

К.Б. Штокайло

УДОСКОНАЛЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ЛОКАЛІЗОВАНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ, ПОЄДНАНУ З ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗОМ

Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Мета дослідження – порівняти клінічну ефективність двох схем комплексного лікування хворих на локалізовану склеродермію (ЛС) за наявності у них супутнього Лайм-бореліозу (ЛБ) із використанням бензилпеніциліну натрію або доксицикліну гідрохлориду.

Пацієнти і методи. Спостерігали 45 хворих віком від 20 до 64 років із ЛС, поєднаною з ЛБ, у тому числі чоловіків було 11 (24,4 %), жінок – 34 (75,6 %). Пацієнти лікувалися амбулаторно і стаціонарно протягом 2015-2021 рр. у КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» Контрольну групу склали 25 донорів крові, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися від обстежених хворих.

Застосували дві схеми комплексного лікування хворих на ЛС, поєднану з ЛБ. Відповідно до цього усіх пацієнтів розподілили на дві групи. У групу 1 увійшли 22 хворих, які отримували лікування тривалістю 21 день: бензилпеніцилін внутрішньом'язово по 1 млн ОД 6 разів на добу, плаквеніл по 0,2 г 2 рази на день всередину трьома п'ятиденними курсами з триденними проміжками, карсил по 2 таблетки 3 рази на добу, аевіт по 100 тис. ОД 1 раз на добу, 2,5 % розчин тіотриазоліну по 4,0 мл внутрішньом'язово, гель солкосерилу місцево. У пацієнтів групи 2 (23 особи) у зазначеній схемі лікування бензилпеніциліном замінили на прийом доксицикліну гідрохлориду всередину по 100 мг двічі на день.

Ефективність застосованих схем комплексного лікування хворих оцінювали на 30-й день після його закінчення. Порівнювали динаміку клінічних проявів недуги, місцевих змін і рівнів цитокінів у сироватках крові пацієнтів: прозапального ІЛ-6 і протизапального ІЛ-10. Для оцінки активності вогнищ ЛС використали модифікований локалізований індекс тяжкості шкіри – the modified Localized Skin Severity Index (mLoSSI).

Результати. Застосування доксицикліну гідрохлориду замість бензилпеніциліну в комплексному лікуванні хворих на ЛС, асоційовану з ЛБ, сприяло швидшому зникненню загальних і місцевих проявів запален-

ня вогнищ морфеа, що підтверджує зменшення mLoSSI у 2,9 проти 1,5 разу. Доксицикліну гідрохлорид, порівняно з бензилпеніциліном, забезпечив швидше зникнення гарячки та болю голови, суттєвіше зменшення відсотка пацієнтів із втомою/загальною слабкістю, болем і припухлістю суглобів. Апробована схема комплексного лікування з використанням доксицикліну гідрохлориду порівняно з бензилпеніциліном дозволила суттєвіше знизити концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-6 у крові пацієнтів – у 2,3 проти 1,1 разу і підвищити вміст протизапального ІЛ-10 – у 2,1 проти 1,1 разу відповідно.

Висновки. Доксицикліну гідрохлорид доцільно застосовувати замість бензилпеніциліну в комплексному лікуванні хворих на локалізовану склеродермію, асоційовану з Лайм-бореліозом.

Ключові слова: локалізована склеродермія, Лайм-бореліоз, цитокіни, бензилпеніцилін, доксицикліну гідрохлорид.

Локалізована склеродермія (ЛС, морфеа) – це аутоімунне захворювання, при якому уражається переважно шкіра та підшкірна клітковина, що призводить до їх склерозу і фіброзу [1]. Спочатку виникає запалення (рання фаза), після якого настають пізні склеротичні та/або атрофічні зміни [2, 3]. Саме тому основним завданням лікування морфеа є зупинка прогресування захворювання на фазі запалення і запобігання подальшому фіброзу [4].

Попри те, що причини і патогенез ЛС остаточно не з'ясовані, у виникненні недуги, ймовірно, беруть участь такі тригерні фактори, як травми, токсини, ліки, радіація та збудники низки інфекційних хвороб [5]. Ряд дослідників як можливий етіологічний чинник ЛС розглядають *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s. l.), що спричиняє Лайм-бореліоз, а також збудників деяких інших кліщових інфекцій (*Anaplasma*, *Babesia*, *Bartonella*) [6-9].

Доведено, що в патогенезі ЛС суттєву роль відіграють як клітинні, так і гуморальні механізми імунної регу-

ляції. Цілком імовірно, що за умов певної генетичної схильності зазначені етіологічні чинники запускають імунні запальні реакції, які супроводжуються порушенням регуляції сполучнотканинного обміну та процесів фіброзоутворення [10].

Метаболічними медіаторами імунної системи вважають цитокіни, серед яких, насамперед, інтерлейкіни (IL) IL-1, -4, -6, -8, -10, -18, а також фактор некрозу пухлин (ФНП) та ін. У кінцевому результаті активація прозапальних і профіброзних сигналів призводить до надмірного вироблення колагену і розвитку фіброзу шкіри [11].

Водночас встановлено, що провідною ланкою у патогенезі ЛБ є патогенна дія борелій з одного боку, а з другого – 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 [12]. Таким чином, кінцевий результат інфекційного процесу залежить від складного балансу між впливом патогена і відповіддю хазяїна. Вироблення прозапальних цитокінів, зокрема IL-6, сприяє захисту хазяїна шляхом стимуляції реакцій гострої фази, кровотворення та імунних змін [13, 14]. У свою чергу, проти-запальний IL-10 відіграє ключову роль в обмеженні запальної реакції та запобіганні пошкодження тканин при ЛБ, що призводить до швидшого усунення патологічного процесу. Це, в основному, досягається шляхом зниження експресії медіаторів запалення, а також пригнічення ефекторних функцій Т-клітин і мононуклеарних фагоцитів [15]. Рівночасно варто зазначити, що механізми регулювання і впливу IL на патогенетичні процеси в організмі хворих при ЛС, поєднаної зі супутнім ЛБ, потребують подальшого поглибленого вивчення.

Лікування пацієнтів із ЛС зазвичай комплексне з урахуванням можливих патогенетичних механізмів, а також супутньої патології. 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.

Оскільки зараз достатньо ефективної антифіброзної терапії ЛС немає, то зупинити прогресування захворювання і запобігти погіршенню стану хворого здатне адекватне лікування лише під час ранньої фази запалення [2, 16].

У дерматологічній практиці одним з основних засобів комплексної терапії ЛС є антибактерійний препарат бензилпеніцилін, який, за даними наукової літератури, припиняє прогресування захворювання, зменшує еритему та ущільнення шкіри. Вважають, що бензилпеніци-

лін має санувальний вплив за наявності фокальної інфекції, чинить імуносупресивну й судинорозширювальну дію, пригнічує надлишкове фіброзоутворення, покращує мікроциркуляцію [6, 17, 18].

Іншим препаратом, який широко використовують у дерматології через його антибактерійні та протизапальні властивості, а також хороший профіль безпеки, є антибіотик тетрациклінового ряду доксицикліну гідрохлорид [19].

Оскільки, за даними ряду дерматологів Європи, можливим тригерним фактором морфеа є *B. burgdorferi s. l.*, думки науковців стосовно застосування різних антибіотиків у терапії недуги розділилися. Найчастіше (третина фахівців) рекомендують застосовувати бензилпеніцилін (32,67 %), інші – доксицикліну гідрохлорид (22,77 %). Решту антибіотиків, зокрема з групи макролідів, призначали значно рідше (4,95 %) [9].

Водночас етіотропна терапія ЛБ передбачає використання антибіотика, що належить до однієї з трьох фармакологічних груп: тетрацикліни, цефалоспорини або макроліди [20]. Препаратом вибору натеper є доксицикліну гідрохлорид – антибіотик широкого спектра з класу тетрациклінів з яскравою антибактерійною та антипаразитною дією [14].

Мета дослідження – порівняти клінічну ефективність двох схем комплексного лікування хворих на ЛС, за наявності у них супутнього ЛБ, із використанням бензилпеніциліну або доксицикліну гідрохлориду.

Пацієнти і методи

Спостерігали 45 хворих віком від 20 до 64 років із ЛС, поєднаною з ЛБ, у тому числі чоловіків було 11 (24,4 %), жінок – 34 (75,6 %). Пацієнти лікувались амбулаторно і стаціонарно протягом 2015-2021 рр. у КУТОР «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер»

Діагноз ЛС і ЛБ встановлювали на підставі характерних клінічних проявів, згідно з класифікацією МКХ-10. Контрольну групу склали 25 донорів крові, які за віком і статтю суттєво не відрізнялися від обстежених хворих.

Для серологічного підтвердження діагнозу ЛБ використали метод ELISA, за допомогою якого визначали специфічні сумарні антитіла класів IgM та IgG до борелій комплексу *B. burgdorferi s. l.* Застосовували тест-системи компанії Euroimmun AG (Німеччина). Отримані дані аналізували відповідно до рекомендацій виробника тест-систем.

Вміст прозапального IL-6 і протизапального IL-10 у сироватках крові хворих визначали методом ІФА двічі: перед лікуванням і через 30 днів після його закінчення. Референтними значеннями були такі концентрації: IL-6 – до 10 пг/мл, IL-10 – до 31 пг/мл.

Застосували дві схеми комплексного лікування хворих на ЛС, поєднану з ЛБ. Відповідно до цього усіх пацієнтів розподілили на дві групи. У групу 1 увійшли 22 хворих, які отримували лікування тривалістю 21 день: бензилпеніциліну натрієву сіль внутрішньом'язово по 1 млн ОД 6 разів на добу, плаквеніл по 0,2 г 2 рази на день всередину трьома п'ятиденними курсами з триденними проміжками, карсил по 2 таблетки 3 рази на добу, аевіт по 100 тис. ОД 1 раз на добу, 2,5% розчин тіотриазоліну по 4,0 мл внутрішньом'язово, гель солкосерилу місцево [17, 21, 22]. У пацієнтів групи 2 (23 особи) у зазначеній схемі лікування внутрішньом'язові ін'єкції бензилпеніциліну натрієвої солі замінили на прийом доксицикліну гідрохлориду всередину по 100 мг двічі на день [22].

Ефективність застосованих схем комплексного лікування хворих оцінили на 30-й день після його закінчення. Порівнювали динаміку загальних клінічних проявів недуги, місцевих змін і рівнів цитокінів у сироватках крові пацієнтів: прозапального ІЛ-6 та протизапального ІЛ-10. Для оцінки активності вогнищ ЛС використали модифікований локалізований індекс тяжкості шкіри – the modified Localized Skin Severity Index, який вираховували за такими критеріями: поява нових вогнищ ураження і/або збільшення розмірів існуючих протягом останнього місяця (N/E), інтенсивність еритеми на межі ураженої та здорової ділянок шкіри (ER) і щільність (індурація) вогнища ураження на межі ураженої та здорової ділянок (ST). Зазначені критерії підраховували на 18 анатомічних ділянках шкіри (голова, шия, грудна клітка, живіт, спина (верхня і нижня частина), рука (права і ліва), передпліччя, долоні/пальці, сідниці/стегна, гомілки та стопи) та оцінювали в балах [2].

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводили за допомогою комп'ютерної програми «STATISTICA», використовуючи непараметричні методи дослідження, зокрема критерій знакових рангів Уїлкоксона, а також U-критерій Манна-Уїтні.

Ця робота є фрагментом 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» (№ державної реєстрації 0118U000357) і «Моно- і змішані інфекції, що передаються кліщами, вдосконалення лікувально-діагностичних технологій і заходів біобезпеки» (№ державної реєстрації 0120U104348), які частково фінансуються за кошти МОЗ України.

Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що найчастішими скаргами пацієнтів із ЛС, асоційованою з ЛБ, до лікування були відчуття стягнення і/чи поколювання та свербіж у ділянці вогнищ ураження. Суттєвої різниці в частоті виявлення зазначених скарг у хворих обох груп не відзначено. Крім вогнищ склеродермії, пацієнтів обох груп турбували гарячка, біль голови, біль і припухлість суглобів, втома/загальна слабкість.

При аналізі динаміки місцевих скарг хворих обох груп після проведеного лікування виявлено, що в групі 1 (отримували бензилпеніцилін) число осіб, яких турбував свербіж у ділянках вогнищ склеродермії, зменшилося незначно, тоді як відсоток тих, хто відчував стягнення і/чи поколювання у ділянках ураження шкіри у цій групі став достовірно меншим – 13,6 проти 31,8 % до лікування ($p < 0,05$). Водночас у групі 2 (отримували доксицикліну гідрохлорид) після терапії суттєво зменшилась частка пацієнтів, яких турбували як відчуття стягнення і/чи поколювання у вогнищах склеродермії – із 34,7 до 8,7 %, так і свербіж – із 39,1 до 13,0 % ($p < 0,05$, табл. 1).

Далі за величиною модифікованого локалізованого індексу тяжкості шкіри аналізували зміни активності вогнищ ЛС. До лікування в пацієнтів обох груп mLoSSI суттєво не відрізнявся і становив у середньому в групі 1

Таблиця 1

Динаміка скарг, пов'язаних із вогнищами склеродермії, у хворих на ЛС, асоційовану з ЛБ, при різних схемах лікування ($M \pm m$)

Скарги	Група 1, n=22				Група 2, n=23			
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Відчуття стягнення і/чи поколювання	7	31,8	3	13,6*	8	34,7	2	8,7*
Свербіж	8	36,3	5	22,7	9	39,1	3	13,0*

Примітка (тут і в табл. 2). * – різниця достовірна в одній групі до і після лікування, $p < 0,05$.

(9,29±0,98) бала, а в групі 2 – (9,11±0,93) бала ($p>0,05$). Після закінчення лікування відзначено зниження активності вогнищ ЛС за mLoSSi у хворих як групи 1, так і групи 2, проте лише в осіб, які отримували у комплексній терапії доксицикліну гідрохлорид, ці зміни були достовірними – (3,27±0,21) проти (9,11±0,93) бала до лікування.

При порівнянні динаміки загальних скарг хворих на ЛС, асоційовану з ЛБ, з'ясовано, що до лікування їх турбували гарячка, біль голови, біль суглобів, їх припухлість, втома/загальна слабкість, які відзначались

однаково часто в обох групах. Через 30 днів після лікування у групі 1, порівняно зі станом до терапії, достовірно зменшилася лише кількість осіб, в яких була гарячка: із 13,6 до 4,5 % ($p<0,05$). Водночас у групі 2, яка отримувала доксицикліну гідрохлорид, суттєво знизився відсоток осіб, яких турбували біль, припухлість суглобів і втома/загальна слабкість: 13,6 проти 34,8 %, 4,3 проти 21,7 % і 8,7 проти 39,2 % відповідно ($p<0,05$). Крім того, пацієнти цієї групи не відзначали ні гарячки, ні болю голови (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка загальних скарг хворих на ЛС, асоційовану з ЛБ, при різних схемах лікування

Скарги	Група 1, n=22				Група 2, n=23			
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гарячка	3	13,6	1	4,5*	2	8,7	0	0
Біль голови	3	13,6	2	9,1	3	13,6	0	0
Біль суглобів	6	27,3	4	18,2	8	34,8	3	13,6*
Припухлість суглобів	4	18,2	3	13,6	5	21,7	1	4,3*
Втома/загальна слабкість	7	31,8	5	22,7	9	39,2	2	8,7*

Проаналізували динаміку вмісту IL-6 та IL-10 у сироватках крові хворих обстежених груп. При ушпиталенні пацієнтів, які отримували різне лікування, середні концентрації IL-6 залишалися в межах референтних величин і були приблизно однаковими ($p>0,05$), але суттєво вищими, ніж у контрольній групі ($p<0,05$). У хворих групи 1, які у комплексному лікуванні отримували бензилпеніциліну натрієву сіль, через 30 днів після завершення терапії середній вміст прозапального IL-6 у сироватках крові не відрізнявся від початкового ($p>0,05$), натомість в осіб, яких лікували з використанням доксицикліну гідрохлориду (група 2), рівень цього інтерлейкіну суттєво зменшився – з 9,04 до 4,01 пг/мл ($p<0,05$), хоча й залишався у межах норми. До того ж

він виявився значно меншим від показника в осіб групи 1: 4,01 проти 8,32 пг/мл ($p<0,05$, табл. 3).

До лікування у пацієнтів обох груп середня концентрація протизапального IL-10 у сироватках крові практично не відрізнялась ($p>0,05$) і перебувала у межах норми, але була суттєво вищою від групи контролю – відповідно 16,52 і 15,78 проти 0,15 пг/мл ($p<0,05$). Після терапії з використанням бензилпеніциліну середній вміст цього цитокіну в сироватках крові хворих групи 1 щодо показника до початку лікування зріс незначно ($p>0,05$). Водночас у представників групи 2, які отримували доксицикліну гідрохлорид, середній рівень цього цитокіну збільшився суттєво – з 15,78 до 32,45 пг/мл ($p<0,05$, табл. 3).

Таблиця 3

Динаміка вмісту IL-6 та IL-10 (пг/мл) у сироватках крові хворих на ЛС, асоційовану з ЛБ, при різних схемах лікування

Показник	Контрольна група, n=25	Група 1, n=22		Група 2, n=23	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
IL-6 (0-10)	0,43	9,41*	8,32*	9,04*	4,01*, **, ***
IL-10 (0-31)	0,15	16,52*	18,16*	15,78*	32,45*, **

Примітки: * – різниця достовірна відносно контрольної групи, $p<0,05$; ** – різниця достовірна в межах групи до і після лікування, $p<0,05$; *** – різниця достовірна між групами після лікування, $p<0,05$.

Отримані показники активності вогнищ морфеа близькі до результатів науковців кафедри дерматології Жешувського університету (Польща), згідно з якими mLoSSi у 65 пацієнтів із ЛС становив $(8,9 \pm 9,6)$ бала [23].

За даними наукової літератури, прозапальний цитокін ІЛ-6 виробляється кількома типами клітин, зокрема Т-, В-лімфоцитами 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 ЛС і ЛБ [24]. Завдяки стимуляції вироблення колагену і пригнічення синтезу колагену ІЛ-6 також сприяє розвитку фіброзу [25].

В обстежених пацієнтів із ЛС, асоційованою з ЛБ, 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 зростання у крові вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α* [26]. Призначене нами лікування зумовило суттєве зменшення вмісту цього цитокіну в сироватках крові обстежених пацієнтів, однак, як і в дослідженнях, проведених іншими вченими [27], його концентрація залишалася вищою, ніж у здорових осіб (контрольна група). Водночас, застосування у терапії хворих доксицикліну гідрохлориду сприяло значнішому зменшенню вмісту ІЛ-6, ніж використання бензилпеніциліну ($p < 0,05$).

ІЛ-10, як протизапальний цитокін, модулює вироблення колагену і продукування В-клітин, що має важливе значення в процесах фіброзоутворення при ЛС [28]. Щодо ЛБ, цей цитокін сприяє переходу інфекційного процесу в стадію обмеження запалення і завершення запального патологічного процесу. Після лікування в сироватках крові обстежених хворих вміст цього цитокіну значно збільшився. Подібні результати отримали й інші дослідники, згідно з якими, рівень протизапального ІЛ-10 зріс в 1,44 разу і також переважав показник контрольної групи [27]. Це забезпечує у хворих на ЛС, асо-

ційовану з ЛБ, ранню запальну реакцію, формування клітинного і гуморального імунітету, що сприяє елімінації збудника та зменшенню частоти клінічних проявів недуги як загальних, так і пов'язаних з вогнищами склеродермії, зниженню їх активності за індексом mLoSSi. Застосування доксицикліну гідрохлориду у комплексному лікуванні обстежених нами хворих на ЛС, асоційовану з ЛБ, сприяло дещо значнішому зниженню у сироватках їх крові вмісту цього прозапального інтерлейкіну, ніж при використанні бензилпеніциліну.

Таким чином, на нашу думку, призначення доксицикліну гідрохлориду у хворих на ЛС, асоційовану з ЛБ, на відміну від бензилпеніциліну, сприяє елімінації борелій, які можуть бути тригерним фактором у розвитку морфеа, а також спричиняє опосередковану протифібротичну дію на ділянки ЛС.

Висновки

1. Застосування доксицикліну гідрохлориду замість бензилпеніциліну в комплексному лікуванні хворих на локалізовану склеродермію, асоційовану з Лайм-бореліозом, сприяло швидшому зникненню загальних і місцевих проявів запалення вогнищ морфеа, що підтверджено зменшенням модифікованого локалізованого індексу тяжкості шкіри у 2,9 проти 1,5 разу.

2. Доксицикліну гідрохлорид порівняно з бензилпеніциліном забезпечив в обстежених хворих швидше зникнення гарячки та болю голови, суттєвіше зменшення відсотка пацієнтів із втомою/загальною слабкістю, болем і припухлістю суглобів.

3. Апробована схема комплексного лікування з використанням доксицикліну гідрохлориду порівняно з бензилпеніциліном, дозволила суттєвіше знизити концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-6 у крові пацієнтів – у 2,3 проти 1,1 разу і підвищити вміст протизапального ІЛ-10 – у 2,1 проти 1,1 разу відповідно.

4. Доксицикліну гідрохлорид доцільно застосовувати замість бензилпеніциліну в комплексному лікуванні хворих на локалізовану склеродермію, асоційовану з Лайм-бореліозом.

Література

1. Wenzel, D., Haddadi, N.S., Afshari, K., Richmond, J.M., & Rashighi, M. (2021). Upcoming treatments for morphea. *Immunity, Inflammation and Disease*, 9 (4), 1101-1145. <https://doi.org/10.1002/iid3.475>

2. Arkachaisri, T., Vilaiyuk, S., Torok, K., & Medsger, T. (2009). Development and initial validation of the Localized Scleroderma Skin Damage Index and Physician Global Assessment of disease Damage:

a proof-of-concept study. *Rheumatology*, 49 (2), 373-381. doi: 10.1093/rheumatology/kep361

3. Abbas, L., Joseph, A., Kunzler, E., & Jacobe, H. (2021). Morphea: progress to date and the road ahead. *Annals of Translational Medicine*, 9 (5), 437-437. DOI: 10.21037/atm-20-6222

4. Krasowska, D., Rudnicka, L., Dańczak-Pazdrowska, A., Chodorowska, G., Woźniacka, A., & Lis-Swięty, A. et al. (2019).

- Localized scleroderma (morphea). Diagnostic and therapeutic recommendations of the Polish Dermatological Society. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*, 106 (4), 333-353. <https://doi.org/10.5114/dr.2019.88252>
5. Rodríguez-Salgado, P., & García-Romero, M.T. (2019). Morphea: a practical review of its diagnosis, classification and treatment. *Gaceta medica de Mexico*, 155 (5), 483-491. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000336>
 6. Zinchuk, O.M., & Kaliuzhna, L.D. (2016). Skin lesions in patients with late-onset Lyme disease. *Dermatolohiia, kosmetolohiia, seksopatolohiia – Dermatology, Cosmetology, Sexopathology*, 1-2, 10-14 [in Ukrainian].
 7. Choi, M.S., Seong, G.H., Park, M.J., Park, M., Hong, S.P., Park, B.C., & Kim, M.H. (2020). Rapidly progressing generalized morphea with high Lyme disease titer. *Indian Journal of Dermatology*, 65 (5), 432-434. Retrieved from: https://doi.org/10.4103/ijid.IJD_279_18
 8. Şandru, F., Popa, A., Petca, A., Miulescu, R.G., Constan-tin, M.M., Petca, R.C., ... & Dumitraşcu, M.C. (2020). Etiologic role of *Borrelia burgdorferi* in morphea: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 20(3), 2373-2376. Retrieved from: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8815>
 9. Bali, G., & Hidvégi, B. (2018). Diagnostic and treatment strategies of dermatologists for treating morphea in Hungary. *Acta Dermatovenerol Croat*, 26, 21-24
 10. Kreuter, A., Krieg, T., Worm, M., Wenzel, J., Moinzadeh, P., & Kuhn, A. et al. (2016). German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. *JDDG: Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 14 (2), 199-216. DOI: 10.1111/ddg.12724
 11. Knobler, R., Moinzadeh, P., Hunzelmann, N., Kreuter, A., Cozzio, A., & Mouthon, L. et al. (2017). 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. *Journal of The European Academy of Dermatology and Venereology*, 31 (9), 1401-1424. doi: 10.1111/jdv.14458
 12. Naj, X., & Linder, S. (2017). Actin-dependent regulation of *Borrelia burgdorferi* phagocytosis by Macrophages. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 399, 133-154. https://doi.org/10.1007/82_2016_26
 13. Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 6 (10), a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>;
 14. Bobe, J., Jutras, B., Horn, E., Embers, M., Bailey, A., & Moritz, R. et al. (2021). Recent Progress in Lyme Disease and Remaining Challenges. *Frontiers In Medicine*, 8. DOI: 10.3389/fmed.2021.666554
 15. Gautam, A., Dixit, S., Philipp, M., Singh, S., Morici, L., Kaushal, D., & Dennis, V. (2011). Interleukin-10 alters effector functions of multiple genes induced by *Borrelia burgdorferi* in macrophages to regulate Lyme disease inflammation. *Infection and Immunity*, 79 (12), 4876-4892. DOI: 10.1128/iai.05451-11
 16. Wolska-Gawron, K., & Krasowska, D. (2017). Localized scleroderma – classification and tools used for the evaluation of tissue damage and disease activity/severity. *Dermatology Review/Przegląd Dermatologiczny*, 104 (3), 269-289. <https://doi.org/10.5114/dr.2017.68775>
 17. Ata, M.A. (2019). Optimization of diagnosis and treatment of limited scleroderma taking into account the clinical and pathogenetic role of metabolic and immune disorders. *Candidate's thesis*. Kharkiv [in Ukrainian].
 18. Diudiun A.D., Romanenko K.V., Horbuntsov V.V. Efficacy of complex pathogenetic treatment of limited scleroderma with the use of narrowband phototherapy. *Dermatovenerolohiya. Kosmetolohiia. Seksopatolohiia – Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology*, 1-4, 228-234 [in Ukrainian]
 19. Henehan, M., Montuno, M., & De Benedetto, A. (2017). Doxycycline as an anti-inflammatory agent: updates in dermatology. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, 31 (11), 1800-1808. <https://doi.org/10.1111/jdv.14345>
 20. Nguyen, C.T., Cifu, A.S., & Pitrak, D. (2022). Prevention and treatment of Lyme Disease. *JAMA*, 327 (8), 772-773. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.25302>
 21. Szczęch, J., Samotij, D., Jaworecka, K., Tobiasz, A., & Reich, A. (2020). Quality of life in patients with morphea: A cross-sectional study and a review of the current literature. *Biomed. Research International*, 2020, 1-8. DOI: 10.1155/2020/9186274
 22. Hein, T.M., Sander, P., Giryas, A., Reinhardt, J.O., Hoegel, J., & Schneider, E.M. (2019). Cytokine expression patterns and single nucleotide polymorphisms (SNPs) in patients with chronic Borreliosis. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 8 (3), 107. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030107>
 23. Johnson, B., Stevenson, A., Prêle, C., Fear, M., & Wood, F. (2020). The role of IL-6 in skin fibrosis and cutaneous wound healing. *Biomedicines*, 8 (5), 101. DOI: 10.3390/biomedicines8050101
 24. Savenkova, V.V. (2011). Characteristics of immunological changes in patients with limited scleroderma depending on the stage of the disease. *Dermatology and Venereology*, 3, 44-51.
 25. Horbuntsov, V.V., Romanenko, K.V., & Diudiun, A.D. (2016). Influence of complex pathogenetic treatment on some indicators of the immune system of patients with limited scleroderma. *Dermatovenerology. Cosmetology. Sexopathology*, 1-4, 205-208.
 26. Steen, E., Wang, X., Balaji, S., Butte, M., Bollyky, P., & Keswani, S. (2020). The role of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in tissue fibrosis. *Advances In Wound Care*, 9 (4), 184-198. DOI: 10.1089/wound.2019.1032

IMPROVEMENT OF COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALIZED SCLERODERMA, ASSOCIATED WITH LYME BORRELIOSIS

K.B. Shtokailo

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University

SUMMARY. The aim was to compare the clinical effectiveness of two schemes of complex treatment of patients with associated LB, using penicillin or doxycycline hydrochloride.

Materials and methods. Under the supervision there were 35 patients aged 20 to 64 years with associated LB, including 9 men (25.7 %), 26 women (74.3 %). Patients were treated on an outpatient and inpatient basis at the Ternopil Regional Clinical Dermatological and Venereological Dispensary during 2015–2021. The control group consisted of 25 blood donors, who did not differ significantly in age and sex from the examined patients.

Two schemes of complex treatment of patients with LS associated with LB were used. Accordingly, all patients were divided into two groups. Group 1 included 17 patients who received treatment lasting 21 days: penicillin intramuscularly 1 million IU 1 time per day, plakvenil 0.2 g 2 times a day orally in three five-day courses with three-day intervals, carsil 2 tablets 3 times a day, aevit 100 thousand IU 1 time per day, 2.5 % solution of thiotriazoline 4.0 ml intramuscularly, solcoseryl gel topically. In group 2 (18 patients), intramuscular injections of penicillin were replaced by doxycycline hydrochloride 100 mg twice daily in this treatment regimen. Analysis of the effectiveness of the applied schemes of complex treatment of patients was performed on the 30th day after its completion.

We compared the dynamics of the general clinical manifestations of the disease, local changes and levels of cytokines in the sera of patients: pro-inflammatory IL-6 and anti-inflammatory IL-10. The modified Localized Skin Severity Index (mLoSSI) was used to assess the activity of localized scleroderma.

Results. The use of doxycycline hydrochloride instead of penicillin in the complex treatment of patients with localized scleroderma associated with Lyme borreliosis contributed to the rapid disappearance of general and local manifestations of inflammation of lesions of localized scleroderma, which confirms a decrease in the modified Localized Skin Severity Index in 2.9 versus 1.5 times. Doxycycline hydrochloride ensured faster disappearance of fever and headache in the examined patients, a significant reduction in the percentage of patients with fatigue/general weakness, pain and swelling of the joints, compared with penicillin. The tested scheme of complex treatment with doxycycline hydrochloride in comparison with penicillin, allowed to significantly reduce the concentration of proinflammatory cytokine IL-6 in the blood of patients – 2.3 to 1.1 times and increase the content of anti-inflammatory IL-10 – 2.1 to 1.1 times respectively.

Conclusions. Doxycycline hydrochloride should be used instead of penicillin in the complex treatment of patients with localized scleroderma, associated with Lyme borreliosis.

Key words: localized scleroderma; Lyme borreliosis; penicillin; doxycycline hydrochloride; cytokines.

Відомості про автора:

Штокайло Катерина Богданівна – аспірантка кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського; e-mail: yavorska_kb@tdmu.edu.ua

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9360-1195>

Information about the author:

Shtokailo K. B. – PhD student at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Dermatology and Venerology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University; e-mail: yavorska_kb@tdmu.edu.ua

Конфлікту інтересів немає.

The authors have no conflicts of interest to declare.

Отримано 17.02.2022 р.