

С.О. Никитюк, А.С. Сверстюк, Д.С. Пивоварчук, С.І. Климнюк

Багатофакторна модель прогнозування тяжкого перебігу та ураження органів і систем при Лайм-бореліозі в дітей

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2023). 2(130): 6-16. doi 10.15574/SP.2023.130.6

For citation: Nykytyuk SO, Sverstiuk AS, Pyvovarchuk DS, Klymnyuk SI. (2023). A multifactorial model for predicting severe course and organ and systems damage in Lyme borreliosis in children. Modern Pediatrics. Ukraine. 2(130): 6-16. doi 10.15574/SP.2023.130.6.

Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз, Лайм-бореліоз — ЛБ) — це багатосистемне зоонозне захворювання, яке передається через укуси інфікованих векторів — кліщів.

Мета — розробити математичну модель прогнозування ризику тяжкості перебігу (ПРТП) ЛБ за коефіцієнтом ризику розвитку дисемінованої форми ЛБ у дітей, які мали напад кліща.

Матеріали та методи. Для побудови моделі ПРТП при ЛБ за допомогою багатофакторного регресійного аналізу обстежували 121 хвору дитину з ЛБ віком 13 ± 3 роки (від 1 року до 18 років), серед яких було 51 хлопчик і 70 дівчаток. Групи хворих: 78 дітей з мігруючою еритемою, 16 — із Лайм-артритами, 27 — з ураженням нервової системи. Якість прогностичної моделі перевіряли за критерієм Нейджелкерка (R²), а прийнятність моделі оцінювали, використовуючи дисперсійний аналіз ANOVA. Серологічне обстеження пацієнтів, укушених кліщами, проводили за методом імуноферментного аналізу. Для виявлення імуноглобулінів класів М (IgM) і G (IgG) до комплексу *B. burgdorferi s.l.* використовували тест-системи компанії «Euroimmun AG» (Німеччина). Антитіла класу IgM визначали тест-системою «Anti-Borrelia burgdorferi ELISA», IgG — «Anti-Borrelia plus VlsE ELISA». Зразки крові з проміжними й позитивними результатами першого етапу роботи досліджували за методом імуноблотингу: антитіла класу IgM виявляли, використовуючи систему за допомогою «Anti-Borrelia EUROLINE Borrelia RN-AT» (IgM), а класу IgG — «Anti-Borrelia EUROLINE RN-AT».

Результати. Метод багатофакторного регресійного аналізу прогнозування тяжкого перебігу та ураження органів і систем при ЛБ у дітей з урахуванням факторів і варіантів самого захворювання дає змогу розробити математичну модель ПРТП за ЛБ і поліпшити ефективність лікування. Отже, створені усі передумови для проведення якісних профілактичних заходів і зниження ризику тяжкого перебігу ЛБ.

Вихідними даними для прогнозування тяжкості перебігу ЛБ були 28 факторів. За результатами регресійного аналізу, у модель прогнозування тяжкості перебігу ЛБ увійшли 24 фактори.

Висновки. Уперше побудовано багатофакторну регресійну модель ПРТП за ЛБ у дітей. Враховано вагові коефіцієнти кожного з факторів виникнення та прогресування ЛБ: 0–10 балів вказують на розвиток локалізованої стадії (стадія первинного ефекту), тоді як 11 і більше балів — на дисеміновану (генералізовану) стадію. Результати дослідження дають змогу в подальшому розробити стандартизовані шкали тяжкості ЛБ, можливого ураження органів і систем.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків, дітей.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: діти, хвороба Лайма, Лайм-бореліоз, критерій Нейджелкерка, аналіз ANOVA.

A multifactorial model for predicting severe course and organ and systems damage in Lyme borreliosis in children

S.O. Nykytyuk, A.S. Sverstiuk, D.S. Pyvovarchuk, S.I. Klymnyuk

I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

Lyme disease (tick-borne borreliosis, Lyme borreliosis — LB) is a multisystem zoonotic disease transmitted by the bite of infected ticks.

Purpose — to develop a mathematical model for predicting the risk of severity of the course (PRSC) of LB by the risk factor for the development of disseminated LB in children who have had a tick attack.

Materials and methods. To build a model for PRSC of LB using multivariate regression analysis, 121 children with LB aged 13 ± 3 years (from 1 to 18 years) were examined, including 51 boys and 70 girls. Groups of patients: 78 children with erythema migrans, 16 — with Lyme arthritis, 27 — with nervous system lesions. The quality of the prognostic model was checked by the Neigelkerk criterion (R²), and the acceptability of the model was assessed using ANOVA analysis of variance. Serological examination of patients bitten by ticks was performed by enzyme-linked immunosorbent assay. To detect immunoglobulins of classes M (IgM) and G (IgG) to *B. burgdorferi s.l.* complex, test systems from Euroimmun AG (Germany) were used. IgM antibodies were determined by the test system Anti-Borrelia burgdorferi ELISA, IgG — by Anti-Borrelia plus VlsE ELIS. Blood samples with intermediate and positive results of the first stage of work were examined by immune blotting: IgM antibodies were detected using the system Anti-Borrelia EUROLINE Borrelia RN-AT (IgM), and IgG antibodies — Anti-Borrelia EUROLINE RN-AT.

Results. The method of multivariate regression analysis for predicting the severe course and damage to organs and systems in children with LB, taking into account the factors and variants of the disease itself, allows to develop a mathematical model of PRSC of LB and to improve the effectiveness of treatment. Thus, all prerequisites have been created for high-quality preventive measures and reducing the risk of severe pulmonary disease.

The initial data for predicting the severity of pulmonary disease were 28 factors. According to the results of the regression analysis, 24 factors were included in the model for predicting the severity of the course of pulmonary disease.

Conclusions. For the first time, a multivariate regression model for PRSC of LB for pulmonary fibrosis in children was built. The weighting coefficients of each of the factors of the onset and progression of LB were taken into account: 0–10 points indicate the development of a localized stage (primary effect stage), while 11 or more points indicate a disseminated (generalized) stage. The results of the study make it possible to further develop standardized scales of the severity of LB and possible organ and system damage.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: children, Lyme disease, Lyme borreliosis, Nigelkirk test, ANOVA analysis.

Вступ

Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз, *Лайм-бореліоз* — ЛБ) — це мультисистемне захворювання, спричинене *Borrelia burgdorferi* та іншими подібними кліщовими бореліями.

Іксодові кліщі займають нішу резервуарів і переносників збудників багатьох інфекційних хвороб не тільки тварин, але й людей. Рівень захворюваності в Україні протягом 2000–2020 рр. зріс у 29 разів. Випадки цієї хвороби зареєстровані на значних площах лісів і лісостеповій зоні Євразії. Західна Україна, у тому числі Тернопільська область, є ендемічним ареалом ЛБ [1,18]. За останні роки прогрес у вивченні епідеміології кліщів дав змогу встановити факти передачі кліщами небезпечних захворювань, у тому числі ЛБ.

Поділ на стадії ЛБ є досить умовним і значною мірою ґрунтується на клінічних проявах і тимчасових характеристиках від моменту інфікування. Тяжкі дисеміновані форми можуть бути справжнім викликом для лікаря і пацієнта. Затяжний та хронічний перебіг ЛБ значно погіршує якість життя пацієнтів і потребує тривалого лікування. З іншого боку, тривала необґрунтована антибактеріальна терапія також може мати певні ризики для здоров'я пацієнтів [4,20]. Результати сучасних наукових досліджень ЛБ є суперечливими, оскільки ці порушення часто співіснують у клінічному аспекті як самостійно, так і в сукупності, враховуються при визначенні факторів порушення здоров'я людей, які постраждали внаслідок нападу кліщів [1].

Усі ознаки та симптоми захворювання, у тому числі ураження шкіри зазвичай спонтанно зникають через місяць [3,19]. Епідеміологічні дослідження повідомляють про позитивні антитіла IgM і/або IgG проти збудника у 5–37% пацієнтів з одноразовою мігруючою еритемою (МЕ) і 22–89% з множинною МЕ [3,7,11,21]. За даними Т. Balmelli, J.C. Piffaretti [16], усі три генотипи видів борелій можуть спричиняти весь спектр клінічних проявів ЛБ. Є дані, що *Borrelia afzelii* частіше асоціюється зі шкірними проявами, *Borrelia garinii* — з неврологічною симптоматикою, а *Borrelia burgdorferi* — з артритом [2]. Дослідження ЛБ у дітей свідчить, що у 58% дітей після укусу кліща виявляється МЕ [2,12,15].

Найчастіше специфічні IgM антитіла в імуноблоті виявляються до антигенів p18, OspC, p39, p41 зі штамів *Borrelia afzelii*; p39, p41, p66, p83 — зі штамів *Borrelia garinii*; OspC, OspA — зі штамів *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. Вважають, що деякі з антигенів борелій важливі для детекції специфічних IgG антитіл проти: OspC, p21, p39, p41, p66, p83 / 100 (p93) зі штамів *Borrelia afzelii*; p14, p41, p93 із штамів *Borrelia garinii*; OspA, OspC, p93 із штамів *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. До труднощів інтерпретації результатів імуноблоту належить те, що спектр антитіл до різних антигенів може варіювати залежно від стадії інфекції [21].

Поширеність антитіл до борелій у хворих на пізніх стадіях захворювання корелює з даними літературних джерел [15]. У реакції імунного блотингу ідентифікуються VlsE, що може розглядатися як головний антиген для серологічної діагностики бореліозу. Понад 85% IgG-позитивних сироваток можна ідентифікувати тільки шляхом оцінки VlsE. Цей антиген є специфічним для усіх різновидів борелій. Ризик хибнопозитивної реакції практично виключається [11].

Виявлення IgM антитіл проти різних специфічних антигенів борелій, за відсутності антитіл до OspC, не є доказом недавньої інфекції. Антиген VlsE *Borrelia burgdorferi* описаний Норріса і співавт. [12]. Негативний результат IgG антитіл до VlsE можна отримати на ранніх стадіях бореліозної інфекції, а іноді й на пізніх стадіях.

У наукових дискусіях набувають поширення статистичні методи визначення та прогнозування різних патологій.

У низці наукових робіт [5,9,13,14] розглянуто регресійні моделі для прогнозування тяжкості перебігу захворювання, що підтверджує підвищений інтерес до цієї проблематики, що спонукає до вивчення факторів ризику розвитку дисемінованої форми ЛБ.

Отже, прогнозування тяжкості перебігу ЛБ є актуальним завданням, вирішення якого дасть змогу лікарям своєчасно виявляти ускладнення, спричинені цим захворюванням, а також отримана модель прогнозування сприятиме розробленню медичних діагностичних та інформаційних систем.

Мета дослідження — розробити математичну модель прогнозування ризику тяжкості перебігу ЛБ за коефіцієнтом ризику дисемінованої форми ЛБ у дітей, які мали напад кліща.

Матеріали та методи дослідження

Для побудови моделі прогнозування ризику тяжкості перебігу (ПРТП) ЛБ за допомогою багатофакторного регресійного аналізу обстежено 121 пацієнта з ЛБ. Для перевірки якості прогностичної моделі використано критерій Нейджелкерка (R²), а для оцінки прийнятності моделі — дисперсійний аналіз (ANOVA). Для оцінювання значущості впливу факторних ознак виконано покроковий багатофакторний регресійний аналіз у програмі «Statistica 10.0».

Дослідження проведено після схвалення комітетом з етики людини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, з дотриманням основних положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини» (1964–2008 рр.) і міжнародних етичних та наукових стандартів належної клінічної практики GCP (1996 р.). На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження проведено в лабораторії Центру вивчення ЛБ та інших кліщових інфекцій. У дослідженні взяли участь діти, мешканці Тернопільської області, які звернулися до Тернопільської обласної дитячої лікарні з приводу укусів кліщів протягом 2017–2022 рр. Для прогнозування перебігу та виникнення ускладнень ЛБ обстежено 121 пацієнта з підтвердженими різними формами ЛБ. Із локалізованою стадією було 78 (64,46%) дітей, дисемінованою — 43 (35,54%) дитини. Середній вік дітей з локалізованою формою становив $8,2 \pm 0,5$ року, варіаційний розмах — 18,5 року. Середній вік дітей з дисемінованою стадією дорівнював $11,3 \pm 0,6$ року, варіаційний розмах — 15 років. Розподіл за статтю становив 70 дівчаток і 51 хлопчик. Дітей із підтвердженою МЕ було — 78,

з артритом — 16, з ураженням нервової системи — 27. Учасники дослідження давали відповіді на запитання єдиної міжнародної анкети. Виявлення борелій у кліщів проведено за методом полімеразної ланцюгової реакції [19].

Для виявлення анти- *Borrelia burgdorferi sensu lato* IgM і/або IgG використано прийняту двоетапну методику діагностики ЛБ [1].

Для побудови багатофакторної регресивної моделі ПРТП ЛБ відібрано ряд імовірних факторів (виникнення та прогресування ЛБ) (табл. 1).

Батьки дітей, уражених кліщами, заповнювали стандартну міжнародну анкету. Зміст опитування такий:

1. Чи спостерігали ви МЕ на тілі дитини?
2. Чи отримували ви коли-небудь лікування МЕ?
3. Які симптоми турбують після укусу кліща (можна вказати декілька відповідей)? Будь ласка, вкажіть тривалість симптомів (приблизно): гарячка, головний біль, м'язовий біль, біль у суглобах, запалення суглобів, ослаблення концентрації уваги, ураження лицевого нерва, менінгіт (запалення оболонок мозку), збільшення лімфовузлів біля місця укусу кліща, безсимптомно.
4. Чи зверталися ви до лікаря з приводу вищевказаних симптомів?
5. Чи проводилися дослідження на збудника бореліозу?
6. Чи встановлено діагноз бореліозу?
7. Чи проходили ви лікування з приводу бореліозу?
8. Чи перебуваєте ви під наглядом кардіолога, невролога, дерматолога або іншого спеціаліста з приводу хронічних захворювань?
9. Чи проходили ви лікування з приводу хронічних захворювань? Так, ні.

За допомогою багатофакторного регресійного аналізу проаналізовано 28 імовірних факторів виникнення та прогресування ЛБ.

Таблиця 1

Значущі фактори ризику розвитку тяжкого перебігу Лайма-бореліозу

Назва фактора	Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Факторні діапазони та назви їхніх можливих варіантів	Числові значення факторних діапазонів
Вік, років	X1	<2–5	1
		6–10	2
		11–14	3
		15–18	4
Стать	X2	Чоловіча	1
		Жіноча	2

Продовження таблиці 1

Назва фактора	Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Факторні діапазони та назви їхніх можливих варіантів	Числові значення факторних діапазонів
Число укусів	X3	Не має (не пам'ятає)	0
		Один укус	1
		2 і більше	2
Збудник хвороби Лайма	X4	Не виявлено	0
		Bb	1
		A	2
		Bm	3
		Bb+A	4
		Bm+A	5
Ураження систем	X5	МЕ	1
		Лайм-артрит	2
		Лайм-кардит	3
		Лайм-неврит	4
		БЕ	5
IgM (RU/ml)	X6	Негативні	0
		Проміжні	1
		Позитивні	2
IgG (RU/ml)	X7	Негативні	0
		Проміжні	1
		Позитивні	2
P39(IgM)	X8	Негативні	0
		Проміжні	1
		Позитивні	2
P41(IgM)	X9	Не виявлено	0
		Виявлено	1
OspC Ba (<i>Borrelia afzelii</i>)	X10	Не виявлено	0
		Виявлено	1
OspC Bb (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	X11	Не виявлено	0
		Виявлено	1
OspC Bg (<i>Borrelia garinii</i>)	X12	Не виявлено	0
		Виявлено	1
IgM	X13	Не виявлено	0
		Виявлено	1
VLsE (<i>Borrelia afzelii</i>)	X14	Не виявлено	0
		Виявлено	1
VLsE (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	X15	Не виявлено	0
		Виявлено	1
VLsE (<i>Borrelia garinii</i>)	X16	Не виявлено	0
		Виявлено	1
Lipid Ba (<i>Borrelia afzelii</i>)	X17	Не виявлено	0
		Виявлено	1
Lipid Bb (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	X18	Не виявлено	0
		Виявлено	1
Анти- <i>Borrelia burgdorferi</i> IgG, P83	X19	Не виявлено	0
		Виявлено	1
P41(IgG)	X20	Не виявлено	0
		Виявлено	1
P39(IgG)	X21	Не виявлено	0
		Виявлено	1
OspC (<i>Borrelia afzelii</i>)	X22	Не виявлено	0
		Виявлено	1
P58	X23	Не виявлено	0
		Виявлено	1

Продовження таблиці 1

Назва фактора	Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Факторні діапазони та назви їхніх можливих варіантів	Числові значення факторних діапазонів
P21	X24	Не виявлено	0
		Виявлено	1
P20	X25	Не виявлено	0
		Виявлено	1
P19	X26	Не виявлено	0
		Виявлено	1
P18	X27	Не виявлено	0
		Виявлено	1
IgG	X28	Не виявлено	0
		Виявлено	1

Примітки: Bb — *Borrelia burgdorferi* s.l., A — *Anaplasma phagocytophilum*, Bm — *Borrelia miyamotoi*, БЕ — безеритемна форма, МЕ — мігруюча еритема.

Для оцінювання значущості впливу факторних ознак виконано покроковий багатофакторний регресійний аналіз у програмі «Statistica 10.0». Спочатку отримано кореляційну матрицю, у якій встановлено відсутність парних коефіцієнтів кореляції $>0,7$. Отже, відсутність мультиколінеарних факторів ПРТП ЛБ дає підстави використовувати для побудови регресійної моделі усі 28 вищена-

дених факторів. Наступним етапом обчислено коефіцієнти регресії «b» (Beta), які відображають для кожного вибраного фактора відношення щодо впливу на перебіг тяжкості перебігу ЛБ в обстежених пацієнтів. Результат отримання значущих факторів для цього коефіцієнта при проведенні багатофакторного регресійного аналізу в програмі «Statistica 10.0» наведено на рисунку 1.

Regression Summary for Dependent Variable: КРРДФЛБ (1 in 1.stw)						
R= ,99337764 R²= ,98679915 Adjusted R²= ,98278149						
F(28,92)=245,62 p<0,0000 Std. Error of estimate: ,63154						
N=121	b*	Std. Err. of b*	b	Std. Err. of b	t(92)	p-value
Intercept			-1,22570	0,328910	-3,72656	0,000335
Вік	0,177916	0,014413	0,19598	0,015876	12,34442	0,000000
Стать	0,104946	0,015032	0,01608	0,0145537	6,98158	0,000000
Кількість укусів	0,041593	0,015761	0,64747	0,245352	2,63892	0,009768
Збудник хвороби Лайма	0,161676	0,014251	1,08529	0,095666	11,34462	0,000000
Уражена система	0,206249	0,014877	1,04539	0,075407	13,86325	0,000000
Igm (RU/ml)	0,163151	0,014533	0,09254	0,008243	11,22621	0,000000
IgG (RU/ml)	0,191949	0,015112	0,11965	0,009420	12,70188	0,000000
P41 (Ig M)	0,073821	0,019243	0,75214	0,196055	3,83637	0,000229
P39 (Ig M)	0,078978	0,014309	1,44267	0,261373	5,51958	0,000000
OspC Ba (<i>Borrelia afzelii</i>) Ig M	0,111115	0,025597	1,38080	0,318086	4,34097	0,000036
OspC Bb (<i>Borrelia burgdorferi</i>) Ig M	0,097752	0,021700	1,56750	0,347971	4,50469	0,000019
OspC Bg (<i>Borrelia garinii</i>) Ig M	0,055191	0,025163	0,71217	0,324697	2,19334	0,030804
Ig M	0,088816	0,022126	1,00938	0,251461	4,01408	0,000122
VLsE (<i>Borrelia afzelii</i>) Ig G	0,103840	0,026181	1,33991	0,337829	3,96624	0,000144
VLsE (<i>Borrelia burgdorferi</i>) Ig G	0,105257	0,023879	1,19624	0,271381	4,40796	0,000028
VLsE (<i>Borrelia garinii</i>) Ig G	0,082767	0,024186	1,09035	0,318623	3,42208	0,000929
Lipid Ba (<i>Borrelia afzelii</i>) Ig G	0,042432	0,015156	1,13752	0,406315	2,79959	0,006235
Lipid Bb (<i>Borrelia burgdorferi</i>) Ig G	0,030482	0,016808	0,93958	0,518079	1,81359	0,073001
P83 (Ig G)	0,063603	0,017787	1,16181	0,324914	3,57576	0,000559
P41 (Ig G)	0,109394	0,021170	1,04953	0,203104	5,16748	0,000001
P39 (Ig G)	0,047485	0,021664	0,91593	0,417870	2,19191	0,030910
OspC (<i>B. afzelii</i>) Ig G	0,064047	0,023581	0,66626	0,245311	2,71598	0,007893
P58 (Ig G)	0,045221	0,020112	0,87225	0,387944	2,24839	0,026939
P21 (Ig G)	0,084973	0,015244	1,47913	0,265353	5,57420	0,000000
P20 (Ig G)	0,020147	0,016529	0,75738	0,621379	1,21886	0,226013
P19 (Ig G)	0,036340	0,016640	1,36609	0,625546	2,18383	0,031518
P18 (Ig G)	0,080113	0,017771	1,46340	0,324620	4,50804	0,000019
IgG	0,051405	0,024898	0,59176	0,286619	2,06462	0,041774

Рис. 1. Результат отримання значущих факторів для прогнозування ризику дисемінованих форм Лайма-бореліозу при проведенні багатофакторного регресійного аналізу в програмі «Statistica 10.0»

Regression Summary for Dependent Variable: КРРДФЛБ (1 in 1.stw)						
R= ,99251069 R²= ,98507747 Adjusted R²= ,98134683 F(24,96)=264,05 p<0,0000 Std.Error of estimate: ,65733						
N=121	b*	Std. Err. of b*	b	Std. Err. of b	t(96)	p-value
Intercept			-0,762931	0,282316	-2,70240	0,008141
Вік	0,177034	0,014942	0,195006	0,016459	11,84827	0,000000
Стать	0,108904	0,015534	1,054402	0,150396	7,01086	0,000000
Збудник хвороби Лайма	0,163810	0,014504	1,099619	0,097365	11,29378	0,000000
Уражена система	0,210382	0,015230	1,066334	0,077193	13,81380	0,000000
Igm (RU/ml)	0,170201	0,014456	0,096539	0,008200	11,77340	0,000000
IgG (RU/ml)	0,192050	0,015363	0,119710	0,009576	12,50077	0,000000
P41 (Ig M)	0,079388	0,019798	0,808857	0,201711	4,00998	0,000120
P39 (Ig M)	0,074428	0,014752	1,359550	0,269477	5,04513	0,000002
OspC Ba (<i>Borrelia afzelii</i>) Ig M	0,096012	0,025753	1,193117	0,320032	3,72811	0,000326
OspC Bb (<i>Borrelia burgdorferi</i>) Ig M	0,073477	0,020255	1,178243	0,324802	3,62757	0,000461
OspC Bg (<i>Borrelia garinii</i>)(Ig M)	0,075882	0,025243	0,979160	0,325728	3,00606	0,003377
Ig M	0,081278	0,022867	0,923724	0,259885	3,55435	0,000590
VLsE (<i>Borrelia afzelii</i>) Ig G	0,097020	0,026690	1,251910	0,344403	3,63502	0,000449
VLsE (<i>Borrelia burgdorferi</i>) Ig G	0,137747	0,022469	1,565490	0,255364	6,13042	0,000000
VLsE (<i>Borrelia garinii</i>) Ig G	0,082668	0,023316	1,089057	0,307167	3,54549	0,000608
Lipid Ba (<i>Borrelia afzelii</i>) Ig G	0,056323	0,015183	1,509904	0,407029	3,70957	0,000348
P83 (Ig G)	0,060866	0,016446	1,111819	0,300413	3,70097	0,000358
P41 (Ig G)	0,089079	0,020682	0,854634	0,198423	4,30713	0,000040
OspC (<i>B. afzelii</i>) Ig G	0,091280	0,022716	0,949557	0,236313	4,01821	0,000117
P58 (Ig G)	0,064709	0,017398	1,248157	0,335578	3,71943	0,000336
P21 (Ig G)	0,082442	0,015765	1,435077	0,274420	5,22949	0,000001
P19 (Ig G)	0,041199	0,014988	1,548784	0,563418	2,74891	0,007145
P18 (Ig G)	0,083168	0,017854	1,519191	0,326140	4,65809	0,000010
IgG	0,057466	0,025149	0,661533	0,289513	2,28498	0,024515

Рис. 2. Остаточний результат отримання значущих факторів для прогнозування перебігу Лайма-бореліозу при проведенні багатофакторного регресійного аналізу в програмі «Statistica 10.0» без урахування незначущих критеріїв

Фактори ризику «Lipid Bb (*Borrelia burgdorferi*)» та «P20», у яких рівень значущості $p=0,073$ і $p=0,226$ $p\text{-value} > 0,05$, вилучено з наступного аналізу. Оскільки у 26 факторів ризику рівень значущості $p < 0,05$, то їх включено в математичну модель прогнозування тяжкого перебігу ЛБ (рис. 2).

Однак на наступних етапах багатофакторного аналізу встановлено, що у факторів «P39 (IgG)» і «кількість укусів» рівень значущості $p > 0,05$. Зокрема, вони становили $p=0,072567$ для P39 (IgG) та $p=0,058731$ для кількості укусів, що стало також підставою для їх вилучення з моделі ПРТП.

Аналізуючи рівні значущості багатофакторної регресійної математичної моделі, встановлено, що найменш вагомими факторами ПРТП ЛБ були: число укусів, наявність антигенів Lipid Bb (*Borrelia burgdorferi*) та P20 (IgG) і P39 (IgG).

На сьогодні вивчено виражену відповідь організму людини на мембранний білок OspC та деякі інші мембранні антигени борелій: P83, P18, генетична інформація яких розміщується

в плазміді [1], що підтверджує достовірність майбутньої моделі.

Після побудови кореляційної матриці без урахування числа укусів (X3), Lipid Bb (*Borrelia burgdorferi*) (X18), P39 (IgG) (X21) та P20 (IgG) (X25) також відсутні мультиколінеарні фактори, оскільки не було попарних коефіцієнтів кореляції $> 0,7$.

Отже, для побудови багатофакторної регресійної моделі використано 24 фактори.

Результат отримання значущих факторів ПРТП та ураження органів і систем при ЛБ у дітей без урахування числа укусів (X3), Lipid Bb (*Borrelia burgdorferi*) (X18), P39 (IgG) (X21) та P20 (IgG) (X25) наведено на рисунку 2.

Отже, серед 28 проаналізованих факторів (рис. 2) відібрано 24 найбільш значущі фактори ризику, що найбільше впливають на розвиток тяжкого перебігу цієї патології: X1 – вік; X2 – стать; X4 – збудник ЛБ; X5 – уражені системи; X6 – IgM (RU/ml); X7 – IgG (RU/ml); X8 – P41; X9 – P39; X10 – OspC Ba (*Borrelia afzelii*); X11 – OspC Bb (*Borrelia burgdorferi*); X12 – OspC Bg (*Borrelia garinii*); X13 – IgM; X14 –

Таблиця 2

Значущі фактори ризику розвитку тяжкого перебігу Лайма-бореліозу

Назва фактора	Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Факторні діапазони та назви їхніх можливих варіантів	Числові значення факторних діапазонів
Вік	X1	11–14	3
Стать	X2	Чоловіча	1
Збудник ЛБ	X4	Не виявлено	0
Ураження систем	X5	МЕ	1
		Лайм-артрит	2
IgM (RU/ml)	X6	Негативні	0
P41 (IgM)	X8	Виявлено	1
P39 (IgM)	X9	Не виявлено	0
OspC Ba (<i>Borrelia afzelii</i>)	X10	Виявлено	1
OspC Bb (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	X11	Виявлено	1
OspC Bg (<i>Borrelia garinii</i>)	X12	Виявлено	1
IgM	X13	Виявлено	1
VLsE (<i>Borrelia afzelii</i>)	X14	Виявлено	1
VLsE (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	X15	Виявлено	1
VLsE (<i>Borrelia garinii</i>)	X16	Виявлено	1
Lipid Ba (<i>Borrelia afzelii</i>)	X17	Не виявлено	0
Lipid Bb (<i>Borrelia burgdorferi</i>)	X18	Не виявлено	0
Анти- <i>Borrelia burgdorferi</i> IgG, P83	X19	Виявлено	1
P41	X20	Виявлено	1
P39	X21	Виявлено	1
OspC (<i>Borrelia afzelii</i>)	X22	Виявлено	1
P58	X23	Виявлено	1
P21	X24	Не виявлено	0
P20	X25	Не виявлено	0
P19	X26	Не виявлено	0
P18	X27	Не виявлено	0
IgG	X28	Виявлено	1
Усього			23

VLsE (*Borrelia afzelii*); X15 – VLsE (*Borrelia burgdorferi*); X16 – VLsE (*Borrelia garinii*); X17 – Lipid Ba (*Borrelia afzelii*); X19 – P83; X20 – P41; X22 – OspC (*Borrelia afzelii*); X23 – P58; X24 – P21; X26 – P19; X27 – P18; X28 – IgG.

На основі отриманих результатів багатфакторного регресійного аналізу ПРТП ЛБ, наведених на рисунку 2, побудовано математичну модель для визначення коефіцієнта ризику розвитку дисемінованої форми ЛБ (КРРДФЛБ):

$$\begin{aligned} \text{КРРДФЛБ} = & X1 \times 0,195006 + X2 \times 1,054402 + \\ & + X4 \times 1,099619 + X5 \times 1,066334 + X6 \times 0,096539 + \\ & + X7 \times 0,119710 + X8 \times 0,808857 + X9 \times 1,359550 + \\ & + X10 \times 1,193117 + X11 \times 1,178243 + X12 \times 0,979160 + \\ & + X13 \times 0,923724 + X14 \times 1,251910 + X15 \times 1,565490 + \\ & + X16 \times 1,089057 + X17 \times 1,509904 + X19 \times 1,111819 + \\ & + X20 \times 0,854634 + X22 \times 0,949557 + X23 \times 1,248157 + \\ & + X24 \times 1,435077 + X26 \times 1,548784 + X27 \times 1,519191 + \\ & + X28 \times 0,661533 - 0,762931. \end{aligned}$$

На підтвердження вищезазначеного наведено клінічний випадок, зафіксований у Тернопільській обласній дитячій лікарні.

Клінічний випадок. До інфекційно-діагностичного відділення Тернопільської обласної дитячої лікарні госпіталізовано хлопчика М., віком 11 років, жителя села Переволоки Бучацького району, зі скаргами на періодичне ущільнення правої гомілки, підвищення температури тіла, біль у ділянці серця. Дитину кусали кліщі раніше. З анамнезу захворювання відомо, що в серпні 2022 року мав укусу кліща в ногу. У ділянці укусу виникла МЕ, яка зберігалася кілька (2–3) тижнів, поступово зникаючи. У центрі вона бліда з чіткими контурами. Профілактичне лікування дитина не отримувала. Хлопчик не пам'ятає, через який час кліщ був видалений. Через 6 місяців після укусу дитина звернулася до стаціонару. У листопаді 2022 року, за даними імуноферментного аналізу, антитіла до IgM становили 0,68, а IgG – 22. За даними імуноблоту, IgM – негативний, IgG (RU/ml) – позитивний. Значущі фактори ризику розвитку тяжкого перебігу ЛБ в пацієнта наведено в таблиці 2.

$$\begin{aligned} \text{КРРДФЛБ} = & X1 \times 0,195006 + X2 \times 1,054402 + \\ & + X4 \times 1,099619 + X5 \times 1,066334 + X6 \times 0,096539 + \end{aligned}$$

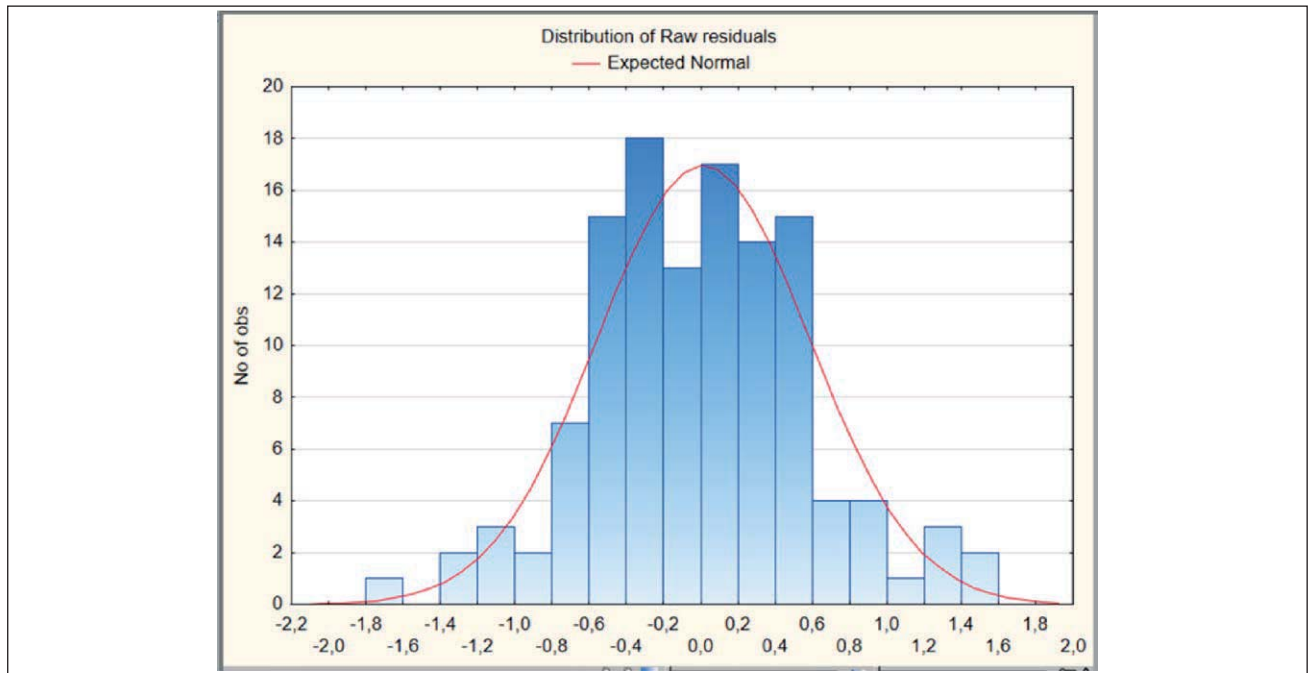


Рис. 3. Гістограма залишкових відхилень багатфакторної регресійної моделі прогнозування ризику тяжкого перебігу Лайма-бореліозу

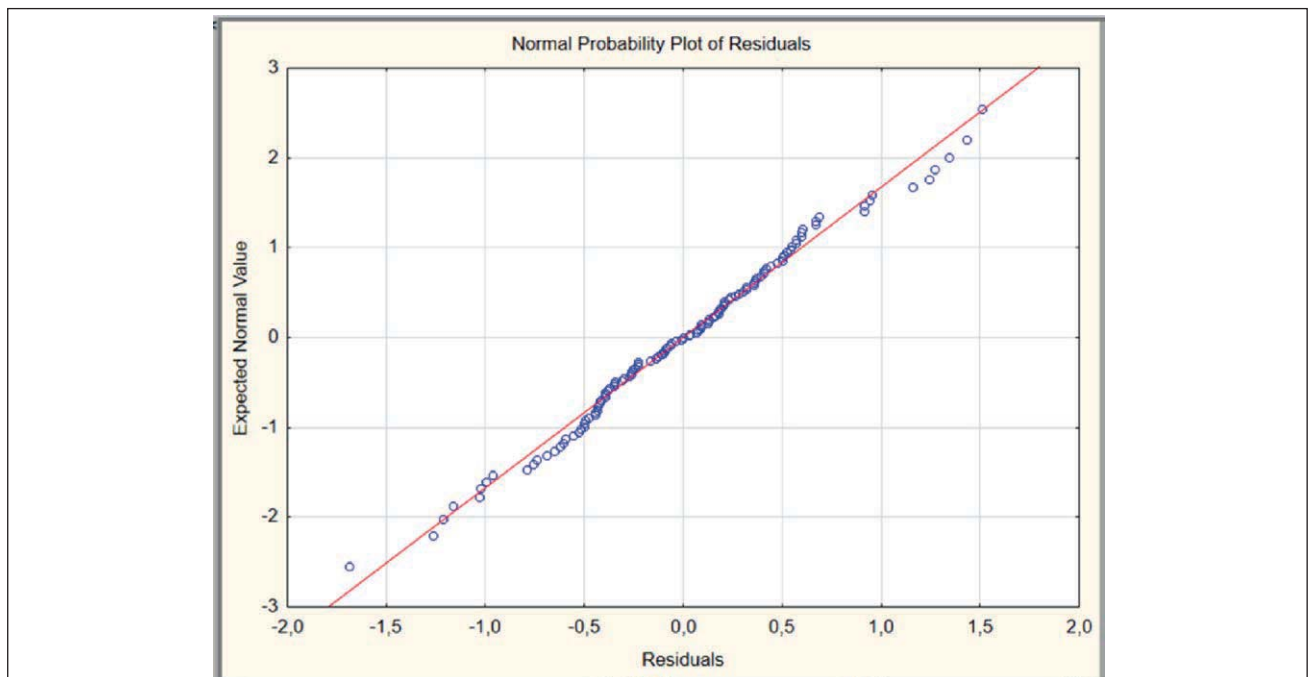


Рис. 4. Нормально-ймовірнісний графік залишкових відхилень багатфакторної регресійної моделі прогнозування ризику тяжкого перебігу Лайма-бореліозу

$X7 \times 0,119710 + X8 \times 0,808857 + X9 \times 1,359550 +$
 $+ X10 \times 1,193117 + X11 \times 1,178243 + X12 \times 0,979160 +$
 $+ X13 \times 0,923724 + X14 \times 1,251910 + X15 \times 1,565490 +$
 $+ X16 \times 1,089057 + X17 \times 1,509904 + X19 \times 1,111819 +$
 $+ X20 \times 0,854634 + X22 \times 0,949557 + X23 \times 1,248157 +$
 $+ X24 \times 1,435077 + X26 \times 1,548784 + X27 \times 1,519191 +$
 $+ X28 \times 0,661533 = 23,625$ бала

Дане обчислення свідчить про розвиток дисемінованої форми ЛБ у пацієнта (КРРДФЛБ = 23,625 бала).

У дитини діагностовано ЛБ, стадія дисемінації, серопозитивна форма, середнього ступеня тяжкості, Лайм-артрит, підгострий перебіг.

Ця математична модель підтверджує високу точність прогнозування перебігу ЛБ в пацієнта.

Для оцінювання якості регресійної моделі проаналізовано залишкові відхилення, зокрема, отримано їхню гістограму (рис. 3). З отриманої гістограми виявлено, що залишкові відхилення розподілені симетрично, наближаючись до

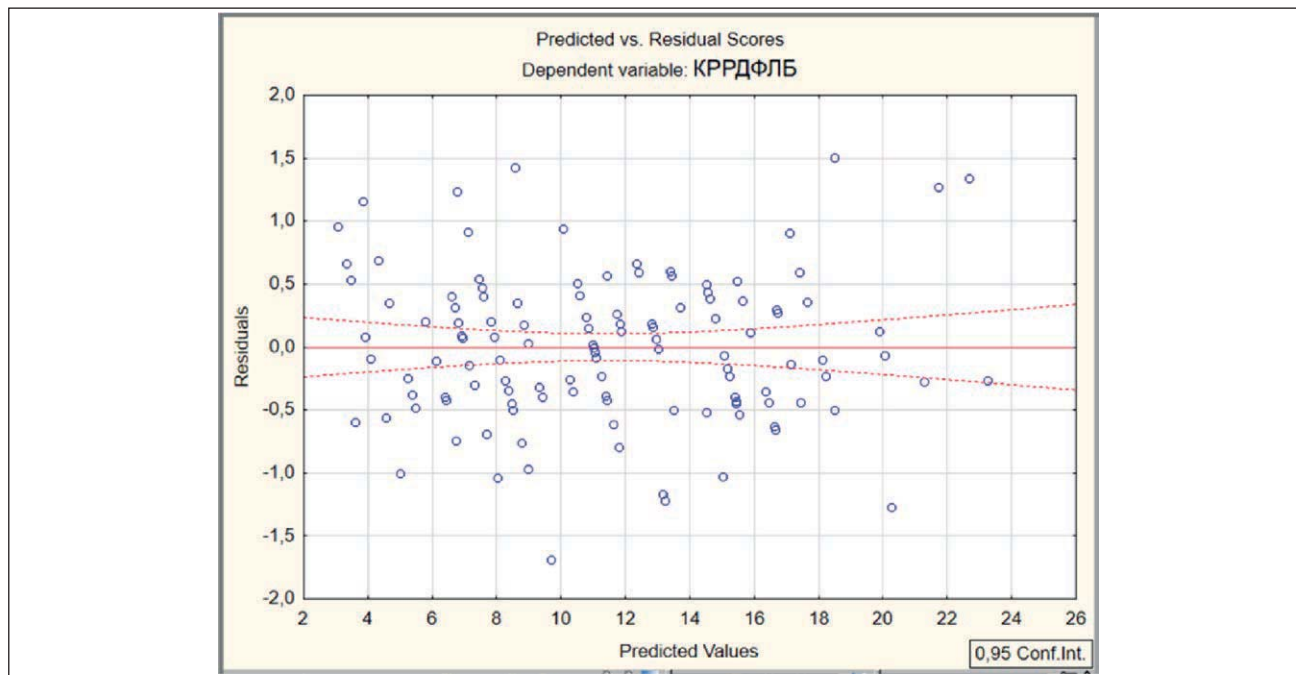


Рис. 5. Діаграма розсіювання залишкових відхилень багатфакторної регресійної моделі прогнозування тяжкого перебігу Лайма-бореліозу

Analysis of Variance; DV: KPPДФЛБ (1 in 1.stw)					
Effect	Sums of Squares	df	Mean Squares	F	p-value
Regress.	2738,173	24	114,0906	264,0510	0,00
Residual	41,479	96	0,4321		
Total	2779,653				

Рис. 6. Аналіз коефіцієнта детермінації багатфакторної регресійної моделі прогнозування тяжкого перебігу Лайма-бореліозу

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

На рисунку 4 наведено нормально-імовірнісний графік, який додатково підтверджує, що залишкові відхилення розподілені за нормальним законом розподілу на відповідність.

Аналізуючи рисунок 4, не виявлено систематичних відхилень від нормально-імовірнісної прямої. Це дає змогу зробити висновок, що залишкові відхилення розподілені за нормальним законом розподілу.

Для перевірки залежності залишкових відхилень від прогнозованих значень побудовано діаграму розсіювання (рис. 5).

На основі отриманих результатів встановлено, що залишки відносно прогнозованих значень розсіяні хаотично, що вказує на відсутність залежності від прогнозованих величин ризику тяжкого перебігу ЛБ. Гістограма та нормально-імовірнісний графік підтверджують відповідність нормальному закону розподілу залишкових відхилень. Отже, отримана модель прогнозування ризику ура-

ження органів і систем при ЛБ є якісною та адекватною.

Наступним кроком оцінено прийнятність моделі в цілому, для чого проведено аналіз ANOVA (рис. 6). Аналізуючи отримані дані, зроблено висновок про високий рівень прийнятності моделі прогнозування ризику виникнення в цілому за допомогою аналізу ANOVA, оскільки рівень значущості $p < 0,001$, зокрема, модель буде працювати краще, ніж простий прогноз, із використанням середніх значень.

Для додаткового оцінювання якості математичної моделі ПРТП ЛБ проаналізовано коефіцієнт детермінації Нейджелкерка (R^2), що показує, яку частину факторів враховано в прогнозуванні. Його розглядають як універсальну міру зв'язку однієї випадкової величини з іншими. Коефіцієнт детермінації змінюється від 0 до 1. Чим більше його значення наближається до «1», тим більш якісна багатфакторна регресійна модель. У запропонованій математичній моделі ПРТП ЛБ коефіцієнт детермінації становить $R^2 = 0,985$ (у програмі «Statistica 10.0» $R^2 = ,98507747$).

Отже, 98,5% факторів враховано в моделі прогнозування ризику тяжкого перебігу ЛБ.

З метою класифікації ступеня тяжкості обчислено значення прогностичного КРРДФЛБ. Враховано вагові коефіцієнти кожного з факторів виникнення та прогресування ЛБ: 0–10 балів вказують на розвиток локалізованої стадії (стадія первинного ефекту), тоді як 11 і більше балів – на дисеміновану (генералізовану) стадію [4] (табл. 2).

Метод багатфакторного регресійного аналізу прогнозування тяжкого перебігу та ураження органів і систем при ЛБ у дітей з урахуванням факторів і варіантів самого захворювання дає змогу розробити математичну модель прогнозування перебігу, що сприятиме поліпшенню своєчасної діагностики та ефективності лікування, а це, своєю чергою, покращить профілактику та знизить ризик прогресування патології.

На основі отриманих результатів, включаючи спільний вплив епідемічних та медико-біологічних факторів у дітей із нападами кліщів, у подальшому буде можливим використання математичної моделі для проєктування інформаційно-діагностичної системи оцінювання та прогнозування розвитку дисемінованої форми ЛБ [5,6,17,22].

Використання запропонованої нами математичної моделі, що враховує можливі фактори розвитку дисемінованої форми ЛБ, дасть змогу завчасно передбачати потенційні ускладнення і ймовірність розвитку тяжких форм захворювання. Це, своєю чергою, сприятиме ранній діагностиці, поліпшенню прогнозування розвитку

хронічних форм, а також надасть лікарів можливість обирати необхідний інструментарій для додаткового обстеження та подальшого ведення пацієнтів зі схильністю до можливих ускладнень, а отже, допоможе вчасно і доказово призначати лікування ЛБ [8,10].

Наведена модель дасть змогу зменшити кількість розвитку дисемінованої форми ЛБ та розробити алгоритми діагностики для подальшого лікування та профілактики прогресування захворювання.

Висновки

Уперше побудовано багатфакторну регресивну модель прогнозування тяжкого перебігу ЛБ у дітей.

Враховано вагові коефіцієнти кожного з факторів виникнення та прогресування ЛБ: 0–10 балів вказують на розвиток локалізованої стадії (стадія первинного ефекту), тоді як 11 і більше балів – на дисеміновану (генералізовану) стадію.

Результати дослідження дають змогу в подальшому розробити стандартизовані шкали тяжкості ЛБ, можливого ураження органів і систем.

Перспективи подальших досліджень. Уточнити та удосконалити математичну модель прогнозування розвитку ускладнень при ЛБ у дітей; додатково оцінити якості прогнозування перебігу ЛБ класифікації локалізованої та дисемінованої форм ЛБ.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Andreichyn MA, Korda MM, Shkilna MI та ін. (2021). Laim-borelioz. Monografii. Za red. M.A. Andreichyna, M.M. Kordy. Ternopil: Ukrmedknyha: 376. [Андрейчин МА, Корда ММ, Шкільна МІ та ін. (2021). Лайм-бореліоз. Монографія. За ред. М.А. Андрейчина, М.М. Корди. Тернопіль: Укрмедкнига: 376].
2. Balmelli T, Piffaretti JC. (1995). Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Research in Microbiology*. 146 (4): 329–340. doi: 10.1016/0923-2508(96)81056-4.
3. Belman AL, Ayer M, Coiler PK, Duttwiler R. (1993). Neurological manifestations in children with North American Lyme disease. *Neurology*. 43: 2609–2614. doi: 10.1212/WNL.43.12.2609.
4. Boyarchuk O. (2018). Allergic manifestations of primary immunodeficiency diseases and its treatment approaches. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 11 (11): 83–90. doi: 10.22159/ajpcr.2018.v11i11.29059.
5. Chukur O, Pasyechko N, Bob A, Sverstiuk A. (2022). Prediction of climacteric syndrome development in perimenopausal women with hypothyroidism. *Prz Menopauzalny*. 21 (4): 236–241. doi: 10.5114/pm.2022.123522.
6. Didyk YM, Blaňárová L, Pogrebnyak S et al. (2017). Emergence of tick-borne pathogens (*Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophilum*, *Rickettsia raoultii* and *Babesia microti*) in the Kyiv urban parks, Ukraine. *Ticks Tick. Borne. Dis*. 8 (2): 219–225.
7. Dressler F, Ackermann R, Steere AC. (1994). Antibody responses to the three genomic groups of *Borrelia burgdorferi* in European Lyme borreliosis. *J Infect Dis*. 169 (2): 313–318. doi: 10.1093/infdis/169.2.313.
8. Dryden MS, Saeed K, Ogborn S, Swales P. (2015). Lyme borreliosis in southern United Kingdom and a case for a new syndrome, chronic arthropod-borne neuropathy.

- Epidemiology and Infection. 143: 561–572. doi: 10.1017/S0950268814001071.
9. Gerber MAM, Shapiro ED, Burke GS. (1996). Lyme disease in children in south eastern Connecticut. Pediatric Lyme Disease Study Group. N. Engl. J. Med. 335 (17): 1270–1274. doi: 10.1056/NEJM199610243351703.
 10. Hengge UR, Tannapfel A, Tyring SK et al. (2003). Lyme borreliosis. Lancet Infect Dis. 3: 489–500. PMID: 12901891.
 11. Kopcha VS, Vasyliieva NA, Shkilna MI ta in. (2016). Diahnostychni mozhlyvosti imunnoho blotynhu pry boreliozi. Medychna hazeta «Zdorov'ia Ukrainy 21 storichchia». 11–12 (384–385): 73–74. [Копча ВС, Васильєва НА, Шкільна МІ та ін. (2016). Діагностичні можливості імунного блотингу при бореліозі. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 11–12 (384–385): 73–74].
 12. Lohr B, Fingerle V, Norris DE, Hunfeld KP. (2018). Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis: Current state of the art and future perspectives Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. 55; 4: 219–245. doi: 10.1080/10408363.2018.1450353.
 13. Musiienko V, Marushchak M, Sverstiuk A, Filipyuk A, Krynytska I. (2021). Prediction Factors For The Risk Of Hypothyroidism Development In Type 2 Diabetic Patients. Pharmacology On Line. 3: 585–594.
 14. Musiienko V, Sverstiuk A, Lepyavko A, Mazur L, Danchak S, Lisnianska N. (2022, Apr). Prediction factors for the risk of diffuse non-toxic goiter development in type 2 diabetic patients. Pol Merkur Lekarski. 19; 50 (296): 94–98. PMID: 35436270.
 15. Nigrovich LE, Thompson AD, Fain AM, Kimia A. (2008). Clinical predictors of Lyme disease in children with peripheral facial paralysis in the emergency room in the endemic area of Lyme disease. Pediatrics. 122: e1080–1085. doi: 10.1542/peds.2008-1273.
 16. Norman GL, Antig JM, Bigaignon G, Hogrefe WR. (1996). Serodiagnosis of Lyme borreliosis by Borrelia burgdorferi sensu stricto, B. garinii, and B. afzelii western blots (immunoblots). J Clin Microbiol. 34 (7): 1732–1738. doi: 10.1128/JCM.34.7.1732-1738.1996.
 17. Nykytyuk S, Boyarchuk O, Klymnyuk S, Levenets S. (2020). The Jarisch-Herxheimer reaction associated with doxycycline in a patient with Lyme arthritis. Reumatologia. 58 (5): 335–338. doi: 10.5114/reum.2020.99143.
 18. Nykytyuk S, Klymnyuk S, Levenets S. (2019). Laboratory diagnostics of Lyme borreliosis in children with ticks bites in Ternopil Region. Georgian Med. News. 296: 32–36.
 19. Nykytyuk S, Klymnyuk S, Marchuk O, Panichev V, Klishch I. (2022). Experience of PCR research in Lyme borreliosis in children of Ternopil region. Family Medicine & Primary Care Review. 24 (4): 334–335.
 20. Nykytyuk S, Klymnyuk S, Podobivsky S, Levenets S, Stelmakh O. (2020). Lyme borreliosis-endemic disease in Children of Ternopil Region. Georgian Med. News. 307: 95–103.
 21. Pańczuk A, Koziół-Montewka M, Tokarska-Rodak M. (2014). Exposure to ticks and seroprevalence of Borrelia burgdorferi among a healthy young population living in the area of southern Podlasie, Poland. Annals of agricultural and environmental medicine: AAEM. 21 (3): 512–517. doi: 10.5604/12321966.1120593.
 22. Wormser GP, Brisson D, Liveris D et al. (2008). Borrelia burgdorferi. Genotype Predicts the Capacity for Hematogenous Dissemination during Early Lyme Disease. The Journal of Infectious Diseases. 198 (9): 1358–1364. <https://doi.org/10.1086/592279>.

Відомості про авторів:

Никитюк Світлана Олексіївна — лікар-інфекціоніст, к.мед.н., доц. каф. педіатрії дитячих хвороб з дитячою хірургією Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>.

Климнюк Сергій Іванович — д.мед.н., проф., зав. каф. мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

Пивоварчук Дмитро Степанович — студент 6-го курсу Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

Сверстюк Андрій Степанович — д.мед.н., проф. каф. медичної інформації Тернопільського НМУ імені І.Я. Горбачевського. Адреса: м. Тернопіль, майдан Волі, 1. Стаття надійшла до редакції 03.01.2023 р., прийнята до друку 13.03.2023 р.