

©Р. О. Гуменна <https://orcid.org/0000-0002-5369-7353>

©А. С. Сверстюк <https://orcid.org/0000-0001-8644-0776>

©М. І. Шкільна <https://orcid.org/0000-0002-0915-5071>

©О. Л. Івахів <https://orcid.org/0000-0003-1917-1814>

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

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ ЛАЙМ-АРТРИТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ МІРУЮЧОЮ ЕРИТЕМОЮ

РЕЗЮМЕ. Мета роботи – запропонувати модель прогнозування розвитку Лайм-артриту (МПРЛА) у пацієнтів із міруючою еритемою за наявності у них певних предикторів.

Матеріал і методи. Обстежено 51 хворого на МЕ. Чоловіків було менше, ніж жінок – 31,4 % проти 68,6 %, $p < 0,05$. Пацієнти були віком від 18 до 66 років. Лайм-бореліоз (ЛБ) діагностували на підставі характерних клінічних та епідеміологічних даних, згідно з рекомендаціями чинного Стандарту медичної допомоги «Хвороба Лайма». Для виявлення специфічних IgM і/чи IgG до *B. burgdorferi* s. l. у сироватці крові використали двоетапний метод (ІФА та імуноблот). Отримані результати аналізували відповідно до рекомендацій виробника тест-систем. Обрахунки отриманих результатів здійснювали за допомогою параметричних та непараметричних методів статистики з обчисленням критеріїв Стюдента, Пірсона за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA». Регресійну МПРЛА будували із використанням встановлених факторів-предикторів розвитку Лайм-артриту.

Результати. Для побудови моделі прогнозування ймовірності розвитку Лайм-артриту у хворих на МЕ використали такі дані: вік пацієнтів – X2; локалізація укусів кліщів – X5; наявність сироваткових антитіл класу М до нативного флагеліну р41 – X8, високоочищених рекомбінантних високоспецифічних димерних OspC (p25) Bb і Bsp – відповідно X11 і X13. Багатофакторну регресійну модель побудували з урахуванням 5-ти зазначених вище достовірних факторів, які найвагомніше впливають на МПРЛА в пацієнтів із МЕ. Достовірність отриманих результатів оцінювали за допомогою рангового однофакторного аналізу Краскела – Уолліса. Для перевірки оцінки прийнятності моделі провели аналіз ANOVA. Показник p -value менше 0,05 вважали статистично значущим. На основі отриманих результатів побудували математичну модель прогнозування розвитку Лайм-артриту в пацієнтів із МЕ.

Висновки. Вперше запропоновано в пацієнтів із міруючою еритемою модель прогнозування розвитку Лайм-артриту в майбутньому. У хворих на мігруючу еритему достовірно встановлено такі предиктори ризику розвитку Лайм-артриту: вік пацієнта, локалізація укусів кліщів, наявність сироваткових антитіл класу М до трьох антигенів борелій – флагеліну р41, високоочищених рекомбінантних високоспецифічних димерних OspC (p25) *B. burgdorferi* та *B. spielmanii*. Пацієнтам із мігруючою еритемою доцільно проводити двоетапну серологічну діагностику ЛБ для визначення факторів ймовірного прогресування ЛБ з розвитком ураження суглобів у майбутньому.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: Лайм-артрит; мігруюча еритема; предиктори розвитку; прогнозування; багатофакторна модель.

Вступ. Лайм-бореліоз (ЛБ, хвороба Лайма (ХЛ)) – це складна для діагностики інфекційна хвороба з різноманітними клінічними проявами, які можуть розвинути як через кілька днів після проникнення борелій в організм людини, так і через кілька місяців чи років після цього. Перші симптоми хвороби зазвичай з'являються на шкірі в місці укусу кліща у вигляді кільцеподібної мігруючої еритеми (МЕ). У подальшому можлива дисемінація борелій, що призводить до ураження шкіри на відстані від місця присмоктування членистоногого, виникнення нейропатії, менінгіту, порушення провідності в серці, артритів, ураження очей [1–6].

Збудником хвороби є патогенні борелії. За відмінностями в нуклеотидній послідовності ДНК

натепер визначено 23 генотипи борелій [7, 8]. Також встановлено, що при ЛБ, спричиненому *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (s. s.), здебільшого відзначають ураження опорно-рухового апарату, зумовленому *B. garinii* – нервової системи [9], а *B. afzelii* – шкіри [10, 11]. За результатами проведених досліджень, у нашій країні патогенними для людини є *B. burgdorferi* s. s., *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii*, *B. bavariensis*, *B. lusitaniae* та *B. valaisiana* [12, 13].

Борелії мають складну антигенну структуру. Основними антигенами бактерій є поверхневі – OspA, OspB, OspC, OspD, OspE та OspF, джгутиковий і цитоплазматичний [14, 15]. Зазначені антигени визначають відмінності кожного зі штамів борелій.

OspC антиген є комплексом ліпопротеїнів із молекулярною масою 21–25 кДа. На ранній стадії інфікування людини (при виникненні МЕ) цей антиген індукує ранню імунну відповідь – синтезуються сироваткові IgM, які є високоспецифічними. Власне тому науковці вважають, що специфічні антитіла класу М до OspC є маркером ЛБ на ранній стадії інфекції [16].

У перебігу ЛБ розрізняють три стадії хвороби – локалізовану ранню, ранню дисеміновану та пізню [16].

У 60–80 % хворих у місці присмокування кліща і проникнення борелій в організм людини виникає МЕ, яка поступово збільшується і за кілька тижнів чи місяців може досягати в діаметрі 50 см і більше. Її вважають патогномонічною ознакою ЛБ [17]. МЕ є ранньою, але не завжди локалізованою формою хвороби, оскільки в деяких пацієнтів наявні ще й ознаки інтоксикації, ураження нервової системи, провідної системи серця, що свідчить про генералізацію патологічного процесу [16].

За відсутності відповідного лікування ЛБ переходить у другу стадію – дисеміновану. На цій стадії недуги у хворих зазвичай підвищується температура тіла, виникають біль голови і міалгія. У пацієнтів також можуть з'являтися численні ураження органів і систем, а саме: серцево-судинної системи, центральної нервової і периферичної систем [18].

Лайм-артрит виникає часто після МЕ в терміни від 4 днів до 2 років. У нелікованих чи недолікованих пацієнтів розвивається в понад 60 % випадків у середньому через 6 місяців. Для нього характерні транзиторні або рецидивні напади асиметричного, моно- або олігосуглобового артрити, рідше – полісуглобового. Уражаються здебільшого колінні суглоби, рідше – інші великі або малі суглоби, такі як: гомілковостопні, кульшові, плечові, ліктьові, зап'ясткові, скронево-нижньощелепні.

Лабораторна діагностика хворих на ЛБ проводиться у два етапи: перший – скринінг із застосуванням ELISA або реакції непрямой імунофлуоресценції (РНІФ); другий – виключення хибнопозитивних результатів першого етапу досліджень завдяки визначенню антитіл до певних високоспецифічних нативних, синтетичних чи рекомбінантних антигенів збудника методом імунного блотингу. Імуноблот – високоінформативний метод виявлення сироваткових антитіл класів М і G до різних білків збудника. Цьому методу притаманні вищі чутливість і специфічність, порівняно з ELISA [16]. Враховуючи значну гетерогенність штамів збудника ЛБ, у тест-системах імуноблоту здебільшого використовують найпоширеніші та високоспецифічні їх антигени [10].

На європейському континенті у тест-системах застосовують найважливіші антигени таких п'яти

збудників ЛБ: *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. spielmanii* та *B. bavariensis*.

Є кілька видів імуноблоту. При виборі певного виду імунного блоту важливо переконатися, що тест-системи до нього містять якомога більше різних родо- і видових антигенів борелій [10]. Сироваткові антитіла класу М найчастіше виявляють до таких антигенів: VlsE та р39 – здебільшого для *B. burgdorferi s. s.*, OspC – для *B. afzelii*, *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii* та *B. spielmanii*.

Двоетапну серологічну діагностику ЛБ вважають загальноприйнятною в країнах Європи та США [19–21].

У доступній науковій літературі ми не знайшли даних щодо наявності достовірних факторів, які дали б змогу прогнозувати ймовірність розвитку Лайм-артриту в пацієнтів із ЛБ уже на першій локалізованій стадії. Водночас наявність певних предикторів дала б змогу провести комплекс додаткових заходів для запобігання розвитку у хворих на МЕ у подальшому третьої стадії ХЛ з ураженням суглобів.

Мета роботи – запропонувати модель прогнозування розвитку Лайм-артриту (МПРЛА) у пацієнтів із міруючою еритемою за наявністю у них певних предикторів.

Матеріал і методи дослідження. Для роботи та валідазації математичної МПРЛА обстежено 51 хворого на МЕ, яких лікували амбулаторно та стаціонарно на базі КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР, інфекційного відділення КНП «Тернопільська міська комунальна лікарня швидкої допомоги» і КНП «Тернопільський обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» ТОР у період із 2019 по 2025 рік. Серед обстежених чоловіків було менше, ніж жінок – відповідно 16 (31,4 %) проти 35 (68,6 %), $p < 0,05$. Пацієнти були віком від 18 до 66 років.

Для ретельного збору анамнезу використали анкету-опитувальник, розроблену науковцями Державної Вищої школи імені Папи Іоана-Павла II (Бяла Подляска, Польща) та адаптовану працівниками кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України для різних верств населення України, у тому числі хворих з ураженням нервової системи, опорно-рухового апарату, серцево-судинної системи [22].

Діагноз МЕ у хворих встановлювали на підставі характерних клінічних та епідеміологічних даних, згідно з рекомендаціями чинного Стандарту медичної допомоги «Хвороба Лайма» [1]. Також усіх пацієнтів обстежували лабораторно на наявність серологічних IgM до збудників ЛБ. Дослідження проводили у два етапи. На першому етапі у сироватках крові методом ELISA виявляли наяв-

ність специфічних антитіл класу М до бактерій комплексу *B. burgdorferi sensu lato* (s. l.). На другому етапі сироватки крові з позитивними і проміжними результатами першого етапу досліджували методом імуноблоту з використанням тест-системи «Anti-Borrelia EUROLINE-RN-AT-adv» компанії Euroimmun AG (Німеччина). Зазначена тест-система на стрипах містила такі антигени – нативні: флагелін р41 і BmpA (р39) *B. afzelii* (Ba), високоочищені рекомбінантні високоспецифічні димерні OspC (р25): *B. afzelii* (Ba), *B. burgdorferi* (Bb), *B. garinii* (Bg) і *B. spielmanii* (Bsp). Отримані результати оцінювали згідно з рекомендаціями виробника тест-системи [23].

Обрахунки за отриманими результатами двоетапної діагностики ЛБ виконували за допомогою статистичних методів, а саме параметричної та непараметричної статистики з обчисленням критеріїв Стюдента, Пірсона за допомогою комп'ютерних програм «Microsoft Office Excel» і «STATISTICA».

Розглядали фактори, які з високою ймовірністю мали б давати можливість прогнозувати розвиток пізньої стадії ЛБ у пацієнтів із МЕ, а саме ураження суглобів з розвитком артриту. Встановлені фактори-предиктори використали для побудови регресійної МПРЛА [24].

Результати й обговорення. На початковому етапі для побудови регресійної моделі було запропоновано 13 факторів (предикторів), наявність яких у пацієнтів із МЕ могли б з високою ймовірністю вказувати на можливий розвиток Лайм-артриту в майбутньому. До таких факторів віднесли: стать і вік пацієнта, місце його проживання, кількість укусів кліщів, локалізацію укусів, час від присмоктування до видалення кліща, ШОЕ, наявність сироваткових антитіл класу М до таких антигенів борелій – флагелін р41 і BmpA (р39) Ba, OspC (р25) Ba, Bb, Bg і Bsp. Умовні позначення зазначених факторів, назви можливих варіантів і діапазон їх коливань наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Ймовірні фактори розвитку Лайм-артриту в пацієнтів із мігруючою еритемою, їх умовні позначення та діапазон варіантів

Фактор	Умовні позначення фактора в математичній моделі прогнозування	Діапазон факторів і назви їх можливих варіантів
1	2	3
Стать	X1	Чоловік Жінка
Вік, роки	X2	18–19 20–29 30–39 40–49 50–59 >60
Місце проживання	X3	Місто Село
Кількість укусів кліщів	X4	1 2 3 і більше Не пам'ятає укусу
Локалізація укусів кліщів	X5	Верхні кінцівки Нижні кінцівки Живіт Тулуб спереду Тулуб ззаду Декілька місць Кліща не виявлено
Час від присмоктування до видалення кліща, год	X6	до 12 Від 13 до 24 Від 25 до 48 Від 49 до 72 73 і більше Не пам'ятає Кліща не виявлено

1	2	3
ШОЕ, мм/год	X7	Від 0 до 15
		Більше 15
Сироваткові антитіла класу М до антигенів борелій		
Нативного флагеліну р41	X8	0
		1
		2
Нативного VmpA (p39) <i>Ba</i>	X9	0
		1
		2
Високоочищеного рекомбінантного високоспецифічного димерного OspC (p25) <i>Ba</i>	X10	0
		1
		2
Високоочищеного рекомбінантного високоспецифічного димерного OspC (p25) <i>Bb</i>	X11	0
		1
		2
Високоочищеного рекомбінантного високоспецифічного димерного OspC (p25) <i>Bg</i>	X12	0
		1
		2
Високоочищеного рекомбінантного високоспецифічного димерного OspC (p25) <i>Bsp</i>	X13	0
		1
		2

Примітки: 0 – не виявлено; 1 – результат сумнівний (проміжний); 2 – наявні.

Для оцінки значущості впливу запропонованих вище ймовірних предикторів розвитку Лайм-артриту в майбутньому у пацієнтів із МЕ проведено покроковий багатофакторний регресійний аналіз цих факторів. Початковий етап включав побудову кореляційної матриці та підтвердження відсутності мультиколінеарних зв'язків між факторами МПРЛА ($r > 0,7$). Після цього обчислено коефіцієнти регресії « β » (Beta), які вказують для кожного окремого фактора (предиктора) відношення

щодо впливу на МПРЛА в обстежених пацієнтів. Фактори, в яких рівень значущості склав $p > 0,05$, були поетапно виключені з багатофакторного регресійного аналізу в такому порядку: стать – X1, місце проживання – X3, кількість укусів кліщів – X4, час від присмоктування до видалення кліща – X6, ШОЕ – X7, наявність сироваткових антитіл класу М до нативного VmpA (p39) *Ba* – X9, до рекомбінантних високоспецифічних димерних OspC (p25) *Ba* – X10 і *Bg* – X12 (табл. 2).

Таблиця 2. Результат багатофакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0 щодо визначення значущих факторів для прогнозування МПРЛА

N=51	Regression Summary for Dependent Variable: КПЛА (1 in 1) R= ,97045591 R ² = ,94178467 Adjusted R ² = ,93919289 F(13?292)=363?37 p<0,0000 Std.Error of estimate: ,12347					
	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(48)	p-value
1	2	3	4	5	6	7
Intercept			0,979484	0,058723	16,67977	0,000000
X1	0,022141	0,016642	0,022893	0,017207	1,33042	0,18419
X2	0,050412	0,016917	0,001913	0,000642	2,97997	0,003125
X3	0,020174	0,015651	0,024520	0,019023	1,28894	0,198438
X4	0,080555	0,032895	0,030255	0,012355	2,44886	0,014919
X5	-0,067280	0,024318	-0,014149	0,005114	-2,76670	0,006024
X6	-0,053026	0,029834	-0,010580	0,005953	-1,77738	0,076546
X7	1,029211	0,021096	0,020224	0,014606	1,38464	0,167219
X8	-0,052168	0,021291	-0,032605	0,013307	-2,45022	0,014864
X9	-0,045787	0,026168	-0,027378	0,015647	-1,74976	0,081210

1	2	3	4	5	6	7
X10	0,026154	0,019522	0,017487	0,013052	1,33973	0,181374
X11	1,002111	0,023828	0,524584	0,012473	42,05649	0,000000
X12	-0,016093	0,017596	-0,011577	0,012658	-0,91455	0,361183
X13	-0,111138	0,026132	-0,058475	0,013749	-4,25299	0,000028

Примітки: тут і далі b – коефіцієнт регресії, Std. Err. of b – стандартна похибка, p-value – значення p.

На першому етапі проведення багатфакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0 не вдалося побудувати МПРЛА, оскільки рівень значущості фактора X4 (кількість укусів кліщів)

не відповідав значенню $p < 0,05$ (табл. 3). Саме тому його було також виключено з переліку достовірних факторів.

Таблиця 3. Коефіцієнти для 6-ти предикторів за багатфакторним регресійним аналізом для побудови МПРЛА в пацієнтів із мігруючою еритемою

Regression Summary for Dependent Variable: КПЛА (1 in 1) R= ,96870343 R²= ,93838633 Adjusted R²= ,93714993 F(6,299)=758,97 p<0,0000 Std.Error of estimate: ,12553						
N=51	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(49)	p-value
Intercept			1,050681	0,038815	27,06861	0,000000
X2	0,048240	0,015803	0,001831	0,000600	3,05255	0,002473
X4	0,031803	0,023438	0,011944	0,008803	1,35689	0,175838
X5	-0,071248	0,023325	-0,014984	0,004905	-3,05461	0,002457
X8	-0,058481	0,014923	-0,036551	0,009327	-3,91878	0,000110
X11	0,997417	0,020624	0,522127	0,010796	48,36259	0,000000
X13	-0,047144	0,020260	-0,024805	0,010660	-2,32691	0,020638

Таким чином, для побудови моделі прогнозування ймовірності розвитку Лайм-артриту у хворих на МЕ використали такі п'ять показників: вік пацієнтів – X2; локалізація укусів кліщів – X5; наявність сироваткових антитіл класу М до: нативного флагеліну р41 – X8, високоочищених рекомбінантних високоспецифічних димерних OspC (p25) Bb і Bsp – відповідно X11 і X13. Після повторного проведення багатфакторного регресійного аналізу в програмі Statistica 10.0 побудовано багатфак-

торну регресійну модель з урахуванням п'яти зазначених вище достовірних факторів, які найвагоміше впливають на МПРЛА в пацієнтів із МЕ.

Достовірність відмінностей кількісних ознак трьох і більше незалежних підгруп оцінювали за допомогою рангового однофакторного аналізу Краскела – Уолліса. Для перевірки оцінки прийнятності моделі провели аналіз ANOVA. Показник p-value менше 0,05 вважали статистично значущим (табл. 4).

Таблиця 4. Коефіцієнти для 5-ти достовірних предикторів за багатфакторним регресійним аналізом для побудови МПРЛА в пацієнтів із мігруючою еритемою

Regression Summary for Dependent Variable: КПЛА (1 in 1) R= ,96850758 R²= ,93800693 Adjusted R²= ,93697371 F(5,300)=907,85 p<0,0000 Std.Error of estimate: ,12571						
N=51	b*	Std.Err. of b*	b	Std.Err. of b	t(50)	p-value
Intercept			1,064628	0,037482	28,40343	0,000000
X2	0,046255	0,015757	0,001752	0,000598	2,93548	0,003588
X5	-0,047253	0,015231	-0,009938	0,003203	-3,10241	0,002102
X8	-0,061004	0,014828	-0,038127	0,009267	-4,11417	0,000050
X11	0,986987	0,019165	0,516667	0,010032	51,50025	0,000000
X13	-0,040975	0,019771	-0,021559	0,010403	-2,07247	0,039075

Враховуючи значення коефіцієнтів багатфакторного регресійного аналізу, звертаємо ува-

гу, що значущими предикторами були саме модифікуючі фактори МПРЛА.

На основі отриманих результатів, які наведені в таблиці 4, побудували математичну модель прогнозування розвитку Лайм-артриту в пацієнтів із МЕ (1):

$$\text{МПРЛА} = 0,001756 \times X_2 - 0,009938 \times X_5 - 0,038127 \times X_8 + 0,516667 \times X_{11} - 0,021559 \times X_{13} + 1,064628,$$
 де $X_2, X_5, X_8, X_{11}, X_{13}$ – значимі фактори (предиктори) розвитку Лайм-артриту в обстежених пацієнтів із коефіцієнтами регресії.

Для аналізу якості багатофакторної регресійної моделі оцінено залишкові відхилення. Як видно з гістограми (рис. 1), залишкові відхилення розподілені симетрично, наближаючись до

кривої нормального розподілу залишків, тому статистична гіпотеза про їх розподіл на відповідність нормальному закону розподілу не відхиляється.

Наступним кроком нашої роботи була оцінка прийнятності моделі в цілому, для чого здійснили аналіз ANOVA (табл. 5). Аналізуючи отримані дані можна зробити висновок про високий рівень прийнятності моделі прогнозування ризику розвитку Лайм-артриту у хворих, котрі мають МЕ, оскільки рівень значущості склав $p < 0,001$, а власне модель буде працювати краще, ніж простий прогноз при використанні середніх значень.

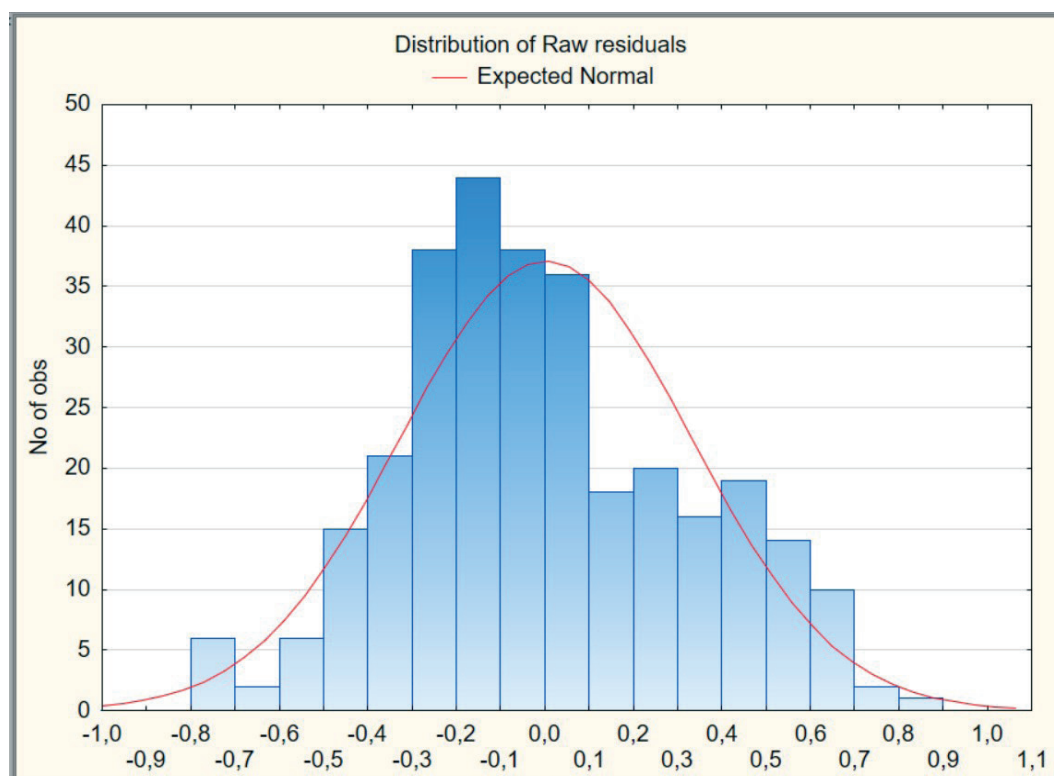


Рис. 1. Гістограма залишкових відхилень багатофакторної регресійної МПРЛА.

Таблиця 5. Результати аналізу ANOVA

Effect	Analysis of Variance; DV: КПСВЛБ (1 in 1)				
	Sums of Squares	df	Mean Squares	F	p-value
Regress	28676,34	11	2597,849	1119,687	0,00
Residual	682,13	294	2,320		
Total	2258,47				

Отже, розроблена нами модель прогнозування ураження суглобів у хворих на МЕ дає змогу з високою точністю встановити ймовірність розвитку в них у майбутньому Лайм-артриту.

Застосування цієї прогностичної моделі із врахуванням 98 % факторів МПРЛА може стати підґрунтям для розробки адаптованих програм

первинної, вторинної та третинної профілактики ураження суглобів у пацієнтів із МЕ, а також для створення відповідних медичних калькуляторів та інформаційних систем.

За даними наукової літератури, більшість статистичних програм пропонують опцію автоматичного вибору «найкращої моделі» шляхом послі-

довного введення та/або виключення змінних-предикторів. При прямому відборі початкова модель містить лише одну константу і на кожному наступному кроці до моделі додається змінна, яка забезпечує найкращу (і найбільш значущу) відповідність моделі. Також можливий «комбінований» підхід, який починається з прямого відбору змінних-предикторів, але після включення другої змінної на кожному кроці оцінюється, чи можна видалити одну з раніше включених змінних з моделі без суттєвого зменшення її відповідності. Остаточна модель з кожної з цих покрокових процедур в ідеалі повинна включати змінні-предиктори, які найкраще пояснюють реакцію [25]. Саме таким вимогам і відповідає проведений нами багатофакторний регресійний аналіз найбільш значущих факторів, які враховані при побудові МПРЛА.

Висновки. 1. Вперше запропоновано модель прогнозування розвитку Лайм-артриту в пацієнтів із міруючою еритемою в майбутньому.

2. У хворих на мігруючу еритему достовірно встановлено такі предиктори ризику розвитку Лайм-артриту в майбутньому: вік пацієнта, локалізація укусів кліщів, наявність сироваткових ан-

титіл класу М до трьох антигенів борелій – флагеліну р41, високоочищених рекомбінантних високоспецифічних димерних OspC (p25) *B. burgdorferi* та *B. spelmantii*.

3. Пацієнтам із мігруючою еритемою доцільно проводити двоетапну серологічну діагностику Лайм-бореліозу для визначення антитіл класу М до нативного флагеліну р41, OspC *B. burgdorferi* та OspC *B. spelmantii*, наявність яких є факторами ймовірного прогресування Лайм-бореліозу з розвитком ураження суглобів у майбутньому.

Джерела фінансування. Власні кошти авторів.

Внесок авторів:

Р. О. Гуменна – збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті;

А. С. Сверстюк – побудова регресійної моделі прогнозування розвитку Лайм-артриту;

М. І. Шкільна – концепція та дизайн дослідження, написання статті, остаточне затвердження статті;

О. Л. Івахів – написання статті, обговорення результатів.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Стандарт медичної допомоги Хвороба Лайма. Інфекційні хвороби. 2024. № 4. С. 73–86. DOI: 10.11603/1681-2727.2024.4.15009.
2. Rochlin I., Toledo A. Emerging tickborne pathogens of public health importance: a minireview. *Journal of medical microbiology*. 2020. Vol. 69, No. 6. P. 781–791. DOI: 10.1099/jmm.0.001206.
3. Bron G. M., Fenelon H., Paskewitz S. M. Assessing Recognition of the Vector of Lyme Disease Using Resin-Embedded Specimens in a Lyme Endemic Area. *Journal of medical entomology*. 2021. Vol. 58, № 2. P. 866–872. DOI: 10.1093/jme/tjaa234.
4. Lyme disease in humans / J. D. Radolf, K. Strle, J. E. Lemieux, F. Strle. *Curr. Iss. Mol. Biol*. 2021. Vol. 42. P. 333–384. DOI: 10.21775/cimb.042.333.
5. Distinctive evasion mechanisms to allow persistence of *Borrelia burgdorferi* in different human cell lines / K. Karvonen, J. Nykky, V. Marjomäki, L. Gilbert. *Front. Microbiol*. 2021. Vol. 12. P. 711291. DOI: 10.3389/fmicb.2021.711291.
6. Epigenomic Landscape of Lyme Disease Spirochetes Reveals Novel Motifs / J. Wachter et al. *mBio*. 2021. Vol. 12, No. 3. e0128821 DOI: 10.1128/mBio.0128821.
7. *Borrelia* Lyme Group / G. Trevisan et al. *J. Dermatol. Res. Rev. Rep*. 2022. Vol. 3, No. 3. P. 1–12.
8. *Borreliae* Part 1: *Borrelia* Lyme Group and *Echidna*-Reptile Group / G. Trevisan, M. Cinco, S. Trevisini et al. *Biology (Basel)*. 2021. Vol. 10, No. 10. P. 1036. DOI: 10.3390/biology10101036.
9. *Borreliae* Part 2: *Borrelia* Relapsing Fever Group and Unclassified *Borrelia* / G. Trevisan et al. *Biology (Basel)*. 2021. Vol. 10, No. 10. P. 1117. DOI: 10.3390/biology10111117.
10. 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.
11. Control of Lyme borreliosis and other Ixodes ricinus-borne diseases / H. Sprong et al. *Parasites Vectors*. 2018. Vol. 11, No. 1. P. 145. DOI: 10.1186/s13071-018-2744-5.
12. 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.
13. Петрук А. М. Клініко-патогенетичні особливості гострої кропив'янки, поєднаної з Лайм-бореліозом і лямбліозом, оптимізація діагностики та терапії: дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з медицини : 222 «Медицина» / Тернопільський національний медичний університет.
14. Immunoreactivity of Polish Lyme Disease Patient Sera to Specific *Borrelia* Antigens—Part 1. / I. Wojciechowska-Koszko et al. *Diagnostics*. 2021. Vol. 11, No. 11. P. 2157. DOI: 10.3390/diagnostics11112157.
15. The evolving story of *Borrelia burgdorferi* sensu lato transmission in Europe / A. Steinbrink et al. *Parasitol. Res*. 2022. Vol. 121. P. 781–803. DOI: 10.1007/s00436-022-07445-3.

16. Global seroprevalence and sociodemographic characteristics of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in human populations: a systematic review and meta-analysis / Y. Dong et al. *BMJ global health*. 2022. Vol. 7, No. 6. P. e007744. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-007744
17. Задорожна В. І., Руденко А. О., Ключ В. Ю. Лайм-бореліоз – особливо небезпечна інфекція. Загрози та ризики. *Ветеринарна медицина*. 2017. № 103. С. 30–32.
18. Козловська А. Лайм-бореліоз: сучасні принципи лікування від А до Я. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2020. № 5 (126). С. 34–39.
19. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis / M. M. Leeflang et al. *BMC Infect. Dis*. 2016. Vol. 16. P. 140.
20. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives / B. Lohr, V. Fingerle, D. E. Norris, K. P. Hunfeld. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 2018. Vol. 55, No. 4. P. 219–245.
21. CrossReactive Results in Serological Tests for Borreliosis in Patients with Active Viral Infections / I. WojciechowskaKoszko et al. *Pathogens*. 2022. Vol. 11, № 2. P. 203. DOI: 10.3390/pathogens11020203.
22. Петрук А. М. Клініко-епідеміологічні особливості та імунні зрушення у хворих на кропив'янку. *Медична та клінічна хімія*. 2022. Т. 24, № 2. С. 43–48.
23. Набір реагентів для визначення антитіл людини класу М до антигенів *Borrelia burgdorferi* s. l. (OspC Bsp., OspC Bg, OspC Bb, OspC Ba, p39, p41 та VlsE Bb) в сироватці крові методом імуноблотингу EUROLINE Borrelia RN-AT adv. (к. номер: DN 2131-3201-2 М). URL: https://www.euroimmun.co.jp/fileadmin/Subsidiaries/Japan/Documents/IFU/IFU_DN_2131-3201-2_M.pdf (дата звернення 04.03.2024).
24. Chukur O., Pasyechko N., Bob A., Sverstiuk A. Prediction of climacteric syndrome development in perimenopausal women with hypothyroidism. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2022. Vol. 21(4). P. 236–241. DOI: 10.5114/pm.2022.123522.
25. Mead P., Petersen J., Hinckley A. Updated CDC recommendation for serologic diagnosis of Lyme disease. *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep*. 2019. Vol. 68. P. 703. DOI: 10.15585/mmwr.mm6832a4.

REFERENCES

1. Standart medychnoyi dopomohy. Khvoroba Layma [Standard of medical care. Lyme disease]. *Infektsiyni khvoroby*. 2024;(4):73–86. Ukrainian. DOI: 10.11603/1681-2727.2024.4.15009.
2. Rochlin I, Toledo A. Emerging tick-borne pathogens of public health importance: a mini-review. *J Med Microbiol*. 2020;69(6):781–791. DOI: 10.1099/jmm.0.001206.
3. Bron GM, Fenelon H, Paskewitz SM. Assessing recognition of the vector of Lyme disease using resin-embedded specimens in a Lyme endemic area. *J Med Entomol*. 2021;58(2):866–872. DOI: 10.1093/jme/tjaa234.
4. Radolf JD, Strle K, Lemieux JE, Strle F. Lyme disease in humans. *Curr Issues Mol Biol*. 2021;42:333–384. DOI: 10.21775/cimb.042.333.
5. Karvonen K, Nykky J, Marjomäki V, Gilbert L. Distinctive evasion mechanisms to allow persistence of *Borrelia burgdorferi* in different human cell lines. *Front Microbiol*. 2021;12:711291. DOI: 10.3389/fmicb.2021.711291.
6. Wachter J, Martens C, Barbian K, et al. Epigenomic landscape of Lyme disease spirochetes reveals novel motifs. *mBio*. 2021;12(3):e0128821. DOI: 10.1128/mBio.01288-21.
7. Trevisan G, Cinco M, Ruscio M, et al. *Borrelia* Lyme group. *J Dermatol Res Rev Rep*. 2022;3(3):1–12.
8. Trevisan G, Cinco M, Trevisini S, et al. *Borreliae* part 1: *Borrelia* Lyme group and Echinidna-reptile group. *Biology (Basel)*. 2021;10(10):1036. DOI: 10.3390/biology10101036.
9. Trevisan G, Cinco M, Trevisini S, et al. *Borreliae* part 2: *Borrelia* Relapsing Fever Group and Unclassified *Borrelia*. *Biology (Basel)*. 2021;10(10):1117. DOI: 10.3390/biology10111117.
10. Coipan EC, Jahfari S, Fonville M, et al. Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Infect Genet Evol*. 2016;42:66–76.
11. Sprong H, Azagi T, Hoornstra D, et al. Control of Lyme borreliosis and other *Ixodes ricinus*-borne diseases. *Parasites Vectors*. 2018;11(1):145. DOI: 10.1186/s13071-018-2744-5.
12. Nebohatkin IV, Shul'han AM. Epidemiologichni y epizootychni osoblyvosti khvoroby Layma u 2019 rotsi v Ukraini [Epidemiological and epizootic features of Lyme disease in Ukraine in 2019]. *Aktual'na infektoholiya*. 2020;8(5–6):57–61. Ukrainian.
13. Petruk AM. Kliniko-patohenetychni osoblyvosti hostroyi kropyv'yanky, poyednanoyi z Laym-boreliozom i lyambliozom, optymizatsiya diahnostryky ta terapiyi. Dysertatsiya doktora filosofiyi z medytsyny [Clinical and pathogenetic features of acute urticaria combined with Lyme borreliosis and giardiasis, optimization of diagnostics and therapy. PhD thesis in medicine]. Ternopil: Ternopil National Medical University; 2020. Ukrainian.
14. Wojciechowska-Koszko I, Mnichowska-Polanowska M, Kwiatkowski P, et al. Immunoreactivity of Polish Lyme disease patient sera to specific *Borrelia* antigens – part 1. Diagnostics. 2021;11(11):2157. DOI: 10.3390/diagnostics11112157.
15. Steinbrink A, Brugger K, Margos G, et al. The evolving story of *Borrelia burgdorferi sensu lato* transmission in Europe. *Parasitol Res*. 2022;121:781–803. DOI: 10.1007/s00436-022-07445-3.
16. Dong Y, Zhou G, Cao W, et al. Global seroprevalence and sociodemographic characteristics of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in human populations: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2022;7(6):e007744. DOI: 10.1136/bmjgh-2021-007744.
17. Zadorozhna VI, Rudenko AO, Klius VYu. Laym-borelioz – osoblyvo nebezpechna infektsiya. Zahrozy ta ryzyky [Lyme borreliosis – a particularly dangerous infection. Threats and risks]. *Veterynarna medytsyna*. 2017;(103):30–32. Ukrainian.
18. Kozlovskaya A. Laym-borelioz: suchasni pryntsypy likuvannya vid A do Ya. [Lyme borreliosis: modern principles

of treatment from A to Z. Clinical immunology]. Klinichna imunolohiya. Alerholohiya. Infektolohiya. 2020;(5):34–39. Ukrainian.

19. Leeflang MM, Ang CW, Berkhout J, et al. The diagnostic accuracy of serological tests for Lyme borreliosis in Europe: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis. 2016;16:140.

20. Lohr B, Fingerle V, Norris DE, Hunfeld KP. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: current state of the art and future perspectives. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018;55(4):219–245.

21. Wojciechowska-Koszko I, Kwiatkowski P, Sienkiewicz M, et al. Cross-reactive results in serological tests for borreliosis in patients with active viral infections. Pathogens. 2022;11(2):203. DOI: 10.3390/pathogens 11020203.

22. Petruk AM. Kliniko-epidemiolohichni osoblyvosti ta imunni zrushennya u khvorykh na kropvyvanku [Clinico-epidemiological features and immune changes in patients with urticaria]. Medychna ta klinichna khimiya.

2022;24(2):43–48. Ukrainian.

23. Nabir reahentiv dlya vyznachennya antytil lyudy-ny klasu M do antyheniv Borrelia burgdorferi s.l. metodom imunoblotynhu EUROLINE Borrelia RN-AT adv. [Reagent set for the determination of human class M antibodies to Borrelia burgdorferi s.l. antigens by immunoblotting EUROLINE Borrelia RN-AT adv.]. Ukrainian. URL: https://www.euroimmun.co.jp/fileadmin/Subsidiaries/Japan/Documents/IFU/IFU_DN_2131-3201-2_M.pdf.

24. Chukur O, Pasyechko N, Bob A, Sverstiuk A. Prediction of climacteric syndrome development in perimenopausal women with hypothyroidism. Menopause Rev/Przegląd Menopauzalny. 2022;21(4):236–241. DOI: 10.5114/pm.2022.123522.

25. Mead P, Petersen J, Hinckley A. Updated CDC recommendation for serologic diagnosis of Lyme disease. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68:703. DOI: 10.15585/mmwr.mm6832a4.

R. O. Humenna, A. S. Sverstiuk, M. I. Shkilna, O. L. Ivahiv

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

MODEL FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF LYME ARTHRITIS IN PATIENTS WITH ERYTHEMA MIGRANS

SUMMARY. The aim – to propose a model for predicting the development of Lyme arthritis (MPDLA) in patients with erythema migrans, based on the presence of certain predictors.

Material and Methods. 51 patients with EM were examined. There were less men than women – 31.4 % versus 68.6 %, respectively, $p < 0.05$. Patients were aged 18 to 66 years. Lyme borreliosis (LB) was diagnosed based on characteristic clinical and epidemiological data, in accordance with the recommendations of the current Standard of Medical Care “Lyme Disease.” A two-step method (ELISA and immunoblot) was used to detect specific IgM and/or IgG to *B. burgdorferi* s. l. in blood serum. The results were analyzed in accordance with the test system manufacturer's recommendations. The results obtained were calculated using parametric and nonparametric statistical methods with the calculation of Student's and Pearson's criteria using the computer programs “Microsoft Office Excel” and “STATISTICA”. Regression MPRLA was constructed using established predictors of Lyme arthritis development.

Results. To build a model for predicting the possibility of Lyme arthritis in ME patients, we used: patient age – X2; the location of tick bites – X5; the presence of serum antibodies of class M to: native flagellin p41 – X8, highly purified recombinant highly specific dimeric OspC (p25) Bb and Bsp – X11 and X13, respectively. A multivariate regression model was constructed taking into account the five reliable factors mentioned above, which have the most significant impact on MPDLA in patients with ME.

The reliability of the results obtained was assessed using Kruskal-Wallis one-way analysis of variance. An ANOVA analysis was performed to verify the acceptability of the model. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant. Based on the results obtained, a mathematical model was constructed to predict the development of Lyme arthritis in patients with ME.

Conclusions. For the first time, a model for predicting the future development of Lyme arthritis in patients with erythema migrans has been proposed. In patients with erythema migrans, the following predictors of the risk of developing Lyme arthritis have been reliably established: patient age, location of tick bites, presence of serum antibodies of class M to three Borrelia antigens: flagellin p41, highly purified recombinant highly specific dimeric OspC (p25) *B. burgdorferi* and *B. spelmanii*. Patients with erythema migrans are recommended to undergo two-stage serological diagnosis of LB to determine the factors of possible LB progression with the development of joint damage in the future.

KEY WORDS: Lyme arthritis; erythema migrans; predictors of development; prognosis; multifactorial model.

Отримано 11.07.2025

Електронна адреса для листування: humennaro@tdmu.edu.ua