

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ШТОКАЙЛО КАТЕРИНА БОГДАНІВНА

УДК: 616.98:579.834.114-02-092+616.5-004.1]-07-08

ДИСЕРТАЦІЯ

**КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ
ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ В ПОЄДНАННІ З
ЛОКАЛІЗОВАНОЮ СКЛЕРОДЕРМІЄЮ, ОПТИМІЗАЦІЯ
ДІАГНОСТИКИ І ТЕРАПІЇ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ К. Б. Штокайло

Науковий керівник: ШКІЛЬНА Марія Іванівна, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2023

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* (IBm).

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 у 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/гіпопигментацією 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'ясування клінічних проявів у хворих на ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм 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 тіазотної 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, поєданого 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 імуоблот).

Вперше оцінено інформативність реакції непрямой імуофлуоресценції (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, поєданого 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, поєданого з ЛС, – більшість хворих зазнали укусів кліщів переважно в живіт, локалізація вогнищ склеродермії збігалася в основному з місцями присмокткування членистоногих,

вогнища частіше були численними, малого розміру, супроводжувалися свербжем.

Встановлено етіологічну структуру ЛБ, поєданого з ЛС, а також при його поєднанні з ІВм, за рахунок визначення специфічних сироваткових IgG 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 ЕП у хворих на ЛБ і ЛБ, поєданий 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, поєданого 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 свербжу 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.

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	23
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ, ІНФЕКЦІЮ, СПРИЧИНЕНУ <i>B. MIYAMOTOI</i> , І ЛОКАЛІЗОВАНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	33
1.1 Основні дані про епідеміологію, патогенез і клінічні прояви Лайм-бореліозу та інфекції, спричиненої <i>B. miyamotoi</i>	33
1.2 Методи діагностики Лайм-бореліозу та інфекції, спричиненої <i>B. miyamotoi</i> , і досягнення в лікуванні хворих	46
1.3 Клініко-патогенетичні особливості перебігу, сучасні можливості діагностики локалізованої склеродермії та принципи лікування хворих.....	54
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	65
2.1 Загальна характеристика хворих. Об'єм виконаних досліджень	65
2.2 Анкета-опитувальник щодо Лайм-бореліозу	68
2.3 Методи діагностики Лайм-бореліозу, інфекції, спричиненої <i>B. miyamotoi</i> , бартонельозу	69
2.3.1 Імуноферментний аналіз	69
2.3.2 Імунний блотинг	70
2.3.3 Полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі	74
2.3.4 Реакція непрямой імунофлуоресценції	75
2.4 Імуноферментний аналіз для визначення концентрації цитокінів у сироватках крові хворих.....	77
2.5 Визначення вмісту сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G й Е та еритроцитарного індексу інтоксикації.....	77
2.6 Статистичні методи дослідження.....	78

РОЗДІЛ 3 КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ, ПОЄДНАНОГО З ЛОКАЛІЗОВАНОЮ СКЛЕРОДЕРМІЄЮ, І ЛОКАЛІЗОВАНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ БЕЗ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ	79
3.1 Епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу, поєднаного з локалізованою склеродермією	79
3.2 Клінічні ознаки Лайм-бореліозу, поєднаного з локалізованою склеродермією, і локалізованої склеродермії без Лайм-бореліозу.....	85
РОЗДІЛ 4 КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ І ЙОГО ПОЄДНАННЯ З ІНФЕКЦІЄЮ, СПРИЧИНЕНОЮ <i>B. MIYAMOTOI</i>	93
4.1 Епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу і його поєднання з інфекцією, спричиненою <i>B. miyamotoi</i>	93
4.2 Клінічні прояви Лайм-бореліозу і його поєднання з інфекцією, спричиненою <i>B. miyamotoi</i>	98
4.3 Концентрація сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G та Е і рівень ендогенної інтоксикації	101
РОЗДІЛ 5 ІМУНОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ ЗБУДНИКІВ КЛІЩОВИХ ІНФЕКЦІЙ У ЛЮДЕЙ І КЛІЩІВ	106
5.1 Імуноферментний аналіз, імунний блот і реакція непрямой імунофлуоресценції (технологія «БІОЧИП») для виявлення <i>B. burgdorferi</i> , <i>B. miyamotoi</i> , <i>Bartonella quintana</i> / <i>B. henselae</i>	106
5.2 Полімеразна ланцюгова реакція у визначенні зараженості іксодових кліщів, зібраних із людей, <i>B. burgdorferi</i> , <i>B. miyamotoi</i> та <i>A. phagocytophilum</i>	121
РОЗДІЛ 6 ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ, ПОЄДНАНИЙ З	

ЛОКАЛІЗОВАНОЮ СКЛЕРОДЕРМІЄЮ	127
РОЗДІЛ 7 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	138
ВИСНОВКИ	161
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	163
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	165
ДОДАТКИ.....	201

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДІ – довірчий інтервал

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ЕП – еритроцитарний індекс інтоксикації

ІВm – інфекція, спричинена *B. miyamotoi*

ІФА (ELISA) – імуноферментний аналіз (enzyme-linked immunosorbent assay)

ЛБ – Лайм-бореліоз

ЛС – локалізована склеродермія

Me – медіана

МКХ-10 – Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я Десятого перегляду

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

РНІФ (IIFT) – реакція непрямой імунофлуоресценції (indirect immunofluorescence test)

Va – *B. afzelii*

Vb – *B. burgdorferi s. s.*

Vg – *B. garinii*

IgA, IgM, IgG, IgE – імуноглобуліни класів А, М, G, E

IL-6 – інтерлейкін-6

IL-10 – інтерлейкін-10

Lipid Va – імунореактивні ліпіди з цитоплазматичної мембрани *B. afzelii*

Lipid Vb – імунореактивні ліпіди з цитоплазматичної мембрани *B. burgdorferi s. s.*

Lq – нижній кuartиль

mLoSSi – модифікований індекс активності локалізованої склеродермії

Osp – поверхневі білки (*outer surface proteins*)

s. l. – sensu lato

s. s. – sensu stricto

VlsE – рекомбінантний антиген (*variable like sequence expressed*)

Uq– верхній кuartиль

ВСТУП

Актуальність теми. Лайм-бореліоз (ЛБ) – найпоширеніша трансмісивна природно-осередкова хвороба, що спричинюється спірохетами комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato (s. l.)*, переносниками яких є іксодові кліщі. Недуга характеризується ураженням здебільшого шкіри, опорно-рухового апарату, серця і нервової системи, має схильність до затяжного та хронічного перебігу [1, 2].

В останнє десятиріччя захворюваність на ЛБ невпинно зростає як в Україні, так і в країнах Європи та Північної Америки. Так, у Польщі рівень її становить 9-10 випадків на 100 тис. населення, у Литві – до 35, у Словенії – 100 і більше, у США – 10-13 на 100 тис. населення [3–7]. Кількість випадків захворювання людей на ЛБ в Україні збільшилася з 58 – у 2000 до 5418 – у 2019 р., у Тернопільській області за цей період – з 4 до 209 [8, 9]. Тому інтерес дослідників до цього бактерійного зоонозу невпинно зростає [10–12]

Ще однією кліщовою хворобою, яка набуває розповсюдженості в країнах Азії, Північної Америки, Європи, у тому числі й в Україні є інфекція, спричинена *B. miyamotoi (Bm)* [13–18]. За результатами досліджень, проведених фахівцями ДУ «Тернопільський ОЦКПХ МОЗ», зараженість іксодових кліщів *B. burgdorferi s. l.*, зібраних у довіллі Тернопільщини, склала 53,6 %, *B. miyamotoi* – 5,4 % [19]. Згідно з даними Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, у 19,2 % іксодових кліщів, відібраних від людей, виявлено ДНК *B. burgdorferi s. l.*, в 1,7 % – *B. miyamotoi*, 3,8 % особин були заражені декількома збудниками кліщових інфекцій одночасно [20]. Це підтверджує ймовірність одночасної їх передачі людям з розвитком моно- і мікст-інфекцій, що значно ускладнює їх діагностику та зменшує ефективність лікування хворих [20–22].

ІВт – прогресуюча недуга, яка часто імітує клінічні прояви інших кліщових захворювань, у тому числі й ЛБ. Згідно з даними наукової літератури, найпоширенішими зовнішніми проявами цієї хвороби є періодична гарячка з грипоподібними симптомами, артралгії, міалгії, біль голови, нудота і загальна втома [13, 23, 24]. Особливості клінічного перебігу ІВт, в Україні лише починають вивчати. Зокрема, науковці Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України встановили, що у хворих на ЛБ, у сироватках яких виявляли ще й антитіла до *B. miyamotoi*, частіше відзначали підвищення температури тіла, загальну слабкість, біль голови, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів [25].

Локалізована склеродермія (ЛС) – хронічне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням шкіри і підлеглих тканин, що характеризується появою вогнищ склерозу на тлі запальних явищ (еритеми, набряку) і подальшим розвитком атрофії та гіпо- чи гіперпігментації шкіри, має прогресуючий перебіг і складні патогенетичні механізми [26, 27]. Протягом останніх десятиліть у світі відзначається збільшення кількості випадків цієї недуги [27–31]. В Україні статистичні дані з окремих регіонів опосередковано підтверджують цю світову тенденцію. Так, з 2015 до 2019 рр. частка пацієнтів з ЛС серед госпіталізованих у ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України» збільшилася з 1,6 до 3,7 %, у КУТОР «Тернопільський обласний шкірно-венеричний диспансер» – з 1,7 до 2,6 % відповідно.

Натепер багато дослідників схильні вважати, що між ЛС і ЛБ є тісний етіопатогенетичний зв'язок [32–34]. У науковій літературі наведені численні дані про наявність у пацієнтів із ЛС сироваткових антитіл до *B. burgdorferi s. l.* Зокрема, фахівці з Австрії виявили специфічні антитіла до борелій у 68,9 % хворих на цей дерматоз [35], вчені Словаччини – у 34,4 % [36], науковці кафедри дерматології Краківського університету (Польща) – у 28 % пацієнтів [37]. В Україні зазначену проблему вивчали співробітники кафедр дерматовенерології Національного університету охорони здоров'я України

імені П. Л. Шупика та інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, котрі виявляли сироваткові антитіла класів М і G до збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.* у 18,6 % пацієнтів із ЛС [12].

Певне значення у розвитку і прогресуванні ЛС мають збудники й інших кліщових інфекцій, зокрема *B. miyamotoi*, *Bartonella spp.* [15, 38, 39], проте їх роль у цих патологічних процесах потребує подальшого вивчення.

Результати досліджень зарубіжних вчених свідчать, що у частини хворих на бартонельоз є зміни з боку різних органів і систем, у тому числі шкіри (вузлувата еритема, акне, стрії, морфеа) [15] та сполучної тканини [40–42], проте інформації про вивчення науковцями України можливої причетності *Bartonella spp.* до появи ЛС, нами не знайдено.

Поєднання різних кліщових інфекцій може зробити перебіг ЛС тяжчим або спричинити виникнення нетипових проявів недуги [32, 38]. Тому актуальним питанням залишається з'ясування клінічних особливостей ЛБ, поєданого з ЛС, а також вивчення етіологічної структури ЛБ у цієї когорти пацієнтів.

Лікування хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, не завжди дає бажаний ефект. Тому терапія цих недуг потребує нагального суттєвого удосконалення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у рамках комплексних науково-дослідних робіт кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Вивчення епідеміології, патогенезу і клініки Лайм-бореліозу в ендемічних регіонах України, в тому числі в Тернопільській області, та вдосконалення його діагностики, терапії, реабілітаційних заходів і профілактики» (номер державної реєстрації 0118U000357) та «Моно- і змішані інфекції, що передаються кліщами, вдосконалення лікувально-діагностичних технологій і заходів біобезпеки»

(номер державної реєстрації 0120U104348). Автор є співвиконавцем вказаних науково-дослідних робіт.

Мета дослідження: покращити діагностику Лайм-бореліозу, поєднаного з локалізованою склеродермією, та ефективність лікування хворих з урахуванням з'ясованих клініко-епідеміологічних й імунологічних особливостей цих хвороб і результатів лабораторних досліджень.

Завдання дослідження:

1. Вияснити епідеміологічні особливості ЛБ і його поєднання з ЛС та ІВм.

2. З'ясувати клінічні особливості ЛБ, поєднаного з ЛС, і ЛС без цієї кліщової інфекції.

3. Встановити частоту серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi s. l.* у хворих на ЛС (ІФА, імуноблоту); *B. miyamotoi* (ІФА, імуноблот); *B. henselae* (РНІФ) у пацієнтів із ЛБ, поєднаним з ЛС, й антитіл до *B. miyamotoi* у хворих на ЛБ.

4. З'ясувати етіологічну структуру ЛБ за наявністю специфічних сироваткових антитіл до *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii* в пацієнтів із цією недугою, поєднаною з ЛС, з ІВм, а також лише з ЛБ.

5. Визначити концентрацію сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G, Е та рівень ендогенної інтоксикації за еритроцитарним індексом інтоксикації (ЕІ) у хворих на ЛБ і ЛБ, поєднаний з ІВм.

6. Провести дослідження іксодових кліщів, знятих із мешканців Тернопільщини, для встановлення частоти їх зараженості *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi* та *A. phagocytophilum* за допомогою методу ПЛР.

7. Запропонувати раціональну схему комплексного лікування хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, з використанням доксицикліну гідрохлориду та оцінити його ефективність за динамікою загальних і місцевих скарг, ступенем активності вогнищ ЛС за модифікованим індексом mLoSSI, зміною вмісту ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватках крові пацієнтів.

Об'єкт дослідження: Лайм-бореліоз, локалізована склеродермія, інфекція, спричинена *B. miyamotoi*; бартонельоз, ко-інфекція, кліщі.

Предмет дослідження: клінічні симптоми у пацієнтів з ЛБ, ЛБ, поєднаним з ІВм, ЛБ, поєднаним з ЛС, ЛС без ЛБ; IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, детекція антитіл до *B. henselae* / *B. quintana*; зараженість кліщів *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi* й *A. phagocytophilum*; концентрація сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G, Е та рівень ендогенної інтоксикації; оптимізація комплексної терапії ЛБ, поєднаного з ЛС, з використанням доксицикліну гідрохлориду.

Методи дослідження: загальноклінічні (опитування, об'єктивне обстеження), імунологічні – ІФА, імуноблот, мультиплексна непряма імуофлуоресценція з використанням технології «БІОЧИП» (специфічні антитіла класів М та G до антигенів збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi*, *B. henselae* / *B. quintana*, антитіла класів А, М, G та Е), біохімічні (ЕП), молекулярно-біологічні (ДНК *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi* та *A. phagocytophilum*), епідеміологічні (уніфікована анкета-опитувальник), статистичні (методи параметричної і непараметричної статистики з обчисленням критеріїв Стюдента, Манна-Уїтні, Краскела-Уолліса за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA»).

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 (ІФА та імуноблот).

Вперше оцінено інформативність РНІФ (технологія «БІОЧИП») для детекції специфічних сироваткових IgG 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 IL-6 та IL-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 антитіл 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 ЕП 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 присмокування кліщів чи за відсутності таких, але перебуванням в ендемічній 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*.

Обґрунтовано необхідність обстежувати хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, методом мультиплексної непрямой імунофлуоресценції із застосуванням технології «БЮЧИП» для виявлення специфічних антитіл класу G до *B. henselae*, що дозволить розширити спектр можливих етіологічних чинників цього дерматозу, повніше провести диференційну діагностику і призначити адекватну терапію.

Доведено доцільність обстеження пацієнтів із ЛБ, в яких виявлено гарячку, біль голови і суглобів, збільшення лімфатичних вузлів, втому/загальну

слабкість, свербіж шкіри поза місцем присмокування 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 рази 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 рази і підвищувало рівень протизапального ІЛ-10 у 2,1 рази ($p < 0,001$).

Результати роботи впроваджені в клінічну практику КНП «Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр ВОР», КНП «Тернопільський регіональний фтизіопульмонологічний центр» ТОР, КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер ТОР».

Теоретичні положення і практичні рекомендації впроваджені в навчальний процес на кафедрі шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, кафедрі дерматовенерології Буковинського державного медичного університету, кафедрах внутрішньої медицини № 2 і пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувачки. Дисертанткою визначено актуальність дослідження, виконано пошук і аналіз джерел літератури. Разом із науковим

керівником сформовано мету і завдання роботи, сформульовано висновки і практичні рекомендації. Здобувачкою проведено анкетування та обстежено 174 особи, проліковано 45 пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, сформовано групи відповідно до мети і завдань наукової роботи. Проведено статистичне опрацювання отриманих даних, аналіз і узагальнення результатів, підготовлено до друку наукові публікації, написано всі розділи дисертації, підготовлено до друку наукові публікації.

У наукових працях, опублікованих за темою дисертації у співавторстві, роль авторки провідна і полягає у зборі матеріалу, формуванні бази даних, статистичній обробці цифрових даних та аналізі отриманих результатів, їх інтерпретації, підготовці публікацій до друку.

Загальноклінічні та біохімічні обстеження проведені на базі клініко-біохімічних лабораторій КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» (завідувачка лабораторії Гриндула О. П.). Спеціальні лабораторні дослідження (ПЛР у реальному часі, ІФА, імуноблот, РНІФ, зокрема за технологією «БЮЧИП») виконані в міжкафедральній навчально-дослідній лабораторії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (завідувачка лабораторії Г. Г. Волошин), імуноблот для визначення специфічних антитіл до *B. miyamotoi* проведено в лабораторії «IGeneX Inc.» (Мілпітас, Каліфорнія, США).

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні положення та практичні результати дисертаційної роботи оприлюднено на: XIII міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2016), XX, XXII, XXV, XXVI міжнародних медичних конгресах студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2016, 2018, 2021, 2022), науковій конференції «Дерматовенерологія в розробках молодих науковців» (Київ, 2016), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування комор бідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини» (Чернівці,

2017), науково-практичній конференції з міжнародною участю, «Інфекційні хвороби сучасності. Етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» (Київ, 2017), переривчастих курсах підвищення кваліфікації лікарів дерматовенерологів (Тернопіль, 2017), науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2017), науково-практичній конференції «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (Київ, 2018), всеукраїнській науково-практичній конференції і пленуму ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста»» (Чернівці, 2018), міжнародній науково-практичній конференції «Дерматозоозози: актуальні питання діагностики, лікування та профілактики» (Тернопіль, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Питання профілактики, сучасна діагностика та інноваційні методи терапії в дерматовенерології» (Харків, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (Київ, 2019), всеукраїнській науково-практичній конференції інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (Хмельницький, 2019), першому міжнародному Україно-німецькому симпозиумі з громадського здоров'я (Тернопіль, 2019), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Мечниковські читання – 2020» (Харків, 2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання «Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2020), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми діагностики, лікування, спостереження» (Київ, 2021), підсумковій LXIV науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання та суміжна патологія. Алгоритми діагностики та лікування» (Київ, 2021), науково-

практичній конференції з міжнародною участю «Труднощі в діагностиці, лікуванні інфекційних захворювань з атипичним, ускладненим перебігом та мікст-інфекцій» (Київ, 2021), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (Київ, 2021), науково-практична конференція з міжнародною участю «Гострі, хронічні та мікст-інфекції під час війни та надзвичайних ситуацій: сучасні клінічні прояви, діагностика, лікування» (Київ, 2022), всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами» (Тернопіль, 2022).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 24 наукові праці, серед яких 5 статей (1 – у моноавторстві): 4 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – в закордонному періодичному виданні (індексується у базі даних Web of Science); один розділ монографії (у співавторстві), 18 тез доповідей у матеріалах конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація викладена на 223 сторінках і складається зі вступу, 7 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 299 найменувань (кирилицею – 67, латиницею – 232), та додатків. Робота містить 35 рисунків та 28 таблиць. Список використаних джерел і додатки викладено на 59 сторінках.

РОЗДІЛ 1
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ, ІНФЕКЦІЮ,
СПРИЧИНЕНУ *B. MIYAMOTOI*, І ЛОКАЛІЗОВАНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ
(огляд літератури)

1.1 Основні дані про епідеміологію, патогенез і клінічні прояви Лайм-бореліозу та інфекції, спричиненої *B.miyamotoi*

Загальний перелік борелій охоплює не лише патогенні для людини бактерії, які є чинниками Лайм-бореліозу (ЛБ), кліщових поворотних гарячок, вошивого поворотного тифу, а й велику групу спірохет цього роду, роль яких у виникненні патології людини доведена лише на певних територіях, або ще не з'ясована взагалі [43].

Борелії – окрема група мікроорганізмів, які належать до класу *Spirochaetes*, порядку *Spirochaetales*, родини *Spirochaetaceae*, роду *Borrelia*. Свою родову назву вони отримали на честь французького мікробіолога А. Borrel, який вивчав на початку ХХ століття цей різновид спірохет [44, 45].

Усі види борелій – облігатні паразити, які передаються членистоногими до хребетних господарів. Борелії мають діаметр 0,2–0,5 мкм і довжину 3–30 мкм, а також 15–20 периплазматичних джгутиків (ендофлагел), розташованих у периплазматичному просторі між зовнішньою мембраною і протоплазматичним циліндром [45].

Хоча борелії мають однакову спірохетальну морфологію, вони володіють різними біологічними, клінічними та епідеміологічними особливостями [13].

Натепер відомо щонайменше 53 види борелій, які класифіковані у три групи: 22 види належать до групи ЛБ, представники якої мають високу фенотипову та генотипову подібність і складають комплекс *B. burgdorferi sensu lato* (*s. l.*) [9, 46, 47]; приблизно 29 входять у групу борелій, що спричинюють

кліщові поворотні гарячки. Сюди відносять бактерій, що переважно передаються аргасовими кліщами (*B. duttoni*, *B. hermsii*, *B. parkeri*, *B. turicatae* та ін.), ця група включає й *B. recurrentis* (спричинює вошивий поворотний тиф), переносником якої є воші [48–50]. До цієї групи також належать три види мікроорганізмів, що зустрічаються в іксодових кліщах (*B. miyamotoi*, *B. lonestari*, *B. theileri*). Бореліоз, спричинений *B. miyamotoi*, ще називають хворобою чи інфекцією, зумовленою *B. miyamotoi* (IBm). Решта видів борелій входять до третьої, генетично відмінної групи, які пов'язані з рептиліями, до її складу включено *B. turcica* і ряд неуточнених видів [43].

ЛБ – інфекційне трансмісивне природно-осередкове захворювання, що спричинюється спірохетами комплексу *B. burgdorferi s. l.*, переносниками яких є іксодові кліщі. Недуга характеризується ураженням переважно шкіри, опорно-рухового апарату, серця і нервової системи, має схильність до затяжного та хронічного перебігу [47].

Вперше зміни шкіри, що розвиваються в пізній стадії ЛБ і натеper відомі як хронічний атрофічний акродерматит та морфеа, в 1883 р. описав німецький лікар А. Бухвальд [51, 52]. В 1909 р. шведський ботанік А. Afzelius на засіданні Товариства дерматологів продемонстрував пацієнта з хронічною мігруючою еритемою, яка поширювалася від місця присмоктування кліща. Згодом, у 1913 р. австрійський бактеріолог і дерматолог Б. Ліпшюц деталізував особливості недуги. Відтоді ця патологія дістала назву еритеми Афзеліуса-Ліпшюца [51].

В 1930 р. шведський дерматолог С. Хеллерстром вперше висловив припущення про взаємозв'язок між укусами кліщів, виникненням еритеми на шкірі і менінгітом, а також про причетність до цього спірохет. В 1949 р. шведський лікар Н. Тірессон вперше з успіхом застосував пеніцилін для лікування хворого на мігруючу еритему, а в 1974 р. німецький лікар К. Вебер вилікував за допомогою цього антибіотика пацієнта з менінгітом і

полірадикулонеуропатією, які виникли після присмокування кліщів і на той час вважалися легкими атиповими формами кліщового енцефаліту [53].

Але найбільший поштовх для вивчення цієї патології надали подальші дослідження в США, де в 1975 р. А. Стір, С. Малавіста і Д. Снідман у містечку Олд-Лайм (штат Коннектикут) спостерігали спалах хвороби, що перебігала з артритами, які виникли після присмокування кліщів. Захворіло 39 дітей і 12 дорослих. У частини з них цим проявам передувало виникнення мігруючої еритеми. Пацієнти були успішно проліковані пеніциліном. Недуга спочатку отримала назву «запальної артропатії», а в подальшому – «хвороба Лайма» [54].

Вперше збудника цієї недуги виявив в 1982 р. В. Бургдорфер при дослідженні вмісту кишечника іксодового кліща і довів його спірохетну природу, ґрунтуючись на припущеннях С. Хеллерстрома. На честь Бургдорфера борелія й отримала свою назву. Надалі стало зрозумілим, що не тільки виявлений збудник спричинює хворобу Лайма, але й існують інші види борелій та їхні геномні штами, які також зумовлюють цю недугу [53].

Рівень захворюваності на ЛБ у різних країнах Європи коливається від 9–10 випадків на 100 тис. населення (Польща) до 35 (Литва), 100 і більше (Словенія) [3–7].

В Україні виявлення випадків ЛБ і тенденція до збільшення їх числа спостерігається в усіх областях. Слід зазначити, що найбільшу кількість хворих зареєстровано в лісостеповій ландшафтно-географічній зоні, а саме Вінницькій, Київській, Львівській, Сумській, Тернопільській, Черкаській і Чернігівській областях [8, 55]. Кількість зареєстрованих випадків ЛБ з кожним роком зростає: з 58 у 2000 р. до 5418 у 2019 р., у Тернопільській області за цей період – з 4 до 209 [8, 9, 25, 55–57].

За відмінностями в нуклеотидній послідовності ДНК визначено 22 геновиди збудників [58, 59], які належать до комплексу *B. burgdorferi s. l.*, 9 з яких реєструють в Європі. Згідно з даними іноземної наукової літератури, патогенними для людини є 5 видів борелій, які поширені в Європі:

B. burgdorferi sensu stricto (s. s.), *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* та *B. bavariensis* [60]. Науковці України зазначають, що у нашій країні патогенними для людини є *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. lusitaniae* і *B. valaisiana* [61]. Інша група вчених вважають, що *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. valaisiana* і *B. spielmanii* поширені в Україні та є патогенними для людей [8]. Розповсюдженість цих генотипів у різних географічних регіонах світу також різна, як й інших представників комплексу *B. burgdorferi s. l.*

B. burgdorferi s. l. – рухливі мікроаерофільні бактерії спіралеподібної форми, які мають внутрішню і зовнішню мембрани, клітинну стінку, що володіє тенденцією до згинання. Вони фарбуються аніліновими барвниками. *B. burgdorferi* не класифікується як грам-позитивна або грам-негативна бактерія, хоча за забарвленням за Грамом вона слабо негативна і має деякі особливості грам-негативних бактерій, у той же час є й відмінності [62].

Основним вектором поширення *B. burgdorferi s. l.* є тверdotілі кліщі роду *Ixodes*. У Європі – це *I. ricinus*, у Східній Європі та Азії – *I. ricinus* та *I. persulcatus*, у Північній Америці – *I. scapularis* та *I. pacificus* [63]. Життєвий цикл членистоногих *Ixodes* триває 2–3 роки, за цей період кліщ проживає чотири стадії: яйця, личинки, німфи, дорослі особини. Трансоваріальна передача бактерій є рідкісною і не відіграє суттєвої ролі в підтриманні популяції борелій. Проте личинки кліщів можуть заразитися *B. burgdorferi*, харчуючись кров'ю хребетних зі спірохетемією. Після линьки личинки у німфу, заражені кліщі спроможні передавати *B. burgdorferi* неінфікованим господарям, завершуючи цикл. Завдяки цьому членистоногі можуть бути зараженими на будь-якій стадії свого розвитку і зберігати борелії при зміні сезонів понад 4 роки [62]. Це пояснює позитивні результати серологічного дослідження на виявлення збудника ЛБ в обстежених, які не відмічали в анамнезі укусів кліщів, оскільки зараження може відбутись на стадії німфи, яка менш помітна [25]. За даними ряду науковців, поширеність *B. burgdorferi* серед німф і дорослих кліщів може досягати 50 % [64–66].

Зараження ЛБ відбувається в природних і антропоургічних осередках недуги. Природні осередки кліщових бореліозів у Європі, у тому числі в Україні, відзначають у лісових ландшафтах [67].

Захворюваності на ЛБ притаманна сезонність, яка зумовлена біологією кліщів. Вона припадає на весняно-літній період через активність кліщів у цей час, а також людей, які відвідують лісопаркові зони і перебувають у лісистій місцевості [68].

Передача збудника ЛБ здійснюється трансмісивним шляхом при присмоктуванні кліща, а також при потраплянні випорожнень кліща на шкіру, з наступним їх втиранням при розчісуваннях (контамінація) [69]. У разі розриву кліща під час неправильного його видалення, збудник також здатний проникнути в рану. Присмоктування кліщів можливе ще й під час їх видалення з тварин [70]. Борелії можуть передаватися також і трансплацентарно під час вагітності від матері до плоду [71]. Остаточного не доведено аліментарний шлях інфікування при вживанні в їжу сирого козячого молока чи молочних продуктів без попередньої термічної обробки [56].

Кліщі роду *Ixodes* можуть переносити не лише *B. burgdorferi s. l.*, а й багато інших мікроорганізмів: *Rickettsia slovaca*, *R. helvetica*, *Ehrlichia chaffeensis*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Babesia microti divergens*, *Bartonella spp.*, *Coxiella burnetti*, *Francisella tularensis*, віруси кліщового енцефаліту, геморагічної гарячки Крим-Конго та ін. Мікст-інфекція спричиняє атиповий перебіг захворювання, утруднює діагностику і, відповідно, лікування пацієнтів [47, 72]. За даними наукової літератури, зараженість кліщів декількома збудниками одночасно в різних країнах Європи коливається від 3,2 до 45,0 % [73–75].

В 1995 р. Фукунага і його співробітники виділили з твердотілих кліщів *I. persulcatus* і диких гризунів *Apodemus argenteus*, які живуть на острові Хоккайдо (Японія), новий вид борелій – *B. miyamotoi* [76, 77]. Це відкриття значно розширило потенційну географічну розповсюдженість збудників

бореліозів, патогенних для людей. Згодом *B. miyamotoi* була ідентифікована в деяких інших видів кліщів, які є переносниками ЛБ, зокрема *I. ricinus* та *I. pacificus* [78–81].

У 2001 р. подібну спірохету було виявлено у кліщах *I. scapularis* на північному сході США. Цей і подібні мікроорганізми були названі *B. miyamotoi sensu lato (s. l.)*, щоб відрізнити їх від ізолятів *B. miyamotoi sensu stricto (s. s.)* з Японії. Подальше дослідження показало, що кліщі в 15 штатах США заражені *B. miyamotoi s. l.* і мають середню поширеність інфекції 1,9 % (діапазон 0–10,5 %). У світі поширеність *B. miyamotoi* в іксодових кліщах коливається від 0,2 % до 10,0 % [82, 83]. Цей збудник був виявлений на усіх трьох стадіях життя кліщів (личинки, німфи і дорослі особини) [84]. В європейських популяціях *I. ricinus* *B. miyamotoi* знайдено у 0,1–2,0 % личинок [85, 86], 0,4–2,8 % німф [87–89] і 3,0–4,3 % дорослих особин [86, 89]. Відносно високий відсоток інфікованих личинок *I. ricinus* є результатом ефективної трансваріальної (вертикальної) передачі *B. miyamotoi* від самок кліщів до їх потомства [84]. Ця біологічна особливість відрізняє *B. miyamotoi* та кілька інших видів збудників поворотних гарячок від *B. burgdorferi s. l.* [90]. Van Duijvendijk G. et al. також повідомляли, що личинки *I. ricinus* можуть передавати *B. miyamotoi* німфам. Іксодові німфи і дорослі особини так само можуть бути природним чином заражені *B. miyamotoi* під час смоктання крові хребетних господарів із бореліємією [85].

Дослідження розповсюдження *B. miyamotoi* на території України лише розпочато. Існують дані про виявлення у сироватках крові 29,8 % лісівників Тернопільської області антитіл IgM та IgG до *B. miyamotoi* разом з антитілами зазначених класів до *B. burgdorferi s. l.* У них відзначали прояви підвищення температури тіла, збільшення лімфатичних вузлів, втому/загальну слабкість та ураження опорно-рухової системи, що свідчить про ймовірну причетність *B. miyamotoi* до зазначених клінічних проявів [25]. Проте, інформації про

зв'язок між *B. miyamotoi* і виникненням шкірних проявів бореліозу в жителів України у доступній нам науковій літературі не знайдено.

Отже, збудник інфекції, спричиненої *B. miyamotoi*, постійно присутній у популяціях іксодових кліщів, які на усіх стадіях життя можуть заражати людей. Натепер *B. miyamotoi s. l.* виявлено в усіх видів кліщів, які, як відомо, є переносниками збудників ЛБ, включаючи *I. pacificus* на заході США, *I. ricinus* в Європі та *I. persulcatus* у Росії [90]. Зараз, згідно з даними наукової літератури, виділяють три типи *B. miyamotoi*: європейський, який переносять кліщі роду *I. ricinus*, американський – *I. scapularis* та *I. pacificus*, й азійський, або сибірський, що передається переважно кліщами роду *I. persulcatus* [91–93].

Провідною ланкою в патогенезі бореліозної інфекції, у тому числі й спричиненої *B. miyamotoi*, є патогенна дія бактерій у поєднанні з характером імунної відповіді макроорганізму. Перебіг і результат інфекційного процесу залежить від особливостей взаємодії бактерійних патогенів та клітин імунної системи [94].

B. burgdorferi s. l. мають у своєму складі поверхневі, джгутикові і цитоплазматичні групи антигенів. Зовнішня оболонка мікробної клітини містить близько 30 поверхневих імуногенних білків: *Osp (outer surface (lipo)proteins) A, OspB, OspC, OspD, OspE, OspF, OspG*, які визначають відмінність штамів борелій, змінюються у відповідь на температуру і середовище, де вони перебувають та можуть значно варіювати, забезпечуючи можливість тривалої (протягом багатьох років) персистенції збудника в організмі людини [95]. Білки зовнішньої оболонки – основні імуногени. Найбільш варіабельні поверхневі антигени *B. afzelii* і *B. garinii*. Найменш варіабельні поверхневі антигени є у *B. burgdorferi s. s* [47]. Багато антигенних детермінант зовнішньої оболонки схожі з такими в борелій інших видів і навіть деяких бактерій, що пояснює можливість перехресних імунологічних реакцій [95].

Відповідно до існуючих даних, різні генотипи борелій асоціюються з переважним спричиненням відповідних клінічних форм ЛБ: з артритом – *B. burgdorferi* s. s., з неврологічною маніфестацією – *B. garinii*, зі шкірними проявами – *B. afzelii* [96, 97].

Формування специфічного імунітету у хворих на ЛБ відбувається після фагоцитозу антигенпрезентуючими клітинами борелій і доставки антигенних детермінант Т-лімфоцитам. Згідно даних літератури відомо, що борелії завдяки наявності поверхневих білків (Osp), які взаємодіють з плазмовим фактором Н, пригнічують комплементзалежний фагоцитоз. Незавершений фагоцитоз унеможливує знищення бактерій, сприяє лімфогенній і гематогенній дисемінації борелій з тривалим перебігом і подальшій хронізації захворювання [98, 99].

Отже, після проникнення в організм людини борелії уникають антитіл, що є важливим для їхнього виживання. Для цього *B. burgdorferi* змінюють ліпопротеїни, які експресуються на їх зовнішній мембрані, замінюючи OspC на VlsE (variable like sequence expressed, рекомбінантний високоімуногенний ліпопротеїн зовнішньої мембрани). На основі структурних подібностей ці два білки можуть виконувати аналогічні фізіологічні функції. Однак, на відмінну від OspC, VlsE піддається великій антигенній варіації, щоб уникнути імунної відповіді. *B. burgdorferi* можуть уникнути антитіл за допомогою одного варіанту VlsE шляхом експресії іншого на своїй зовнішній поверхні [100].

Геном мікроорганізмів роду *Borrelia* складається з однієї лінійної хромосоми з ковалентно замкнутими кінцями довжиною 910 725 пар нуклеотидів і багаточисельних плазмід як кільцеподібних, так і лінійних розміром від 5 до 200 тис. пар нуклеотидів. Лінійна хромосома усіх генотипів *B. burgdorferi* s. l. є сталою, тоді як плазміди демонструють високий ступінь варіації. Цією особливістю вони сприяють клінічній мінливості ЛБ в різних географічних регіонах [94]. Дрейф плазмідного геному також сприяє ухиленню борелій від імунного захисту макроорганізму [101].

Геном *B. miyamotoi* складається з однієї лінійної хромосоми (~ 900 кб) і 12 лінійних і двох кільцеподібних плазмід (від 6 до 73 кб). Дві плазмиди (Ip70 та Ip64) раніше не були знайдені в інших видів боррелій. Усього було виявлено 1 362 гени, включаючи 1 222 гени, що кодують білок, 103 псевдогени, 31 ген трансферної рибонуклеїнової кислоти (РНК), кластер з трьох генів рибосомної РНК і три гени некодуєчої РНК. У вірулентності *B. miyamotoi* значну роль відіграє плазіда Ip4, яка включає гени мінливих мембранних білків, необхідних для маскування бактерій від імунної системи господаря і збереження інфекції в організмі [102–104].

Порівняння різних ізолятів *B. miyamotoi* показало, що кількість і порядок генів VMPs (variable major proteins) були унікальними для кожного з них [102]. Філогенетичний аналіз на основі послідовностей геномів *B. miyamotoi* показав генетичні відмінності між ізолятами з Азії, Північної Америки та Європи, які чітко розділені на три типи (генотипи) і утворюють монофілетичну кладу всередині *B. miyamotoi* [102]. Однак генетичні відмінності між ізолятами *B. miyamotoi*, ймовірно, пов'язані не з географічним походженням, а скоріше з патогенністю, компетентністю переносника і ареалом перебування [103].

Генетична відмінність *B. miyamotoi*, збудників ЛБ та її зв'язок з видами боррелій з групи кліщових поворотних гарячок підтверджується наявністю та експресією гена *glpQ* (гліцерофосфодієфірфосфодіестераза), який кодує імунореактивний білок гліцерофосфодієфірфосфодіестеразу [13]. Тому *glpQ* зазвичай використовується як маркер у молекулярних і серологічних тестах для виявлення *B. miyamotoi* та інших збудників з групи кліщових поворотних гарячок, а також для розрізнення випадків ЛБ та інших кліщових інфекцій (наприклад, анаплазмозу, бабезіозу, бартонельозу) [105–107]. Окрім того, можлива антигенна перехресна реактивність у серологічних дослідженнях між видами боррелій, що може ускладнити діагностику як ЛБ, так і інфекції, спричиненої *B. miyamotoi* [105].

Осп білки борелій є тригерними факторами, які запускають імунну відповідь та активують макрофаги, дендритні клітини, Т і В лімфоцити, що виділяють особливі речовини білкової природи – цитокіни (інтерлейкіни). Цитокіни – численна група факторів імунної системи, які необхідні для реалізації реакцій вродженого і набутого імунітету. Цитокіни поділяють на прозапальні, що забезпечують мобілізацію і активацію клітин – учасників запалення, та протизапальні – з альтернативним характером дії, що обмежують розвиток запалення [108].

Численні дослідження зокрема, показали, що ліпопротеїни *B. burgdorferi* зумовлюють вивільнення прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-12, фактору некрозу пухлини альфа (TNF-альфа), гамма-інтерферону (IFN-гамма), IL-17 та IL-18. Ці цитокіни сприяють розвитку запалення і пошкодження у тканинах. Хоча запалення є нормальною реакцією на пошкодження тканин і необхідне для відновлення останніх та боротьбу з інфекцією, неконтрольоване запалення може призвести до подальшого пошкодження тканин. Таким чином, утворення прозапальних цитокінів у відповідь на появу антигенів *B. burgdorferi* мають важливе значення для захисту від неконтрольованих запальних процесів, які можуть призвести до масивного руйнування тканин і дисфункції органів [109].

Встановлено, що провідною ланкою патогенезу ЛБ є патогенна дія борелій з одного боку, а з іншого – характер відповіді клітинної та гуморальної ланок імунної системи макроорганізму. Зокрема, активуються макрофаги, Т- і В-лімфоцити та дендритні клітини, які виділяють особливі речовини білкової природи – IL, що здійснюють короткодистантну регуляцію міжклітинних взаємодій [110]. Таким чином, кінцевий результат інфекційного процесу залежить від складного балансу між впливом патогену і відповіддю хазяїна. Вироблення прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, сприяє захисту хазяїна шляхом стимуляції реакцій гострої фази, кровотворення та імунних змін [4, 111]. IL-6 також причетний до розвитку автоімунних захворювань,

дисфункції клітин ендотелію і фіброгенезу, що є дуже важливим при поєднанні бореліозної інфекції з локалізованою склеродермією (ЛС) [111].

У свою чергу, протизапальний ІЛ-10 відіграє ключову роль в обмеженні запальної реакції та запобіганні пошкодженню тканин при ЛБ, що призводить до швидшого розрішення патологічного процесу. Це, в основному, досягається шляхом зниження експресії медіаторів запалення, а також пригнічення ефекторних функцій Т-клітин і мононуклеарних фагоцитів [112]. Рівночасно варто зазначити, що механізми регулювання і впливу ІЛ на патогенетичні процеси в організмі хворих на ЛБ, у тому числі за поєднання з ЛС, потребують подальшого поглибленого вивчення.

Першу клінічну класифікацію ЛБ запропонував Е. Asbrink в 1982 р., її суттєво доповнив А. Steere в 1989 і 1991 рр. Виділяють період ранньої інфекції, в якому розрізняють 1-у стадію – локалізованої інфекції (1-3-ій тиж. від початку захворювання) і 2-у стадію – дисемінованої інфекції (через 1 міс.), та період пізньої інфекції (через 2-6 міс. від початку захворювання) [113, 114].

Перша стадія (гострого перебігу) ЛБ, що розвивається через декілька днів-тижнів після нападу кліща, формується в результаті розмноження борелій у місці укусу кліща і відповіді на них оточуючих тканин шкіри, внаслідок чого виникає мігруюча еритема.

Друга (рання дисемінована) стадія ЛБ розвивається через 1-3 місяці після початку хвороби і є результатом гематогенного поширення збудника. Генералізація інфекційного процесу супроводжується підвищенням температури тіла (не завжди), появою болю голови, міалгією. Характерна полісистемність уражень з розвитком неврологічних (параліч лицевого та інших пар черепних нервів, менінгорадикулопатія (синдром Баннварта), асептичний менінгіт), серцево-судинних (атріовентрикулярні блокади, міокардит, перикардит) проявів, появою мігруючої артралгії (ураження переважно великих суглобів без об'єктивних ознак артриту), ураженням очей (ірит, іридоцикліт, панофтальміт тощо). У частини хворих можливе збільшення

лімфатичних вузлів. У цей період у пацієнтів можуть виникати множинні мігруючі еритеми, зазвичай менших розмірів, ніж перша [115].

Третя (пізня дисемінована) стадія ЛБ розвивається через місяці/роки після інфікування і характеризується переважним ураженням однієї системи (шкіри, опорно-рухового апарату, нервової та серцево-судинної систем) [70].

Шкірні симптоми на цій стадії ЛБ охоплюють хронічний атрофічний акродерматит, ЛС, лімфоцитому, склероатрофічний ліхен, склеродерматозні ураження, еозинофільний фасциїт, лімфоцитарну інфільтрацію, кільцеподібну гранулему, судинну еритему, папульозний акродерматит у дітей, анетодермію і панікуліт Вебера Крісчена [51]. Нині багато дослідників схильні вважати, що між ЛС і ЛБ існує етіопатогенетичний зв'язок [32, 33]. Дослідження останніх років дозволили підтвердити бореліозну етіологію цього дерматозу. Зокрема, європейські науковці кафедр дерматології Інсбруцького і Грацького медичних університетів (Австрія) методом ІФА виявляли специфічні антитіла до спірохет комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові відповідно 68,9 і 53,3 % пацієнтів із ЛС [35, 116]. В Україні цю проблему спільно вивчають науковці кафедр дерматовенерології НМАПО імені П. Л. Шупика та інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, які анти-IgM та анти-IgG до збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.* знаходили у 18,6 % пацієнтів із ЛС [12].

Лайм-артрит характеризується ураженням переважно великих суглобів (зазвичай колінних, рідше – кульшових, плечових та ін.) з чергуванням періодів загострень (кілька тижнів-місяців) і ремісій. Ураження дрібних суглобів не характерне для цієї недуги [115].

Ураження нервової системи, характерні для пізньої стадії ЛБ (пізній нейробореліоз), охоплюють енцефалопатію, периферичну нейропатію (помірну дифузну полінейропатію за типом рукавичок і шарпеток) та розсіяний енцефаломієліт [115].

IVm відповідно до МКХ-10, також належить до інших інфекцій, спричинених спірохетами, кодується як А69.8 («Інші уточнені спірохетні інфекції»). Найпоширенішим клінічним проявом IVm є періодична гарячка з грипоподібними симптомами: артралгії, міалгії, біль голови, нудота і загальна втома, а також більш важкі симптоми, такі як ураження центральної нервової системи [23, 24].

Клінічні прояви IVm, зокрема гарячка, міалгії, озноб і артралгії, спричинені ендотоксिनopodobною речовиною, яка виробляється спірохетами. Початковий гарячковий епізод при IVm зникає завдяки виробленню антитіл, спрямованих на поверхневі білки мікроорганізму. Однак резервуар бактерій у ретикулоендотеліальних органах піддається генетичній реасортації, щоб змінити експресію поверхневих білків. Це дозволяє уникнути імунного кліренсу і зумовлює повторне виникнення спірохетемії та клінічних симптомів. Типова клінічна картина рецидивів при IVm пов'язана з повторюваними циклами реасортації поверхневих білків з наступним виробленням антитіл, які пригнічують інфекцію. Ця характерна зміна ліпопротеїну зовнішньої мембрани відома як феномен рецидиву. Інфекція не пов'язана з довготривалим імунітетом, тому пацієнти можуть повторно інфікуватися вже через шість місяців після первинної інфекції [117].

Діагноз IVm необхідно запідозрити в пацієнтів, які відчують напади гарячки і живуть або проводять час у регіонах, де умови докільля сприятливі для існування кліщів та їх господарів. [118]. Збудник *B. miyamotoi*, як правило, не зумовлює появу таких клінічних проявів як кліщові поворотні гарячки [118, 119]. У доступній для нас науковій літературі рідко знаходили повідомлення про випадки рецидивних фебрильних епізодів з періодами без гарячки, що характеризують класичну поворотну гарячку, які б відзначалися при IVm [90, 120]. Однак, оскільки після встановлення діагнозу пацієнти зазвичай отримують антибактерійне лікування, кількість зареєстрованих фебрильних епізодів може значно зменшуватися [13].

Було відзначено кілька відмінностей у рідкісних клінічних проявах інфекції, спричиненій азійським, європейським та американським типами *B. miyamotoi*. Однією з них є цитопенія, яка не спостерігалася у пацієнтів, інфікованих азійським типом *B. miyamotoi*, але була притаманна половині випадків, зумовлених американським типом [121, 122]. Характерним симптомом інфекції американського типу також є моноцитоз [122]. Мігруючу еритему, що є патогномонічною ознакою ЛБ, реєстрували у пацієнтів, в яких недуга була спричинена азійським типом *B. miyamotoi* [123, 124], а також у випадках хвороби, зумовленої європейським типом *B. miyamotoi* у Нідерландах і Франції [125, 126]. Менінгоенцефаліт – поширене ускладнення перебігу хвороби, спричиненої усіма трьома типами *B. miyamotoi*. Випадки менінгіту були зареєстровані в США, Японії та Європі (Нідерланди і Швеція) [124, 127, 128]. Ще одним із симптомів, характерних для бореліозу, зумовленого європейським типом *B. miyamotoi*, є втрата ваги [107, 127].

B. miyamotoi може спричинювати коінфекцію з іншими патогенами, що передаються іксодовими кліщами, зокрема *Babesia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Rickettsia*, або *Bartonella* [91, 105, 128, 129]. Зазвичай це призводить до накладання симптомів кожної з недуг, виникнення нових проявів, що унеможливає клінічне розпізнавання цих хвороб, спричинених різними збудниками, а також суттєво затруднює їх етіологічну інтерпретацію [43].

Отже, клініко-епідеміологічні особливості мікст-інфекції – ЛБ та ІВм потребують подальшого поглибленого вивчення.

1.2 Методи діагностики Лайм-бореліозу та інфекції, спричиненій *B. miyamotoi*, і досягнення у лікуванні хворих

Діагностика ЛБ та інших кліщових інфекцій, зокрема ІВм, базується не лише на лабораторних дослідженнях, а ґрунтується насамперед на всебічному клінічному обстеженні пацієнта, який охоплює збір анамнезу захворювання з

обов'язковим з'ясуванням укусів кліщів в ендемічних щодо цих недуг регіонах, і життя, скарги, об'єктивний огляд хворого. Лабораторна інтерпретація етіології недуги обов'язкова, у випадку наявності неспецифічних проявів захворювання [130].

У загальному аналізі крові у першій стадії ЛБ змін може і не бути, у періоді дисемінації відзначають незначний лейкоцитоз, збільшення швидкості осідання еритроцитів (до 30-40 мм/год і більше), можливі також анемія та знижена кількість тромбоцитів [9, 25].

Специфічні методи лабораторної діагностики ЛБ поділяють на прямі (виявлення самого збудника – бактеріоскопічний і бактеріологічний методи чи його ДНК – молекулярно-біологічний), та непрямі – виявлення антитіл до *B. burgdorferi s. l.* (серологічний) [70].

За допомогою прямих мікроскопічних методів можна виявити збудника у різних біологічних матеріалах (кров, біоптат шкіри, ліквор, синовіальна рідина, сеча), проте така діагностика не дозволяє визначити видову приналежність борелій і оцінити їх патогенність для людини [9, 70].

Щодо бактеріологічного методу діагностики, то борелії дуже вимогливі до умов культивування, а для виділення та ідентифікації необхідно не менше 3-х тижнів [68].

Ще одним прямим методом діагностики ЛБ є полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), яка дозволяє виявити фрагменти ДНК борелій у різних біологічних матеріалах. Чутливість методу коливається від 20 до 80 % залежно від субстрату і тривалості захворювання [9, 131]. Цим методом встановлюють інфікування пацієнта на ранній стадії недуги (7-14-й день від часу присмоктування кліща), навіть уже в інкубаційному періоді [9, 47]. Методом ПЛР можна діагностувати мікст-інфекції, виявляти випадки повторних захворювань, проводити контроль ефективності лікування [131].

Європейська група з вивчення кліщових інфекцій відзначає, що негативний результат ПЛР не можна вважати абсолютним критерієм

відсутності борелій в організмі людини [95], а використання лише цього методу не рекомендується для щоденної практики [9].

Сучасним референтним методом, який найчастіше використовується для лабораторної діагностики ЛБ, є серологічний, який виявляє сумарні антитіла до антигенів збудника в сироватці крові, лікворі та внутрішньосуглобовій рідині. У щоденній рутинній клінічній практиці використовують стандартний двоетапний алгоритм дослідження, що складається з ІФА (перший етап) з подальшим додатковим імунним блотом (другий етап) [132–134]. Ці методи незамінні при рутинній діагностиці ЛБ, особливо при безеритемних, латентних і хронічних формах хвороби.

На першому етапі використовують ІФА. Тест-системи, які застосовуються для постановки ІФА, містять антигени до трьох основних патогенних для людини генотипів *B. burgdorferi s. l.* – *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* та *B. garinii*. При отриманні позитивного чи проміжного результату, для остаточної верифікації діагнозу використовують один із видів блотаналізу (другий етап дослідження) [134–137]. Використання двоетапного методу рекомендоване на всіх стадіях ЛБ (рання, дисемінована, хронічна), але не раніше 1 місяця від нападу кліща [134].

Блотаналіз застосовують для усунення хибнопозитивних результатів, отриманих при ІФА, і підтвердження діагнозу недуги. Імуноблот – високоінформативний метод виявлення специфічних антитіл до певних білків збудника, якому властиві вищі чутливість і специфічність порівняно з іншими методами [137–139]. На європейському континенті виявляють п'ять збудників ЛБ, а саме *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* та *B. bavariensis*. Враховуючи значну гетерогенність штамів цих мікроорганізмів, у тест-системах використовують найважливіші антигени збудників ЛБ. Саме тому європейські тест-системи для імуноблоту готують із лізатів спірохет і/або очищених антигенів з різних видів *B. burgdorferi s. l.* Антигени підбирають залежно від поширення генотипів борелій у регіоні [140].

При проведенні дослідження використовують набори двох типів – вестерн-блот і лайн-блот [139, 141]. Набори вестерн-блоту містять тестові стрип-мембрани з електрофоретично розділеними нативними антигенами в порядку їх молекулярної маси. На мембрани можуть бути також нанесені 1-2 додаткові лінії з клінічно значущими антигенами. Це надійний метод, який виключає хибнопозитивні відповіді і перехресні реакції. У наборах лайн-блоту на тестові стрип-мембрани нанесені лише клінічно значущі антигени у певному порядку. Такий підхід використовується для розмежування антигенів до декількох збудників на одному стрипі [141]. В якості антигенів в імуноблоті в основному використовують рекомбінантні білки р83-100, р58, р41 (флагелін), VmpA (р39); OspC (р20-25), р17 (Dbp A), BBK32, VlsE, отримані для декількох видів борелій [142].

При ЛБ інколи специфічні антитіла в сироватці крові людини можуть бути відсутніми. Причинами помилково негативних результатів серологічного обстеження можуть бути ранній забір матеріалу до появи діагностичної кількості антитіл, швидкий початок лікування антибіотиками, що часто затримує імунну відповідь організму [9]. Європейською асоціацією узгоджених дій щодо ЛБ (EUCALB) з метою розробки стандартизації критеріїв інтерпретації результатів імуноблоту в Європі було проведено багатоцентрове дослідження [95]. Очікувалося, що імуноблоти, в яких застосовують рекомбінантні антигени, вирішать цю проблему. Однак, з точки зору чутливості та специфічності, рекомбінантні блоти щодо виявлення специфічних IgM часто дають хибнопозитивні результати [143, 144].

Сероконверсія специфічних антитіл із IgM на IgG відбувається приблизно протягом шести тижнів. Вважають, що чутливість і специфічність сероконверсії перевищує 90 % [145, 146]. Водночас наявність специфічних IgM у сироватці крові більше шести тижнів можна вважати хибнопозитивним результатом через високий ризик неспецифічних перехресних реакцій. Однак можлива й затримка імунної відповіді через хаотичне застосування антибіотиків або наявність

коінфекцій [145]. Наявність у сироватці крові лише специфічних IgG до антигенів борелій за відсутності специфічних IgM є закономірною для пізньої дисемінованої і хронічної стадій ЛБ. Негативний результат серологічного дослідження щодо наявності специфічних антитіл класу G у пізніх стадіях захворювання ставить під сумнів діагноз ЛБ [4, 146]. Водночас наявність специфічних антибореліозних антитіл без будь-яких клінічних ознак і симптомів недуги свідчить про постінфекційний імунітет або безсимптомну сероконверсію [147].

Коли діагноз ЛБ вважається малоімовірним і об'єктивні симптоми не відповідають критеріям ЛБ, лабораторні дослідження не проводять, щоб уникнути нерелевантних або хибнопозитивних результатів [148].

Для діагностики ІВт мікроскопічне дослідження мазків крові та ПЛР будуть найбільш інформативними лише в періоди гострої гарячки, коли наявна велика кількість спірохет у крові (більше 10^5 борелій в 1 мл). Культивування збудників цих недуг є складним процесом навіть за наявності високої спірохетемії, оскільки борелії важко адаптуються до живильних середовищ [23].

Найінформативнішим методом специфічної діагностики кліщових поворотних гарячок та ІВт є лінійний імуноблот [43, 149, 150]. Це метод виявлення антитіл до окремих антигенів різних генотипів борелій, збудників кліщових поворотних гарячок, а також *B. miyamotoi*, *B. hermsii* та *B. turicatae*. Він заснований на постановці ІФА на нітроцелюлозних мембранах з гел'електрофорезом, на яких у вигляді окремих смуг розділяються специфічні білки. Унікальність цього виду імуноблоту полягає в його високій інформативності і достовірності отриманих результатів. Це надійний метод, що виключає хибнопозитивні результати і перехресні реакції утворення антитіл до антигенів збудників кліщових поворотних гарячок, а також *B. miyamotoi*, *B. hermsii* та *B. turicatae*, і Лайм-бореліозу через їх тісний філогенетичний

зв'язок, що часто спостерігають в серологічних тестах, в яких застосовують як антигени суцільні клітинні лізати.

Лікування хворих на ЛБ передбачає проведення комплексної терапії з обов'язковим призначенням етіотропних і патогенетичних засобів [25]. Результати досліджень *in vitro* показали, що штами *B. burgdorferi s. l.* чутливі до антибіотиків тетрациклінового ряду, макролідів, більшості пеніцилінів, багатьох цефалоспоринів другого і третього покоління. Водночас зазначені борелії стійкі до дії фторхінолонів, рифампіцину і цефалоспоринів першого покоління. Тривалість терапії і кількість курсів залежать від стадії та тяжкості захворювання, а також наявності коінфекцій [95]. Однією з причин відсутності успіху терапії може бути поєднання ЛБ з іншими кліщовими інфекціями, зокрема з ІВм, ознаками якої є гарячка, біль голови, лімфаденопатія, втома/загальна слабкість. Науковці України і світу припускають синергічну дію борелій зазначених генотипів, хоча механізм такого поєднаного впливу цих бактерій на організм людини досі вивчений недостатньо [38]. Для лікування пізньої дисемінованої стадії ЛБ найчастіше застосовують доксицикліну гідрохлорид. Хоча на вибір антибіотика також впливають такі чинники як вік пацієнта, наявність алергічних реакцій на препарати, виникнення побічних ефектів, а також клінічні прояви захворювання, амбулаторне чи стаціонарне лікування, спосіб введення препарату в організм. Тривалість курсу антибіотикотерапії варіює від 7 до 28 днів залежно від зазначених вище факторів. Варто також відзначити, що доксицикліну гідрохлорид і азитроміцин мають гарну проникність всередину клітини. Це також потрібно враховувати з огляду на внутрішньоклітинну локалізацію борелій [151].

Думки науковців Європи стосовно застосування антибіотиків різних груп у терапії ЛС розділилися. Найчастіше, третина фахівців, рекомендують застосовувати пеніцилін (32,67 %), інші – доксицикліну гідрохлорид (22,77 %). Решту антибіотиків, зокрема з групи макролідів, рекомендують призначати значно рідше (4,95 %) [152]. Також науковці кафедри дерматології

Сілезького медичного університету (Польща) описують випадок ЛС нижньої кінцівки з лабораторно підтвердженим діагнозом ЛБ, коли був використаний чотиритижневий курс доксицикліну гідрохлориду. Через шість місяців після закінчення антибіотикотерапії на ураженій ділянці спостерігалася лише легка гіперпігментація шкіри. Протягом 12 місяців спостереження не з'являлося нових уражень шкіри [153].

Окрім дії на збудника ЛБ доксицикліну гідрохлорид має також властивості інгібувати матриксні металопротеїнази (ММП), які беруть участь у багатьох біологічних процесах за допомогою цинк-залежних мультидоменних ендопептидаз. Зокрема, доксицикліну гідрохлорид інгібує синтез ММП-3 у фібробластах, нейронах та ендотеліальних клітинах, тому його можна використовувати для лікування деяких захворювань, які спричинюють свербіж шкіри або її фіброз [154].

Коли вперше було виявлено, що антибіотики тетрациклінової групи функціонують як інгібітори ММП за механізмами, не пов'язаними з їх традиційною антибіотичною активністю, відразу було припущено, що ця властивість буде корисною пацієнтам, які мають різні колагенози (хвороби сполучної тканини). Обґрунтування було таким: з одного боку, колаген є основним структурним білком усіх сполучних тканин в організмі, з іншого – єдиними ферментами, що виробляються тканинами організму, які можуть розщеплювати колаген, а також атакувати інші складові сполучної тканини, є колагенази та інші ММП [155].

Іншим важливим ефектом, що здебільшого сприяє загальній імунорегуляторній активності тетрациклінів, є втручання у вироблення цитокінів нейтрофілів і макрофагів під час запальних станів. Тетрацикліни пригнічують цитокіни, такі як TNF- α , (IL-1 β та IL-6, які беруть участь у запальних процесах при різних захворюваннях шкіри [156].

Одними із механізмів, які можуть сприяти хронічній або стійкій інфекції та знижувати ефективність антибіотиків є здатність борелій локалізуватися

внутрішньоклітинно, а також утворювати біоплівки, круглі тіла та персистери. З іншого боку, полімікробне зараження є частим явищем у кліщів, що може спричинити появу різних коінфекцій у людей після нападу цих членистоногих [157]. Такі поліінфекції можуть ускладнити клінічне і терапевтичне лікування ЛБ, оскільки можуть призвести до неправильного діагнозу, а відтак і до неефективності лікування антибіотиками, спрямованого виключно на збудників ЛБ [158].

IVm, як правило, ефективно лікується антибіотиками при дотриманні рекомендацій, що використовуються для терапії ЛБ [22]. При цій недозі доза 200 мг доксицикліну гідрохлориду один або два рази на день протягом двох тижнів виявилася ефективною [118, 127].

Проте лікування хворих на IVm натепер емпірично базується на стандартних схемах, які використовують для терапії ЛБ, хоча клінічних рекомендацій на сьогодні немає. Водночас, чутливість *B. miyamotoi* до протимікробних засобів ще не з'ясована, зокрема й через труднощі з культивуванням цієї бактерії *in vitro* [159].

Враховуючи, що у хворих на ЛБ часто спостерігають порушення функції печінки та жовчовідних шляхів, а також прояви синдрому метаболічної інтоксикації як результат побічних ефектів використання імунотропних препаратів, протизапальної чи антибактерійної терапії, доцільно у базовому допоміжному лікуванні використовувати гепатопротектори з вираженими антиоксидантними властивостями.

На підставі проведеного вивчення доступної нам наукової літератури встановлено, що єдиних стандартів надання лікувальної допомоги пацієнтам із ЛБ та IVm немає. Тому необхідні подальші дослідження клінічних особливостей та етіологічних і патогенетичних механізмів цих захворювань, що дозволило б створити належний лікувально-діагностичний алгоритм.

1.3 Клініко-патогенетичні особливості перебігу локалізованої склеродермії, сучасні можливості діагностики недуги і принципи терапії хворих

Локалізована склеродермія (ЛС) – хронічне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням шкіри і підлеглих тканин, яке характеризується появою вогнищ склерозу на тлі запальних явищ (еритема, набряк) і подальшим розвитком атрофії і гіпо / гіперпігментації шкіри [27]. ЛС – імуно-опосередковане захворювання, пов'язане з автоімунними явищами, при якому надлишок синтезу і відкладення колагену в шкірі та сполучній тканині призводить до затвердіння шкірних ділянок [27, 160, 161].

ЛС є однією з актуальних проблем сучасної дерматології [162]. Це захворювання має прогресуючий перебіг і складні патогенетичні механізми [163]. Незважаючи на проведені імунологічні та біохімічні дослідження, залишається нез'ясованою природа локального асиметричного запалення шкіри з наступним склерозом [12]. Вважають, що захворювання виникає внаслідок складної взаємодії генетичних і екзогенних факторів [164]. Зокрема, окрім генетичної схильності, важливу роль відіграють порушення синтезу та обміну колагену, глікопротеїнів, патологія мікроциркуляторного русла, наявність дефектів гуморального і клітинного імунітету, що сприяє утворенню автоантитіл [165]. Можна вважати, що різноманітні ендокринні порушення [166], метаболічні, неврологічні (міопатичні), генетичні [167, 168] патологічні стани, поєднуючись із шкідливою дією зовнішніх факторів, призводять до формування змін, характерних для ЛС. Таким чином, більшість вітчизняних і закордонних дослідників визнають мультифакторну природу виникнення ЛС [12]. Тригерними екзогенними факторами розвитку захворювання, за даними наукової літератури, є травми, у тому числі опіки і післяопераційні рубці [169, 170], стреси, переохолодження, інсоляція, раніше проведена вакцинація [171, 172], контакт із хімічними речовинами – пестицидами, силіконами, ад'ювантами [173], прийом деяких лікарських препаратів [174–176],

радіотерапія [177, 178], укуси кліщів [179], перенесена вірусна [180, 181] або бактерійна інфекція, зокрема спричинена *B. burgdorferi s. l.* [12, 32–37, 116, 151, 182–184], *B. miyamotoi* [88] та *Bartonella species* [38]. Згідно з даними літератури, причетність бартонели є ймовірною для розвитку ЛС. Для бартонельозу характерні такі симптоми: збільшення лімфатичних вузлів, гарячка, втома/загальна слабкість, ураження шкіри, опорно-рухового апарату, нервової та серцево-судинної систем, очей і шлунково-кишкового тракту. Щодо шкірних проявів, при бартонельозі описують кропив'янку, вузлувату еритему, мультиформну еритему, ЛС, кільчасту гранульому, лейкоцитокластний васкуліт, гранулематозні й ангіопроліферативні реакції, гіпер- або гіпопігментації, вогнищеву алопецію, дифузну плямисту екзантему [38, 39]. У багатьох пацієнтів із бартонельозом виявляють різноманітні порушення сполучної тканини [40–42]. Причиною цього може бути здатність бартонел впливати на запальні процеси у хворих, перебудовувати сполучну тканину, що супроводжується змінами в позаклітинному матриксі і колагенових волокнах. При хронічному запаленні відбувається пошкодження тканин, а бартонели спричинюють і посилюють запалення, у результаті чого виникає своєрідний прозапальний стан, при якому порушується сполучна тканина [42]. З наукової літератури також відомо, що бартонели у великій кількості знаходяться в сполучній тканині і створюють спайки в позаклітинному матриксі з колагеном, ламініном, фібронектином, інтегринами. На поверхні бартонел містяться специфічні білки, відомі як адгезини (Pap31, Bartonella Adhesin A, Trimeric Autotransporter Adhesins), які дозволяють бактеріям зв'язуватися з колагеном, фібронектином і гепарином (глікозаміноглікан). Дослідження показали, що зазначені бактерії мають здатність до зв'язування з колагеном 9-го і 10-го типів, можливо, ще й 4-го типу [185]. Бартонели також стимулюють цитокіни, які контролюють аспекти вродженої імунної відповіді пацієнта. Завдяки серії взаємодій бартонели спричинюють запальну відповідь, вивільняючи прозапальні інтерлейкіни (ІЛ-6, ІЛ-8) в екстрацелюлярний матрикс. В організмі

людини це може призвести до проліферації ендотелію, пригнічення апоптозу клітин-господарів (зменшується здатність клітини зазнавати запрограмованої та контрольованої біологічної смерті), стимуляції міграції ендотелію (збільшується утворення нових капілярів) і зростання епідермального фактору росту (стимулюється ріст різних типів клітин, таких як фібробласти та епітеліальні клітини). Також посилюється регуляція матриць металопротеїназ (ММР-2 і ММР-9), які руйнують частини екстрацелюлярного матриксу і колагену [40]. Проте, зв'язок *Bartonella spp.* з розвитком ЛС ще потребує вивчення.

Науковці України та світу у своїх роботах вказують, що у ряду хворих ЛС є одним із проявів пізньої стадії ЛБ [12, 32–37, 116, 151, 182–184]. Це підтверджується визначенням у них високого титру антитіл до *B. burgdorferi s. l.* і швидким покращенням їх загального стану після лікування антибактерійними препаратами [186]. Інші дослідники ставлять під сумнів етіологічне значення *B. burgdorferi* у виникненні ЛС і стверджують, що пізні ураження шкіри при ЛБ можуть супроводжуватися псевдосклеротичними змінами, які, проте, не можна вважати проявом істинної ЛС. Тому поряд з інфекційною теорією розвитку склеродермії допускається мультифакторний генез захворювання, обумовлений взаємодією ряду несприятливих екзо- і ендогенних чинників. [12]. Значення зазначених вище кліщових інфекцій як можливих тригерів ЛС, зокрема в Україні, потребує подальшого дослідження.

При ЛС існує хронічна опосередкована Т-клітинами імунна реакція проти борелій з наявністю клітин CD3+ та CD4+ у шкірному інфільтраті. Борелії зв'язуються з білками позаклітинного матриксу, у тому числі й з білком, що зв'язує глікозаміноглікани, білок, фібрoneктин і протеоглікан декорину. Вони активують металопротеази і спричинюють деградацію позаклітинного матриксу. Борелії також мають високу спорідненість до колагенових волокон, що підтверджено методом електронної мікроскопії [52, 187]. Пошкодження сполучної тканини з руйнуванням колагену призводить до фіброзу та атрофії

шкіри. Припускають, що шкірні зміни при ЛБ є початковими проявами хронічного атрофічного акродерматиту, які доцільно розглядати як псевдосклеродермію [52].

Захворювання реєструють у всіх вікових групах, але найчастіше у хворих працездатного віку (18-52 роки), що і визначає медико-соціальну значимість ЛС. [165] Середній вік дорослих, в яких виникає недуга, становить 40 років, а у дітей вона з'являється у віці від 2 до 14 років. Захворювання більш поширене серед жінок – співвідношення ЛС у жінок і чоловіків становить 2,6 до 1 [27, 188, 189].

Повідомляється, що захворюваність на ЛС становить приблизно 27 випадків на 1 000 000 людей [188].

У науковій літературі зустрічається кілька класифікацій ЛС.

Найбільш широко використовують класифікацію клініки Мауо (у спрощеній формі) через її об'єктивність і повноту охоплення клінічних проявів [27].

Відповідно до цієї класифікації існує п'ять груп ЛС, а саме:

1. Обмежена форма склеродермії. Морфеа (вогнищева або бляшкова склеродермія), краплиноподібна та атрофодермія Пазіні-П'єрні.
2. Генералізована форма склеродермії. Генералізована локалізована склеродермія, пансклеротична склеродермія, еозинофільний фасциїт.
3. Бульозна форма склеродермії.
4. Лінійна форма склеродермії. Лінійна ЛС, лінійна склеродермія «en coup de saber» і прогресуюча геміатрофія обличчя.
5. Глибока форма склеродермії [27].

Клінічна картина ЛС визначається шкірними симптомами і, можливими, позашкірними проявами. До шкірних проявів відносяться свербіж, болючість, відчуття поколювання або стягнутості шкіри, а також зміна об'єму і деформація ураженої ділянки шкіри [188].

ЛС включає початкову фазу запалення, після якої настають пізні склеротичні та/або атрофічні фази, які можуть захоплювати глибші структури, зокрема м'язи і кістки. Активна стадія (запалення) характеризується розвитком нових уражень, збільшенням ущільнення і/або розширенням наявних уражень, або фіолетовим/червоним вінчиком навколо наявних уражень. При неактивній стадії кількість уражень не змінюється, а наявні ураження не змінюються в розмірі або стають меншими, ущільнення не змінюється або зменшується, а еритема відсутня. Згідно з даними наукової літератури, лише під час ранньої фази запалення ефективне медичне втручання може зупинити прогресування захворювання і запобігти погіршенню клінічних проявів недуги [187].

При гістологічному дослідженні активність при ЛС характеризується запальним шкірним і підшкірним лімфоцитарним інфільтратом, що клінічно проявляється у вигляді еритеми, набряку і розширення ураження, при цьому пацієнти повідомляють про біль та свербіж в ділянці вогнищ уражень. Фіброзна фаза часто спочатку починається із запалення і характеризується щільним відкладенням колагену з домішками запальних клітин, що проявляється у вигляді затверділих жовто-білих бляшок з еритемною або фіолетовою облямівкою. Ці змішані запальні та склеротичні ураження в кінцевому підсумку переходять у неактивну фазу, яка характеризується усуненням запалення з прогресуванням склерозу до атрофії дерми, а іноді й підлеглих м'язих тканин. Патологічні зміни при ЛС захоплюють дерму, підшкірну жирову клітковину, а іноді й м'язи і кістки. Фіброз та атрофія дерми, м'язих тканин і кісток можуть спричинити значні деформації та функціональні порушення: контрактури, розбіжність довжини кінцівок або обмеження рухів в діапазоні [40]

Клінічно виділяють три стадії розвитку ЛС: еритеми/набряку, склерозу (ущільнення) й атрофії шкіри. У типових випадках захворювання починається з появи на шкірі рожевих, фіолетових плям округлої і/або смугастої форми, іноді з явищами набряку. У стадію склерозу в плямах утворюються осередки ущільнення шкіри кольору слонов'ячої кістки з гладкою поверхнею і характерним

воскоподібним блиском [190]. В активній стадії хвороби, по периферії вогнищ спостерігають запальний вінчик лілового або рожево-бузкового кольору [191]. У місцях ураження розвивається ущільнення із захопленням підшкірної клітковини, у результаті чого бляшка може набувати щільності хряща, потовиділення зменшене або відсутнє, порушується функція сальних залоз і ріст волосся. З часом або на фоні адекватного лікування ущільнення шкіри може зменшуватися. Під час стадії атрофії у вогнищах склеродермії ущільнення поступово зменшується, шкіра стає тонкою як цигарковий папір, центр бляшки западає і розвивається атрофія шкіри, з'являються телеангіектазії, стійка гіпер- або гіпопігментація [188].

При формуванні глибоких вогнищ склеродермії, крім шкіри, у патологічний процес можуть залучатися підлеглі тканини: підшкірна клітковина, фасції, м'язи і кістки [189].

Бляшкова склеродермія може локалізуватися на будь-яких ділянках шкіри, де з'являються різних розмірів (від монети до долоні і більше), поодинокі або множинні, дещо набряклі, круглі або овальні бляшки, рожеві з ліловим або бузковим відтінком. Колір шкіри у місцях ураження жовтувато-білий, по периферії – рожево-бузковий, із лівідним віночком («lilak ring»), який є відображенням активності процесу. У центрі бляшки відзначають різного ступеня дерматосклероз у вигляді ущільненої шкіри, воскоподібно-сіруватого забарвлення або кольору слонової кістки, із гладкою блискучою поверхнею. Периферичний ріст бляшки і поява нових вогнищ відбувається повільно. У вогнищах та прилеглих ділянках шкіри в деяких випадках наявні пігментація і телеангіектазії [190, 191].

Краплиноподібна форма локалізованої склеродермії (*guttate morphea*) характеризується невеликими, жовто-білими склеротичними ураженнями шкіри з блискучою поверхнею, які виникають переважно на тулубі (<1 см у діаметрі, оточені бузковим кільцем під час активного процесу) [27].

Атрофодермія Пазіні-П'єрні локалізується на шкірі тулуба і кінцівок (у глибоких шарах дерми і підшкірно-жирової клітковини). Особливістю цієї форми є те, що в межах вогнища ураження виникають запалі атрофічні бляшки без попереднього ущільнення синюшно-бурого кольору або з коричневим відтінком, у ділянці елементів висипки просвічуються судини.

Генералізована форма ЛС діагностується, коли уражені більше 7-10-ти анатомічних ділянок. Типовими місцями локалізації уражень є тулуб, стегна, а також попереково-крижова ділянка. Часто бляшки виникають симетрично на різних стадіях розвитку захворювання і можуть зливатися.

Бульозна форма склеродермії є рідкісною формою ЛС і характеризується появою у вогнищах ураження пухирів, везикул та ерозій [192].

Лінійна склеродермія характеризується виникненням на шкірі одного або декількох вогнищ еритеми і/або склерозу лінійної форми, що локалізуються, як правило, на одній половині тіла за ходом судинно-нервового пучка або ліній Блашко із залученням дерми, підшкірних структур, фасцій і підлеглих кісток. Вогнища ураження найчастіше виявляються на кінцівках, обличчі або волосистій частині голови (геміатрофія Паррі-Ромберга і лінійна склеродермія по типу «удару шаблею») [193].

Глибока склеродермія натепер найбільш рідкісна форма ЛС (<5 % пацієнтів), для неї характерне ураження більш глибоких шарів сполучної тканини, тобто жирової тканини, фасцій, м'язів. Вогнища, як правило, розташовані симетрично, переважно на кінцівках. Шкіра над ними незначно пігментована або не змінена. Описані випадки розвитку глибокої локалізованої склеродермії у пацієнтів у місцях ін'єкцій при вакцинації або внутрішньом'язових введеннях вітаміну К [194].

Важливо враховувати ознаки активності ЛС: вогнища з вираженою або помірною еритемою, поява нових вогнищ або розширення старих, оскільки шкірні зміни в активній стадії захворювання мають більше шансів на поліпшення, тоді як неактивні склеротичні або атрофічні ураження погано

реагують на лікування [195]. Іншими показниками активності захворювання є теплі на дотик вогнища, легка еритема, виражена або помірна індурація межі вогнища ураження, посилення випадіння волосся на голові, брів або вій, підвищена креатинкіназа та гістологічний висновок [29].

Зміни шкіри, спричинені ЛС, мають різний ступінь впливу на якість життя людини і можуть призвести до незворотних фізичних і психологічних збитків [190–192]. Поверхнева ЛС спричинює свербіж, біль та естетичні занепокоєння, тоді як глибока склеродермія може зумовити, особливо у дітей у стадії росту, м'язові спазми, інвалідність, деформацію і різницю у довжині кінцівок. Біль, втома, стигматизація, негативний вплив хвороби на повсякденне життя і менша соціальна прийнятність та підтримка роблять хворих на ЛС більш сприйнятливими до психічних розладів, таких як тривога та депресія [192–195].

Правильна діагностика ЛС є важливим допоміжним засобом у постановці діагнозу і виборі методу лікування. Вирішальним аспектом діагностики пацієнтів із ЛС є оцінка активності та важкості захворювання і ступеня ураження тканин. Точний аналіз цих параметрів важливий для спостереження за перебігом захворювання і прийняття адекватних терапевтичних рішень. Постановка діагнозу ґрунтується на аналізі даних анамнезу і клінічній картині захворювання. Специфічних лабораторних тестів, що дозволяють підтвердити захворювання, не розроблено. При всіх формах локалізованої склеродермії повинні бути виконані клінічний і біохімічний аналізи крові [196]. За показаннями з діагностичною метою виконується біопсія. Ступінь ураження тканин і тяжкість/активність захворювання оцінюють за допомогою методів візуалізації, включаючи ультрасонографію, лазерну доплерівську флоуметрію, електроміографію, магнітно-резонансну томографію, термографію та дурометрію [197–200]. Однак ці методи мають свої обмеження, оскільки вони вимагають технічної стандартизації, тому для рутинної оцінки ЛС запропоновано індекс mLoSSI (the modified Localized Skin Severity Index) – для оцінки активності/тяжкості захворювання [201–203]. Окрім цього, даний індекс

використовують для оцінки результату відповіді пацієнтів на проведене лікування [204–206].

Аналіз наукових джерел вказує на відсутність загальноприйнятих інструкцій, методичних рекомендацій і чітких уявлень про діагностичний алгоритм при ЛС. Тому для покращення результатів лікування хворих на ЛС необхідна розробка комплексу клініко-інструментальних і клініко-лабораторних диференційно-діагностичних критеріїв ЛС з можливим урахуванням патогенетичного обґрунтування та етіологічного чинника.

Тому усі методи досліджень ЛС визначають основні напрямки щодо удосконалення існуючих і пошуку нових способів діагностики цієї недуги на підставі сучасних технологій із впровадженням їх у клінічну практику.

Оскільки ЛС є багатокомпонентним захворюванням із складним патогенезом, його лікування залишається складним завданням для лікарів через прогресуючий характер недуги з розвитком незворотнього фіброзу. Велика кількість підходів до лікування ЛС, які існують натеper, недостатньо ефективні і не припиняють прогресуючого обтяження процесу і часто супроводжуються побічними явищами.

Патогенез ЛС до кінця не вивчений, але відомо, що призводить до збільшення вироблення колагену і зменшення руйнування колагену [207]. Тому лікування пацієнтів із ЛС зазвичай комплексне, з урахуванням можливих патогенетичних механізмів, а також супутньої патології.

Відомо, що ЛС характеризується рецидивними і ремітуючими періодами активності, які відзначаються запаленням і фіброзом, що призводить до неактивного періоду з пошкодженням та атрофією. Неконтрольована активність захворювання при ЛС може призвести до постійної деформації та функціональних порушень, тому рання діагностика і лікування є вкрай необхідними для мінімізації пошкодження [208]. Зупинити прогресування захворювання і запобігти погіршенню стану хворого здатне адекватне лікування лише під час ранньої фази запалення [201].

Успішність терапії при активних ушкодженнях визначається зменшенням або усуненням еритеми, а потім розм'якшенням склеротичних уражень (при індурації) і відростанням волосся на ураженій шкірі (при атрофії) [209].

Залежно від встановлених тригерних факторів дерматозу, форми і стадії захворювання в лікувальний комплекс залучають засоби, які мають протизапальну й антифіброзну дію, покращують мікроциркуляцію крові та метаболічні процеси в шкірі, а також впливають на ймовірний етіологічний чинник ЛС [28].

Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на локалізовану склеродермію (Наказ МОЗ України від 08.05.2009 р. № 312), одним із основних засобів комплексної терапії є антибактерійний препарат пеніцилін, який, за даними наукової літератури, припиняє прогресування захворювання, зменшує еритему та ущільнення шкіри. Вважають, що пеніцилін має сануючий вплив за наявності фокальної інфекції, чинить імуносупресивну й судинорозширювальну дію, пригнічує надлишкове фіброзоутворення, покращує мікроциркуляцію крові [165, 210].

Іншим препаратом, який широко використовують у дерматології через його антибактерійні та протизапальні властивості, а також хороший профіль безпеки, є антибіотик тетрациклінового ряду доксицикліну гідрохлорид [211]. Крім антимікробної активності тетрацикліни також виявляють широкий спектр протизапальних і антифібротичних властивостей, охоплюючи здатність знижувати активність синтази оксиду азоту (II), інгібувати матричні металопротеїнази та різноманітні інші медіатори запалення. [153].

Топічна терапія ЛС є суттєвим доповненням до системного лікування цього дерматозу [212]. Зазвичай використовують аплікації засобів для зовнішнього застосування і фізіотерапію. Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим на локалізовану склеродермію (Наказ МОЗ України від 08.05.2009 р. № 312) для місцевого лікування використовують препарати для покращення процесів трофіки, попередження або зменшення вторинної

дегенерації в клітинних системах, прискорення синтезу колагенів (актовегін, траумель С, солкосерил) [210, 213]

Дотепер не вирішено питання терапії ЛС залежно від етіологічного чинника, характеру і ступеня ураження шкірних покривів та підлеглих тканин. Тому єдиних стандартів надання лікувальної допомоги хворим на ЛС тепер в Україні немає. Окрім того, у доступній нам науковій літературі не знайдено опису критеріїв, розроблених для лікування хворих на ЛС, саме за наявності у них бореліозної інфекції.

Отже, запорукою успішного лікування хворих на ЛС є рання діагностика дерматозу на стадії запалення, з'ясування можливого етіологічного фактора недуги і вчасне проведення терапевтичних заходів.

РЕЗЮМЕ

ЛБ натеper є найрозповсюдженішою кліщовою інфекцією, захворюваність на яку невинно зростає як у світі, так і в Україні. Захворюваність на ЛС також збільшується. Попри те, що в науковій літературі є поодинокі дані про можливість поєднання ЛБ із ЛС, клініко-епідеміологічні особливості такої коморбідної патології вивчені недостатньо. З'ясування клінічних особливостей ЛС у пацієнтів із ЛБ, а також вивчення етіологічної структури ЛБ у цієї когорти пацієнтів натеper потребує нагального вирішення. Доцільно проводити дослідження щодо вивчення етіологічних, епідеміологічних і клінічних особливостей ЛБ у поєднанні з ІВт. Важливо оцінити РНІФ (технологія «БЮЧИП») для серологічної діагностики бартонельозу у хворих із ЛБ, поєднаним із ЛС. Є потреба у розробці та апробації раціональної схеми комплексного лікування хворих на ЛБ у поєднанні з ЛС.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика хворих. Об'єм виконаних досліджень

У роботі представлено матеріали клінічних і лабораторно-інструментальних (рутинних та спеціальних) досліджень, які проводили на базі інфекційного відділення «Тернопільська міська клінічна лікарня швидкої допомоги»; ГОР КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня», КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер»; у лабораторії Центру з вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами, який функціонує при Тернопільському національному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського МОЗ України; а також у лабораторії «IGeneX Inc.» (Мілпітас, Каліфорнія, США).

Під спостереженням знаходилося 174 хворих, 45 (25,9 %) пацієнтів із Лайм-бореліозом (ЛБ) у поєднанні з локалізованою склеродермією (ЛС), 77 (44,3 %) – із ЛС без ЛБ. Решту, 52 (29,8 %) – склали особи із ЛБ без ЛС. У той же час, в останній групі хворих було 25 (14,4 %) осіб лише з ЛБ, 27 (15,5 %) – із ЛБ у поєднанні з інфекцією, спричиненою *B. miyamotoi* (ІВм) (рис. 2.1).

Критерії включення:

- особи віком від 18 років;
- проживання в ендемічній зоні щодо кліщових інфекцій і/або наявність укусів кліщів в анамнезі;
- наявність клінічних ознак ЛБ та ІВм;
- наявність ЛС (набряк/еритема, ущільнення, атофія шкіри);
- особи без інших гострих інфекційних захворювань, хронічних хвороб у стадії загострення; ознак системного патологічного процесу;
- не приймали імуноотропних препаратів і не вакцинувалися впродовж останніх 30 днів перед відбором зразків крові;

- обстежені на наявність деяких інших інфекційних захворювань: гранулоцитарний анаплазмоз людини, сифіліс;
- позитивний результат лабораторного дослідження (імуноферментний аналіз (ІФА), імунолот) що підтверджує наявність ЛБ та ІВм;
- письмова інформована згода на участь у дослідженні згідно з Гельсінською декларацією з прав пацієнта.

Пацієнти, які не відповідали зазначеним вище критеріям, були виключені з дослідження.

Контрольну групу склали 25 донорів крові, які в анамнезі не вказували на присмокування кліщів і не мали клінічних симптомів ЛБ чи ІВм. Встановлено, що у цієї групи обстежених не було гострих хвороб і хронічних форм недуг у стадії загострення (рис. 2.1).

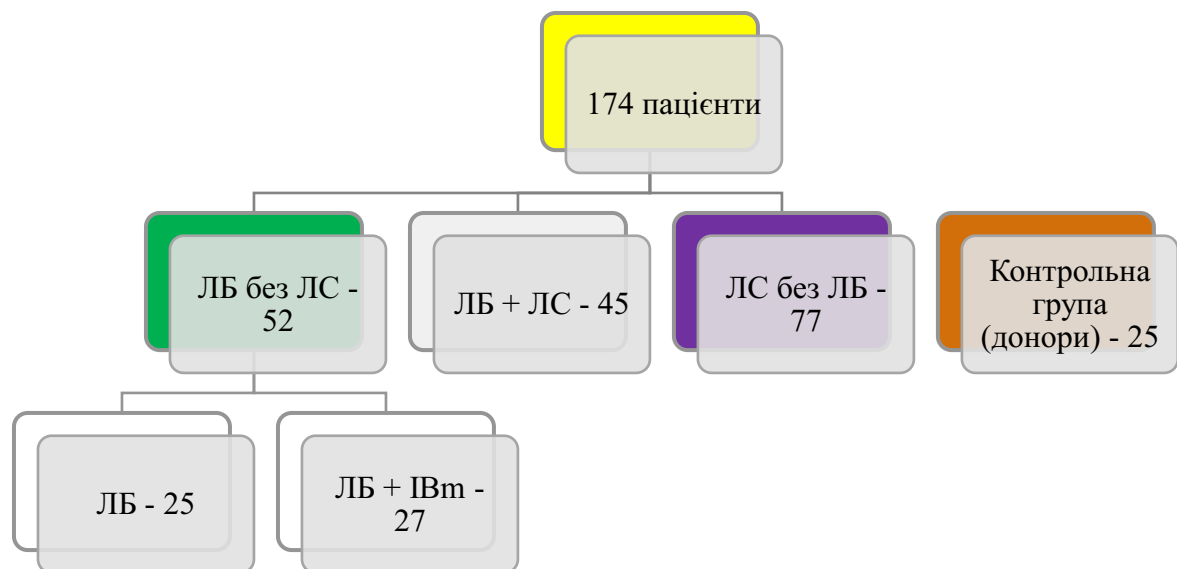


Рисунок 2.1 – Розподіл обстежених хворих на групи

Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 71 від 25.10.2022 р.) порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено.

Діагноз ЛБ встановлювали за Міжнародною статистичною класифікацією хвороб і проблем, пов'язаних зі здоров'ям, десятого перегляду (МКХ-10), відповідно до якої він належить до підрозділу «Інші інфекції, спричинені спірохетами», і кодується як А 69.2. Серед пацієнтів із ЛБ виявляли осіб, в яких переважали ураження тих чи інших органів і систем, враховували можливість поєднання органних уражень при цій патології.

ІВт, відповідно до МКХ-10, також належить до інших інфекцій, спричинених спірохетами, кодується як А69.8 («Інші уточнені спірохетні інфекції»).

Діагноз ЛС встановлювали клінічно, згідно з МКХ-10, в якій вона представлена у розділі «Захворювання шкіри і підшкірної клітковини», підрозділі «Інші локалізовані ураження сполучної тканини» за кодом L 94.0.

Серед обстежених хворих чоловіків було 73 (42,0 %), жінок – 101 (58,0 %). Усі були віком від 18 до 74 років (табл 2.1).

Таблиця 2.1 – Розподіл обстежених хворих за віком і статтю, n=174

Гендерний і віковий критерій	Групи хворих		
	ЛБ без ЛС, n=52	ЛБ + ЛС, n=45	ЛС без ЛБ, n=77
Чоловіки, абс.число (%)	50 (96,2 %)	11 (24,4 %)	12 (15,6 %)
Жінки, абс.число (%)	2 (3,8 %)	34 (75,6 %)	65 (84,4 %)
Середній вік чоловіків, (M ± m) роки	(45,6 ± 2,45)	(37,8 ± 4,23)	(39,3 ± 3,46)
Середній вік жінки, (M ± m) роки	(48,5 ± 2,5)	(47,7 ± 1,73)	(47,9 ± 2,05)

Основні прояви ЛБ характеризувалися наявністю болю і припухлості суглобів, болю м'язів, збільшених лімфатичних вузлів, втоми/загальної слабості, порушення концентрації уваги, підвищення температури тіла, болю голови, кардіалгій, неприємних відчуттів в ділянці серця, перебоїв у роботі серця, оніміння та відчуття слабкості в кінцівках.

Для оцінки активності вогнищ ЛС використали високовалідний модифікований індекс mLoSSI (the modified Localized Skin Severity Index), який обчислювали за такими трьома критеріями: поява нових вогнищ, еритема і щільність шкіри. Ці критерії оцінювали у балах і підраховували на 18 анатомічних ділянках шкіри (голова, шия, грудна клітка, живіт, спина (верхня і нижня частина), рука (права та ліва), передпліччя, долоні/пальці, сідниці/стегна, гомілки і стопи) [202].

Перший критерій – поява нових вогнищ або розширення вогнищ ЛС – становив 3 бали при появі нових вогнищ і/або збільшенні розмірів існуючих вогнищ протягом останнього місяця.

Другий критерій – інтенсивність еритеми на межі ураженої та здорової ділянок, яку оцінювали від 0 до 3 балів, де 0 балів – нормальна або постзапальна гіпер/гіпопігментація, 1 бал – рожева/легка еритема, 2 бали – червона/явна еритема, 3 бали – синюшна/виражена еритема [203].

Третій критерій – ущільнення (індурація) шкіри визначали в балах, використовуючи модифіковану шкалу за G.P. Rodnan, де 0 балів – відсутність змін, 1 бал – незначна щільність шкіри (можна легко зібрати в «складку»), 2 бали – щільність шкіри помірна (важко зібрати в «складку»), 3 бали – виражена (дошкоподібна) щільність шкіри. Оцінку ущільнення шкіри визначали на межі ураженої та здорової ділянок і порівнювали з неураженою контралатеральною або сусідньою (іпсилатеральною) ділянкою шкіри, якщо присутні симетричні ураження [201, 204, 205].

Окрім цього, динаміку модифікованого індексу mLoSSI використовували для оцінки ефективності лікування хворих на ЛС.

2.2 Анкета-опитувальник щодо Лайм-бореліозу

Для опитування пацієнтів використали анкету-опитувальник, розроблену фахівцями Державної Вищої школи ім. Папи Іоана-Павла II (Бяла Подляска,

Польща), та адаптовану для українських пацієнтів науковцями ТНМУ ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України. Анкета складається з декількох частин. Респонденти відповідали на питання щодо професійної приналежності, вказували епідеміологічні дані щодо нападів кліщів – сезонність, кількість укусів кліщів і місцевість, на якій їх завдали, а також локалізацію присмокування цих членистоногих до поверхні тіла людини, час видалення кліща після укусу і спосіб його видалення, появу перших клінічних ознак недуги, давали їх детальну характеристику, необхідну для призначення правильного лікування. Також респонденти інформували про застосування репелентів перед виходом у лісову/паркову зони та огляд шкірних покривів після повернення із них. Окрім того, пацієнти вказували на скарги, які турбували їх після укусів кліщів. Опитування пацієнтів проводилось у рамках науково-дослідницьких проектів Європейського Союзу.

2.3 Методи діагностики Лайм-бореліозу, інфекції, спричиненої *B. miyamotoi*, бартонельозу

2.3.1 Імуноферментний аналіз

У всіх обстежених пацієнтів визначали наявність специфічних антитіл у сироватках крові до збудників ЛБ. Дослідження проводили у два етапи. На першому етапі у сироватках крові методом ELISA з використанням тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина) виявляли антитіла класу М – тест-системою *Anti-Borrelia burgdorferi* ELISA (IgM), імуноглобуліни класу G – *Anti-Borrelia plus VlsE* ELISA (IgG). Остання тест-система додатково містить високо специфічний рекомбінантний антиген VlsE *B. burgdorferi* – варіабельний головний протеїн. Визначення цих антитіл базується на оптимізованій, вельми специфічній сирій лізатній суміші антигенів найбільш значимих, патогенних для людини штамів (*B. burgdorferi s. s.*, *B. afzelii* та *B. garinii*) і,

отже, визначає IgG антитіла з надзвичайно високою чутливістю й специфічністю [214, 215].

У цьому методі використовують антигени, покриті полістироловими пластинами з 96 лунками як тверду фазу для зв'язування специфічних антитіл у зразках сироваток крові пацієнтів за допомогою ферментативної кольорової реакції. Лунки з покритими антигеном реагентами інкубували з розведеними зразками сироваток крові пацієнтів. Якщо зразок містив специфічні антитіла до *B. burgdorferi*, вони зв'язувалися з лунками реагентів. На наступному етапі додавали мічені пероксидазою антитіла (кон'югат), які зв'язуються зі специфічними антитілами IgM чи IgG. Після додавання субстрату пероксидаза каталізує кольорову реакцію. Інтенсивність одержуваного кольору розчину пропорційна концентрації певного класу антитіл до *B. burgdorferi* у зразках пацієнта в межах діапазону вимірювань, яку перетворювали у кількісні значення за допомогою калібрувальної кривої.

Діапазон вимірювання від 2 до 200 Од/мл. Відповідно до рекомендацій виробника, показник ≥ 22 Од/мл вважали позитивним, 16-22 Од/мл – проміжним, ≤ 16 Од/мл – негативним [214, 215].

2.3.2 Імунний блотинг

На другому етапі сироватки крові хворих з позитивними і проміжними результатами першого етапу були досліджені методом імунного блотингу з використанням тест-системи EUROLINE *Borrelia RN-AT* компанії Euroimmun AG (Німеччина). Визначали специфічні антитіла IgM та IgG до окремих антигенів збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.* [216, 217].

Зазначений тест заснований на методиці лінійних блотів, які дозволяють генерувати комплексні комбіновані профілі антитіл на одному стрипі. Мембранні стрипи з багатьма антигенами борелій у вигляді тонких паралельних ліній використовують як антигенмісну тверду фазу. Мембрани закріплені у вигляді чипів у точно визначених положеннях на пластиковій

фользі. З метою усунення неспецифічних позитивних результатів на мембранній смужці наявні лише конкретні білки. У ланці IgM визначали специфічні антитіла до антигенів VlsE, p41, p39, OspC *B. afzelii* (Ba), OspC *B. burgdorferi s. s.* (Bb), OspC *B. garinii* (Bg) [216].

Згідно з рекомендаціями виробника тест-систем компанії Euroimmun AG (Німеччина), показник IgM вважали позитивним, проміжним або негативним залежно від комбінацій OspC-антигенів трьох видів борелій (*B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.* і *B. garinii*), p39 та VlsE Bb (табл. 2.2).

Таблиця 2.2 – Критерії оцінювання результатів імуноблоту щодо наявності антитіл класу IgM до бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові пацієнтів

Результат за антитілами		Смуги специфічних антигенів: p39, VlsE Bb	
		1 смуга позитивна	Відсутність позитивних смуг
Смуги OspC Ba або OspC Bb або OspC Bg	Смуга антигенів позитивна	Позитивний	Позитивний
	OspC Ba або OspC Bg слабо позитивна	Позитивний	Проміжний
	Смуга антигенів негативна	Позитивний	Негативний

У ланці IgG верифікували специфічні антитіла до VlsE Ba, VlsE Bb, VlsE Bg, LBa, LBb, p83, p41, p39, OspC (p25), p58, p21, p20, p19, p18 [217].

Згідно з рекомендаціями виробника, результат дослідження IgG вважали позитивним або негативним залежно від комбінацій VlsE-антигенів трьох видів борелій (*B. afzelii*, *B. burgdorferi sensu stricto* та *B. garinii*) та інших специфічних антигенів: p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, Lipid Ba, Lipid Bb (табл. 2.3).

На першому етапі обстеження мембранні стрипи інкубували зі зразком сироватки крові пацієнта. У випадку наявності в сироватці крові специфічних

антитіл (IgM або IgG) відбувається їх зв'язування з мембраною кон'югованих антигенів. На наступному етапі додавали антитіло (кон'югат), мічене лужною фосфатазою, яке зв'язується зі специфічними антитілами і каталізує кольорову реакцію. У випадку виявлення специфічних антитіл у відповідному місці локалізації антигена з'являється темна лінія, інтенсивність якої пропорційна концентрації антитіл.

Таблиця 2.3 – Критерії оцінювання результатів імуноблоту щодо наявності антитіл класу IgG до бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові пацієнтів

Результат за антитілами		Смуги специфічних антигенів: p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, Lipid Ba, Lipid Bb		
		2 або більше позитивних смуг	1 смуга позитивна	Відсутність позитивних смуг
Смуги VlsE Ba	Смуга антигенів позитивна	Позитивний	Позитивний	Позитивний
або VlsE Bb	Смуга антигенів слабо позитивна	Позитивний	Позитивний	Негативний
або VlsE Bg	Смуга антигенів негативна	Позитивний	Негативний	Негативний

Для оцінки проінкубованих тестових стрипів використовували програмне забезпечення EUROLineScan (EUROLabOffice vers. 4.0). Після промивання бідистильованою водою за допомогою пінцета вологі тестові стрипи поміщали на покриті адгезивною плівкою поле зеленого оціночного протоколу. Протокол із сухими стрипами сканували на сканері й оцінювали за допомогою програми EUROLineScan (рис. 2.2, 2.3). Відповідно до рекомендацій виробника, інтенсивність забарвлення стрипів у межах 19-256 вважали позитивним результатом, від 12 до 18 – проміжним, від 0 до 11 – негативним.



Рисунок 2.2 – Зразок протоколу оцінювання отриманих результатів імуноблоту (EUROLINE *Borrelia* RN-AT IgM) за допомогою програмного забезпечення EURO Line Scan

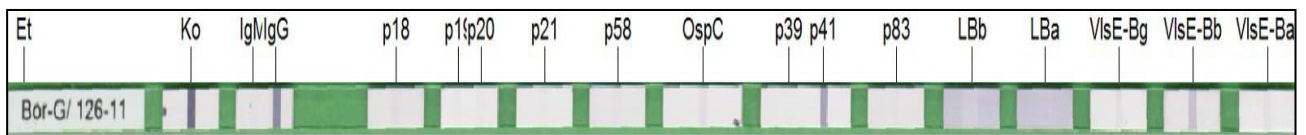


Рисунок 2.3 – Зразок протоколу оцінювання отриманих результатів імуноблоту (EUROLINE *Borrelia* RN-AT IgG) за допомогою програмного забезпечення EURO Line Scan

Також методом імуного блотингу з використанням тест-систем TBRF (Tick-borne relapsing fever) ImmunoBlots IgM and IgG [218, 219] у сироватках крові пацієнтів із ЛБ визначали наявність специфічних антитіл IgM та IgG до окремих високо специфічних антигенів *B. miyamotoi*. У наборах лінійних блотів на тестові стрип-мембрани нанесені тільки клінічно значущі антигени (нативні, синтетичні або рекомбінантні) *B. miyamotoi* у певному лінійному порядку. Зокрема, для виявлення антитіл до чотирьох антигенів-мішеней: GlpQ (периплазматичний фермент гліцерофосфодіестерази), VirA (імуногенний білок A) [149], fHbp (поверхневий ліпопротеїн, який пов'язує фактор H і з'єднаний з ним H-подібний білок і FlaB (флагелін B) [150]. У тому випадку, якщо присутні антитіла до певних антигенів, з'являється видима темна лінія у відповідному локусі стрипу [141].

Застосування лінійного блоту дозволило відкинути хибнопозитивні результати і перехресні реакції виявлення специфічних антитіл до *B. miyamotoi* та до *B. burgdorferi s. l.* (рис. 2.4).

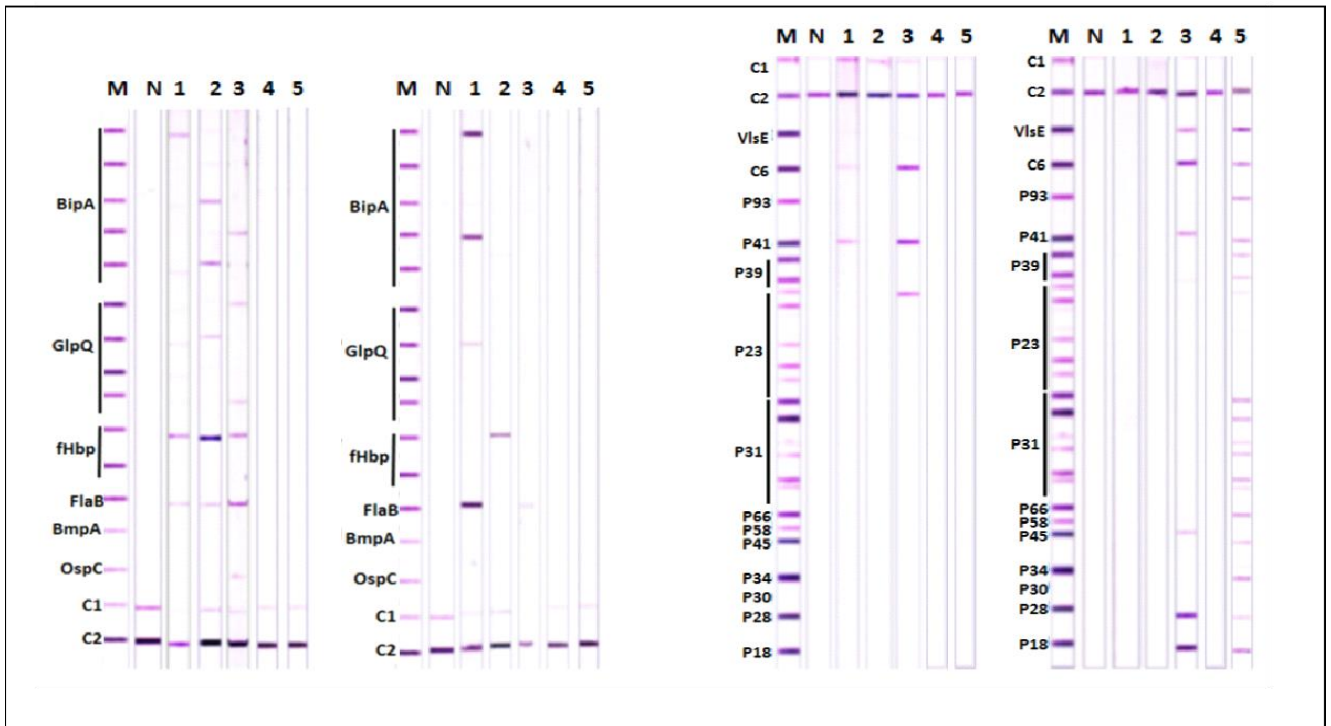


Рисунок 2.4 – Зразок протоколу оцінювання отриманих результатів імуноблоту щодо визначення специфічних антитіл до BipA (імуногенний білок А), специфічного антигену GlpQ (периплазматичний фермент гліцерофосфодіестерази) та fHbp (поверхневий ліпопротеїн, який пов'язує фактор Н і з'єднаний з ним Н-подібний білок, характерних для *B. miyamotoi*)

2.3.3 Полімеразна ланцюгова реакція у реальному часі

Для виявлення нуклеїнових кислот збудників кліщових інфекцій у кліщах, зібраних із людей, використали ПЛР у режимі реального часу. Визначали ДНК *B. burgdorferi s. l.*, застосовуючи набір «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi s. l.*», і ДНК *B. miyamotoi* за допомогою набору «РеалБест ДНК *B. miyamotoi*» [220–222].

Окрім того, використавши набір «РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum* / *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia chaeensis*», визначали ДНК *A. phagocytophilum*, яка є збудником гранулоцитарного анаплазмозу людини.

В основі цього методу лежить процес ампліфікації певного фрагменту ДНК, який вкладається в цикли, що повторюються. Надалі здійснювали вимірювання сигналів флуоресценції в кожному циклі полімеразно-ланцюгової реакції. Важливо, що від кількості ДНК збудника в досліджуваному зразку

залежить динаміка наростання флуоресценції. Результат виділення ДНК *Borrelia burgdorferi s. l.*, ДНК *B. miyamotoi* та ДНК *A. phagocytophilum / E. muris, E. chaeensis*» із сироватки крові пацієнта порівнювали з попередньо внесеним контрольним зразком. Чутливість і специфічність методу складає 100,0 %. Обробку отриманих результатів здійснювали в сервісній програмі «РеалБест діагностика».

2.3.4 Реакція непрямой імунофлуоресценції

Для визначення специфічних антитіл до *Bartonella henselae* та *B. quintana*, одних із збудників бартонельозу, у сироватках крові пацієнтів із ЛС без ЛБ застосували метод непрямой імунофлуоресценції (НІФ) з використанням тест-системи «Mosaic: *B. henselae / B. quintana* (IgG)», Euroimmun AG (Німеччина) [223].

У даній тест-системі застосовано технологію «БІОЧИП», яка дозволяє одночасно виявляти антитіл класу IgG до декількох видів бартонел.

Матеріалом для визначення специфічних антитіл IgG методом НІФ були сироватки крові пацієнтів із ЛС без ЛБ. Зразки сироваток крові пацієнтів, які досліджували, зберігали до 14 днів при температурі від + 2 °С до + 8 °С. Розведені зразки інкубували протягом одного робочого дня.

На першому етапі розведені зразки сироваток крові пацієнтів наносили на реакційне поле (лунки) предметних скелець, покривали слайдом «БІОЧИП» та інкубували їх. На другому етапі сформований комплекс антиген-антитіло фарбували міченими флуоресцеїном антитілами. У випадку позитивної реакції до антигенів зазначених вище бартонел приєднувалися специфічні антитіла класу IgG.

Оцінку зразків проводили в полі зору флуоресцентного мікроскопа Olympus IX70 у світлі ртутної лампи на 100 Вт, фільтр збудження з 470–490 нм, бар'єрний фільтр з 520–560 нм, ок ×10, об ×20; 40. Позитивним щодо наявності антитіл до *B. henselae* вважали результат, коли у взірці була наявна грубозерниста флуоресценція міченого флуоресцеїном комплексу антиген-антитіло, а до *B. quintana* – флуоресценція була від дрібно- до грубозернистої (рис. 2.5).

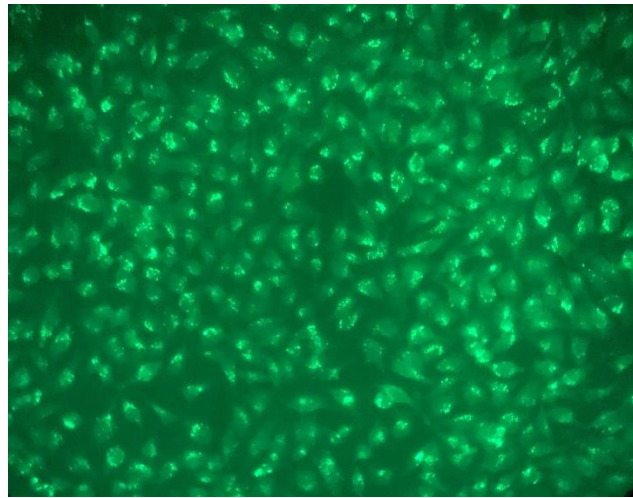


Рисунок 2.5 – Світіння імунних комплексів антиген-антитіло *B. henselae* у сироватці крові хворого С., 42 роки. Діагноз: Локалізована склеродермія, обмежена форма, хронічний перебіг. НІФ. Мікроскоп Olympus IX70, ок $\times 10$, об $\times 20;40$.

Примітка. На кольоровому малюнку – грубозернисте яскраво-зелене світіння.

Результати дослідження порівнювали із запропонованим компанією-виробником стандартним позитивним і негативним контролем (рис. 2.6).

Anti-Bartonella-henselae-IIFT (IgG/IgM)

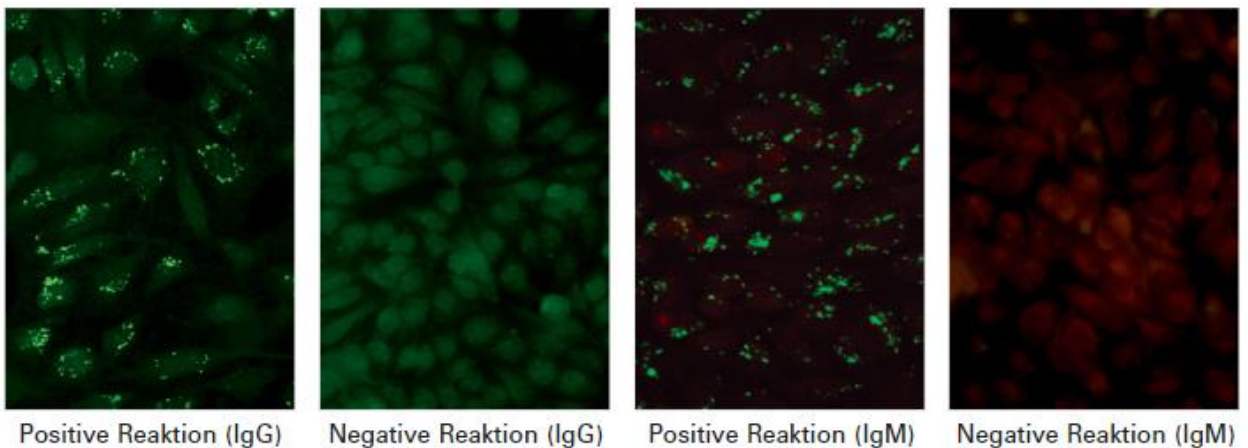


Рисунок 2.6 – Зразок позитивного і негативного результатів РНІФ до *B. henselae*, EUROIMMUN, Німеччина

Валідний контроль був підтверджений в усіх зразках.

2.4 Імуноферментний аналіз для визначення концентрації цитокінів у сироватках крові хворих

Інтерлейкіни (ІЛ) ІЛ-6 та ІЛ-10 визначали у сироватках крові пацієнтів за допомогою методу ІФА із застосуванням тест-системи виробництва ЗАТ «Вектор-Бест» [224, 225].

У цьому методі використовували твердофазний ІФА, в якому адсорбовані на твердій фазі моно- і поліклональні антитіла інкубували зі сироватками крові пацієнтів. На наступному етапі утворювався комплекс антиген-антитіло, який зв'язувався з імуноферментним кон'югантом і зафарбовувався розчином тетраметилбензидину. Інтенсивність одержаного кольору розчину була пропорційною концентрації інтерлейкіну у досліджуваних зразках. Референтними значеннями були такі концентрації цитокінів: для ІЛ-6 – до 10 пг/мл; для ІЛ-10 – до 31 пг/мл.

2.5 Визначення вмісту сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G і Е та еритроцитарного індексу інтоксикації

Концентрацію імуноглобулінів А, М, G та Е визначали методом ІФА з використанням наборів: «ІgА – загальний – ІФА – БЕСТ», «ІgМ – загальний – ІФА – БЕСТ», «ІgG – загальний – ІФА – БЕСТ», «ІgЕ – загальний – ІФА – БЕСТ». Для опрацювання отриманих результатів використали сервісну програму «РеалБест діагностика».

Ступінь ендогенної інтоксикації оцінювали за величиною еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІІ) [226]. Його визначали шляхом дослідження сорбційної здатності еритроцитів щодо 0,025 % розчину метиленового синього на ізотонічному розчині натрію хлориду, який у фізіологічних умовах не проникає через їх мембрани. Підвищення показника ЕІІ свідчить про ушкодження клітинних мембран та ендогенну інтоксикацію.

2.6 Статистичні методи дослідження

Статистичне опрацювання виконували з використанням методів параметричної та непараметричної статистики за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA» v. 10.0 StatSoft, USA.

Для кількісних даних із нормальним розподілом даних обчислювали значення середньої арифметичної ($M \pm$ стандартне відхилення SD), похибки визначення середньої арифметичної (m); для кількісних показників із не нормальним розподілом – медіани (Me) і нижнього (Lq) та верхнього квантилів (Uq); для якісних показників – абсолютної (n) і відносної кількості (%) та 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ).

За умови нормального розподілу даних використовували критерій Стьюдента, при не нормальному розподілі – критерії Манна-Уїтні, Вілкоксона, Мак-Немара. Результати вважали статистично достовірними при значеннях $p < 0,05$.

Порівняння нормально розподілених кількісних показників у трьох і більше групах здійснювали параметричним дисперсійним аналізом, а для не нормально розподілених величин – за допомогою критерію Краскела-Уолліса.

Аналіз таблиць проводили з використанням критерію Пірсона χ^2 та двостороннього точного критерію Фішера, рівень достовірності яких складав $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ, ПОЄДНАНОГО З ЛОКАЛІЗОВАНОЮ СКЛЕРОДЕРМІЄЮ, І ЛОКАЛІЗОВАНОЇ СКЛЕРОДЕРМІЇ БЕЗ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ

3.1 Епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу, поєднаного з локалізованою склеродермією

Під спостереженням знаходилося 45 пацієнтів віком від 19 до 62 років із Лайм-бореліозом (ЛБ), поєднаним із локалізованою склеродермією (ЛС), які протягом 2015-2021 рр. лікувалися амбулаторно і стаціонарно на базі КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер». Чоловіків було 11 (24,4 %), жінок – 34 (75,6 %).

Серед обстежених за кількістю переважали жителі міста над мешканцями села – 29 (64,4 %) проти 16 (35,6 %) хворих (рис. 3.1).

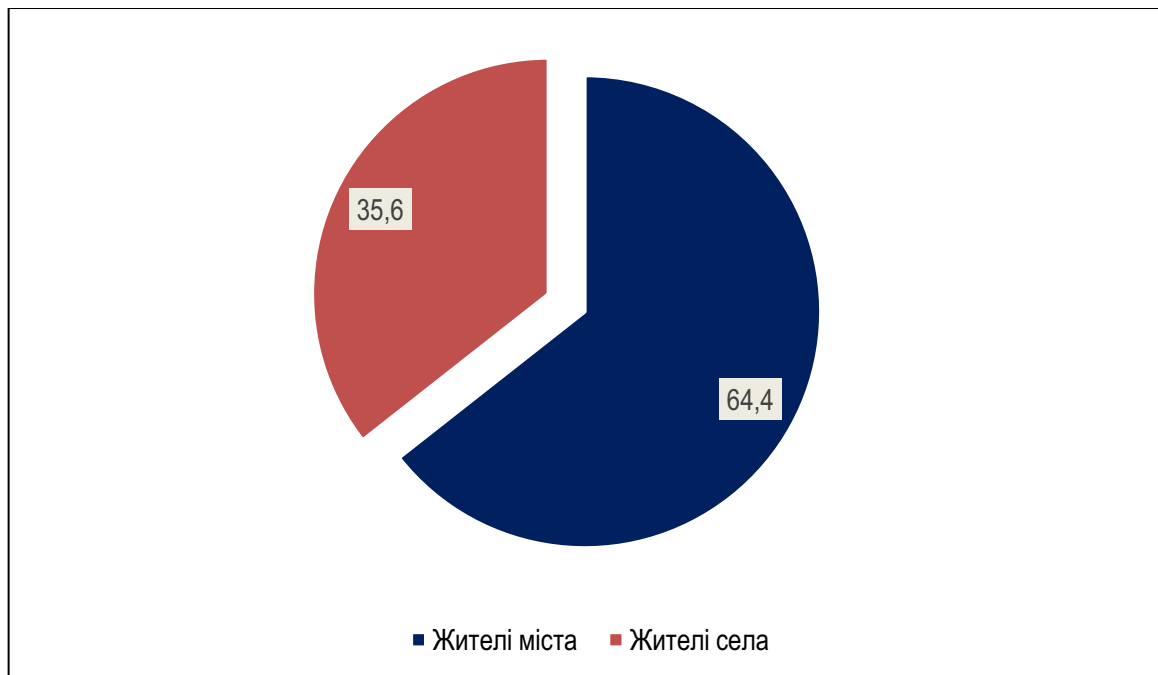


Рисунок 3.1 – Розподіл обстежених хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, за місцем проживання, n=45, %

Для з'ясування епідеміологічних особливостей ЛБ в обстежених пацієнтів було використано уніфіковану анкету-опитувальник. Встановлено, що присмокування кліщів відзначили 26 (57,8 %) пацієнтів із 45 опитаних, решта 19 (42,2 %) – не пам'ятали укусів кліщів, але вказували на відвідування місцевостей, де їх значна кількість (ліси, присадибні ділянки, міські парки тощо). Понад 3 укуси кліщів зазнали 7 (26,9 %) хворих, 2 укуси – 2 (7,7 %), 1 – 17 (65,4 %) осіб (рис. 3.2).

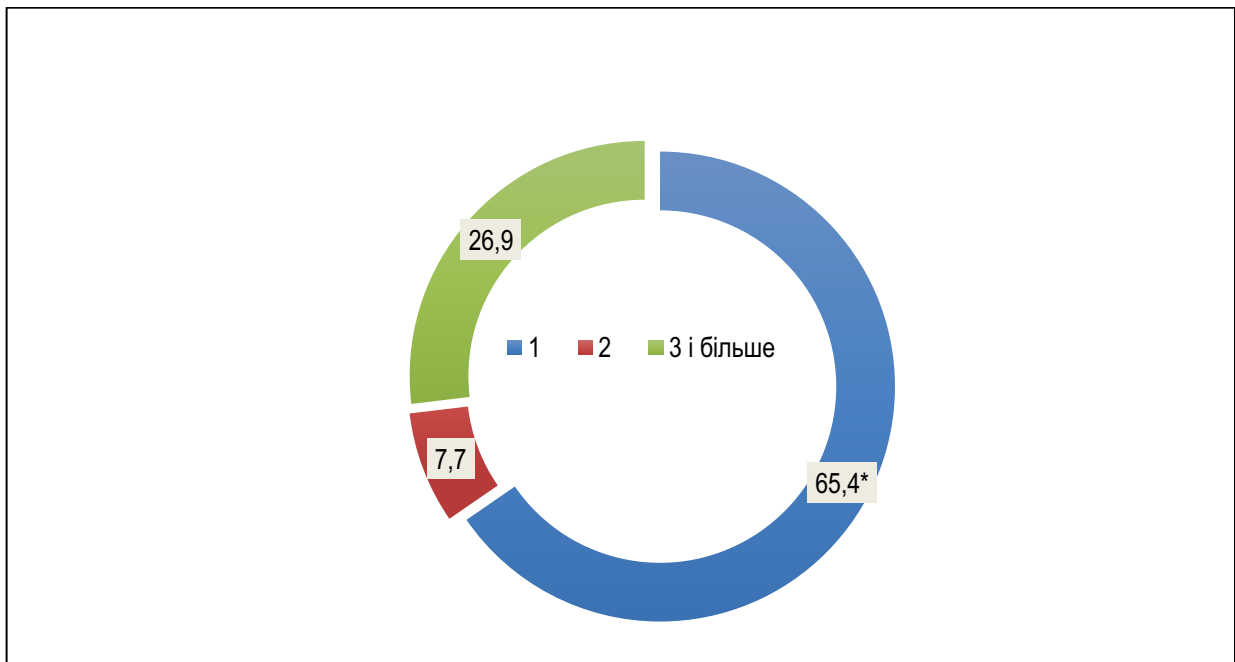


Рисунок 3.2 – Кількість укусів кліщів, яких зазнали пацієнти з ЛБ, поєднаним із ЛС, n=26, %

Примітка. * – різниця достовірна між кількістю укусів кліщів, $p < 0,05$.

Далі з'ясовували сезонність укусів кліщів на обстежених осіб (рис. 3.3). З цієї групи виключили 2 пацієнтів, які не вказали місяці, коли було присмокування кліщів. Встановлено, що присмокувались зазначені членистоногі на пацієнтів з квітня по жовтень. Піки укусів кліщів припадали на V (25,0 %) та IX (29,2 %) місяці року.

У подальшому з'ясовували місцевість, де до пацієнтів присмокувались кліщі (рис. 3.4).

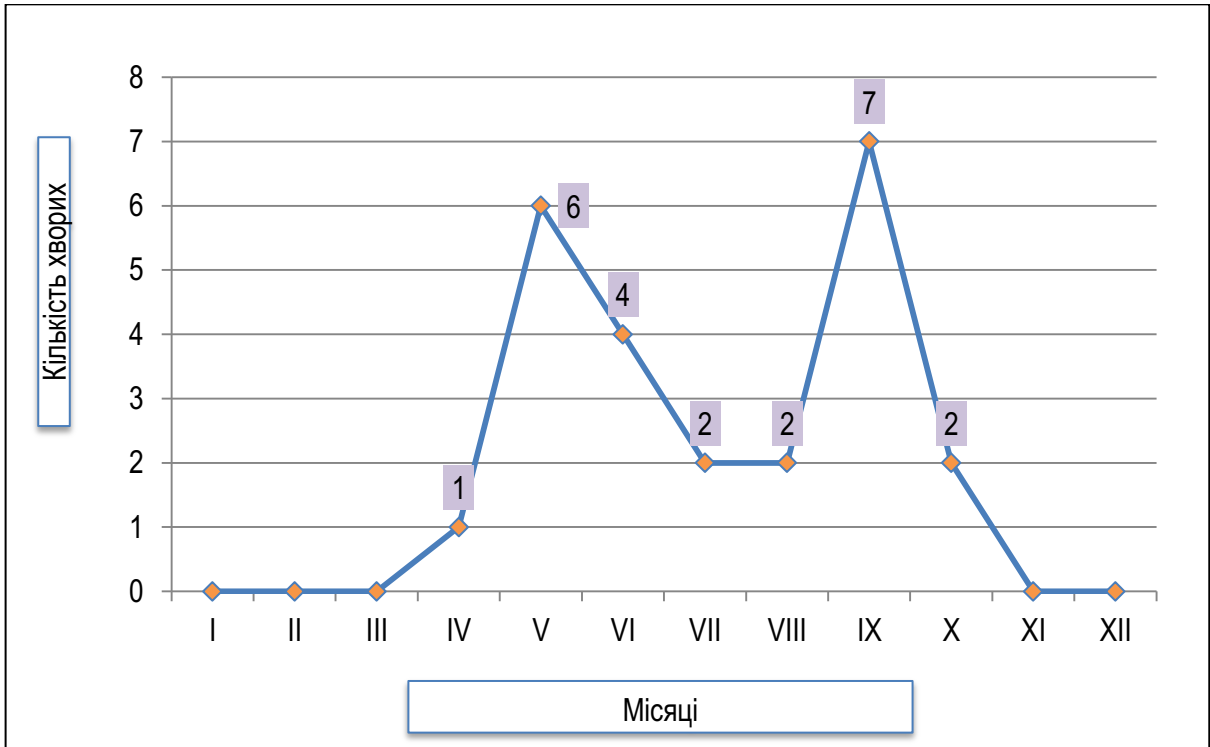


Рисунок 3.3 – Місяці, в які зазнали укусів кліщів хворі на ЛБ, поєднаний із ЛС, n=24, абс. число

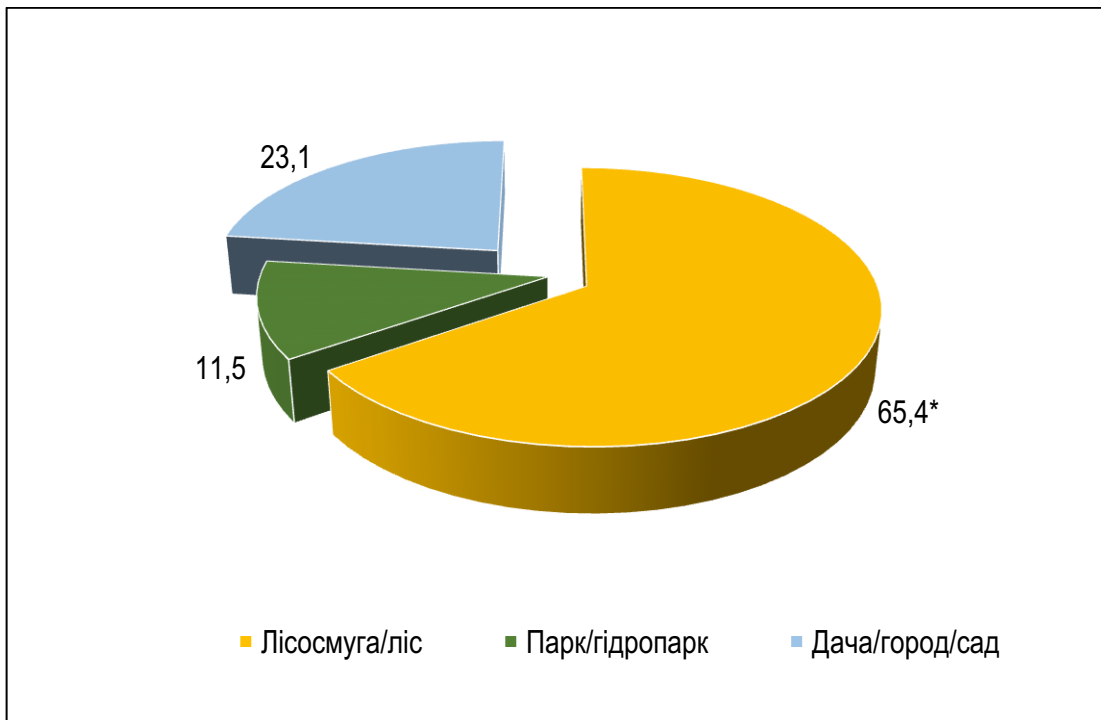


Рисунок 3.4 – Місцевість, де кліщі присмоктувались до пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, n=18, %

Примітка. * – різниця достовірна між місцевостями укусів кліщів, $p < 0,05$.

Як видно з рис. 3.4, опитані пацієнти достовірно частіше зазначали, що кліщі присмоктувались до них у лісосмугах і лісах – 17 (65,4 %) осіб із 26, рідше – під час роботи на садово-городніх ділянках (дача/город/сад) (6; 23,1 %), ще рідше – на відпочинку в паркових зонах (3; 11,5 %), $p < 0,05$

Також респонденти описували локалізацію присмоктувань кліщів до поверхні їх тіла (рис. 3.5). Найчастішим місцем укусу цих членистоногих на пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, були живіт і нижні кінцівки – відповідно в 14 (53,8 %) і 8 (30,8 %) осіб. Присмоктування кліщів до спини відзначено у 6 (23,1 %) пацієнтів, до грудної клітки у 5 (19,2 %), до верхніх кінцівок – у 4 (15,4 %). Укус кліща в ділянку голови зазнав лише 1 (3,9 %) хворий. На присмоктування у шию не вказав жоден із опитаних.

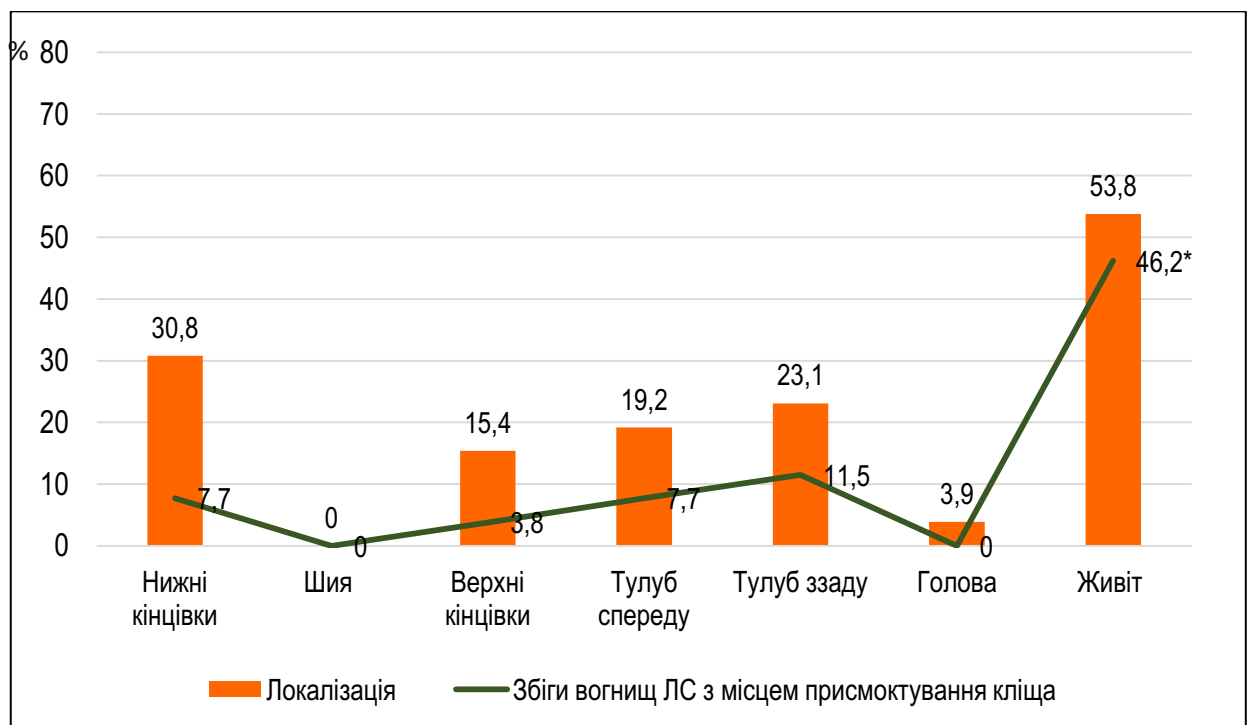


Рисунок 3.5 – Локалізація укусів кліщів і збіги вогнищ ЛС з місцями укусів членистоногих у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, $n=26$, %

Примітка. * – різниця достовірна між кількістю збігів вогнищ ЛС з місцями укусів кліщів, $p < 0,05$.

Згідно з епідеміологічними даними, появу вогнищ ЛС з місцем присмоктування кліщів пов'язали 11 (42,3 %) із 26 пацієнтів, які відмічали присмоктування цих членистоногих в анамнезі. У цих хворих вогнища

склеродермії частіше локалізувалися на животі і збігалися з місцями присмокування кліщів (46,2 %), $p < 0,05$.

На запитання щодо способу видалення кліщів найбільша кількість хворих відповіли, що виривали членистоногих пальцями, – 9 (34,6 %) осіб, виривали простими рухами – 6 (23,1 %), викручували кліща – 4 (15,4 %) особи (рис. 3.6). Допомогою лікаря чи іншого медичного працівника для видалення кліщів скористалися лише 2 (7,7 %) респонденти. Така ж кількість пацієнтів перед видаленням кліщів місця присмокування змазували олією. Варто зазначити, що більшість (14; 53,8 %) хворих після видалення кліщів обробили місце його присмокування дезінфікуючим розчином.

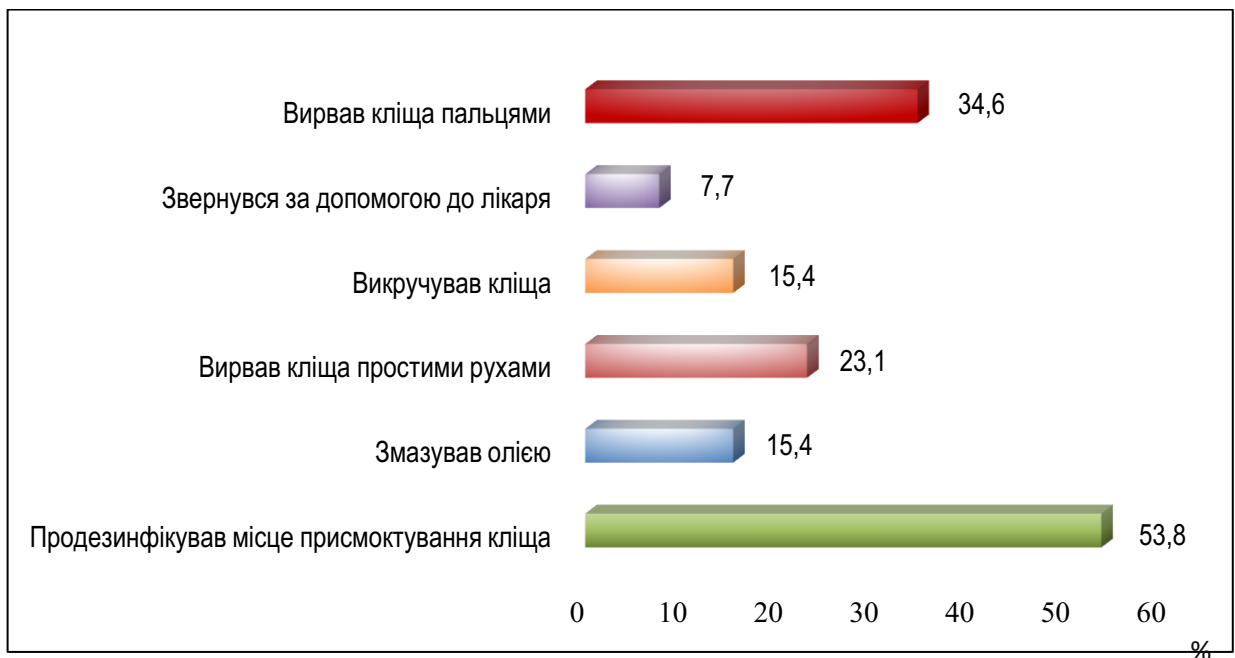


Рисунок 3.6 – Способи видалення кліщів із поверхні тіла хворими на ЛБ, поєднаний із ЛС, $n=26$, %

На запитання анкети про застосування репелентів при виході в лісову/паркову зони, огляд шкірних покривів після повернення з них відповіли всі обстежені пацієнти з ЛБ, поєднаним із ЛС. Більшість респондентів (29; 64,4 %) не застосовували репелентів взагалі ($p < 0,05$), рідко їх використовували 9 (20,0 %) осіб, і лише 7 (15,6 %) пацієнтів відзначили, що користувалися репелентами часто (рис. 3.7).

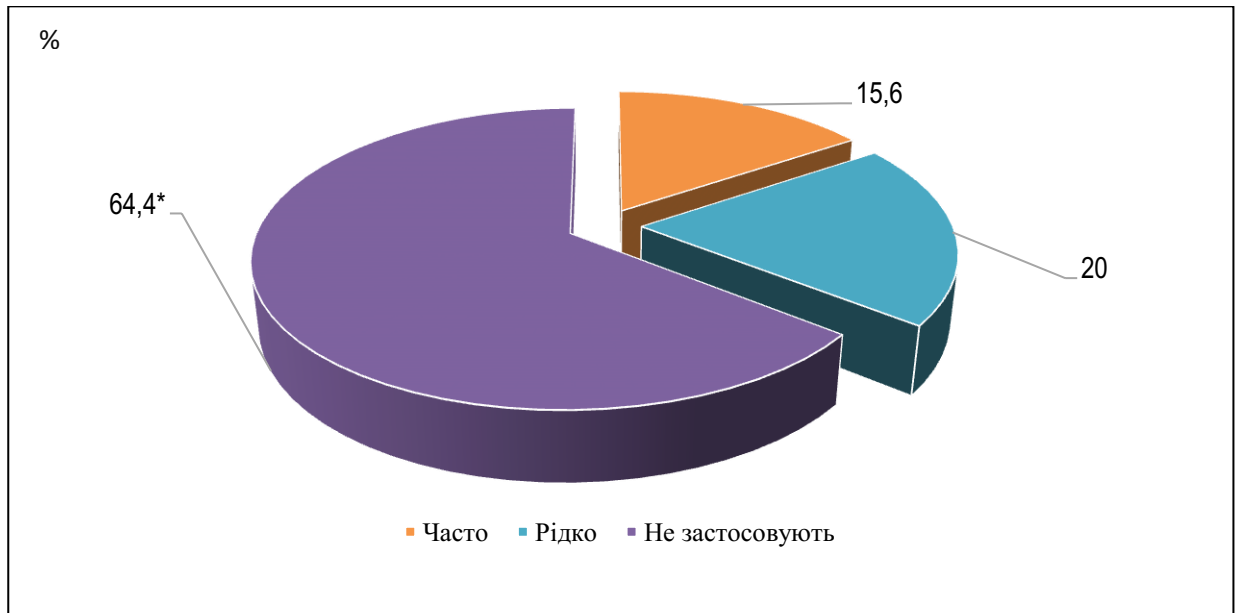


Рисунок 3.7 – Частота застосування репелентів пацієнтами з ЛБ, поєднаним із ЛС, при вході в лісову/паркову зони, n=45, %
Примітка. * – різниця достовірна між групами, p<0,05.

Встановлено, що майже половина (22; 48,9 %) пацієнтів із 45 опитаних із ЛБ + ЛС, повертаючись із лісової зони не проводять самоогляд шкірних покривів, рідко їх оглядають – 16 (35,5 %) хворих і лише 7 (15,6 %) респондентів проводять самоогляд часто (рис. 3.8).

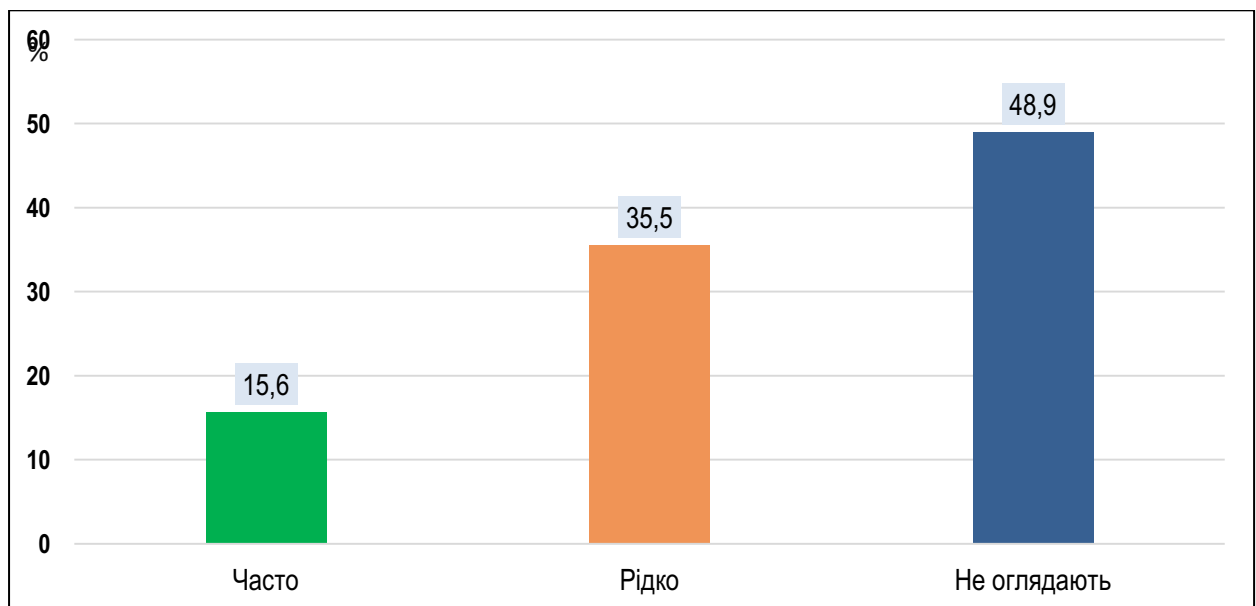


Рисунок 3.8 – Частота проведення самоогляду шкірних покривів пацієнтами з ЛБ, поєднаним із ЛС, після повернення з лісової/паркової зон, n=45, %

3.2 Клінічні ознаки Лайм-бореліозу, поєданого з локалізованою склеродермією, і локалізованої склеродермії без Лайм-бореліозу

Під спостереженням перебували 122 пацієнти із ЛС, які протягом 2015-2021 рр. лікувались амбулаторно і стаціонарно в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер». У дослідженні взяли участь 99 (81,1 %) жінок і 23 (18,9 %) чоловіки; вони були віком від 18 до 74 років.

Захворювання у пацієнтів, залучених у дослідження, на момент первинного звернення тривало від 3 місяців до 20 років, у середньому – $(3,3 \pm 0,5)$ року. Дебют ЛС припадав частіше на хворих у віковій групі від 34 до 50 років, у середньому їх вік склав $(41,13 \pm 2,94)$ року.

ЛБ діагностували у 45 (36,9 %) пацієнтів із 122 обстежених із ЛС.

У подальшому всіх пацієнтів розподілили на дві групи: група 1 – 45 (36,9 %) осіб із ЛБ, поєднаним із ЛС, група 2 – 77 (63,1 %) хворих на ЛС без цієї інфекції.

Пацієнти обох груп відзначали ряд скарг, пов'язаних із вогнищами склеродермії – відчуття стягнення і/чи поколювання та свербіж у ділянках вогнищ ураження.

Встановлено, що відсоток хворих із скаргами на наявність свербіж у ділянках вогнищ ураження був суттєво більшим у групі 1 (ЛБ + ЛС), ніж у групі 2 (ЛС без ЛБ) – 37,78 проти 16,88 %, $p < 0,05$. Водночас, частка пацієнтів, які відчували стягнення і/чи поколювання в ділянках вогнищ ЛС, також була дещо вищою серед осіб з ЛБ, поєднаним із ЛС, однак різниця ця не достовірна, $p > 0,05$ (табл. 3.1).

Далі у пацієнтів обох груп аналізували інші характеристики вогнищ ЛС, зокрема визначали їх кількість, локалізацію та розміри. Встановлено, що численні вогнища (4 і більше) суттєво частіше реєстрували в осіб із ЛБ,

поєднаним із ЛС, ніж у групі пацієнтів із ЛС без ЛБ – відповідно у 51,11 проти 23,38 %, $p < 0,05$ (табл. 3.2).

Таблиця 3.1 – Частота скарг у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, і ЛС без ЛБ

Скарга	Групи хворих				p
	Група 1, n=45 (ЛБ + ЛС)		Група 2, n=77 (ЛС без ЛБ)		
	абс. число	%	абс. число	%	
Відчуття стягнення і/чи поколювання	15	33,33	21	27,27	0,539
Свербіж	17	37,78*	13	16,88	0,016*

Примітка 1. * – різниця достовірна між групами в межах однієї скарги.
Примітка 2. p – достовірність двостороннього точного критерію Фішера.

Таблиця 3.2 – Кількість вогнищ ураження шкіри у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, і ЛС без ЛБ

Кількість	Групи хворих				χ^2 , p
	1 (ЛБ + ЛС), n=45		2 (ЛС без ЛБ), n=77		
	абс. число	%	абс. число	%	
1	8	17,78	24	31,17	$\chi^2=9,90$; p=0,007*
2-3	14	31,11	35	45,45	
4 і більше	23	51,11*	18	23,38	

Примітка 1. * – різниця достовірна.
Примітка 2. χ^2 , p – χ -квадрат Пірсона і рівень його достовірності p.

Стосовно локалізації вогнищ уражень шкіри вдалося з'ясувати таке: у пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, порівняно із хворими на ЛС без ЛБ частіше вогнища склеродермії відзначали в ділянці живота – відповідно у 46,67 проти 15,58 % і грудної клітки – у 31,11 проти 9,09 % ($p < 0,05$). Натомість, у хворих на ЛС без ЛБ на противагу особам групи 1, вогнища ураження шкіри здебільшого розміщувалися на нижніх кінцівках, зокрема, на стегнах – відповідно у 22,08 проти 7,14 % і на гомілкках – у 19,48 проти 4,44 %, $p < 0,05$ (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Локалізація вогнищ ураження шкіри у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, і ЛС без ЛБ

Локалізація		Групи хворих				p
		1 (ЛБ + ЛС), n=45		2 (ЛС без ЛБ), n=77		
		абс. число	%	абс. число	%	
Обличчя		2	4,44	2	2,60	0,625
Шия		0	0	1	1,30	0,999
Грудна клітка		14	31,11*	7	9,09	0,003*
Живіт		21	46,67*	12	15,58	<0,001*
Спина (верхня частина)		13	28,89	15	19,48	0,268
Спина (нижня частина)		11	24,44	17	22,08	0,825
Праве(а)	Плече	9	20,00	12	15,58	0,621
	Передпліччя	8	17,78	13	16,88	0,999
	Кисть	0	0	1	1,30	0,999
	Стегно	3	7,14	17	22,08*	0,041*
	Гомілка	2	4,44	15	19,48*	0,028*
	Стопа	1	2,22	3	3,90	0,999
Ліве(а)	Плече	8	17,78	12	15,58	0,803
	Передпліччя	3	6,67	7	9,09	0,745
	Кисть	0	0	2	2,60	0,531
	Стегно	4	8,89	19	24,68*	0,334*
	Гомілка	1	2,22	12	15,58*	0,030*
	Стопа	0	0	2	2,60	0,531
Примітка 1.* – різниця достовірна між групами в межах однієї локалізації вогнищ.						
Примітка 2. p – достовірність двостороннього точного критерію Фішера.						

При визначенні розмірів вогнищ склеродермії з'ясовано, що серед пацієнтів групи 2 (ЛС без ЛБ) суттєво частіше відзначали великі розміри ураження шкіри – 20-25 см у діаметрі, порівняно з групою 1 (ЛБ, поєднаний з ЛС) – відповідно у 24,68 проти 11,11 %, $p < 0,05$. Водночас, у хворих на ЛБ, поєднаний

із ЛС, здебільшого відзначали наявність малих вогнищ (1-5 см у діаметрі) – у 57,78 проти 25,97 % у групі зіставлення (ЛС без ЛБ), $p < 0,05$ (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Розміри вогнищ ураження шкіри у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, і ЛС без ЛБ

Розміри, см	Групи хворих				χ^2, p
	1 (ЛБ + ЛС), n=45		2 (ЛС без ЛБ), n=77		
	абс. число	%	абс. число	%	
Великі, 20-25	5	11,11	19	24,68	$\chi^2=12,49;$ $p=0,002^*$
Середні, 6-19	14	31,11	38	49,35	
Малі, 1-5	26	57,78	20	25,97	
Примітка 1. * – різниця достовірна.					
Примітка 2. χ^2, p – χ -квадрат Пірсона і рівень його достовірності p ,					

Для оцінки активності вогнищ склеродермії використали індекс mLoSSI, який вираховували за такими критеріями: поява нових вогнищ ураження шкіри і/або збільшення розмірів існуючих протягом останнього місяця, інтенсивність еритеми на межі ураженої та здорової ділянок шкіри і щільність (індурація) вогнищ ураження там само.

Встановлено, що відсоток пацієнтів, які відзначали появу нових вогнищ склеродермії і/або збільшення розмірів існуючих, достовірно був вищим серед хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, ніж у пацієнтів із ЛС без ЛБ – 60,0 проти 23,38 %, $p < 0,05$ (рис. 3.9).

Далі аналізували інтенсивність еритеми на межі ураженої і здорової ділянок шкіри, яка могла коливатися в межах від 0 до 3 балів, де 0 балів – нормальний колір шкіри або постзапальна гіпер/гіпопігментація, 1 бал – рожева/легка еритема, 2 – червона/явна еритема, 3 бали – синюшна/виражена еритема.

Встановлено, що частка осіб із нормальним кольором шкіри або постзапальною гіпер/гіпопігментацією переважала серед хворих на ЛС без ЛБ (група 2) порівняно з особами з ЛБ, поєднаним із ЛС (група 1) – 45,45 проти 11,11 %, $p < 0,05$ (табл. 3.5). У той же час хворих з інтенсивністю еритеми 2 бали

(червона/явна) і 3 бали (синюшна/виражена) було суттєво більше в групі 1 проти групи 2 – відповідно 26,67 проти 10,39 % і 40,00 проти 12,99 %, $p < 0,05$.

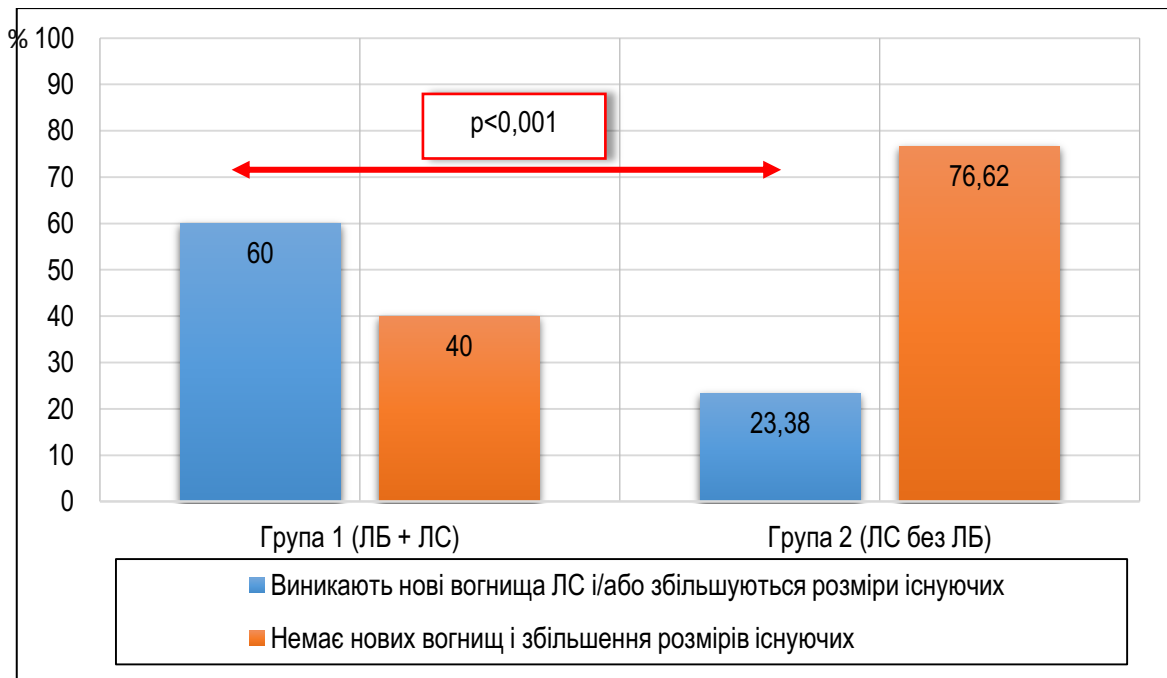


Рисунок 3.9 – Поява нових вогнищ склеродермії і/або збільшення розмірів існуючих у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, і ЛС без ЛБ, %

Таблиця 3.5 – Інтенсивність еритеми на межі ураженої і здорової ділянок шкіри у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, і ЛС без ЛБ

Інтенсивність еритеми	Групи хворих				χ^2 , p
	1 (ЛБ + ЛС), n=45		2 (ЛС без ЛБ), n=77		
	абс. число	%	абс. число	%	
Нормальна шкіра або постзапальна гіпер/гіпопігментація	5	11,11	35	45,45*	$\chi^2=24,65$; $p < 0,001^*$
Рожева/легка	10	22,22	24	31,17	
Червона/явна	12	26,67*	8	10,39	
Синюшна/виражена	18	40,00*	10	12,99	

Примітка 1. * – різниця достовірна.
Примітка 2. χ^2 , p – χ -квадрат Пірсона і рівень його достовірності p.

Для характеристики індурації вогнищ склеродермії використали модифіковану шкалу за G. P. Rodnan, який може знаходитися в межах від 0 до 3

балів, де 0 балів – відсутність змін шкіри, 1 бал – незначна щільність шкіри (можна легко зібрати у «складку»), 2 – щільність шкіри помірна (важко зібрати у «складку»), 3 бали – виражена (дошкоподібна) щільність шкіри. Оцінку ущільнення шкіри визначали на межі ураженої і здорової ділянок та порівнювали з неураженими контралатеральною або сусідньою іпсилатеральною ділянками.

Встановлено, що частка пацієнтів із відсутністю змін (щільності) шкіри, незначною і помірною щільністю вогнищ була приблизно однаковою в обох групах обстежених, $p > 0,05$. У той же час відсоток осіб із вираженою щільністю вогнищ достовірно був вищим у хворих на ЛС без ЛБ – 27,27 проти 8,89 % у групі зіставлення (ЛБ + ЛС), $p < 0,05$ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6 – Індурація вогнищ ураження шкіри, за G. P. Rodnan, у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, і ЛС без ЛБ

Індурація	Групи хворих				χ^2 , p
	1 (ЛБ + ЛС), n=45		2 (ЛС без ЛБ), n=77		
	абс. число	%	абс. число	%	
Відсутність змін	12	26,67	13	16,88	$\chi^2=7,86$; $p=0,049^*$
Незначна щільність шкіри	17	37,78	19	24,68	
Помірна	12	26,67	24	31,17	
Виражена	4	8,89	21	27,27*	

Примітка 1. * – різниця достовірна.
Примітка 2. χ^2 , p – χ -квадрат Пірсона і рівень його достовірності p.

За індексом mLoSSi активність вогнищ склеродермії виявилася достовірно вищою у хворих групи 1 (ЛБ, поєднаний із ЛС) щодо пацієнтів групи 2 (ЛС без ЛБ) – модифікований індекс mLoSSi склав 11 (4; 13) проти 5 (1; 11), $p < 0,05$ (табл. 3.7).

Варто зазначити, що вища активність вогнищ склеродермії, за модифікованим індексом mLoSSi, у пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС,

порівняно з хворими на ЛС без ЛБ, була зумовлена появою нових вогнищ і більшою інтенсивністю еритеми на межі ураженої та здорової шкіри.

Таблиця 3.7 – Модифікований індекс mLoSSi у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, і ЛС без ЛБ

Показник	Групи хворих		p
	1 (ЛБ + ЛС), n=45	2 (ЛС без ЛБ), n=77	
Індекс mLoSSi	11 (4; 13)*	5 (1; 11)	<0,001*
Примітка 1. * – різниця достовірна. Примітка 2. p – достовірність критерію Манна-Уїтні.			

Окрім скарг, пов'язаних із вогнищами ЛС, і характеристик самих вогнищ ураження шкіри у пацієнтів обох груп порівнювали ще й частоту виникнення скарг з боку загального стану – втома/загальна слабкість, припухлість і біль суглобів та біль голови. При аналізі зустрічальності зазначених скарг у хворих обох груп встановлено, що біль голови і втому/загальну слабкість вони відзначали майже з однаковою частотою, $p > 0,05$ (табл. 3.8). Водночас, 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 %, $p < 0,05$.

Таблиця 3.8 – Частота загальних скарг у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, і ЛС без ЛБ

Скарга	Групи хворих				p
	1 (ЛБ + ЛС), n=45		2 (ЛС без ЛБ), n=77		
	абс. число	%	абс. число	%	
Біль голови	6	13,33	8	10,39	0,770
Біль суглобів	15	33,33*	8	10,39	0,003*
Припухлість суглобів	11	24,44*	7	9,09	0,033*
Втома/загальна слабкість	16	35,56	21	27,27	0,415
Примітка 1.* – різниця достовірна між групами в межах одного клінічного прояву. Примітка 2. p – достовірність двостороннього точного критерію Фішера.					

Висновки:

1. Укуси кліщів відзначили більшість (57,8 %) пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, при цьому найчастіше ці членистоногі кусали респондентів у V та IX місяцях року.
2. Здебільшого місцем присмоктування кліщів в обстежених пацієнтів були живіт (53,8 %) і нижні кінцівки (30, 8 %).
3. Допомогою лікаря чи іншого медичного працівника для видалення кліщів скористалися лише 7,7 % респондентів.
4. Більшість пацієнтів (64,4 %) не застосовували репеленти при вході в лісову/паркову зони, а кожен другий, повертаючись із них, не проводив самоогляд шкірних покривів.
5. Пацієнти з ЛБ, поєднаним із ЛС, частіше скаржилися на наявність свербіж у ділянках вогнищ ураження шкіри ніж хворі на ЛС без ЛБ – відповідно 37,8 проти 16,9 %, $p < 0,05$.
6. У хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, здебільшого відзначали численні вогнища склеродермії (4 і більше) малого розміру (1-5 см) порівняно з пацієнтами з ЛС без ЛБ – відповідно 51,1 проти 23,4 % і 57,8 проти 26,0 %, $p < 0,05$.
7. В осіб із ЛБ, поєднаним з ЛС, частіше відзначали вищу активність вогнищ склеродермії, за модифікованим індексом mLoSSi, порівняно з хворими на ЛС без ЛБ, яка була зумовлена появою нових вогнищ і більшою інтенсивністю еритеми на межі ураженої та здорової шкіри, $p < 0,05$.
8. Пацієнти з ЛБ, поєднаним із ЛС, порівняно з хворими на ЛС без ЛБ суттєво частіше скаржилися на біль суглобів та їх припухлість, $p < 0,05$.

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях дисертантки [227–231].

РОЗДІЛ 4
КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ
ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ І ЙОГО ПОЄДНАННЯ З ІНФЕКЦІЄЮ,
СПРИЧИНЕНОЮ *V. MIYAMOTOI*

4.1 Епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу і його поєднання з інфекцією, спричиненою *V. miyamotoi*

Спостерігали 52 пацієнти з Лайм-бореліозом (ЛБ), в яких з'ясовували епідеміологічні особливості цієї недуги. Чоловіків було 50 (96,2 %), жінок – 2 (3,8 %). Усі обстежені протягом 2015-2021 рр. лікувалися амбулаторно на базі КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер».

У 27 (51,9 %) пацієнтів із 52 обстежених із ЛБ виявлено сироваткові антитіла IgM та IgG до *V. miyamotoi* – збудника інфекції, спричиненої *V. miyamotoi* (IVm). У подальшому всіх хворих розподілили на дві групи: у групу 1 увійшли 25 осіб із ЛБ (наявні антитіла лише до *V. burgdorferi s. l.*), у групу 2 – 27 пацієнтів з наявними антитілами як до *V. burgdorferi s. l.*, так і до *V. miyamotoi*, виявленими одночасно (ЛБ у поєднанні з IVm).

Із 52 опитаних пацієнтів присмокування кліщів в анамнезі відзначали 36 (69,2 %) осіб, не пам'ятали їх – 16 (30,8 %), проте наявні в них скарги пов'язували з відвідуванням лісу, присадибних ділянок або міських парків. Зокрема, укуси кліщів пам'ятали 19 (76,0 %) пацієнтів групи 1 (ЛБ) і 17 (63,0 %) – групи 2 (ЛБ у поєднанні з IVm).

Далі встановлювали кількість укусів кліщів, яких зазнали пацієнти. З'ясовано, що осіб, які вказали на два напади кліщів, було достовірно більше серед пацієнтів групи 1 (ЛБ) ніж серед тих, хто мав ЛБ у поєднанні з IVm (група 2) – відповідно 32,0 проти 3,7 %, $p < 0,05$ (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Кількість укусів кліщів, яких зазнали хворі на ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм

Кількість укусів	Групи хворих				Разом, n=52	
	1 (ЛБ), n=25		2 (ЛБ + ІВм), n=27			
	n	%	n	%	n	%
Один	5	20,0	6	22,2	11	21,2
Два	8	32,0*	1	3,7	9	17,3
Три і більше	6	24,0	10	37,0	16	30,8
Не пам'ятали	6	24,0	10	32,4	16	30,8

Примітка * – різниця достовірна між групами 1 і 2, $p < 0,05$.

Далі з'ясовували сезонність укусів кліщів на опитаних пацієнтів. Місяці, коли зазнавали укусів цих членистоногих, змогли вказати 34 (94,4 %) із 36 респондентів, у кого в анамнезі були випадки присмокування кліщів. Варто зазначити, що кліщі почали присмоктуватися на пацієнтів уже наприкінці березня. Піки укусів припали на VI місяць – 4 (21,1 %) пацієнти групи 1 і 5 (33,3 %) хворих групи 2 та IX місяці – по 4 особи обох груп відповідно (рис. 4.1).

Також з'ясовували локалізацію присмокування кліщів до поверхні тіла пацієнтів (табл. 4.2). При аналізі отриманих результатів з'ясували, що найчастішим місцем нападу цих членистоногих у пацієнтів обох груп був живіт – у 58,3 % осіб групи 1 (ЛБ) і 58,8 % хворих групи 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм), без суттєвої різниці між групами, $p > 0,05$. Наступними за частотою присмокування кліщів в обох групах виявилися нижні кінцівки – у дещо більшого відсотка (36,8 %) пацієнтів із ЛБ щодо хворих на ЛБ у поєднанні з ІВм (29,4 %), $p > 0,05$. Серед осіб лише з ЛБ було суттєво більше тих, кого кліщі кусали у верхні кінцівки – відповідно 6 (31,6 %) проти 1 (5,9 %) у групі зіставлення (ЛБ у поєднанні з ІВм), $p < 0,05$. Водночас серед обстежених із поєднанням ЛБ і ІВм частіше виявляли осіб із присмокуваннями цих членистоногих на тулуб

спереду – 4 (23,5 %) проти 2 (10,5 %) і шию – 3 (17,6 %) проти 1 (5,3 %), $p < 0,05$. Укуси кліщів у голову і тулуб ззаду респонденти відзначали значно рідше, без різниці в обстежених групах.

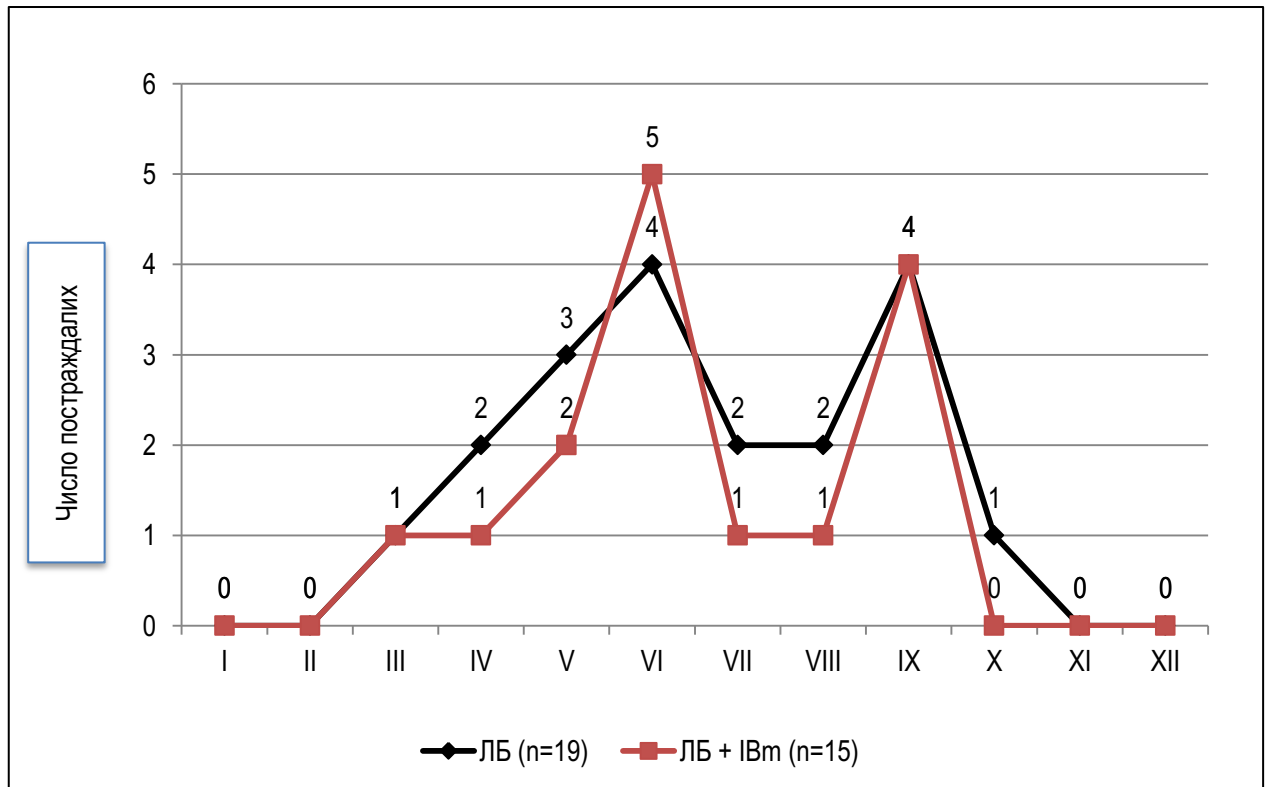


Рисунок 4.1 – Місяці, в які зазнали укусів кліщів хворі на ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм, абс. число

У хворих також з'ясовували способи, якими вони видаляли кліщів (табл. 4.3). Найчастіше пацієнти обох груп застосовували декілька способів видалення цих членистоногих порівняно з іншими методами, а у групі 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм) – ще й продезінфіковували місце укусу (23,5 %). Проте в групі осіб лише з ЛБ суттєво частіше використовували декілька способів видалення кліщів щодо обстежених із ЛБ у поєднанні з ІВм – відповідно 10 (52,6 %) проти 4 (23,5 %), $p < 0,05$. Найпоширенішим способом видалення кліщів у пацієнтів лише із ЛБ було виривання їх пальцями, так зробили 63,2 % опитаних, що значно більше, ніж серед пацієнтів із ЛБ, поєднаним з ІВм (17,6 %), $p < 0,05$.

Таблиця 4.2 – Локалізація укусів кліщів у хворих на ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм

Місце укусу	Групи хворих				Разом, n=36	
	1 (ЛБ), n=19		2 (ЛБ + ІВм), n=17			
	n	%	n	%	n	%
Нижні кінцівки	7	36,8	5	29,4	12	33,3
Шия	1	5,3	3	17,6*	4	11,1
Верхні кінцівки	6	31,6*	1	5,9	7	19,4
Тулуб спереду	2	10,5	4	23,5*	6	16,7
Тулуб ззаду	2	10,5	1	5,9	3	8,3
Голова	0	0	1	5,9	1	2,8
Живіт	11	57,9	10	58,8	21	58,3
Декілька місць	8	42,1	6	35,3	14	38,9

Примітка. * – різниця достовірна між групами в межах одного показника, $p < 0,05$.

Лише 3 (8,3 %) пацієнти з усіх опитаних в обох групах після нападу кліща за допомогою звернулися до лікаря чи іншого медичного працівника. Суттєвої різниці між інакшими способами видалення кліщів у пацієнтів груп 1 і 2 не виявлено.

На запитання анкети-опитувальника про застосування репелентів перед входом у лісову зону і самоогляд шкірних покривів після повернення з неї відповіли усі пацієнти. З'ясовано, що 48 (92,3 %) респондентів з обох груп ніколи не застосовували репелентів, 3 (5,8 %) – використовували їх рідко і лише 1 (1,9 %) пацієнт користувався репелентами часто, $p < 0,05$. Суттєвої різниці між групами пацієнтів із ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм щодо використання репелентів при вході у лісову зону не виявлено (табл. 4.4).

Таблиця 4.3 – Способи видалення кліщів хворими на ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм

Спосіб видалення кліща	Групи хворих				Разом, n=36	
	1 (ЛБ), n=19		2 (ЛБ + ІВм), n=17			
	n	%	n	%	n	%
Лікар	1	5,3	2	11,8*	3	8,3
Пальцями	12	63,2*	3	17,6	15	41,7
Енергійними рухом	1	5,3	2	11,8*	3	8,3
Інша особа	1	5,3	2	11,8*	3	8,3
Викрутив	1	5,3	1	5,9	2	5,6
Зішкрябав нігтем	1	5,3	2	11,8*	3	8,3
Намазав олією чи жиром	3	15,8	0	0	9	25,0
Полив дезінфікційним розчином	6	31,6	3	17,6	3	8,3
Продезінфікував місце укусу	7	36,8	4	23,5	11	30,6
Інше	1	5,3	2	11,8*	3	8,3
Декілька способів видалення	10	52,6*	4	23,5	15	41,7
Не пам'ятає	0	0	0	0	0	0

Примітка. * – різниця достовірна між групами в межах одного показника, $p < 0,05$.

Щодо огляду шкірних покривів після повернення з лісової зони варто відзначити, що 59,6 % усіх опитаних пацієнтів проводили такий огляд, із них часто його здійснювали 32,7 % осіб, рідко – 26,9 % (табл. 4.5). Привертає увагу й те, що хворі на ЛБ дещо частіше оглядали шкірні покриви, ніж особи з поєднанням ЛБ та ІВм: 40,0 проти 25,9 %, $p > 0,05$. Не проводили самоогляд

шкірних покривів після повернення з лісу 40,4 % усіх пацієнтів, майже однаковий відсоток в обох групах.

Таблиця 4.4 – Використання репелентів хворими на ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм

Варіанти відповідей	Групи хворих				Разом, n=52	
	1 (ЛБ), n=25		2, (ЛБ + ІВм), n=27			
	n	%	n	%	n	%
Використовую завжди	0	0	1	3,7	1	1,9
Використовую рідко	1	4,0	2	7,4	3	5,8
Не використовую	24	96,0	24	88,9*	48	92,3
Примітка. * – різниця достовірна між показниками в межах однієї групи, p<0,05.						

Таблиця 4.5 – Огляд шкірних покривів після повернення з лісової зони хворими на ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм

Варіанти відповідей	Групи хворих				Разом, n=52	
	1 (ЛБ), n=25		2 (ЛБ + ІВм) n=27			
	n	%	n	%	n	%
Часто	10	40,0	7	25,9	17	32,7
Рідко	8	32,0	6	22,2	14	26,9
Ніколи	9	36,0	12	44,4	21	40,4

4.2 Клінічні прояви Лайм-бореліозу і його поєднання з інфекцією, спричиненою *B. miyamotoi*

Під спостереженням перебували 52 пацієнти з ЛБ, з них у 25 осіб у сироватках крові виявили антитіла лише до *B. burgdorferi s. l.* – група 1 з ЛБ, а у 27 хворих були сироваткові антитіла як до *B. burgdorferi s. l.*, так і до *B. miyamotoi* – група 2, ЛБ у поєднанні з ІВм.

В обстежених пацієнтів з'ясовували клінічні прояви ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм. Встановлено, що у пацієнтів обох груп найчастішими скаргами були біль і припухлість суглобів, біль м'язів, втома/загальна слабкість, послаблення концентрації уваги. Оніміння і відчуття слабкості в кінцівках пацієнти відмічали значно рідше, причому однаково часто в обох групах (табл. 4.7).

При аналізі частоти наявності різних скарг у пацієнтів кожної групи зокрема встановлено, що обстежені групи 1, лише з ЛБ, здебільшого відзначали біль у суглобах та їх припухлість, а також втому/загальну слабкість, біль м'язів і послаблення концентрації уваги. Водночас хворі на ЛБ у поєднанні з ІВм, переважно скаржилися на біль суглобів, гарячку, біль голови, біль м'язів, послаблення концентрації уваги, збільшення лімфатичних вузлів і втому/загальну слабкість (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Частота клінічних проявів недуги в пацієнтів із ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм

Клінічний прояв	Група хворих				p
	1 (ЛБ), n=25		2 (ЛБ + ІВм), n=27		
	абс.	%	абс.	%	
1	2	3	4	5	6
Гарячка	2	8,00	12	44,44*	0,004*
Біль голови	2	8,00	9	33,33*	0,040*
Біль суглобів	8	32,00	17	62,96*	0,031*
Припухлість суглобів	5	20,00	9	33,33	0,355
Збільшення лімфатичних вузлів	2	8,00	9	33,33*	0,040*
Біль м'язів	3	12,00	11	40,74*	0,029*
Втома/загальна слабкість	4	16,00	12	44,44*	0,037*
Послаблення концентрації уваги	3	12,00	11	40,74*	0,029*

Продовження таблиці 4.6

1	2	3	4	5	6
Кардіалгії, неприємні відчуття в ділянці серця, перебої в роботі серця	2	8,00	3	11,11	0,999
Оніміння і відчуття слабкості в кінцівках	1	4,00	2	7,41	0,999
Примітка 1. * – різниця достовірна між групами в межах одного клінічного прояву. Примітка 2. p – достовірність двостороннього точного критерію Фішера.					

Встановлювали також, які скарги частіше висловлювали хворі на ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм. З'ясовано, що пацієнти групи 2, в яких діагностовано ЛБ у поєднанні з ІВм, порівняно з особами групи 1 (лише ЛБ) достовірно частіше скаржилися на гарячку – відповідно 44,44 проти 8,00 %, тобто у 5,6 раза частіше, біль голови – 33,33 проти 8,00 %, у 4,2 раза частіше, збільшення лімфатичних вузлів – також 33,33 проти 8,00 %, у 4,2 раза частіше, біль суглобів – 62,96 проти 32,00 %, майже удвічі частіше, втому/загальну слабкість – 44,44 проти 16,00 %, у 2,8 раза частіше, біль м'язів – 40,74 проти 12,00 %, у 3,4 раза частіше, послаблення концентрації уваги – також 40,74 проти 12,00 %, у 3,4 раза частіше ($p < 0,05$).

Стосовно частоти виникнення таких скарг, як: припухлість суглобів, кардіалгія, неприємні відчуття у ділянці серця, перебої в роботі серця, то в пацієнтів із ЛБ, поєднаним з ІВм, (група 2) порівняно з хворими лише на ЛБ (група 1) відзначено тільки тенденцію до частішого виявлення зазначених клінічних проявів недуги (табл. 4.6).

Цікаві результати отримано при аналізі скарги пацієнтів обох груп на свербіж шкіри, на який вказали 7 (28,0 %) із 25 обстежених осіб групи 1 (ЛБ) і 16 (59,26 %) із 27 хворих групи 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм). У подальшому аналізували цю скаргу з позиції залежності свербіння шкіри від місць укусів кліщів. Встановлено, що на свербіж шкіри у місцях присмокування кліщів вказали майже однакова кількість хворих як групи 1 (ЛБ), так і групи 2 (ЛБ у

поєднанні з ІВт) – відповідно 2 (12,0 %) і 3 (11,1 %) пацієнти. Водночас число осіб, яких турбував свербіж шкіри в ділянках, віддалених від місць присмокування кліщів, було суттєво більше серед хворих на ЛБ, поєднаний з ІВт, порівняно з групою 1 (ЛБ) – відповідно 13 (48,2 %) проти 5 (20,0 %) пацієнтів, утричі частіше, $p < 0,05$ (рис. 4.2).

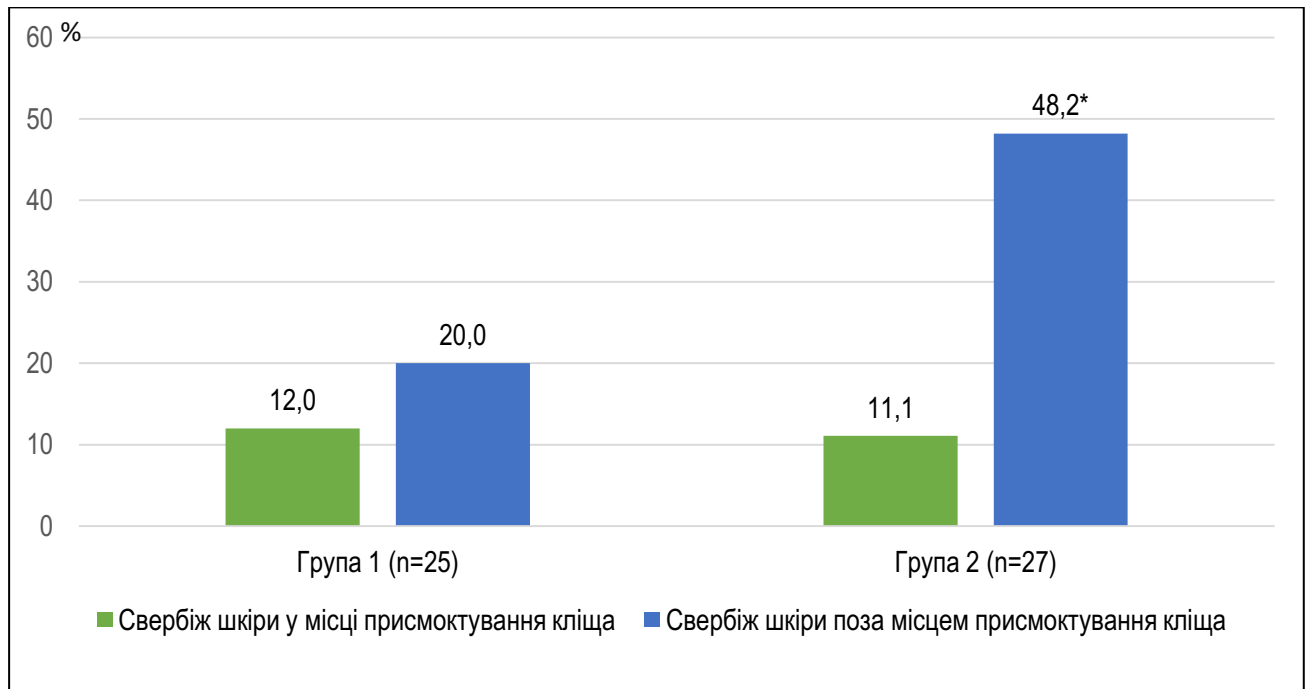


Рисунок 4.2 – Частота скарг на свербіж шкіри в пацієнтів із ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВт, %

Примітка. * – різниця достовірна між групами щодо однієї локалізації свербіжності шкіри, $p < 0,05$.

4.3 Концентрація сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G та E і рівень ендогенної інтоксикації

Під спостереженням перебували 52 пацієнти з ЛБ, які лікувалися амбулаторно протягом 2015-2021 рр. на базі КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер». Усі обстежені були працівниками 3 лісових (Бучацького, Кременецького, Тернопільського) і Бережанського лісомисливських господарств Тернопільської області.

Пацієнтів розподілили на дві групи: у групу 1 увійшли 25 осіб лише з ЛБ, групу 2 склали 27 хворих на ЛБ у поєднанні з ІВм.

У пацієнтів обох груп визначали концентрацію сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G та Е. Також у цих хворих оцінювали рівень ендогенної інтоксикації за величиною еритроцитарного індексу інтоксикації (ЕІ).

Отримані результати імунологічних досліджень хворих обох груп і рівень їх ендогенної інтоксикації порівнювали з показниками 25 донорів крові (контрольна група), які за віком і статтю суттєво не відрізнялись від обстежених осіб, в анамнезі не зазначали епізодів присмокування кліщів.

При аналізі результатів імунологічного обстеження пацієнтів обох груп виявлено такі зміни: середня концентрація IgA та IgM у сироватках крові хворих як групи 1 (ЛБ), так і групи 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм) була суттєво вищою ніж у контрольній групі – відповідно [4,90 (3,60; 9,80)] і [2,20 (1,25; 4,10)] г/л та [4,60 (3,90; 10,60)] і [3,60 (2,10; 3,90)] г/л проти [1,77 (1,12; 2,16)] і [1,40 (1,10; 1,70)] г/л, $p < 0,05$. Водночас достовірної різниці між зазначеними показниками між групами обстежених пацієнтів не виявлено.

Середній вміст сироваткового IgG у хворих обох груп також виявився значно вищим за показник у контрольній групі – відповідно [18,50 (16,80; 19,60)] г/л у групі 1 (ЛБ) і [23,60 (19,00; 28,10)] г/л у групі 2 (ЛБ + ІВм) проти [10,50 (9,10; 12,40)] г/л, $p < 0,05$ (табл. 4.8). Разом з тим середня концентрація цього імуноглобуліну в сироватках пацієнтів із поєднаною інфекцією була достовірно вищою ніж в осіб лише з ЛБ ($p < 0,05$) (табл. 4.7).

Окрім того, в обстежених пацієнтів і осіб контрольної групи визначали рівень ендогенної інтоксикації за показником ЕІ. Встановлено, що середній ЕІ у хворих як групи 1 (ЛБ), так і групи 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм) виявився істотно вищим за аналогічний показник у групі контролю – відповідно [34,50 (26,80; 38,40)] і [78,90 (73,40; 85,30)] % проти [24,80 (21,20; 27,80)] %, $p < 0,05$ (табл. 5.5). Водночас, середній показник ЕІ у пацієнтів з поєднаною інфекцією був

ще й вищим за такий же показник у хворих, в яких діагностовано лише ЛБ – [78,90 (73,40; 85,30)] проти [34,50 (26,80; 38,40)] %, $p < 0,05$ (табл. 4.8).

Таблиця 4.7 – Концентрація сироваткових імуноглобулінів класів А, М, G у пацієнтів із ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм, Median (Lq; Uq)

Показник	Контрольна група, n=25	Групи хворих		Критерій Краскела-Уолліса	p
		1 (ЛБ), n=25	2 (ЛБ + ІВм), n=27		
IgA, г/л	1,77 (1,12; 2,16)	4,90 (3,60; 9,80)	4,60 (3,90; 10,60)	H=44,85 $p < 0,001^*$	$p_{1-2} = 0,999$ $p_{1-к} < 0,001^*$ $p_{2-к} < 0,001^*$
IgM, г/л	1,40 (1,10; 1,70)	2,20 (1,25; 4,10)	3,60 (2,10; 3,90)	H=25,15 $p < 0,001^*$	$p_{1-2} = 0,163$ $p_{1-к} = 0,008^*$ $p_{2-к} < 0,001^*$
IgG, г/л	10,50 (9,10; 12,40)	18,50 (16,80; 19,60)	23,60 (19,00; 28,10)	H=52,95 $p < 0,001^*$	$p_{1-2} = 0,012^*$ $p_{1-к} < 0,001^*$ $p_{2-к} < 0,001^*$
Примітка 1. * – різниця достовірна. Примітка 2. p_{1-2} – достовірність при порівнянні груп 1 і 2; $p_{1-к}$ – достовірність при порівнянні групи 1 і контрольної групи; $p_{2-к}$ – достовірність при порівнянні групи 2 і контрольної групи..					

Таблиця 4.8 – ЕП у пацієнтів із ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм, Median (Lq; Uq)

Показник	Контрольна група, n=25	Групи хворих		Критерій Краскела-Уолліса	p
		1 (ЛБ), n=25	2 (ЛБ + ІВм), n=27		
ЕП, %	24,80 (21,20; 27,80)	34,50 (26,80; 38,40)	78,90 (73,40; 85,30)	H=57,76 $p < 0,001^*$	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-к} = 0,047^*$ $p_{2-к} < 0,001^*$
Примітка 1. * – різниця достовірна. Примітка 2. p_{1-2} – достовірність при порівнянні груп 1 і 2; $p_{1-к}$ – достовірність при порівнянні групи 1 і контрольної групи; $p_{2-к}$ – достовірність при порівнянні групи 2 і контрольної групи.					

Наявність скарг в обстежених пацієнтів на свербіж шкіри не лише в місцях присмокування кліщів, але й поза ними, спонукала нас до визначення вмісту сироваткового IgE, який є маркером алергії, ймовірно, пов'язаної зі збудниками кліщових інфекцій. Встановлено, що концентрація IgE у пацієнтів групи 1 (ЛБ) мала тенденцію до підвищення щодо показника в контрольній групі: [112,00 (89,00; 118,00)] проти [74,00 (69,00; 90,00)] од./мл, $p > 0,05$ (табл. 4.10). Водночас у хворих на ЛБ, поєднаний з ІВм, рівень IgE у сироватці крові був суттєво більшим як щодо контролю, так і стосовно осіб групи зіставлення (1, ЛБ): [240,00 (185,00; 274,00)] проти [74,00 (69,00; 90,00)] і [112,00 (89,00; 118,00)] од./мл, $p < 0,05$ (табл. 4.9).

Таблиця 4.9 – Концентрація сироваткового імуноглобуліну класу Е у пацієнтів із ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм, Median (Lq; Uq)

Показник	Контрольна група, n=25	Групи хворих		Критерій Краскела-Уолліса	p
		1 (ЛБ), n=25	2 (ЛБ + ІВм), n=27		
IgE, од./мл	74,00 (69,00; 90,00)	112,00 (89,00; 118,00)	240,00 (185,00; 274,00)	H=55,69 $p < 0,001^*$	$p_{1-2} < 0,001^*$ $p_{1-к} = 0,028^*$ $p_{2-к} < 0,001^*$
Примітка 1. * – різниця достовірна. Примітка 2. p_{1-2} – достовірність при порівнянні груп 1 і 2; $p_{1-к}$ – достовірність при порівнянні групи 1 і контрольної групи; $p_{2-к}$ – достовірність при порівнянні групи 2 і контрольної групи.					

Висновки:

1. Укусів кліщів зазнали більшість (69,2 %) пацієнтів із ЛБ, не пам'ятали присмокування цих членистоногих майже третина опитаних. Встановлено, що осіб, які вказали на два напади кліщів, було достовірно більше серед пацієнтів із ЛБ, ніж серед тих, хто мав ЛБ у поєднанні з ІВм – відповідно 32,0 проти 3,7 %, $p < 0,05$.

2. Найчастіше кліщі кусали хворих на ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм у VI і IX місяцях.

3. Здебільшого місцем присмокування кліщів у пацієнтів із ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВт був живіт, без суттєвої різниці між групами, $p > 0,05$.

4. Для видалення кліщів допомогою лікаря скористалися лише 8,3 % осіб з обстежених в обох групах.

5. Не використовували репеленти при вході в лісову зону 92,3 % усіх опитаних пацієнтів, майже кожен другий респондент повертаючись із лісу не проводив самоогляд шкірних покривів.

6. У пацієнтів, хворих на ЛБ у поєднанні з ІВт, частіше ніж в осіб лише з ЛБ спостерігали гарячку – у 5,6 разів, біль голови і лімфаденопатія – у 4,2 разів, біль м'язів, послаблення концентрації уваги – у 3,4 разів, втому/загальну слабкість – майже утричі, біль суглобів – майже удвічі частіше.

7. У хворих на ЛБ у поєднанні з ІВт свербіж шкіри поза місцями присмокування кліщів відзначали удвічі частіше порівняно з особами групи з ЛБ, які цю ознаку відмічали здебільшого в місцях укусів членистоногих, $p < 0,05$.

8. У хворих на ЛБ і ЛБ, поєднаний з ІВт, у сироватках крові відзначено підвищення середньої концентрації імуноглобулінів класів А, М і G щодо показників здорових осіб ($p < 0,05$). Водночас у пацієнтів із коінфекцією рівень сироваткового IgG виявився ще й суттєво вищим, ніж у хворих лише на ЛБ ($p < 0,05$). Така ж закономірність встановлена й стосовно середнього вмісту сироваткового IgE.

9. Рівень ендогенної інтоксикації, який визначали за вмістом ЕП, був вищим у пацієнтів обох груп (ЛБ і ЛБ + ІВт) щодо здорових осіб. Водночас у хворих на поєднану інфекцію цей показник був більшим ніж у групі пацієнтів лише з ЛБ ($p < 0,05$).

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях дисертантки [232, 233].

РОЗДІЛ 5
ІМУНОЛОГІЧНІ ТА МОЛЕКУЛЯРНО-БІОЛОГІЧНІ
МЕТОДИ ВИЯВЛЕННЯ ЗБУДНИКІВ КЛІЩОВИХ ІНФЕКЦІЙ
У ЛЮДЕЙ І КЛІЩІВ

5.1 Імуноферментний аналіз, імунний блот і реакція непрямой імунофлуоресценції (технологія «БЮЧИП») для виявлення *B. burgdorferi*, *B. miyamotoi*, *B. quintana* і *B. henselae*

Спостерігали 122 пацієнти з локалізованою склеродермією (ЛС), які протягом 2015-2021 рр. лікувались амбулаторно і стаціонарно в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер». У дослідженні взяли участь 99 (81,1 %) жінок і 23 (18,9 %) чоловіки, віком від 18 до 74 років.

Діагноз ЛС встановлювали на підставі типових клінічних проявів і формулювали згідно з класифікацією МКХ-10 – код діагнозу/хвороби L94.0.

Захворювання у пацієнтів, включених у дослідження, на момент первинного звернення тривало від 3 місяців до 20 років, у середньому – $(3,3 \pm 0,5)$ року. Дебют ЛС припадав частіше на пацієнтів вікової групи від 34 до 50 років, у середньому – $(41,13 \pm 2,94)$ року.

Для лабораторної діагностики Лайм-бореліозу (ЛБ) використали двоетапну схему серологічної діагностики: ІФА (перший етап) та імуноблот (другий етап). Кров для дослідження у пацієнтів з ЛС забирали при їх першому звертанні до лікаря. Умовою включення в серологічне дослідження була відсутність прийому імуномодуляторів і вакцинування впродовж останніх 30 днів перед відбором зразків крові.

Аналіз результатів серологічного дослідження сироваток крові хворих на наявність специфічних IgM та IgG до борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* за допомогою методу ІФА показав, що позитивні або проміжні результати

наявності специфічних антитіл обох зазначених класів окремо чи одночасно виявлено в 45 (36,9 %) пацієнтів із 122 обстежених. З них лише IgM виявлено у 12 (26,7 %) хворих, лише IgG – у 26 (57,8 %), імуноглобуліни обох класів одночасно – у 7 (15,5 %) осіб (табл. 5.1). Таким чином, діагноз ЛБ вдалося встановити 45 пацієнтам із ЛС, у них діагностовано ЛБ, поєднаний із ЛС.

Таблиця 5.1 – Результати дослідження сироваток крові пацієнтів із ЛС методом ІФА на наявність специфічних антитіл класів М та G до *B. burgdorferi s. l.*, n=122

Результат		Пацієнти	
IgM	IgG	абс. число	%
Позитивний	Позитивний	3	6,7
Позитивний	Негативний	11	24,4
Проміжний	Позитивний	4	8,9
Позитивний	Проміжний	–	–
Проміжний	Проміжний	–	–
Негативний	Позитивний	22	48,9
Проміжний	Негативний	1	2,2
Негативний	Проміжний	4	8,9
Всього позитивних		45	36,9
Негативний	Негативний	77	63,1
Разом		122	100,0

У подальшому сироватки 45 хворих з позитивними або проміжними результатами виявлення специфічних IgM і/або IgG до *B. burgdorferi s. l.* досліджували методом імуноблоту.

Встановлено, що з 19 осіб з позитивними і/або проміжними результатами виявлення специфічних IgM, згідно з даними ІФА, позитивні

результати наявності специфічних сироваткових антитіл цього класу в імуноблоті отримано у 5 (26,3 %) осіб, проміжні – у 3 (15,8 %), а негативні – в 11 (57,9 %) пацієнтів. Позитивні результати наявності специфічних антитіл класу G підтверджено у 29 (87,9 %) із 33 пацієнтів, які за першим етапом дослідження (метод ІФА) мали позитивні або проміжні результати, негативні – були у 4 (12,1 %) осіб, тобто у них не підтверджено наявність специфічних антитіл до *B. burgdorferi s. l.* Проміжних результатів щодо антитіл цього класу не отримано в жодного з обстежених пацієнтів (рис. 5.1).

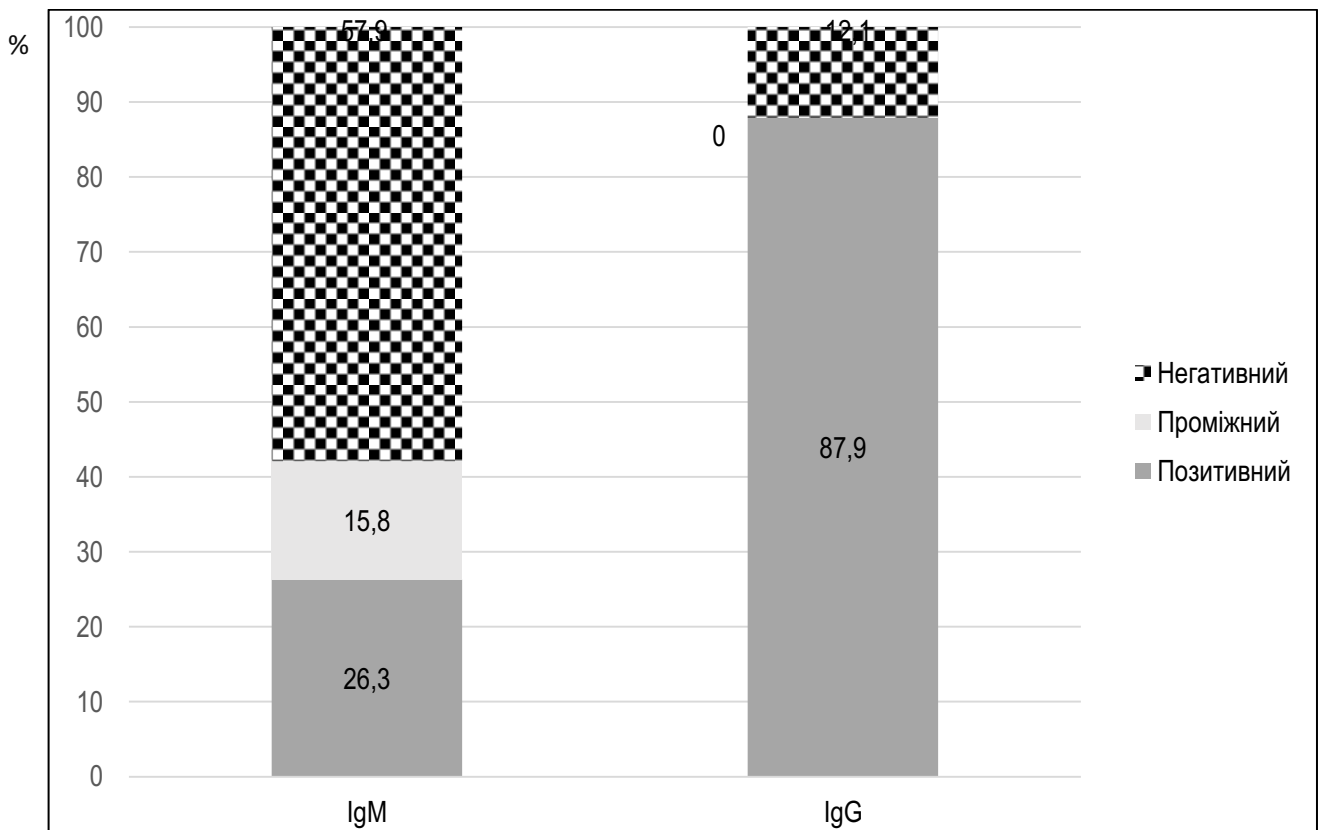


Рисунок 5.1 – Результати дослідження сироваток крові пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, на наявність специфічних антитіл класів М та G до *B. burgdorferi s. l.* методом імуноного блоту, n = 45, %

У подальшому з'ясовували етіологічну структуру ЛБ у 29 пацієнтів із ЛС, в яких були наявні специфічні сироваткові антитіла класу G до

B. burgdorferi s. l. Для досягнення поставленої мети здійснювали детекцію специфічних антитіл цього класу до рекомбінантних високоімуногенних ліпопротеїнів VlsE борелій трьох генотипів: *B. afzelii*, *B. garinii* та *B. burgdorferi s. s.*

Встановлено, що в обстежених хворих на ЛС суттєво частіше виявляли антитіла класу G до VlsE *B. afzelii* порівняно з антитілами цього ж класу до VlsE антигенів *B. garinii* та *B. burgdorferi s. s.* – відповідно у 22 (75,9 %) осіб проти 11 (37,9 %) і 10 (34,5 %), $p < 0,05$. Окрім цього, у сироватках крові хворих на ЛС визначали присутність антитіл класу G до ряду інших антигенів збудників ЛБ. Так, імуноглобуліни зазначеного вище класу до антигену p39 (антитіла пізньої імунної відповіді, часто асоційовані з Лайм-артритом) знайдено у сироватках крові 10 (34,5 %) пацієнтів, до p83 (антитіла пізньої імунної відповіді, часто притаманні нейробореліозу) – у 13 (44,8 %) (рис. 5.2).

Також у сироватках крові 29 пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС виявляли IgG до імунореактивних ліпідів цитоплазматичної мембрани *Borrelia* та ряду інших антигенів збудників. Встановлено, що до Lipid *B. afzelii* та Lipid *B. burgdorferi s. s.* антитіла цього класу виявлено в однакової кількості осіб – по 3 (10,3 %), до антигену p18 – у 5 (17,2 %), до p19 – у 4 (13,8 %), до p21 – у 9 (31,0 %), до p58 – у 8 (27,6 %) пацієнтів із ЛС. Слід зазначити, що специфічні антитіла IgG до джгутикового антигену p41 знайдено в сироватках крові усіх обстежених осіб.

Оскільки в одного пацієнта з ЛБ, поєднаним із ЛС, могли виявити сироваткові антитіла класу G до VlsE антигенів декількох генотипів борелій одночасно, вирішили з'ясувати ці поєднання специфічних антитіл цього класу. Так, антитіла IgG до борелій трьох генотипів одночасно (*B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii*) детектовано в сироватках крові 6 (20,7%) хворих, до двох – також у 6 (20,7 %), до одного – у 13 (44,8 %) осіб.

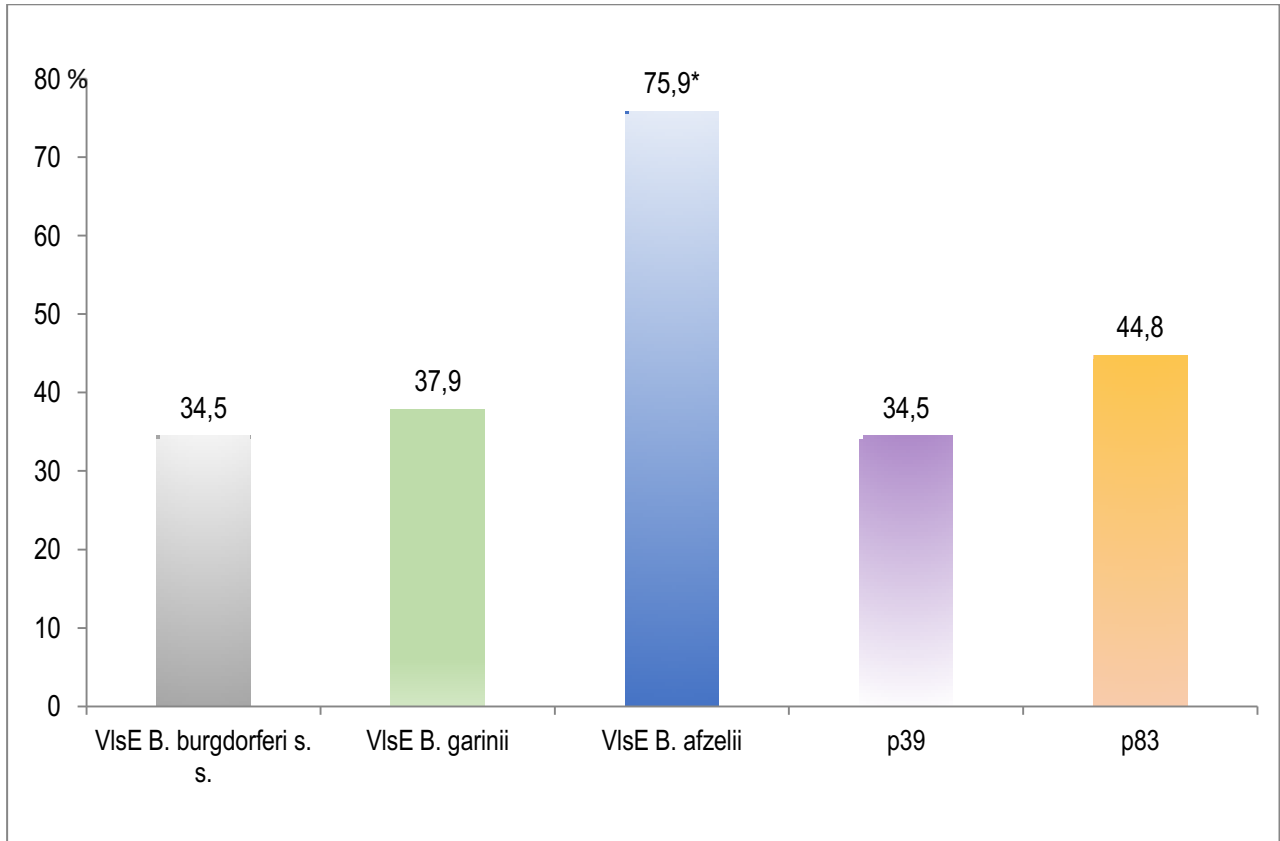


Рисунок 5.2 – Частота виявлення специфічних антитіл класу IgG до деяких антигенів борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, тест EUROLINE *Borrelia* RN-AT, n=29, %

Примітка. * – різниця достовірна між антитілами до VlsE антигену різних генотипів борелій, $p < 0,05$.

У подальшому в обстежених хворих з'ясовували варіанти, в яких виявляли в сироватках крові специфічні IgG до VlsE антигену борелій різних генотипів. Встановлено, що за кількістю переважали пацієнти, у котрих знайдено антитіла IgG лише до VlsE *B. afzelii* – 10 (34,5 %) осіб. Водночас, сироваткові антитіла цього класу лише до *B. garinii* виявлено у 2 (6,9 %) пацієнтів, лише до VlsE *B. burgdorferi s. s.* – в 1 (3,4 %) хворого. Сироваткові антитіла одночасно до VlsE борелій двох генотипів: *B. burgdorferi s. s.* та *B. afzelii* знайдено в 3 (10,3 %) пацієнтів, до *B. garinii* та *B. afzelii* – також у 3 (10,3 %). У 6 (20,7 %) осіб із ЛБ, поєднаним із ЛС, встановлено наявність специфічних IgG одночасно до VlsE борелій трьох генотипів (рис. 5.3).

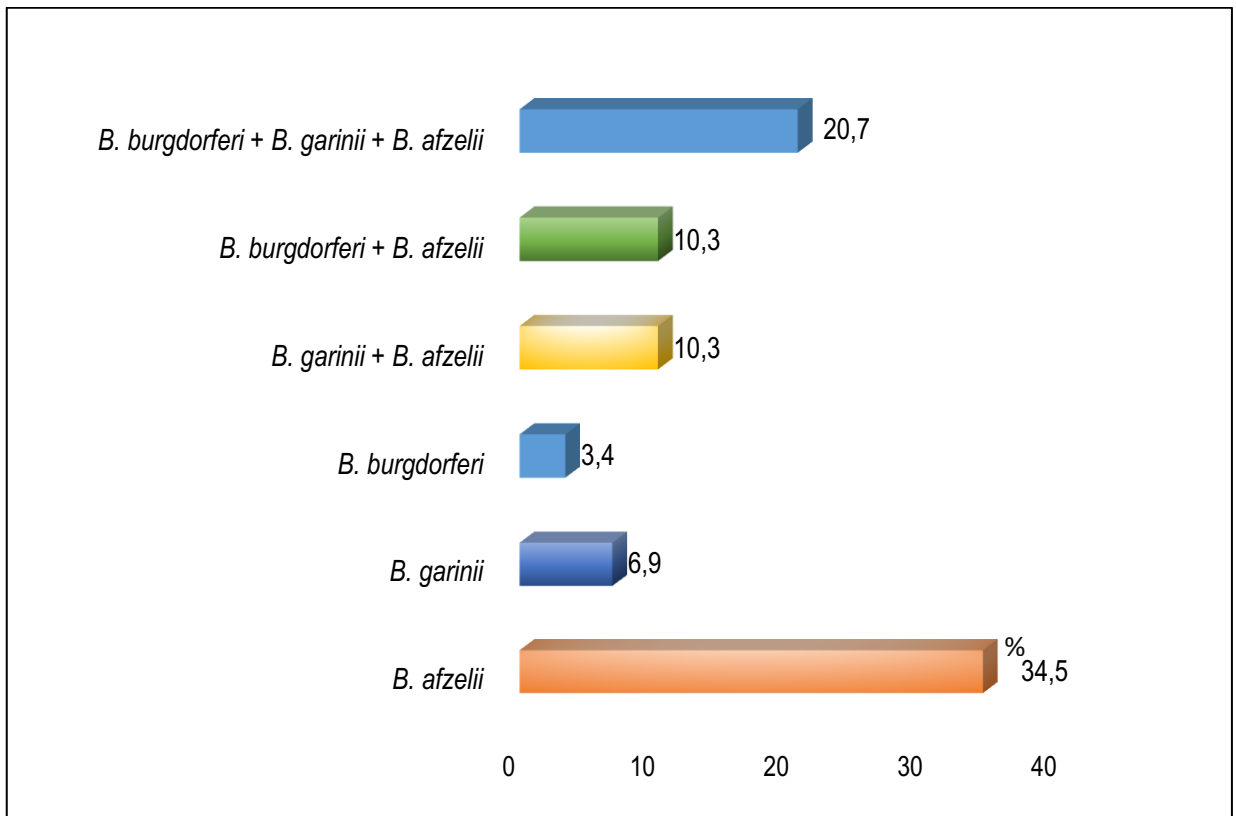
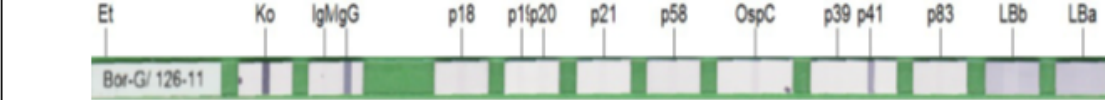


Рисунок 5.3 – Варіанти виявлення специфічних антитіл класу G до VlsE антигенів борелій різних генотипів у сироватках крові пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, тест EUROLINE *Borrelia* RN-AT, n=29, %

Результат дослідження сироватки крові пацієнтки К. за допомогою методу імуноблоту на наявність антитіл IgG до різних антигенів *B. burgdorferi s. l* представлено на рис. 5.4.

Виявлено специфічні анти-IgG до антигенів VlsE *B. afzelii*, VlsE *B. burgdorferi s. s*, р41. Пацієнтка К., 32 роки. Діагноз: Лайм-бореліоз, поєднаний із локалізованою склеродермією, серопозитивний (IgG+), хронічний перебіг.

Виявлення у хворих із ЛБ, поєднаним із ЛС, окрім вогнищ склеродермії, ще підвищення температури тіла до 37,5-38,0 °С, лімфаденопатії, загальної слабості і підвищеної втомлюваності спонукало нас до пошуку в їх сироватках крові ще й специфічних антитіл класів M і G до *B. miyamotoi* – збудника інфекції, яка також може проявлятися зазначеними вище симптомами.



0 (+)	Інтенсивність	Клас	
VlsE <i>Borrelia afzelii</i> (VlsE-Ba)	92	0	■
VlsE <i>Borrelia burgdorferi</i> (VlsE-Bb)	48	+	■
VlsE <i>Borrelia garinii</i> (VlsE-Bg)	5	0	
Lipid <i>Borrelia afzelii</i> (LBa)	0	0	
Lipid <i>Borrelia burgdorferi</i> (LBb)	2	0	
P83 (p83)	2	0	
Flagelin (p41)	61	+	■
VmpA (p39)	1	0	
OspC (Ospc)	6	0	
BB-A34 (p58)	2	0	
BB-K53 (p21)	2	0	
BB-Q03 (p20)	2	0	
BB-N38 (p19)	3	0	
BB-P38 (p18)	3	0	
Проти-людський IgG (IgG)	-1		
Anti-human IgM (IgM)	78	+	■
Контроль (Ko)	111	+	■
Тест			Результат
EUROLINE <i>Borrelia</i> RN-AT IgG			Позитивний
Інтенсивність	Клас	Коментарі	
0-11	0	Позитивний	
12-18	(+)	Проміжний	
19-256	+	Негативний	

Рисунок. 5.4 – Результат дослідження сироватки крові на наявність специфічних антитіл класу G до антигенів бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.* методом імуноблоту, тест-система EUROLINE *Borrelia* RN-AT IgG

Для вирішення поставленої мети у сироватках крові 45 пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, у сироватках крові яких методом ІФА (тест-системи Euroimmun AG, Німеччина) виявлено специфічні антитіла класів M і/або G до *B. burgdorferi s. l.* визначали наявність специфічних антитіл класів M і G до *B. miyamotoi*. Для цього використали метод імуноблоту, за допомогою якого виявляли антитіла обох класів до окремих високо специфічних антигенів-мішеней *B. miyamotoi*: GlpQ (периплазматичний фермент гліцерофосфодіестерази), VlpA (імуногенний білок A), fHbp (поверхневий

ліпопротеїн, який пов'язує фактор Н і з'єднаний з ним Н-подібний білок та FlaB (флагелін В). Дослідження проводили в лабораторії «IGeneX Inc.» (Мілпітас, Каліфорнія, США).

Позитивні результати наявності лише антитіл класу G до *B. miyamotoi* отримано в сироватках крові 8 (17,8 %) пацієнтів із 45 обстежених, негативні – у 37 (82,2 %). Проміжних результатів не було в жодного хворого (рис. 5.5).



Рисунок 5.5 – Результати дослідження сироваток крові пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, на наявність специфічних антитіл класу G до *B. miyamotoi*, метод імуноблоту, n=45, %

Отже, у 17,8 % обстежених пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, одночасно знайдено специфічні IgG до *B. burgdorferi s. l.* і до *B. miyamotoi*, що може свідчити про причетність зазначених борелій до виникнення ЛС.

У ряді випадків, за даними зарубіжних дослідників, тригерним фактором розвитку ЛС можуть бути й бартонели. Тому за допомогою непрямого імунофлуоресцентного аналізу визначали присутність специфічних антитіл класу G до *Bartonella henselae* та *B. quintana*, збудників бартонельозу, у сироватках крові лише 31 хворого на ЛБ, поєднаний із ЛС, (через обмежену

кількість тест-систем). Використали тест-системи «Mosaic: *B. henselae* / *B. quintana* (IgG)», EUROIMMUN (Німеччина), вироблені за технологією «БЮЧИП», які містили мічені флуоресцеїном антигени *B. henselae* та *B. quintana*.

Специфічні антитіла класу G лише до *B. henselae* виявлено в сироватках крові 5 (16,1 %) пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС. Результати оцінювали в полі зору флуоресцентного мікроскопа за яскраво-зеленим світінням імунного комплексу, міченого флуоресцеїном, специфічним для *B. henselae* (рис. 5.6).

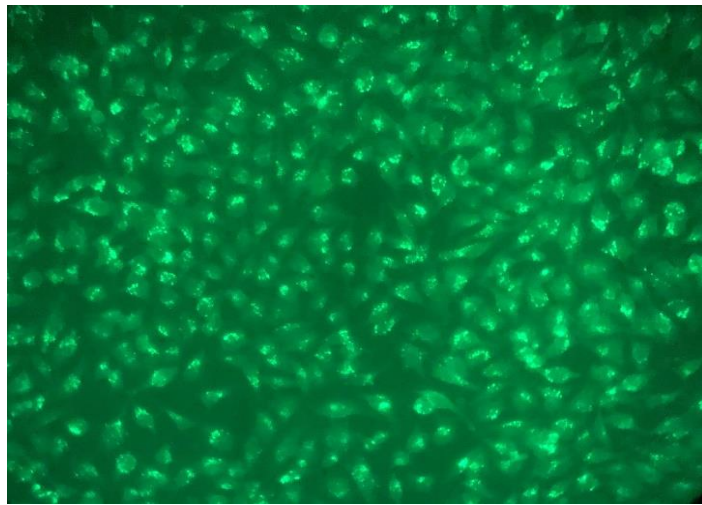


Рисунок 5.6 – Світіння імунного комплексу антиген-антитіло, міченого флуоресцеїном, специфічне для *B. henselae*. РНІФ. Мікроскоп Olympus IX70, ок $\times 10$, об $\times 20$. Хворий С., 42 роки. Діагноз: Локалізована склеродермія, обмежена форма, хронічний перебіг. Наявні анти-IgG до *B. henselae*

Під спостереженням знаходилось 52 пацієнти віком від 20 до 62 років, які мали скарги, пов'язані з ЛБ, зокрема: підвищення температури тіла, біль голови, наявність втоми і загальної слабості, болю та припухлість суглобів, болю м'язів і порушення концентрації уваги, вказували на факт присмоктування кліщів у минулому або були в ендемічних щодо ЛБ місцевостях. У них не виявлено проявів ЛС.

Діагноз ЛБ у цих пацієнтів підтверджено шляхом виявлення специфічних антитіл IgM та IgG до *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові за допомогою

методу ІФА. При цьому позитивні результати щодо наявності специфічних ІgМ були у 15 (28,9 %) із 52 осіб, проміжні – у 5 (9,6 %), негативні – у 32 (61,5 %) хворих. Водночас позитивні результати детекції специфічних ІgG виявлено у 39 (75,0 %) осіб, проміжні – у 5 (9,6 %), негативні – у 8 (15,4 %) (рис. 5.7).

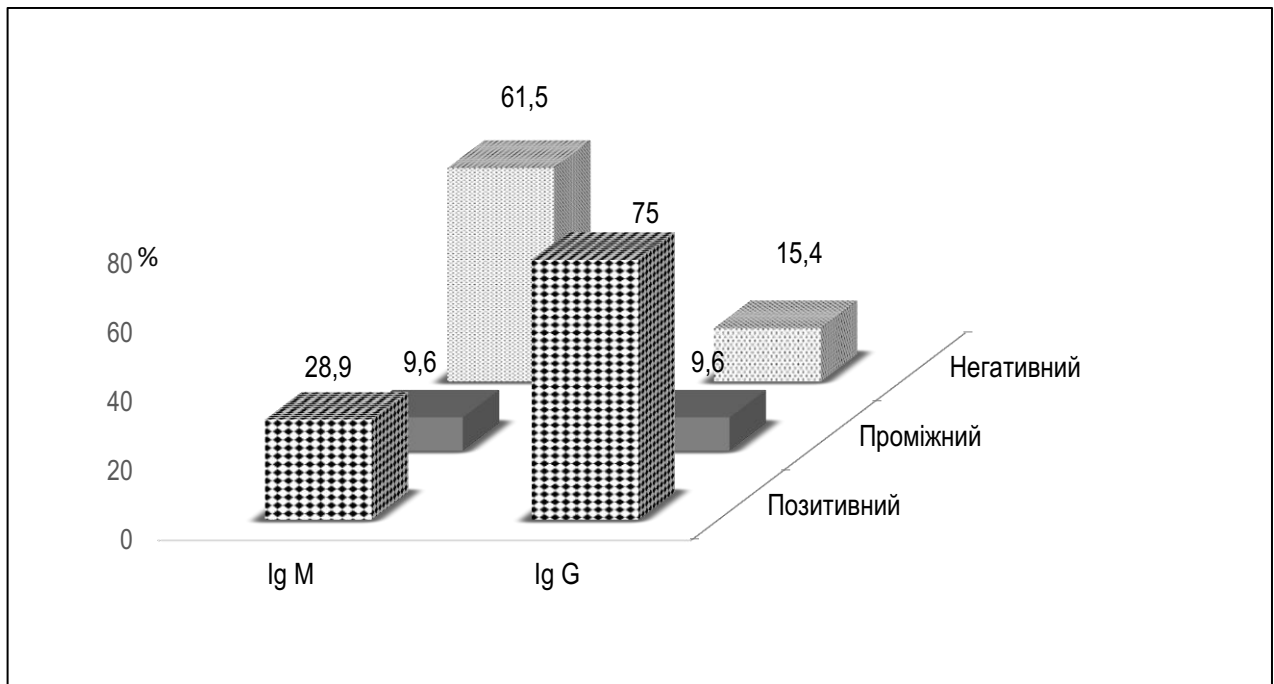


Рисунок 5.7 – Результати дослідження сироваток крові пацієнтів із ЛБ на наявність специфічних антитіл класів М та G до *B. burgdorferi s. l.*, метод ІФА, n=52, %

Сироватки крові 52 хворих на ЛБ із позитивними або проміжними результатами наявності специфічних ІgМ і/або ІgG до *B. burgdorferi s. l.*, отриманими в ІФА, надалі досліджували методом імуноблоту. Використовували тест-систему EUROLINE *Borrelia* RN-AT, Euroimmun AG (Німеччина).

Встановлено, що при тестуванні сироваток крові 20 пацієнтів, які попереднього за методом ІФА мали позитивні і/або проміжні результати щодо наявності специфічних антитіл класу М, за допомогою імуноблоту позитивні результати отримано у 7 (46,6 %) осіб, проміжні – у 4 (26,7 %), негативні – у 9 (26,7 %) хворих (табл. 5.2).

Таблиця 5.2 – Результати дослідження сироваток крові пацієнтів із ЛБ на наявність антитіл класів М та G до *B. burgdorferi s. l.* методами ELISA та EUROLINE, n=52, %

Класи антитіл											
М						G					
тест ELISA			EUROLINE <i>Borrelia RN-AT</i>			тест ELISA			EUROLINE <i>Borrelia RN-AT</i>		
Результат	Пацієнти (n=52)		Результат	Пацієнти (n=20)		Результат	Пацієнти (n=52)		Результат	Пацієнти (n=44)	
	абс.	%		абс.	%		абс.	%		абс.	%
Позитивний	15	28,8	Позитивний	7	35,0	Позитивний	39	75,0	Позитивний	39	88,6
			Проміжний	4	20,0						
			Негативний	4	20,0						
Проміжний	5	9,6	Негативний	5	25,0	Проміжний	5	9,6	Позитивний	4	9,1
									Негативний	1	2,3
Негативний	32	61,6	*	*	*	Негативний	8	15,4	*	*	*
			*	*	*				*	*	*
			*	*	*				*	*	*

Примітка: * – тест не виконувався (результат ELISA був негативний).

Водночас з'ясовано, що із 44 пацієнтів із позитивними або проміжними результатами наявності сироваткових специфічних антитіл класу G за даними ІФА, за допомогою імуноблоту позитивні результати отримано в 43 (97,7 %) осіб, негативні – в 1 (2,3 %). Проміжний результат наявності специфічних IgG за цим методом не передбачений тест-системою (табл. 5.2).

Наявність в обстежених пацієнтів скарг на підвищення температури тіла, втому і загальну слабкість, порушення концентрації уваги, підштовхнула до пошуку в їхніх сироватках ще й антитіл класів M та G до *B. miyamotoi* – збудника інфекції, яка поряд із *B. burgdorferi s. l.* може перебігати із зазначеними вище клінічними проявами. Для цього використали метод лінійного імуноблоту. Дослідження проводилося в лабораторії «IGeneX Inc.» (Мілпітас, Каліфорнія, США) із використанням тест-систем TBRF ImmunoBlots IgM and IgG.

Позитивні результати наявності IgM та IgG до *B. miyamotoi* отримано у 27 (51,9 %) із 52 пацієнтів із ЛБ, зокрема лише специфічні IgM знайдено у 6 (11,5 %), лише IgG – у 19 (36,5 %), IgM та IgG одночасно – у 2 (3,9 %) осіб (рис. 5.8).

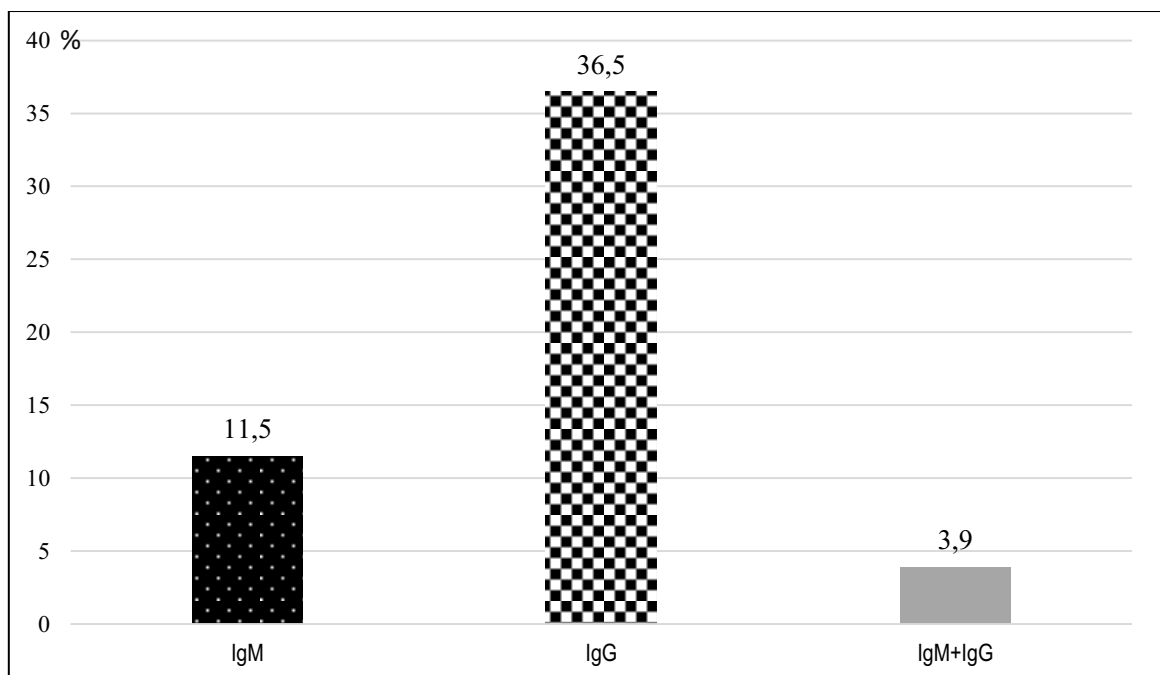


Рисунок 5.8 – Результати дослідження сироваток крові пацієнтів із ЛБ на наявність специфічних антитіл класів M та G до *B. miyamotoi*, метод імуноблоту, n=52, %

Отже, у 25 (48,1 %) із 52 осіб із ЛБ у сироватках крові виявили лише специфічні антитіла до *B. burgdorferi s. l.* У них недуга перебігала як моноінфекція. Водночас у решти 27 (51,9 %) осіб окрім специфічних антитіл до *B. burgdorferi s. l.* одночасно детектували присутність специфічних сироваткових антитіл до *B. miyamotoi*. Це дало підстави виставити їм діагноз ЛБ у поєднанні з ІВм.

Надалі за допомогою методу імуного блоту в обстежених пацієнтів з'ясовували етіологічну структуру ЛБ. Для цього у хворих обох груп визначали наявність сироваткових антитіл класу G до різних антигенів бактерій комплексу *B. burgdorferi s. l.*, зокрема до VlsE борелій трьох генотипів – *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, до Lipid *B. burgdorferi s. s.*, Lipid *B. afzelii*. Сироваткові антитіла зазначеного класу шукали й до інших антигенів борелій, зокрема таких як: p18, p19, p20, p21, p58, p39, p41, p83.

Залежно від наявності у сироватках крові специфічних антитіл класу G до *B. burgdorferi s. l.* та *B. miyamotoi*, усіх пацієнтів розподілили на дві групи: 22 пацієнти мали лише сироваткові антитіла до *B. burgdorferi s. l.*, вони склали групу 1 (ЛБ). Водночас 21 пацієнт, у сироватці крові яких одночасно знаходили антитіла як до *B. burgdorferi s. l.*, так і до *B. miyamotoi*, увійшли у групу 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм).

Встановлено, що число хворих з наявними специфічними антитілами класу G до антигенів VlsE *B. afzelii* (Ba), Lipid *B. burgdorferi s. s.*, Lipid *B. afzelii*, p39, p41, p18, p19, p21 у сироватках крові в обох групах суттєво не відрізнялося ($p > 0,05$). Водночас, серед пацієнтів групи 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм) частіше більше ніж удвічі щодо групи 1 (ЛБ) виявляли IgG до антигенів VlsE *B. garinii* (Bg), p20 і p83 – відповідно у 66,7 проти 27,3 %, у 14,3 проти 4,5 % і в 42,9 проти 18,2 % осіб, $p < 0,05$. Тоді як серед хворих групи 1 (ЛБ) майже удвічі частіше щодо групи 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм) знаходили антитіла до VlsE *B. burgdorferi s. s.* (Bb) і майже у чотири рази частіше виявляли осіб з наявними анти-IgG до p58 – відповідно у 63,6 проти 33,3 % та 18,2 проти 4,8 %, $p < 0,05$ (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 – Частота виявлення IgG до деяких антигенів *B. burgdorferi s. l.* у сироватках крові пацієнтів із ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВм, EUROLINE *Borrelia*-RN-AT

Антигени	Групи хворих				Разом (n=43)	
	1, ЛБ (n=22)		2, ЛБ + ІВм (n=21)			
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
VlsE Ba	5	22,7	6	28,6	11	25,6
VlsE Bb	16	72,7*	7	33,3	23	53,5
VlsE Bg	6	27,3	14	66,7*	20	46,5
LBa	2	9,1	3	14,3	5	11,6
LBb	2	9,1	2	9,5	4	9,3
p83	4	18,2	9	42,9*	13	30,2
p41	22	100,0	20	95,2	42	97,7
p39	3	13,6	2	9,5	5	11,6
OspC	8	36,4	9	42,9	17	39,5
p58	4	18,2*	1	4,8	5	11,6
p21	3	13,6	2	9,5	5	11,6
p20	1	4,5	3	14,3*	4	9,3
p19	2	9,1	3	14,3	5	11,6
p18	2	9,1	1	4,8	3	7,0

Примітка. * – різниця достовірна для кожного антигену між групами ($p < 0,05$).

У подальшому з'ясували етіологічну структуру ЛБ у хворих обох груп зокрема. Насамперед у групах встановлювали частоту поєднань специфічних сироваткових антитіл класу G до антигенів борелій різних генотипів. Так, анти-IgG до VlsE антигенів борелій трьох генотипів одночасно (*B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii*) детектовано в сироватках крові з однаковою частотою – у 2 (9,1 %) пацієнтів групи 1 (ЛБ) і 3 (14,3 %) – групи 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм). Антитіла цього класу до антигенів борелій двох генотипів комплексу

B. burgdorferi s. l. одночасно виявляли у пацієнтів групи 1 (ЛБ) у 5 (22,7 %) осіб, групи 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм) – у 4 (19,1 %). Зазначені вище специфічні сироваткові антитіла до борелій одного генотипу знаходили майже з однаковою частотою: в 11 (50,0 %) пацієнтів групи 1 (ЛБ) і в 10 (47,6 %) хворих групи 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм).

Також визначали варіанти, в яких виявляли специфічні антитіла класу G до антигена VlsE борелій трьох генотипів. Встановлено, що у пацієнтів групи 1 (ЛБ) за кількістю достовірно переважали пацієнти, в яких знайдено антитіла IgG до одного антигену VlsE *B. burgdorferi s. s.* – 9 (40,9 %) осіб, $p < 0,05$. У пацієнтів групи 2 (ЛБ у поєднанні з ІВм) специфічні антитіла класу G найчастіше знаходили лише до VlsE *B. garinii* – у 10 (47,6 %) хворих, $p < 0,05$ (рис. 5.9).

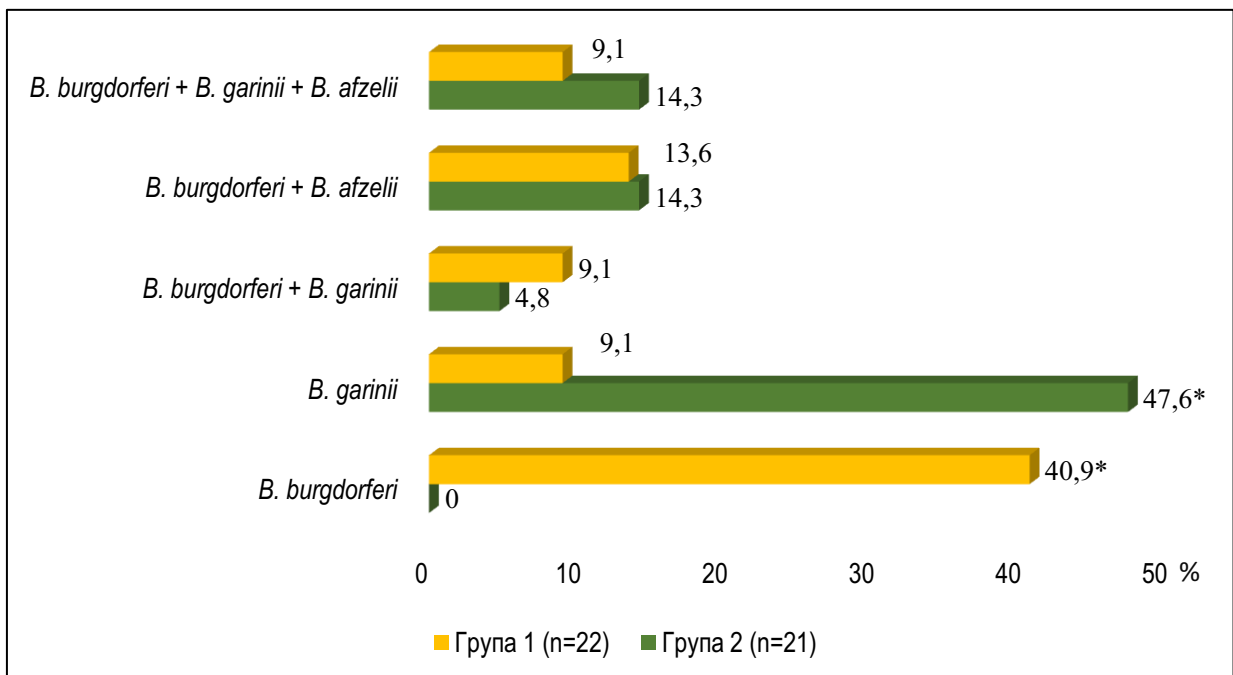


Рисунок 5.9 – Варіанти одночасного виявлення специфічних антитіл IgG до VlsE антигенів *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii* у сироватках крові пацієнтів із ЛБ (група 1) і ЛБ у поєднанні з ІВм (група 2), EUROLINE *Borrelia* RN-AT, n=43, %

Примітка. * – різниця достовірна між антитілами до VlsE антигену одного генотипу борелій між групами, $p < 0,05$.

5.2 Полімеразна ланцюгова реакція у визначенні зараженості іксодових кліщів, зібраних із людей, *B. burgdorferi*, *B. miyamotoi* та *A. phagocytophilum*

Протягом 2019-2021 рр. у лабораторії Центру із вивчення Лайм-бореліозу та інших інфекцій, що передаються кліщами (Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України) дослідили 572 кліщі, зібраних із мешканців м. Тернополя та області на їх зараженість *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi* та *A. phagocytophilum*.

Зі слів пацієнтів, на 86 (15,0 %) осіб кліщі присмоктувалися в населених пунктах Тернопільської області, за винятком міста Тернополя. Напади кліщів у Тернополі і в прилеглих селах відзначили 486 (85,0 %) із 572 людей (рис. 5.10).

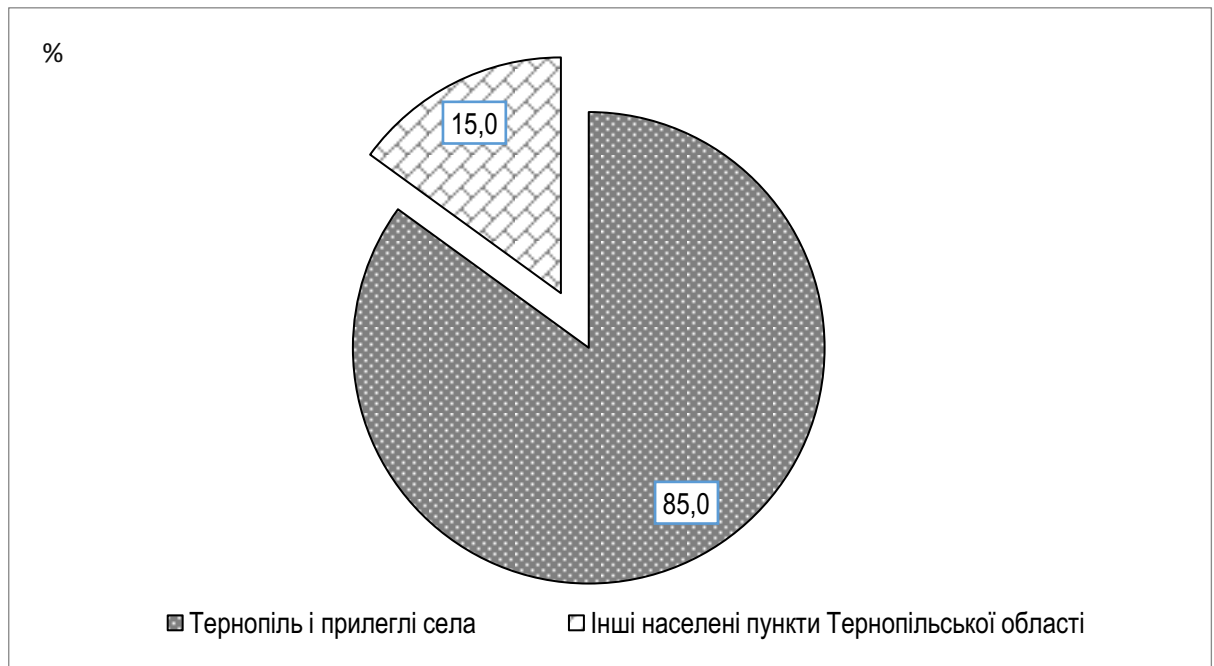


Рисунок 5.10 – Території, на яких люди Тернопільської області зазнали укусів кліщів протягом 2019-2021 рр., n=572, %

У тому числі 72 (12,6 %) мешканці міста зазнали укусів на територіях, розташованих за межами парків, 132 (23,1 %) – у паркових зонах, до 75 (13,1 %) людей кліщі присмоктувалися на дачно-городніх ділянках міста і прилеглих до нього сіл, до 202 (35,3 %) – на території лісосмуги/лісу. Варто зазначити, що 91 (15,9 %) потерпілий із 572 опитаних не пам'ятали або не могли чітко вказати місцевість, де на них напали кліщі (рис. 5.11).

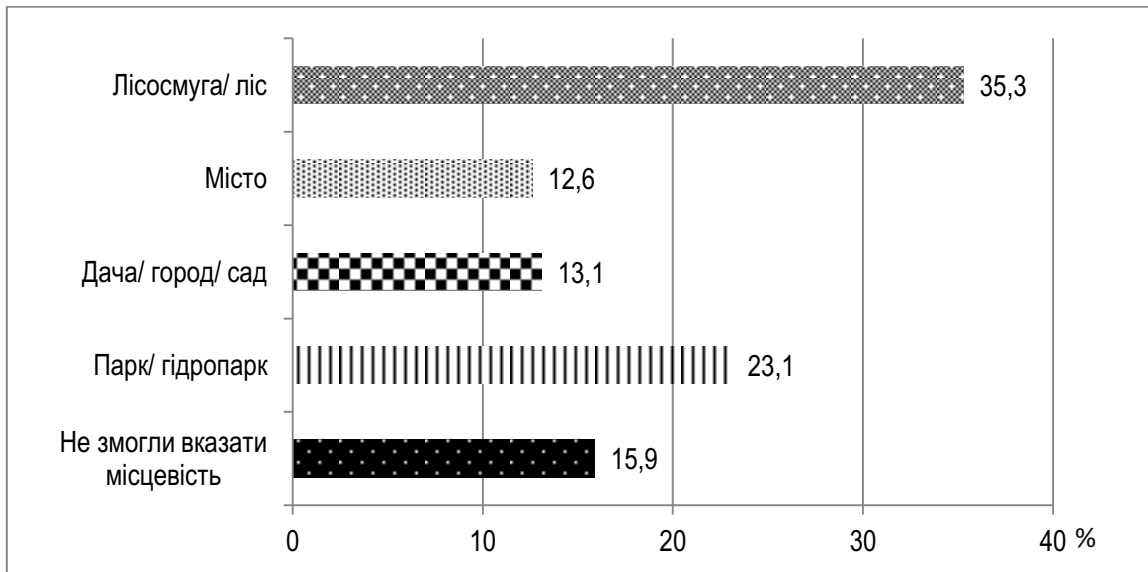


Рисунок 5.11 – Місцевість, де люди Тернопільської області зазнавали укусів кліщів протягом 2019-2021 рр., n=572, %

Встановлено, що присмокування кліщів протягом 2019-2021 рр. реєстрували з березня по листопад, найбільше звернень з цього приводу було в червні, тоді як перші постраждалі почали звертатись за допомогою уже в березні (рис. 5.12).

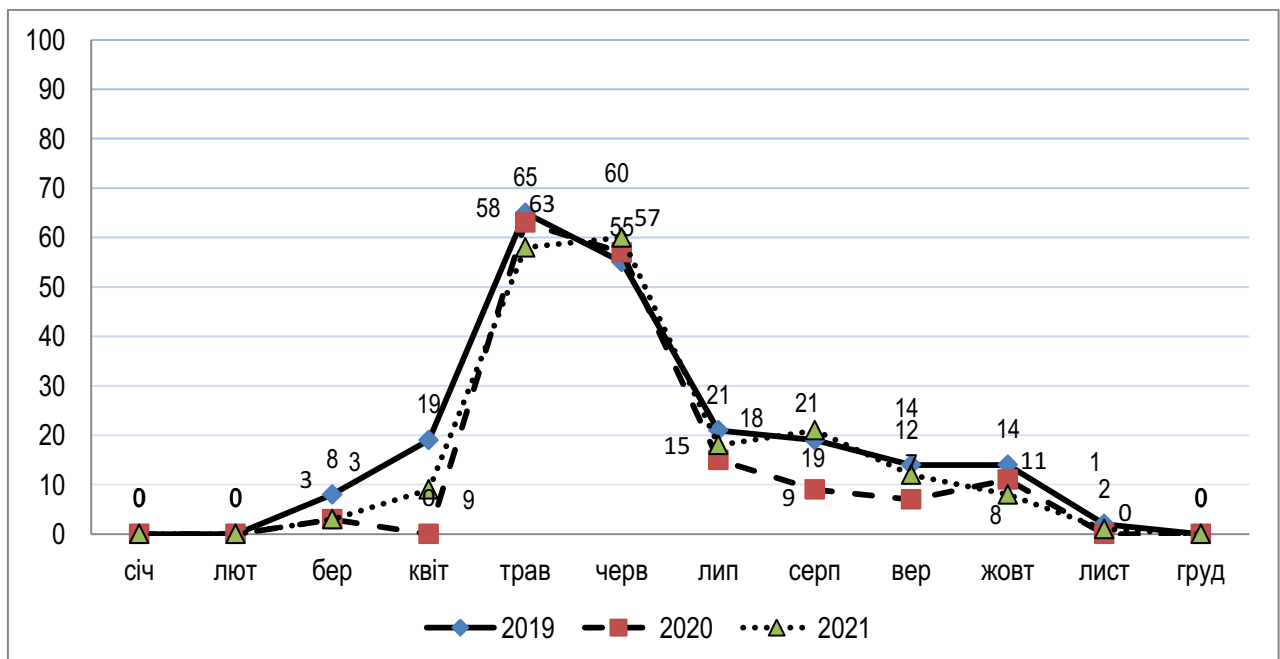


Рисунок 5.12 – Місяці, в які люди Тернопільської області зазнали укусів кліщів протягом 2019-2021 рр., n=572, абс. число

Усі 572 особини кліщів, зібраних із людей протягом 2019-2021 рр., були віднесені до *Ixodes ricinus*. При ідентифікації кліщів цього виду за статтю і стадією розвитку відзначено, що самок було 168 (29,4 %), самців – 6 (1,0 %), більшу частину становили німфи – 358 (62,6 %), личинок виявили 11 (1,9 %). Решту, 29 (5,1 %), склали фрагменти кліщів (рис. 5.13).

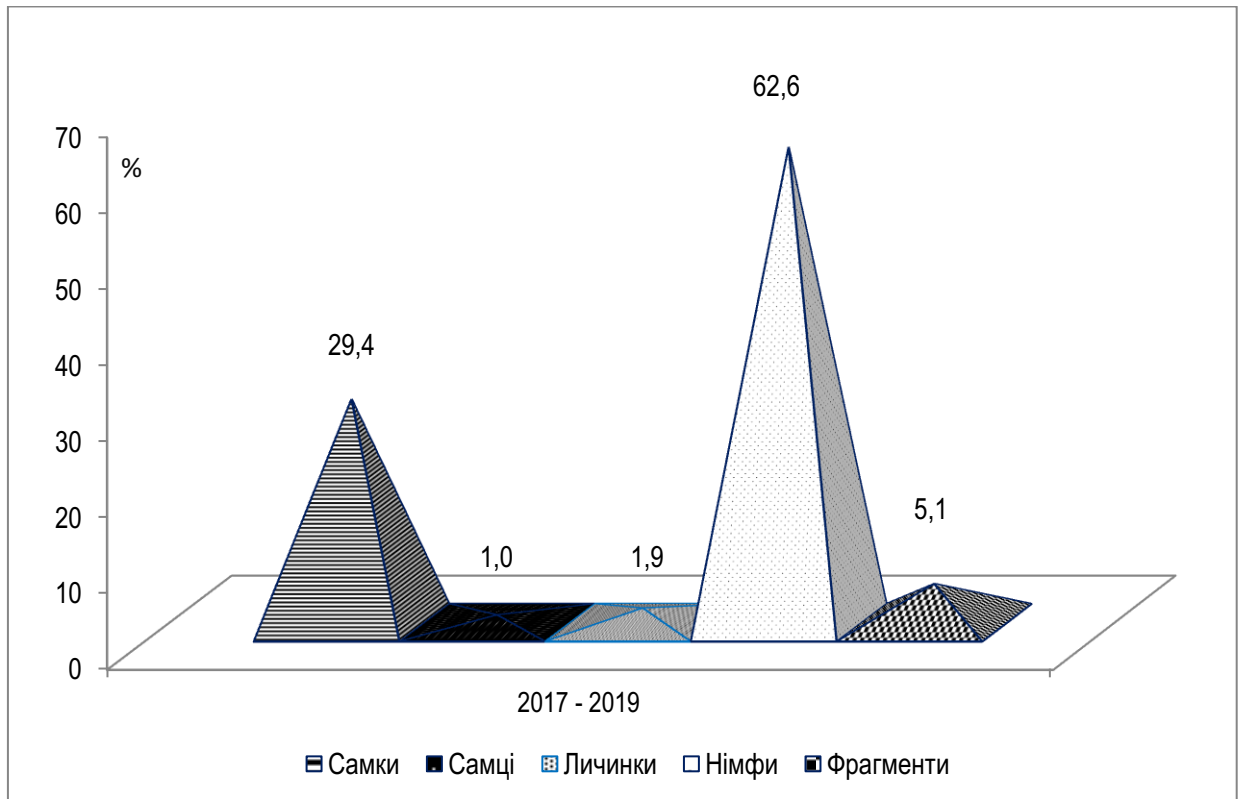


Рисунок 5.13 – Ідентифікація кліщів *I. ricinus* (n=572), зібраних із людей Тернопільської області протягом 2019-2021 рр., за статтю і стадією розвитку, %

Методом ПЛР у реальному часі ДНК збудників деяких кліщових інфекцій детектовано у 189 (33,0 %) із 572 досліджених кліщів, в яких було встановлено їх вид, стать і стадію розвитку. У тому числі у 121 (21,2 %) особини виявлено *B. burgdorferi s. l.*, у 13 (2,3 %) – *B. miyamotoi*. Водночас, крім генетичного матеріалу зазначених вище бактерій, методом ПЛР у 85 (14,9 %) кліщів вдалося ідентифікувати ДНК збудника гранулоцитарного анаплазмозу людини – *A. phagocytophilum* (рис. 5.14).

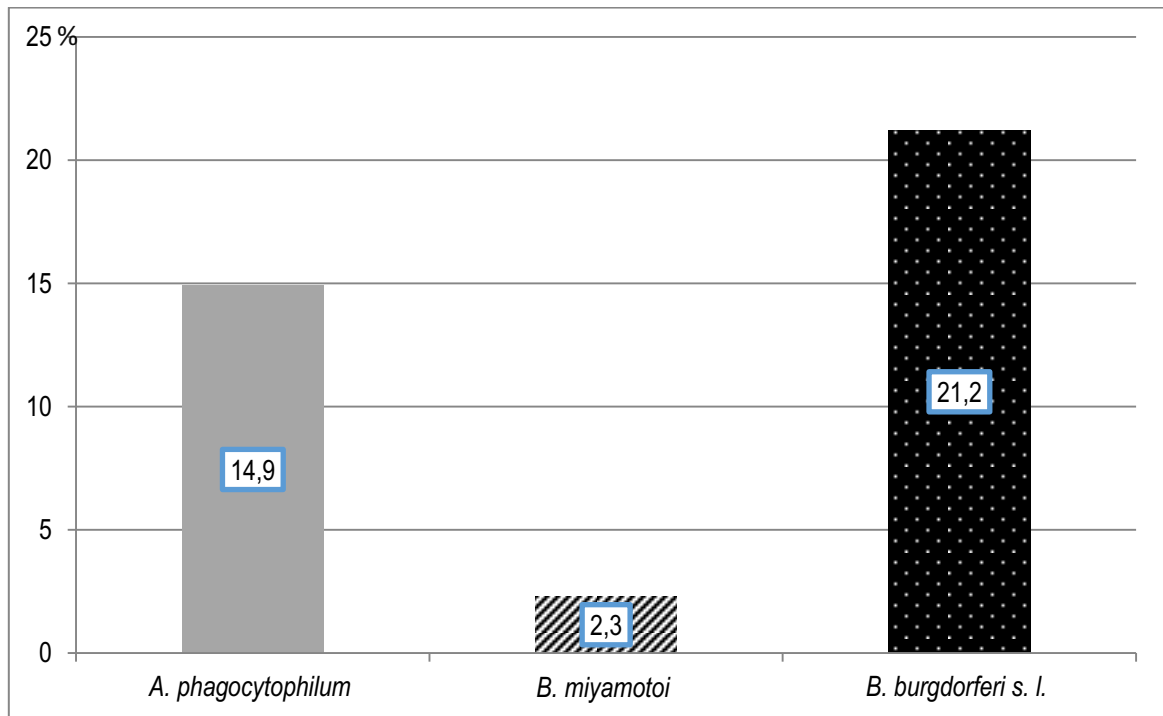


Рисунок 5.14 – Відсоток заражених кліщів, зібраних із людей Тернопільської області протягом 2019-2021 рр., збудниками різними кліщових інфекцій, n=572, %

У решти 383 кліщів, що склали 67,0 % від числа досліджених особин, нуклеїнових кислот зазначених вище збудників кліщових інфекцій не виявлено.

Виявилось, що в кліщі одночасно можуть бути не лише один, а й декілька збудників різних кліщових інфекцій. У наших дослідженнях ДНК тільки одного зі збудників – *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi* чи *A. phagocytophilum* виявили в 159 (84,1 %) із 189 заражених кліщів, у 30 (15,9 %) особин одночасно були наявні різні бактерії. Зокрема відзначено такі два види комбінацій: *B. burgdorferi s. l.* + *B. miyamotoi* – у 8 (4,2 %) кліщів і *B. burgdorferi s. l.* + *A. phagocytophilum* – у 22 (11,6 %) особин. Отже, борелій з анаплазмами в одного кліща виявляли у 2,8 раза частіше ніж борелій різних видів. ДНК лише *B. burgdorferi s. l.* було знайдено в 91 (48,1 %) кліща, лише *B. miyamotoi* – у 5 (2,7 %) і лише *A. phagocytophilum* – у 63 (33,3 %) кліщів (рис. 5.15).

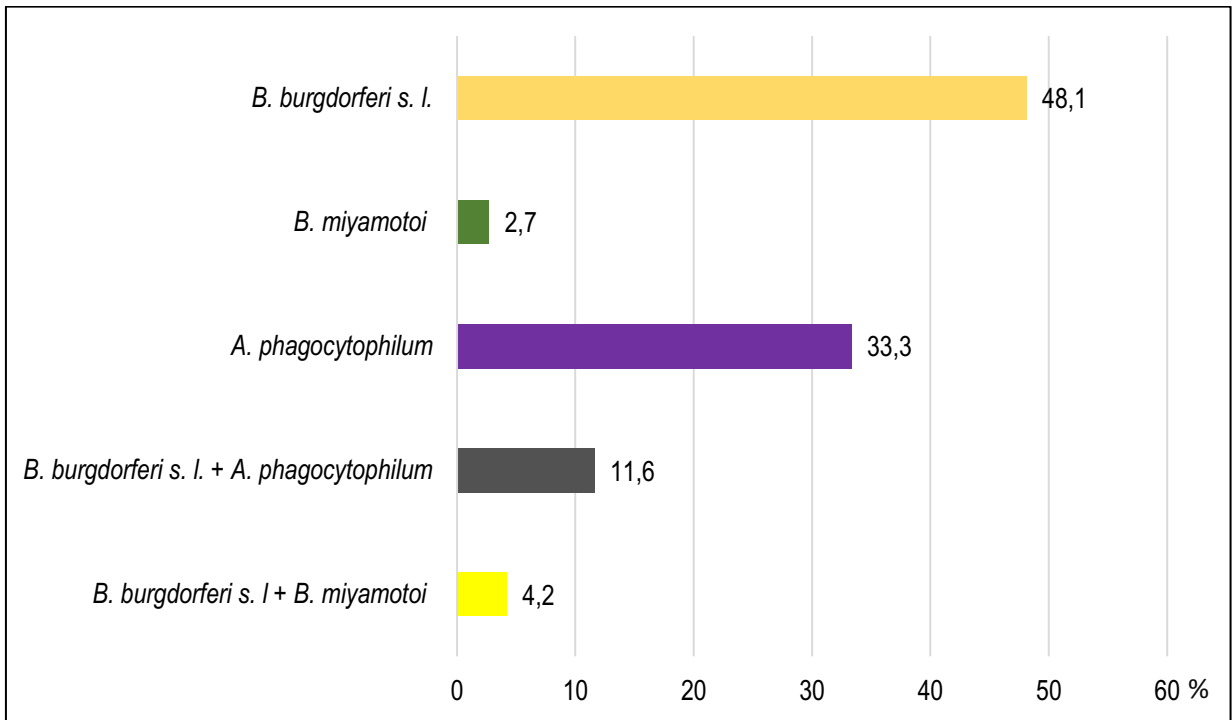


Рисунок 5.15 – Частота виявлення ДНК *B. burgdorferi s. l.*, *B. miyamotoi* та *A. phagocytophilum* окремо і в поєднанні в кліщів, зібраних із людей Тернопільської області протягом 2019-2021 рр., n=189, %

Висновки:

1. Частота серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi s. l.* серед хворих на ЛС, за результатами ІФА, склала 36,9 %. Методом імуноблоту підтверджено наявність специфічних антитіл класів М і/або G у 75,6 % обстежених.

2. У хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, причетними до виникнення недуги частіше були *B. afzelii*, $p < 0,05$.

3. Специфічні IgG до *B. burgdorferi s. l.* і *B. miyamotoi* одночасно знайдено у сироватках крові 17,8 % пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС.

4. Метод мультиплексної РНІФ з використанням технології «БІОЧИП» дав змогу виявити у сироватках крові 16,1 % обстежених хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, специфічні IgG до *B. henselae*.

5. За допомогою імуноблоту у 25 (48,1 %) пацієнтів із 52 обстежених підтверджено діагноз ЛБ, у 27 (51,9 %) – ЛБ у поєднанні з ІВм.

6. У хворих на ЛБ недугу здебільшого спричиняли *B. burgdorferi s. s.*, а в осіб із ЛБ у поєднанні з ІВм, частіше причетними до виникнення ЛБ були *B. garinii*, $p < 0,05$.

7. У пацієнтів із ЛБ у поєднанні з ІВм, суттєво частіше виявляли сироваткові анти-IgG до антигенів р20 і р83 порівняно з хворими лише на ЛБ, $p < 0,05$.

8. При ідентифікації кліщів, зібраних із людей, виявлено лише особини *I. ricinus*; переважали німфи (62,6 %) і дорослі членистоногі (30,4 %).

9. Бактеріями генокомплексу *B. burgdorferi s. l.* були заражені 21,2 % кліщів, *B. miyamotoi* – 2,3 %, *A. phagocytophilum* – 14,9 %.

10. У 30 (15,9 %) особин знайдено ДНК декількох патогенів одночасно, зокрема *B. burgdorferi s. l.* + *B. miyamotoi* у 4,2 % кліщів і *B. burgdorferi s. l.* + *A. phagocytophilum* в 11,6 % особин.

Результати досліджень, що представлені в цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях дисертантки [234–247].

РОЗДІЛ 6

ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ, ПОЄДНАНИЙ З ЛОКАЛІЗОВАНОЮ СКЛЕРОДЕРМІЄЮ

Спостерігали 45 хворих віком від 20 до 64 років із Лайм-бореліозом (ЛБ), поєднаним з локалізованою склеродермією (ЛС). Пацієнтів лікували амбулаторно і стаціонарно в КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» протягом 2015-2021 рр. Чоловіків було 11 (24,4 %), жінок – 34 (75,6 %).

Діагноз ЛБ і ЛС встановлювали на підставі характерних клінічних проявів, згідно з класифікацією МКХ-10, ЛБ підтверджували ще й лабораторними методами.

З'ясовано, що найчастішими скаргами пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, були біль і припухлість суглобів, біль голови, втома/загальна слабкість. Окрім загальних скарг, пацієнтів також турбували відчуття стягнення і/чи поколювання та свербіж у ділянках вогнищ склеродермії.

Застосували дві схеми комплексного лікування хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС. Відповідно до цього усіх пацієнтів розподілили на дві групи, які суттєво не відрізнялися за віком, статтю і тяжкістю перебігу недуги. Комплексна терапія, призначена хворим обох груп, тривала 2 тижні. Пацієнти групи 1 (22 особи) отримували бензилпеніциліну натрієву сіль внутрішньом'язово по 1 млн ОД 4 рази на добу, хворі групи 2 (23 пацієнти) – доксицикліну гідрохлорид всередину по 100 мг двічі на день. Окрім того, пацієнти обох груп 14 днів отримували однакову патогенетичну терапію, яка включала: сухий екстракт плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу, вітаміни А і Е в 1 капсулі по 100 тис. ОД 1 раз на добу per os, 2,5 % розчин тіазотної кислоти по 4,0 мл внутрішньом'язово, гель солкосерилу місцево.

Оцінку ефективності проведеного лікування в обстежених пацієнтів здійснювали на 30-ий день після закінчення терапії за такими критеріями: динаміка загальних скарг пацієнтів і скарг, пов'язаних із вогнищами склеродермії, зміни активності цих вогнищ за модифікованим індексом mLoSSI, зрушення вмісту прозапального ІЛ-6 й протизапального ІЛ-10 у сироватках крові обстежених пацієнтів.

Хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, турбували такі загальні скарги, як біль голови, біль суглобів, їх припухлість, втома/загальна слабкість, які відзначались однаково часто в обох групах.

Встановлено, що серед 22 осіб, які отримували бензилпеніциліну натрієву сіль впродовж 14 днів (група 1) на 30-й день після закінчення лікування зменшилася частка пацієнтів, яких турбували усі зазначені вище скарги, проте різниця виявилася не достовірною ($p > 0,05$). Водночас, у групі 2, яка отримувала доксицикліну гідрохлорид, відсоток осіб, яких турбували біль суглобів, припухлість суглобів і втома/загальна слабкість знизився суттєво – відповідно з 34,78 до 13,04 %, з 21,74 до 4,35 % і з 39,13 до 8,70 % ($p < 0,05$). (табл. 6.1).

До лікування суттєвої різниці в частоті виявлення місцевих скарг у хворих різних груп не було. При аналізі динаміки цих скарг у пацієнтів залежно від застосованих схем комплексної терапії встановлено, що серед 22 осіб, які отримували бензилпеніциліну натрієву сіль (група 1), число тих, кого турбував свербіж у ділянках вогнищ склеродермії і хто відчував стягнення і/чи поколювання у них зменшилося незначно ($p > 0,05$). Водночас у групі 2, пацієнти якої в комплексному лікуванні приймали доксицикліну гідрохлорид, у цей же термін частка осіб, яких турбували як відчуття стягнення і/чи поколювання у вогнищах склеродермії, так і свербіж цих ділянок зменшилася суттєво – відповідно з 34,78 до 8,70 % і з 39,13 до 13,04 %, $p < 0,05$ (табл. 6.2).

Таблиця 6.1 – Динаміка загальних скарг у хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, при різних схемах лікування, n=45

Скарга	Групи хворих									
	1, n=22					2, n=23				
	До лікування		30-ий день після закінчення лікування		р	До лікування		30-ий день після закінчення лікування		р
	п	%	п	%		п	%	п	%	
Біль голови	3	13,64	2	9,09	0,999	3	13,04	2	8,69	0,250
Біль суглобів	6	27,27	4	18,18	0,500	8	34,78	3	13,04	0,031*
Припухлість суглобів	4	18,18	3	13,64	0,999	5	21,74	1	4,35	0,031*
Втома/загальна слабкість	7	31,82	5	22,73	0,500	9	39,13	2	8,70	0,016*
Примітка 1. р – рівень достовірності для критерію Мак-Немара в одній групі до і після лікування.										
Примітка 2. * – різниця достовірна.										

Таблиця 6.2 – Динаміка місцевих скарг, пов'язаних із вогнищами склеродермії, у хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, при різних схемах лікування, n=45

Скарга	Групи хворих									
	1, n=22					2, n=23				
	До лікування		30-ий день після закінчення лікування		р	До лікування		30-ий день після закінчення лікування		р
	п	%	п	%		п	%	п	%	
Відчуття стягнення і/чи поколювання	7	31,82	3	13,64	0,125	8	34,78	2	8,70	0,031*
Свербіж	8	36,36	5	22,73	0,250	9	39,13	3	13,04	0,031*
Примітка 1. р – рівень достовірності для критерію Мак-Немара в одній групі до і після лікування.										
Примітка 2. * – різниця достовірна.										

Наступним критерієм оцінки ефективності лікування пацієнтів із ЛБ, поєднаним з ЛС, була динаміка активності вогнищ склеродермії за модифікованим індексом mLoSSi.

До лікування в пацієнтів обох груп модифікований індекс mLoSSi суттєво не відрізнявся і був досить високим: у хворих групи 1 у середньому 11 (4; 13) балів, в осіб групи 2 – 10 (4; 12) балів, $p > 0,05$ (табл. 6.3). На 30-ий день після закінчення комплексної терапії пацієнтів із ЛБ, поєднаним з ЛС, із використанням доксицикліну гідрохлориду відзначено достовірне зниження активності вогнищ склеродермії за модифікованим індексом mLoSSi з 10 (4; 12) до 4 (2; 6), $p < 0,05$. У цей термін в осіб групи 1, які у комплексному лікуванні отримували бензилпеніциліну натрієву сіль, зазначений показник лише трохи знижувався щодо вихідного рівня – з 11 (4; 13) до 9 (4; 11), $p > 0,05$. Водночас, при порівнянні величин модифікованого індексу mLoSSi у хворих обстежених груп на 30-ий день після закінчення терапії встановлено, що він був достовірно нижчим в осіб, які у комплексному лікуванні отримували доксицикліну гідрохлорид ніж у пацієнтів, котрих лікували бензилпеніциліну натрієвою сіллю – 4 (2; 6) проти 9 (4; 11), $p < 0,001$ (табл. 6.3).

Таблиця 6.3 – Динаміка модифікованого індексу mLoSSi у хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, при різних схемах лікування, $n=45$, бали, Median (Lq; Uq)

Термін обстеження	Групи хворих		P ₁₋₂
	1, n=22	2, n=23	
До лікування	11 (4; 13)	10 (4; 12)	0,874
30-й день після лікування	9 (4; 11)	4 (2; 6)*	<0,001*
p	$p > 0,05$	<0,001*	
Примітка 1.* – різниця достовірна. Примітка 2. p ₁₋₂ – достовірність критерію Манна-Уїтні. Примітка 3. p – достовірність критерію Вілкоксона.			

Окрім того, ефективність апробованих схем лікування ЛБ, поєднаного з ЛС, оцінювали не лише за змінами клінічних проявів, а й за динамікою зміни рівнів цитокінів у їх сироватках крові: прозапального ІЛ-6 і протизапального

IL-10. Цитокіни визначали двічі – до лікування і на 30-й день після його закінчення. Референтними значеннями були такі їх концентрації: IL-6 – до 10 пг/мл, IL-10 – до 31 пг/мл. Контрольну групу склали 25 донорів крові, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися від обстежених хворих.

При обстеженні пацієнтів, які отримували різне лікування, середні концентрації IL-6 залишалися в межах референтних величин і були приблизно однаковими в обстежених групах, але суттєво вищими, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). У хворих, які в комплексному лікуванні отримували бензилпеніциліну натрієву сіль (група 1), через 30 днів після завершення терапії середній вміст прозапального IL-6 у сироватках крові зменшився незначно – з 9,13 (8,15; 9,25) до 8,24 (8,12; 8,85) пг/мл ($p > 0,05$), натомість в осіб, які отримували доксицикліну гідрохлорид (група 2), рівень цього інтерлейкіну зменшився суттєво – з 9,12 (8,12; 9,25) до 4,12 (3,56; 4,17) пг/мл ($p < 0,001$), хоча й залишався у межах норми. До того ж він виявився вдвічі меншим від показника в осіб групи 1: 4,12 (3,56; 4,17) проти 8,24 (8,12; 8,85) пг/мл, $p < 0,001$ (табл. 6.4).

Таблиця 6.4 – Динаміка вмісту IL-6 та IL-10 у сироватках крові хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, при різних схемах лікування, Median (Lq; Uq)

Показник, пг/мл	Контрольна група (n=25)	Групи хворих			
		1, n=22		2, n=23	
		До лікування	30-ий день після лікування	До лікування	30-ий день після лікування
IL-6(0-10)	0,67 (0,28; 1,17)	9,13 ^к (8,15; 9,25)	8,24 ^к (8,12; 8,85)	9,12 ^к (8,12; 9,25)	4,12 ^{к#} (3,56; 4,17)
		$p=0,016^*$		$p < 0,001^*$	
IL-10(0-31)	4,06 (1,89; 5,18)	16,77 ^к (15,56; 17,45)	18,07 ^к (16,89; 19,53)	15,56 ^к (14,56; 16,87)	32,15 ^{к#} (32,13; 32,89)
		$p=0,003^*$		$p < 0,001^*$	
Примітка 1.* – різниця достовірна. Примітка 2. p – достовірність критерію Вілкоксона. Примітка 3. ^к – різниця достовірна щодо контрольної групи, рівень достовірності для критерію Манна-Уїтні $p < 0,05$. Примітка 4. # – різниця достовірна в межах групи до і після лікування, рівень достовірності для критерію Манна-Уїтні $p < 0,05$.					

До лікування у пацієнтів обох груп середня концентрація протизапального ІЛ-10 у сироватках крові практично не відрізнялась ($p>0,05$) і перебувала у межах норми, але була суттєво вищою від групи контролю – відповідно 16,77 (15,56; 17,45) і 15,56 (14,56; 16,87) проти 4,06 (1,89; 5,18) пг/мл ($p<0,001$). Після терапії пацієнтів групи 1 із використанням бензилпеніциліну натрієвої солі середній вміст цього цитокіну в сироватках їх крові щодо показника до початку лікування зріс незначно ($p>0,05$). Водночас в осіб групи 2, які отримували доксицикліну гідрохлорид, середній рівень цього цитокіну збільшився суттєво – із 15,56 (14,56; 16,87) до 32,15 (32,13; 32,89) до пг/мл, $p<0,001$ (див. табл. 6.4).

Також у групах пацієнтів, які отримували різне лікування, простежено катамнез через 6 місяців після закінчення терапії. Проаналізували динаміку модифікованого індексу mLoSSi порівняно з його величиною до лікування. Встановлено зниження активності вогнищ склеродермії за цим показником у пацієнтів обох груп, проте достовірно модифікований індекс mLoSSi зменшився лише в осіб групи 2, які отримували в комплексному лікуванні доксицикліну гідрохлорид – з 10 (4; 12) до 3 (2; 5), $p<0,001$. У пацієнтів цієї ж групи модифікований індекс був ще й суттєво нижчим порівняно з групою 1, хворі якої отримували бензилпеніциліну натрієву сіль – 3 (2; 5) проти 7 (4; 8), $p<0,001$ (табл. 6.5, рис. 6.1).

Таблиця 6.5 – Динаміка модифікованого індексу mLoSSi у хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, при різних схемах лікування, $n=45$, бали, Median (Lq; Uq)

Термін обстеження	Групи хворих		P ₁₋₂
	1, n=22	2, n=23	
До лікування	11 (4; 13)	10 (4; 12)	0,874
6 місяців після лікування	7 (4; 8)	3 (2; 5)	<0,001*
p	<0,001*	<0,001*	
Примітка 1.* – різниця достовірна. Примітка 2. p ₁₋₂ – достовірність критерію Манна-Уїтні. Примітка 3. p – достовірність критерію Вілкоксона.			

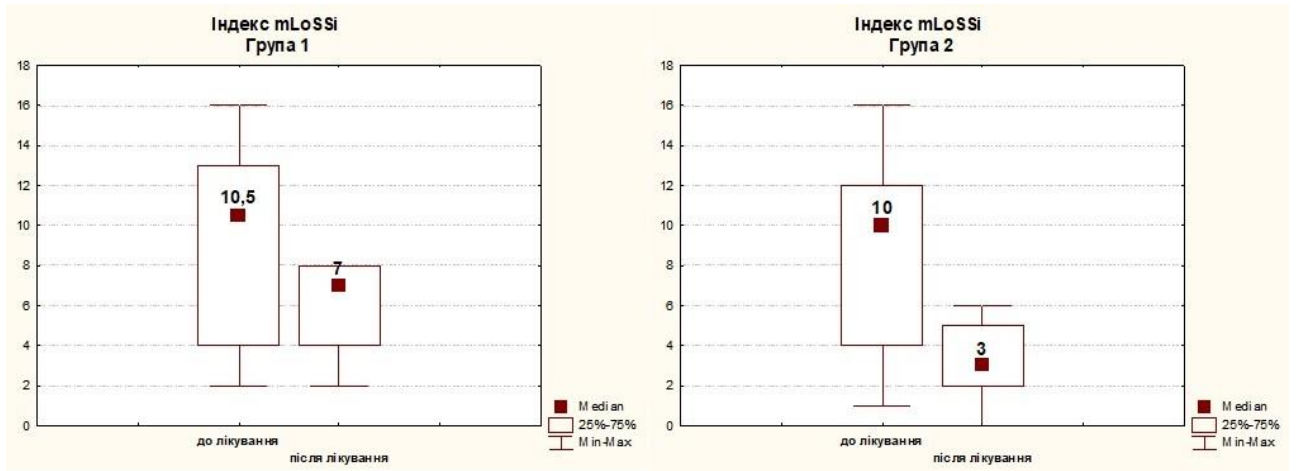


Рисунок 6.1 – Динаміка модифікованого індексу mLoSSi у хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, при різних схемах лікування, бали, Median (Lq; Uq)

Для ілюстрації отриманих результатів наводимо клінічне спостереження.

Хворий О., 1966 року народження, звернувся зі скаргами на наявність коричнево-бурих вогнищ щільної консистенції на шкірі в ділянці спини, болі в гомілково-ступневих, колінних і кульшових суглобах, припухлість колінних суглобів, болі м'язів гомілок, швидку втомлюваність та загальну слабкість.

Хворів протягом 3 років, коли вперше на шкірі спини у поперековій ділянці з'явилися плями рожевого кольору, які через 1 рік стали буро-синюшними. Рік тому почав відзначати болі в гомілково-ступневих, колінних і кульшових суглобах, болі м'язів гомілок та швидку втомлюваність. Протягом останнього місяця вогнище на шкірі збільшилося в розмірах, набуло інтенсивнішого забарвлення, особливо на периферії, припухли колінні суглоби. З анамнезу вказує на присмоктування кліща до тієї ж ділянки тіла, яке сталося близько 4 років тому в лісі. Кліща видалив сам через 24 год після ймовірного його укусу. Профілактичного лікування не отримував, появу мігруючої еритеми не відзначав. Супутніх захворювань та алергічних реакцій на медикаменти не зазначав. Надмірної інсоляції, стресів, емоційного напруження, гормональних змін не мав. Спадковість не обтяжена.

Загальний стан хворого задовільний, температура тіла 36,8 °С. Шкірні покриви і видимі слизові оболонки блідо-рожевого кольору (за винятком Іосіс

torbi). Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Пульс 76 за 1 хв, артеріальний тиск 120/65 мм рт. ст., частота дихання 16 за 1 хв. Язик вологий, не обкладений нашаруваннями. При аускультатії – діяльність серця ритмічна, тони звучні; над легенями везикулярне дихання. Живіт при пальпації м'який, неболючий, нижній край печінки пальпувався на рівні правої реберної дуги. Симптом Пастернацького не визначався з обох сторін. Менінгеальні знаки відсутні. Набряків на нижніх кінцівках не було. Випорожнення сформовані. Сечовипускання вільне, діурез достатній.

Status localis: на шкірі спини у поперековій ділянці вогнище коричнево-бурого забарвлення розміром 6×13 см, шкіра в центрі вогнища щільна, важко збиралася в складку. По краю вогнища наявний вінчик буро-синюшного кольору. Волосяний покрив і потовиділення в ділянці вогнища присутні (рис. 6.2).



Рисунок 6.2 – Вогнище локалізованої склеродермії на шкірі спини у поперековій ділянці (до лікування). Хворий О., 1966 р. Діагноз: Лайм-бореліоз, поєднаний з локалізованою склеродермією, серопозитивний (анти-IgG до *B. afzelii*) варіант перебігу

Активність вогнища склеродермії за модифікованим індексом mLoSSI становила 8 балів. Її розраховали таким чином:

- *поява нових вогнищ ЛС і/або збільшення розмірів існуючих вогнищ ураження протягом останнього місяця – 3 бали (наявне збільшення розмірів вогнища);*
- *інтенсивність еритеми на межі ураженої та здорової шкіри – 3 бали (синюшна еритема);*
- *щільність (індурація) вогнища ураження – 2 бали (помірна щільність).*

При огляді гомілково-ступневих і кульшових суглобів виявлено обмеження активних та пасивних рухів у них, гіперемію шкіри; згладження контурів суглобів не відзначено. При огляді колінних суглобів виявлено гіперемію шкіри і згладження їх контурів, болючість при пальпації, активні та пасивні рухи в них були обмежені.

*У сироватці крові хворого методом ІФА (ELISA) виявлено анти-IgM 8,44 Од/мл (результат негативний) і анти-IgG 125,35 Од/мл (результат позитивний) до *B. burgdorferi* s. l.. На другому етапі дослідження за допомогою імуноблоту знайдено сироваткові антитіла класу G до антигенів VlsE *B. afzelii*, до p41, p39, p21 (результат позитивний). Концентрація цитокінів у сироватці крові пацієнта склала: IL-6 – 9,06 пг/мл, IL-10 – 16,35 пг/мл.*

*Діагноз: Лайм-бореліоз, поєднаний з локалізованою склеродермією, серопозитивний (анти-IgG до *B. afzelii*) варіант перебігу.*

Хворий отримав лікування протягом 14 днів: доксицикліну гідрохлорид по 100 мг двічі на день, сухий екстракт плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу, вітаміни А і Е в 1 капсулі по 100 тис. ОД 1 раз на добу per os, 2,5 % розчин тіазотної кислоти по 4,0 мл внутрішньом'язово, гель солкосерилу місцево.

На 30-й день після закінчення лікування пацієнт відзначив значне покращення загального стану: зникли біль і припухлість суглобів, біль у м'язах

гомілок, втома/загальна слабкість. Нові вогнища на шкірі не з'явилися, а наявне – не збільшилося у розмірах; шкіра над ним стала м'якшою, легко збиралася у складку, світло-коричневого кольору. Забарвлення вінчика по краю вогнища стало блідішим (рис. 6.3).



Рисунок 6.3 – Вогнище локалізованої склеродермії на шкірі спини цього ж хворого після лікування

Значно зменшилася активність вогнища локалізованої склеродермії за модифікованим індексом *mLoSSI* – вона стала 2 бали:

- поява нових вогнищ склеродермії і/або збільшення розмірів існуючих вогнищ ураження протягом останнього місяця – 0 балів;
- інтенсивність еритеми на межі ураженої та здорової ділянок шкіри – 1 бал (легка еритема);
- щільність (індурація) вогнища ураження – 1 бал (незначна щільність).

У сироватці крові у цей термін у пацієнта вміст *IL-6* знизився з 9,06 до 3,85 пг/мл, рівень *IL-10* підвищився з 16,35 до 32,27 пг/мл.

Таким чином, призначення доксицикліну гідрохлориду в комплексному лікуванні хворого сприяло не лише значному покращенню його стану, а й зменшенню активності вогнища склеродермії, а також оптимізації рівнів ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові.

Висновки:

1. Комплексне лікування хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, з використанням доксицикліну гідрохлориду сприяло швидшому зникненню відчуття стягнення і/чи поколювання та свербіжу у вогнищах ураження шкіри, зменшенню їх активності за модифікованим індексом mLoSSi у 2,5 рази проти 1,2 – при застосуванні бензилпеніциліну натрієвої солі ($p < 0,001$), забезпечило зниження відсотка пацієнтів із втомою/загальною слабкістю, болем і припухлістю суглобів ($p < 0,05$).

2. Така комплексна терапія порівняно з призначенням бензилпеніциліну натрієвої солі зумовила зниження в крові концентрації прозапального цитокіну ІЛ-6 – у 2,2 проти 1,1 рази і підвищення вмісту протизапального ІЛ-10 – у 2,1 проти 1,1 рази ($p < 0,001$).

Результати досліджень, що представлені у цьому розділі, висвітлено в наукових публікаціях дисертантки [248–250].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лайм-бореліоз — це інфекційне трансмісивне захворювання, що спричинюється бактеріями комплексу *Borrelia burgdorferi s. l.* та характеризується переважним ураженням шкіри, серцево-судинної системи, нервової системи та опорно-рухового апарату [1].

В Україні виявлення випадків ЛБ і тенденція до збільшення їх числа спостерігається в усіх областях країни. Варто зазначити, що найбільшу кількість хворих зареєстровано в лісостеповій ландшафтно-географічній зоні, а саме Вінницькій, Київській, Львівській, Сумській, Тернопільській, Черкаській і Чернігівській областях [8, 55].

Водночас локалізована склеродермія (ЛС) є одним з найбільш поширених захворювань у структурі шкірної патології, число випадків її у світі в останні десятиліття значно збільшилося [251, 252]. На думку провідних вчених, в Україні за останні 30-40 років також відзначається зростання числа хворих на зазначений дерматоз [26]. У низці наукових робіт стверджується, що у частини хворих ЛС є одним із проявів пізньої стадії ЛБ [12, 32–37, 116, 151, 182–184].

Завдяки сучасним методам молекулярної біології ідентифікуються нові види мікроорганізмів, що передаються кліщами, та їх генетичні варіанти, які володіють підтвердженою чи потенційною патогенністю для людей і тварин [253]. Однією з поширених кліщових хвороб у північних помірних кліматичних зонах світу, включно з Європою, є інфекція, спричинена *Borrelia miyamotoi* [23]. Дослідження щодо з'ясування розповсюдженості *B. miyamotoi* на території України лише розпочаті. Уже отримані дані про наявність у сироватках крові 29,8 % обстежених лісівників Тернопільської області антитіл IgM та IgG до *B. miyamotoi* разом з антитілами зазначених класів до *B. burgdorferi s. l.* У цих осіб відзначали гарячку, біль голови, збільшення лімфатичних вузлів, втому/загальну слабкість та ураження опорно-рухової системи, ніж у пацієнтів

лише з ЛБ, що свідчить про причетність *B. miyamotoi* до виникнення зазначених клінічних ознак [25].

Для з'ясування епідеміологічних особливостей ЛБ та інфекції, спричиненої *B. miyamotoi* (IBm), в обстежених хворих ми використали уніфіковану анкету-опитувальник. В опитуванні взяли участь 52 пацієнти з ЛБ без ЛС та 45 хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС.

Із 52 опитаних пацієнтів із ЛБ без ЛС укуси кліщів в анамнезі відзначали 69,2 % осіб. Хворі на ЛБ, поєднаний з цим дерматозом, зазначали присмокування членистоногих дещо рідше (57,8 %). Для порівняння, науковці Німеччини наводять вищі показники – серед хворих на ЛБ на присмокування кліщів в минулому вказали аж 85,7 % опитаних [254].

Серед 36 пацієнтів із ЛБ без ЛС, які відзначали присмокування кліщів, на один напад вказали 30,6 % осіб, на два – 25,0 %, на три і більше укусів – 44,4 %. Водночас серед обстежених хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, порівняно з попередньою групою пацієнтів значно більше осіб пам'ятали про 1 напад кліщів (65,4 %), три і більше укусів членистоногих зазнала менша кількість респондентів (26,9 %), і найменше опитаних вказали на два напади кліщів (7,7 %). Польські дослідники зазначають, що найчастіше постраждали від укусів кліщів вказували на три укуси і більше (58,9 %), дещо рідше – один напад (22,7 %) осіб, найрідше – на два (8,7 %) [255]. В Україні також проводилися подібні дослідження. Так, під час анкетування хворих із поєднанням ЛБ і гранулоцитарного анаплазмозу людини, які впродовж 2019-2021 рр. перебували на амбулаторному й стаціонарному лікуванні в інфекційному відділенні КНП «Тернопільська міська клінічна лікарня швидкої допомоги», понад три укуси кліщами в анамнезі відзначили 39,1 % респондентів, один раз – 20,3 %, два рази – 7,8 % осіб [256].

У пацієнтів із ЛБ без ЛС також з'ясовували сезонність укусів кліщів. Місяці, коли зазнавали укусів цих членистоногих, змогли вказати 32 (88,9 %) із 36 опитаних пацієнтів, у кого в анамнезі були випадки присмокування кліщів.

Варто зазначити, що кліщі почали нападати на людей уже наприкінці березня. Водночас у березні та жовтні було найменше укусів – 2,7 %, у квітні – 8,3 %, травні – 13,9 %, липні та серпні дещо менше – 8,3 % та 11,1 % відповідно. Піки укусів кліщів припали на червень та вересень – по 25,0 % осіб відповідно постраждали від членистоногих. У пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, найбільше укусів кліщів відзначали у травні (25,0 %) і вересні (29,2 %). Згідно з даними досліджень, проведених науковцями Польщі, період найбільшої активності кліщів тривав із червня по серпень, що частково збігається з результатами, отриманими нами. Водночас польські вчені, як і ми, відзначали напади цих членистоногих на людей також ранньою весною – у березні (0,36 %) і квітні (2,5 %) та пізньою осінню – у жовтні (2,5 %) і листопаді (1,1 %), найчастіше – у травні (10,0 %) і вересні (7,0 %), що збігається з нашими результатами [257].

Також з'ясували локалізацію присмокування кліщів. При аналізі отриманих результатів з'ясували, що найчастішим місцем нападу цих членистоногих у пацієнтів із ЛБ без ЛС і ЛБ із зазначеним дерматозом був живіт – у 58,3 і 42,3 % осіб відповідно. Наступною за частотою локалізацією укусів кліщів на пацієнтів обох груп були нижні кінцівки – відповідно в 33,3 (ЛБ без ЛС) і 38,5 % (ЛБ+ЛС) осіб. Подібні результати в свої дослідженнях отримали польські науковці. Так, найчастішим місцем присмокування кліщів до тіла людей теж був живіт (56,0 % опитаних), що збігається з нашими даними, а укуси кліщів у нижні кінцівки виявляли частіше – у 53,7 % [255]. На частіші присмокування кліщів до живота і нижніх кінцівок, порівняно з іншими ділянками тіла, вказують у своїх роботах й інші дослідники [255, 258–260.].

При аналізі результатів опитування хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, встановлено, що 11 (42,3 %) із 26 пацієнтів, які пам'ятали про напади членистоногих, зазначили, що вогнища ураження шкіри збігалися з місцем присмокування кліщів. У цих хворих вогнища ЛС частіше локалізувались на животі і також збігалися з місцем присмокування кліщів ($p < 0,05$). Водночас у

доступній науковій літературі даних про збіги місць присмокткування кліщів і появи згодом там само вогнищ ЛС нами не знайдено.

У пацієнтів обох груп також дізнавалися способи, якими вони видаляли кліщів. Згідно з даними опитування, 41,7 % осіб із ЛБ без ЛС і 34,6 % хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, виривали членистоногих пальцями. Подібні результати наводять й польські науковці, які з'ясували, що 43,6 % обстежених видаляли кліщів так само [261].

Варто зазначити, що лише 8,3 % опитаних пацієнтів із ЛБ без ЛС і 7,7 % хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, для видалення кліщів звернулися за допомогою до медичних працівників, що, майже вдвічі рідше ніж це робили польські обстежені (14,2 %) [257].

Також у пацієнтів обох груп з'ясовували частоту застосування репелентів при вході в лісову зону. Лише 7,3 % хворих на ЛБ без ЛС і 15,6 % осіб із ЛБ, поєднаним із цим дерматозом, користувалися репелентами. У подібному дослідженні, проведеному бельгійськими науковцями, 21,9 % респондентів зазначили, що використовували репеленти в подібних ситуаціях, а це майже втричі перевищує наші дані у групі хворих лише на ЛБ [262]. У той же час, серед обстежених Польщі ще більше осіб (51,8 %) використовували репеленти при виході у лісову зону, але значна частина з них (41,8%) робила це рідко [261].

Щодо самоогляду тіла та одягу після повернення з лісової зони, то його проводили 59,6 % пацієнтів із ЛБ без ЛС та 51,1 % хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС. Деякі вищі результати отримали дослідники з Польщі, згідно з даними яких 79,1 % респондентів користувалися цим способом профілактики кліщових інфекцій [255].

Наступним етапом роботи було з'ясувати клінічні прояви ЛС у 122 пацієнтів за наявності та відсутності у них ЛБ. Усіх хворих розподілили на дві групи: 45 (36,9 %) осіб із ЛБ, поєднаним із ЛС та 77 (63,1 %) хворих на ЛС без ЛБ. Пацієнти обох груп відзначали ряд скарг, пов'язаних із вогнищами

склеродермії – відчуття стягнення і/чи поколювання та свербіж у ділянках ураження шкіри, а також з боку загального стану – втома/загальна слабкість, біль м'язів, збільшення лімфатичних вузлів, припухлість і біль суглобів, біль голови та гарячка.

Встановлено, що відсоток хворих зі скаргами на наявність свербіжу в ділянках ураження шкіри був суттєво більшим у пацієнтів із ЛБ + ЛС, ніж у хворих на ЛС без ЛБ – 37,78 проти 16,88 %, $p < 0,05$. Водночас угорські науковці відзначали наявність свербіжу у хворих на ЛС значно частіше – у 46 %, що перевищує отриманий нами результат [263]. Згідно з даними наукової літератури, свербіж вогнищ локалізованої склеродермії корелює з активністю патологічного процесу, тому цей симптом може бути критерієм ефективності лікування цього дерматозу [208, 212]. Ймовірно, що у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, борелії чинять додатковий алергічний вплив на організм пацієнта, що проявляється частішим виникненням свербіжу шкіри у ділянках ураження.

При аналізі частоти виявлення загальних скарг у хворих обох груп встановлено, що на біль у суглобах 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 %, $p < 0,05$, у зв'язку з дисемінацією інфекційного процесу, що не характерно для ЛС. Згідно з даними канадських лікарів, майже 44,0 % пацієнтів із ЛС мали ураження опорно-рухового апарату у вигляді арталгій і припухлості суглобів, що наближено до наших результатів у пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, і майже вчетверо частіше ніж у хворих лише на цей дерматоз. Водночас науковці університету Алабами (США) наводять значно нижчі показники частоти виявлення артритів у пацієнтів із ЛС – лише 9,0 % [264]. Результати обстеження хворих на ЛБ в Україні свідчать про часте ураження у таких осіб опорно-рухової системи (артрит і артралгія), які відзначали у 34,3 % хворих, що співзвучно з даними, отриманими нами [256].

Скарги на біль голови і втому пацієнти обох груп відзначали майже з однаковою частотою – 13,33 і 10,39 % та 35,56 і 27,27 % відповідно хворі на ЛБ, поєднаний із ЛС, і на ЛС без цієї інфекції. Подібні результати наводять науковці Нідерландів, які виявили наявність втоми у 44 % пацієнтів із ЛС [265, 266]. Водночас частота виявлення втомлюваності та загальної слабості в обстежених пацієнтів із ЛБ науковцями ТНМУ була дещо нижчою (22,9 %), а біль голови відзначали частіше – у 36,5 % осіб [256]. Даних про наявність зазначених скарг у хворих на ЛБ, поєднаний з ЛС, у доступній нам науковій літературі не знайдено.

Проведено детальний аналіз характеристик вогнищ ЛС у пацієнтів обох груп: їх кількість, локалізація і розміри. Встановлено, що численні вогнища (4 і більше) суттєво частіше реєстрували в осіб із ЛБ, поєднаним із ЛС, ніж у групі пацієнтів із ЛС без цієї інфекційної хвороби – відповідно у 51,11 проти 23,38 %, $p < 0,05$. Варто зазначити, що отримані нами результати співзвучні з даними, отриманими науковцями Університету медицини та фармації Керол Давілі і відділення дерматології, акушерства та гінекології Університетської лікарні (Бухарест, Румунія), котрі також відзначили домінування саме множинних вогнищ ураження у пацієнтів із ЛС, в яких був діагностований ЛБ [33].

Щодо локалізації вогнищ уражень, то у пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, порівняно із хворими на ЛС без ЛБ переважали вогнища склеродермії в ділянці живота – у 46,67 проти 15,58 % ($p < 0,05$), у зв'язку з тим, що в цю ділянку частіше присмоктувалися кліщі, за нашими даними. Ці показники дещо нижчі за результати досліджень, проведених фахівцями Інституту дерматології та венерології НАМН України, котрі встановили найчастішу локалізацію вогнищ ЛС у пацієнтів на тулубі (63,0 %), зокрема, у 51,7 % – на животі та 17,2 % – на грудній клітці [165]. Водночас, у пацієнтів із ЛС вогнища ураження шкіри частіше відзначали в ділянці спини – у 44,9 % осіб, дещо рідше (у 26,9 %) – на животі [161]. Даних про частішу локалізацію вогнищ ураження шкіри у хворих

на ЛБ, поєднаний з цим дерматозом, у доступній науковій літературі не знайдено.

Згідно з результатами наших досліджень, у хворих на ЛС без ЛБ на противагу пацієнтам із ЛБ і цим дерматозом вогнища ураження шкіри здебільшого розміщувалися на нижніх кінцівках, зокрема, на стегнах – відповідно у 22,08 проти 7,14 % осіб і на гомілках – у 19,48 проти 4,44 %, $p < 0,05$. Схожі результати отримали й науковці кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, які при обстеженні пацієнтів із ЛС також відзначали у них вогнища ураження шкіри на нижніх кінцівках – у 10,3 % осіб. Водночас, й іноземні фахівці-дерматологи зазначають локалізацію склеродермічних вогнищ на тулубі і кінцівках як найбільш характерну для цього дерматозу [267].

При аналізі розмірів вогнищ ЛС ми з'ясували, що пацієнтів із ділянками уражень шкіри великих розмірів (20-25 см у діаметрі) достовірно частіше виявляли в групі хворих на ЛС без ЛБ ніж серед обстежених осіб із ЛБ, поєднаним із цим дерматозом, – відповідно у 24,68 проти 11,11 %, $p < 0,05$. Водночас, у хворих останньої групи (ЛБ + ЛС) здебільшого відзначали наявність малих вогнищ (1-5 см у діаметрі) – у 57,78 проти 25,97 % в осіб групи зіставлення (ЛС без ЛБ), $p < 0,05$. Отримані нами результати співзвучні з даними, опублікованими румунськими фахівцями, які при огляді хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, також частіше спостерігали склеродермічні вогнища малих і середніх розмірів (до 7 см) [33].

Важливо враховувати ознаки активності ЛС, оскільки шкірні зміни в активній стадії захворювання мають більше шансів на регрес патологічного процесу, тоді як неактивні склеротичні або атрофічні ураження погано реагують на лікування [208, 212]. Для оцінки активності вогнищ ЛС ми використали модифікований індекс mLoSSI [201–206]. Згідно нього активність вогнищ склеродермії виявилася достовірно вищою у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС щодо пацієнтів із ЛС без ЛБ – 11 (4; 13) проти 5 (1; 11), $p < 0,05$.

Співробітники кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова під час оцінки активності вогнищ ураження шкіри в обстежених ними хворих на ЛС отримали дещо вищі показники модифікованого індексу mLoSSi – у середньому він становив $11,3 \pm 3,79 - 11,5 \pm 4,11$ [161].

Вища активність вогнищ склеродермії за модифікованим індексом mLoSSi у пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, порівняно з особами з ЛС без цієї кліщової інфекції, на нашу думку, зумовлена тим, що ліпопротеїни борелій зумовлюють вивільнення прозапальних цитокінів: інтерлейкіну-1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-12, фактору некрозу пухлини альфа (TNF-альфа), гамма-інтерферону (IFN-гамма), IL-17 та IL-18. Ці цитокіни сприяють розвитку запалення і пошкодження у тканинах [109, 110]. Зокрема, IL-6 причетний до розвитку автоімунних захворювань, дисфункції клітин ендотелію і фіброгенезу, що є дуже важливим при поєднанні бореліозної інфекції з ЛС [111].

Також ми з'ясували клінічні прояви у хворих на ЛБ і ЛБ у поєднанні з ІВт. Для цього 52 пацієнти із ЛБ, залежно від наявності у них антитіл до *B. miyamotoi*, розподілили на дві групи: 25 осіб – у сироватках крові яких виявили антитіла лише до *B. burgdorferi s. l.* і 27 хворих з наявними сироватковими антитілами як до *B. burgdorferi s. l.*, так і до *B. miyamotoi*.

Нами встановлено, що в пацієнтів групи лише з ЛБ здебільшого відзначали біль у суглобах та їх припухлість (32,0 і 20,0 % відповідно), а також загальну слабкість і підвищену втомлюваність (16,0 %). Водночас хворі на ЛБ у поєднанні з ІВт переважно скаржилися також на біль і припухлість суглобів (62,96 і 33,33 %), підвищену втомлюваність/загальну слабкість (44,4 %), однак ще й на гарячку (44,4 %), біль голови (33,3 %), збільшення лімфатичних вузлів (33,3 %), біль м'язів (40,7 %).

Отримані нами дані щодо частішого виникнення в пацієнтів, в яких у сироватках крові одночасно знайдено антитіла до *B. burgdorferi s. l.* і *B. miyamotoi*, гарячки, болю голови, лімфаденопатії співзвучні з результатами

досліджень науковців медичного університету в м. Севілья (Іспанія), котрі при обстеженні осіб із такою ж поєднаною патологією відзначали гарячку ще частіше у 85,3 % осіб, біль голови – у 54,6 % і дещо рідше – біль м'язів (у 29,3 %) [268].

Щодо свербіжів шкіри, на нього вказали 28,0 % пацієнтів із ЛБ і 59,26 % хворих на ЛБ у поєднанні з ІВт. Також, за нашими даними, у хворих з поєднаною патологією суттєво частіше виникав свербіж шкіри поза місцем присмокування кліщів, порівняно з особами групи лише з ЛБ, які цю ознаку відмічали здебільшого в місцях укусів кліщів, $p < 0,05$. Даних про наявність свербіжів у віддалених ділянках від місця присмокування кліщів у пацієнтів із ЛБ та ІВт за умови їх поєднання в доступній нам літературі не знайдено. Проте, не можна погодитися з думкою, висловленою зарубіжними вченими [43], що при виникненні поєднаної інфекції, спричиненої *B. burgdorferi s. l.* одночасно з *B. miyamotoi*, зазвичай відбувається накладання симптомів кожної з недуг, виникнення якихось нових проявів, що унеможлює клінічне розпізнавання цих хвороб, спричинених різними збудниками, а також суттєво затруднює їх етіологічну інтерпретацію.

Надалі ми з'ясовували імунні зрушення у хворих на ЛБ і ЛБ, поєднаний з ІВт. Для цього у сироватках крові пацієнтів визначали імуноглобуліни класів А, М, G та Е. Відзначено підвищення середньої концентрації сироваткових імуноглобулінів зазначених вище класів щодо показників здорових осіб як у хворих як на ЛБ, так і на поєднану інфекцію ($p < 0,05$). Це зумовлено відповіддю імунної системи організму на антигенне подразнення бореліями [269]. Водночас у пацієнтів із ЛБ + ІВт рівень сироваткових IgG та IgE виявилися суттєво вищими, ніж у хворих на ЛБ без цієї інфекції ($p < 0,05$). Ймовірно, дві спірохети чинять на організм хворих сильніший імуногенний й алергізуючий вплив, ніж одна. Борелії ще й, за даними наукової літератури [270], можуть індукувати вивільнення гістаміну з базофілів, що, може спричинити підвищення рівня сироваткового IgE.

У патогенезі багатьох інфекційних хвороб суттєве значення має ендогенна інтоксикація, яка часто визначає їх можливі наслідки [271]. Її характеризується накопиченням ендогенних токсичних субстанцій (значної кількості продуктів нормального або патологічного обміну речовин) у тканинах і біологічних рідинах організму. Одним із маркерів ендогенної інтоксикації є еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) [272]. Його визначали шляхом визначення сорбційної здатності еритроцитів щодо метиленового синього, який у фізіологічних умовах не проникає через їх мембрани. Останні розглядають як прототип плазматичних мембран усіх клітин організму, тому підвищення ЕІІ можна вважати свідченням їх ураження, що проявляється цитолізом і виходом із цитоплазми органо- та органелоспецифічних ферментів [273].

За даними наших досліджень, рівень ендогенної інтоксикації, який визначали за вмістом ЕІІ, був вищим у пацієнтів обох груп (ЛБ і ЛБ + ІВм) щодо здорових осіб. Водночас, у хворих на поєднану інфекцією цей показник був більшим ніж у групі пацієнтів лише з ЛБ ($p < 0,05$). Отримані результати підтверджують, що борелії спричинюють розвиток едогенної інтоксикації, при чому при поєднаній інфекції вона вища ніж лише при ЛБ за рахунок сумарного впливу обох спірохет.

Надалі порівнювали етіологічну структуру ЛБ у пацієнтів залежно від наявності специфічних антитіл класу G до *B. burgdorferi s. l.* та *B. miyamotoi*. Таких було 43 особи. Для цього їх розподілили на дві групи: 22 хворих із наявними сироватковими антитілами лише до *B. burgdorferi s. l.* і 21 пацієнт із сироватковими антитілами як до *B. burgdorferi s. l.*, так і до *B. miyamotoi*, виявленими одночасно. 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.* ($p < 0,05$). Водночас у тих, у кого в сироватках крові знаходили антитіла як до *B. burgdorferi s. l.*, так і до *B. miyamotoi* частіше виявляли анти-IgG до *B. garinii* і р83: у 59,1 проти 27,3 % і 42,9 проти 18,2 % осіб відповідно, $p < 0,05$.

Наступним етапом наших досліджень була лабораторна діагностика ЛБ у пацієнтів із ЛС. Для цього сироватки крові 122 хворих на цей дерматоз досліджували на наявність специфічних антитіл до *B. burgdorferi s. l.* Етіологічна інтерпретація ЛБ проводили двохетапно, застосовуючи по чергово такі серологічні методи – ІФА та імуноблот. Використовували тест-системи компанії Euroimmun AG (Німеччина).

Застосування двохетапного підходу до серологічної діагностики ЛБ дозволило на першому етапі (тест ІФА) виявити антитіла IgM і/чи IgG до *B. burgdorferi s. l.* у 36,9 % пацієнтів із ЛС. Методом імуноблоту підтверджено наявність анти-IgM до *B. burgdorferi s. l.* у 26,3 % осіб, а анти-IgG – у 87,9 %, загалом діагноз підтверджено у 34 (75,6 %) хворих із 45 обстежених. Варто зазначити, що питання причетності збудників ЛБ та інших інфекційних хвороб до клінічних проявів ЛС вивчали багато науковців [12, 32–37, 116, 151, 182–184]. Так, бразильські дослідники при обстеженні пацієнтів з атрофодермією Пазіні та П'єріні і склероатрофічним ліхеном антитіла до спірохет *Borrelia* виявляли у 26,6 % осіб [274]. Цей результат співзвучний з нашими даними. Водночас, співробітники кафедр дерматовенерології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика та інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, сироваткові антитіла класів М і G до збудників комплексу *B. burgdorferi s. l.* знаходили у 18,6 % пацієнтів із ЛС [12], що майже вдвічі рідше ніж у наших дослідженнях. Також менший відсоток хворих на ЛС, у сироватках крові яких були наявні антитіла до борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.*, виявили науковці кафедри дерматології, алергології та венеричних хвороб Гельсінського університету (Фінляндія) – 11,0 % [275].

Науковці з Польщі антитіла класів М та G до *B. burgdorferi s. l.* виявили в сироватках крові лише 4 % пацієнтів із ЛС [276]. Ці показники дещо нижче за наші результати.

Також, у Румунії фахівці описали випадок появи вогнищ ЛС після підтвердженої гострої стадії Лайм-бореліозу (мігруючої еритеми) [33]. На думку ряду вчених, *B. burgdorferi* має високу спорідненість з колагеном і може бути виявлена серед колагенових волокон при ЛС за допомогою електронної мікроскопії [187]. Вчені припускають, що фіброз виникає в основному як наслідок руйнування колагену при пошкодженні при ЛБ еластичних і колагенових волокон [116].

При з'ясуванні етіологічної структури ЛБ у 29 пацієнтів із ЛС, в яких були наявні специфічні сироваткові антитіла класу G до *B. burgdorferi s. l.*, нами встановлено, що в обстежених хворих суттєво частіше виявляли антитіла до VlsE *B. afzelii* порівняно з антитілами цього ж класу до VlsE антигенів *B. garinii* та *B. burgdorferi s. s.* – відповідно у 86,2 % осіб проти 37,9 % і 34,5 %, $p < 0,05$.

Отримані нами результати підтверджують дані серії наукових робіт, де вказується про можливий зв'язок *B. afzelii* та склерозоатрофічних захворювань шкіри, у тому числі й ЛС [96, 116, 277, 278].

Виявлення у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, окрім вогнищ склеродермії ще й болю голови, загальної слабості та підвищеної втомлюваності, що характерно для ІВм, спонукало нас до пошуку в їх сироватках крові ще й специфічних антитіл класу G до збудника цієї недуги. Тому в сироватках крові 45 пацієнтів із ЛБ, поєднаним із цим дерматозом, методом імуноблоту в лабораторії «IGeneX Inc.» (Мілпітас, Каліфорнія, США) визначали наявність специфічних антитіл класів M та G до *B. miyamotoi*. Позитивні результати виявлення лише специфічних антитіл класу G до цього виду борелій одночасно з антитілами до борелій комплексу *B. burgdorferi* були в сироватках крові 17,8 % обстежених пацієнтів.

Варто зазначити, що інформації про можливу причетність *B. miyamotoi* до появи локалізованої склеродермії у жителів України в доступній науковій літературі нами не знайдено. Водночас, згідно з результатами досліджень, проведених американськими та японськими вченими, у цих країнах було

виявлено пацієнтів із коінфекцією, спричиненою *B. miyamotoi* та *B. burgdorferi* [78, 124]. Отримані нами результати наближаються до показників, опублікованих науковцями Дослідницького центру хвороби Лайма та кліщових хвороб у Нью-Йорку (США), які при обстеженні пацієнтів, котрі зверталися за консультацією з приводу підозри на кліщову інфекцію, антитіла класу IgG до *B. miyamotoi* виявили в сироватках 26,0 % осіб [15]. Дані наших досліджень збігаються із позитивними результатами серологічних досліджень щодо наявності антитіл до *B. miyamotoi* серед осіб з клінічними проявами ЛБ, які в пацієнтів із Канади склали 9,6 %, а у різних штатах США коливалися від 3,0 до 21,0 % [105, 279].

Оскільки інфекцію, спричинену *B. miyamotoi*, рідко враховують при проведенні диференційної діагностики захворювань, що передаються кліщами, наші результати дають підстави стверджувати, що всіх пацієнтів із симптомами, які вказують на ЛБ, за відсутності в них мігруючої еритеми, доцільно обстежити методом імуноблоту також на наявність сироваткових антитіл до *B. miyamotoi*, яка також може бути причетна до виникнення подібних клінічних проявів недуги. Виявлення у сироватках крові антитіл до *B. miyamotoi* у пацієнтів, які страждають на хронічні захворювання, зокрема з ураженням опорно-рухового апарату, шкіри тощо, потребує подальших поглиблених досліджень. Результати, отримані в нашій роботі, піднімають низку невирішених дотепер питань, зокрема, чи може ІВм призвести до патологічних змін в організмі хворого, подібних до тих, які часом розвиваються в пізніх стадіях ЛБ. Враховуючи, що ІВм є відносно новою хворобою, що передається кліщами, необхідні подальші фундаментальні наукові дослідження та моделі *in vitro* для прояснення механізмів розвитку недуги та оптимального лікування хворих.

Згідно з даними наукової літератури, у ряді випадків при бартонельозі розвиваються порушення сполучної тканини. Зокрема, описують розвиток локалізованої склеродермії, вузлуватої еритеми, ангіопроліферативні та

гранулематозні реакції [38]. Для виявлення поширеності бартонельозу серед пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, нами використано метод мультиплексної непрямой імуофлуоресценції з використанням технології «БЮЧИП». Нам вдалося виявити сироваткові анти-IgG до *B. henselae* у 16,1 % хворих. Водночас, науковці, які вивчали розповсюдженість *B. henselae* серед населення своїх країн отримали вищі показники. Так, у Єгипті у сироватках крові 46,0 % обстежених людей виявлено антитіла класу G до *B. henselae*, а у Польщі цей показник виявився ще вищим і становив 53,3 % [280, 281]. Проте, наші дані дещо вищі, ніж у дослідженні, проведеному в Китаї, де результат наявності IgG до *B. henselae* у сироватках крові обстежених становив 9,68 % [282].

Німецькі вчені з метою виявлення ДНК *Bartonella spp.* методом ПЛР досліджували 230 кліщів роду *I. ricinus*, знятих з людей. Генетичний матеріал бартонел було виявлено у 6,9 % особин. З них кожний четвертий кліщ був заражений ще й бореліями комплексу *B. burgdorferi s. l.* Ці дані переконливо підтверджують наявність *B. henselae* у кліщах роду *I. ricinus* одночасно з *B. burgdorferi s. l.* і що ці членистоногі є джерелом збудника для людей. При нападі таких заражених кліщів на людину можливе виникнення коінфекції [283]. На жаль, інформації про можливу причетність бартонел до появи ЛС у доступній нам вітчизняній науковій літературі не знайдено.

Також нами було проведено лабораторне обстеження 52 пацієнтів із ЛБ. Серед 52 хворих із наявними серологічними антитілами до борелій позитивні результати щодо специфічних IgM методом ІФА виявлено у 15 (28,8 %) осіб, проміжні – у 5 (9,6 %), негативні – у 32 (61,6 %). Подібні результати отримали й польські науковці, які антитіла класу M знайшли у 21,1 % обстежених, проміжні дані були у 7,8 %, негативні – у 66,5 % осіб [255]. Водночас в обстежених нами пацієнтів позитивні результати детекції специфічних сироваткових IgG виявлено у 39 (75,0 %) осіб, проміжні – у 5 (9,6 %), негативні – у 8 (15,4 %). Ці дані дещо перевищують результати обстеження ряду країн

Європи: у Швеції частота позитивних результатів щодо наявності специфічних сироваткових IgG склала 35,0 %, у Німеччині – 30,6 %, в Італії – 24,3 %, у Словаччині – 29,2 % [284–286]. Наближені результати до наших даних опублікували фахівці Державної Вищої школи ім. Папи Іоана-Павла II (Бяла Подляска, Польща). При обстеженні наявні специфічні сироваткові анти-IgG до збудників ЛБ виявлено у 53,3 % осіб, проміжні – у 10,0 % [255].

На наступному етапі наукової роботи методом імуноблоту наявність сироваткових анти-IgM до *B. burgdorferi s. l.* нам вдалося підтвердити у 46,6 % осіб, а антитіл класу G – у 97,7 %. Наведені нами результати співзвучні з даними інших науковців України [25], які позитивні результати наявності специфічних IgM у пацієнтів із ЛБ отримали у 50,0 %, а наявність специфічних анти-IgG виявляли дещо рідше – у 82,5 %.

Наявність в обстежених пацієнтів підвищення температури тіла, втому і загальну слабкість, збільшення лімфатичних вузлів, спонукала нас до поглибленого пошуку етіологічного чинника цих симптомів. Тому в їхніх сироватках визначали антитілаю класів M та G до борелій іншої групи – *B. miyamotoi*. Для цього сироватки крові усіх 52 пацієнтів із ЛБ дослідили на наявність специфічних антитіл обох класів до зазначених вище борелій методом імуноблоту. Позитивні результати присутності сироваткових IgM та IgG до *B. miyamotoi* отримано у 27 (51,9 %) із 52 пацієнтів із ЛБ, зокрема лише специфічні IgM були у 6 (11,5 %), лише IgG – у 19 (36,5 %), IgM та IgG одночасно – у 2 (3,8 %) осіб. Подібні дослідження провели науковці з Нідерландів, однак вони виявили сироваткові антитіла класу IgG до *B. miyamotoi* лише у 10,0 % осіб [129], що менше ніж наші дані. Такий же результат (10,1 %) отримали фахівці Страсбурзького університету при дослідженні сироваток крові 138 пацієнтів із гарячкою, які проживали на сході Франції [287].

На наступному етапі нашого дослідження з'ясовували 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: усі членистоногі були віднесені до *Ixodes ricinus*. Отримані нами дані наближені до результатів науковців Бельгії та Польщі, у дослідженнях яких відповідно 99 і 97 % усіх кліщів, знятих із людей, належали до роду *Ixodes ricinus* [288, 289]. Дещо нижчі показники отримали італійські дослідники, які при обстеженні чотирьох основних географічних регіонів країни виявили кліщів зазначеного роду в середньому лише у 59,5 % випадків [290].

Нами встановлено, що напади кліщів на людей протягом 2019-2021 рр. реєстрували з березня по листопад, при цьому піки звернень у 2019 і 2021 рр. спостерігали в травні і червні. Наші дані наближаються до результатів польських дослідників, які реєстрували найбільшу кількість укусів кліщів на людей у червні та жовтні [289] і збігаються із показниками науковців Італії, які пік активності кліщів цього роду відмічали у травні-червні [291].

При ідентифікації кліщів роду *I. ricinus* за статтю і стадією розвитку нами встановлено, що самок було 168 (29,4 %), самців – 6 (1,0 %), більшу частину склали німфи (358; 62,6 %), личинок виявили лише 11 (1,9 %). Отримані результати збігаються із показниками науковців Польщі, які серед знятих із людей кліщів виявили 27,7 % самок, 0,7 % самців, 68,7 % німф та 2,9 % личинок [289]. Наші дані також наближені до опублікованих результатів дослідників із Бельгії, згідно з якими найбільшу кількість серед кліщів, знятих із людей, становили німфи (80,9 %), дещо менше – самки (16,4 %) і ще менше – самці (2,7 %) [288].

Під час дослідження кліщів методом ПЛР ДНК борелій генокомплексу *B. burgdorferi s. l.* виявлено у 121 (21,2 %) членистоногого з 572 зібраних особин. Отримані нами дані наближені до результатів, отриманих науковцями Швеції, згідно з якими 19,0 % кліщів роду *I. ricinus*, знятих із людей, виявилися зараженими бактеріями комплексу *B. burgdorferi s. l.* [292]. Дещо нижчий

відсоток наявності ДНК зазначених борелій у кліщах, знятих із людей, наводять румунські і бельгійські дослідники – відповідно 12,6 і 13,9 % [288, 293]. Напротивагу даними, наведеним вище, науковці Сербії та Боснії і Герцеговини, під час дослідження методом ПЛР кліщів, знятих із людей у 2018-2019 рр., ДНК *B. burgdorferi s. l.* виявляли значно частіше – у 39,6 і 66,7 % особин відповідно [142].

Окрім того, нами знайдено ДНК *B. miyamotoi* (збудника, що належить до борелій групи поворотних гарячок) у 13 (2,3 %) із 572 кліщів, знятих із людей. Зараз, згідно з даними наукової літератури, виділяють три типи *B. miyamotoi*: європейський, який переносять кліщі роду *I. ricinus*, американський – *I. scapularis* та *I. pacificus*, й азійський, або сибірський, що передається переважно кліщами роду *I. persulcatus* [91–93]. Попри незначну кількість наукових даних щодо розповсюдження цих бактерій, у низці епідеміологічних досліджень повідомляється про можливість виникнення поєднаних кліщових інфекції, спричинених різними видами спірохет, ймовірно, через перекриття ендемічних зон поширення *B. miyamotoi* та борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* [294]. Мабуть, цим можна пояснити досить низький відсоток наявності ДНК цієї спірохети у кліщах, знятих із людей, у різних країнах Європи. Отримані нами результати збігаються із даними дослідників Румунії – 1,6 %, Бельгії – 2,4 % та Італії – 0,5 % [290, 293].

Згідно з результатами наших досліджень, у 85 (14,9 %) кліщів із 572 особин, знайдено ДНК *A. phagocytophilum*. Отримані результати дещо вищі за показники, опубліковані італійськими і бельгійськими науковцями, які зазначають що зараженість кліщів, знятих із людей, анаплазмами склала 2,5 і 1,8 % відповідно [294].

Нами також встановлено, що 30 (15,9 %) кліщів були одночасно заражені збудниками декількох інфекцій. Виявлено такі два типи поєднань: *B. burgdorferi s. l.* разом із *B. miyamotoi* – у 8 (4,2 %) із 189 заражених членистоногих і *B. burgdorferi s. l.* разом із *A. phagocytophilum* – у 22 (11,6 %)

особин. За даними зарубіжних вчених, в країнах Європи зараженість кліщів кількома збудниками одночасно коливається від 2,7 до 45,0 % [73–75].

Проведено лікування 45 хворих віком від 20 до 64 років із ЛБ, поєднаним із ЛС. Чоловіків було 11 (24,4 %), жінок – 34 (75,6 %). Діагноз ЛБ і ЛС встановлювали на підставі характерних клінічних проявів, згідно з класифікацією МКХ-10 і підтверджували лабораторними методами. Найчастішими скаргами пацієнтів із ЛБ, поєднаним із ЛС, були біль і припухлість суглобів, біль голови, втома/загальна слабкість. Окрім загальних скарг, пацієнтів також турбували відчуття стягнення і/чи поколювання та свербіж у ділянках вогнищ ураження шкіри.

Застосували дві схеми комплексного лікування 45 хворих на ЛБ, поєднаного з ЛС. Відповідно до цього усіх пацієнтів розподілили на дві групи. Зокрема, 22 хворих, які отримували лікування тривалістю 14 днів: бензилпеніциліну натрієву сіль внутрішньом'язово по 1 млн ОД 4 рази на добу, сухий екстракт плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу *per os*, вітаміни А і Е в 1 капсулі по 100 тис. ОД 1 раз на добу, 2,5 % розчин тіазотної кислоти по 4,0 мл внутрішньом'язово, гель солкосерилу місцево [210]. У 23 пацієнтів у зазначеній схемі комплексної терапії внутрішньом'язові ін'єкції бензилпеніциліну натрієвої солі замінили на прийом доксицикліну гідрохлориду всередину по 100 мг двічі на день. Це зумовлено тим, що крім антимікробної активності зазначений антибіотик також володіє широким спектром протизапальних та антифібротичних властивостей, включаючи здатність знижувати активність синтази оксиду азоту (II), інгібувати матричні металопротейнази і різноманітні інші медіатори запалення [153]. Окрім того, за даними наукової літератури, доксицикліну гідрохлорид є препаратом вибору для лікування ЛБ [4].

Оцінку ефективності лікування хворих проводили на 30-й день після його закінчення за динамікою скарг пацієнтів як загального характеру – біль голови, біль і припухлість суглобів, втома/загальна слабкість, так і місцевих, пов'язаних

із вогнищами склеродермії – відчуття стягнення і/чи поколювання та свербіж у ділянці ураження шкіри), а також змінами ступеня активності вогнищ ЛС за модифікованим індексом mLoSSI і вмісту прозапального (IL-6) й протизапального (IL-10) цитокінів у сироватках крові. До призначення терапії суттєвої різниці між зазначеними вище критеріями між групами хворих не було.

Встановлено, що серед пацієнтів, яких лікували бензилпеніциліну натрієвою сіллю, на 30-й день після завершення терапії зменшилась кількість осіб, яких турбували усі згадані вище скарги загального характеру, проте без достовірної різниці ($p>0,05$). Запропонована схема лікування з використанням доксицикліну гідрохлориду дозволила суттєво знизити відсоток пацієнтів, яких турбували біль, припухлість суглобів і втома/загальна слабкість – відповідно з 34,78 до 13,04 %, із 21,74 до 4,35 % і з 39,13 до 8,70 % ($p<0,05$).

При аналізі динаміки місцевих скарг хворих до комплексної терапії і на 30-й день після неї, залежно від застосованих схем лікування встановлено таке. Серед пацієнтів, які отримували доксицикліну гідрохлорид, у чотири рази зменшилася частка осіб, яких турбувало відчуття стягнення і/чи поколювання у вогнищах ураження шкіри і втричі – свербіж ($p<0,05$). Водночас у групі хворих, які отримували бензилпеніциліну натрієву сіль, число осіб, яких турбував свербіж у ділянках вогнищ склеродермії та відчуття стягнення і/чи поколювання у ділянках ураження шкіри зменшилося незначно ($p>0,05$).

Окрім того, клінічну ефективність медикаментозної терапії у хворих, які отримували різне лікування, оцінювалася відповідно до динаміки міжнародного, високовалідного модифікованого індексу активності склеродермії mLoSSI.

Оцінку ефективності лікування хворих проводили на 30-й день після його закінчення за динамікою скарг пацієнтів як загального характеру – біль голови, біль і припухлість суглобів, втома/загальна слабкість, так і місцевих, пов'язаних із вогнищами склеродермії – відчуття стягнення і/чи поколювання та свербіж у

ділянках ураження шкіри, а також змінами ступеня активності вогнищ склеродермії за індексом mLoSSI і вмісту прозапального (IL-6) й протизапального (IL-10) цитокінів у сироватках крові. До призначення терапії суттєвої різниці між зазначеними вище критеріями між групами хворих не було.

Встановлено, що серед пацієнтів, яких лікували бензилпеніциліну натрієвою сіллю, на 30-й день після завершення терапії зменшилась кількість осіб, яких турбували усі згадані вище скарги загального характеру, проте без достовірної різниці ($p > 0,05$). Запропонована схема лікування з використанням доксицикліну гідрохлориду дозволила суттєво знизити відсоток пацієнтів, яких турбували біль, припухлість суглобів і втома/загальна слабкість – відповідно з 39,13 до 13,04 %, із 30,43 до 4,35 % і з 39,13 до 8,70 % ($p < 0,05$).

При аналізі динаміки місцевих скарг хворих до призначення комплексної терапії і на 30-й день після неї, залежно від застосованих схем лікування встановлено таке. Серед пацієнтів, які отримували доксицикліну гідрохлорид, у чотири рази зменшилася частка осіб, яких турбувало відчуття стягнення і/чи поколювання у вогнищах ураження шкіри і втричі – свербіж ($p < 0,05$). Водночас у групі хворих, які отримували бензилпеніциліну натрієву сіль, число осіб, яких турбував свербіж у ділянках вогнищ склеродермії та відчуття стягнення і/чи поколювання у ділянках ураження шкіри зменшилося незначно ($p > 0,05$).

Окрім того, клінічну ефективність медикаментозної терапії у хворих, які отримували різне лікування, оцінювали відповідно до динаміки зміни індексу mLoSSI.

До лікування в пацієнтів із ЛБ, поєднаним з ЛС, індекс mLoSSI був досить високим і майже однаковим у хворих обох груп. Через 30 днів після закінчення лікування пацієнтів за умови використання різних схем комплексної терапії відмічено достовірне зниження активності вогнищ склеродермії за індексом mLoSSI лише в групі, яка отримувала доксицикліну гідрохлорид – з 10 (4; 12) до 4 (2; 6), $p < 0,001$. У групі зіставлення (хворих лікували

бензилпеніциліну натрієвою сіллю) цей показник знизився не суттєво – з 11 (4; 13) до 9 (4; 10), $p > 0,05$. Варто зазначити, що на 30-й день після лікування індекс mLoSSi був достовірно нижчим у хворих, котрим у комплексному лікуванні призначали доксицикліну гідрохлорид, щодо групи зіставлення – 4 (2; 6) проти 9 (4; 10), $p < 0,001$. Таким чином, за даними динаміки індексу mLoSSi, у хворих обох групах спостерігали зниження активності склеродермічного процесу. При цьому, в групі, що отримувала доксицикліну гідрохлорид ці зміни були суттєвими.

Далі оцінювали динаміку зміни рівнів прозапального ІЛ-6 і протизапального ІЛ-10 у сироватках крові пацієнтів із ЛБ, поєднаним з ЛС, котрі отримували різну комплексну терапію. До лікування середні концентрації цих цитокінів у хворих обох груп залишалися в межах референтних величин і були приблизно однаковими, але суттєво вищими, ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). У хворих, які в комплексному лікуванні отримували бензилпеніциліну натрієву сіль, через 30 днів після завершення терапії середній вміст прозапального ІЛ-6 у сироватках крові зменшився незначно ($p > 0,05$), натомість в осіб, які отримували доксицикліну гідрохлорид, рівень цього інтерлейкіну зменшився суттєво – у 2,2 раза ($p < 0,001$), хоча й залишався у межах норми. До того ж він виявився вдвічі меншим від показника в осіб, котрі приймали бензилпеніциліну натрієву сіль.

За даними наукової літератури, прозапальний цитокін ІЛ-6 виробляється кількома типами клітин, зокрема Т-, В-клітинами і моноцитами, бере участь у запальних та імунних реакціях, а також регулює активність фібробластів. Ці механізми відіграють суттєву роль при формуванні імунної відповіді та в патогенезі низки захворювань, у тому числі й ЛБ і ЛС [295]. За рахунок стимуляції вироблення колагену і пригнічення синтезу колагеназ ІЛ-6 також сприяє розвитку фіброзу [296].

В обстежених пацієнтів із ЛБ, поєднаним з ЛС, підвищена концентрація ІЛ-6 у сироватках крові щодо відповідного показника у групі контролю

свідчить про активацію як Т-, так і В-систем імунітету. Схожі результати наводять і науковці Інституту дерматології та венерології НАМН України, які відзначали суттєве збільшення у крові вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6 і TNF- α [297]. Призначене лікування у різній мірі зумовило зменшення рівня цього цитокіну в сироватках крові пацієнтів. Схожі результати наводять й інші науковці [298]. Водночас, застосування в комплексній терапії хворих доксицикліну гідрохлориду сприяло значнішому зменшенню вмісту ІЛ-6 ніж використання бензилпеніциліну натрієвої солі. Мабуть, доксицикліну гідрохлорид чинить пригнічуючий вплив на борелії, що проявляється меншою активацією цими спірохетами Т- і В-систем імунітету, а отже й швидшому зниженню концентрації ІЛ-6 у сироватці крові, що виявляється сильнішим антифібротичним впливом на вогнища склеродермії.

Щодо динаміки протизапального ІЛ-10, то після терапії з використанням бензилпеніциліну натрієвої солі в пацієнтів середній вміст цього цитокіну в сироватках їх крові порівняно з показником до початку лікування зріс незначно ($p > 0,05$). Водночас в осіб, котрі отримували доксицикліну гідрохлорид, середній рівень цього цитокіну збільшився суттєво – удвічі ($p < 0,001$) і в 1,8 разів був вищим за аналогічний показник у групі зіставлення ($p < 0,05$).

ІЛ-10 як протизапальний цитокін модулює вироблення колагену і продукування В-клітин, що має важливе значення в процесах фіброзоутворення при ЛС [299]. Щодо ЛБ, цей цитокін сприяє переходу інфекційного процесу у стадію обмеження запалення і розрішення запального патологічного процесу. Після лікування в сироватках крові обстежених хворих вміст ІЛ-10 збільшився в різній мірі. Подібні результати отримали й інші дослідники, згідно з даними яких рівень протизапального ІЛ-10 в сироватках пацієнтів на ЛС не однаково зростає під впливом різного патогенетичного лікування [298]. На нашу думку, збільшення концентрації цього протизапального цитокіна в сироватці крові хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, забезпечує ранню запальну реакцію, формування клітинного і гуморального імунітету, що сприяє елімінації борелій

та зменшенню частоти клінічних проявів недуги як загальних, так і пов'язаних з вогнищами склеродермії, зниженню їх активності за індексом mLoSSi. Застосування доксицикліну гідрохлориду в комплексному лікуванні обстежених нами хворих сприяло достовірному збільшенню концентрації в крові цього протизапального цитокіна.

Таким чином призначення доксицикліну гідрохлориду у хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС, сприяє елімінації борелій та зменшення активності ЛС за модифікованим індексом mLoSSi.

Отже, розроблений, апробований і запроваджений нами комплексний метод лікування хворих на ЛБ, поєднаний із ЛС ефективний, доступний у використанні, простий, економічний, без ускладнень і може широко застосовуватись в різних умовах практичної дерматології для підвищення ефективності медико-соціальних реабілітаційних заходів у хворих на Лайм-бореліоз у поєднанні із локалізованою склеродермією.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукового завдання, яке полягає в покращенні діагностики Лайм-бореліозу, поєданого з локалізованою склеродермією, і підвищенні ефективності лікування хворих на підставі з'ясованих клініко-епідеміологічних та імунологічних особливостей цих хвороб і результатів лабораторних досліджень.

1. При анкетуванні хворих на Лайм-бореліоз окремо і в поєднанні з локалізованою склеродермією встановлено, що більшість з них зазнали укусів кліщів, здебільшого в живіт. У 46,2 % осіб із таким поєднанням локалізація вогнищ склеродермії збігалася з місцями присмокування членистоногих. Допомогою медичних працівників для видалення кліщів скористалися 8,3 % хворих на ЛБ у поєднанні із ЛС і 7,7 % пацієнтів із ЛБ, поєднаним з ІВм. Більшість респондентів обох груп не застосовували репеленти при вході в лісову/паркову зони, а кожен другий, повертаючись із них, не проводив самоогляд шкірних покривів.

2. У хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з локалізованою склеродермією, на відміну від локалізованої склеродермії без цієї інфекції, переважали множинні (4 і більше) вогнища ураження шкіри малого розміру (1-5 см), свербіж у ділянці ураження ($p < 0,05$) з їх високою активністю (за модифікованим індексом mLoSSi), зумовленою появою нових вогнищ і більшою інтенсивністю еритеми на межі ураженої та здорової шкіри ($p < 0,05$). Пацієнти з такими поєднаними недугами ще й суттєво частіше відзначали біль суглобів та їх припухлість ($p < 0,05$).

3. Частота серопозитивних осіб щодо *B. burgdorferi s. l.* серед хворих на локалізовану склеродермію, за результатами ІФА, склала 36,9 %. Методом імуноблоту підтверджено наявність специфічних антитіл класів М і/або G у 75,6 % обстежених. Імуноблот дозволив виявити сироваткові антитіла класу G

водночас до *B. burgdorferi s. l.* і *B. miyamotoi* у 17,8 % пацієнтів із локалізованою склеродермією і у 40,4 % хворих лише на Лайм-бореліоз.

4. У хворих Лайм-бореліоз, поєднаний з локалізованою склеродермією, спричиняли *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. afzelii* окремо або у поєднанні, однак частіше виявляли специфічні антитіла до *B. afzelii*, за поєднання Лайм-бореліозу з інфекцією, спричиненою *B. miyamotoi* – до *B. garinii*, в осіб лише з Лайм-бореліозом – до *B. burgdorferi s. s.* ($p < 0,05$).

5. Встановлено підвищений рівень ендогенної інтоксикації, визначений за еритроцитарним індексом інтоксикації, і вміст сироваткових імуноглобулінів класів G та E у пацієнтів із поєднаними Лайм-бореліозом та інфекцією, спричиненою *B. miyamotoi*, порівняно з хворими лише на Лайм-бореліоз ($p < 0,05$).

6. Зараженість іксодових кліщів, знятих із мешканців Тернопільщини, такими збудниками як *B. burgdorferi s. l.* (21,2 %), *B. miyamotoi* (2,3 %), *A. phagocytophilum* (14,9 %), а 13,7 % особин – декількома бактеріями одночасно, у тому числі й *B. burgdorferi s. l.* і *B. miyamotoi* (4,2 %), свідчить про можливість виникнення кліщових моно- або поліінфекцій у людей.

7. Комплексне лікування хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з локалізованою склеродермією, з використанням доксицикліну гідрохлориду сприяло швидшому зникненню відчуття стягнення і/чи поколювання та свербіж у вогнищах ураження шкіри, зменшенню їх активності за модифікованим індексом mLoSSi у 2,5 рази проти 1,2 – при застосуванні бензилпеніциліну натрієвої солі ($p < 0,001$), забезпечило зниження відсотка пацієнтів із втомою/загальною слабкістю, болем і припухлістю суглобів ($p < 0,05$). Така комплексна терапія порівняно з призначенням бензилпеніциліну натрієвої солі зумовила зниження в крові концентрації прозапального цитокіну IL-6 – у 2,2 проти 1,1 рази і підвищення вмісту протизапального IL-10 – у 2,1 проти 1,1 рази ($p < 0,001$).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Пацієнтів із локалізованою склеродермією з підвищеною температурою тіла, збільшеними лімфатичними вузлами, загальною слабкістю, підвищеною втомлюваністю і наявністю в анамнезі укусу кліщів необхідно обстежити методом імуноблоту на наявність сироваткових антитіл класів М та G одночасно до *B. burgdorferi s. l.* і *B. miyamotoi*, що дасть можливість розширити пошук етіологічного чинника та диференційну діагностику і провести відповідні лікувальні заходи.

2. При обстеженні хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з локалізованою склеродермією, доцільно застосовувати метод мультиплексної непрямой імунофлуоресценції з використанням технології «БІОЧИП» для виявлення специфічних антитіл класів М і/або G до *B. henselae*, що збільшить можливість виявити тригерні чинники цього дерматозу і краще провести диференційну діагностику, а відтак призначити адекватне лікування.

3. Пацієнтів із Лайм-бореліозом з гарячкою, болем голови і суглобів, збільшенням лімфатичних вузлів, втомою/загальною слабкістю, свербіжем шкіри поза місцем присмоктування кліщів, високим вмістом сироваткових IgG та IgE і рівнем ендогенної інтоксикації (за показником ЕП) доцільно обстежити на наявність можливої інфекції, спричиненої *B. miyamotoi*.

4. У хворих на Лайм-бореліоз, поєднаний з локалізованою склеродермією, доцільно застосувати запропоновану двотижневу схему комплексного лікування доксицикліном гідрохлориду всередину по 100 мг двічі на день, сухим екстрактом плодів розторопші плямистої по 2 таблетки 3 рази на добу, вітамінами А і Е в 1 капсулі по 100 тис. ОД 1 раз на добу per os, 2,5 % розчином тіазотної кислоти по 4,0 мл внутрішньом'язово, гелем солкосерилу місцево. Таке лікування сприяє швидшому клінічному покращенню, а саме – зникненню відчуття

стягнення і/чи поколювання та свербезу у вогнищах склердермії, зменшенню їх активності за модифікованим індексом mLoSSi у 2,5 рази проти 1,2 – при застосуванні бензилпеніциліну натрієвої солі, забезпечує зниження відсотка пацієнтів із втомою/загальною слабкістю, болем і припухлістю суглобів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Литвин Г. О., Баса Н. Р. Хвороба Лайма у дітей на сучасному етапі. *Інфекційні хвороби*. 2021. № (2). С. 73–84. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.2.11797>
2. Rochlin I., Toledo A. Emerging tick-borne pathogens of public health importance: a mini-review. *Journal of medical microbiology*. 2020. Vol. 69, № 6. P. 781–791. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001206>
3. Mead P. Epidemiology of Lyme Disease. *Infectious disease clinics of North America*. 2022. Vol. 36, № 3. P. 495–521. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.03.004>
4. Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges / J. R. Bobe, B. L. Jutras, E. J. Horn et al. *Front Med (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. P. 666554. doi:10.3389/fmed.2021.666554
5. The problem of Lyme borreliosis infections in urban and rural residents in Poland, based on National Health Fund data / M. Brzozowska, A. Wierzba, A. Śliwczyński et al. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2021. Vol. 28, № 2. P. 277–282. <https://doi.org/10.26444/aaem/121056>
6. Epidemiology of Lyme Disease in a Highly Endemic European Zone / A. Petrulionienė, D. Radzišauskienė, A. Ambrozaitis et al. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2020. Vol. 56, № 3. P. 115. <https://doi.org/10.3390/medicina56030115>
7. The Lyme Borreliosis Spatial Footprint in the 21st Century: A Key Study of Slovenia / D. Donša, V. J. Grujić, N. Pipenbaher, D. Ivajnsič. *International journal of environmental research and public health*. 2021. Vol. 18, № 22. P. 12061. <https://doi.org/10.3390/ijerph182212061>
8. Небогаткін І. В., Шульган А. М. Епідеміологічні й епізоотичні особливості хвороби Лайма у 2019 році в Україні. *Актуальна інфектологія*. 2020. Т. 8, № 5/6. С. 57–61.

9. Андрейчин М.А., Копча В.С., Шкільна М.І. Лайм–бореліоз. Діагностичні критерії, лікування і профілактика: метод. рекомендації. Тернопіль, ТДМУ. 2019. 52 с.
10. Olafsdottir, B., Askling, H. H. Increasing spread of borreliosis in Europe. *New microbes and new infections*. 2022. Vol. 48. P. 101022. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2022.101022>
11. Global seroprevalence and sociodemographic characteristics of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in human populations: a systematic review and meta-analysis / Y. Dong, G. Zhou, W. Cao et al. *BMJ global health*. 2022. Vol. 7, № 6. P. e007744. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-007744>
12. Зінчук О. М., Калюжна Л. Д. Ураження шкіри у хворих на Лайм-бореліоз пізнього періоду. *Дерматологія, косметологія, сексопатологія*. 2016. № 1–2. С. 10–14.
13. Kubiak K., Szczotko M., Dmitryjuk M. *Borrelia miyamotoi*-An Emerging Human Tick-Borne Pathogen in Europe. *Microorganisms*. 2021. Vol. 9, № 1. P. 154. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010154>
14. A novel duplex real-time PCR permits simultaneous detection and differentiation of *Borrelia miyamotoi* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* / R. Venczel, L. Knoke, M. Pavlovic et al. *Infection*. 2016. Vol. 44, № 1. P. 47–55. <https://doi.org/10.1007/s15010-015-0820-8>
15. *Borrelia miyamotoi* Serology in a clinical population with persistent symptoms and suspected Tick-Borne sllness / S. L. Delaney, L. A. Murray, C. E. Aasen et al.. *Frontiers in medicine*. 2020. Vol. 7. P. 567350. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.567350>
16. Response: Commentary: *Borrelia miyamotoi*: 43 Cases Diagnosed in France by Real-Time PCR in Patients With Persistent Polymorphic Signs and Symptoms / M. Franck, R. Ghozzi, J. Pajaud et al. *Frontiers in medicine*. 2020. Vol. 7. P. 586694. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.586694>

17. Rodino K. G., Pritt B. S. When to Think About Other Borreliae:: Hard Tick Relapsing Fever (*Borrelia miyamotoi*), *Borrelia mayonii*, and Beyond. *Infectious disease clinics of North America*. 2022. Vol. 36, № 3. P. 689–701. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.04.002>
18. Stone B. L., Brissette C. A. Host Immune Evasion by Lyme and Relapsing Fever Borreliae: Findings to Lead Future Studies for *Borrelia miyamotoi*. *Frontiers in immunology*. 2017. Vol. 8. P. 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00012>
19. Зараженість кліщів у лісових біотопах Тернопільської області / В. О. Паничев, М. А. Андрейчин, Ю. А. Кравчук та ін.. *Інфекційні хвороби*. 2021. № (2). С. 44–52. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.2.12164>
20. 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. Т. 24, № 1 (93). С. 195–201.
21. Human Co-Infections between *Borrelia burgdorferi* s.l. and Other Ixodes-Borne Microorganisms: A Systematic Review / P. H. Boyer, C. Lenormand, B. Jaulhas, E. Talagrand-Reboul. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2022. Vol. 11, № 3. P. 282. <https://doi.org/10.3390/pathogens11030282>
22. Tick-borne diseases and co-infection: Current considerations / S. J. Cutler, M. Vayssier-Taussat, A. Estrada-Peña et al. *Ticks and tick-borne diseases*. 2021. Vol. 12, № 1. P. 101607. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2020.101607>
23. Telford S. R. III, Goethert H. K., Molloy P. J. *Borrelia miyamotoi* disease: Neither Lyme disease nor relapsing fever. *Clin. Lab. Med.* 2015. Vol. 35. P. 867–882.
24. Relapsing fever *Borrelia* in California: A pilot serological study / M. J. Middelveen, J. S. Shah, M. C. Fesler, R. B. Stricker. *Int. J. Gen. Med.* 2018. Vol. 11. P. 373–382.
25. Шкільна М. І. Клініко-епідеміологічні та імунологічні аспекти Лайм-бореліозу, вдосконалення діагностики і терапії : дис. ... д-ра мед. наук:

14.01.13. Тернопіль, 2021. 436 с.

26. Ал-Омарі О. М., Бондар С. А. Проліферативна функція ендотелію при вогнищевій склеродермії, гендерні та вікові особливості перебігу захворювання. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2021. № 2 (81). С. 25–33. <http://ujdvc.com.ua/article/view/227393>

27. Careta M. F., Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol*. 2015. Vol. 90, № 1. P. 62–73. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20152890>

28. Morphea: progress to date and the road ahead / L. Abbas, A. Joseph, E. Kunzler et al. *Annals of translational medicine*. 2021. Vol. 9, № 5. P. 437. <https://doi.org/10.21037/atm-20-6222>

29. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes / R. Knobler, P. Moinzadeh, N. Hunzelmann, A. Kreuter. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017. Vol. 31, № 9. P. 1401–1424. <https://doi.org/10.1111/jdv.14458>

30. Prevalence of localized scleroderma in a specialized dermatology center in the State of Ceara, Brazil / T. C. B. Vale, L. C. M. Barros, M. E. D. S. Lima et al. *Revista de Medicina*. 2020. Vol. 99, № 6. P. 568, doi: <http://dx.doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v99i6p568-572>

31. Li S. C. Scleroderma in children and adolescents: localized scleroderma and systemic sclerosis. *Pediatr Clin North Am*. 2018. Vol. 65, № 4. P. 757–781. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2012.01479.x>

32. Rapidly Progressing Generalized Morphea with High Lyme Disease Titer / M. S. Choi, G. H. Seong, M. J. Park et al... *Indian J Dermatol*. 2020. Vol. 65, № 5. P. 432–434. doi: 10.4103/ijd.IJD_279_18.

33. Etiologic role of *Borrelia burgdorferi* in morphea: A case report / F. Şandru, A. Popa, A. Petcaet al. *Exp Ther Med*. 2020. Vol. 20, № 3. P. 2373–2376. doi: 10.3892/etm.2020.8815.

34. Pedrycz–Wieczorska A. Analysis of the methods for diagnosing borreliosis – Lyme disease. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11. P. 80–86.
35. Eisendle K., Grabner T., Zelger B. Morphoea: a manifestation of infection with *Borrelia* species?. *The British journal of dermatology*. 2007. Vol. 157, № 6. P. 1189–1198. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08235.x>
36. Svecova D., Buchvald J. *Borrelia burgdorferi* antibodies in scleroderma circumscripta, lichen sclerosus et atrophicus, erythema nodosum, granuloma annulare, erythema annulare and chronic urticaria. *Bratislavske lekarske listy*. 2000. Vol. 101, № 4. P. 194–199.
37. Wojas-Pelc A., Wielowieyska-Szybinska D., Kieltyka A. Presence of the antinuclear antibodies and antibodies to *Borrelia burgdorferi* among patients with morphea en plaque, deep linear scleroderma and atrophoderma Pasini-Pierini. *Przegl Lek*. 2002. Vol. 59. P. 898–902.
38. Berghoff W. Chronic Lyme Disease and Co-infections: Differential Diagnosis. *The open neurology journal*. 2012. Vol. 6. P. 158–178.
39. Lins K. A., Drummond M. R., Velho P. E. N. F. Cutaneous manifestations of bartonellosis. *An Bras Dermatol*. 2019. Vol. 94, № 5. P. 594–602.
40. Interaction with the host: the role of fibronectin and extracellular matrix proteins in the adhesion of Gram-negative bacteria / D. J. Vaca, A. Thibau, M. Schütz et al. *Medical microbiology and immunology*. 2020. Vol. 209, № 3. P. 277–299. <https://doi.org/10.1007/s00430-019-00644-3>
41. High prevalence of gluten sensitivity in a cohort of patients with undifferentiated connective tissue disease / V. Conti, M. C. Leone, M. Casato et al. *European annals of allergy and clinical immunology*. 2015. Vol. 47, № 2. P. 54–57.
42. Rheumatological presentation of *Bartonella koehlerae* and *Bartonella henselae* bacteremias: A case report / B. R. Mozayeni, R. G. Maggi, J. M. Bradley, E. B. Breitschwerdt. *Medicine*. 2018. Vol. 97, № 17. P. e0465. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010465>

43. Fesler M. C., Shah J. S., Middelveen M. J. Lyme Disease: Diversity of *Borrelia* Species in California and Mexico Detected Using a Novel Immunoblot Assay. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2020. Vol. 8, № 2. P. 97. <https://doi.org/10.3390/healthcare8020097>
44. Oren A., Garrity G.M. Notification of changes in taxonomic opinion previously published outside the IJSEM. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2016. Vol. 66. P. 2469–2470.
45. Wang G. *Borrelia burgdorferi* and other *Borrelia* species. In: Tang Y.-W., Sussman M., Liu D., Poxton I., Schwartzman J., editors. *Molecular Medical Microbiology*. 2nd ed. Cambridge : Academic Press, 2015. P. 1867–1909.
46. Rogalska A. M., Pawełczyk O., Solarz K. What Are the Costs of Diagnostics and Treatment of Lyme Borreliosis in Poland? *Front. Public Health Volume*. 2021. Vol. 8. URL: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.59923918>.
47. Попович О. О. Лайм–бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія*. 2016. № 3 (12). С. 114–122.
48. Molecular identification of *Borrelia* genus in questing hard ticks from Portugal: Phylogenetic characterization of two novel Relapsing Fever-like *Borrelia* sp / M. Nunes, R. Parreira, C. Maia et al. *Infect. Genet. Evol.* 2016. Vol. 40. P. 266–274.
49. Colunga–Salas P., Sa´nchez–Montes S., Volkow P. Lyme disease and relapsing fever in Mexico: An overview of human and wildlife infections. *PLOS ONE*. 2020. Vol. 15, № 9. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0238496>.
50. Relapsing Fevers: Neglected Tick-Borne Diseases / E. Talagrand-Reboul, P. H. Boyer, S. Bergström et al. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018. Vol. 8, № 98. URL: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00098>.
51. Vasudevan B., Chatterjee M. Lyme borreliosis and skin. *Indian journal of dermatology*. 2013. Vol. 58, № 3. P. 167–174. <https://doi.org/10.4103/0019-5154.110822>

52. Acrodermatitis Chronica Atrophicans / A. Gade, T. Matin, R. Rubenstein, C. A. Robinson. StatPearls Publishing, 2022. PMID: 33085436. URL: <https://www.statpearls.com/point-of-care/110339>
53. Barbour A. G., Benach J. L. Discovery of the Lyme Disease Agent. *mBio*. 2019. Vol. 10, № 5. P. e02166-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.02166-19>
54. Elbaum-Garfinkle S. Close to home: a history of Yale and Lyme disease. *The Yale journal of biology and medicine*. 2011. Vol. 84, № 2. P. 103–108.
55. Задорожна В. І., Руденко А. О., Ключ В. Ю. Лайм–бореліоз – особливо небезпечна інфекція. Загрози та ризики. *Ветеринарна медицина*. 2017. № 103. С. 30–32.
56. Чемич М. Д., Лутай І. В. Хвороба Лайма. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *EUMJ*. 2020. № 8(2). С. 230–241.
57. Васильєва Н. А., Івахів О. Л., Качор В. О. Хвороба Лайма на Тернопільщині. *Інфекційні хвороби*. 2011. № 2. С. 50–53.
58. Grażlewska W., Holec–Gaşior L. Recombinant antigens in serological diagnosis of Lyme borreliosis. *Advancements of microbiology*. 2019. Vol. 58, № 4. P. 399–413.
59. Clark K. L., Leydet B. F., Threlkeld C. Geographical and genospecies distribution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* DNA detected in humans in the USA. *Journal of Medical Microbiology*. 2014. Vol. 63. P. 674–684.
60. Michelet L., Delannoy S., Devillers E. High–throughput screening of tick–borne pathogens in Europe. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2014. Vol. 4, № 103. URL: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2014.00103>.
61. Динаміка ситуації щодо хвороби Лайма на Закарпатті / С. М. Туряниця, Ю. В. Андрашко, В. О. Петров, М. М. Сакаль. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2012. № 1–2(50–51). С. 61–64.
62. Cerný J., Lynn G., Hrnková J. Management Options for *Ixodes ricinus*–Associated Pathogens: A Review of Prevention Strategies. *Int. J. Environ. Res.*

Public Health. 2020. Vol. 17, № 6. P. 1830. URL: <https://doi.org/10.3390/ijerph17061830>

63. Europe-Wide Meta-Analysis of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Prevalence in Questing *Ixodes ricinus* Ticks / M. Strnad, V. Hönig, D. Růžek et al. *Applied and environmental microbiology*. 2017. Vol. 83, № 15. P. e00609-17. <https://doi.org/10.1128/AEM.00609-17>

64. Ivanova L. B., Tomova A., González-Acuña D. *Borrelia chilensis*, a new member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato complex that extends the range of this genospecies in the Southern Hemisphere. *Environmental microbiology*. 2014. Vol. 16, № 4. P. 1069–1080. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.12310>

65. Margos G., Piesman J., Lane R. S. *Borrelia kurtenbachii* sp. nov., a widely distributed member of the *Borrelia burgdorferi* sensu lato species complex in North America. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*. 2014. Vol. 64 (Pt. 1). P. 128–130. <https://doi.org/10.1099/ijs.0.054593-0>

66. Pritt B. S., Mead P. S., Johnson D. K. H. Identification of a novel pathogenic *Borrelia* species causing Lyme borreliosis with unusually high spirochaetaemia: a descriptive study. *The Lancet. Infectious diseases*. 2016. Vol. 16, № 5. P. 556–564. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00464-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00464-8)

67. Шестакович–Корецька Л. Р., Будаєва І. В., Чергінець А. В. Лайм–бореліоз: питання діагностики і терапії. *Актуальна інфектологія*. 2014. № 2 (3). С. 27–31.

68. Tylewska–Wierzbanowska S., Chmielewski T. Tick–borne bacterial diseases in Poland. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11, № 2. P. 56–65.

69. Teodorowicz P., Weiner M. Current methods used to identify and genotype spirochaetes *borreliella burgdorferi*. *Health Prob Civil*. 2020. Vol. 14, № 2. P. 71–82.

70. Куляс С. М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу. *Biomedical and biosocial anthropology*. 2013. № 20. С. 245–251.

71. Waddell L. A., Greig J., Lindsay L. R. A systematic review on the impact of gestational Lyme disease in humans on the fetus and newborn. *PLOS ONE*. 2018. Vol. 13, № 11. P. e0207067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207067>.
72. Regier Y., Ballhorn W., Kempf V. A. J. Molecular detection of Bartonella henselae in 11 Ixodes ricinus ticks extracted from a single cat. *Parasites Vectors*. 2017. Vol. 10, № 105. P. 105. <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2042-7>
73. Kalmár Z., Dumitrache M. O., D'Amico G. Multiple Tick-borne pathogens in Ixodes ricinus ticks collected from humans in Romania. *Pathogens*. 2020. Vol. 9, № 5. P. 390. URL: <https://doi.org/10.3390/pathogens9050390>.
74. Nebbak A., Dahmana H., Almeras L. Co-infection of bacteria and protozoan parasites in Ixodes ricinus nymphs collected in the Alsace region, France. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019. Vol. 10, № 6. P. 101241. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.06.001>
75. Klitgaard K., Kjær L. J., Isbrand A. Multiple infections in questing nymphs and adult female Ixodes ricinus ticks collected in a recreational forest in Denmark. *Ticks Tick Borne Dis*. 2019. Vol. 10. P. 1060–1065.
76. Jobe D. A., Lovrich S. D., Oldenburg D. G. Borrelia miyamotoi Infection in Patients from Upper Midwestern United States, 2014–2015. *EID journal*. 2016. Vol. 22, № 8. P. 1471–1473.
77. The evolution of hard tick-borne relapsing fever borreliae is correlated with vector species rather than geographical distance / R. Nakao, K. Kasama, B. Boldbaatar et al. *BMC Ecol Evo*. 2021. Vol. 21, № 1. P. 105. <https://doi.org/10.1186/s12862-021-01838-1>
78. Tick Borne Diseases Group. Borrelia miyamotoi sensu lato seroreactivity and seroprevalence in the northeastern United States / P. J. Krause, S. Narasimhan, G. P. Wormser et al. *Emerg. Infect. Dis*. 2014. Vol. 20, № 7. P. 1183–1190. doi: 10.3201/eid2007.131587.

79. Crowder C. D., Carolan H. E., Rounds M. A. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States. *Emerg. Infect. Dis.* 2014. Vol. 20, № 10. P. 1678–1682.
80. Kiewra D, Stańczak J, Richter M. *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) as a vector of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Borrelia miyamotoi* in Lower Silesia, Poland—preliminary study. *Ticks Tick Borne Dis.* 2014. Vol. 5. P. 892–897.
81. Large scale spatial risk and comparative prevalence of *Borrelia miyamotoi* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in *Ixodes pacificus* / K. Padgett, D. Bonilla, A. Kjemtrup et al. *PloS one.* 2014. Vol. 9, № 10. P. e110853. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110853>
82. Lambert J. S., Cook M. J., Healy J. E. Metagenomic 16S rRNA gene sequencing survey of *Borrelia* species in Irish samples of *Ixodes ricinus* ticks. *PloS one.* 2019. Vol. 14, № 4. P. e0209881. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209881>
83. Siński E., Welc-Falęciak R., Zajkowska J. *Borrelia miyamotoi*: A human tick-borne relapsing fever spirochete in Europe and its potential impact on public health. *Adv. Med. Sci.* 2016. Vol. 61. P. 255–260. doi: 10.1016/j.advms.2016.03.001
84. Absence of Lyme disease spirochetes in larval *Ixodes ricinus* ticks / D. Richter, A. Debski, Z. Hubalek, F.-R. Matuschka. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012. Vol. 12. P. 21–27. doi: 10.1089/vbz.2011.0668.
85. Larvae of *Ixodes ricinus* transmit *Borrelia afzelii* and *B. miyamotoi* to vertebrate hosts / G. Van Duijvendijk, C. Coipan, A. Wagemakers et al. *Parasites Vectors.* 2016. Vol. 9. P. 97. doi: 10.1186/s13071-016-1389-5.;
86. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* and *Borrelia burgdorferi sensu lato* in questing ticks from a recreational coniferous forest of East Saxony, Germany / S. Szekeres, J. Lügner, V. Fingerle et al. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017. Vol. 8. P. 922–927. doi: 10.1016/j.ttbdis.2017.08.002
87. *Borrelia miyamotoi* in host-seeking *Ixodes ricinus* ticks in England / K. M. Hansford, M. Fonville, S. Jahfari et al. *Epidemiol. Infect.* 2015. Vol. 143. P. 1079–1087.

88. *Borrelia miyamotoi* in vectors and hosts in The Netherlands / A. Wagemakers, S. Jahfari, B. de Wever et al. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017. Vol. 8. P. 370–374. doi: 10.1016/j.ttbdis.2016.12.012.
89. *Borrelia miyamotoi* and *Borrelia burgdorferi* (sensu lato) identification and survey of tick-borne encephalitis virus in ticks from north-eastern Germany / C. Răileanu, O. Tauchmann, A. Vasić et al. *Parasites Vectors.* 2020. Vol. 13. P. 106. doi: 10.1186/s13071-020-3969-7
90. *Borrelia miyamotoi* infection in nature and in humans / P. J. Krause, D. Fish, S. Narasimhan, A. G. Barbour. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. Vol. 21. P. 631–639. doi: 10.1016/j.cmi.2015.02.006.
91. Hovius J. W. R., de Wever B., Sohne M. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet.* 2013. Vol. 382, № 9892. P. 658. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61644-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61644-X).
92. Khasnatinova M. A., Danchinovaa G. A., Takanob A. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes persulcatus* in Irkutsk City and its neighboring territories, Russia. *Ticks Tick-borne Dis.* 2016. Vol. 7, № 2. P. 394–397.
93. Marcos L.A., Smith K., Reardon K. Presence of *Borrelia miyamotoi* infection in a highly endemic area of Lyme disease. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2020. Vol. 19, № 1. P. 22. <https://doi.org/10.1186/s12941-020-00364-0>.
94. Steere A. C., Strle F., Wormser G. P. Lyme borreliosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016. Vol. 2. Article number: 16090. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.90>
95. Stanek G. Lyme borreliosis, ticks and *Borrelia* species. *Wien Klin. Wochenschr.* 2018. Vol. 130, № 15–16. P. 459–462.
96. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis / E. C. Coipan, S. Jahfari, M. Fonville et al. *Infect Genet Evol.* 2016. Vol. 42. P. 66–76.
97. Control of Lyme borreliosis and other *Ixodes ricinus*-borne diseases / H. Sprong, T. Azagi, D. Hoornstra et al. *Parasites Vectors.* 2018. Vol. 11, № 1. P. 145. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2744-5>.

98. Anderson C., Brissette C. A. The Brilliance of *Borrelia*: Mechanisms of Host Immune Evasion by Lyme Disease-Causing Spirochetes. *Pathogens*. 2020. Vol. 10, № 3. P. 281. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030281>
99. Carrasco S. E., Troxell B., Yang Y. Outer surface protein OspC is an antiphagocytic factor that protects *Borrelia burgdorferi* from phagocytosis by macrophages. *Infection and immunity*. 2015. Vol. 83, № 12. P. 4848–4860. <https://doi.org/10.1128/IAI.01215-15>
100. Rogovskyy A. S., Bankhead T. Variable VlsE is critical for host reinfection by the Lyme disease spirochete. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, № 4. P. e61226. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061226>.
101. Qiu W. G., Martin C. L. Evolutionary Genomics of *Borrelia burgdorferi* sensu lato: Findings, Hypotheses, and the Rise of Hybrids. *Infect. Genet. Evol.* 2014. Vol. 27. P. 576–593.
102. Whole genome sequencing of *Borrelia miyamotoi* isolate Izh-4: Reference for a complex bacterial genome / K. V. Kuleshov, G. Margos, V. Fingerle et al. *BMC Genom.* 2020. Vol. 21. P. 16. doi: 10.1186/s12864-019-6388-4.
103. Barbour A. G. Multiple and diverse vsp and vlp sequences in *Borrelia miyamotoi*, a hard tick-borne zoonotic pathogen. *PLoS ONE*. 2016. Vol. 11. P. e0146283. doi: 10.1371/journal.pone.0146283.
104. Bergström S., Normark J. Microbiological features distinguishing Lyme disease and relapsing fever spirochetes. *Wien. Klin. Wochenschr.* 2018. Vol. 130. P. 484–490. doi: 10.1007/s00508-018-1368-2.
105. Human *Borrelia miyamotoi* infection in California: Serodiagnosis is complicated by multiple endemic *Borrelia* species / P. J. Krause, M. Carroll, N. Fedorova et al. *PLoS ONE*. 2018. Vol. 13. P. e0191725.
106. The relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* is cultivable in a modified Kelly-Pettenkofer medium, and is resistant to human complement / A. Wagemakers, A. Oei, M. M. Fikrig et al. *Parasites Vectors*. 2014 Vol. 7. P. 418. doi: 10.1186/1756-3305-7-418.10.1371/journal.pone.0191725.

107. *Borrelia miyamotoi* disease in an immunocompetent patient, Western Europe. *Emerg Infect Dis*. 2018. Vol. 24. P. 1770–1772. doi: 10.3201/eid2409.180806.
108. Клінічна імунологія та алергологія : навчальний посібник медичних ВНЗ IV рівня акредитації та медичних факультетів університетів / О. М. Біловол, П. Г. Кравчун, В. Д. Бабаджан та ін. Харків : «Гриф», 2011. 549 с.
109. Dennis V. A., Jefferson A., Singh S. R. Interleukin-10 anti-inflammatory response to *Borrelia burgdorferi*, the agent of Lyme disease: a possible role for suppressors of cytokine signaling 1 and 3. *Infection and immunity*. 2006. Vol. 74, № 10. P. 5780–5789. <https://doi.org/10.1128/IAI.00678-06>
110. Naj X., Linder S. Actin-Dependent Regulation of *Borrelia burgdorferi* Phagocytosis by Macrophages. *Current topics in microbiology and immunology*. 2017. Vol. 399. P. 133–154. https://doi.org/10.1007/82_2016_26
111. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014. Vol. 6, № 10. P. a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
112. Interleukin-10 alters effector functions of multiple genes induced by *Borrelia burgdorferi* in macrophages to regulate Lyme disease inflammation / A. Gautam, S. Dixit, M. T. Philipp et al. *Infect Immun*. 2011. Vol. 79, № 12. P. 4876–4892. doi:10.1128/IAI.05451-11
113. Saputra E. P., Trzeciakowski J. P., Hyde J. A. *Borrelia burgdorferi* spatiotemporal regulation of transcriptional regulator *bosR* and decorin binding protein during murine infection. *Sci Rep*. 2020. Vol. 10. P. 12534. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69212-7>
114. Pacian A., Kulik T., Szewdo E. Lyme borreliosis as a current health problem of the 21st century. *Health Problems of Civilization*. 2017. Vol. 11, № 2. P. 66–70.
115. Козловська А. Лайм–бореліоз: сучасні принципи лікування від А до Я. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020. № 5 (126). С. 34–39.

116. Aberer E., Wutte N. Atrophosclerodermic manifestations of Lyme Borreliosis. *Open Dermatol J.* 2016. Vol. 10, № 10. P. 24–43. <http://dx.doi.org/10.2174/1874372201610010027>
117. Snowden J., Yarrarapu S. N. S., Oliver T. I. Relapsing Fever. StatPearls Publishing, 2021. URL: <https://www.statpearls.com/point-of-care/28322>
118. Human *Borrelia miyamotoi* Infection, Austria *Borrelia miyamotoi* Infection, Austria / S. Tobudic, H. Burgmann, G. Stanek et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2020. Vol. 26. P. 2201–2204. doi: 10.3201/eid2609.191501.
119. *Borrelia miyamotoi*: a widespread tick-borne relapsing fever spirochete / A. Wagemakers, P. J. Staarink, H. Sprong, J. W. Hovius. *Trends Parasitol.* 2015. Vol. 31, № 6. P. 260–269. doi:10.1016/j.pt.2015.03.008
120. A new *Borrelia* on the block: *Borrelia miyamotoi* – A human health risk? / S. J. Cutler, M. Vayssier-Taussat, A. Estrada-Peña et al. *Eurosurveillance.* 2019. Vol. 24. P. 1800170. doi: 10.2807/1560-7917.
121. *Borrelia miyamotoi* disease in the Northeastern United States: A case series / P. J. Molloy, S. R. Telford III, H. R. Chowdri et al. *Ann. Intern. Med.* 2015. Vol. 163. P. 91–98. doi: 10.7326/M15-0333,
122. Insights into *Borrelia miyamotoi* infection from an untreated case demonstrating relapsing fever, monocytosis and a positive C6 Lyme serology / P. Sudhindra, G. Wang, M. E. Schriefer et al. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2016. Vol. 86. P. 93–96. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.06.015
123. Dynamics of spirochetemia and early PCR detection of *Borrelia miyamotoi* / L. Karan, M. Makenov, N. Kolyasnikova et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2018. Vol. 24. P. 860–867. doi: 10.3201/eid2405.17082;
124. Human infections with *Borrelia miyamotoi*, Japan / K. Sato, A. Takano, S. Konnai et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2014. Vol. 20. P. 1391–1393. doi: 10.3201/eid2008.131761
125. Molecular detection of tick-borne pathogens in humans with tick bites and erythema migrans, in the Netherlands / S. Jahfari, A. Hofhuis, M. Fonville et al.

PLoS Negl. Trop. Dis. 2016. Vol. 10. P. e0005042. doi: 10.1371/journal.pntd.0005042.

126. *Borrelia miyamotoi*: 43 cases diagnosed in France by Real-Time PCR in patients with persistent polymorphic signs and symptoms / M. Franck, R. Ghoszi, J. Pajaud et al. *Front. Med.* 2020. Vol. 7. P. 55. doi: 10.3389/fmed.2020.00055.

127. Two cases of *Borrelia miyamotoi* meningitis, Sweden / A. J. Henningson, H. Asgeirsson, B. Hammas et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2019. Vol. 25. P. 1965–1968. doi: 10.3201/eid2510.190416.

128. Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an immunocompromised patient / J. L. Gugliotta, H. K. Goethert, V. P. Berardi, S. R. Telford. *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 240–245. doi: 10.1056/NEJMoa1209039.

129. High seroprevalence of *Borrelia miyamotoi* antibodies in forestry workers and individuals suspected of human granulocytic anaplasmosis in the Netherlands / S. Jahfari, T. Herremans, A. E. Platonov et al. *New Microbes New Infect.* 2014. Vol. 2. P. 144–149.

130. To test or not to test? Laboratory support for the diagnosis of Lyme borreliosis: a position paper of ESGBOR, the ESCMID study group for Lyme borreliosis / R. B. Dessau, A. P. van Dam, V. Fingerle et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2018. Vol. 24, № 2. P. 118–124. doi:10.1016/j.cmi.2017.08.025

131. Znaczenie metody PCR w diagnostyce boreliozy z Lyme / J. Dunaj, A. Moniuszko, J. Zajkowska. *Przegl epidemiol.* 2013. Vol. 67. P. 119–123.

132. Baker P. J. Is It Possible to Make a Correct Diagnosis of Lyme Disease on Symptoms Alone? Review of Key Issues and Public Health Implications. *The American journal of medicine.* 2019. Vol. 132, № 10. P. 1148–1152. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.04.001.

133. Chou E., Minor A., Cady N. C. Quantitative multiplexed strategies for human Lyme disease serological testing. *Experimental biology and medicine*

(Maywood, N.J.). 2021. Vol. 246, № 12. P. 1388–1399.
doi: 10.1177/15353702211003496.

134. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis / M. M. Leeflang, C. W. Ang, J. Berkhout et al. *BMC Infect Dis.* 2016. Vol. 16. P. 140.

135. The Accuracy of Diagnostic Tests for Lyme Disease in Humans. A Systematic Review and Meta-Analysis of North American Research / L. A. Waddell, J. Greig, M. Mascarenhas et al. *PLoS One.* 2016. Vol. 11. P. e0168613.

136. Review of European and American guidelines for the diagnosis of Lyme borreliosis / C. Eldin, A. Raffetin, K. Bouiller et al. *MedMal. Infect.* 2019. Vol. 49. P. 121–132.

137. The use of anti-C6vlse igG in the assessment of the effectiveness of Lyme disease treatment – a preliminary report / M. Shkilna, M. Tokarska-Rodak, A. Pańczuk et al. *Health Problems of Civilization.* 2019. Vol. 13, № 1. P. 83–91.

138. Modified two-tiered testing algorithm for Lyme disease serology: the Canadian context. *Canada communicable disease report = Releve des maladies transmissibles au Canada.* 2020. Vol. 46, № 5. P. 125–131.
doi: 10.14745/ccdr.v46i05a05

139. Gwozdz T., Karel D. Western Blot. *Basic Science Methods for Clinical Researchers. Chapter 6 - Western Blot.* 2017. P. 99–117.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803077-6.00006-0>.

140. Performance of United States serologic assays in the diagnosis of Lyme borreliosis acquired in Europe / J. A. Branda, F. Strle, K. Strle et al. *Clin. Infect. Dis.* 2013. Vol. 57, № 3. P. 333–340.

141. Богомолов А. Є. Оптимізація специфічної алергологічної діагностики бронхіальної астми та алергічного риніту : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.29. Київ, 2020. 353 с.

142. *Borellia burgdorferi* infection in removed ticks and anti-*Borellia* antibodies in infested patients admitted to the Pasteur Institute, Novi Sad / V. Simin,

D. Lalošević, D. Mijatović et al. *Veterinarski Glasnik*. 2020. Vol. 74, № 2. P. 164–177.

143. Hillerdal H., Henningsson A. J. Serodiagnosis of Lyme borreliosis-is IgM in serum more harmful than helpful? *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. 2021. Vol. 40, № 6. P. 1161–1168. doi: 10.1007/s10096-020-04093-2.

144. Persistent Anti-*Borrelia* IgM Antibodies without Lyme Borreliosis in the Clinical and Immunological Context / M. Markowicz, M. Reiter, J. Gamper et al. *Microbiology spectrum*. 2021. Vol. 9, № 3. P. e0102021. doi: 10.1128/Spectrum.01020-21.

145. Lyme disease overdiagnosis in a large healthcare system: a population-based, retrospective study / B. J. Webber, R. P. Burganowski, L. Colton et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2019. Vol. 25, № 10. P. 1233–1238. doi:10.1016/j.cmi.2019.02.020

146. Lyme borreliosis and other tick-borne diseases. Guidelines from the French scientific societies (II). Biological diagnosis, treatment, persistent symptoms after documented or suspected Lyme borreliosis / B. Jaulhac, A. Saunier, E. Caumes et al. *Medecine et maladies infectieuses*. 2019. Vol. 49, № 5. P. 335–346. doi: 10.1016/j.medmal.2019.05.001.;

147. Analysis of selected serological parameters in patients with diagnosed Lyme borreliosis and in seropositive patients with no clinical symptoms / M. Tokarska-Rodak, A. Pańczuk, H. Fota-Markowska, K. Matuska. *Annals of agricultural and environmental medicine*. 2021. Vol. 28, № 3. P. 397–403. doi: 10.26444/aaem/124088.

148. Ticking the right boxes: classification of patients suspected of Lyme borreliosis at an academic referral center in the Netherlands / J. Coumou, E. A. Herkes, M. C. Brouwer et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2015. Vol. 21, № 4. P. 368. doi:10.1016/j.cmi.2014.11.014

149. Lopez J. E., Wilder H. K., Boyle W. et al. Sequence analysis and serological responses against *Borrelia turicatae* BipA, a putative species-specific

antigen. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2013. Vol. 7, № 9. P. e2454. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002454>.

150. Immune evasion of *Borrelia miyamotoi*: CbiA, a novel outer surface protein exhibiting complement binding and inactivating properties / F. Röttgerding, A. Wagemakers, J. Koetsveld et al. *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, № 303. P. 7056. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00412-4>.

151. Cutaneous lyme borreliosis: guideline of the German Dermatology Society / H. Hofmann, V. Fingerle, K. Hunfeld et al. *Ger Med Sci.* 2017. Vol. 15. P. 14. doi: 10.3205/000255.

152. Hidvégi B. Diagnostic and treatment strategies of dermatologists for treating morphea in Hungary. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2018. Vol. 26. P. 21–24.

153. Lis-Swiety A., Brzezińska-Wcisło L. *Borrelia burgdorferi* as a triggering agent in linear localized scleroderma?. *Journal of vector borne diseases.* 2020. Vol. 57, № 4. P. 381–382. <https://doi.org/10.4103/0972-9062.313965>

154. Navarro-Triviño F. J., Pérez-López I., Ruiz-Villaverde R. Doxycycline, an Antibiotic or an Anti-Inflammatory Agent? The Most Common Uses in Dermatology. Doxyciclina, ¿antibiótico o antiinflamatorio? Usos más frecuentes en dermatología. *Actas Dermosifiliogr. (Engl. Ed).* 2020. Vol. 111, № 7. P. 561–566. doi:10.1016/j.ad.2019.12.006

155. Non-antibacterial tetracycline formulations: host-modulators in the treatment of periodontitis and relevant systemic diseases / L. M. Golub, M. S. Elburki, C Walker et al. *Int. Dent. J.* 2016. Vol. 66, № 3. P. 127–135. doi:10.1111/idj.12221

156. Anti-inflammatory properties of low and high doxycycline doses: an in vitro study / R. Di Caprio, S. Lembo, L. Di Costanzo et al. *Mediators Inflamm.* 2015. Vol. 2015. P. 329418. doi:10.1155/2015/329418

157. Metamorphoses of Lyme disease spirochetes: phenomenon of *Borrelia* persists / N. Rudenko, M. Golovchenko, K. Kybicova, M. Vancova. *Parasites & Vectors.* 2019. Vol. 12, № 1. P. 237.

158. The Emerging Role of Microbial Biofilm in Lyme Neuroborreliosis / E. G. Di Domenico, I. Cavallo, V. Bordignon et al. *Front. Neurol.* 2018. Vol. 9. P. 1048. URL: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01048>.

159. In Vitro Susceptibility of the Relapsing-Fever Spirochete *Borrelia miyamotoi* to Antimicrobial Agents / J. Koetsveld, R. O. P. Draga, A. Wagemakers et al.. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2017. Vol. 61, № 9. P. e00535-17. doi: 10.1128/AAC.00535-17. PMID: 28674060; PMCID: PMC5571331.

160. Al-Omary O. M., Bondar S. A. Endothelial dysfunction and pathogenetic phenotypes of localized scleroderma. *Georgian medical news.* 2021. Vol. 10, № 319. P. 102–108.

161. Ал-Омарі О. М. Оптимізація діагностики і лікування обмеженої склеродермії з урахуванням клініко-патогенетичної ролі метаболічних та імунних порушень : дис. ... д-ра філософії : 222 «Медицина». Вінниця, 2022. 227 с.

162. Ал-Омарі О. М., Бондар С. А. Судинна, адгезивна та проліферативна дисфункції ендотелію при вогнищевій склеродермії. Матеріали XI Всеукраїнської наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів з клінічної фармакології, 12–13 листопада 2021 р. Вінниця, 2021. С. 84.

163. Болотная Л. А., Кутасевич Я. Ф. Современный взгляд на патогенез ограниченной склеродермии и хронической красной волчанки (обзор литературы). *Дерматология та венерология.* 2014. № 2 (64). С. 5–16.

164. Pathophysiological Mechanisms in Sclerosing Skin Diseases / B. Eckes, F. Wang, P. Moinzadeh et al. *Front. Med. (Lausanne).* 2017. Vol. 4. P. 120. doi:10.3389/fmed.2017.00120

165. Ата М. А. Оптимізація діагностики і лікування обмеженої склеродермії з урахуванням клініко-патогенетичної ролі метаболічних та імунних порушень : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.20. Харків, 2019. 197 с.

166. Hassan I., Arif T., Anwar P. Thyroid dysfunctions in morphoea: a preliminary report. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2014. Vol. 80, № 6. P. 579. <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.144230>

167. Co-existence of lichen sclerosus and localized scleroderma in female monozygotic twins / A. Lis-Święty, K. Mierzwińska, K. Wodok-Wieczorek et al. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2014. Vol. 27, № 6. P. e133–136. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2013.11.010>.

168. Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the Morphea in Adults and Children cohort / H. Jacobe, C. Ahn, F. C. Arnett, J. D. Reveille. *Arthritis Rheumatol.* 2014. Vol. 66, № 11. P. 3170–3177. <http://dx.doi.org/10.1002/art.38814>.

169. Arif T., Majid I., Ishtiyag Haji M. L. Late onset “en coup de sabre” following trauma: rare presentation of a rare disease. *Our Dermatol. Online.* 2015. Vol. 6, № 1. P. 49–51. <http://dx.doi.org/10.7241/ourd.20151.12>.

170. The role of skin trauma (isotopic and isomorphic) in the distribution of morphea / R. Wolf, D. Wolf, V. Ruocco, E. Ruocco. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015. Vol. 72, № 3. P. 560–561. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.046>.

171. Weibel L. Localized scleroderma (morphea) in childhood. *Hautarzt.* 2012. Vol. 63, № 2. P. 89–96. <http://dx.doi.org/10.1007/s00105-011-2199-5>.

172. Deep morphea in a child after pneumococcal vaccination / A. Viladomiu Edel, A. T. Valls, B. A. Zabaleta et al. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2014. Vol. 80, № 3. P. 259–260. <http://dx.doi.org/10.4103/0378-6323.132259>.

173. Morphea as a sign of autoimmune syndrome induced by adjuvants (ASIA) / L. Frances, M. Leiva-Salinas, M. B. Angelica et al. *Eur. J. Dermatol.* 2014. Vol. 24, № 3. P. 377–378.

174. Drug induction in connective tissue diseases / A. Verdelli, E. Antiga, V. Bonciolini et al. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2014. Vol. 149, № 5. P. 573–580.

175. Stewart F. A., Gavino A. C., Elewski B. E. New side effect of TNF-alpha inhibitors: morphea. *Skinmed.* 2013. Vol. 11, № 1. P. 59–60.

176. Pemetrexed-induced scleroderma-like changes in the lower legs / C. Corbaux, J. Marie, J. P. Meraud et al. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2015. Vol. 142, № 2. P. 115–120. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.11.011>.

177. Radiation-induced morphea treated with UVA-1 phototherapy / D. Lim, S. Johnston, L. Novakovic, L. Fearfield. *Clin. Exp. Dermatol.* 2014. Vol. 39, № 5. P. 612–615. <http://dx.doi.org/10.1111/ced.12345>.

178. Yanaba K., Umezawa Y., Nakagawa H. A case of radiation-induced generalized morphea with prominent mucin deposition and tenderness. *Am. J. Case Rep.* 2015. Vol. 16. P. 279–282. <http://dx.doi.org/10.12659/AJCR.893481>.

179. George E., Nielson C. B., Vincek V. Tick Bite-Associated Morphea: A Case Report. *Am. J. Dermatopathol.* 2019. Vol. 41, № 10. P. 747–749. doi: 10.1097/DAD.0000000000001290.

180. Acute and regressive scleroderma concomitant to an acute CMV primary infection / R. Goulabchand, L. Khellaf, A. Forestier et al. *J. Clin. Virol.* 2014. Vol. 61, № 4. P. 604–607. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2014.10.003>.

181. Qu T., Fang K. Bullous morphea arising at the site of a healed herpes zoster. *J. Dermatol.* 2014. Vol. 41, № 6. P. 553–554. <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.12427>.

182. Trevisan G., Trevisini S., di Meo N. Lyme Borreliosis. *Open Dermatol. J.* 2016. Vol. 10, № 10. P. 1–5. <http://dx.doi.org/10.2174/1874372201610010001>.

183. Lack of IgG antibody seropositivity to *Borrelia burgdorferi* in patients with Parry-Romberg syndrome and linear morphea en coup de sabre in Mexico / C. Gutiérrez-Gómez, A. L. Godínez-Hana, M. García-Hernández et al. *Int. J. Dermatol.* 2014. Vol. 53, № 8. P. 947–951. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12105>.

184. Verberkt R. M., Janssen M., Wesseling J. A boy with a tight skin: *Borrelia*-associated early-onset morphea. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2014. Vol. 32, № 1. P. 121–122.

185. Bartonella and Connective Tissue Disorders. 2021. URL: <https://www.battlingbartonellosis.com/post/bartonella-and-connective-tissue-disorders> (дата звернення 06.15.2021).

186. Case of Atrophoderma of Pasini and Pierini Associated with *Borrelia burgdorferi* Infection Successfully Treated with Oral Doxycycline /

A. Yoonhee Lee, M. D. Yoonseok Oh, M. D. Seok-yongAhn et al. *Ann Dermatol.* 2011. Vol. 23, № 3. P. 352–356.

187. Müller K. E. Damage of collagen and elastic fibres by borrelia burgdorferi - known and new clinical and histopathological aspects. *Open Neurol. J.* 2012. Vol. 6. P. 179–186.

188. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma / A. Kreuter, T. Krieg, M. Worm et al. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2016. Vol. 14, № 2. P. 199–216. doi:10.1111/ddg.12724

189. Махмуд А. О. Патогенетична роль оксидативного стресу при вогнищевій склеродермії. *Вісник Вінницького національного медичного університету.* 2020. № 24 (4). С. 714–719.

190. An Evaluation of the Performance of Current Morphea Subtype Classifications / S. Prasad, J. L. Zhu, K. Schollaert-Fitch et al. *JAMA dermatology.* 2021. Vol. 157, № 4, P. 1–8. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.5809>

191. Clinical characteristics and histopathologic changes of morphea: A single-center, retrospective study of 137 patients / J. Kim, K. B. Chung, Y. I. Lee et al. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2021. Vol. 85, № 1. P. 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.11.006>

192. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma / Y. Asano, M. Fujimoto, O. Ishikawa et al. *J. Dermatol.* 2018. Vol. 45, № 7. P. 755–780. doi:10.1111/1346-8138.14161

193. Linear morphea: Clinical characteristics, disease course, and treatment of the Morphea in Adults and Children cohort / E. Kunzler, S. Florez-Pollack, N. Teske et al. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2019. Vol. 80, № 6. P. 1664–1670. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.01.050>

194. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma / F. Zulian, R. Culpo, F. Sperotto et al. *Annals of the rheumatic diseases.* 2019. Vol. 78, № 8. P. 1019–1024. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214697>

195. Rodríguez-Salgado P., García-Romero M. T. Morphea: a practical review of its diagnosis, classification and treatment. *Gaceta medica de Mexico*. 2019. Vol. 155, № 5. P. 483–491. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000336>
196. Кутасевич Я. Ф., Ата М. А. Особенности формирования синдрома иммуно-эндокринной дисфункции у больных очаговой склеродермией в стадии обострения. *Международный медицинский журнал*. 2019. № 1 (97). С. 75–79.
197. Białyński-Birula R., Reszke R., Szepietowski J. C. High-frequency ultrasonography (HFUS) as a useful tool in differentiating between plaque morphea and extragenital lichen sclerosus lesions. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2017. Vol. 34, № 5. P. 485–489. <https://doi.org/10.5114/ada.2017.71118>
198. Non-invasive Imaging of Localised Scleroderma for Assessment of Skin Blood Flow and Structure / A. K. Murray, T. L. Moore, J. B. Manning et al. *Acta dermato-venereologica*. 2016. Vol. 96, № 5. P. 641–644. <https://doi.org/10.2340/00015555-2328>
199. Detecting and quantifying activity/inflammation in localized scleroderma with thermal imaging / I. Ranhosz-Janicka, A. Lis-Święty, A. Skrzypek-Salamon, L. Brzezińska-Wcisło. *Skin research and technology*. 2017. Vol. 25, 2. P. 118–123. <https://doi.org/10.1111/srt.12619>
200. Durometry as an outcome measure in juvenile localized scleroderma / S. Poff, S. C. Li, C. E. Kelsey et al. *The British journal of dermatology*. 2016. Vol. 174, № 1. P. 228–230. <https://doi.org/10.1111/bjd.14103>
201. Wolska-Gawron K., Krasowska D. Localized scleroderma – classification and tools used for the evaluation of tissue damage and disease activity/severity. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*. 2017. Vol. 104, № 3. P. 269–289. <https://doi.org/10.5114/dr.2017.68775>
202. Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) adapted for use in adult patients: report from an initial validation study / A. Skrzypek-Salamon, A. Lis-Święty, I. Ranhosz-Janicka, L. Brzezińska-Wcisło. *Health Qual Life Outcomes*. 2018. Vol. 16, № 1. P. 185. doi:10.1186/s12955-018-1010-z.

203. Teske N. M., Jacobe H. T. Using the Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool (LoSCAT) to classify morphea by severity and identify clinically significant change. *The British journal of dermatology*. 2020. Vol. 182, № 2. P. 398–404. <https://doi.org/10.1111/bjd.18097>

204. Development and initial validation of the localized scleroderma skin damage index and physician global assessment of disease damage: a proof-of-concept study / T. Arkachaisri, S. Vilaiyuk, K. S. Torok, T. A. Jr. Medsger. *Rheumatology (Oxford)*. 2010. Vol. 49, № 2. P. 373–381. doi:10.1093/rheumatology/kep361

205. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis / D. Khanna, D. E. Furst, P. J. Clements et al. *Journal of scleroderma and related disorders*. 2017. Vol. 2, № 1. P. 11–18. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000231>

206. The localized scleroderma skin severity index and physician global assessment of disease activity: a work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures / T. Arkachaisri, S. Vilaiyuk, S. Li et al. *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36, № 12. P. 2819–2829. doi:10.3899/jrheum.081284

207. Jacobe H. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of morphea (localized scleroderma) in adults. 2021. URL: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-morphea-localized-scleroderma-in-adults> (дата звернення: 17.04.2021)

208. George R., George A., Kumar T. S. Update on Management of Morphea (Localized Scleroderma) in Children. *Indian dermatology online journal*. 2020. Vol. 11, № 2. P. 135–145. https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_284_19

209. Heidi J. Morphea (localized scleroderma) in adults: Management. 2020. URL: <https://www.uptodate.com/contents/morphea-localized-scleroderma-in-adults-management> (дата звернення 21.07.2021).

210. Протокол надання медичної допомоги хворим на обмежену склеродермію. URL: <http://medstandart.net/browse/3156> (дата звернення 21.07.2021).

211. Henehan M., Montuno M., De Benedetto A. Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017. Vol. 31, № 11. P. 1800–1808. <https://doi.org/10.1111/jdv.14345>

212. Upcoming treatments for morphea / D. Wenzel, N. S. Haddadi, K. Afshari et al. *Immunity, inflammation and disease*. 2021. Vol. 9, № 4. P. 1101–1145. <https://doi.org/10.1002/iid3.475>

213. Веретельник А. В., Резниченко Н. Ю., Дюдюк А. Д. Современные подходы к классификации, диагностике и лечению склеродермии. *Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология*. 2018. № 1–4. С. 146–149.

214. Набір реагентів для імуноферментного виявлення імуноглобулінів класу М до збудників іксодових кліщових бореліозів: Anti-Borrelia ELISA (IgM) (к. номер: EI 2132-9601 M). URL: <https://www.euroimmun.us/fda-cleared/elisa> (дата звернення 04.03.2021).

215. Набір реагентів для імуноферментного виявлення імуноглобулінів класу G до збудників іксодових кліщових бореліозів: Anti-Borrelia plus VlsE ELISA (IgG) (к. номер: EI 2132-9601-2 G). URL: https://www.euroimmun.com/documents/Indications/Infections/Borrelia/II_2132_I_UK_C.pdf (дата звернення 04.03.2021).

216. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу М до антигенів *Borrelia burgdorferi s.l.* (OspC Bg, OspC Bb, OspC Ba, p39, p41 та VlsE Bb) в сироватці крові методом імуноблотингу Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT IgM (к. номер: DN 2131-24001 M). URL: http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=248 (дата звернення 04.03.2021).

217. Набір реагентів для визначення антитіл класу G до антигенів *Borrelia burgdorferi s.l.* (p18, p19, p20, p21, p58, OspC (p25), p39, p83, p41, LBb, LBa, VlsE Bg, VlsE Bb та VlsE Ba) методом імуноблотингу Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT IgG (к. номер: DN 2131-24001 G). URL:

<http://shop.tinyteria.com/index.php?route>

=

[extension/module/free_downloads/download&did=247](http://shop.tinyteria.com/index.php?route=extension/module/free_downloads/download&did=247) (дата звернення 04.03.2021).

218. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу М до антигенів *Borrelia miyamotoi*. URL: <https://igenex.com/test-directory/product/tbrf-immunoblot-igm-speciation> (дата звернення 04.03.2021).

219. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу G до антигенів *Borrelia miyamotoi*. URL: <https://igenex.com/test-directory/product/tbrf-immunoblot-igg> (дата звернення 04.03.2021).

220. Набір реагентів (D1499) для виявлення ДНК борелій комплексу *Borrelia burgdorferi s. l.* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi s.l* (комплект 2) URL: <https://vector-best.kiev.ua/drupalcon/uploads/2019/11/nabory-plr-diagnostyky-kompaniyi-vektor-best-ukrayina.pdf> (дата звернення 04.03.2021).

221. Набір реагентів (D5399) для виявлення ДНК борелій комплексу *Anaplasma phagocytophilum/Ehrlichia muris, Ehrlichia chaffeensis* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum/Ehrlichia muris, Ehrlichia chaffeensis* (комплект 2). URL: <https://vector-best.kiev.ua/drupalcon/uploads/2019/11/nabory-plr-diagnostyky-kompaniyi-vektor-best-ukrayina.pdf> (дата звернення 04.03.2021).

222. Набір реагентів (D1496) для виявлення ДНК борелій комплексу *Borrelia miyamotoi* методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. РеалБест ДНК *Borrelia miyamotoi* (комплект 2). URL: <https://vector-best.kiev.ua/drupalcon/uploads/2019/11/nabory-plr-diagnostyky-kompaniyi-vektor-best-ukrayina.pdf> (дата звернення 04.03.2021).

223. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу G до антигенів збудників *B. henselae / B. quintana* в сироватці крові методом непрямого імуофлуоресцентного аналізу Mosaic for *B. henselae / B. quintana* (IgG) (к. номер: FI 219b-1005-1 G). URL: <https://www.euroimmun.com/products/techniques/ifa/> (дата звернення 04.03.2021).

224. Набір реагентів для імуноферментного визначення рівня ІЛ-6 в сироватці крові людини (к. номер: А-8768). URL: <https://vector-best.kiev.ua/home/produkcziya/ifa-ihla/yfa-reagenti/> (дата звернення 04.03.2021).

225. Набір реагентів для імуноферментного визначення рівня ІЛ-10 в сироватці крові людини (к. номер: А-8774). URL: <https://vector-best.kiev.ua/home/produkcziya/ifa-ihla/yfa-reagenti/> (дата звернення 04.03.2021).

226. Метод определения эндогенной интоксикации / А. А. Тогайбаев, А. В. Кургузкин, И. В. Рикун и др. Лаб. дело. 1988. № 9. С. 22–24.

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

228. 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.

229. 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.

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

231. 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.

232. 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

233. 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.

234. 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, № 121. P. 2–17. doi: 10.3390/healthcare7040121

235. 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

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

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

238. Лайм-борреліоз 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.

239. 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.

240. 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.

241. 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.

242. 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.

243. 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.

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

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

246. 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.

247. 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.

248. 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

249. 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.

250. 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.

251. Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature / D. Giuggioli, A. Manfredi, F. Lumetti et al. *Autoimmun. Rev.* 2018. Vol. 17, № 2. P. 155–164.

252. Distler O., Cozzio A. Systemic sclerosis and localized scleroderma: current concepts and novel targets for therapy. *Sem. in Immunopathol.* 2016. Vol. 38, № 1. P. 87–95.

253. Evaluation of Disease Causality of Rare *Ixodes ricinus*-Borne Infections in Europe / T. Azagi, D. Hoornstra, K. Kremer et al. *Pathogens.* 2020. Vol. 9, № 2. P. 150. <https://doi.org/10.3390/pathogens9020150>.

254. Tick bites in different professions and regions: pooled cross-sectional study in the focus area Bavaria, Germany / L. Schielein, L. Tizek, T. Biedermann, A. Zink. *BMC public health.* 2022. Vol. 22, № 1. P. 234. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-12456-3>

255. Pańczuk A., Tokarska–Rodak M., Plewik D. Tick exposure and prevalence of *borrelia burgdorferi* antibodies among hunters and other individuals exposed to vector ticks in eastern Poland. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.* 2019. Vol. 70, № 2. P. 161–168.

256. Гук М. Т. Оптимізація діагностики і терапії Лаймбореліозу та гранулоцитарного анаплазмозу людини : дис. ... д-ра філософії : 222 «Медицина». Тернопіль, 2022. 187 с.

257. Tokarska–Rodak M., Plewik D., Koziół–Montewka M. Risk of occupational infections caused by *Borrelia burgdorferi* among forestry workers and farmers. *Medycyna Pracy.* 2014. Vol. 65, № 1. P. 109–117.

258. Aydin M. F., Kocaman H. Evaluation of tick bites according to anatomical regions on humans in the light of the studies in Turkey. *Balikesir Health Sciences Journal.* 2015. Vol. 4, № 2. P. 122–124.

259. Human behaviors elevating the risk of exposure to *Ixodes ricinus* larvae and nymphs in two types of lowland coniferous forests in west-central Poland / A. Wierzbička, G. Rączka, M. Skorupski et al. *Ticks Tick Borne Dis.* 2016. Vol. 7, № 6. P. 1180–1185. doi: 10.1016/j.ttbdis.2016.07.018. 23.

260. *Ixodes ricinus* ticks removed from humans in Northern Europe: seasonal pattern of infestation, attachment sites and duration of feeding / P. Wilhelmsson, P. Lindblom, L. Fryland et al. *Parasit. Vectors.* 2013. Vol. 6. P. 362. doi:10.1186/1756-3305-6-362

261. Cisak E., Zajac V., Wojcik–Fatla A. Risk of tick–borne diseases in various categories of employment among forestry workers in eastern Poland. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2012. Vol. 19, № 3. P. 469–474.

262. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in Belgian forestry workers and associated risk factors / M. De Keukeleire, A. Robert, V. Luyasu, et al. *Parasites & vectors.* 2018. Vol. 11, № 1. P. 277. <https://doi.org/10.1186/s13071-018-2860-2>

263. Association between quality of life and clinical characteristics in patients with morphea / G. Bali, S. Kárpáti, M. Sárdy et al. *Qual Life Res.* 2018. Vol. 27,

№ 10. P. 2525–2532. doi:10.1007/s11136-018-1897-1.

264. Characteristics of coexisting localized scleroderma and inflammatory arthritis / D. Reiff, C. B. Crayne, M. L. Mannion, R. Q. Cron. *Eur. J. Rheumatol.* 2019. Vol. 7, № 1. P. 1–5. doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19147.

265. Kroft E. B. M., de Jong E. M. G. J., Evers A. W. M. Psychological Distress in Patients With Morphea and Eosinophilic Fasciitis. *Arch. Dermatol.* 2009. Vol. 145, № 9. P. 1017–1022. doi:10.1001/archdermatol.2009.202;

266. Das S., Bernstein I., Jacobe H. Correlates of self-reported quality of life in adults and children with morphea. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014. Vol. 70, № 5. P. 904–910. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.037.

267. Facial solitary morphea profunda presenting with painful trigeminal neuropathy: A case report / D. Moreno-Ajona, E. Moreno-Artero, M. R. García de Eulate et al. *Cephalalgia.* 2019. Vol. 39, № 4. P. 564–568.

268. Castilla-Guerra L., Marín-Martín J., Colmenero-Camacho M. A. Tick-Borne Relapsing Fever, Southern Spain, 2004-2015. *Emerging infectious diseases.* 2016. Vol. 22, № 12. P. 2217–2219. <https://doi.org/10.3201/eid2212.160870>

269. Characterization of pathological IgE-mediated mast cell activation in Lyme disease / S. D. Galloway, M. Shoham, B. Lee et al. *J. Immunol.* 2022. Vol. 208, Suppl. 1. P. 161.12.

270. An IgE response to spirochete antigen in patients with Lyme disease / J. L. Benach, B. L. Gruber, J. L. Coleman et al. *Zentralblatt fur Bakteriologie, Mikrobiologie, und Hygiene. Series A, Medical microbiology, infectious diseases, virology, parasitology.* 1986. Vol. 263, № 1–2. P. 127–132. [https://doi.org/10.1016/s0176-6724\(86\)80113-4](https://doi.org/10.1016/s0176-6724(86)80113-4)

271. Радченко О. М., Кондратюк М. О. Синдром ендогенної інтоксикації в клініці внутрішніх хвороб (огляд літератури та власні спостереження). *Медична гідрологія та реабілітація.* 2009. № 3 (7). С. 25–32.

272. Лис О. В., Регеда М. С. Ступінь ендогенної інтоксикації в динаміці розвитку поєднаної патології – іммобілізаційного стресу та адреналінового

ушкодження міокарда. *Вісник наукових досліджень*. 2019. № (1). С. 131–134.
<https://doi.org/10.11603/2415-8798.2019.1.9958>

273. Григ Н. І. Ендогенна інтоксикація як фактор ризику генералізованого парадонтиту. *Сучасна стоматологія*. 2015. № 1. С. 28–31.

274. Presence of *Borrelia burgdorferi* “Sensu Lato” in patients with morphea from the Amazonic region in Brazil / M. Santos, R. Ribeiro-Rodrigues, C. Talhari et al. *Int. J. Dermatol.* 2011. Vol. 50, № 11. P. 1373–1378.

275. Granuloma Annulare and Morphea: Correlation with *Borrelia burgdorferi* Infections and Chlamydia-related Bacteria / L. Tolkki, K. Hokynar, S. Meri et al. *Acta dermato-venereologica*. 2018. Vol. 98, № 3. P. 355–360.
<https://doi.org/10.2340/00015555-2831>

276. Serological Evidence of *Borrelia burgdorferi* in Patients with Morphea from West-Central Poland: An Original Paper and Review of Literature / A. Malewska-Woźniak, M. Jałowska, M. Lodyga et al. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*. 2021. Vol. 21, № 9. P. 653–658.
<https://doi.org/10.1089/vbz.2020.2752>

277. Lee L., Werth V. P. Skin and Rheumatic Diseases. *Kelley and Firestein's Textbook of Rheumatology (Tenth Edition)*. Elsevier, 2017. P. 625–644.
10.1016/B978-0-323-31696-5.00043-7.

278. The role of *Borrelia burgdorferi* infection in scleroderma / Ż. Smoleńska, A. Masiak, A. Strzelecki, Z. Zdrojewski. *Reumatologia*. 2014. Vol. 52, № 5. P. 326–331.

279. Human seroprevalence of *Borrelia miyamotoi* in Manitoba, Canada, in 2011–2014: a cross-sectional study / K. Kadkhoda, C. Dumouchel, J. Brancato et al. *CMAJ Open*. 2017. Vol. 5. P. 690–693. doi: 10.9778/cmajo.20170070

280. Serological and Molecular Detection of *Bartonella henselae* in Cats and Humans From Egypt: Current Status and Zoonotic Implications / A. Sayed, R. M. Alsaadawy, M. M. Ali et al. *Frontiers in veterinary science*. 2022. Vol. 9. P. 859104. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.859104>;

281. Chmielewski T., Podsiadly E., Tylewska-Wierzbanowska S. Presence of *Bartonella* spp. in various human populations. *Polish J. Microbiol.* 2007. Vol. 56. P. 33.
282. Seroprevalence of *Bartonella henselae* and identification of risk factors in China / X. P. Song, H. B. Zhang, Q. Y. Liu et al. *Biomed. Environ. Sci.* 2020. Vol. 33. P. 72–75. doi: 10.3967/bes2020.011
283. Occurrence of *Bartonella henselae* and *Borrelia burgdorferi* sensu lato co-infections in ticks collected from humans in Germany / A. Mietze, C. Strube, M. Beyerbach et al. *Clinical microbiology and infection.* 2011. Vol. 17, № 6. P. 918–920. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03363.x>
284. Serological survey of *Bartonella* spp., *Borrelia burgdorferi*, *Brucella* spp., *Coxiella burnetii*, *Francisella tularensis*, *Leptospira* spp., *Echinococcus*, Hanta-TBE- and XMR-virus infection in employees of two forestry enterprises in North Rhine-Westphalia, Germany, 2011–2013 / A. Jurke, N. Bannert, K. Brehm et al. *Int. J. Med. Microbiol.* 2015. Vol. 305, № 7. P. 652–662.
285. Sero-epidemiological study of Lyme disease among high-risk population groups in eastern Slovakia / L. Zákutná, E. Dorko, E. Mattová, K. Rimárová. *Ann. Agric. Environ. Med.* 2015. Vol. 22. P. 632–636.
286. Occupational Lyme Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Magnavita, I. Capitanelli, O. Ilesanmi, F. Chirico. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2022. Vol. 12, № 2. P. 296. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12020296>
287. Assessment of *Borrelia miyamotoi* in febrile patients and ticks in Alsace, an endemic area for Lyme borreliosis in France / P. H. Boyer, J. Koetsveld, L. Zilliox et al. *Parasites & vectors.* 2020. Vol. 13, № 1. P. 199. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04071-9>
288. Lernout T., De Regge N., Tersago K. Prevalence of pathogens in ticks collected from humans through citizen science in Belgium. *Parasites Vectors.* 2019. Vol. 12, № 1. P. 550. <https://doi.org/10.1186/s13071-019-3806-z>.

289. Long-term study of *Borrelia* and *Babesia* prevalence and co-infection in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks removed from humans in Poland, 2016–2019 / A. Pawełczyk, M. Bednarska, A. Hamera et al. *Parasites Vectors*. 2021. Vol. 14. Article number: 348. <https://doi.org/10.1186/s13071-021-04849-5>
290. Ticks infesting humans in Italy and associated pathogens / D. Otranto, F. Dantas-Torres, A. Giannelli et al. *Parasites Vectors*. 2014. Vol. 7. P. 328. <https://doi.org/10.1186/1756-3305-7-328>
291. Occurrence and Identification of *Ixodes ricinus* Borne Pathogens in Northeastern Italy / M. Bertola, F. Montarsi, F. Obber et al. *Pathogens*. 2021. Vol. 10, № 9. P. 1181. doi:10.3390/pathogens10091181
292. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in ticks removed from skin of people and circumstances of being bitten - research from the area of Poland, 2012-2014 / E. Gałęziowska, J. Rzymowska, N. Najda et al. *Ann Agric Environ Med*. 2018. Vol. 25, № 1. P. 31–35. doi:10.5604/12321966.1233906;
293. Multiple Tick-Borne Pathogens in *Ixodes ricinus* Ticks Collected from Humans in Romania / Z. Kalmár, M. O. Dumitrache, G. D'Amico et al. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2020. Vol. 9, № 5. P. 390. <https://doi.org/10.3390/pathogens9050390>
294. Low Risk Perception about Ticks and Tick-Borne Diseases in an Area Recently Invaded by Ticks in Northwestern Italy / A. Garcia-Vozmediano, G. Giglio, E. Ramassa et al. *Veterinary Sciences*. 2021. Vol. 8, № 7. P. 131. <https://doi.org/10.3390/vetsci807013>;
295. Cytokine Expression Patterns and Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Patients with Chronic Borreliosis / T. M. Hein, P. Sander, A. Giryes et al. *Antibiotics (Basel)*. 2019. Vol. 8, № 3. P. 107–129. doi:10.3390/antibiotics8030107
296. The Role of IL-6 in Skin Fibrosis and Cutaneous Wound Healing / B. Z. Johnson, A. W. Stevenson, C. M. Prêle et al. *Biomedicines*. 2020. Vol. 8, № 5. P. 101. doi:10.3390/biomedicines8050101.

297. Савенкова В. В. Характеристика імунологічних змін у хворих на обмежену склеродермію залежно від стадії захворювання. *Дерматологія та венерологія*. 2011. № 3. С. 44–51.

298. Горбунцов В. В., Романенко К. В., Дюдюн А. Д. Вплив комплексного патогенетичного лікування на деякі показники системи імунітету хворих на обмежену склеродермію. *Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія*. 2016. № 1-4. С. 205–208.

299. The Role of the Anti-Inflammatory Cytokine Interleukin-10 in Tissue Fibrosis / E. H. Steen, X. Wang, S. Balaji et al. *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. 2020. Vol. 9, № 4. P. 184–198. doi:10.1089/wound.2019.1032.

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць здобувача:

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.
7. Шкільна М. І. Васильса 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-борреліоз 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-борреліозом. *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-борреліозу 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-борреліозу. *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.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XIII міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (м. Харків 14-15 квітня 2016 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- XX Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 25-27 квітня 2016 р.) *(публікація)*;
- наукова конференція «Дерматовенерологія в розробках молодих науковців» (м. Київ, 17-18 листопада 2016 р.) *(публікація)*
- науково-практична-конференція з міжнародною участю «Сучасні методи діагностики та лікування комор бідної патології в дерматовенерологічній практиці на принципах доказової медицини» (м. Чернівці, 01-02 червня 2017 р.) *(стендова доповідь і публікація)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена щорічним «Читанням» пам'яті академіка Л.В.Громашевського. приуроченої до 130 річчя від дня його народження «Інфекційні хвороби сучасності. Етіологія, епідеміологія, діагностика, лікування, профілактика, біологічна безпека» (м. Київ, 12-13 жовтня 2017 р.) *(усна доповідь і публікація)*;
- переривчасті курси підвищення кваліфікації лікарів дерматовенерологів (м. Тернопіль, 18 жовтня 2017 р.) *(усна доповідь)*
- науково-практична конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (м. Полтава, 17 листопада 2017 р.) *(усна доповідь і публікація)*
- науково-практична конференція «Фармакотерапія при інфекційних захворюваннях» (м. Київ, 12-13 квітня 2018 р.) *(стендова доповідь і публікація)*;
- XXII Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 24-26 квітня 2018 р.) *(усна доповідь і публікація)*;

- Всеукраїнська науково-практична конференція і пленум ГО «Всеукраїнська асоціація інфекціоністів «Сучасні діагностичні, лікувальні і профілактичні технології у практиці інфекціоніста» (м. Чернівці, 4-5 жовтня 2018 р.) *(стендова доповідь і публікація)*;
- міжнародна науково-практична конференція «Дерматозоонози: актуальні питання діагностики, лікування та профілактики» (м. Тернопіль 25-26 жовтня 2018 р.) *(усна доповідь)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Питання профілактики, сучасна діагностика та інноваційні методи терапії в дерматовенерології» (м. Харків, 15-16 листопада 2018 р.) *(усна доповідь)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря» (м. Київ 04-05 квітня 2019 р.) *(стендова доповідь)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференція інфекціоністів «Інфекційні хвороби і біобезпека» (м. Хмельницький 16-17 травня 2019 р.) *(стендова доповідь)*;
- Перший міжнародний україно-німецький симпозіум з громадського здоров'я «Громадське здоров'я в соціальному і освітньому просторі – виклики сьогодення і перспективи розвитку» (м. Тернопіль, 25-26 вересня 2019 р.) *(усна доповідь)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечниковські читання – 2020» (м. Харків, 5–6 листопада 2020 р.) *(публікація)*;
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання «Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 26–27 листопада 2020 р.) *(стендова доповідь, публікація)*;
- онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання в практиці сімейного лікаря. Алгоритми

діагностики, лікування, спостереження» (м. Київ, 8–9 квітня 2021 р.) *(стендова доповідь)*;

– XXV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 12-14 квітня 2021 р.) *(усна доповідь і публікація)*;

– підсумкова LXIV науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 11 червня 2021 р.) *(стендова доповідь і публікація)*;

– онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання та суміжна патологія. Алгоритми діагностики та лікування» (м. Київ, 24–25 вересня 2021 р.) *(усна доповідь)*;

– онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Труднощі в діагностиці, лікуванні інфекційних захворювань з атипичним, ускладненим перебігом та мікст-інфекцій» (м. Київ, 21 жовтня 2021 р.) *(усна доповідь)*;

– онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні інфекційні захворювання. Сучасні аспекти клініки, діагностики, лікування та профілактики» (м. Київ, 25–26 листопада 2021 р.) *(усна доповідь)*;

– XXVI Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2022 р.) *(усна доповідь і публікація)*;

– онлайн науково-практична конференція з міжнародною участю «Гострі, хронічні та мікст-інфекції під час війни та надзвичайних ситуацій: сучасні клінічні прояви, діагностика, лікування» (м. Київ, 26–27 травня 2022 р.) *(усна доповідь)*;

– Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами» (м. Тернопіль, 11–12 жовтня 2022 р.) *(стендова доповідь)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор закладу вищої освіти
 з наукової роботи Вінницького
 національного медичного університету
 ім. М.І. Пирогова
 проф. О. Власенко

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Серологічна діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна

Штокайло Катерина Богданівна

Андрейчин Михайло Антонович

Шкільна Марія Іванівна

Івахів Олег Любомирович

Корда Михайло Михайлович

3. Джерело інформації:

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

4. Де і коли впроваджено (назва навчального закладу): у навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова при викладанні лекцій та практичних занять з «дерматовенерології» для студентів 4 курсу медичного факультету.
5. Термін впровадження: січень-червень 2022 р.
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 % покращання серологічної діагностики кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію
7. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Завідувач кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом ПО
 Вінницького національного медичного університету
 ім. М.І. Пирогова доктор медичних наук, професор
 Відповідальний за впровадження

С. А. Бондар

О.М. Пічкур

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного
медичного університету

доцент _____ Ігор БЕРУШ
« 30 » _____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень

1. **Пропозиція для впровадження:** «Серологічна діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію».
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, м. Тернопіль, Майдан Волі 1, 46001, Україна; Штокайло Катерина Богданівна, Андрейчин Михайло Антонович, Шкільна Марія Іванівна, Івахів Олег Любомирович, Корда Михайло Михайлович.
3. **Джерело інформації:** Штокайло К.Б., Шах Д., Круз І., Андрейчин М.А., Шкільна М.І., Івахів О.Л., Корда М.М. Серологічна діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію. *Інфекційні хвороби*. 2021. № (3). С. 33-42. Doi: 10.11603/1681-2727.2021.3.12490
4. **Де впроваджено:** у навчальний процес на кафедрі дерматовенерології Буковинського державного медичного університету МОЗ України.
5. **Термін впровадження:** січень 2022 р. – червень 2022 р.
6. **Форма впровадження:** у навчальний процес зі студентами спеціальності «Медицина», лікарями-інтернами і лікарями-слухачами спеціальності «Дерматовенерологія» при викладанні питань етіопатогенезу склеродермії та доцільності проведення серологічної діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію.
7. **Ефективність впровадження:** підвищення рівня знань/вмін студентів спеціальності «Медицина», лікарів-інтернів і лікарів-слухачів спеціальності «Дерматовенерологія» з питань етіопатогенезу склеродермії та доцільності проведення серологічної діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію.

Відповідальний за впровадження
Завідувач кафедри дерматовенерології
Буковинського державного медичного
університету, д. мед. н., професор

« 30 » _____ 06 _____ 2022 р.

 _____ Ольга ДЕНИСЕНКО

ДОДАТОК В.3

ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з наукової роботи Тернопільського національного
 медичного університету ім. І. Я. Горбачевського
 проф. І. М. Кліщ
 «24» 01 2022 р.



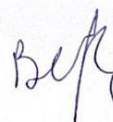
АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Удосконалення комплексного лікування хворих на локалізовану склеродермію, поєднану з Лайм-бореліозом»
2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна
3. Автор: аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Штокайло Катерина Богданівна
4. Джерело інформації:

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

5. Де і коли впроваджено: у навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського при викладанні лекцій та практичних занять для студентів 3 курсу медичного факультету.
6. Термін впровадження: січень-червень 2022 р.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 %
8. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 Канд. мед. наук, доц.



Н. Я. Верещагіна

ДОДАТОК В.4



ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з наукової роботи Тернопільського національного
медичного університету ім. І. Я. Горбачевського
проф. І. М. Кліщ

«14» 01 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Серологічна діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
Штокайло Катерина Богданівна
Андрейчин Михайло Антонович
Шкільна Марія Іванівна
Івахів Олег Любомирович
Корда Михайло Михайлович
3. **Джерело інформації:**
Штокайло К. Б., Шах, Д., Круз, І., Андрейчин М.А., Шкільна, М.І., Івахів, О. Л., Корда М. М. Серологічна діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію. *Інфекційні Хвороби*. 2021. № (3). С. 33-42. Doi: 10.11603/1681-2727.2021.3.12490
4. **Де і коли впроваджено:** у навчальний процес кафедри пропедевтики внутрішньої медицини та фтизіатрії Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського при викладанні лекцій та практичних занять для студентів 3 курсу медичного факультету.
5. **Термін впровадження:** січень-червень 2022 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 %
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
Канд. мед. наук, доц.

Н. Я. Верещагіна

ДОДАТОК В.5

ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з наукової розробки Тернопільського національного
медичного університету ім. І. Я. Горбачевського

проф. І. М. Кліш



» 06 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Удосконалення комплексного лікування хворих на локалізовану склеродермію, поєднану з Лайм-бореліозом»
2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна
3. Автор: аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Штокайло Катерина Богданівна
4. Джерело інформації:

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

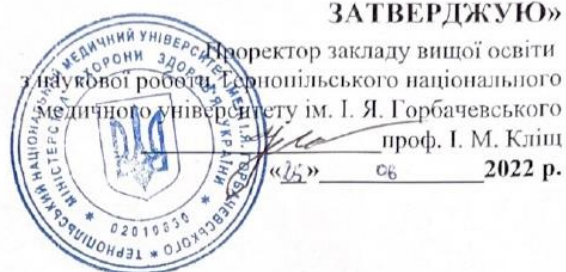
5. Де і коли впроваджено: у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського при викладанні лекцій та практичних занять для студентів 4-5 курсів медичного факультету.
6. Термін впровадження: січень-червень 2022 р.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 %
8. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:
Канд. мед. наук, доц.

У. С. Слаба

ДОДАТОК В.6

ЗАТВЕРДЖУЮ»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Серологічна діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
Штокайло Катерина Богданівна
Андрейчин Михайло Антонович
Шкільна Марія Іванівна
Івахів Олег Любомирович
Корда Михайло Михайлович
3. Джерело інформації:
Штокайло К. Б., Шах, Д., Круз, І., Андрейчин М.А., Шкільна, М.І., Івахів, О. Л., Корда М. М. Серологічна діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію. *Інфекційні Хвороби*. 2021. № (3). С. 33-42. Doi: 10.11603/1681-2727.2021.3.12490
4. Де і коли впроваджено: у навчальний процес кафедри внутрішньої медицини №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського при викладанні лекцій та практичних занять для студентів 4-5 курсів медичного факультету.
5. Термін впровадження: січень-червень 2022 р.
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 %
7. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:
Канд. мед. наук, доц.

У. С. Слаба

ДОДАТОК В.7

Директор КНП
 “Вінницький обласний
 клінічний шкірно-венерологічний
 центр ВОР”

к.мед.н. Трет'яков М.С.

«13» 06 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва впровадження: «Серологічна діагностика кліщових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію»
2. Ким запропоновано, адреса, виконавці: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна

Штокайло Катерина Богданівна

Андрейчин Михайло Антонович

Шкільна Марія Іванівна

Івахів Олег Любомирович

Корда Михайло Михайлович

3. Джерело інформації:

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

4. Де і коли впроваджено (назва навчального закладу): КНП “Вінницький обласний клінічний шкірно-венерологічний центр ВОР”
5. Термін впровадження: січень-червень 2022 р.
6. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 % рекомендовано до клініко-лабораторного застосування
7. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Відповідальна за впровадження:

«13» 06 2022р.

відповідальний лікар дерматовенеролог
 консультативно-діагностичного відділу ШВЦ
 Стельмашук Т.П.

ДОДАТОК В.8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Медичний директор
 КНП «Тернопільський регіональний
 фтизіопульмонологічний центр»
 Тернопільської обласної ради
 Г.В. Романів



2022 р.


АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: «Удосконалення комплексного лікування хворих на локалізовану склеродермію, поєднану з Лайм-бореліозом»
2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна
3. Автор: аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Штокайло Катерина Богданівна
4. Джерело інформації:

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

5. Базова установа, яка проводить впровадження:
6. Термін впровадження: 2022 р.
7. Загальна кількість спостережень: 45
8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 %
9. Зауваження, пропозиції: рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:
 Завідувачка І інфекційного відділення
 КНП «Тернопільський регіональний
 фтизіопульмонологічний центр»
 Тернопільської обласної ради


 Л. Г. Кущай

ДОДАТОК В.9

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КНП «Тернопільський обласний клінічний
шкірно-венерологічний диспансер
Тернопільської обласної ради»
Р.О. Семенюк



04 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозицій для впровадження: «Удосконалення комплексного лікування хворих на локалізовану склеродермію, поєднану з Лайм-бореліозом»
2. Заклад-розробник, його поштова адреса: Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1,46001, Україна
3. Автор: аспірант кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Штокайло Катерина Богданівна
4. Джерело інформації:

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

5. Де і коли впроваджено (назва навчального закладу): КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради», м. Тернопіль, вул. Князя Острозького, 46002.
6. Термін впровадження: січень-квітень 2022 р.
7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації: 100 %
8. Зауваження, пропозиції: відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Медичний директор лікувально-діагностичного відділення КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради»

Т.С. Шкробот

ДОДАТОК В.10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Генеральний директор
 КНП «Тернопільський обласний клінічний
 шкірно-венерологічний диспансер
 Тернопільської обласної ради»
 Р.О. Семенина



« 04 2022 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва впровадження:** «Серологічна діагностика клішових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Майдан Волі 1, 46001, Україна
 Штокайло Катерина Богданівна
 Андрейчин Михайло Антонович
 Шкільна Марія Іванівна
 Івахів Олег Любомирович
 Корда Михайло Михайлович
3. **Джерело інформації:**
 Штокайло К. Б., Шах, Д., Круз, І., Андрейчин М.А., Шкільна, М.І., Івахів, О. Л., Корда М. М. Серологічна діагностика клішових інфекцій у хворих на локалізовану склеродермію. *Інфекційні Хвороби*. 2021. № (3). С. 33-42. Doi: 10.11603/1681-2727.2021.3.12490
4. **Де і коли впроваджено (назва навчального закладу):** КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер Тернопільської обласної ради», м. Тернопіль, вул. Князя Острозького, 46002.
5. **Термін впровадження:** січень-квітень 2022 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 %
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:
 Медичний директор лікувально-діагностичного
 відділення КНП «Тернопільський обласний
 клінічний шкірно-венерологічний диспансер
 Тернопільської обласної ради»

Т.С. Шкробот

ДОДАТОК Г.1

Ref: HTSMU – ID-FISH – Version 1

Material Transfer Agreement (MTA) is between the *I. Horbachevsky Ternopil State Medical University Ukraine* (HTSMUU) and ID-FISH Technology, Inc. (ID-FISH)

Executed on September 15, 2016

The above-referenced MTA between the HTSMUU (Provider) and ID-FISH (Recipient) is as follows:

Prof. Mykhailo Korda of HTSMUU, the Provider, agrees to transfer to Dr. Jyotsna Shah of ID-FISH, the Recipient, and the following Research Materials for use in a Research Project.

Three hundred (310) serum samples ((1.5+ ml of each) - Two hundred and seventy (270) serum samples from patients suspected of borreliosis: ten serum samples from Lyme positive patients; and thirty (30) serum samples from healthy controls, living in endemic and non-endemic regions for Borreliosis in *Ukraine*. All Serum samples will be coded to remove any identifiers and will be provided to the Recipient in a blinded manner. These serum samples will be tested at ID-FISH for antibodies to *Borrelia* by Western blots and other serological methods if necessary. Left over samples will not be shared with any other laboratory without permission from the provider. Results will be shared with the provider. Data to be published using these samples will be reviewed and approved by both HTSMUU and ID-FISH, prior to submission for publication.

SIGNATURE PAGE FOLLOWS

Recipient Investigator: I have read and understood the conditions outlined in this Agreement, and I understand that I must abide by them to receive and use the Research Material.

Authorized Official for Recipient:

Signature: Jyotsna S. Shah

Date: September 16, 2016

Name: Jyotsna Shah

Title: VP of Research & Development

ID-FISH Technology Inc.

jshah@igenex.com

Address:

797 San Antonio Road

Palo Alto, CA 94303

Tel: 650-269-8610

Website: www.idfishtechnology.com

Provider Investigator: I have read and understood the conditions outlined in this Agreement, and I understand that I must abide by them to receive and use the Research Material.

Authorized Official for Provider:

Signature: [Handwritten Signature]

Date: 20. 09. 2016

Name: Mykhailo Kordak

Title: Rector of I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ukraine



Address:

Ternopil, Maidan Voli 1, 46001,

Tel: +380 352 524492

Fax: +380 352 524183, 250929

E-mail: university@tsmu.edu.ua

ДОДАТОК Г.2

PROFORMA INVOICE

DATE OF EXPORTATION <i>20.09.2016</i>		EXPORT REFERENCES (i.e., order no., invoice no., etc.)				
SHIPPER/EXPORTER (complete name and address) Mykhailo Korda, Rector of I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Maidan Voli 1, 46001. Ukraine		CONSIGNEE (complete name and address) Name: Dr. Jyotsna Shah, VP of Research & Development ID-FISH Technology Inc., 795 San Antonio Road, Palo Alto, CA 94303, USA				
PHONE: +380-352-52-44-92		PHONE: +1-650-424-1191				
COUNTRY OF EXPORT: Ukraine		IMPORTER – IF OTHER THAN CONSIGNEE (complete name and address) Not applicable				
COUNTRY OF MANUFACTURE: Ukraine						
COUNTRY OF ULTIMATE DESTINATION: United States of America						
INTERNATIONAL AIR WAYBILL NO. <i>808949258060</i>		(All shipments must be accompanied by a FedEx Int. Air Waybill)				
NO. OF PACKAGES	TYPE OF PACKAGING	FULL DESCRIPTION OF GOODS	QTY.	WEIGHT	UNIT VALUE	TOTAL VALUE
1	Box	Human Serum for reseach use (laboratory usage) which could contain the human-anti bodies against of <i>Borrelia species</i> . 310 laboratory plastic tubes with 1,5 ml Human Serum per each of them and 465 ml of human serum totally: 270 serum samples from patients suspected of borreliosis; 10 serum samples from Lyme positive patients; 30 serum samples from healthy controls.	1			150 USD <i>For customs purpose only. Not for sale/resale/</i> <i>Лише для митних цілей. Не для продажу/н ерепрода жу</i>
TOTAL NO. OF PACKAGES 1	Terms of delivery: F.O.B. <input type="checkbox"/> C & F <input type="checkbox"/>			TOTAL WEIGHT		


Hereby certify that the above goods is/are non-corrosive, non-oxidizing, non-magnetic, non-toxic and not dangerous and it can be carried in any passenger aircraft.

Declare all the information contained in the invoice to be true & correct

Reason for export: These goods have no commercial value, are not for sale/re-sale. Human material, containing no animal material. All samples are for laboratory use only.

Мета експорту: Товар не має комерційної вартості, не для продажу/перепродажу. Біологічні зразки людини тільки для дослідницьких цілей.

Signature of Shipper/Exporter (type name, title and sign) Date *20.09.2016*

Signed:  Mykhailo Korda

Stamp / MP
Rector of I. Horbachevsky Ternopil State Medical Unaversity / Ректор Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»

ДОДАТОК Д

ПІП _____ Вік: _____ Стать: Ч Ж _____ Дата: _____

1. Ким ви працюєте? _____
 2. Укус кліщем був (бачи): _____
 опорозовим дворазовим багаторазовим
 не пам'ятаю/не було укусу
 Якщо вибрано відповідь „не пам'ятаю/не було укусу“, просимо дати відповідь на питання № 9-13
 3. Місце укусу кліщем (можна зазначити декілька відповідей)
 верхні кінцівки нижні кінцівки шия
 тулуб (спереду) тулуб (ззаду) голова живіт
 4. Яким способом було видалено кліща?
 (можна зазначити декілька відповідей)
 видалив лікар/медична сестра
 видалила інша особа
 вярвав кліща пальцями
 видалив кліща простими руками, енергійним рухом
 вкрутив кліща
 зішкрябав нігтем
 полив кліща дезінфікуючим розчином
 намазав кліща олією (наприклад, тваринним маслом, рослинною олією) і кліщ виліз сам
 продезінфікував місце укусу після видалення кліща
 інше (в якій спосіб?) _____
 5. Через який час після укусу, його було видалено:
 декілька годин до 24 годин до 48 годин більше 48 годин не пам'ятаю
 6. Чи відмічали ви зміну кольору шкіри в місці укусу кліщем та віддалених від місця укусу ділянках
 так ні не пам'ятаю
- Якщо так, то термін появи після укусу, та розміри даного почервоїння _____

6. Скарги, які турбували вас після укусу кліща (можна зазначити декілька відповідей)
 гарячка
 біль голови
 біль м'язів
 біль суглобів
 запалення суглобів послаблення концентрації уваги
 ураження лицевого нерва
 менінгіт (запалення мозкових оболонок)
 збільшення лімфатичних вузлів, не далеко від місця укусу кліщем
 Інші проєви: _____
 7. Чи отримували лікування антибіотиками з приводу інших захворювань після часу укусу кліщем?
 так ні не пам'ятаю
 8. Чи було проведено дослідження на наявність збудника бореліозу?
 так, результат був позитивним так, результат був негативним
 дослідження не проводилось
 9. Чи застосовуєте ви репеленти, виходячи в лісову/паркову зону?
 не застосовую застосовую рідко застосовую часто
 10. Як часто після повернення з лісової/паркової зони ви оглядаєте себе з ціллю вияву укусу кліща?
 не оглядаю рідко часто
 11. Як ви оцінюєте власну поінформованість щодо бореліозу?
 недостатньо інформовані мінімальна середня достатня
 12. Як ви оцінюєте відомості від засобів інформації щодо бореліозу?
 недостатньо інформовані мінімальна середня достатня
 13. Чи існує необхідність розширення ваших знань щодо бореліозу та інших захворювань, які пов'язані з укусом кліщів?
 так ні не знаю
- Дякуємо за те, що заповнили анкету!

ДОДАТОК Е

Модифікований індекс тяжкості локалізованої склеродермії (mLoSSI)

Прізвище, ім'я, по-батькові _____ Стать _____

Рік народження _____ Професія _____ Амбулат. карта/історія хвороби № _____

Місце знаходження первинної документації _____ Домашня адреса _____

Ділянка		<u>Площа поверхні</u> SA (surface area score) 0 = відсутність уражень 1 = $\leq 1/3$ площі враженої ділянки поверхні шкіри 2 = 1/3-2/3 3 = 2/3-3/3	<u>Еритема</u> ER (erythema) 0 = нормальна або постзапальна гіпер/гіполігментация 1 = рожева/легка еритема 2 = червона / явна еритема 3 = синюшна/ виражена еритема	<u>Індурація шкіри</u> ST (skin thickness score) 0 = відсутність змін 1 = незначна щільність шкіри 2 = помірна 3 = виражена	<u>Поява нових вогнищ / розширення</u> вогнищ ураження N/E (new lesions/lesions extension) 0 = немає 3 = N/E
Обличчя					
Шия					
Грудна клітка					
Живіт					
Спина	верхня частина				
	нижня частина				
Праве	Плече				
	Передпліччя				
	Кисть				
	Стегно				
	Гомілка				
	Стопа				
Ліве	Плече				
	Передпліччя				
	Кисть				
	Стегно				
	Гомілка				
	Стопа				

Загальна кількість балів _____

Дата проведення огляду _____

ДОДАТОК Є



ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ: ПАМ'ЯТКА БЕЗПЕКИ ДЛЯ ЛІСНИКА



I. ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗ:

Інфекція, яка переноситься кліщами й при відсутності своєчасного лікування може спричинити інвалідність (втрату зору, параліч, захворювання серця та суглобів).



II. УЛЮБЛЕНІ МІСЦЯ УКУСУ КЛІЩА:

1. Живіт
2. Верхні та нижні кінцівки
3. Голова та шия.

III. ПІД ЧАС ПЕРЕБУВАННЯ В ЛІСІ:

1. Використовуйте засоби для відлякування кліщів – репеленти.
2. Носіть головний убір і одягайте одяг з довгими рукавами, який щільно прилягає до тіла.
3. Постійно проводьте само- та взаємоогляди після закінчення роботи в лісі.



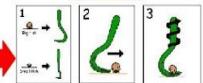
ПАМ'ЯТАЙТЕ !!!

1. Найчастіше кліщі прикріплюються до одягу людини, коли вона торкається гілок кущів або сидить на траві.
2. Кліщі присмоктуються до тіла людей не лише під час перебування в лісі, але й через деякий час після відвідування зеленої зони, залишившись на одязі, речах.
3. Кліщі можуть потрапити до житла людини з букетами квітів, а також знаходячись на собаках та інших тваринах.

IV. ЯК ВИДАЛИТИ КЛІЩА:

1. Звернутись до найближчого лікувального закладу (амбулаторія, ФАП, поліклініка, травмпункт, лікарня) для кваліфікованого видалення кліща.
2. При відсутності такої можливості видалення потрібно провести самостійно, одним із таких способів:

- Обережно захопити кліща тупим пінцетом або пальцями, обгорнутими марлею, ближче до хоботка та потягти перпендикулярно, розхитуючи його при цьому за або проти годинникової стрілки, поки він не відчепиться від шкіри.
- Якщо хоботок або голівка залишилися, їх необхідно видалити продезинфікованою голкою.
- Після видалення місце присмоктування необхідно обробити антисептичним засобом.



Або! Викрутити ротаційними рухами за допомогою тік-твістера.

НЕ СЛІД !!!

1. Прикладати до місця укусу компреси, олійні розчини.
2. Припикати кліща.
3. Тиснути кліща пальцями, торкатись «голими» руками.



V. ВИДАЛЕНОГО КЛІЩА:

1. Необхідно помістити у посуд, щільно закритий кришкою.
2. Доставити у медичну установу для обстеження на наявність багатьох збудників інфекційних захворювань, які передаються через укуси кліщів.



VI. ДІЇ ПІСЛЯ УКУСУ КЛІЩА:

Необхідно звернутись до лікаря для огляду та призначення екстреної профілактики антибіотиками. Своєчасне призначення та вживання антибіотика попереджує ряд захворювань, що передаються через укуси кліща (Лайм-бореліоз, анаплазмоз, бабезіоз та інші) та ускладнень, які можуть виникати у випадку відсутності своєчасного специфічного лікування.