

АНОТАЦІЯ

Штокайло К. Б. Клініко-епідеміологічні та імунологічні особливості Лайм-бореліозу в поєднанні з локалізованою склеродермією, оптимізація діагностики і терапії. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2023.

Дисертаційна робота присвячена оптимізації діагностики і терапії Лайм-бореліозу, поєданого із локалізованою склеродермією, на підставі клініко-епідеміологічних особливостей їх перебігу і даних лабораторно-інструментальних методів обстеження.

Обстежено 174 хворих: 45 пацієнтів із Лайм-бореліозом (ЛБ) у поєднанні з локалізованою склеродермією (ЛС), 77 – із ЛС без ЛБ, 52 – із ЛБ без ЛС. В останній групі хворих було 25 осіб лише з ЛБ, 27 – із ЛБ у поєднанні з інфекцією, спричиненою *B. miyamotoi* (ІВм).

Встановлено, що найчастішим місцем присмокування кліщів у пацієнтів із ЛБ без ЛС і ЛБ у поєднанні з ЛС був живіт – у 58,3 і 42,3 % осіб відповідно та нижні кінцівки – відповідно в 33,3 % (ЛБ без ЛС) і 38,5 % (ЛБ у поєднанні з ЛС) осіб. Кількість збігів вогнищ склеродермії з локалізацією укусів кліщів найбільше припала на ділянку живота – 46,2 % ($p < 0,05$). Допомогою медичних працівників для видалення кліщів скористалися лише 8,3 % пацієнтів із ЛБ без ЛС і 7,7 % хворих на ЛБ у поєднанні з ЛС. Більшість обстежених обох груп не застосовували репеленти при вході в лісову/паркову зони; кожен другий, повертаючись із неї, не проводив самоогляд шкірних покривів.

При з'ясуванні клінічних проявів, пов'язаних із вогнищами склеродермії, встановлено, що відсоток хворих зі скаргами на наявність свербіжів в ділянках

ураження шкіри був достовірно більшим у групі ЛБ у поєднанні з ЛС щодо пацієнтів із ЛС без ЛБ – 37,78 проти 16,88 %, $p < 0,05$. Встановлено, що на біль суглобів та їх припухлість частіше скаржилися пацієнти з ЛБ, поєднаним із ЛС, ніж особи групи ЛС без ЛБ – відповідно 33,33 проти 10,39 % і 24,44 проти 9,09 %, $p < 0,05$. Численні вогнища (4 і більше) частіше реєстрували в осіб з ЛБ, поєднаним із ЛС, ніж у групі хворих на ЛС без зазначеної інфекційної хвороби – відповідно у 51,11 проти 23,38 %, $p < 0,05$. У пацієнтів з ЛБ, поєднаним із ЛС, порівняно із хворими на ЛС без ЛБ вогнища склеродермії розміщувалися частіше в ділянці живота – у 46,67 проти 15,58 % і грудної клітки – у 31,11 проти 9,09 % відповідно ($p < 0,05$). Пацієнтів з вогнищами ЛС великих розмірів (20-25 см у діаметрі) достовірно частіше виявляли в групі хворих на ЛС без ЛБ, ніж серед обстежених осіб з ЛБ, поєднаним із цим дерматозом, – відповідно у 24,68 проти 11,11 %, $p < 0,05$; у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, переважали малі вогнища (1-5 см у діаметрі) – у 57,78 проти 25,97 % у групі пацієнтів із ЛС без ЛБ, $p < 0,05$.

Встановлено, що відсоток пацієнтів, які відзначали появу нових уражень шкіри і/або збільшення розмірів існуючих, був достовірно вищим у групі хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, ніж серед осіб з ЛС без ЛБ – 60,0 проти 23,38 %, $p < 0,05$. Слід зазначити, що частка осіб з нормальним кольором шкіри або постзапальною гіпер/гіпопігментацією переважала серед хворих на ЛС без ЛБ порівняно з групою осіб з ЛБ, поєднаним із ЛС – 45,45 проти 11,11 %, $p < 0,05$; відсоток пацієнтів з червоною і синюшною еритемою був достовірно більшим у групі з ЛБ, поєднаним із ЛС, ніж серед хворих на ЛС без ЛБ – відповідно 26,67 проти 10,39 % і 40,00 проти 12,99 %, $p < 0,05$. Частка пацієнтів з вираженою щільністю вогнищ була достовірно вищою серед хворих на ЛС без ЛБ – 27,27 проти 8,89 % у групі зіставлення (ЛБ у поєднанні з ЛС), $p < 0,05$. Активність вогнищ склеродермії (за mLoSSi), виявилася суттєво вищою у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, щодо пацієнтів з ЛС без ЛБ – 11 (4; 13) проти 5 (1; 11), $p < 0,05$.

При з'ясуванні клінічних проявів у хворих на ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВт встановлено, що в пацієнтів групи лише з ЛБ здебільшого відзначали біль у

суглобах та їх припухлість (32,0 і 20,0 % відповідно), загальну слабкість і підвищену втомлюваність (16,0 %). Водночас хворі на ЛБ у поєднанні з ІВм переважно скаржилися на біль і припухлість суглобів (62,96 і 33,33 %), підвищену втомлюваність/загальну слабкість (44,4 %), гарячку (44,4 %), біль голови (33,3 %), лімфаденопатію (33,3 %), біль м'язів (40,7 %).

У подальшому у хворих на ЛБ і ЛБ, поєднаний з ІВм, з'ясовували імунні зрушення та рівень ендогенної інтоксикації. У пацієнтів обох груп у сироватках крові відзначено підвищення середньої концентрації імуноглобулінів класів А, М, G та Е щодо показників здорових осіб ($p < 0,05$). Водночас у пацієнтів із коінфекцією рівень сироваткового IgG та IgE виявилися ще й достовірно вищими, ніж у хворих лише на ЛБ ($p < 0,05$). Встановлено, що рівень ендогенної інтоксикації за показником еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ) був вищим у пацієнтів із ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм щодо контрольної групи, а в осіб з поєднаною інфекцією – ще й порівняно з показником у хворих на ЛБ ($p < 0,05$).

Проводили серологічну діагностику ЛБ у хворих на ЛС. За допомогою ІФА антитіла класів М і/чи G до *B. burgdorferi s. l.* виявили у сироватках крові 36,9 % пацієнтів із ЛС. Методом імуноблоту підтверджено наявність анти-IgM до *B. burgdorferi s. l.* у 26,3 % осіб, анти-IgG – у 87,9 %, загалом діагноз ЛБ підтверджено у 34 (75,6 %) хворих із 45 обстежених. При з'ясуванні етіологічної структури ЛБ у 29 пацієнтів із ЛС, встановлено, що в цих осіб достовірно частіше виявляли антитіла класу G до VlsE *B. afzelii* порівняно з антитілами цього ж класу до VlsE *B. garinii* та *B. burgdorferi s. s.* – відповідно у 86,2 % пацієнтів проти 37,9 і 34,5 %, $p < 0,05$.

Сироватки крові пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, досліджували методом лінійного імуноблоту. У 17,8 % обстежених хворих виявлено специфічні антитіла класу G до *B. miyamotoi*. Водночас за допомогою мультиплексної непрямой імунофлуоресценції (технологія «БЮЧИП») діагностовано сироваткові анти-IgG до *B. henselae* у 16,1 % обстежених пацієнтів.

Також нами проведено лабораторне обстеження 52 хворих на ЛБ. Позитивні результати щодо наявності сироваткових специфічних IgM до

B. burgdorferi s. l. методом ІФА виявлено у 28,8 % осіб, проміжні – у 9,6 %, негативні – у 61,6 %. Специфічні IgG були у 75,0 % осіб, проміжні – у 9,6 %, негативні – у 15,4 %. За допомогою імуноблоту позитивні специфічні IgM підтверджено у 46,6 % осіб, проміжні – у 26,7 %, негативні – у 26,7 % хворих; позитивні специфічні антитіла класу G отримано в 97,7 % осіб, негативні – в 2,3 %. При дослідженні сироваток крові пацієнтів із ЛБ методом імуноблоту на наявність специфічних антитіл класів M та G до *B. miyamotoi*, позитивні результати отримано у 51,9 % із 52 пацієнтів із ЛБ, зокрема лише специфічні IgM були у 11,5 %, лише IgG – у 36,5 %, IgM та IgG одночасно – у 3,8 % осіб.

Надалі порівнювали етіологічну структуру ЛБ у пацієнтів залежно від наявності специфічних антитіл класу G до *B. burgdorferi s. l.* та *B. miyamotoi*. Встановлено, що у пацієнтів ЛБ спричинювали *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii* окремо або в поєднанні, однак у хворих лише на ЛБ частіше виявляли антитіла до *B. burgdorferi s. s.* ($p < 0,05$). У осіб з наявними антитілами як до *B. burgdorferi s. l.*, так і до *B. miyamotoi* частіше виявляли анти-IgG до *B. garinii* і р83: 59,1 % проти 27,3 % і 42,9 % проти 18,2 % осіб відповідно, $p < 0,05$.

З'ясовано зараженість кліщів, знятих із мешканців м. Тернополя та області, збудниками ЛБ та інших кліщових інфекцій. За період 2019-2021 рр. у лабораторії Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, ідентифіковано 572 кліщі роду *Ixodes ricinus*; переважали німфи (62,6 %) і дорослі членистоногі (30,4 %). Бореліями генокомплексу *B. burgdorferi s. l.* були заражені 21,2 % кліщів, *B. miyamotoi* – 2,3 %, *A. phagocytophilum* – 14,9 %. У 4,2 % кліщів знайдено ДНК *B. burgdorferi s. l.* + *B. miyamotoi* і *B. burgdorferi s. l.* + *A. phagocytophilum* – у 11,6 % особин.

Розроблено та доведено ефективність способу комплексного лікування пацієнтів з ЛБ у поєднанні з ЛС, який полягає у призначенні доксицикліну гідрохлориду, сухого екстракту плодів розторопші плямистої, вітамінів А і Е в 1 капсулі, 2,5 % розчину тiazотної кислоти та гелю солкосерилу. Застосування такої терапії порівняно з лікуванням хворих із використанням бензилпеніциліну натрієвої солі сприяло як швидшому клінічному одужанню хворих, так і

нормалізації низки імунологічних показників крові. Так, у таких пацієнтів швидше зникали відчуття стягнення і/чи поколювання та свербіж у вогнищах ураження шкіри, зменшувалася їх активність, визначена за модифікованим індексом mLoSSI, знижувався відсоток пацієнтів із втомою/загальною слабкістю, болем і припухлістю суглобів ($p < 0,05$). Використання доксицикліну гідрохлориду у комплексній терапії ЛБ, поєднаного із ЛС, порівняно з призначенням бензилпеніциліну натрієвої солі зумовила зниження в крові концентрації прозапального цитокіну ІЛ-6 – у 2,2 проти 1,1 раза і підвищення вмісту протизапального ІЛ-10 – у 2,1 проти 1,1 раза ($p < 0,001$).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше встановлено відсоток серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi s. l.* і *B. miyamotoi* одночасно, серед хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, використавши двохетапну схему серологічної діагностики (імуноферментний аналіз – ІФА та імуноблот).

Вперше оцінено інформативність реакції непрямой імунофлуоресценції (технологія «БІОЧИП») для детекції специфічних сироваткових ІgG до *B. henselae* у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС.

Вперше оцінено ефективність запропонованої схеми комплексної терапії ЛБ, поєднаного з ЛС, із застосуванням доксицикліну гідрохлориду за динамікою загальних і місцевих скарг, ступеня активності вогнищ ЛС за модифікованим індексом mLoSSI, зміною вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватках крові хворих.

З'ясовано клініко-епідеміологічні особливості ЛБ, поєднаного з ЛС, – більшість хворих зазнали укусів кліщів переважно в живіт, локалізація вогнищ склеродермії збігалася в основному з місцями присмокування членистоногих, вогнища частіше були численними, малого розміру, супроводжувалися свербіжем.

Встановлено етіологічну структуру ЛБ, поєднаного з ЛС, а також при його поєднанні з ІВм, за рахунок визначення специфічних сироваткових ІgG до *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* і *B. garinii* методом імуноблоту.

Визначено концентрацію сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G, Е та рівень ендогенної інтоксикації за ЕІІ у хворих на ЛБ і ЛБ, поєднаний з

інфекцією, спричиненою *B. miyamotoi*. За вмістом IgE встановлено причетність *B. burgdorferi* та *B. miyamotoi* до алергізації організму.

Практичне значення отриманих результатів. Пацієнтів із ЛС з підвищенням температури тіла, збільшеними лімфатичними вузлами, загальною слабкістю і підвищеною втомлюваністю, наявністю в анамнезі епізодів присмокткування кліщів чи за відсутності таких, але перебуванням в ендемічних щодо кліщових інфекцій регіонах, доцільно обстежувати методом імуноблоту на присутність сироваткових антитіл класів М та G одночасно до *B. burgdorferi s. l.* і *B. miyamotoi*.

Доведена доцільність обстеження пацієнтів із ЛБ, в яких виявлено гарячку, біль голови і суглобів, збільшення лімфатичних вузлів, втому/загальну слабкість, свербіж шкіри поза місцем присмокткування кліщів, а також високий вміст сироваткових IgE та IgG і рівень ендогенної інтоксикації (за величиною ЕП) методом імуноблоту на наявність специфічних антитіл до *B. miyamotoi*.

Запропоновано ефективну двотижневу схему комплексної терапії ЛБ, поєднаного з ЛС, із використанням доксицикліну гідрохлориду всередину по 100 мг двічі на день, сухого екстракту плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу per os, вітамінами А і Е в 1 капсулі по 100 тис. ОД 1 раз на добу, 2,5 % розчину тіазотної кислоти по 4,0 мл внутрішньом'язово, гелю солкосерилу місцево. Таке лікування сприяло швидшому клінічному покращенню, а саме – зникненню відчуття стягнення і/чи поколювання та свербіжу у вогнищах склеродермії, зменшенню їх активності за модифікованим індексом mLoSSi у 2,5 раза проти 1,2 – при застосуванні бензилпеніциліну натрієвої солі, забезпечило достовірне зниження відсотка пацієнтів із втомою/загальною слабкістю, болем і припухлістю суглобів; зменшувало вміст прозапального цитокіну ІЛ-6 у крові у 2,2 раза і підвищувало рівень протизапального ІЛ-10 у 2,1 раза ($p < 0,001$).

Ключові слова: Лайм-бореліоз, локалізована склеродермія, інфекція, спричинена *B. miyamotoi*, бартонельоз, лімфаденопатія, *Borrelia burgdorferi*, іксодові кліщі, епідеміологія, діагностика, клініка, антитіла, імуноблот, цитокіни, терапія.

SUMMARY

Shtokailo K. B. Clinical, epidemiological and immunological features of Lyme borreliosis in combination with localized scleroderma, optimization of diagnosis and therapy. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

The thesis for the degree of the Doctor of Philosophy (PhD) on a specialty 222 «Medicine» (22 «Health care»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

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

This dissertation is devoted to the optimization of diagnosis and therapy of Lyme borreliosis (LB) in combination with localized scleroderma (LS), based on the clinical and epidemiological features of their course and the data of laboratory and instrumental methods of examination.

There were examined 174 patients: 45 patients with Lyme borreliosis in combination with localized scleroderma, 77 – with LB without LS, 52 – with LB without LS. In the last group of patients, there were 25 patients with LB only, 27 with LB in combination with infection, caused by *B. miyamotoi* (IBm).

Epidemiological aspects of LB in patients with LB without LS and LB in combination with LS were compared. It was established that the most frequent site of tick bites in patients with LB without LS and LB with LS was the abdomen – in 58.3 % and 42.3 % of patients, respectively and the lower limbs – respectively in 33.3 % and 38.5 % of people. The number of coincidences of scleroderma lesions with the localization of tick bites was highest in the abdominal region - 46.2% ($p < 0.05$). Only 8.3 % of patients with LB without LS and 7.7 % of patients with LB in combination with LS used medical professionals to remove the tick. When entering the forest/park zone, the majority of the examined in both groups did not use repellents and every second person, when returning from it, did not conduct a self-examination of the skin.

The percentage of patients with complaints about the presence of itching in the areas of skin lesions was significantly higher in the group of LB in combination with LS than among patients with LS without LB – 37.78 % vs. 16.88 %, $p < 0.05$, when studied the clinical manifestations associated with scleroderma lesions. When analyzing the frequency of general complaints in patients of both groups, it was established that were more often complained of pain and swelling of joints by patients with LB in combination with LS than individuals of the group of LS without LB – 33.33 % vs. 10.39 % and 24.44 % vs. 9.09 %, respectively, $p < 0.05$. It was found that multiple lesions (4 or more) were reliably more often registered in people with LB in combination with LS, than in the group of patients with LS without LB – in 51.11 % against 23.38 %, respectively, $p < 0.05$. In patients with LB in combination with LS, compared to patients with LS without LB scleroderma lesions were located more often in the abdomen and chest — in 46.67 % vs. 15.58 % and 31.11 % vs. 9, 09 %, respectively ($p < 0.05$). Patients with small lesions (1-5 cm in diameter) was more often noted in patients with LB in combination with LS then in the group of patients with LS without LB – 57.78 % vs. 25.97 %, $p < 0.05$.

It was found that the percentage of patients who noted a new lesion and/or enlargement of an existing lesion was higher in the group of patients with LB in combination with LS, than among patients with LB without LS – 60.0 % versus 23.38 %, $p < 0.05$. It was noted that the proportion of people with normal skin color or post-inflammatory hyper/hypopigmentation prevailed among patients with LB without LS compared to the group of people with LB in combination with LS – 45.45 % versus 11.11 %, $p < 0.05$; the percentage of patients with red and violaceous erythema was higher in the group with LB in combination with LS than among patients with LS without LB – respectively 26.67 % vs. 10.39 % and 40.00 % vs. 12.99 %, $p < 0.05$. The proportion of patients with severe thickness of lesions was higher among patients with LB without LS – 27.27 % vs. 8.89 % in the comparison group, $p < 0.05$. The activity of scleroderma lesions (by the mLoSSi) was significantly higher in patients with LB in combination with LS compared to patients with LB without LS – 11 (4; 13) versus 5 (1; 11), $p < 0.05$.

When clarifying clinical manifestations in patients with LB and LB in combination with IBm, it was mostly established pain and swelling of the joints (32.0 % and 20.0 %, respectively), general weakness and increased fatigue (16.0 %) in patients of the group with LB only. Patients with LB in combination with IBm also more often complained of pain and swelling of joints (62.96 % and 33.33 %), increased fatigue/general weakness (44.4 %), fever (44.4 %), headache (33.3 %), lymphadenopathy (33.3 %), muscle pain (40.7 %).

There were investigated for immune changes and the level of endogenous intoxication patients with LB and LB combined with IBm. There was an increase in the average concentration of immunoglobulins of classes A, M, G and E of patients of both groups, compared to the indicators of healthy individuals ($p < 0.05$). At the same time, the level of serum IgG and IgE was significantly higher in patients with co-infection, than in patients with only LB ($p < 0.05$). The level of endogenous intoxication was higher in patients with LB and LB in combination with IBm compared indicators of the control group and was also higher in people with combined infection compared to the indicator in patients with LB ($p < 0.05$).

Serological diagnosis of LB was carried out in patients with LS. Specific IgM and/or IgG to *B. burgdorferi s. l.* was found in the blood sera of 36.9 % of patients with LS, using ELISA (enzyme-linked immuno sorbent assay). The immunoblot method confirmed the presence of anti-IgM to *B. burgdorferi s. l.* in 26.3 % and anti-IgG in 87.9 % of patients. In general, the diagnosis of LB was confirmed in 34 (75.6 %) patients out of 45 examined. When finding out the etiological structure of LB in 29 patients with LB, it was established that in these individuals antibodies IgG to VlsE *B. afzelii* were significantly more frequently detected compared to antibodies of this class to VlsE *B. garinii* and *B. burgdorferi s. s.* – in 86.2 % of patients against 37.9 % and 34.5 %, respectively, $p < 0.05$.

Blood serum of patients with LB in combination with LS were studied by the line immunoblot method. Specific antibodies IgG to *B. miyamotoi* were detected in 17.8 % of examined patients. At the same time, by the method of multiplex reaction of

IIFT (indirect immunofluorescence test) using BIOCHIP technology, find anti-IgG to *B. henselae* in 16.1 % of the examined patients.

Also conducted a laboratory examination of 52 patients with LB. Positive results regarding the presence of serum specific IgM to *B. burgdorferi s. l.* by the ELISA method, were found in 28.8 % of people, intermediate - in 9.6 %, negative - in 61.6 %. Specific IgG was present in 75.0 % of people, intermediate - in 9.6 %, and negative - in 15.4 %. Using an immunoblot, positive specific IgM was confirmed in 46.6 % of people, intermediate - in 26.7 %, negative - in 26.7 % of patients; positive specific IgG were obtained in 97.7 % of people, negative - in 2.3 %. During examining the blood sera of patients with LB for the presence of specific IgM and IgG to *B. miyamotoi*, positive results were obtained in 51.9 % of 52 patients with LB, in particular, only specific IgM was present in 11.5 %, only IgG – in 36.5 %, IgM and IgG at the same time – in 3.8 % of people.

The etiological structure of LB in patients was compared depending on the presence of specific IgG antibodies to *B. burgdorferi s. l.* and *B. miyamotoi*. It was established that LB was caused by *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* and *B. afzelii* alone or in combination, however, more often detected antibodies to *B. burgdorferi s. s.* ($p < 0.05$). In patients with antibodies to *B. burgdorferi s. l.* and *B. miyamotoi* was more often detected anti-IgG to *B. garinii* and p83: in 59.1 % vs 27.3 % and 42.9 % vs 18.2 % of individuals, respectively, $p < 0.05$.

During the period 2019-2021, 572 *Ixodes ricinus* ticks were identified in the laboratory of the Center for the Study of Lyme borreliosis and other tick-borne infections: nymphs (62.6 %) and adult arthropods (30.4 %) was established. There were infected 21.2 % of ticks by *B. burgdorferi s. l.*, 2.3 % - *B. miyamotoi*, 14.9 % - *A. phagocytophilum*. DNA of *B. burgdorferi s. l.* + *B. miyamotoi* was found in 4.2 % of ticks and *B. burgdorferi s. l.* + *A. phagocytophilum* – in 11.6 % of ticks.

The effectiveness of the method of complex treatment of patients with LB in combination with LS has been developed and proven and consists in the appointment of doxycycline hydrochloride, dry extract of the *Silybi mariani fructus*, vitamins A and E in 1 capsule, 2.5% solution of acidi tiazotici and gel of solcoseryl. The use of such

therapy compared to the treatment of patients with the use of sodium benzylpenicillin contributed both to the faster clinical recovery of patients and to the normalization of a number of immunological indicators of blood. In such patients, the feeling of tightening and/or tingling and itching in skin lesions disappeared faster, their activity, determined by the mLoSSi, decreased, the percentage of patients with fatigue/general weakness, pain and swelling of joints decreased ($p < 0.05$). Such complex therapy led to a decrease of the concentration of the pro-inflammatory cytokine IL-6 in the blood – by 2.2 vs 1.1 times and an increase of anti-inflammatory IL-10 – by 2.1 vs 1.1 times ($p < 0.001$).

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, the percentage of seropositive individuals for *B. burgdorferi s. l.* and *B. miyamotoi* simultaneously, among patients with LB, in combination with LS, using a two-step serological diagnostic scheme (ELISA and immunoblot).

For the first time, it was evaluated the informativeness of IIFT (BIOCHIP technology) for the detection of specific serum IgG to *B. henselae* in patients with LB in combination with LS.

For the first time, the effectiveness of the proposed scheme of complex treatment of LB in combination with LS, with the use of doxycycline hydrochloride, was evaluated according to the dynamics of general and local complaints, the degree of activity of lesions of localized scleroderma, according to the mLoSSI, and the levels of cytokines (IL-6 and IL-10) in the serum of patients.

The clinical and epidemiological features of LB in combination with LS have been clarified – most patients were bitten by ticks mainly in the abdomen, the localization of scleroderma lesions coincided mainly with the places of tick bites, lesions were more often numerous, small in size, accompanied with itching.

The etiological structure of LB in combination with LS and IBm, was established, due to the determination of specific serum IgG to *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* and *B. garinii* by immunoblot method.

The concentration of serum immunoglobulins of classes A, M, G, E and the level of endogenous intoxication in patients with LB and LB combined with IBm were

determined. The involvement of *B. burgdorferi* and *B. miyamotoi* in sensitization of the body was established by the content of IgE.

Practical significance of the obtained results. It is advisable to test immunoblot for the presence of serum antibodies IgM and IgG simultaneously to *B. burgdorferi s. l.* and *B. miyamotoi* in patients with LB with an increase in body temperature, enlarged lymph nodes, general weakness and increased fatigue, the presence in the anamnesis of episodes of tick bites or in the absence of such episodes, but staying in endemic regions for tick infections.

It is proven appropriate to examine patients with LB who have fever, headache and joint pain, enlarged lymph nodes, fatigue/general weakness, itching of the skin outside the site of a tick bite, as well as high serum IgE and IgG levels and the level of endogenous intoxication by the immunoblot method for the presence of specific antibodies to *B. miyamotoi*.

An effective two-week scheme of complex therapy of LB, using doxycycline hydrochloride, dry extract of the *Silybi mariani fructus*, vitamins A and E, 2.5 % solution of acidi tiazotici and gel of solcoseryl. Such treatment contributed to a faster clinical improvement: disappearance of the feeling of tightness and/or tingling and itching in the scleroderma lesions, a decrease of their activity according to the mLoSSi by 2.5 times against 1.2 - when using benzylpenicillin sodium salt; provided a reliable decrease in the percentage patients with fatigue/general weakness, joint pain and swelling; reduced the level of pro-inflammatory cytokine IL-6 in the blood by 2.2 times and increased the level of anti-inflammatory IL-10 by 2.1 times ($p < 0.001$).

Key words: Lyme borreliosis, localized scleroderma, infection caused by *B. miyamotoi*, bartonellosis, lymphadenopathy, *Borrelia burgdorferi*, Ixodes ticks, epidemiology, diagnosis, clinic, antibodies, immunoblot, cytokines, therapy.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Line Immunoblot Assay for Tick–Borne Relapsing Fever and Findings in

Patient Sera from Australia, Ukraine, and the USA / J. Shah, S. Liu, I. Du Cruz, A. Poruri, R. Maynard, M. Shkilna, M. Korda, I. Klishch, S. Zaporozhan, K. Shtokailo, M. Andreychyn, R. Stricker, R. Ramasamy. *Healthcare*. 2019. Vol. 7, No 121. P. 2–17. doi: 10.3390/healthcare7040121 **WEB OF SCIENCE**

2. Серологічна діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію / К. Б. Штокайло, Д. Шах, І. Круз, М. А. Андрейчин, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, М. М. Корда. *Інфекційні Хвороби*. 2021. № 3. С. 33–42. Doi: 10.11603/1681-2727.2021.3.12490

3. Клінічні та імунологічні прояви поєднаних бореліозів у працівників лісових господарств Тернопільської області / К. Б. Штокайло, М. І. Шкільна, О. Л. Івахів, І. М. Кліщ, Г. Г. Габор, З. В. Смаглий. *Медична та клінічна хімія*. 2021. № 3. С. 19–25. Doi: 10.11603/mcch.2410-681x.2021.i3.12558

4. Штокайло К. Б., Шкільна М. І. Клінічні особливості локалізованої склеродермії у пацієнтів із Лайм-бореліозом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 1. С. 190–195. Doi: 10.11603/1811-2471.2022.v.i1.13008

5. Штокайло К. Б. Удосконалення комплексного лікування хворих на локалізовану склеродермію, поєднану з Лайм-бореліозом. *Інфекційні хвороби*. 2022. № 1. С. 72–78. Doi: 10.11603/1681-2727.2022.1.13023

6. Романюк Л. Б., Штокайло К. Б. Етіологія Лайм-бореліозу. *Лайм-бореліоз*: монографія ; за ред. М. А. Андрейчина, М. М. Корди. Тернопіль : Терноп. держ. мед. ун-т ім. І. Горбачевського, 2021. С. 19–32.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Шкільна М. І. Васильєва Н. А., Яворська К. Б. Спектр збудників асоційованого лайм-бореліозу в хворих із деякими хворобами шкіри. *Дерматологія та венерологія*. 2016. № 3 (73). С. 87–88.

8. Яворская К. Б., Воробец К. В. Что знают работники лесничеств Тернопольской области о профилактике Лайм-боррелиоза. *Актуальные*

проблемы современной медицинской науки : материалы 70 науч. конф. студентов-медиков с междунар. участием, 27 мая 2016 г. Самарканд, 2016. С. 178.

9. Лайм-бореліоз на Тернопільщині / М. І. Шкільна, М. М. Корда, І. М. Кліщ, М. А. Андрейчин, Н. А. Васильєва, К. Б. Яворська. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LIX наук.-практ. конф., 15 червня 2016 р. Тернопіль : Укрмедкнига, 2016. С. 219–220.

10. Яворська К. Б. Особливості деяких клінічних проявів морфеа, асоційованої із Лайм-бореліозом. *Матеріали XXI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 24-26 квітня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 187–188.

11. Шкільна М. І., Яворська К. Б. Діагностичний рівень антитіл до комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* у пацієнтів із різноманітними захворюваннями шкіри. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2017. № 1–2 (5). С. 120.

12. Яворська К. Б. Характеристика збудників Лайм-бореліозу у хворих із морфеа та деякі клінічні прояви даної поєднаної патології. *Сучасні методи діагностики та лікування комор бідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової терапії* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 1–2 червня 2017 р. Чернівці, 2017. С. 136–137.

13. Яворська К. Б., Шкільна М. І. Обізнаність пацієнтів із локалізованою склеродермією Тернопільської області щодо Лайм-бореліозу. *Медична наука в практику охорони здоров'я* : матеріали наук.-практ. конф. молодих учених, 17 листопада 2017 р. Полтава, 2017. С. 41–42.

14. Шкільна М. І., Яворська К. Б. Оцінка результатів імуноблоту для визначення антитіл до збудників хвороби Лайма у хворих на локалізовану склеродермію. *Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях* : матеріали наук.-практ. конф., 12–13 квітня 2018 р. Київ, 2018. С. 85–87.

15. Shkilna M. I., Yavorska K. B. Localized scleroderma, associated with Lyme disease. *Journal of Dermatology and Cosmetology*. 2018. Vol. 2, № 4. P. 191.

16. Шкільна М. І., Яворська К. Б., Федчишин М. П. Збудники Лайм-бореліозу (*Borrelia burgdorferi* s.l. та *B. spielmanii*) у пацієнтів із локалізованою склеродермією. *Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста* : матеріали всеукраїнської наук.-практ. конф. інфекціоністів і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів, 4–5 жовтня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 127–128.

17. Штокайло К. Б. Оцінка тяжкості перебігу морфеа. *Матеріали XXII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 23–26 квітня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 174.*

18. Штокайло К. Б. Інтерлейкіновий профіль при вогнищевій склеродермії, асоційованій із Лайм-бореліозом. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 135–136.*

19. Спектр зараженості відібраних від людей іксодових кліщів збудниками трансмісивних інфекцій / М. І. Шкільна, М. А. Андрейчин, С. С. Подобівський, Л. Я. Федонюк, О. Л. Івахів, Н. Ю. Вишневська, І. С. Іщук, К. Б. Штокайло. *Мечниковські читання – 2020* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 5–6 листопада 2020 р. Харків, 2020. С. 167–169.

20. Штокайло К. Б. Етіологічна структура Лайм-бореліозу у пацієнтів із локалізованою склеродермією. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8, № 5–6. С. 118.

21. Штокайло К. Б. Діагностика збудників деяких кліщових інфекцій у хворих із локалізованою склеродермією. *Актуальна інфектологія*. 2021. Т. 9, № 2–3. С. 103.

22. Штокайло К. Б. Метод непрямой імунофлуоресценції для діагностики специфічних антитіл до *B. henselae* / *B. quintana* у сироватці крові пацієнтів із

хворобами шкіри. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 181–182.

23. Штокайло К. Б. Діагностика супутнього Лайм-бореліозу у пацієнтів із локалізованою склеродермією, залежно від стадії перебігу недуги. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : матеріали підсумкової LXIV наук.-практ. конф., 11 червня 2021 р.. Тернопіль, 2021, С. 65–66.

24. Штокайло К. Б. Особливості лікування пацієнтів із локалізованою склеродермією за наявності у них супутнього Лайм-бореліозу. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 135–136.