

## АНОТАЦІЯ

*Петрук А. М.* Клініко-патогенетичні особливості гострої кропив'янки, поєднаної з Лайм-бореліозом і лямбліозом, оптимізація діагностики та 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 гострої кропив'янки, поєднаної з Лайм-бореліозом чи лямбліозом, на підставі з'ясованих клініко-патогенетичних особливостей цих недуг і результатів лабораторних досліджень.

Обстежено 131 хворого, серед яких 29 (22,1 %) пацієнтів лише із гострою кропив'янкою (ГКР), 28 (21,4 %) – із ГКР, поєднаною з Лайм-бореліозом (ЛБ), 49 (37,4 %) – із ГКР, поєднаною з лямбліозом (ЛМБ), і 25 (19,1 %) осіб – із ЛБ без уражень шкіри.

Встановлено, що хворі на ГКР, поєднану з Лайм-бореліозом, частіше зазнавали одноразових укусів кліщів, ніж пацієнти лише із ЛБ – 60,0 проти 23,5 %,  $p < 0,05$ . Переважаюча більшість (78,4 %) хворих обох груп зазнавали укусів кліщів у червні-серпні при відвідуванні лісосмуги/лісу. Найчастішим місцем укусів кліщів у пацієнтів із гострою кропив'янкою, поєднаною з Лайм-бореліозом, були нижні кінцівки,  $p < 0,05$ ; хворі цієї групи у 2,5 рази частіше ніж хворі на ЛБ видаляли кліщів енергійним рухом,  $p < 0,05$ ; майже третина (32,4 %) пацієнтів обох груп для видалення кліщів скористалася допомогою медичних працівників.

Встановлено, що більше ніж дві третіх хворих на ГКР, поєднану з ЛБ зверталися за медичною допомогою до лікаря у перші 6 днів недуги, половина з

них – протягом перших 3 днів; пацієнти лише з ГКР і ГКР, поєднаною з ЛМБ, – здебільшого на 7-10-й чи 4-6-й дні  $p < 0,05$ . Пацієнти з ГКР порівняно з групами, в яких ГКР поєднувалася з ЛБ чи ЛМБ, частіше відзначали в анамнезі АКД чи АД,  $p < 0,05$ ; відсоток хворих, які в анамнезі не вказували алергічних хвороб, переважав серед осіб із ГКР + ЛБ і ГКР + ЛМБ, ніж серед пацієнтів лише з ГКР,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що пацієнти з ГКР порівняно з групами, в яких ГКР поєднувалася з ЛБ чи ЛМБ, частіше відзначали в анамнезі алергічний контактний дерматит (АКД) чи атопічний дерматит (АД),  $p < 0,05$ ; відсоток хворих, які в анамнезі не мали алергічних хвороб переважав серед ГКР + ЛБ і ГКР + ЛМБ, ніж серед пацієнтів лише з ГКР,  $p < 0,05$ ; хворі лише на ГКР контакт з медикаментами та алергенами, як тригерними факторами цієї недуги, відзначали частіше, ніж у групах, де ГКР поєднувалася з ЛБ чи ЛМБ,  $p < 0,05$ .

Встановлено, що серед хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, відсоток пацієнтів з інтенсивнішим свербіжем за шкалою UAS був вищим ніж у пацієнтів лише з ГКР,  $p < 0,05$ ; частка осіб з більшою кількістю висипань була вищою у хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, порівняно з особами, які мали ГКР і ЛМБ чи лише ГКР. Також пацієнти з ГКР і ЛМБ суттєво частіше відзначали гіркоту в роті, тяжкість у правому підребер'ї та нудоту порівняно з хворими лише ГКР і ГКР, поєднану із ЛБ,  $p < 0,05$ . Хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, значно частіше турбували припухлість суглобів і біль м'язів, ніж пацієнтів, які мали лише ГКР і ГКР, поєднану з ЛМБ, а порівняно з обстеженими з ГКР + ЛМБ – ще й біль суглобів, а з особами лише з ГКР – втома/загальна слабкість і біль голови,  $p < 0,05$ . Пацієнти з ГКР, поєднаною з ЛМБ, також частіше відзначали втому/загальну слабкість, ніж особи лише з ГКР.

У хворих на ГКР з наявністю алергічних хвороб в анамнезі були суттєво численнішими висипання на шкірі, інтенсивніший свербіж і вища активність кропив'янки ніж в осіб без цих недуг у минулому. У пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, зазначені фактори також асоціювалися з більшою кількістю висипань і вищою активністю кропив'янки; в осіб з ГКР, поєднаною з ЛМБ, зазначені

фактори не впливали на клінічні прояви алергодерматозу. У хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, які як тригерний фактор зазначали харчові продукти, висипання були суттєво інтенсивнішими ніж в осіб без цього чинника, а в пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, вживання медикаментів асоціювалося з вищою активністю недуги,  $p < 0,05$ .

За допомогою ІФА специфічні антитіла класів М і/чи G до *B. burgdorferi s. l.* виявили у сироватках крові 26,4 % пацієнтів із ГКР із клінічними проявами кліщових інфекцій. Методом імуноблоту підтверджено наявність серологічних анти-IgM до *B. burgdorferi s. l.* у 64,3 % осіб, анти-IgG – у 71,4 % обстежених. Встановлено, що у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, і лише з ЛБ до виникнення ЛБ причетні *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* та *B. spelmanii* одночасно: хворих на ГКР, поєднану із ЛБ, більше ніж удвічі частіше виявляли *B. afzelii*, ніж в осіб із лише ЛБ – у 64,0 проти 30,0 %,  $p < 0,05$ ; моноінфекція ЛБ в пацієнтів асоціювалася з *B. burgdorferi s. s.* порівняно з хворими на ГКР, поєднану з ЛБ, – 60,0 проти 28,0 %,  $p < 0,05$ .

У хворих на ГКР, поєднану з ЛБ методом мультиплексної непрямой імунофлуоресценції (технологія «БЮЧИП») виявлено сироваткові IgG до *B. henselae* у 14,3 % обстежених. Лямбліоз за допомогою паразитоскопічного дослідження калу та ІФА крові діагностовано у 49 (46,2 %) хворих на ГКР.

Середня концентрація IgE пацієнтів усіх трьох груп перевищувала референтні значення і була достовірно вищою за середні показники в контрольній групі; рівень сироваткового IgE був вищим у пацієнтів із ГКР + ЛБ і ГКР + ЛМБ – порівняно з хворими на ГКР,  $p < 0,05$ . З'ясовано, що відсоток хворих з високим вмістом сироваткового IgE був значно більшим у групах з ГКР, поєднаною з ЛБ, і ГКР, поєднаною з ЛМБ, щодо групи лише з ГКР – відповідно 32,14 і 26,53 проти 3,45 %,  $p < 0,05$ , без достовірної різниці між ними.

Встановлено, що розвиток ГКР призвів до транскрипційної активації прозапальної сигналізації на тлі дефіциту супресорної ланки: підвищення транскрипційної активності генів коstimулюючих молекул CD40, CD40LG, CD80 (B7-1), а також генів CRP і мієлопероксидази (MPO); індукції транскрипції

генів ряду цитокінів і хемокінів: IFNG, IL-4, IL-5, IL-17A, TNF, CXCL8, який супроводжувався підвищенням експресії генів RORC, NLRP3-інфламасоми і фактора транскрипції NFkB1. Такі зміни відбувалися на фоні транскрипційної репресії гена FOXP3 і Treg-залежного супресорного цитокіну IL10.

Доведено, що у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛБ, спостерігалася транскрипційна індукція генів вродженої імунної системи: TLR2, NOD2, NLRP3, APC5, C3, CD14, CD86, з підвищенням експресії генів системних прозапальних цитокінів IL-1B, IL-6, IFNG і його рецептора IFNGR1, TNF, хемокінових рецепторів та їх лігандів CXCL10, CXCR3, CCR5, тирозинкінази JAK2 і транскрипційних факторів STAT1 та TBX21. Водночас, ГКР, поєднана з ЛБ, призводила до пригнічення експресії генів CD80, IL-4 та CXCL8.

Розроблено та доведено ефективність комплексного лікування пацієнтів із ГКР, поєднаної з ЛМБ, шляхом призначення орнідазолу, кремнію діоксиду і сухого екстракту плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів. Застосування такої терапії дозволило досягти цілковитого зникнення скарг на гіркоту в роті і тяжкість у правому підребер'ї у пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, як з наявністю алергічних хвороб в анамнезі, так і без них, зменшити кількість осіб із нудотою у 9 разів серед перших, а число пацієнтів зі скаргами на нестійкі випорожнення у других – у 6 разів,  $p < 0,05$ .

Виявлено, що комплексне лікування хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, з використанням орнідазолу, кремнію діоксиду і сухого екстракту плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів для елімінації лямблій, як можливого тригерного фактору, недостатньо ефективно щодо проявів ГКР, що диктує необхідність застосування ще й антигістамінних препаратів. Тому у хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, без алергічних недуг в анамнезі, для остаточного одужання достатньо, після п'ятиденного комплексного лікування з використанням орнідазолу, призначити десятиденний курс біластину в дозі 20 мг на день. Це підтверджено швидким зменшенням кількості висипань, інтенсивності свербіжів та активності патологічного процесу за шкалою UAS і цілковитим клінічним одужанням 94,7 % пацієнтів.

За наявності в анамнезі у хворих на ГКР, поєднану з ЛМБ, алергічних хвороб, після п'ятиденного комплексного лікування орнідазолом, кремнію діоксидом і сухим екстрактом плодів розторопші плямистої, необхідний подовжений, до п'ятнадцяти днів прийом біластину в дозі 20 мг на день, який дозволяє отримати повне клінічне одужання ГКР у 95,0 % хворих.

*Наукова новизна отриманих результатів.* Вперше в Україні встановлено відсоток серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi s. l.* серед хворих на ГКР, використавши двохетапну схему серологічної діагностики (ІФА та імуноблот).

Вперше в Україні оцінено інформативність РНІФ (технологія «БЮЧИП») для детекції специфічних сироваткових IgG до *B. henselae* у хворих на ГКР, поєднану із ЛБ.

Вперше оцінено ефективність запропонованої схеми комплексної терапії ГКР, поєднаної з ЛМБ, із застосуванням орнідазолу і біластину за динамікою основних ознак недуги (висипання і свербіж) та активності кропив'янки за шкалою UAS.

З'ясовано, що хворі на ГКР, поєднану з ЛБ, частіше зазнавали одноразових укусів кліщів; переважаючи більшість хворих обох груп зазнавали укусів кліщів у червні-серпні при відвідуванні лісосмуги/лісу; пацієнти з гострою кропив'янкою, поєднаною із Лайм-бореліозом, у 2,5 рази частіше ніж хворі на ЛБ видаляли кліщів енергійним рухом,  $p < 0,05$ ; майже третина пацієнтів обох груп для видалення кліщів скористалася допомогою медичних працівників.

Вперше в Україні встановлено клінічні особливості ГКР, поєднаної з ЛБ чи з ЛМБ; з'ясовано вплив наявності алергічних хвороб в анамнезі, медикаментів і контакту з алергенами, як тригерних факторів, на перебіг недуг.

Розширено палітру збудників ЛБ як поєднаного з ГКР, так і моноінфекції, за рахунок виявлення специфічних антитіл класу М класу G до *B. spielmanii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii* одночасно.

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

Визначено підвищений рівень сироваткового імуноглобуліну Е у хворих на ГКР, ГКР, поєднану з ЛБ чи з МЛБ. За концентрацією IgE встановлено причетність *B. burgdorferi s. l.* і *Giardia lamblia* до алергізації організму.

Доведено, що ГКР призводить до транскрипційної активації прозапальної сигналізації на тлі дефіциту супресорної ланки, що супроводжується підвищенням експресії генів RORC, NLRP3-інфламмасоми і фактора транскрипції NFκB1. У хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, активізується транскрипційна активність генів вродженої імунної системи і виразніша індукція генів прозапальних цитокінів порівнянно з пацієнтами лише з ГКР.

*Практичне значення отриманих результатів.* Пацієнтів із ГКР і з припухлістю суглобів, болем суглобів й м'язів, втому/загальною слабкістю, підвищеним вмістом сироваткового IgE та наявністю в анамнезі епізодів присмокування кліщів чи за відсутності таких, але перебуванням в ендемічних щодо кліщових інфекцій регіонах, доцільно обстежувати методами ІФА та імуноблоту на наявність сироваткових антитіл класів М та G до *B. burgdorferi s. l.*

Обґрунтовано доцільність обстеження хворих на ГКР, поєднану з ЛБ, методом мультиплексної непрямой імунофлуоресценції із застосуванням технології «БЮЧИП» для виявлення специфічних антитіл класу G до *B. henselae*, що збільшить можливість виявити тригерні чинники цього дерматозу, провести диференційну діагностику та призначити адекватне лікування.

Доведено необхідність обстеження пацієнтів із ГКР зі скаргами на гіркоту в роті, тяжкість у правому підребер'ї і нудоту методом мікроскопії калу на наявність цист лямблій, що дасть можливість розширити пошук етіологічного чинника гострої кропив'янки, диференційну діагностику, а за наявності лямбліозу провести попередню елімінаційну медикаментозну терапію.

Запропоновано ефективну схему комплексної терапії ГКР, поєднаної з ЛМБ, з алергічними хворобами в анамнезі і без них. За відсутності цих недуг в анамнезі, доцільно призначати орнідазол, кремнію діоксид, сухий екстракт плодів розторопші плямистої протягом п'яти днів з подальшим десятиденним курсом біластину в дозі 20 мг на добу, що сприяє повному клінічному одужанню 94,7 % осіб. У пацієнтів із ГКР, поєднаною з ЛМБ, й алергічними хворобами в анамнезі зазначене комплексне лікування недостатньо ефективно, одужало лише 70,0 % хворих, тому необхідне подовжене застосування біластину до п'ятнадцяти днів, що зумовлює клінічне одужання 95,0 % пацієнтів.

*Ключові слова:* гостра кропив'янка, лямбліоз, Лайм-бореліоз, бартонельоз, *Borrelia burgdorferi*, епідеміологія, патогенез, діагностика, клініка, інфекція, антитіла, імуноблот, IgE, лікування, біластин.

## SUMMARY

*Petrak A. M.* Clinical and pathogenetic features of acute urticaria combined with Lyme borreliosis and giardiasis, 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 of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2023.

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

The dissertation is devoted to the optimization of diagnosis and therapy of acute urticaria combined with Lyme borreliosis or giardiasis, based on the clarified clinical and pathogenetic features of these diseases and the results of laboratory studies.

131 patients were examined, among them 29 (22.1 %) patients with acute urticaria (AU) only, 28 (21.4 %) with AU combined with Lyme borreliosis (LB), 49 (37.4 %) with AU combined with giardiasis, and 25 (19.1 %) people with LB without skin lesions.

It was determined that patients with AU combined with Lyme borreliosis more often had single tick bites than patients with LB only – 60.0 vs. 23.5 %,  $p < 0.05$ ; The dominant majority (78.4 %) of patients in both groups were bitten by ticks in June-August, visiting the forest strip/forest. The most frequent site of tick bites in patients with acute urticaria combined with Lyme borreliosis was the lower extremities,  $p < 0.05$ ; patients in this group were 2.5 times more likely than patients with LB to remove ticks with vigorous movement,  $p < 0.05$ ; nearly one third (32.4 %) of patients in both groups used the help of health care workers to remove ticks.

It was determined that more than two-thirds of patients with AU combined with LB sought medical help in the first 6 days of the illness, half of them – within the first 3 days; patients with AU only and AU combined with giardiasis – mostly on days 7-10 or 4-6  $p < 0.05$ . Patients with AU, compared to groups in which AU was combined with LB or with giardiasis, more often noted in the anamnesis allergic contact dermatitis (AKD) or atopic dermatitis (AD),  $p < 0.05$ ; the percentage of patients, who did not mention allergic diseases in their anamnesis prevailed among persons with AU + LB and AU + giardiasis compared to patients with AU only,  $p < 0.05$ .

It was determined that patients with AU, compared to groups in which AU was combined with LB or giardiasis, more often noted in the anamnesis allergic contact dermatitis (AKD) or atopic dermatitis (AD),  $p < 0.05$ ; the percentage of patients without allergic diseases in the anamnesis prevailed among AU + LB and AU + giardiasis than among patients with only AU,  $p < 0.05$ ; patients with AU only noted contact with medications and allergens as triggering factors of this disease more often than in groups where AU was combined with LB or giardiasis,  $p < 0.05$ .

It was found that among patients with AU combined with LB, the percentage of patients with more intense itching according to the UAS scale, was higher compared to patients with AU only,  $p < 0.05$ ; the proportion of patients with more rashes was higher in patients with AU combined with LB, compared to patients with AU and giardiasis or AU only. Also, patients with AU and giardiasis, significantly more often reported bitterness in the mouth, heaviness in the right hypochondrium, and nausea compared to patients with AU only and AU combined with LB,  $p < 0.05$ . The patients



with AU combined with LB were significantly more likely to have swollen joints and muscle pain than patients with AU alone and AU combined with giardiasis, and in comparison with patients with AU + giardiasis, they also had joint pain, and to patients with AU only – fatigue/general weakness and headache,  $p < 0.05$ . The patients with AU combined with giardiasis, also more often reported fatigue/general weakness comparing to those with AU alone.

In patients with AU with a history of allergic diseases, there were significantly more skin rashes, more intense itching, and higher urticaria activity than in those without such diseases in the past. In patients with AU combined with LB, these factors were also associated with more rashes and higher urticaria activity; in patients with AU+ combined with giardiasis, the mentioned factors did not affect the clinical manifestations of allergodermatosis. In patients with AU+ combined with giardiasis, who reported food as a trigger factor, the rashes were significantly more intense than in patients without this factor, and in patients with AU combined with LB, the use of medications was associated with higher disease activity,  $p < 0.05$ .

Using ELISA, specific antibodies of classes M and/or G to *B. burgdorferi s. l.* were detected in the sera of 26.4 % of patients with AU with clinical manifestations of tick-borne infections. The presence of serological anti-IgM to *B. burgdorferi s. l.* was confirmed by immunoblot in 64.3 % of patients and anti-IgG – in 71.4 % of patients. It was established that in patients with AU combined with LB and LB alone, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii* and *B. spelmanii* simultaneously involved: patients with AU combined with LB were more than twice as likely to have *B. afzelii* than patients with LB alone – 64.0 vs. 30.0 %,  $p < 0.05$ ; LB as mono-infection in patients was associated with *B. burgdorferi s. s.* compared with patients with AU combined with LB – 60.0 vs. 28.0 %,  $p < 0.05$ .

In patients with AU combined with LB LB by multiplex indirect immunofluorescence («BIOCHIP» technology) serum IgG to *B. henselae* were detected in 14.3 % of patients. Giardiasis was diagnosed in 46.2 % patients with AU using parasitoscopic examination of feces and ELISA of blood.

The mean IgE concentration of patients in all three groups exceeded the reference values and was significantly greater than the mean values in the control group; the level of serum IgE was higher in patients with AU + LB and AU + giardiasis compared to patients with AU,  $p < 0.05$ . It was found that the percentage of patients with high serum IgE levels was significantly higher in the groups with AU combined with LB and AU combined with giardiasis compared to the group with AU alone – 32.14 and 26.53 vs. 3.45 %, respectively,  $p < 0.05$ , without a significant difference between them.

It was found that the development of AU led to transcriptional activation of proinflammatory cytokine signaling against the background of a suppressor deficiency: increased transcriptional activity of the genes of costimulatory molecules CD40, CD40LG, CD80 (B7-1), as well as CRP and myeloperoxidase (MPO) genes; the induction of transcription of a number of cytokines and chemokines: IFNG, IL-4, IL-5, IL-17A, TNF, CXCL8, which was accompanied by an increase in the expression of RORC, NLRP3-inflammasome and NFkB1 transcription factor genes. These changes occurred against the background of transcriptional repression of the FOXP3 gene and the Treg-dependent suppressor cytokine IL10.

It was proved that in patients with AU combined with LB, transcriptional induction of genes of the innate immune system was observed: TLR2, NOD2, NLRP3, APCS, C3, CD14, CD86, with increased expression of genes of systemic proinflammatory cytokines IL-1B, IL-6, IFNG and its receptor IFNGR1, TNF, chemokine receptors and their ligands CXCL10, CXCR3, CCR5, tyrosine kinase JAK2 and transcription factors STAT1 and TBX21. At the same time, AU + LB resulted in suppression of CD80, IL-4 and CXCL8 gene expression

The efficacy of complex treatment of patients with AU combined with giardiasis by prescribing ornidazole, silicon dioxin and *Silybi mariani fructus extractum siccum* for five days was developed and proved. Such prescribed therapy allowed to achieve complete disappearance of complaints of bitterness in the mouth and heaviness in the right hypochondrium in patients with AU combined with, both with and without a history of allergic diseases, to reduce the number of patients with nausea by 9 times

among the former, and the number of patients with complaints of unstable stools in the latter – by 6 times,  $p < 0.05$ .

It was found that the complex treatment of patients with AU combined with giardiasis using ornidazole, silicon dioxide and *Silybi mariani fructus extractum siccum* for five days to eliminate giardia as a possible trigger factor, is not effective enough terms of AU manifestations, which requires the use of antihistamines. Therefore, in patients with AU combined with giardiasis, without a history of allergic diseases, a ten-day course of bilastine at a dose of 20 mg per day is sufficient for complete recovery after a five-day complex treatment with ornidazole. This is confirmed by a significant decrease in the number of rashes, itching intensity and activity of the pathological process according to the UAS scale and a complete clinical recovery of 94.7 % of patients.

If patients with AU combined with giardiasis have a history of allergic diseases, after five days of complex treatment with ornidazole, silicon dioxide and *Silybi mariani fructus extractum siccum*, a prolonged, up to fifteen days of bilastine at a dose of 20 mg per day is required, which allows to achieve complete clinical recovery of AU in 95.0 % of patients.

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

For the first time in Ukraine, the informativeness of IIFT («BIOCHIP» technology) for the detection of specific serum IgG to *B. henselae* in patients with AU combined with LB was evaluated.

For the first time, the effectiveness of the proposed scheme of complex therapy of AU combined with giardiasis using ornidazole and bilastine was evaluated by the dynamics of the main signs of the disease (rash and itching) and urticaria activity according to the UAS scale.

It was found that patients with AU combined with LB were more likely to be exposed to single tick bites; the great majority of patients in both groups were exposed

to tick bites in June-August when visiting a forest area/forest; patients with acute urticaria combined with Lyme borreliosis were 2.5 times more likely than patients with LB to remove ticks with active movement,  $p < 0.05$ ; almost a third of patients in both groups used the help of health care workers to remove ticks.

For the first time in Ukraine, the clinical features of AU combined with LB or giardiasis were determined; the influence of the presence of allergic diseases in the anamnesis, medications and contact with allergens as triggering factors on the course of the disease was found.

The pathogenic palette of LB, both in combination with AU and as monoinfection, was expanded by the detection of specific class M class G antibodies to *B. spielmanii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* and *B. afzelii* simultaneously.

The etiologic structure of LB, as well as in its combination with AU, was established by determining specific serum antibodies to *B. afzeli*, *B. burgdorferi s. s.* and *B. garinii* by immunoblot method.

An increased level of serum immunoglobulin E was detected in patients with AU, AU combined with LB or with giardiasis. The involvement of *B. burgdorferi s. l.* and *Giardia lamblia* in the allergization of the body was established by the concentration of IgE.

It has been proved that AU leads to transcriptional activation of proinflammatory signaling against the background of a suppressor deficiency, accompanied by increased expression of RORC, NLRP3-inflammasome and NFkB1 transcription factor genes. In patients with UC combined with LB, the transcriptional activity of genes of the innate immune system is activated and the induction of proinflammatory cytokine genes is more pronounced compared to patients with UC alone.

*Practical significance of the obtained results.* Patients with AU and with joint swelling, joint and muscle pain, fatigue/general weakness, elevated serum IgE, and a history of tick bite or no history of tick bite, but living in regions endemic for tick-borne infections, should be tested by ELISA and immunoblot for the presence of serum antibodies of classes M and G to *B. burgdorferi s. l.*

The expediency of examination of patients with AU combined with LB by multiplex indirect immunofluorescence (BIOCHIP technology) for the detection of specific antibodies of class G to *B. henselae*, which will increase the ability to identify the triggering factors of this dermatosis, conduct differential diagnosis and prescribe appropriate treatment.

The necessity of examination of AU patients with complaints of bitterness in the mouth, heaviness in the right hypochondrium and nausea by fecal microscopy for the presence of giardia cysts has been proved, which will allow to expand the search for the etiological factor of acute urticaria, differential diagnosis, and in the presence of giardiasis to conduct preliminary elimination drug therapy.

An effective therapy regimen for AU combined with giardiasis with and without a history of allergic diseases has been proposed. In the absence of these diseases in the anamnesis, it is recommended to prescribe ornidazole, silicon dioxide, and *Silybi mariani fructus extractum siccum* for five days followed by a ten-day course of bilastine at a dose of 20 mg per day, which promotes complete clinical recovery in 94.7 % of patients. In patients with AU combined with giardiasis and a history of allergic diseases, this complex treatment is not effective enough, only 70.0 % of patients recovered, so prolonged use of bilastine for up to fifteen days is necessary, which leads to clinical recovery in 95.0 % of patients.

*Key words:* acute urticaria, giardiasis, Lyme borreliosis, bartonellosis, *Borrelia burgdorferi*, epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinic, infection, antibodies, immunoblot, IgE, treatment, bilastin.

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

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

1. Glucocorticoid-induced Changes in the Transcriptional Activity of Genes of the Innate and Adaptive Immune System in the Blood of Patients with Acute Urticaria

/ A. Petruk, I. Kamyshna, M. Shkilna, A. Kamyshnyi. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2021. Vol. 9 (A). P. 1024–1030. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.7545>

**SCOPUS (Q4)**

2. Analysis of the Transcriptional Activity of Immune Response Genes in the Blood of Patients with Acute Urticaria / A. Petruk, I. Kamyshna, M. Shkilna, A. Kamyshnyi. *Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2022. Vol. 10 (A). P. 383–389. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8781>- **SCOPUS (Q4)**

3. Маркери Лайм-бореліозу, бартонельозу і лямбліозу у пацієнтів із кропив'янкою / А. М. Петрук, О. Л. Івахів, В. О. Качор, І. В. Жулкевич, М. М. Корда, І. М. Кліщ. *Інфекційні хвороби*. 2021. №4. С. 26–31. DOI: 10.11603/1681-2727.2021.4.12836

4. Петрук А. М. Вплив Лайм-бореліозу на перебіг кропив'янки. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 3. С. 73–77. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i3.13291

5. Петрук А. М. Клініко-епідеміологічні особливості та імунні зрушення у хворих на кропив'янку. *Медична та клінічна хімія*. 2022. № 2. С. 43–48. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2022.i2.13205

6. Петрук А. М., Шкільна М. І. Оптимізація лікування хворих на гостру кропив'янку, поєднану з лямбліозом. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2022. № 4. С. 152–158. DOI: 10.11603/1811-2471.2022.v.i4.13509

*Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації*

7. Петрук А. М. Серологічний скринінг хворих із кропив'янкою на наявність збудників Лайм-бореліозу. *Матеріали XXIV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 133.

8. Петрук А. М., Шкільна М. І. Епідеміологічні особливості хвороби Лайма в пацієнтів із кропив'янкою. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8, № 5–6. С. 102–103.

9. Петрук А. М. Серологічна діагностика Лайм-бореліозу у пацієнтів із кропив'янкою. *Матеріали XXV Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 12–14 квітня 2021 р. Тернопіль, 2021. С. 179.

10. Петрук А. М. Вплив інвазії лямбліями на перебіг кропив'янки. *Сучасні підходи до діагностики, лікування та профілактики дерматовенерологічної патології в умовах реформування медичної галузі : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю*, 29-30 вересня 2022 р. Чернівці, 2022. С. 142.

11. Петрук А. М. Паразитологічні маркери лямбліозу в пацієнтів із кропив'янкою. *Матеріали XXVI Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених*, 13–15 квітня 2022 р. Тернопіль, 2022. С. 122.