчення ЛБ та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, ДНК *B. burgdorferi s. l.* виявлено у 19,2 % кліщів, відібраних від людей, *A. phagocytophilum* – у 14,7 %, одночасно обидва збудники – у 3,8 % особин [2]. Згідно з ДУ «Тернопільський ОЦКПХ МОЗ», зараженість *B. burgdorferi s. l.* кліщів, відібраних із довкілля склала 53,6 %, *A. phagocytophilum* – 31,0 % [3].

Натепер ЛБ є найпоширенішою кліщовою хворобою в помірних зонах Північної Півкулі [4]. Інфекція належить до зоонозів і передається через укуси кліщів. У зв'язку

з глобальним потеплінням, збільшенням популяції основних хазяїнів, поширенням кліщів птахами, ареал членистоногих щорічно зростає [5]. В Україні за останні 20 років кількість випадків ЛБ у людей збільшилась у 50 разів [2]. Офіційний облік захворюваності на ГАЛ в Україні досі не ведеться. Усе ж науковці Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького встановили значне поширення цієї хвороби серед пацієнтів західних областей України [6].

ЛБ характеризується мультисистемним ураженням організму та різноманітністю клінічних проявів. На ранній стадії захворювання має багато спільних клінічних ознак з ГАЛ та іншими хворобами, що передаються кліщами. Проте їх поєднання в пізніших стадіях ще недостатньо вивчене.

При проникненні в організм людини поверхневі Osp-білки збудника *B. burgdorferi s. l.* активують макрофаги, дендритні клітини, Т- і В-лімфоцити, що зумовлює виділення цитокінів. Патогенез ГАЛ пов'язаний з активацією макрофагів IFN- γ і посиленого вироблення запальних медіаторів пошкодження тканин, у тому числі прозапальних (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF, IFN) та протизапальних (IL-4, IL-10, TGF) цитокінів. IL-4, IL-6 і TNF- α є важливими факторами в розвитку імунної відповіді організму на бактерійну інфекцію [6, 8, 9].

Враховуючи те, що людина може інфікуватися відразу кількома збудниками різних кліщових інфекцій, все гостріше постає питання клінічних проявів поєднаних захворювань та їх патогенетичного обґрунтування.

Мета роботи – з'ясувати клініко-імунологічні особливості безеритемної форми ЛБ (БЕФ ЛБ) і ГАЛ у пацієнтів, окремо та в поєднанні.

Матеріали і методи

Під спостереженням було 97 хворих із БЕФ ЛБ і ГАЛ. Серед них 38 (39,2 %) чоловіків та 59 (60,8 %) жінок; віком від 19 до 77 років. Пацієнти лікувались амбулаторно та стаціонарно в КНП «Тернопільська університетська лікарня» та інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня швидкої допомоги». Групу порівняння склали 30 донорів крові, які за віком і статтю відповідали розподілу обстежених хворих.

Діагноз ЛБ і ГАЛ встановлювали на підставі типових клінічних проявів, формулювали згідно з класифікацією МКХ-10. Відповідно пацієнтів поділили на 3 групи: 31 (32,0 %) лише з БЕФ ЛБ (група 1), 32 (33,0 %) лише з ГАЛ (група 2), 34 (35,0 %) поєднання БЕФ ЛБ і ГАЛ (група 3).

Для серологічного підтвердження ЛБ використали двохетапну діагностику. На першому етапі визначали специфічні антитіла IgM і/чи IgG до антигенів комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватці крові пацієнтів імуноферментним методом з використанням тест-систем компанії

Euroimmun AG (Німеччина): антитіла класу М – тест-системою Anti-Borrelia burgdorferi ELISA (IgM), класу G – Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG). На другому етапі отримані позитивні та проміжні результати за методом ІФА підтверджували методом імунного блотингу, за допомогою тест-систем EUROLINE *Borrelia* RN-AT, Euroimmun AG (Німеччина).

Для лабораторної діагностики ГАЛ служила ПЛР у режимі реального часу, за допомогою якої в крові обстежених пацієнтів визначали ДНК *A. phagocytophilum*, використавши набори «РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum* / *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia chaeensis*». Обробку результатів здійснювали в сервісній програмі «РеалБест діагностика» (ЗАТ «Вектор-Бест»). Також, за допомогою непрямого імунофлуоресцентного аналізу, визначали специфічні антитіла класів IgM та IgG до *A. phagocytophilum*, використовуючи тест-системи компанії Focus Diagnostics (США). Результати серологічних досліджень оцінювали відповідно до рекомендацій виробників.

Рівень цитокінів (IL-4, IL-6 та TNF- α) у сироватці крові пацієнтів визначали методом ІФА із застосуванням тест-систем виробництва ЗАТ «Вектор-Бест». Референтними значеннями були такі концентрації: для IL-4 – до 4 пг/мл; для IL-6 – до 10 пг/мл; для TNF- α – до 6 пг/мл.

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

Виконане 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 фінансується МОЗ України.

Результати досліджень та їх обговорення

Найчастішими клінічними проявами БЕФ ЛБ і ГАЛ у пацієнтів усіх трьох груп були артралгія, гарячка та міалгія. Рідше – втомлюваність, когнітивні порушення, кардіалгія, без суттєвої різниці між групами (табл. 1).

Водночас, частота таких клінічних ознак, як біль і припухлість суглобів, лімфаденопатія, суттєво відрізнялася між групами. Так, за результатами статистичного дослідження, припухлість суглобів частіше мали хворі груп 1 та 3 порівняно з групою 2: 32,2 проти 9,4 %, $p < 0,05$ та 38,2 проти 9,4 %, $p < 0,01$, відповідно. Проте лімфаденопатія переважала у пацієнтів груп 2 і 3 порівняно з хворими групи 1: 53,1 проти 12,9 %, $p < 0,001$ та 35,3 проти 12,9 %, $p < 0,05$. Варто зазначити, що пацієнтів з двома інфекціями (ЛБ і ГАЛ) частіше турбувало зниження зору, із різницею щодо пацієнтів лише БЕФ ЛБ: 38,2

проти 16,1 %, $p < 0,05$; а також, біль голови, порівняно з хворими лише на ГАЛ: 47,1 проти 21,8 %, $p < 0,05$. Такі

клінічні ознаки, як нудота та блювання, траплялися лише в осіб групи 2 (ГАЛ).

Таблиця 1

Клінічні прояви кліщових інфекцій

Симптом	Група 1, n=31 (БЕФ ЛБ)		Група 2, n= 32 (ГАЛ)		Група 3, n=34 (БЕФ ЛБ та ГАЛ)	
	n	%	n	%	n	%
Гарячка	13	41,9*	20	62,5*	18	52,9*
Біль голови	12	38,7*	7	21,8	16	47,1*,***
Міальгія	11	35,5*	12	37,5*	10	29,4*
Артралгія	24	77,4*	22	68,8*	23	67,6*
Припухлість суглобів	10	32,2**	3	9,4	13	38,2*,***
Когнітивні порушення	4	12,9	4	12,5	4	11,8
Лімфаденопатія	4	12,9	17	53,1*,**	12	35,3*,****
Втома/загальна слабкість	6	19,4	6	18,8	10	29,4*
Кардіалгія	4	12,9	2	6,3	3	8,8
Зниження зору	5	16,1	7	21,9	13	38,2*,****
Нудота/блювання	0	0	2	6,3	0	0

Примітки: * – різниця достовірна у межах однієї групи; ** – різниця достовірна між 1-ою та 2-ою групами, $p < 0,05$, $p < 0,05$; *** – різниця достовірна між 2-ою та 3-ою групами, $p < 0,05$; **** – різниця достовірна між 1-ою та 3-ою групами, $p < 0,05$.

Методом двохетапного серологічного дослідження (ІФА та імуноблот) специфічні IgM і/чи IgG до *B. burgdorferi s. l.* виявлено в сироватках крові 65 (67,0 %) із 97 пацієнтів з підозрою на кліщові інфекції. Методом ПЛР у режимі реального часу ДНК *A. phagocytophilum* знайдено в 11 (11,3 %) із 97 хворих. Методом НІФ специфічні антитіла класів IgM та IgG до *A. phagocytophilum* виявлено у 55 (56,7 %) із 97 обстежених осіб.

Цитокиновий статус визначали у пацієнтів всіх трьох груп. Встановлено, що вміст IL-4 переважав у пацієнтів із двома інфекціями щодо групи лише з БЕФ ЛБ: 3,55 проти 2,01 пг/мл, $p < 0,05$. Проте залишався в межах норми (до 4 пг/мл) як у пацієнтів з кліщовими інфекціями, так і в групі порівняння.

Вміст прозапального IL-6 визначали у сироватках крові хворих груп 2 і 3. Встановлено його суттєве підвищення в сироватці крові пацієнтів обох груп порівняно з групою порівняння: 38,70 проти 0,43 пг/мл, $p < 0,001$, та 12,93 проти 12,93 пг/мл, $p < 0,001$. При цьому, концентрація IL-6 значно переважала у обстежених групи 2 порівняно з пацієнтами групи 3: 38,70 проти 12,93 пг/мл, $p < 0,001$.

Рівень TNF- α визначали у сироватках крові пацієнтів лише з моноінфекціями: БЕФ ЛБ або ГАЛ. Встановлено,

що його вміст переважав у пацієнтів лише із ГАЛ щодо хворих лише із БЕФ ЛБ: 7,43 проти 4,81 пг/мл, $p < 0,05$, який залишався в межах референтних значень (до 6 пг/мл). Проте концентрація TNF- α у сироватках крові пацієнтів з ГАЛ і БЕФ ЛБ була вищою, ніж у групі порівняння: 7,43 проти 0,21 пг/мл, $p < 0,001$ та 4,81 проти 0,21 пг/мл, $p < 0,001$ відповідно.

У доступній нам науковій літературі описано клінічні прояви кліщових моноінфекцій та поєднання ГАЛ з еритемною формою Лайм-бореліозу, проте їх порівняння в БЕФ ЛБ вивчені недостатньо. Отримані нами дані щодо переважання гарячки, болю голови, міалгії у пацієнтів з ГАЛ співпадають з результатами досліджень науковців Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, проте показник артралгії у нашій вибірці пацієнтів був більшим, а втомлюваність непокоїла їх рідше [6]. Тоді як вчені медичного коледжу м. Нью-Йорк та університету штату Пенсильванія, США, у пацієнтів з ГАЛ відзначали частіше гарячку, біль голови та міалгії, ніж у обстежених нами хворих. Водночас, їх дані щодо артралгії та нудоти/блювання співпадають з нашими результатами [10, 11].

Висновки

1. Встановлено такі клінічні особливості БЕФ ЛБ і ГАЛ: переважання інтоксикаційного синдрому у всіх пацієнтів із кліщовими інфекціями, незалежно від їх поєднання; домінування лімфаденопатії у пацієнтів із ГАЛ, припухлості суглобів у хворих із БЕФ ЛБ ($p < 0,05$).
2. Концентрація протизапального IL-4 у сироватці крові пацієнтів з БЕФ ЛБ і ГАЛ у поєднанні та лише із

БЕФ ЛБ була в межах норми, проте вища в осіб із вказаними інфекціями ($p < 0,05$). Вміст прозапального IL-6 був значно збільшений у сироватці крові пацієнтів цих обох груп, із значним переважанням у хворих на ГАЛ порівняно з поєднанням БЕФ ЛБ і ГАЛ ($p < 0,001$). Вміст TNF- α був збільшений лише у сироватці крові пацієнтів із ГАЛ ($p < 0,05$).

Література

1. Evaluation of disease causality of rare Ixodes ricinus-borne infections in Europe / T. Azagi, D. Hoornstra, K. Kremer [et al.] // *Pathogens*. – 2020. – Vol. 9, N 2. – P. 150. – Access mode : <https://doi.org/10.3390/pathogens9020150>
2. Зараженість кліщів, відібраних від людей в Україні, збудниками деяких бактеріозів / М.І. Шкільна, М.А. Андрейчин, С.С. Подобівський [та ін.] // *Буковинський медичний вісник*. – 2020. – Vol. 24, № 1 (93). – P. 195-201. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.xxiv.1.93.2020.26>
3. Паничев В.О. Зараженість кліщів у парках Тернополя / В.О. Паничев // *Інфекційні хвороби*. – 2021. – № 4. – P. 35-40. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.4.11894>
4. Correction: Lyme borreliosis / A. C Steere, S. Franc, G. P. Wormser [et al.] // *Nature Reviews Disease Primers*. – 2017. – Vol. 3, N 1. – Access mode : <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.62>
5. Ozdenerol E. GIS and remote sensing use in the exploration of Lyme disease epidemiology / E. Ozdenerol // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2015. – Vol. 12, N 12. – P. 15182-15203. – Access mode : <https://doi.org/10.3390/ijerph121214971>
6. Ben I. Features of clinical manifestations of human granulocytic anaplasmosis in the Western region of Ukraine / I. Ben // *Pharma Innovation*. – 2019. – Vol. 8, N 2. – P. 118-122. – Access mode : <https://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2019&vol=8&issue=2&ArticleId=3117>
7. Ho I. C. Regulation of IL-4 Expression in immunity and diseases / I. C. Ho, S. C. Miaw // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2016. – Vol. 941. – P. 31-77. – Access mode : https://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_3
8. Translating IL-6 biology into effective treatments / E. H. Choy, F. De Benedetti, T. Takeuchi [et al.] // *Nature Reviews. Rheumatology*. – 2020. – Vol. 16, N 6. – P. 335-345. – Access mode : <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>
9. Varfolomeev E. Intracellular regulation of TNF activity in health and disease / E. Varfolomeev, D. Vucic // *Cytokine*. – 2018. – Vol. 101. – P. 26-32. – Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.035>
10. Epidemiology and spatial emergence of Anaplasmosis, New York, USA, 2010-2018 / A. Russell, M. Prusinski, J. Sommer [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. – 2021. – Vol. 27, N 8. – P. 2154-2162. – Access mode : <https://doi.org/10.3201/eid208.210133>
11. Differences and similarities between culture-confirmed human granulocytic Anaplasmosis and early Lyme disease / G. P. Wormser, M. E. Aguero-Rosenfeld, M. E. Cox [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology*. – 2013. – Vol. 51, N 3. – P. 954-958. – Access mode : <https://doi.org/10.1128/jcm.02929-12>
12. Pro-inflammatory immune responses are associated with clinical signs and symptoms of human anaplasmosis / A. M. Schotthoefer, S. J. Schrodi, J. K. Meece [et al.] // *PloS One*. – 2017. – Vol. 12, N 6. – e0179655. – Access mode : <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179655>
13. Badawi A. Biologic markers of antibiotic-refractory Lyme arthritis in human: A systematic review / A. Badawi, P. Arora, D. Brenner // *Infectious Diseases and Therapy*. – 2019. – Vol. 8, N 1. – P. 5-22. Retrieved from: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0223-0>
14. Inflammation in the pathogenesis of Lyme neuroborreliosis / G. Ramesh, P. J. Didier, J. D. England [et al.] // *The American Journal of Pathology*. – 2015. – Vol. 185, N 5. – P. 1344-1360. _ Access mode : <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.01.024>
15. Bransfield R. C. The psychoimmunology of Lyme/tick-borne diseases and its association with neuropsychiatric symptoms / R. C. Bransfield // *The Open Neurology Journal*. – 2012. – Vol. 6. – P. 88-93. – Access mode : <https://doi.org/10.2174/1874205X01206010088>
16. Successful reintroduction of tumour necrosis factor-alpha inhibition after treatment of disseminated Lyme borreliosis / N. S. Bulteel, C. D. Russell, M. R. Perry, O. Koch // *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*. – 2019. – Vol. 49, N 2. – P. 122-124. – Access mode : <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2019.207>
17. Early Lyme borreliosis in patients treated with tumour necrosis factor-alfa inhibitors / V. Maraspin, P. Bogovič, T. Rojko [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 8, N 11. – P. 1857. – Access mode : <https://doi.org/10.3390/jcm8111857>
18. Functional and genomic architecture of Borrelia burgdorferi-induced cytokine responses in humans / M. Oosting, M. Kerstholt, R. Ter Horst [et al.] // *Cell Host & Microbe*. – 2016. – Vol. 20, N 6. – P. 822-833. – Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.10.006>

References

1. Azagi, T., Hoornstra, D., Kremer, K., Hovius, J. W., & Sprong, H. (2020). Evaluation of disease causality of rare Ixodes ricinus-borne infections in Europe. *Pathogens*, 9 (2), 150. Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/pathogens9020150>
2. Shkilna, M., Andreychyn, M., Podobivsky, S., Fedoniuk, L., Panychev, V., & Ivakhiv, O. (2020). Infection of ticks collected from humans in Ukraine, by causative agents of some bacteriosis. *Bukovinian Medical Herald*, 24 (1), 195-201. Retrieved from: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.xxiv.1.93.2020.26>
3. Panychev, V. (2021). Tick infection in Ternopil parks. *Infectious Diseases*, (4), 35-40. Retrieved from: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2020.4.11894>
4. Steere, A. C., Franc, S., Wormser, G. P., Hu, L. T., Branda, J. A., Hovius, J. W., Li, X., & Mead, P.S. (2017). Correction: Lyme borreliosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1). Retrieved from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.62>
5. Ozdenerol, E. (2015). GIS and remote sensing use in the exploration of Lyme disease epidemiology. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 12 (12), 15182-15203. Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/ijerph121214971>
6. Ben I. (2019) Features of clinical manifestations of human granulocytic anaplasmosis in the Western region of Ukraine. *Pharma Innovation*, 8 (2), 118-122. Retrieved from: <https://www.thepharmajournal.com/archives/?year=2019&vol=8&issue=2&ArticleId=3117>
7. Ho, I.C., & Miaw, S.C. (2016). Regulation of IL-4 Expression in Immunity and Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 941, 31-77. Retrieved from: https://doi.org/10.1007/978-94-024-0921-5_3
8. Choy, E. H., De Benedetti, F., Takeuchi, T., Hashizume, M., John, M. R., & Kishimoto, T. (2020). Translating IL-6 biology into effective treatments. *Nature Reviews. Rheumatology*, 16 (6), 335-345. Retrieved from: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0419-z>
9. Varfolomeev, E., & Vucic, D. (2018). Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. *Cytokine*, 101, 26-32. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2016.08.035>
10. Russell, A., Prusinski, M., Sommer, J., O'Connor, C., White, J., Falco, R., ... Backenson, P. B. (2021). Epidemiology and spatial emergence of Anaplasmosis, New York, USA, 2010-2018. *Emerging Infectious Diseases*, 27 (8), 2154-2162. Retrieved from: <https://doi.org/10.3201/eid208.210133>
11. Wormser, G.P., Aguero-Rosenfeld, M.E., Cox, M.E., Nowakowski, J., Nadelman, R.B., Holmgren, D., ... Horowitz, H.W. (2013). Differences and similarities between culture-confirmed human granulocytic Anaplasmosis and early Lyme disease. *Journal of Clinical Microbiology*, 51 (3), 954-958. Retrieved from: <https://doi.org/10.1128/jcm.02929-12>
12. Schotthoefler, A.M., Schrodi, S.J., Meece, J.K., Fritsche, T.R., & Shukla, S.K. (2017). Pro-inflammatory immune responses are associated with clinical signs and symptoms of human anaplasmosis. *PLoS One*, 12 (6), e0179655. Retrieved from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179655>
13. Badawi, A., Arora, P., & Brenner, D. (2019). Biologic markers of antibiotic-refractory Lyme arthritis in human: A systematic review. *Infectious Diseases and Therapy*, 8 (1), 5-22. Retrieved from: <https://doi.org/10.1007/s40121-018-0223-0>
14. Ramesh, G., Didier, P.J., England, J.D., Santana-Gould, L., Doyle-Meyers, L.A., Martin, D.S., Jacobs, M.B., & Philipp, M.T. (2015). Inflammation in the pathogenesis of Lyme neuroborreliosis. *The American Journal of Pathology*, 185 (5), 1344-1360. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2015.01.024>
15. Bransfield R.C. (2012). The psychoimmunology of Lyme/tick-borne diseases and its association with neuropsychiatric symptoms. *The Open Neurology Journal*, 6, 88-93. Retrieved from: <https://doi.org/10.2174/1874205X01206010088>
16. Bulteel, N.S., Russell, C.D., Perry, M.R., & Koch, O. (2019). Successful reintroduction of tumour necrosis factor-alpha inhibition after treatment of disseminated Lyme borreliosis. *The Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh*, 49 (2), 122-124. Retrieved from: <https://doi.org/10.4997/JRCPE.2019.207>
17. Maraspin, V., Bogovič, P., Rojko, T., Ogrinc, K., Ružič-Sabljčić, E., & Strle, F. (2019). Early Lyme borreliosis in patients treated with tumour necrosis factor-alfa inhibitors. *Journal of Clinical Medicine*, 8 (11), 1857. Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/jcm8111857>
18. Oosting, M., Kerstholt, M., Ter Horst, R., Li, Y., Deelen, P., Smeekens, S., ... Joosten, L.A. (2016). Functional and genomic architecture of Borrelia burgdorferi-induced cytokine responses in humans. *Cell Host & Microbe*, 20 (6), 822-833. Retrieved from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.10.006>

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL FEATURES OF NON-ERYTHEMATOUS FORM OF LYME BORRELIOSIS AND HUMAN GRANULOCYTIC ANAPLASMOSIS

M.T. Huk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. *The aim* was to clarify the clinical and immunological features of non-erythematous form of LB (NEF LB) and human granulocytic anaplasmosis (HGA) in patients, separately and in combination.

Materials and Methods. Under supervision there were 97 patients with NEF LB and HGA, aged 19–77. The

comparison group consisted of 30 blood donors, which by age and sex corresponded to the distribution of the examined patients. Two-stage diagnostics was used for serological confirmation of LB. Real-time PCR was used for laboratory diagnosis of HGA, *A. phagocytophilum* DNA was determined in the blood of the examined patients, and the method of indirect immunofluorescence analysis was determined, which fined specific IgM and IgG antibodies to *A. phagocytophilum*. The level of cytokines (IL-4, IL-6 and TNF- α) in the patients' serum was determined by ELISA.

Results and discussion. Arthralgia, fever, and myalgia predominated in patients with NEF LB and HGA in all three groups, and fatigue, cognitive impairment, and

cardialgia were less common, with no significant difference between the groups. However, swelling of the joints was more common in patients with LB and a combination of the two infections compared with patients with only HGA, $p < 0.01$; lymphadenopathy prevailed in patients with HGA, both in monoinfection and in combination with LB, in patients with LB alone, $p < 0.05$; patients with LB and HGA were more often concerned about decreased vision; nausea and vomiting occurred only in the persons with HGA.

IL-4 content was predominant in patients with two infections relative to the NEF LB group alone: 3.55 vs. 2.01 pg/ml, $p < 0.05$, remaining within normal limits. There was a significant increase of the IL-6 in the serum of patients with only HGA and the combination of HGA + NEF LB compared with the comparison group: 38.70 vs. 0.43 pg/ml, $p < 0.001$, and 12.93 vs. 12.93 pg/ml, $p < 0.001$. At the same time, the concentration of IL-6 was significantly higher in those examined with HGA compared with patients with HGA and NEF LB: 38.70 against 12.93 pg/ml, $p < 0.001$. The level of TNF- α was predominant in patients with HGA only, compared to the patients with NEF LB alone: 7.43 vs. 4.81 pg/ml, $p < 0.05$, remaining within the reference values. However, the concentration of TNF- α in the patients sera with HGA and NEF LB was higher than in the comparison group: 7.43 vs. 0.21 pg/ml, $p < 0.001$ and 4.81 vs. 0.21 pg/ml, $p < 0.001$, respectively.

Conclusions. Clinical and immunological features of NEF LB and HGA of the Ternopil hospitals patients, separately and in combination, were studied for the first time. It is established: the predominance of intoxication syndrome in all patients with tick infections, regardless of their combination; dominance of lymphadenopathy in

patients with HGA, swelling of the joints in patients with NEF LB ($p < 0, 05$). The concentration of anti-inflammatory IL-4 in the patients serum with NEF LB and HGA in combination and only with NEF LB was within normal limits, but higher in individuals with these infections ($p < 0.05$).

The content of pro-inflammatory IL-6 was significantly increased in the patients' serum of both groups, with a significant predominance in patients with HGA compared with the combination of NEF LB and HGA ($p < 0,001$); TNF- α was increased in the patients' serum with HGA only ($p < 0.05$).

Key words: LB; HGA; clinical manifestations; IL-4; IL-6; TNF- α .

Відомості про автора:

Гук Мар'яна Тарасівна – аспірантка кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: huk@tdmu.edu.ua
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3323-6987>

Information about the author:

Huk M. – PhD student, Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Dermatovenereology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: huk@tdmu.edu.ua

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3323-6987>

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 14.08.2021 р.