

**КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕРИТЕМНИХ І  
БЕЗЕРИТЕМНИХ ФОРМ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ У ДІТЕЙ**

**CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF ERYTHEMATOUS AND  
NON-ERYTHEMATOUS FORMS OF LYME BORRELIOSIS IN CHILDREN**

**Галина Литвин**, доцент, к.м.н., позаштатний експерт з дитячих інфекційних хвороб ДООЗ ЛОДА, ДНП "Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького", кафедра дитячих інфекційних хвороб, e-mail: golytvyn2012@gmail.com, ORCID: 0000-0002-6902-1024.

**Нателла Баса**, педіатр PhD, MD, Медичний центр "Веселка", e-mail: natella.apfel@gmail.com, ORCID: 0000-0002-2117-0151

<https://doi.org/10.32447/bcet.2025.08>

**Анотація.** Хвороба Лайма – одна з найпоширеніших трансмісивних інфекцій, яка характеризується значною різноманітністю симптомів та проявів. Спричинюється спірохетами комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl), переносниками яких є іксодові кліщі. У складі комплексу *B. burgdorferi sensu lato* описано 18 різних видів боррелій, але на сьогоднішній день лише *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* та *B. afzelii* добре відомі як такі, що спричиняють захворювання у людей. Захворювання характеризується переважним ураженням шкіри, опорно-рухового апарату, серця та нервової системи. За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань хвороба Лайма була і продовжує залишатися хворобою, яка стрімко розвивається. За рівнем захворюваності і поширеності, важкістю клінічних проявів, частим переходом до рецидивного і затяжного перебігу Лайм-бореліоз (ЛБ) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної інфекційної патології Північної Америки, Азії і багатьох країн Європи. В останнє десятиріччя захворюваність на ЛБ невпинно зростає як в європейському регіоні в цілому, так і в Україні зокрема, тому ця ендемічна зоонозна хвороба стала предметом пильної уваги дослідників. Мета роботи: удосконалити діагностику та прогнозування перебігу хвороби, на підставі вивчення клінічних проявів та результатів лабораторних досліджень у дітей з Лайм-бореліозом. За допомогою лінійного імуноблотаналізу ми встановили етіологію захворювання у дітей з ЕФ та БЕФ ЛБ. У 38 пацієнтів (59,38%) з ІМЕ та у 14 дітей (87,5%) з ММЕ, Лайм-бореліоз був спричинений поєднанням трьох видів боррелій (*B.afzelii*, *B.burgdorferi*, *B.garinii*). Поєднання двох видів боррелій, *B.afzelii* та *B.burgdorferi*, виявлено у 17,19% дітей з ІМЕ. *B.garinii* була найчастішою причиною ІМЕ у пацієнтів, в яких ЛБ спричинений одним видом боррелій (6,25 %). Поєднання двох видів боррелій, *B.afzelii* та *B.garinii*, було причиною ММЕ у 12,5% дітей. У дітей з БЕФ ЛБ, поєднання трьох видів боррелій стало причиною захворювання у 10 осіб (45,45%); поєднання *B.afzelii* та *B.burgdorferi* зустрічалося у чотирьох боррелій. Лайм-артрит у дітей частіше розвивався внаслідок інфікування поєднанням боррелій: *B.burgdorferi*, *B.afzelii*, *B.garinii*. Причинами інших артритів були аутоімунні, інфекційні та травматичні чинники. Маркери запального процесу (СРП й ІЛ-6) були вищими у пацієнтів з Лайм-артритом у порівнянні з дітьми з артритом іншої етіології. Враховуючи результати досліджень на підставі використання математично-статистичних розрахунків, створено модель логістичної регресії, яка дає можливість передбачити розвиток дисемінованих безеритемних форм Лайм-бореліозу: Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва.

**Ключові слова:** Лайм-бореліоз, інфекція, діти, імуноблот, імуноферментний аналіз, Лайм-артрит, Лайм-кардит, боррелії, інтерлейкіни, антитіла, регресійна модель, цитокіни.

**Abstract.** Lyme disease is one of the most common vector-borne infections, with a wide variety of symptoms and manifestations. It is caused by spirochetes of the *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl) complex, which are transmitted by Ixodes ticks. 18 different species of *Borrelia* have been described within the *B. burgdorferi sensu lato* complex, but to date only *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, and *B. afzelii* are well known to cause disease in humans. The disease is characterized by predominant involvement of the skin, musculoskeletal system, heart, and nervous system. According to the Centers for Disease Control and Prevention, Lyme disease has been and continues to be a rapidly evolving disease. In terms of incidence and prevalence, severity of clinical manifestations, frequent transition to a recurrent and protracted course, Lyme borreliosis (LB) is one of the most pressing problems of modern infectious pathology in North America, Asia and many European countries. In the last decade, the incidence of LB has been steadily increasing both in the European region as a whole and in Ukraine in particular, so this endemic zoonotic disease has become the subject of close attention of researchers. The object of the research is to improve diagnostics and prognosis of the disease based on the study of clinical manifestations and laboratory test results in children with Lyme borreliosis. Using linear immunoblot analysis, we established the etiology of the disease in children with EF and NEF LB. In 38 patients (59.38%) with IME and in 14 children (87.5%) with MEM, Lyme borreliosis was caused by a combination of three species of *Borrelia* (*B.afzelii*, *B.burgdorferi*, *B.garinii*). The combination of two species of *Borrelia*, *B.afzelii* and *B.burgdorferi*, was detected in 17.19% of children with IME. *B.garinii* was the most frequent cause of IME in patients in whom LB was caused by one species of *Borrelia* (6.25%). The combination of two species of *Borrelia*, *B.afzelii* and *B. garinii*, was the cause of MEM in 12.5% of children. In children with NEF LB, the combination of three species of *Borrelia* was the cause of the disease in 10 people (45.45%); the combination of *B.afzelii* and *B.burgdorferi* was found in four *Borrelia*. Lyme arthritis in children more often developed as a result of infection with a combination of *Borrelia*: *B.burgdorferi*, *B.afzelii*, *B.garinii*. The causes of other arthritis were autoimmune, infectious and traumatic factors. Markers of the inflammatory process (CRP and IL-6) were higher in patients with Lyme arthritis compared to children with arthritis of other etiologies. Taking into account the results of studies based on the use of mathematical and statistical calculations, a logistic regression model was created, which makes it possible to predict the development of disseminated non-erythematous forms of Lyme borreliosis: Lyme arthritis and facial nerve paralysis.

**Keywords:** Lyme borreliosis, infection, children, immunoblot, ELISA, Lyme arthritis, Lyme carditis, borrelia, interleukins, antibodies, regression model, cytokines.

## I. АКТУАЛЬНІСТЬ ТЕМИ ТА СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НАУКОВЦІВ НА ПРОБЛЕМУ

Хвороба Лайма – одна з найпоширеніших трансмісивних інфекцій, яка характеризується значною різноманітністю симптомів та проявів.

Спричинюється спірохетами комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl), переносниками яких є іксодові кліщі. У складі комплексу *B. burgdorferi sensu lato* описано 18 різних видів боррелій, але на сьогоднішній день лише *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* та *B. afzelii* добре відомі як такі, що спричиняють захворювання у людей<sup>151</sup>.

Захворювання характеризується переважним ураженням шкіри, опорно-рухового апарату, серця та нервової системи<sup>152</sup>.

<sup>151</sup> Rudenko N, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH. Updates on borrelia burgdorferi sensu lato complex with respect to public health. Ticks and Tick-borne Diseases. 2011;2(3):123–8. doi:10.1016/j.ttbdis.2011.04.002

<sup>152</sup> Андрейчин М. Лайм-бореліоз / М. Андрейчин, М. Шкільна, М. Корда. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2021. – 376 с.

За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань хвороба Лайма була і продовжує залишатися хворобою, яка стрімко розвивається<sup>153</sup>.

За рівнем захворюваності і поширеності, важкістю клінічних проявів, частим переходом до рецидивного і затяжного перебігу Лайм-бореліоз (ЛБ) є однією з найбільш актуальних проблем сучасної інфекційної патології Північної Америки, Азії і багатьох країн Європи<sup>154</sup>.

В останнє десятиріччя захворюваність на ЛБ невідомо зростає як в європейському регіоні в цілому, так і в Україні зокрема, тому ця ендемічна зоонозна хвороба стала предметом пильної уваги дослідників<sup>155</sup>.

Основна частина України ендемічна за цим зоонозом, найбільша захворюваність на ЛБ реєструється в Західній Україні. Про перші випадки захворювання людей на хворобу Лайма в Україні відомо з 1994 р., але офіційна реєстрація захворювання в Україні ведеться з 2000 року. Рівень епідеміологічної реєстрації щороку зростає: показник захворюваності на Лайм бореліоз в Україні з 2000 року за 10 років зріс у 29 разів<sup>156</sup>.

Щороку в Україні фіксують півтори тисячі випадків зараження на кліщовий бореліоз. Проте за даними ВООЗ ця цифра занижена в 5-10 разів. Адже не завжди вчасно вдається діагностувати захворювання та призначити адекватну медикаментозну терапію.

В Україні за 2000–2004 рр. було зареєстровано 562 випадки хвороби Лайма, в 2005р. офіційно зареєстровано 228 випадків, в 2009р. кількість захворівших збільшилась до 979<sup>157</sup>. В 2011 р. кількість зареєстрованих випадків ХЛ зросла в 5,8 рази і склала 1276 випадки<sup>158</sup>. За рівнем захворюваності найбільш уражені: Київська (29,00 випадків на 100 тис. населення), Черкаська (25,4), Вінницька (23,9), Сумська (25,89) області та м. Київ (22,54).

Кількість випадків з підтвердженим діагнозом ХЛ невідомо зростає і станом на 2012 - 2014 рр. вже становила 5264 випадки, до того ж в м. Києві тільки за 2014 р. було зареєстровано 441 випадок, у 2015 р. – 782 випадки, за чотири місяці 2016 р. кількість хворих на ХЛ становила 140 випадків. За 7 місяців 2018 року було зареєстровано 2403 випадки захворювання на хворобу Лайма, а також один випадок кліщового вірусного енцефаліту<sup>159</sup>. Протягом 2019 року було зареєстровано 4 482 випадки ХЛ серед українців, 833 випадки зафіксували у жителів сільської місцевості, а 492 — у дітей до 17 років. За даними ЦГЗ, у 2020 році зареєстрували 2 745 випадків хвороби Лайма та 2 випадки кліщового енцефаліту. У 2021 році в Україні було зареєстровано 2 442 випадки хвороби Лайма. За 9 місяців 2022 року по Україні зареєстровано 2973 випадки хвороби Лайма, з них 433 дитини віком до 17 років, одна дитина до 1 року, 107 дітей від 1 до 4 років, 166 дітей від 5 до 9 років, 112 дітей від 10 до 14 років та 47 дітей від 15 до 17 років. За 9 місяців 2023 року виявлено 4051 випадки Лайм-бореліозу, з них 430 дітей віком до 17 років, одна дитина до 1 року, 87 дітей від 1 до 4 років, 157 дітей від 5 до 9 років, 123 дитини від 10 до 14 років та 42 дитини від 15 до 17 років. В Івано-Франківській області рівень захворюваності у дітей на хворобу Лайма зріс на 40% у 2023 році.

<sup>153</sup> <https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/index.html>

<sup>154</sup> Куляс С.М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу / С.М. Куляс // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2013. – № 20. – С. 245-250.

<sup>155</sup> Куляс С.М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу / С.М. Куляс // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2013. – № 20. – С. 245-250.

<sup>156</sup> Shostakovych-Koretska, L. R., Budayeva, I. V., Cherginets, A. V., Mavrutenkov, V. V., & Marchenko, N. Y. (2014). Лайм-бореліоз: питання діагностики і терапії. *ACTUAL INFECTOLOGY*, (2.03), 34-38.

<sup>157</sup> World Health Organization. Centralized Information System for Infectious Diseases. 2010. Available from: <http://data.euro.who.int/cisid/>.

<sup>158</sup> Куляс С.М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу / С.М. Куляс // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2013. – № 20. – С. 245-250.

<sup>159</sup> Косовська Тетяна Михайлівна, & Косовська В. О. (2019). Випадок Лайм-бореліозу в дитини. *Актуальна інфектологія*, 7 (1), 42-45.

З початку року в Івано-Франківській області зареєстрували 30 випадків хвороби Лайма, що на 7% більше, ніж торік<sup>160</sup>.

Сезонність захворювання припадає на період з квітня по жовтень місяць, але у зв'язку глобальним потеплінням сезонність починає зміщуватися і все більше повідомляється про укуси кліщів ранньою весною і навіть взимку. На даний час відбувається збільшення чисельності кліщів і збільшується кількість кліщів інфікованих бореліями, що в свою чергу призводить до збільшення кількості інфікованих дорослих і дітей. Тенденцію до збільшення частоти Лайм-бореліозу спостерігають найбільше на заході та півночі України<sup>161</sup>.

У багатьох дітей вчасно не діагностують хворобу Лайма і вчасно не розпочинають необхідне лікування або у них взагалі відсутня необхідна етіотропна терапія у зв'язку з відсутністю мігруючої еритеми, як типового прояву ранньої стадії ЛБ.

Причиною першого звернення по лікарську допомогу в дітей здебільшого є дисемінована стадія Лайм-бореліозу, що свідчить про низьку інформованість населення про бореліоз, загрозу органних уражень, віддалених у часі від укусу. Саме тому існує нагальна необхідність проведення санітарно-освітньої роботи серед батьків і лікарів первинної ланки надання медичної допомоги щодо наслідків укусів кліщів і заходів з їх запобігання<sup>162</sup>.

Дослідження хвороби Лайма розпочалось більше сорока років тому. Вперше ця хвороба згадується в роботі А. Steere (1977 р.), де автор подав результати дослідження запальної артропатії, пов'язаної з укусом іксодових кліщів серед дітей в м. Лайм (штат Коннектикут, США)<sup>163,164</sup>.

Хвороба Лайма (кліщовий бореліоз, Лайм-бореліоз) – це інфекційне природно-вогнищеве трансмісивне захворювання, яке спричиняється бактеріями комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* (Bbsl) і характеризується переважним ураженням шкіри, серцево-судинної системи, нервової системи та опорно-рухового апарату<sup>165,166</sup>.

Збудник хвороби Лайма - грамнегативна спірохета з родини Spirochaetaceae, роду *Borrelia*. За своєю структурою це рухливі спірохети, що нагадують штопороподібну звивисту спіраль. Борелії не утворюють токсини, але мають три групи антигенів: поверхневі, джгутиковий та цитоплазматичний. Поверхневі антигени — це білки зовнішньої оболонки (Osp-outer space protein, OspA, OspB, OspC, OspD, OspE, OspF й ін.), які є основними антигенами і єдиним фактором вірулентності борелій і на які в основному розвивається імунна відповідь організму<sup>167</sup>.

До складу комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* входить близько 18 різних видів борелій. Дев'ять з них, а саме *B. americana*, *B. andersonii*, *B. californiensis*, *B. carolinensis*, *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdi*, *B. sinica* та *B. yangtze*, ще не було виділено від людини, тоді як 9 інших видів (*B. afzelii*, *B. bavariensis*, *B. bissettii*, *B. burgdorferi sensu stricto*., *B. garinii*, *B. kurtenbachii*, *B. lusitaniae*, *B. spielmanii* та *B. valaisiana*) володіють патогенним потенціалом для людини. На сьогодні, лише 3 вида борелій

<sup>160</sup> <https://phc.org.ua/monitoring-i-statistika>

<sup>161</sup> Шкільна, М. І., Васильєва, Н. А., & Яворська, К. Б. (2016). Спектр збудників асоційованого Лайм-Бореліозу в хворих із деякими хворобами шкіри. *Дерматологія та венерологія*, (3), 87-88.

<sup>162</sup> Косовська Тетяна Михайлівна, & Косовська В. О. (2019). Випадок Лайм-бореліозу в дитини. *Актуальна інфектологія*, 7 (1), 42-45.

<sup>163</sup> Barbour, A. G., & Benach, J. L. (2019). Discovery of the Lyme Disease Agent. *mBio*, 10(5), e02166-19. <https://doi.org/10.1128/mBio.02166-19>

<sup>164</sup> Steere, A. C., Grodzicki, R. L., Kornblatt, A. N., Craft, J. E., Barbour, A. G., Burgdorfer, W., Schmid, G. P., Johnson, E., & Malawista, S. E. (1983). The spirochetal etiology of Lyme disease. *The New England journal of medicine*, 308(13), 733-740. <https://doi.org/10.1056/NEJM198303313081301>

<sup>165</sup> Попович О.О. Лайм-бореліоз : сучасна проблема інфектології (клінічна лекція) / О.О. Попович // Актуальна інфектологія. – 2016. – № 3. – С. 114-122. DOI: 10.22141/2312-413x.3.12.2016.81725.

<sup>166</sup> Nyktyuk, S. O., & Klymniuk, S. I. (2020). Lyme borreliosis in children.

<sup>167</sup> Куляс С.М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу / С.М. Куляс // Biomedical and biosocial anthropology. – 2013. – № 20. – С. 245-250.

найчастіше спричиняють Лайм-бореліоз, а саме *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *Borrelia garinii* та *Borrelia afzelii*. *Borrelia burgdorferi sensu stricto* як правило поширена в Північній Америці та в Європі. *B. garinii*, асоційована з ураженням нервової системи та *B. afzelii*, пов'язана з ураженням шкіри, переважають в Європі та Азії, але відсутні в Північній Америці<sup>168</sup>.

Лайм-бореліоз — це зоонозна інфекція з трансмісивним механізмом передачі, яку спричиняють бактерії *Borrelia burgdorferi* (рідше — *B. mayonii*).

Для захворювання характерна весняно-осіння сезонність. Природними резервуарами для борелій є гризуни, птахи, олені та велика рогата худоба. Зараження людини настає при укусі кліща, інфікованого бореліями<sup>169</sup>.

Основна частина України - ендемічна за цим зоонозом. Найвищий рівень захворюваності на ЛБ реєструється в її західному регіоні. Офіційна реєстрація хвороби Лайма в Україні ведеться з 2000 року. Рівень епідеміологічної реєстрації щороку зростає: показник захворюваності на Лайм бореліоз в Україні з 2000 року за 10 років зріс у 29 разів<sup>170</sup>.

В Україні циркулює 5 генотипів борелій комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*: *B. burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. valasiana*, A14S<sup>171</sup>.

**Епідеміологія. Етіологія.** Єдиними переносниками борелій від тварини до людини є іксодові кліщі. На території США переважають кліщі *Ixodes scapularis*, для території Північної Америки та Азії характерні кліщі *I. pacificus*, для території Європи - *I. ricinus*.

Цикл розвитку іксодових кліщів триває два роки. За два роки кліщ проходить 4 стадії розвитку: яйце, личинка, німфа та доросла особина. Тільки личинки, німфи та дорослі самки кліщів потребують кров для життєдіяльності і лише кліщі на стадіях німф та дорослих особин можуть передавати *B. burgdorferi*. Самки кліщів відкладають яйця навесні, влітку з них з'являються личинки. Наступної весни з личинки утворюється німфа, з якої восени розвивається доросла особина кліща - імаго. Кліщі заражаються бореліями, харчуючись на інфікованих тваринах. Личинки і німфи харчуються на дрібних тваринах (полівки, миші). Доросла особина - на більших тваринах, найчастіше це є олені. Єдиним резервуаром *B. burgdorferi* є дрібні гризуни, а олені відіграють важливу роль для виживання збудника взимку. Іксодові кліщі також є переносниками кліщового енцефаліту, моноцитарного ерліхіозу, гранулоцитарного анаплазмозу людини та бабезіозу<sup>172</sup>.

Роз'яснення патогенних особливостей *Borrelia* на основі їхнього генетичного складу відображено у великій кількості наукових джерел<sup>173</sup>.

Борелії містяться в кишківнику кліщів і зі слиною переносяться в місце укусу, спричиняючи інфікування<sup>174</sup>. У кишківнику інфікованого кліща на поверхні спірохети експресується зовнішній поверхневий білок OspA, водночас OspC активується при інокуляції борелій зі слинної залози кліща в шкіру ссавців. Для контролю та ерадикації *B. burgdorferi* формується відповідь вродженого і

<sup>168</sup> McCarthy, C. A., Helis, J. A., & Daikh, B. E. (2022). Lyme Disease in Children. *Infectious disease clinics of North America*, 36(3), 593–603. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.03.002>

<sup>169</sup> Козловська А. Лайм-бореліоз: сучасний алгоритм діагностики, лікування та профілактики / А. Козловська // Український медичний часопис. – 2020. 6 квітня: [електронний ресурс]. Режим доступу: <https://www.umj.com.ua/article/174194/lajm-borelioz-suchasnijalgoritmiagnostiki-likuvannya-ta-profilaktiki>.

<sup>170</sup> Nykutyuk, S. O., Sverstiuk, A. S., Ryvovarchuk, D. S., & Klymnyuk, S. I. (2023). Багатофакторна модель прогнозування тяжкого перебігу та ураження органів і систем при Лайм-бореліозі в дітей. *Modern Pediatrics. Ukraine*, (2 (130)), 6-16.

<sup>171</sup> Никитюк, С. О., Гаріян, Т. В., & Левенець, С. С. актуальні питання профілактики хвороби Лайма та кліщового енцефаліту в Україні. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 23-26.

<sup>172</sup> Литвин Г. О. Хвороба лайма у дітей на сучасному етапі [Електронний ресурс] / Г. О. Литвин, Н. Р. Баса // Інфекційні хвороби. – 2021. – № 2. – С. 73–84. – Режим доступу: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.2.11797>

<sup>173</sup> Schneider, T. R., Frank, S., Beuttl, A., Diener, S., Mertz, K., Tzankov, A., Tettborn, B., & Fluri, F. (2021). Detection of intact *Borrelia garinii* in a sural nerve biopsy. *Muscle & nerve*, 63(6), E52–E55. <https://doi.org/10.1002/mus.27215>

<sup>174</sup> Lyme disease [internet]. Access mode : <https://emedicine.medscape.com/article/330178-overview>. Updated 01.08.2019.

адаптивного імунітетів із залученням макрофагів та антитіло-опосередкованого фагоцитозу спірохет. Оскільки *B. burgdorferi* не виробляє токсини, протеази або інші інвазивні молекули, більшість симптомів при захворюванні виникають внаслідок дії імунних механізмів організму господаря<sup>175</sup>. Щоб спірохети перемістилися з кишечника в дерму, потрібно щонайменше 48 годин.

**Патогенез.** У дермі спірохети розмножуються і починають поширюватися локально. Спірохети *Borrelia burgdorferi* піддаються адгезії до ендотеліальних клітин та мігрують через ендотеліальні шари до позаклітинного матриксу. Укус кліща разом із наявністю спірохет у дермі активує вроджену імунну відповідь, яка включає поглинання спірохет імунними ефektorними клітинами. Вивільнення прозапальних цитокінів макрофагами призводить до подальшого залучення клітин вродженого імунітету та Т-клітин до інфікованої ділянки. Цей запальний каскад викликає гіперемію в капілярах, що призводить до характерного висипу (ME), який зазвичай є першим симптомом інфекції<sup>176,177</sup>.

Після penetрації борелій в дерму і виходу їх у судини починається гематогенна дисемінація збудника. Передаватися збудник від кліща до людини може також лімфогенним та периневральним шляхом, залежно від місця укусу<sup>178</sup>. Пізні ускладнення інфекції є результатом імунної відповіді на збудник. В організмі людини борелії можуть зберігатися до 10 років та довше. Борелії можуть приймати неактивні форми, які при несприятливих умовах не мають антигенного впливу, змінювати свою антигенну структуру, забезпечуючи собі довготривалу персистенцію в організмі господаря<sup>179</sup>.

*Borrelia burgdorferi* використовує декілька різних механізмів, щоб уникнути імунної відповіді господаря. Борелії інактивують систему комплементу через регуляцію зовнішніх поверхневих білків та зв'язування регуляторів комплементу. *B. burgdorferi* також уникає виявлення через антигенну варіацію зовнішнього поверхневого білка VlsE, який відіграє ключову роль у стратегії виживання *Borrelia*. Антигенні варіації борелій є тактикою ухилення від імунітету господаря. У той час як адаптивна імунна відповідь хазяїна працює на вироблення антиген-специфічних антитіл для знищення інфекцій, збудник створює нову варіацію антигену, що унеможливорює розпізнавання антитілами, які виробляє господар. Після проникнення в організм хазяїна бактерії *Borrelia* постійно змінюють VlsE, локалізовані на їх поверхні, і таким чином намагаються уникнути розпізнавання та елімінації імунною системою. Понад 85% IgG-позитивних сироваток можна ідентифікувати тільки шляхом оцінки VlsE. Ген VlsE необхідний для початкової та персистуючої Лайм-інфекції<sup>180</sup>.

Вважається, що, змінюючи поверхневі епітопи VlsE, спірохета *B. burgdorferi* перевершує реакцію антитіл господаря, що призводить до персистенції інфекції в організмі<sup>181</sup>.

Білок р39, або основний мембранний протеїн A є одним із компонентів імуногенної клітинної мембрани *Borrelia burgdorferi*. BmpA експресується під час інвазії спірохет, а також в еволюції

<sup>175</sup> Volokha, A.P. (2014). Lyme disease (tick-borne borreliosis) in children. *Infektsiini khvoroby – Infectious Diseases*, 1, 80-87. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2014.1.4739> [in Ukrainian].

<sup>176</sup> Vig, D. K., & Wolgemuth, C. W. (2014). Spatiotemporal evolution of erythema migrans, the hallmark rash of Lyme disease. *Biophysical Journal*, 106(3), 763–768. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2013.12.017>

<sup>177</sup> Wasiluk, A., Zalewska-Szajda, B., Waszkiewicz, N., Kępa, A., Szajda, D., Wojewódzka-Żeleźniakowicz, Zwiierz, K. (2011). Lyme disease: etiology, pathogenesis, clinical courses, diagnostics and treatment. *Progress in Health Sciences*, 1, 179-186.

<sup>178</sup> Sorokman, T.V., & Moldovan, P.M. (2018). Lyme disease in childhood: a look at the problem and a clinical case. *Aktualna infektologhiia – Topical Infectology*, 6 (1), 1-6. DOI: 10.22141/2312- 413x.6.1.2018.125628 [in Ukrainian].

<sup>179</sup> Chemych, M., & Luta, I. (2020). Lyme disease. Modern issue condition. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 8(2), 230-241 [in Ukrainian].

<sup>180</sup> Anderson, C., & Brissette, C. A. (2021). The Brilliance of *Borrelia*: Mechanisms of Host Immune Evasion by Lyme Disease-Causing *Spirochetes*. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(3), 281. <https://doi.org/10.3390/pathogens10030281>

<sup>181</sup> Bankhead, T., & Chaconas, G. (2007). The role of VlsE antigenic variation in the Lyme disease spirochete: persistence through a mechanism that differs from other pathogens. *Molecular microbiology*, 65(6), 1547–1558. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2007.05895.x>

артриту хвороби Лайма. Він належить до сімейства ліпопротеїнів BMP. Провідні продукти основного мембранного білка *B. burgdorferi* (bmp) A/B оперона, які індукуються в суглобах людини, володіють запальними властивостями. Неліпідні та ліпідні версії BmpA індукують прозапальні цитокіни TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$  у синовіальних клітинах людини. Індукція цитокінової відповіді у синовіальних клітинах потенційно може сприяти виникненню Лайм-артриту<sup>182</sup>.

На сьогоднішній день описано нове захворювання «Південна асоційована з укусом кліща висипна хвороба» (STARI), що характеризується наявністю висипу, подібного до МЕ і легкими грипоподібними симптомами, які асоціюються з укусом кліща Lone Star (*Amblyomma americanum*), потенційним збудником є *Borrelia lonestari*<sup>183</sup>. Деякі дослідники припускають, що STARI може бути наслідком впливу токсинів слини від укусу *Amblyomma americanum*<sup>184</sup>. Доки не буде остаточного діагностичного тесту на цю хворобу та доки збудник не буде остаточно виділений від людей, більшість наших уявлень про епідеміологію, клінічні ознаки та лікування залишатимуться спекулятивними<sup>185</sup>.

МЕ - подібні висипання у хворих на STARI бувають поодинокими або множинними, з нерівними межами та центральним просвітленням. Деякі пацієнти мають папулу в центрі ЕМ-подібних уражень. На момент встановлення діагнозу діаметр еритем коливався від 3 до 10 см. Пацієнти з STARI часто скаржаться на головний біль, підвищення температури тіла, втому та/або нудоту. До цього часу не було виявлено довгострокових ускладнень або ознак рецидиву після лікування<sup>186</sup>. На даний момент немає доступних серологічних тестів на антитіла для виявлення гострої інфекції *B. lonestari* або контакту з кліщами *Amblyomma*. Діагноз залишається клінічним і ґрунтується на сумісних симптомах і результатах фізичного обстеження людини, яка в анамнезі мала укуси кліща з відомої ендемічної території кліща Lone Star<sup>187</sup>.

Пацієнтам з МЕ-подібними ураженнями та потенційним контактом з кліщами пропонується провести антимікробну терапію згідно протоколу лікування ЛБ<sup>188</sup>.

### Клінічні особливості перебігу та стадійності хвороби Лайма

У перебігу хвороби Лайма, яку часто називають «великим імітатором» виділяють 3 стадії: рання локалізована, рання дисемінована та пізня дисемінована стадія. Спірохети *Borrelia burgdorferi* демонструють тропність до сполучної тканини серця, синовіальної оболонки, ендотелію судин, а також до зв'язок і сухожиль.

<sup>182</sup> <https://www.rockland.com/categories/primary-antibodies/p39-antibody-200-401-C17/>

<sup>183</sup> Goddard J. (2017). Not All Erythema Migrans Lesions Are Lyme Disease. *The American journal of medicine*, 130(2), 231–233. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.08.020>

<sup>184</sup> Kannangara, D. W., & Patel, P. (2018). Report of Non-Lyme, Erythema Migrans Rashes from New Jersey with a Review of Possible Role of Tick Salivary Toxins. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 18(12), 641–652. <https://doi.org/10.1089/vbz.2018.2278>

<sup>185</sup> James, A. M., Liveris, D., Wormser, G. P., Schwartz, I., Montecalvo, M. A., & Johnson, B. J. (2001). *Borrelia lonestari* infection after a bite by an *Amblyomma americanum* tick. *The Journal of infectious diseases*, 183(12), 1810–1814. <https://doi.org/10.1086/320721>

<sup>186</sup> Abdelmaseih, R., Ashraf, B., Abdelmasih, R., Dunn, S., & Nasser, H. (2021). Southern Tick-Associated Rash Illness: Florida's Lyme Disease Variant. *Cureus*, 13(5), e15306. <https://doi.org/10.7759/cureus.15306>

<sup>187</sup> Molins, C. R., Ashton, L. V., Wormser, G. P., Andre, B. G., Hess, A. M., Delorey, M. J., Pilgard, M. A., Johnson, B. J., Webb, K., Islam, M. N., Pegalajar-Jurado, A., Molla, I., Jewett, M. W., & Belisle, J. T. (2017). Metabolic differentiation of early Lyme disease from southern tick-associated rash illness (STARI). *Science translational medicine*, 9(403), eal2717. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2717>

<sup>188</sup> Lantos, P. M., Rumbaugh, J., Bockenstedt, L. K., Falck-Ytter, Y. T., Aguero-Rosenfeld, M. E., Auwaerter, P. G., Baldwin, K., Bannuru, R. R., Belani, K. K., Bowie, W. R., Branda, J. A., Clifford, D. B., DiMario, F. J., Jr, Halperin, J. J., Krause, P. J., Laverne, V., Liang, M. H., Cody Meissner, H., Nigrovic, L. E., Nocton, J. J., Zemel, L. S. (2021). Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Lyme Disease. *Arthritis care & research*, 73(1), 1–9. <https://doi.org/10.1002/acr.24495>

Зазвичай, клінічні прояви захворювання у дітей і дорослих є схожими, окрім менінгополірадикулонеуриту (синдром Баннварта) й хронічного атрофічного акродерматиту, які є нетиповими проявами для дітей<sup>189</sup>.

### **Характеристика ранньої локалізованої стадії хвороби Лайма**

Початковим проявом захворювання є типове ураження шкіри, відоме як мігруюча еритема – пляма червоного кольору, яка протягом кількох тижнів, поступово, відцентрово розростається.

Первинна мігруюча еритема (МЕ) є основною клінічною ознакою для ранньої локалізованої стадії хвороби Лайма. Може виникати через 3-30 днів (в середньому 7-14) після укусу кліща<sup>190</sup>. У дітей найчастіше виявляють кліщів на волосистій частині голови, в ділянці вушних складок, навколо пупка. Мігруюча еритема не підвищується над рівнем шкіри (можуть підніматися незначною мірою лише краї МЕ), не болюча, лущення не характерне. Але МЕ може супроводжуватися свербіжем та відчуттям печіння<sup>191</sup>. Гомогенно забарвлена мігруюча еритема діаметром не менше 5 см є діагностичною ознакою ранньої локалізованої стадії хвороби Лайма. Проте вона може набувати класичного вигляду мішені, спостерігатися як дуга (симптом батога), еритеми з просвітленням у центрі та чіткими контурами, гомогенно забарвленої еритеми з некрозом/везикулою/кірочкою в центрі, еритеми синюшного забарвлення без центрального просвітлення<sup>192</sup>. В центрі еритеми може виникати некроз, що свідчить про силу імунної відповіді. При прогресуванні патологічного процесу МЕ з кожним днем збільшується у розмірі і може досягати 70 см в діаметрі<sup>193</sup>. Край еритеми представлений вузькою еритематозною смужкою (завширшки від кількох міліметрів до 1–2 см). Край еритеми, внаслідок її збільшення, може розриватися, перетворюючись на гірляндоподібну смугу.

Невиражена еритема проявляється після прийому гарячої ванни. Залежно від локалізації еритеми – у пахвовій, стегновій, привушній, пахвинній ділянках і ділянці шиї може розвиватися регіонарний лімфаденіт.

У більшості випадків хвороба Лайма супроводжується наявністю МЕ. Проте є дані, що у 20-40% випадків Лайм-бореліоз перебігає в безеритемній формі, що значно утруднює діагностику захворювання<sup>194</sup>. Висловлено припущення, що саме *B. miyamotoi* викликають безеритемні форми ЛБ<sup>195</sup>. При цьому можуть спостерігатися ураження нервової системи, суглобів, серця, очей. Є підстави вважати, що значна кількість безеритемних випадків хвороби Лайма не діагностується, вони маскуються як прояви багатьох неврологічних, ревматологічних і кардіологічних синдромів, тож хворі не отримують вчасного належного протимікробного лікування. Результати проведених досліджень свідчать про високу частку серопозитивних осіб серед пацієнтів неврологічних стаціонарів. Так, серед мешканців (n=61) Львова, які з різними діагнозами госпіталізувалися в неврологічне відділення, протиборелійні антитіла класу IgG

<sup>189</sup> Esposito, S., Bosis, S., Sabatini, C., Tagliaferri, L., & Principi, N. (2013). *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 17(3), e153–e158. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.09.014>

<sup>190</sup> Пуренко О.О. Особливості перебігу хвороби Лайма (бореліозу) у дитячому віці / О.О. Пуренко, О.А. Прокопович // Медсестринство. – 2018. – № 4. – С. 50-52.

<sup>191</sup> Feder H. M. Jr. Lyme disease in children / H. M. Feder Jr. // *Infectious Disease Clinics of North America*. – 2008. – Vol. 22, N 2. – P. 315-326. DOI: 10.1016/j.idc.2007.12.007.

<sup>192</sup> [https://www.cdc.gov/lyme/signs\\_symptoms/rashes.html](https://www.cdc.gov/lyme/signs_symptoms/rashes.html)

<sup>193</sup> Wetter, D. A., & Ruff, C. A. (2011). Erythema migrans in Lyme disease. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 183(11), 1281. <https://doi.org/10.1503/cmaj.101533>

<sup>194</sup> Зінчук О.М. Безеритемні форми лайм-бореліозу: важливість своєчасної діагностики / О.М. Зінчук // Науковий вісник Ужгородського університету. Сер.: Медицина. – Ужгород, 2008. – Вип. 34. – С. 60-62.

<sup>195</sup> Karan, L., Makenov, M., Kolyasnikova, N., Stukolova, O., Toporkova, M., & Olenkova, O. (2018). Dynamics of Spirochetemia and Early PCR Detection of *Borrelia miyamotoi*. *Emerging infectious diseases*, 24(5), 860–867. <https://doi.org/10.3201/eid2405.170829>

виявлені в 10 пацієнтів, що становить 16,4% обстежених, натомість серед донорів крові (n=60) було лише 3 (5%) серопозитивні особи ( $p < 0,05$ )<sup>196</sup>.

Окрім шкірних проявів рання локалізована стадія характеризується інтоксикаційним синдромом (підвищенням температури тіла, ознобом, міалгіями, артралгіями, болем голови)<sup>197</sup>.

Офтальмологічні симптоми виникають нечасто і зазвичай проявляються кон'юнктивітом в ранній локалізованій стадії Лайм-бореліозу. Інколи можуть виникати увеїт, кератит та епісклерит.

Мігруюча еритема - це клінічний діагноз. Серологічні дослідження в пацієнтів з ранніми проявами захворювання можуть бути негативні, але позитивні результати не підтверджують діагноз МЕ, так як фонові серопозитивність є високою в деяких ендемічних регіонах. Також раннє призначення антибіотикотерапії може послабити вироблення антитіл, що призведе до негативних результатів серологічних досліджень. Якщо клінічно є підозра на атипичний прояв МЕ, виявлення спірохет в біоптатах з підозрілих ділянок за допомогою культурального дослідження і/або ПЛР є важливим в підтвердженні інфекції спричиненої *B. burgdorferi* s.l.<sup>198</sup>.

Якщо на ранній локалізованій стадії пацієнт не отримує лікування - еритема зникає, і в третини хворих захворювання не розвивається. Однак у інших 2/3 хворих переходить у наступну стадію.

На цій стадії МЕ слід диференціювати з дерматомікозами, запаленням підшкірно-жирової тканини, реакцією гіперчутливості на укуси кліщів, яка зазвичай менша 5 см в діаметрі з характерним свербіжем, контактним дерматитом, кропив'янкою<sup>199</sup>.

#### **Характеристика ранньої дисемінованої стадії хвороби Лайма**

*Рання дисемінована стадія (друга стадія)* розвивається, якщо пацієнт не отримує необхідне лікування під час ранньої локалізованої стадії. Рання дисемінована стадія починається через 3-5 тижнів після укусу кліща і супроводжується появою множинної мігруючої еритеми внаслідок гематогенної дисемінації збудника. Елементи множинної мігруючої еритеми є менші, ніж первинна МЕ, вони не збільшуються в розмірі з часом і швидко зникають<sup>200,201</sup>.

Параліч черпних нервів, особливо лицевого, доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, менінгіт та кардит можуть спостерігатися у дітей під час ранньої дисемінованої стадії.

Лімфоцитарний менінгіт, нейропатія черепних нервів та радикулоневрит є класичною тріадою гострого раннього неврологічного Лайм-бореліозу<sup>202,203,204</sup>.

Рідкісним шкірним проявом ранньої дисемінованої стадії Лайм-бореліозу у дітей є бореліозна лімфоцитоза (БЛ). БЛ є підтипом гетерогенної групи доброякісних лімфопроліферативних

<sup>196</sup> Копча ВС, Васильєва НА, Шкільня МІ, та ін. Діагностичні можливості імунного блотингу при бореліозі. Здоров'я України 21 сторіччя. 2016; (11-12): 73-4.

<sup>197</sup> Банадига НВ, Рогальський ІО. (2020). Практичні аспекти хвороби Лайма у дітей. Сучасна педіатрія. Україна. 5(109): 33-38. doi 10.15574/SP.2020.109.33.

<sup>198</sup> Lyme borreliosis: clinical case definitions for diagnosis and management in Europe / G. Stanek, V. Fingerle, K. P. Hunfeld [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2011. – Vol. 17, N 1. – P. 69-79. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2010.03175.x.

<sup>199</sup> Pearson S. Recognising and understanding Lyme disease / S. Pearson // Nursing Standard. – 2014. – Vol. 29, N 1. – P. 37-43. DOI: 10.7748/ns.29.1.37.e9073.

<sup>200</sup> Cardenas-de la Garza, J. A., De la Cruz-Valadez, E., Ocampo-Candiani, J., & Welsh, O. (2019). Clinical spectrum of Lyme disease. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 38(2), 201-208. https://doi.org/10.1007/s10096-018-3417-1

<sup>201</sup> Arnez, M., Pleterski-Rigler, D., Ahcan, J., Ruzić-Sabljic, E., & Strle, F. (2001). Demographic features, clinical characteristics and laboratory findings in children with multiple erythema migrans in Slovenia. *Wiener klinische Wochenschrift*, 113(3-4), 98-101.

<sup>202</sup> D'Alessandro, M., Loy, A., & Castagnola, E. (2017). Management of Lyme Disease in European Children: a Review for Practical Purpose. *Current infectious disease reports*, 19(8), 27. https://doi.org/10.1007/s11908-017-0582-9

<sup>203</sup> Pachner A. R. (1995). Early disseminated Lyme disease: Lyme meningitis. *The American journal of medicine*, 98(4A), 30S-43S. https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)80042-4

<sup>204</sup> Kozak, S., Kaminiów, K., Kozak, K., & Paprocka, J. (2021). Lyme Neuroborreliosis in Children. *Brain sciences*, 11(6), 758. https://doi.org/10.3390/brainsci11060758

захворювань, які називаються шкірними псевдолімфомами<sup>205,206</sup>. Маніфестує як одиничний синювато-червоний утвір, який найчастіше локалізується у ділянці мочки вуха, сосків або калитки і частіше зустрічається у дітей, ніж у дорослих. Такі зміни викликаються В-клітинною лімфоцитарною інфільтрацією дерми та підшкірно-жирової клітковини, що спричинює зміну кольору та набряк ураженої ділянки. Зазвичай симптоми з'являються протягом декількох днів - 6 місяців після укусу кліща, найчастіше - у серпні чи вересні. Виявлення симптомів без безпосередньої близькості до часу укусу кліща може призвести до помилок у діагностиці і лікуванні<sup>207</sup>. Водночас з бореліозною лімфоцитомою на тілі дитини може візуалізуватись МЕ, що однозначно вказує нам на причину захворювання. Та все ж частіше БЛ з'являється після зникнення МЕ і по'язати ці стани для практикуючого лікаря може бути складно.

За відсутності відповідного лікування лімфоцитомою може зберігатися місяцями і поєднуватися з іншими проявами Лайм-бореліозу. Як правило, на момент звернення, пацієнти з бореліозною лімфоцитомою є серопозитивними<sup>208</sup>. Гістологічне дослідження необхідне у випадку діагностичної невизначеності для виключення діагнозу лімфоми шкіри або інших злоякісних утворень. БЛ має типовий гістологічний вигляд щільного, дифузного лімфоцитарного інфільтрату з плазматичними клітинами по всій дермі, який рідко поширюється в епідерміс. Часто є помітними лімфоїдні фолікули із зародковими центрами, які на відміну від інших В-клітинних псевдолімфом, як правило, не мають мантийної зони. Бореліозна лімфоцитомою дуже рідко реєструється в США, але є добре знаною в Європі, де частіше зустрічаються кліщі роду *Ixodes*, а саме *Ixodes ricinus*<sup>209</sup>.

*Borrelia afzelii* є найбільш переважаючим видом пов'язаним з розвитком бореліозної лімфоцитомою в Європі. Саме це може бути причиною негативних результатів ІФА та імуноблоту до борелій. На сьогодні немає доступних лабораторних тестів на *B. afzelii* в США, а тестування випадків бореліозної лімфоцитомою в Європі повідомляє про низьку чутливість до 40%<sup>210</sup>. Якщо є підозра на одиничну бореліозну лімфоцитомою слід розпочати антибіотикотерапію, щоб запобігти розвитку дисемінованої стадії<sup>211</sup>.

*Нейробореліоз* може проявлятися залученням в процес: *черепно-мозкових нервів* (паралічем), *периферичної нервової системи* (радикулонейропатія, яка може проявлятися онімінням, поколюванням, «стріляючим» болем або слабкістю в руках або ногах), *центральної нервової системи* (Лайм-менінгіт)<sup>212</sup>.

<sup>205</sup> Hofmann, H., Fingerle, V., Hunfeld, K. P., Huppertz, H. I., Krause, A., Rauer, S., Ruf, B., & Consensus group (2017). Cutaneous Lyme borreliosis: Guideline of the German Dermatology Society. *German medical science : GMS e-journal*, 15, Doc14. <https://doi.org/10.3205/000255>

<sup>206</sup> Arnez, M., & Ružić-Sabljic, E. (2015). Borreliol Lymphocytoma in Children. *The Pediatric infectious disease journal*, 34(12), 1319–1322. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000884>

<sup>207</sup> Remiker, A., Haslam, D. & Kalfa, T.A. A painless erythematous swelling of the external ear as a manifestation of Lyme disease: a case report. *J Med Case Reports* 14, 48 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02377-x>

<sup>208</sup> Myszkowska-Torz, A., Tomaszewski, M., Kotowski, M., Wiczak, C., Figlerowicz, M., & Mazur-Melewska, K. (2022). Cutaneous Manifestations of Lyme Borreliosis in Children-A Case Series and Review. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(1), 72. <https://doi.org/10.3390/life13010072>

<sup>209</sup> Borchers, A. T., Keen, C. L., Huntley, A. C., & Gershwin, M. E. (2015). Lyme disease: a rigorous review of diagnostic criteria and treatment. *Journal of autoimmunity*, 57, 82–115. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.09.004>

<sup>210</sup> Llamas-Velasco, M., & Paredes, B. E. (2018). Borrelia Lymphocytoma Mimicking Butterfly Rash in a Pediatric Patient. *The American Journal of dermatopathology*, 40(3), 216–218. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000001013>

<sup>211</sup> Scheerer, C., Dersch, R., Huppertz, H. I., & Hofmann, H. (2020). Lyme-Borreliose: Kutane und neurologische Manifestationen, Falldefinitionen und Therapie [Lyme Borreliosis: Cutaneous and Neurologic Manifestations, Case Definitions and Therapy]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946), 145(1), 19–28. <https://doi.org/10.1055/a-0793-4513>

<sup>212</sup> CDC-Neurologic Lyme disease [internet]. – Access mode : <https://www.cdc.gov/lyme/treatment/NeurologicLyme.html>. Updated – October 23, 2020.

Клінічні прояви ураження нервової системи при Лайм-бореліозі зазвичай починаються через 2-18 тижнів після укусу кліща. Мігруюча еритема не завжди їм передують<sup>213</sup>. Менінгорадикуліт та радикулоневрит, класичні форми нейробореліозу в дорослих, зазвичай не зустрічаються у дітей. Діагноз нейробореліозу може базуватися на симптомах менінгізму з болем голови чи без нього, дратівливістю, млявістю і може бути асоційований з паралічем черепно-мозкових нервів. Ураження черепних нервів найчастіше проявляється паралічем лицевого нерва (VII пара). Двобічний параліч лицевого нерва є важливим діагностичним критерієм хвороби Лайма<sup>214</sup>.

Для діагностики Лайм-менінгіту проводять спинно-мозкову пункцію. При аналізі ліквору виявляють лімфоцитарний плеоцитоз, нормальний рівень глюкози, незначно підвищений рівень білка, що потребує діагностичного пошуку для виключення менінгіту вірусної етіології. Для остаточного підтвердження нейробореліозу необхідне виявлення інтратекального синтезу антитіл до борелій<sup>215,216</sup>. При тестуванні на інтратекальні антитіла важливо враховувати, що антитіла в сироватці крові пасивно переносяться в спинномозкову рідину (СМР) у деяких пацієнтів з хворобою Лайма. Щоб контролювати цей перехід, СМР і сироватка крові повинні бути зібрані в той самий день і розведені для вирівнювання загальної концентрації білка або IgG. Оптичний показник відношення IgG між СМР та сироваткою >1.0 вказує на активну інтратекальну продукцію антитіл. Паралельно з дослідженням ліквору слід проводити визначення антитіл до борелій в сироватці крові та блот-аналіз. В типових випадках гострого нейробореліозу виявляється лише позитивний IgM до борелій, позитивні IgG з'являються пізніше<sup>217</sup>.

Лайм-менінгіт у дітей за ознаками і симптомами подібний до перебігу вірусного менінгіту. В клінічній практиці є правило семи, яке застосовують для прогнозування Лайм-менінгіту: діти з < ніж 7 днів головних болей, < ніж 70% мононуклеарів в спинномозковій рідині і з відсутністю паралічу 7 пари (або іншої) черепних нервів класифікуються як такі, що мають низький ризик розвитку Лайм-менінгіту<sup>218</sup>.

Рідкісні прояви нейробореліозу у дітей включають: міоклонію, атаксію, запаморочення, поліневрит черепно-мозкових нервів, за винятком паралічу лицевого нерва, гострого поперечного мієліту та доброякісної, ізольованої внутрішньочерпної гіпертензії. Також повідомлялися рідкісні випадки гострого дисемінованого енцефаломієліту та цереброваскулярних ускладнень таких, як інсульт<sup>219</sup>.

<sup>213</sup> Kozak, S., Kaminiów, K., Kozak, K., & Paprocka, J. (2021). Lyme Neuroborreliosis in Children. *Brain sciences*, 11(6), 758. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060758>

<sup>214</sup> Skogman, B. H., Wilhelmsson, P., Atallah, S., Petersson, A. C., Ornstein, K., & Lindgren, P. E. (2021). Lyme neuroborreliosis in Swedish children-PCR as a complementary diagnostic method for detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in cerebrospinal fluid. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 40(5), 1003–1012. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04129-7>

<sup>215</sup> Bruinsma, R. A., Zomer, T. P., Skogman, B. H., van Hensbroek, M. B., & Hovius, J. W. (2023). Clinical manifestations of Lyme neuroborreliosis in children: a review. *European journal of pediatrics*, 182(5), 1965–1976. <https://doi.org/10.1007/s00431-023-04811-w>

<sup>216</sup> Guet-Revillet, H., Levy, C., Vallet, C., Maghraoui-Slim, V., Dommergues, M. A., Hentgen, V., Paget, C., Laugel, V., Cohen, R., & Ferroni, A. (2019). Lyme neuroborreliosis in children: Report of nine cases and a review of the literature. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 26(3), 133–137. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.02.010>

<sup>217</sup> Arnason, S., & Skogman, B. H. (2022). Effectiveness of antibiotic treatment in children with Lyme neuroborreliosis - a retrospective study. *BMC pediatrics*, 22(1), 332. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03335-w>

<sup>218</sup> Cohn, K. A., Thompson, A. D., Shah, S. S., Hines, E. M., Lyons, T. W., Welsh, E. J., & Nigrovic, L. E. (2012). Validation of a clinical prediction rule to distinguish Lyme meningitis from aseptic meningitis. *Pediatrics*, 129(1), e46–e53. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1215>

<sup>219</sup> Allen N. M. Lyme neuroborreliosis: A potentially preventable cause of stroke / Nicholas M. Allen, Heinz Jungbluth // The Journal of Pediatrics. – 2016. – Vol. 170. – P. 334-e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.11.077.

Зазвичай, клінічний перебіг нейробореліозу у дітей є легшим і коротшим у порівнянні з дорослими. На МРТ головного мозку у дітей з нейробореліозом можуть виявляти розширені простори Вірхова-Робіна та Т2-гіперінтенсивні вогнища<sup>220</sup>.

#### *Лайм-кардит*

В 1980 році Steere et al. вперше описав симптоми Лайм-кардиту<sup>221</sup>. Прояви ураження серцево-судинної системи починаються через 2-5 тижнів від появи МЕ, хоча діапазон може бути від < 1 тижня до 7 місяців. Лише третина пацієнтів, в яких розвинувся Лайм-кардит, пригадує про укуси кліща<sup>222</sup>. Патофізіологія Лайм-кардиту передбачає інфільтрацію бактерій та подальшу надмірну імунологічну відповідь, головним чином у сполучній тканині базальної частини міжшлуночкової перегородки<sup>223</sup>.

Кардит у дітей з хворобою Лайма може супроводжуватися відчуттям серцебиття, головокружінням, синкопальними станами, болем в грудній клітці<sup>224</sup>.

Атріовентрикулярна блокада - найпоширеніший прояв Лайм-кардиту, як у дорослих так і у дітей. Ступені АВ-блокади можуть швидко змінюватися і прогресувати аж до 3 ступеня і раптової смерті<sup>225,226</sup>.

Рідше, Лайм-кардит може проявлятися гострим міокардитом, перикардитом, міоперикардитом, ендокардитом та панкардитом. Лайм-кардит може спричинити клапанні ураження серця і призвести до гострої серцевої недостатності та кардіогенного шоку<sup>227</sup>.

Haddad et al.<sup>228</sup> описали клінічний випадок ураження мітрального клапана у жінки 65 років внаслідок хвороби Лайма. Пацієнтці було замінено клапан і призначено антибіотикотерапію цефтріаксоном. Впродовж 6 місяців спостереження за станом здоров'я пацієнтки не спостерігалось відновлення симптомів чи повторного ураження клапанів.

Yoon E.C. et al. описали клінічний випадок фатального Лайм-кардиту у підлітка 17 років, який помер після 2-х тижневих симптомів подібних до ГРВІ (біль у горлі, кашель і непостійна гарячка). У пацієнта розвинулась шлуночкова тахікардія, яка потребувала проведення електричної кардіоверсії. Спроби стабілізувати його ритм не мали успіху. Незважаючи на значні реанімаційні зусилля, ритм швидко перейшов від фібриляції шлуночків до безпульсової електричної активності і, нарешті, до асистолії<sup>229</sup>.

<sup>220</sup> Lyme disease: What the neuroradiologist needs to know / H. A. Valand, A. Goyal, D. A. Melendez [et al.] // American Journal of Neuroradiology. – 2019. – Vol. 40, N 12. – P. 1998-2000. DOI: 10.3174/ajnr.A6301.

<sup>221</sup> Lyme carditis: cardiac abnormalities of Lyme disease / A. C. Steere, W. P. Batsford, M. Weinberg [et al.] // Annals of Internal Medicine. – 1980. – Vol. 93, N 1. – P. 8-16. DOI: 10.7326/0003-4819-93-1-8.

<sup>222</sup> Lyme carditis / Matthew L. Robinson, Takaaki Kobayashi, Yvonne Higgins [et al.] // Infectious Disease Clinics of North America. – 2015. – Vol. 29, N 2. – P. 255-268. DOI: 10.1016/j.idc.2015.02.003.

<sup>223</sup> Kleibert, M., Wojciechowska, M., Zarebiński, M., Pastwa, Ł., & Cudnoch-Jędrzejewska, A. (2021). Multiple cardiac arrests due to Lyme carditis. *Medical Research Journal*, 6(1), 71–74. <https://doi.org/10.5603/mrj.a2021.0002>

<sup>224</sup> Manifestations of Lyme carditis / Tomislav Kostić, Stefan Momčilović, Zoran D. Perišić [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2017. – Vol. 232. – P. 24-32. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.169.

<sup>225</sup> Bamgboje, A., Akintan, F. O., Gupta, N. M., Kaur, G., Pekler, G., & Mushiyeve, S. (2021). Lyme Carditis: A Reversible Cause of Acquired Third-Degree AV Block. *The American journal of case reports*, 22, e927885. <https://doi.org/10.12659/AJCR.927885>

<sup>226</sup> Efsandiani, N., Beebe-Peat, T., Quinlan, A., Wagner, B., Wark, T., & Lobel, R. (2022). Lyme Carditis Complicated by Polymorphic Ventricular Tachycardia and Cardiac Arrest: A Case Report. *Journal of investigative medicine high impact case reports*, 10, 23247096221098333. <https://doi.org/10.1177/23247096221098333>

<sup>227</sup> Yeung, C., & Baranchuk, A. (2019). Diagnosis and Treatment of Lyme Carditis: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 73(6), 717–726. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.035>

<sup>228</sup> Haddad, O., Gillinov, M., Fraser, T., Shrestha, N., & Pettersson, G. B. (2019). Mitral Valve Endocarditis: A Rare Manifestation of Lyme Disease. *The Annals of thoracic surgery*, 108(2), e85–e86. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.12.046>

<sup>229</sup> Yoon, E. C., Vail, E., Kleinman, G., Lento, P. A., Li, S., Wang, G., Limberger, R., & Fallon, J. T. (2015). Lyme disease: a case report of a 17-year-old male with fatal Lyme carditis. *Cardiovascular pathology : the official journal of the Society for Cardiovascular Pathology*, 24(5), 317–321. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2015.03.003>

Клінічні прояви міокардиту можуть відрізнятися залежно від віку і важкості перебігу захворювання. У дітей та підлітків можуть спостерігатися симптоми з боку органів дихання, ШКТ та серцево-судинної системи у вигляді колапсу. На відміну від дітей, у дорослих в 65% випадків турбує біль у грудях.

На ЕКГ може спостерігатися брадикардія, АВ-блокади різного ступеня, блокади ніжок пучка Гіса<sup>230</sup>. Також, враховуючи подразнення серцевої тканини при Лайм-кардиті, на ЕКГ можуть бути присутні такі порушення, як зміни сегмента ST, інверсія зубця Т, аномалії реполяризації<sup>231</sup>.

Основою лікування Лайм-кардиту є моніторинг функцій серця, підтримуюча (supportive) та антибіотикотерапія. У деяких випадках може знадобитися встановлення кардіостимулятора. Кортикостероїди не скорочують тривалість захворювання і зазвичай не рекомендуються для лікування Лайм-кардиту.

Лайм-кардит, включаючи випадки АВ-блокади високого ступеня, як правило, повністю лікується за допомогою антибіотиків. Маркер високого ризику прогресування АВ-блокади аж до повної – це початковий PR інтервал >300 мс під час первинного звернення пацієнта<sup>232</sup>.

Нездатність розпізнати ранній Лайм-кардит може призвести до підвищеної потреби в імплантації постійного кардіостимулятора<sup>233</sup>.

Щоб допомогти розрізнити етіологію АВ-блокади високого ступеня, в 2018 році була розроблена базова система балів, яка отримала назву «Індекс підозри при Лайм-кардиті». Параметри за якими підраховують індекс включають: вік молодше 50 років (1 бал), чоловіча стать (1 бал), нещодавній відпочинок на відкритому повітрі/в ендемічній місцевості (1 бал), конституційні симптоми, а саме гарячка, нездужання, артралгії, диспное (2 бали), укуси кліща (3 бали), мігруюча еритема (4 бали). Загальний підсумований бал свідчить про низьку (0-2), проміжну (3-6) або високу (7-12) підозру на Лайм-кардит<sup>234</sup>.

#### **Характеристика пізньої дисемінованої стадії хвороби Лайма**

Пізня стадія хвороби Лайма у дітей найчастіше супроводжується артритом. У дорослих, окрім артрити, хронічним атрофічним акродерматитом і пізнім ураженням нервової системи. На цій стадії рівні специфічних IgG-антитіл значно підвищені в 90-100% пацієнтів, водночас антитіла класу IgM виявляються дуже рідко<sup>235</sup>.

Пізній нейробореліоз (НБ) виникає приблизно в 50 разів рідше, ніж ранній НБ. Найтипівішими проявами пізнього нейробореліозу є ураження головного мозку у вигляді прогресуючого енцефаломієліту, енцефалопатії та периферичної нейропатії. Типовими симптомами є спастично-атактична хода, розлади сечового міхура та прямої кишки, нервово-психічні синдроми.

<sup>230</sup> Fische, J. N., Marchese, R. F., & Callahan, J. M. (2016). Lyme Myocarditis Presenting as Chest Pain in an Adolescent Girl. *Pediatric emergency care*, 32(7), 459–461. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000654>

<sup>231</sup> Kerndt, C. C., Bills, J. A., Shareef, Z. J., Balinski, A. M., Summers, D. F., & Tan, J. M. (2020). Early Disseminated Lyme Carditis Inducing High-Degree Atrioventricular Block. *Case reports in cardiology*, 2020, 5309285. <https://doi.org/10.1155/2020/5309285>

<sup>232</sup> Myers, F., Mishra, P. E., Cortez, D., & Schleiss, M. R. (2020). Chest palpitations in a teenager as an unusual presentation of Lyme disease: case report. *BMC infectious diseases*, 20(1), 730. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05438-0>

<sup>233</sup> Wan, D., Blakely, C., Branscombe, P., Suarez-Fuster, L., Glover, B., & Baranchuk, A. (2018). Lyme Carditis and High-Degree Atrioventricular Block. *The American journal of cardiology*, 121(9), 1102–1104. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.026>

<sup>234</sup> Besant, G., Wan, D., Yeung, C., Blakely, C., Branscombe, P., Suarez-Fuster, L., Redfearn, D., Simpson, C., Abdollah, H., Glover, B., & Baranchuk, A. (2018). Suspicious index in Lyme carditis: Systematic review and proposed new risk score. *Clinical cardiology*, 41(12), 1611–1616. <https://doi.org/10.1002/clc.23102>

<sup>235</sup> Garro, A., Bennett, J., Balamuth, F., Levas, M. N., Neville, D., Branda, J. C., Maulden, A. B., Lantos, P. M., Nigrovic, L. E., & Pedi Lyme Net (2019). Positive 2-Tiered Lyme Disease Serology is Uncommon in Asymptomatic Children Living in Endemic Areas of the United States. *The Pediatric infectious disease journal*, 38(5), e105–e107. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002157>

Характерний повільний прогресуючий перебіг без больового синдрому<sup>236</sup>. При підозрі на пізній НБ потрібно провести диференційну діагностику з дисемінованим енцефаломієлітом (Encephalomyelitis disseminata) й нейросифілісом. Для підтвердження діагнозу є обов'язкова спинномозкова пункція. Ще одним проявом пізнього НБ є полінейропатія поєднана з хронічним атрофічним акродерматитом. Полінейропатія при пізньому НБ спричинена дегенерацією аксонів, характеризується асиметричним розподілом і виникає після ураження шкіри<sup>237</sup>. За словами Wormser GP et al.<sup>238</sup> Лайм-бореліоз рідко є справжньою причиною полінейропатії у дорослих, на відміну від дітей. Інші причини (наприклад, цукровий діабет або вживання алкоголю) значно частіші. Виявлення позитивних антитіл до борелій у пацієнтів з полінейропатією буває випадковою знахідкою в більшості випадків.

Лайм-артрит, як правило, починається через декілька місяців після контакту з інфікованим кліщем. Найвищий артрогенний потенціал притаманний *B. burgdorferi sensu stricto*<sup>239</sup>. Вона ініціювала розвиток артрит у 46% інфікованих в США, які перебували під спостереженням Cerar et al.<sup>240</sup>. Її імуногенність відіграє вирішальну роль у відмінностях клінічного перебігу Лайм-артриту між Сполученими Штатами, де *B. burgdorferi sensu stricto* є основним етіологічним фактором ЛБ, та Європою, де домінують два інших генотипи: *B. garinii* та *B. afzelii*<sup>241</sup>. Як повідомляють Cerar et al., які оцінювали клінічні картини ЛБ у Словенії, у пацієнтів, інфікованих *B. garinii* та *B. afzelii*, розвинувся артрит у 18% і 15% випадків відповідно<sup>242</sup>. За даними Kocbach et al., інфекція *B. garinii* часто викликає неврологічні симптоми, а пацієнти, інфіковані *B. afzelii*, регулярно відчувають втому та міалгію<sup>243</sup>.

Лайм-артрит часто маніфестує, як періодичний або стійкий моноартикулярний або олігоартикулярний артрит, який зазвичай уражає 1 або 2 суглоби одночасно. При моноартикулярному типі, найчастіше уражається колінний суглоб. Як правило, спостерігається виражений його набряк, шкіра над суглобом гіперемована, характерне обмеження рухів в ньому. Інтенсивність болю коливається, хоча Лайм-артрит, як правило, не є надзвичайно болючим, як це спостерігається при септичних артритих, але у деяких дітей при ходьбі спостерігається кульгання<sup>244,245,246</sup>.

<sup>236</sup> Зінчук О.М. Актуальні питання клініки, діагностики та лікування нейробореліозу / О.М. Зінчук // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 1. – С. 59-64.

<sup>237</sup> Summer G. Neurologic manifestations of Lyme borreliosis / G. Summer, T. A. Rupprecht // Revue Neurologique. – 2019. – Vol. 175, N 7–8. – P. 417-419. DOI: 10.1016/j.neurol.2019.07.012.

<sup>238</sup> Wormser, G. P., Strle, F., Shapiro, E. D., Dattwyler, R. J., & Auwaerter, P. G. (2017). A critical appraisal of the mild axonal peripheral neuropathy of late neurologic Lyme disease. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, 87(2), 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.11.003>

<sup>239</sup> Kocbach, P. P., & Kocbach, B. P. (2014). Ocena częstości występowania boreliozy wśród pracowników leśnictwa [Prevalence of Lyme disease among forestry workers]. *Medycyna pracy*, 65(3), 335–341.

<sup>240</sup> Cerar, T., Strle, F., Stupica, D., Ruzic-Sabljic, E., McHugh, G., Steere, A. C., & Strle, K. (2016). Differences in Genotype, Clinical Features, and Inflammatory Potential of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* Strains from Europe and the United States. *Emerging infectious diseases*, 22(5), 818–827. <https://doi.org/10.3201/eid2205.151806>

<sup>241</sup> Orczyk, K., Świdrowska-Jaros, J., & Smolewska, E. (2017). When a patient suspected with juvenile idiopathic arthritis turns out to be diagnosed with an infectious disease - a review of Lyme arthritis in children. *Pediatric rheumatology online journal*, 15(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12969-017-0166-0>

<sup>242</sup> Cerar, T., Strle, F., Stupica, D., Ruzic-Sabljic, E., McHugh, G., Steere, A. C., & Strle, K. (2016). Differences in Genotype, Clinical Features, and Inflammatory Potential of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* Strains from Europe and the United States. *Emerging infectious diseases*, 22(5), 818–827. <https://doi.org/10.3201/eid2205.151806>

<sup>243</sup> Kocbach, P. P., & Kocbach, B. P. (2014). Ocena częstości występowania boreliozy wśród pracowników leśnictwa [Prevalence of Lyme disease among forestry workers]. *Medycyna pracy*, 65(3), 335–341.

<sup>244</sup> Chan, S. S., & Pollock, A. N. (2015). Lyme Arthritis. *Pediatric emergency care*, 31(9), 680–681. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000576>

<sup>245</sup> Devauchelle-Pensec, V., Thepaut, M., Pecquery, R., & Houx, L. (2016). Managing monoarthritis in children. *Joint bone spine*, 83(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.06.004>

<sup>246</sup> Yen, Y. M., Sanborn, R. M., Donohue, K., Miller, P. E., Milewski, M. D., & Ecklund, K. (2022). Lyme Arthritis in the Pediatric Knee: Clinical and Magnetic Resonance Imaging Differentiators. *JB & JS open access*, 7(4), e22.00067. <https://doi.org/10.2106/JBJS.OA.22.00067>

Лайм-артрит може маніфестувати, як асиметричний олігоартрит. При олігоартриті коліно уражається разом з іншим великим суглобом, наприклад кульшовим, плечовим, гомілково-ступневим, ліктьовим, скронево-нижньощелепним або променево-зап'ястковим суглобом. Також уражаються сухожилля, зв'язки або бурси<sup>247</sup>. Оскільки ранню стадію хвороби Лайма зазвичай розпізнають і ефективно лікують антибіотиками, на сьогоднішній день, Лайм-артрит спостерігається в пацієнтів із мінімальними або відсутніми симптомами раннього ЛБ. Дуже часто артрит може бути єдиним проявом Лайм-бореліозу у дітей. Пацієнти з Лайм-артритом мають найвищі титри антитіл IgG, які можна побачити при хворобі Лайма<sup>248,249</sup>.

Водночас симптоми при Лайм-артриті (ЛА) бувають різноманітними: від наявності набряку в ділянці суглоба і дискомфорту під час ходьби до проявів схожих на септичний артрит. Саме тому ЛА тяжко віддиференціювати від септичного артриту або неінфекційних артритів, таких як олігоартикулярний ювенільний ревматоїдний артрит або транзиторний синовіт<sup>250,251,252,253,254</sup>.

Зміни при артриті виникають через прямий вплив спірохети, яка викликає інфільтрацію мононуклеарних клітин у синовіальну тканину суглоба з накопиченням нейтрофілів, імунних комплексів і цитокінів у синовіальній рідині, що викликає гострий артрит, який нелегко віддиференціювати від септичного артриту<sup>255,256,257,258</sup>. При бактеріальному септичному артриті, лейкоцити, синовіальні клітини та хондроцити вивільняють протеази, пептидази та колагенази, що призводить до швидкої деструкції суглоба. Однак артрит, викликаний *Borrelia burgdorferi*, не викликає швидкого руйнування суглобів, і тому початкове лікування артриту при хворобі Лайма відрізняється від інших і не включає хірургічного втручання<sup>259</sup>.

В публікації Long KC, Cohn KA «Лайм-артрит: оновлення для клінічної практики» пишуть, що в пацієнтів з ЛА часто виявляють підвищення рівня лейкоцитів в загальному аналізі крові, підвищення рівня ШОЕ, С- реактивного білка та прозапальних інтерлейкінів в порівнянні з пацієнти

<sup>247</sup> Gagliardi, T. A., Agarwalla, A., Johnson, P. K., Leong, J., & DelBello, D. A. (2023). Bilateral Knee Lyme Arthritis in Children: A Report of 3 Cases. *JBJS case connector*, 13(2), e22.00719. <https://doi.org/10.2106/JBJS.CC.22.00719>

<sup>248</sup> Glaude, P. D., Huber, A. M., Mailman, T., Ramsey, S., Lang, B., & Stringer, E. (2015). Clinical characteristics, treatment and outcome of children with Lyme arthritis in Nova Scotia. *Paediatrics & child health*, 20(7), 377–380. <https://doi.org/10.1093/pch/20.7.377>

<sup>249</sup> Steere A. C. (2019). Treatment of Lyme Arthritis. *The Journal of rheumatology*, 46(8), 871–873. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190320>

<sup>250</sup> John, J., & Chandran, L. (2011). Arthritis in children and adolescents. *Pediatrics in review*, 32(11), 470–480. <https://doi.org/10.1542/pir.32-11-470>

<sup>251</sup> Smith, B. G., Cruz, A. I., Jr, Milewski, M. D., & Shapiro, E. D. (2011). Lyme disease and the orthopaedic implications of lyme arthritis. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, 19(2), 91–100. <https://doi.org/10.5435/00124635-201102000-00004>

<sup>252</sup> Plesca, D. A., Luminos, M., Spataru, L., Stefanescu, M., Cinteza, E., & Balgradean, M. (2013). Postinfectious arthritis in pediatric practice. *Maedica*, 8(2), 164–169.

<sup>253</sup> Aiyer, A., Hennrikus, W., Walrath, J., Groh, B., & Ostrov, B. (2014). Lyme arthritis of the pediatric lower extremity in the setting of polyarticular disease. *Journal of children's orthopaedics*, 8(4), 359–365. <https://doi.org/10.1007/s11832-014-0602-3>

<sup>254</sup> Moniuszko, A., Popko, J., Guszczyn, T., Waliński, T., Zukiewicz-Sobczak, W., & Pancewicz, S. (2014). Lyme disease with effusion either in hip or knee in children from Podlaskie region treated in clinic in 2004-2010. *Przegląd epidemiologiczny*, 68(3), 425–537.

<sup>255</sup> Deanehan, J. K., Nigrovic, P. A., Milewski, M. D., Tan Tanny, S. P., Kimia, A. A., Smith, B. G., & Nigrovic, L. E. (2014). Synovial fluid findings in children with knee monoarthritis in lyme disease endemic areas. *Pediatric emergency care*, 30(1), 16–19. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000000028>

<sup>256</sup> Bachur, R. G., Adams, C. M., & Monuteaux, M. C. (2015). Evaluating the child with acute hip pain ("irritable hip") in a Lyme endemic region. *The Journal of pediatrics*, 166(2), 407–11.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.040>

<sup>257</sup> Sá, M. C., Moreira, C., Melo, C., Sousa, Á., & Carvalho, S. (2015). Lyme disease and juvenile idiopathic arthritis - A pediatric case report. Doença de Lyme e artrite idiopática juvenil – Relato de caso clínico pediátrico. *Revista brasileira de reumatologia*, S0482-5004(15)00126-6. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2015.08.003>

<sup>258</sup> Baldwin, K. D., Brusalis, C. M., Nduaguba, A. M., & Sankar, W. N. (2016). Predictive Factors for Differentiating Between Septic Arthritis and Lyme Disease of the Knee in Children. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*, 98(9), 721–728. <https://doi.org/10.2106/JBJS.14.01331>

<sup>259</sup> Applegren, N. D., & Kraus, C. K. (2017). Lyme Disease: Emergency Department Considerations. *The Journal of emergency medicine*, 52(6), 815–824. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2017.01.022>

з транзиторним синовіітом. Заразом, якщо порівнювати ЛА зі септичним артритом, пацієнти з ЛА частіше мають ураження колінного суглоба та рідше повідомляють про лихоманку в анамнезі<sup>260</sup>.

У переважної більшості пацієнтів Лайм-артрит успішно піддається лікуванню доксицикліном або цефтріаксоном у правильній послідовності. Однак близько 10% пацієнтів в США мають Лайм-артрит рефрактерний до антибіотикотерапії. Критеріями ЛА стійкого до антибіотикотерапії є : активний артрит > 2 місяців після завершення АБ-терапії, > 8 тижнів перорального прийому антибіотиків або > 2 тижні парентеральної антибіотикотерапії або персистуючий артрит протягом > 3 місяців після 1 місяця антибіотикотерапії. Факторами ризику ЛА рефрактерного до АБ-терапії є вік > 10 років, тривалий перебіг артриту до початку лікування, погіршення симптомів артриту після початку антибіотикотерапії<sup>261</sup>. Згідно з твердженням Американського товариства фахівців з інфекційних хвороб (IDSA), симптоматичне лікування НПЗП, антиревматичними препаратами, що модифікують захворювання або внутрішньосуглобовими кортикостероїдами рекомендуються пацієнтам з ЛА рефрактерним до АБ-терапії, якщо ПЛР синовіальної рідини або тканини не містять ДНК борелій.

У пацієнтів з підозрою на Лайм-артрит слід провести аналіз на антитіла до *B.burgdorferi*. У серопозитивних пацієнтів, для призначення лікування яких потрібно більше інформації, рекомендується проводити ПЛР синовіальної рідини чи тканин, а не їх бактеріологічне дослідження. ПЛР синовіальної рідини при Лайм-артриті має чутливість > 75% і може бути корисною у поєднанні з іншими аналізами синовіальної рідини для диференціації Лайм-артриту від інших артритів. Порівняно, ПЛР СМР значно менш чутлива, що обмежує її клінічну користь. В одному дослідженні в США ПЛР СМР дав позитивні результати лише у 38% пацієнтів з раннім нейробореліозом і був ще менш чутливим при пізньому нейробореліозі.

Так як ПЛР не має 100% чутливості - негативна ПЛР не обов'язково означає відсутність спірохет. Пацієнтам, яким не помагає і симптоматична терапія можна запропонувати артроскопічне лікування — синовектомію<sup>262</sup>.

У дітей з ЛА прогноз після адекватної антибіотикотерапії є кращим ніж у дорослих у зв'язку з меншою кількістю рефрактерних випадків.

#### *Хронічний атрофічний акродерматит*

Хронічний атрофічний акродерматит (ХАА) – це шкірний прояв пізньої стадії Лайм-бореліозу, який спостерігається майже виключно в Європі<sup>263</sup>. Він розвивається через місяці, іноді роки, після зараження борелією комплексу *B.burgdorferi* s.l. і найчастіше викликається саме *Borrelia afzelii*. Хоча хронічному атрофічному акродерматиту може передувати мігруюча еритема й інші прояви хвороби Лайма, але зазвичай він розвивається, як перша і єдина ознака Лайм-бореліозу<sup>264,265</sup>.

Шкірні прояви починаються з почервоніння шкіри, як правило на дорсальній поверхні стопи або долоні. Почервоніння дуже повільно поширюється, набуваючи синюватого забарвлення, з'являється місцевий набряк. Через декілька місяців, іноді років, набряки поступово зникають, а

<sup>260</sup> Long, K. C., & Cohn, K. A. (2018). Lyme Arthritis: An Update for Clinical Practice. *Pediatric emergency care*, 34(8), 588–591. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001576>

<sup>261</sup> Arvikar, S. L., & Steere, A. C. (2015). Diagnosis and treatment of Lyme arthritis. *Infectious disease clinics of North America*, 29(2), 269–280. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.004>

<sup>262</sup> Steere, A. C., & Angelis, S. M. (2006). Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 54(10), 3079–3086. <https://doi.org/10.1002/art.22131>

<sup>263</sup> Gade, A., Matin, T., Rubenstein, R., & Robinson, C. A. (2023). Acrodermatitis Chronica Atrophicans. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

<sup>264</sup> Bruck, N., Fiebig, B., Schnabel, A., Lander, F., Berner, R., & Hedrich, C. M. (2016). Acrodermatitis Chronica Atrophicans. *The Journal of pediatrics*, 170, 335–e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.11.011>

<sup>265</sup> Zajkowska, J., Czupryna, P., Pancewicz, S. A., Kondrusik, M., & Moniuszko, A. (2011). Acrodermatitis chronica atrophicans. *The Lancet. Infectious diseases*, 11(10), 800. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70121-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70121-3)

шкіра стає все більш атрофічною. Гістопатологічна картина хронічного атрофічного акродерматиту не є діагностичною, але є достатньо характерною, щоб насторожити досвідченого гістолога<sup>266,267</sup>.

Гістологічно, на початковій набряковій стадії спостерігається інфільтрація лімфоцитами, плазматичними клітинами і гістіоцитами, на пізній стадії - атрофія дерми, яка супроводжується втратою еластичних волокон та волосяних фолікулів, атрофією епідермісу і інфільтрацією плазматичними клітинами навколо розширених судин дерми<sup>268</sup>.

ХАА слід підозрювати у пацієнта з синювато-червоним забарвленням кінцівки з набряком або без нього, з атрофією чи без.

Хронічний атрофічний акродерматит спостерігається в Європі на відміну від Північної Америки. Ця географічна відмінність пояснюється тим, що у Північній Америці *B. burgdorferi sensu stricto* є майже основною причиною Лайм-бореліозу, тоді як в Європі основними збудниками хвороби є *B. afzelii* та *B. garinii*, і лише рідко *B. burgdorferi sensu stricto*. Хоча ХАА головним чином асоціюється з інфекцією *B. afzelii*, *B. garinii* та *B. burgdorferi sensu stricto* також виділяють від окремих пацієнтів. За даними Cerar et al. 2016<sup>269</sup> відсутність автохтонного ХАА в Північній Америці та виділення *B. burgdorferi sensu stricto* зі шкіри деяких Європейських пацієнтів з ХАА видається суперечливим, але свідчить про те, що північноамериканські та європейські *B. burgdorferi sensu stricto* генетично схожі проте відрізняються щодо запального потенціалу та клінічної картини захворювання.

Для встановлення діагнозу ХАА необхідна відповідна клінічна картина захворювання, високий рівень IgG антитіл проти борелій комплексу *B. burgdorferi sensu lato* та гістологічні результати, які підтверджують дану патологію<sup>270</sup>.

ХАА зазвичай виникає в осіб старше 50 років і лише у виняткових випадках трапляється у дитячому віці. У своїй статті Andres C et al.<sup>271</sup> описують два клінічні випадки ХАА у дітей 8 та 10 років, тому про цей прояв Лайм-бореліозу слід пам'ятати педіатрам та дитячим інфекціоністам.

#### Лабораторні методи діагностики хвороби Лайма

Центри з контролю та профілактики захворювань в США рекомендують 2-ступеневий метод для діагностики хвороби Лайма. Перший крок, як правило, складається з тесту ІФА, за допомогою якого ми можемо виявити титри антитіл IgM та IgG до *Borrelia burgdorferi*.

Якщо результат ІФА негативний та дослідження проводилося протягом перших 30 днів від початку симптомів — необхідно повторити ІФА через 4–6 тижнів після першого дослідження.

Якщо дослідження проводилося через  $\geq 30$  днів з моменту появи симптомів — подальші обстеження не проводяться, необхідно розглянути інші можливі діагнози.

У випадку позитивних або сумнівних результатів серологічного дослідження, другим кроком є їх підтвердження методом вестерн-блот.

<sup>266</sup> Carlesimo, M., Abruzzese, C., Narcisi, A., La Pietra, M., Fardella, A., Noto, S., Cacchi, C., & Camplone, G. (2010). Acrodermatitis chronica atrophicans and morphea. *European journal of dermatology : EJD*, 20(3), 405–407. <https://doi.org/10.1684/ejd.2010.0936>

<sup>267</sup> Moniuszko-Malinowska, A., Czupryna, P., Dunaj, J., Pancewicz, S., Garkowski, A., Kondrusik, M., Grygorczuk, S., & Zajkowska, J. (2018). Acrodermatitis chronica atrophicans: various faces of the late form of Lyme borreliosis. *Postepy dermatologii i alergologii*, 35(5), 490–494. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.77240>

<sup>268</sup> Norris S. J. (2018). Catching up with Lyme Disease Antigenic Variation Computationally. *Trends in microbiology*, 26(8), 644–645. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.05.017>

<sup>269</sup> Cerar, T., Strle, F., Stupica, D., Ruzic-Sabljic, E., McHugh, G., Steere, A. C., & Strle, K. (2016). Differences in Genotype, Clinical Features, and Inflammatory Potential of *Borrelia burgdorferi sensu stricto* Strains from Europe and the United States. *Emerging infectious diseases*, 22(5), 818–827. <https://doi.org/10.3201/eid2205.151806>

<sup>270</sup> Maraspin, V., Mrvič, T., Ružić-Sabljic, E., Jurčić, V., & Strle, F. (2019). Acrodermatitis chronica atrophicans in children: Report on two cases and review of the literature. *Ticks and tick-borne diseases*, 10(1), 180–185. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2018.10.009>

<sup>271</sup> Andres, C., Ziai, M., Bruckbauer, H., Ring, J., & Hofmann, H. (2010). Acrodermatitis chronica atrophicans in two children. *International journal of dermatology*, 49(2), 180–183. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.04194.x>

При симптомах хвороби Лайма присутніх впродовж 30 днів або менше, проводять визначення IgM та IgG методом вестерн-блот.

Якщо симптоми наявні більш ніж 30 днів, визначають тільки IgG<sup>272</sup>.

Імуноблот слід проводити лише після нещодавнього позитивного або сумнівного результату ІФА з метою уникнення хибно-позитивних або хибно-негативних результатів.

За відсутності лікування титри IgM зазвичай досягають максимуму через 6-8 тижнів після зараження і зникають протягом 4-6 місяців, хоча показники іноді залишаються підвищеними протягом декількох місяців або років.

IgG до *B.burgdorferi*, як правило, виявляються протягом 6-8 тижнів після зараження, досягають піку протягом 4-6 місяців і залишаються підвищеними необмежено довго. На пізніх стадіях захворювання (>4-6 тижнів після зараження) результати IgG є більш корисними для діагностики, ніж результати IgM<sup>273</sup>.

Слід зазначити, що антитіла можуть залишатися позитивними через роки після адекватного лікування і не можуть використовуватися для того, щоб відрізнити активну та неактивну фази захворювання. Наявність позитивних IgM з негативними IgG до *B.burgdorferi* більше ніж через 6-8 тижнів після контакту з кліщем, при відсутності специфічної терапії у пацієнта, означають хибно-позитивний результат.

#### Інтерпретація показників Європейського імуноблотаналізу

|                          |                               |                                                             |
|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Позитивний імуноблот IgM | 1 або > з наступних 5 білків: | p39, OspC, Osp17 (DbpA), VlsE, and/or p41                   |
| Позитивний імуноблот IgG | 2 або > з наступних 10 білків | p38, p58, p43, p39, p30, OspC, p21, Osp17 (DbpA), p14, VlsE |

ПЛР може бути використана для виявлення ДНК *B.burgdorferi* у крові, лікворі, сечі або синовіальній рідині протягом декількох тижнів після зараження. Полімеразна ланцюгова реакція є позитивною у третини пацієнтів з активною хворобою Лайма.

Хоча більшість результатів ПЛР стають негативними впродовж 2 тижнів після антимікробної терапії, частина з них залишається позитивною впродовж багатьох років після лікування. Не рекомендовано проводити ПЛР діагностику ліквору через його низьку чутливість. Водночас ПЛР синовіальної рідини є важливим діагностичним критерієм<sup>274</sup>.

У пацієнтів з Лайм-артритом, як правило, спостерігається запальний характер синовіальної рідини: кількість клітин коливається в межах 500-98000 /мкл. У дорослих пацієнтів синовіальну рідину слід також досліджувати на наявність кристалів, щоб виключити подагру та псевдоподагру.

У пацієнтів з хворобою Лайма кількість лейкоцитів у крові може бути нормальною або підвищеною, швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) зазвичай підвищена. Значення аспартатамінотрансферази в сироватці крові може перевищувати нормальні показники. При тестуванні комплементу рівні C3 та C4 зазвичай є нормальними або дещо перевищують норму. Результати тесту на антинуклеарні антитіла (ANA) та ревматоїдний фактор є негативними<sup>275</sup>.

<sup>272</sup> Lipsett, S. C., & Nigrovic, L. E. (2016). Diagnosis of Lyme disease in the pediatric acute care setting. *Current opinion in pediatrics*, 28(3), 287–293. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000339>

<sup>273</sup> Wormser, G. P., Nadelman, R. B., Dattwyler, R. J., Dennis, D. T., Shapiro, E. D., Steere, A. C., Rush, T. J., Rahn, D. W., Coyle, P. K., Persing, D. H., Fish, D., & Luft, B. J. (2000). Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. The Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 31 Suppl 1, 1–14. <https://doi.org/10.1086/314053>

<sup>274</sup> Schoen R. T. (2020). Lyme disease: diagnosis and treatment. *Current opinion in rheumatology*, 32(3), 247–254. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000698>

<sup>275</sup> Lyme disease workup [internet]. – Access mode : <https://emedicine.medscape.com/article/330178-workup>. Updated Aug 01, 2019.

Пацієнтам, які мають одне або більше з нижче наведених гострих захворювань: менінгіт, радикулоневрит, множинну нейропатію, гостру нейропатію черепних нервів (зокрема VII, VIII, рідше III, V, VI та ін.), або пацієнти з ознаками запалення спинного мозку (або рідше головного мозку), особливо пов'язане з радикулітом і з епідеміологічно ймовірним контактом з кліщами, інфікованими *B. burgdorferi*, рекомендується провести обстеження на хворобу Лайма. У дітей з порушеннями розвитку, поведінки чи психіатричними розладами не рекомендується регулярно проходити обстеження на Лайм-бореліоз<sup>276</sup>.

Пацієнтам з типовим бічним аміотрофічним склерозом, рецидивуючо-ремітуючим розсіяним склерозом, хворобою Паркінсона, деменцією або зниженням когнітивних функцій, або судомами, які виникли вперше, не рекомендується проходити обстеження на хворобу Лайма<sup>277</sup>.

Пацієнтам з неспецифічними змінами білої речовини головного мозку на МРТ, в яких нема анамнестичних, клінічних та епідеміологічних даних за хворобу Лайма, не рекомендується проводити обстеження на Лайм-бореліоз.

У пацієнтів з гострим міокардитом/перикардитом невідомої етіології у відповідних епідеміологічних умовах, рекомендується обстеження на Лайм-бореліоз.

У пацієнтів з хронічною кардіоміопатією невідомої етіології, не рекомендуються планові обстеження щодо Лайм-бореліозу<sup>278</sup>.

### **Особливості перебігу пост-медикаментозного синдрому при хвороби Лайма**

Пост-медикаментозний синдром хвороби Лайма (ПМСХЛ) – це наявність у пацієнта стійких суб'єктивних симптомів без об'єктивних проявів, які зберігаються щонайменше 6 місяців після завершення лікування<sup>279</sup>.

Антибіотикотерапія більшості клінічних форм Лайм-бореліозу є ефективною впродовж 2-4 тижнів. Але у деяких пацієнтів, після вчасного і адекватного лікування залишаються такі неспецифічні симптоми, як втома, артралгії, міалгії та когнітивні порушення. У доступній літературі є суперечливі дані стосовно ПМСХЛ: на думку лікарів, що входять до Міжнародної спілки науковців з хвороби Лайма та асоційованих хвороб (ILADS), ПМСХЛ є хронічною хворобою Лайма і вони пов'язують його зі стійкістю інфекції, що вимагає тривалої антибіотикотерапії для інволюції симптомів<sup>280</sup>. Водночас Oliveira CR et al.<sup>281</sup> стверджують, що проведення чотирьох плацебо-контрольованих клінічних випробувань, з метою оцінки користі від використання тривалої антибіотикотерапії для пацієнтів з ПМСХЛ, не підтвердило її доцільність. Ці дослідження були повторно проаналізовані та розглянуті Klempner et al.<sup>282</sup> і вчені дійшли згоди, що від тривалого лікування антибіотиками не існує суттєвих стійких переваг, лише значні ризики побічних явищ. Існує велика кількість доказів того, що лікування тривалими курсами антибіотиків не показано для пацієнтів з пост-медикаментозним синдромом хвороби Лайма.

<sup>276</sup> Schoen R. T. (2020). Challenges in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Current rheumatology reports*, 22(1), 3. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0857-2>

<sup>277</sup> Sanchez J. L. (2015). Clinical Manifestations and Treatment of Lyme Disease. *Clinics in laboratory medicine*, 35(4), 765–778. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2015.08.004>

<sup>278</sup> Marques A. (2022). Persistent Symptoms After Treatment of Lyme Disease. *Infectious disease clinics of North America*, 36(3), 621–638. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.04.004>

<sup>279</sup> Lyme Disease Treatment & Management. – Access mode : <https://emedicine.medscape.com/article/330178-treatment>. Updated Aug 01, 2019.

<sup>280</sup> Oliveira, C. R., & Shapiro, E. D. (2015). Update on persistent symptoms associated with Lyme disease. *Current opinion in pediatrics*, 27(1), 100–104. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000167>

<sup>281</sup> Klempner, M. S., Baker, P. J., Shapiro, E. D., Marques, A., Dattwyler, R. J., Halperin, J. J., & Wormser, G. P. (2013). Treatment trials for post-Lyme disease symptoms revisited. *The American journal of medicine*, 126(8), 665–669. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.02.014>

<sup>282</sup> Wong, K. H., Shapiro, E. D., & Soffer, G. K. (2022). A Review of Post-treatment Lyme Disease Syndrome and Chronic Lyme Disease for the Practicing Immunologist. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 62(1), 264–271. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08906-w>

Також слід пам'ятати, що наявність ДНК *B. burgdorferi* після лікування антибіотиками не свідчить про триваючу інфекцію, а повторні епізоди мігруючої еритеми зумовлені повторним інфікуванням іншим видом борелій, а не рецидивом раніше пролікованої інфекції<sup>283</sup>.

Для встановлення діагнозу ПМСХЛ необхідно досконало зібрати анамнез захворювання, виявити типові клінічні ознаки Лайм-бореліозу, підтвердити наявність інфекції *B. burgdorferi*, а також виявити стійкі або рецидивуючі симптоми, що почалися протягом 6 місяців після завершення лікування з приводу раннього або пізнього Лайм-бореліозу і які зберігаються 6 місяців або довше. Крім того, інші соматичні, психіатричні або поведінкові причини неспецифічних суб'єктивних симптомів повинні бути виключені<sup>284</sup>.

#### **Сучасні методи та засоби профілактики Лайм-бореліозу**

Хвороба Лайма має сезонний характер, пік захворюваності припадає на період між квітнем та жовтнем, що пов'язано з підвищеною активністю людей на відкритих територіях порівняно з іншими місяцями року. Але у зв'язку з глобальним потеплінням сезонність починає зміщуватися і все частіше повідомляється про укуси кліщів ранньою весною і навіть взимку. На даний час відбувається збільшення загальної чисельності кліщів та кількості кліщів інфікованих бореліями, що в свою чергу призводить до зростання кількості інфікованих дорослих і дітей<sup>285</sup>.

Впродовж багатьох років захворюваність на Лайм-бореліоз в ендемічних регіонах України невпинно зростає, сформовані стійкі ендемічні зони з великою чисельністю переносників хвороби Лайма, які інфіковані бореліями<sup>286</sup>.

Саме тому, основними заходами для попередження захворювання на території області є проведення акарицидної обробки лісопаркових зон та місць масового відпочинку людей, здійснення картування місцевості з визначенням осередків концентрації кліщів та відсотка інфікованості кліщів бореліями.

Одним з методів профілактики інфікування *B. burgdorferi* та іншими патогенними мікроорганізмами, які переносяться кліщами роду *Ixodes* – це зменшення можливості контакту з ними. Для зниження ризику інфікування, рекомендують використовувати відповідний одяг (кепка або панамка, світлий однотонний одяг з довгими рукавами, який щільно прилягає до тіла, довгі штани, закриті взуття) на прогулянках в лісових та паркових зонах, засоби від кліщів (репеленти), ретельно оглядати тіло дитини після кожної прогулянки і якомога швидше видаляти кліщів, щоб запобігти передачі збудників інфекції людині.

Диетилтолуамід (ДЕТА) - найбільш ефективний репелент, але його рідко використовують, через надмірне занепокоєння щодо його потенційної токсичності, але після місцевого застосування абсорбується лише дуже мала його кількість і сполука швидко виводиться з організму. Варто використовувати засоби, які містять 25%-35% ДЕТА в своєму складі. Їх ефект триває до 6 годин. Дослідження показують, що засоби з вищим відсотком ДЕТА захищають довше<sup>287</sup>. Наприклад,

<sup>283</sup> Nemeth, J., Bernasconi, E., Heininger, U., Abbas, M., Nadal, D., Strahm, C., Erb, S., Zimmerli, S., Furrer, H., Delaloye, J., Kuntzer, T., Altpeter, E., Sturzenegger, M., Weber, R., & For The Swiss Society For Infectious Diseases And The Swiss Society For Neurology (2016). Update of the Swiss guidelines on post-treatment Lyme disease syndrome. *Swiss medical weekly*, 146, w14353. <https://doi.org/10.4414/smww.2016.14353>

<sup>284</sup> 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>

<sup>285</sup> Зінчук О.М. До питання екстреної профілактики Лайм-бореліозу / О.М. Зінчук // *Acta medica Leopoliensia*. – 2016. – Т. 22, № 2. – С. 39–43.

<sup>286</sup> Koren, G., Matsui, D., & Bailey, B. (2003). DEET-based insect repellents: safety implications for children and pregnant and lactating women. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 169(3), 209–212.

<sup>287</sup> *Safety tips on using personal insect repellent*. Ottawa: Pest Management Regulatory Agency, Health Canada; 2003. Available: [www.hc-sc.gc.ca/english/westnile/insect\\_repellents.html](http://www.hc-sc.gc.ca/english/westnile/insect_repellents.html) (accessed 2003 July 7).

репелент з 10% ДЕТА відлякує шкідників протягом 2 годин, тоді як засіб з вмістом ДЕТА 24% забезпечує захист на 5 годин. Але дослідження також показують, що продукти з ДЕТА понад 30% не забезпечують тривалішого і кращого захисту. Американська академія педіатрії (ААП) рекомендує використовувати для дітей репеленти не більше, ніж з 30% ДЕТА. Водночас ААП забороняє використовувати репеленти дітям віком менше 2 місяці. Використовувати репеленти дітям слід з великою обережністю: не можна розпилювати спрей на обличчя, при поверненні з прогулянки, репелент треба змити зі шкіри, а одяг випрати, уникати нанесення репеленту на ушкоджену шкіру (рани, запальні елементи, сонячні опіки). Не слід використовувати засоби, що поєднують ДЕТА із сонцезахисним кремом, бо ДЕТА може зменшити фактор захисту від сонця (SPF) і зробити його менш ефективним. Також такі комбіновані засоби (ДЕТА + SPF) можуть призводити до надмірного контакту дитини з ДЕТА, оскільки сонцезахисний крем потрібно часто наносити повторно<sup>288,289</sup>.

До складу репелентів, окрім ДЕТА, можуть входити такі речовини дозволені Агенством з охорони навколишнього середовища США (EPA) : пікаридин, олія лимонного евкаліпту, перметрин, IR3535<sup>290</sup>. Американське товариство фахівців з інфекційних хвороб США (Infectious Diseases Society of America, IDSA) не рекомендує регулярне використання антимікробної профілактики для запобігання хвороби Лайма після укусу кліща. Одноразову дозу доксицикліну може бути запропонована дорослим пацієнтам (200 мг/доза) та дітям будь-якого віку, з масою тіла менше 45 кг в дозі 4.4 мг/кг одноразово, при умові, що: виявлений кліщ, ідентифікований, як доросла особина або німфа *I. scapularis*, тривалістю прикріплення прикріплення  $\geq 36$  годин; з моменту видалення кліща пройшло не більше 72 годин; місцевий рівень зараження кліщів *B.burgdorferi* становить  $\geq 20\%$ ; нема протипоказів до застосування доксицикліну<sup>291,292</sup>.

Хіміопротифілактика проведена пізніше, ніж 72 години після видалення кліща не гарантує її ефективність. Швидке видалення кліща знижує ризик розвитку захворювання. Зараження малоімовірно, якщо тривалість прикріплення кліща становила менше 24 годин, та високоімовірно, якщо понад 72 години<sup>293</sup>.

На сьогодні, не відомо чи вплине антибіотикопрофілактика Лайм-бореліозу після укусу кліща на розвиток гранулоцитарного анаплазмозу і бабезіозу.

Згідно настанови «Клінічна оцінка, лікування та профілактика хвороби Лайма, гранулоцитарного анаплазмозу людини та бабезіозу: рекомендації з клінічної практики Товариства інфекційних хвороб Америки» профілактика Лайм-бореліозу у вагітних жінок має базуватися на оцінці ризиків розвитку хвороби чи побічних дій антибіотикотерапії. Науковці вважають, що амоксицилін не може замінити доксициклін для людей, яким протипоказана профілактика доксицикліном, через відсутність даних

<sup>288</sup> Shapiro R. (2012). Prevention of vector transmitted diseases with clove oil insect repellent. *Journal of pediatric nursing*, 27(4), 346–349. <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2011.03.011>

<sup>289</sup> Sood S. K. (2015). Lyme disease in children. *Infectious disease clinics of North America*, 29(2), 281–294. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.02.011>

<sup>290</sup> Dering-Anderson, A. M., & Adams, A. J. (2018). Improving access to appropriate post-exposure doxycycline for Lyme disease prophylaxis: role for community pharmacies. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 73(12), 3219–3220. <https://doi.org/10.1093/jac/dky361>

<sup>291</sup> Jackson, A. N., Orr, K. K., Bratberg, J. P., & Silverblatt, F. (2014). Pharmacist initiation of postexposure doxycycline for Lyme disease prophylaxis. *Journal of the American Pharmacists Association : JAPhA*, 54(1), 69–73. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2014.13106>

<sup>292</sup> Sutton, D., & Spry, C. (2019). *One Dose of Doxycycline for the Prevention of Lyme Disease: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines*. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

<sup>293</sup> Tick Bite Prophylaxis [internet]. – Access mode : <https://www.cdc.gov/ticks/tickbornediseases/tick-bite-prophylaxis.html>.

щодо ефективності короткого курсу амоксициліну для профілактики Лайм-бореліозу. Також автори настанови наголошують, що не потрібно обстежувати кліщів з метою виявлення в них борелій<sup>294,295</sup>.

### **Сучасні підходи до лікування хвороби Лайма у дітей та дорослих**

*Лікування мігруючої еритеми.*

Діти < 8 років

1. Амоксицилін – 50 мг/кг/добу розділені на 3 дози (не більше 500 мг на дозу) 14-21 день або Цефуроксим аксетил – 30 мг/кг/добу розділені на 2 дози (не більше 500 мг на дозу) 14-21 день.

Діти > 8 років

2. Доксидиклін 4,4 мг/кг/добу розділені на 2 дози (не більше 100 мг на дозу) 10-21 день.

Доксидиклін, препарат першої лінії для лікування хвороби Лайма, був винайдений після тетрацикліну з подібними побічними ефектами, включаючи ризик зміни кольору емалі зубів та гіпоплазію емалі зубів, при застосуванні у дітей до 8 років в період одонтогенезу. Але подальші дослідження вказують, що доксидиклін, на відміну від інших тетрациклінів, у значно меншій мірі, зв'язується з кальцієм і за даними останніх наукових досліджень не викликає зміну кольору емалі або гіпоплазії емалі зубів у дітей до 8 років. Тому Центри з контролю та профілактики захворювань в США (англ. Centers for Disease Control and Prevention, CDC) рекомендують використовувати доксидиклін для лікування гострої та хронічної Ку-гарячки та кліщових рикетсіозів у дітей з масою тіла менше 45 кг<sup>296</sup>.

«Червона книга» Американської Асоціації педіатрії (The 2018 AAP “Red Book”) стверджує, що «доксидиклін можна застосовувати протягом короткого періоду часу (тобто 21 день або менше), не враховуючи вік пацієнта...»<sup>297</sup>.

Антибіотики з групи макролідів, не рекомендується використовувати, як препарати першої лінії для лікування ранньої стадії Лайм-бореліозу. Макроліди є препаратами резерву, які слід використовувати лише у випадках, коли пацієнти не толерують амоксицилін, цефуроксим аксетил або доксидиклін<sup>298</sup>.

Рекомендовані дози при застосуванні макролідів, як препаратів резерву для лікування Лайм-бореліозу у дітей:

1. Азитроміцин 10 мг/кг/добу, максимум 500 мг на добу, 7-10 днів.
2. Кларитроміцин 7,5 мг/кг 2 рази/добу, не більше 500 мг/доза, 14-21 день.
3. Еритроміцин 12,5 мг/кг 4 рази/добу, не більше 500 мг/доза, 14-21 день.

Цефалоспорины 1-го покоління, такі як цефалексин, не ефективні при Лайм-бореліозі і не використовуються для його лікування.

Цефтріаксон рекомендовано для лікування пацієнтів з Лайм-бореліозом і з залученням в процес нервової системи або розвитку атріовентрикулярної блокади 3-го ступеня. Хоча він

<sup>294</sup> Nadelman, R. B., Nowakowski, J., Fish, D., Falco, R. C., Freeman, K., McKenna, D., Welch, P., Marcus, R., Agüero-Rosenfeld, M. E., Dennis, D. T., Wormser, G. P., & Tick Bite Study Group (2001). Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *The New England journal of medicine*, 345(2), 79–84. <https://doi.org/10.1056/NEJM200107123450201>

<sup>295</sup> The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment / Tiphaine Gaillard, Sébastien Briolant, Marylin Madamet [et al.] // *Malaria Journal*. – 2017. – Vol. 16, N 1. – P. 148. DOI: 10.1186/s12936-017-1797-9.

<sup>296</sup> AAP News. When can doxycycline be used in young children? by H. Cody Meissner M.D., FAAP February 27, 2020 [internet]. – Access mode : <https://www.aappublications.org/news/aapnewsmag/2020/02/27/idsnapshot022720.full.pdf>.

<sup>297</sup> Brown, K., Corin, S., & Handel, A. S. (2023). Doxycycline for the Treatment of Lyme Disease in Young Children. *The Pediatric infectious disease journal*, 42(12), e470–e472. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004128>

<sup>298</sup> Kullberg, B. J., Vrijmoeth, H. D., van de Schoor, F., & Hovius, J. W. (2020). Lyme borreliosis: diagnosis and management. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1041. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1041>

ефективний для лікування ранніх стадій хвороби Лайма, але його дія водночас має побічні наслідки і не переважає над рекомендованими пероральними антимікробними засобами<sup>299</sup>.

*Лікування нейробореліозу*

*Лікування паралічу лицевого нерва (ізолюваної форми)* проводиться згідно схем лікування МЕ.

При Лайм-асоційованому паралічі лицевого нерва не рекомендують застосовувати кортикостероїди в додаток до антибіотикотерапії. В пацієнтів з гострим паралічем лицевого нерва, але без об'єктивних клінічних або серологічних ознак хвороби Лайма, терапію кортикостероїдами слід розпочинати впродовж 72 годин від початку паралічу згідно теперішніх рекомендацій по лікування паралічу лицевого нерва.

*Лікування Лайм-менінгіту або радикулоневриту*

Дітям < 8 років призначають:

1. Цефтріаксон-100 мг/кг/добу розділені на 2 введення (не більше 2 г/добу) 14-21 день.

Ураження черепно-мозкових нервів у пацієнтів з хворобою Лайма часто поєднується зі симптомами менінгіту і лімфоцитарним плеоцитозом у лікворі. Спинномозкова пункція показана при клінічних підозрах на ураження ЦНС (інтенсивний та тривалий головний біль)<sup>300,301,302</sup>.

*Лікування Лайм-кардиту* при помірних його проявах (АВ-блокада 1 ступеня з PR інтервалом < 300 мілісекунд) проводиться згідно схеми лікування МЕ.

*Важкий перебіг Лайм-кардиту* (АВ-блокада 1 ступеня з PR інтервалом > 300 мілісекунд, АВ-блокада 2, 3 ступенів):

\*Цефтріаксон 50-75мг/кг/д в/в в 2 введення (не більше 2 г/добу) 14-21 день.

\*Після усунення симптомів та повної АВ-блокади, можна розглянути можливість переходу на пероральні антибіотики для завершення курсу лікування.

*Лікування Лайм-артриту* проводиться згідно схеми лікування МЕ, але зі збільшенням тривалості курсу – 28 днів.

Рекомендована також парентеральна антибіотикотерапія ( курс 14-28 днів)

1. Цефтріаксон- 50-75 мг/кг/д в/в 1 раз/добу (не більше 2 г/добу)

2. Цефотаксим 150-200 мг/кг/д розділені на 3-4 дози ( максимум 6 г/д)

3. Пеніцилін G 200.000-400.000 ОД/кг/д розділені на 6 доз що 4 години (18-24 млн ОД/добу максимум).

Пацієнтам у яких спостерігаються постійні або періодичні набряки суглобів після рекомендованого курсу пероральної антибіотикотерапії, рекомендоване повторне лікування іншим 4-тижневим курсом пероральних антибіотиків або 2–4-тижневим курсом цефтріаксону доведено.

Наступний 4-тижневий курс пероральної антибіотикотерапії варто призначати пацієнтам, стан суглобів яких покращився після першого курсу антибіотика, але симптоми артрити ще не зникли повністю. Пацієнтам в яких не відбулось покращення, або спостерігається погіршення стану суглобів після першого курсу рекомендовано повторний 4-тижневий курс. Якщо нема позитивної

<sup>299</sup> Dersch, R., Hottenrott, T., Schmidt, S., Sommer, H., Huppertz, H. I., Rauer, S., & Meerpohl, J. J. (2016). Efficacy and safety of pharmacological treatments for Lyme neuroborreliosis in children: a systematic review. *BMC neurology*, 16(1), 189. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0708-y>

<sup>300</sup> Ljøstad, U., Skogvoll, E., Eikeland, R., Midgard, R., Skarpaas, T., Berg, A., & Mygland, A. (2008). Oral doxycycline versus intravenous ceftriaxone for European Lyme neuroborreliosis: a multicentre, non-inferiority, double-blind, randomised trial. *The Lancet. Neurology*, 7(8), 690–695. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70119-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70119-4)

<sup>301</sup> Lopez, S. M. C., Campfield, B. T., & Nowalk, A. J. (2019). Oral Management for Pediatric Lyme Meningitis. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 8(3), 272–275. <https://doi.org/10.1093/jpids/piy072>

<sup>302</sup> Bahadori, A., Ritz, N., & Zimmermann, P. (2023). Diagnosis and treatment of Lyme disease in children. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 108(6), 422–428. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2023-325398>

динаміки лікування артриту, не зважаючи на повторні курси антибіотикотерапії, але ПЛР на визначення ДНК борелій в синовіальній рідині негативний (та при можливості синовіальної тканини) - рекомендовано симптоматичне лікування<sup>303</sup>.

Симптоматична терапія може складатися з НПЗП або протиревматичних препаратів, таких як гідроксихлорохін, метотрексат. Якщо симптоми синовіїту стійкі і поєднуються зі значним болем та обмеженням функцій суглоба, можна розглянути проведення артроскопічної синовектомії<sup>304</sup>.

Захворюваність на Лайм-бореліоз продовжує невпинно зростати як і в європейському регіоні, так і в Україні зокрема. Саме тому необхідно підвищувати інформованість лікарів різних спеціальностей про особливості перебігу, методи діагностики, особливості профілактики та лікування хвороби Лайма в педіатричній практиці.

**Мета дослідження:** удосконалити діагностику та прогнозування перебігу хвороби, на підставі вивчення клінічних проявів та результатів лабораторних досліджень у дітей з Лайм-бореліозом.

## **2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Проведено проспективне дослідження на основі положень Хельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації і правил якісної медичної практики, добровільної участі, інформування пацієнтів про характер майбутнього дослідження.

Дослідження проведено на базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, приймального відділення та базового стаціонару КНП ЛОР ЛОІКЛ, на базі Клініки дитячої імунології та ревматології ЗУСДМЦ, а також у співпраці з медичною лабораторією «Синево».

Обстежено 115 дітей з попереднім діагнозом хвороби Лайма, яких лікували амбулаторно та стаціонарно в КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна клінічна лікарня». Клінічні та лабораторно-інструментальні дослідження проводили на базі КНП ЛОР ЛОІКЛ та медичної лабораторії «Синево». Відповідно до критеріїв включення в дослідження увійшло 102 дитини, в яких були наявні клінічні ознаки Лайм-бореліозу (ізолювана мігруюча еритема (ІМЕ), множинна мігруюча еритема (ММЕ)) та безеритемні форми (БЕФ) ЛБ (Лайм-кардит, нейробореліоз, бореліозна лімфоцитома, Лайм-артрит) з позитивними результатами ІФА та імуноблотаналізу. З когорти досліджуваних дітей сформовано групи пацієнтів: основну склали 80 дітей з еритемною формою (ЕФ) ЛБ, у 64 дітей діагностовано ІМЕ, у 16 – ММЕ; у групу порівняння увійшли 22 дитини з БЕФ ЛБ.

Критерії включення еритемних форм ЛБ:

- вік пацієнтів 1 рік-18 років
- наявність мігруючої еритеми (МЕ) або множинної МЕ (ММЕ)
- наявність/відсутність укусу кліща в анамнезі
- позитивний результат дослідження на *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *Borrelia garinii* та *Borrelia afzelii* шляхом двоступеневого методу (ІФА та імуноблот)
- згода батьків та пацієнтів на проведення наукового дослідження

До групи з безеритемною формою ЛБ увійшло 22 пацієнти.

Критерії включення безеритемних форм ЛБ:

- вік пацієнтів 1 рік-18 років

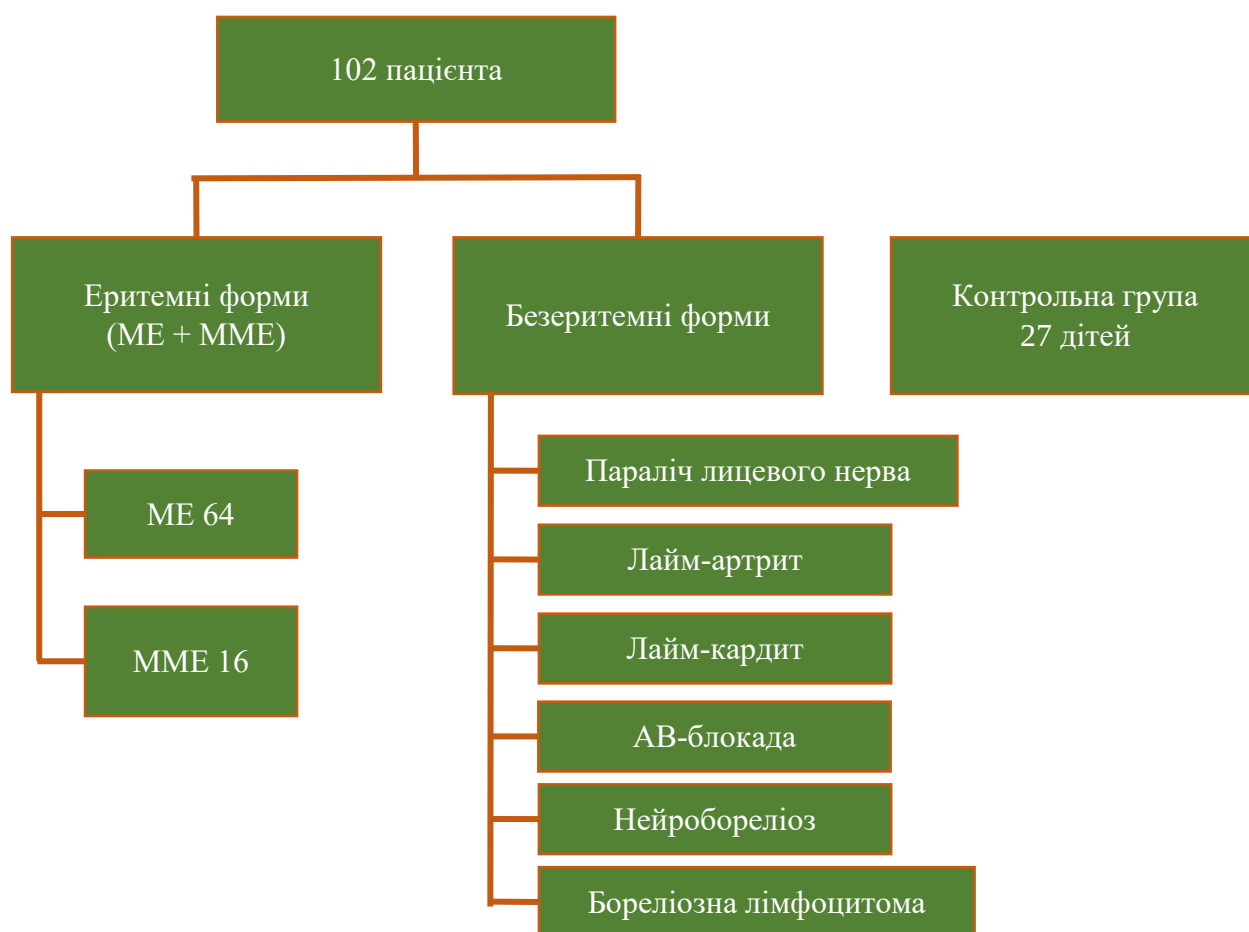
<sup>303</sup> Hørdler M, Elser RC, Gerhardt W, et al. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Provisional recommendation IFCC method for creatine kinase Appendix A. J Int Fed Clin Chem 1990;2:26-35

<sup>304</sup> Schoen R. T. (2020). Challenges in the Diagnosis and Treatment of Lyme Disease. *Current rheumatology reports*, 22(1), 3. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0857-2>

- позитивний результат дослідження на *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *Borrelia garinii* та *Borrelia afzelii* шляхом двоступеневого методу (ІФА та імуноблот)
- тривалість болю в суглобах: 2 тижні- 3 місяці
- моно/олігоартикулярна форма артрит
- порушення серцевого ритму (АВ-блокади 1,2 ступеня, подовження інтервалу QTc -corrected QT interval, зміни хвилі ST-T)
- одно-, двосторонній параліч лицевого нерва, діагностично складний енцефаліт
- згода батьків та пацієнтів на проведення наукового дослідження

Контрольну групу сформовано з 27 практично здорових дітей ( 17 хлопчиків – 64,29 %, 10 дівчат - 35,71%), в яких в анамнезі не було факту укусу кліща та які не мали клінічних проявів ЛБ.

Комісією з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України (протокол № 8 від 23.11.2020 р.) порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на проведення досліджень.



**Рисунок 1.** Групи пацієнтів

Пацієнти основної групи мали ранню локалізовану та еритемну форму ранньої дисемінованої стадії хвороби Лайма, які клінічно проявлялися наявністю ізольованої або множинної мігруючої еритеми та відсутністю змін з боку інших органів та систем.

До пацієнтів групи порівняння були віднесено хворих, що мали ознаки ураження серцево-судинної системи (біль в ділянці серця, відчуття серцебиття, втрата свідомості, порушення

провідності), периферичної та центральної нервової системи (паралічі лицевого нерва, менінгіт), опорно-рухового апарату (біль та припухлість суглобів) та рідкісне ураження шкіри, яке зустрічається лише в Європейському регіоні - бореліозну лімфоцитому.

Контрольну групу сформовано з 27 практично здорових дітей ( 17 хлопців, 10 дівчат), в яких в анамнезі не було факту укусу кліща та які не мали клінічних проявів ЛБ.

У ході формування груп було проведено анкетування щодо наявності в анамнезі укусів кліща, місця укусу на тілі, місцевості де відбулося присмокткування кліща, часу появи МЕ від моменту укусу, часу через який було видалено кліща і яким способом його видаляли.

Загальний аналіз крові проводився методом потокової цитофлуориметрії з використанням лазерних напівпровідників і гідродинамічного фокусування за допомогою аналізатора Sysmex XT-2000, тест-системою Sysmex.

Тест *in vitro* для кількісного імунологічного визначення антистрептолізин-О (АСЛ-О) в сироватці крові людини, одиниці виміру МО/мл, виконувався імунотурбідиметричним методом на аналізаторі Cobas 6000, тест-системою Roche Diagnostics (Швейцарія). Принцип методу: людські антитіла проти антистрептолізину О аглютинують з частинками латексу, покритими антигенами стрептолізину О. Осад визначають турбідиметрично.

Тест *in vitro* для кількісного визначення С-реактивного білка (СРБ) у сироватці та плазмі крові людини виконується латекс- імунотурбідиметричним методом на аналізаторах Cobas 6000/Cobas 8000, тест- системою Roche Diagnostics (Швейцарія).

Основним специфічним методом обстеження на Лайм-бореліоз, що використовувався під час нашого дослідження був серологічний метод, який включав двохетапне тестування: ІФА (ELISA) та БлотАналіз (імуноблот).

Першим виконувався імуоферментний аналіз (ELISA) за допомогою якого ми виявляли титри антитіл IgM та IgG до *Borrelia burgdorferi*. Аналіз ІФА з використанням аналізатора EUROIMMUN Analyzer I (Німеччина) та тест-системи EUROIMMUN (Німеччина). Референтні значення відповідно до вимог виробника :  $\leq 16$  Од/мл – негативний результат; від 16 до 22 Од/мл – сумнівний результат;  $\geq 22$  Од/мл – позитивний результат.

Концентрація антитіл IgM/ IgG до *Borrelia burgdorferi* у сироватці крові розраховується шляхом побудови стандартної логарифмічної кривої концентрацій калібраторів 1-3.

У випадку позитивних або сумнівних результатів серологічного дослідження, другим кроком є їх підтвердження методом імуноблот. ВБ слід проводити лише після нещодавнього позитивного або сумнівного результату ІФА з метою уникнення хибно-позитивних або хибно-негативних результатів.

Метод імунного блотингу виконувався з використанням тест-системи EUROIMMUN (Німеччина).

Референтні значення відповідно до вимог виробника (Не виявлено/ Виявлено/ Пограничний результат).

До компонентів тесту *Borrelia burgdorferi*, антитіла IgM (БлотАналіз) входили: VlsE , p41, p39, OspC Ba (*Borrelia afzelii*), OspC Bb (*Borrelia burgdorferi*), OspC Bg (*Borrelia garinii*), IgM.

Інтерлейкін-6 визначається електрохемілюмінесцентним методом (ECLIA). ECLIA - імуноаналіз для кількісного визначення *in vitro* ІЛ-6 в сироватці та плазмі крові людини за допомогою реагентів Roche Diagnostics (Швейцарія) Принцип проведення аналізу – принцип «сендвіча».

Для діагностики Лайм-артриту використовувався метод ультразвукового дослідження суглобів. Ультразвукова діагностика суглобів проводилась на на УЗ-сканері Toshiba TUS-A500, серійний номер WAD 1682917.

Електрокардіографія проводилась з метою виключення порушень ритму в дітей з Лайм-бореліозом.

Оцінюючи параметри ЕКГ ми звертали увагу на інтервал PQ, який відповідає за деполяризацію передсердь, поширення імпульсу через атріовентрикулярне з'єднання та шлуночкову провідну систему. Цей показник включає зубець Р і сегмент PQ і вимірюється від початку зубця Р до початку шлуночкового комплексу. В дітей до 14 років інтервал PQ не довший 0,16 сек, до 18 років не довший – 0,18 сек.

Статистичні методи досліджень. Отримані первинні дані досліджень вносились в сформовані електронні бази даних. На першому етапі статистичної обробки числові показники перевірялись на нормальність розподілу із використанням критерію Шапіро-Уїлка. За результатами перевірки, дані що відповідали нормальному розподілу, наводили у вигляді  $M \pm SD$ , де  $M$  – середнє арифметичне значення,  $SD$  – стандартне відхилення. Дані, що за характером розподілу не відповідали нормальному, були представлені у вигляді медіани та кватилей:  $Me [25\%; 75\%]$ , де  $Me$  – медіана (50-й перцентиль), 25% – перший кватиль (25-й перцентиль), 75% – третій кватиль (75-й перцентиль). При аналізі відносних величин здійснювався розрахунок їхніх відсотків та 95 % довірчого інтервалу, який розраховувався методами Вальда або Фішера. При проведенні оцінки вірогідності різниці отриманих результатів поміж порівнюваними групами використано:

- непарний t-критерій – для двох груп з гаусівським розподілом;
- U-критерій Манна Уїтні – для двох груп із негаусівським розподілом;
- критерій  $\chi^2$  (ксі-квадрат) – при порівнянні часток.

Якщо очікуване значення в одній із комірок таблиці частот становило менше 5, то використовувався точний критерій Фішера. Різниця вибірок вважалась достовірною при  $p < 0,05$ . При розрахунку коефіцієнтів парної кореляції було використано метод Пірсона (для кількісних первинних даних) або метод Спірмена (для якісних або напівкількісних первинних даних).

При формуванні прогностичної моделі для визначення вірогідності появи Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва у дітей з Лайм-бореліозом, нами застосовано метод логістичної регресії.

### **3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

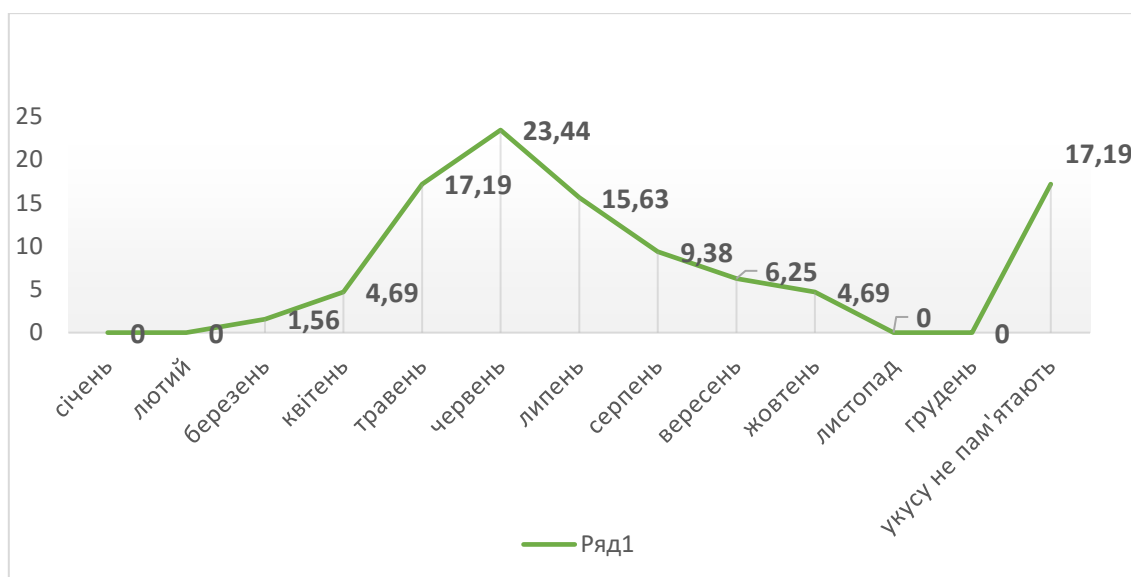
#### **II. Епідеміологічні та етіологічні особливості еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу у дітей**

##### **2.1 Епідеміологічні та етіологічні особливості еритемних форм Лайм-бореліозу у дітей**

З метою дослідження епідеміологічних особливостей Лайм-бореліозу у пацієнтів з ЕФ ЛБ нами було вивчено наступні чинники: день появи МЕ, сезон, коли відбувся укус кліща, місце, де відбувся укус, через який час і яким способом було видалено кліща.

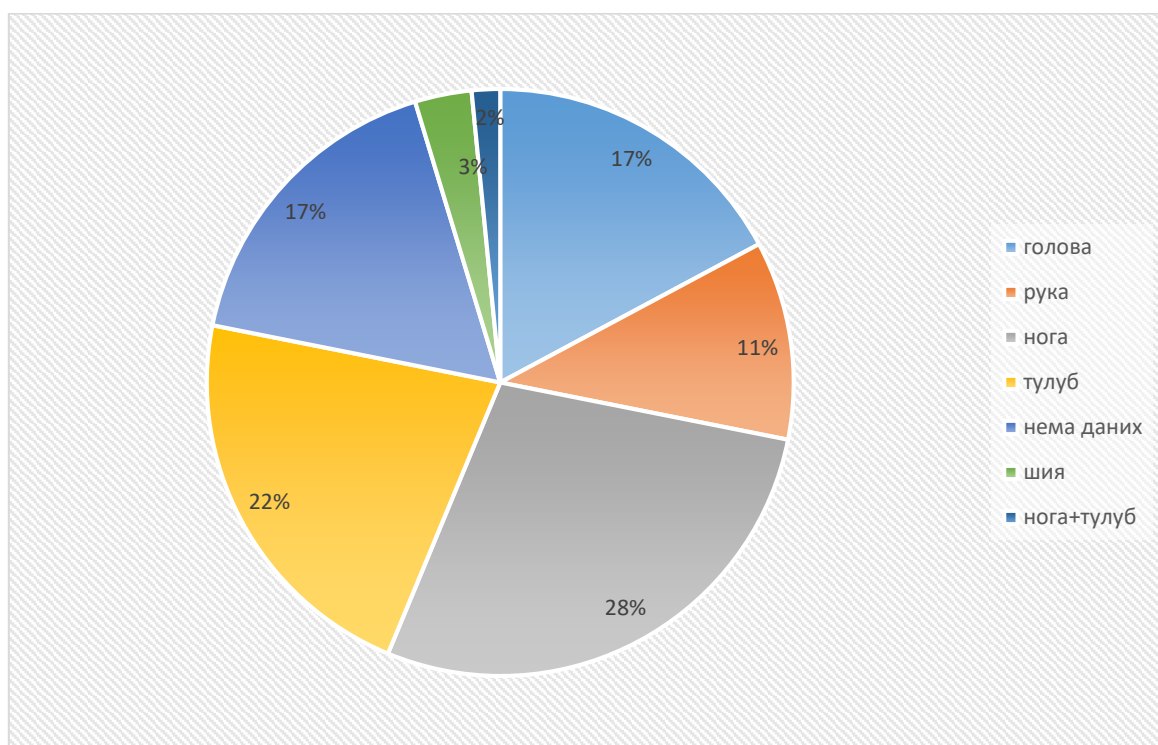
Групу пацієнтів з ЕФ ЛБ склали 64 дитини: з ізольованою мігруючою еритемою – 48 пацієнтів та 16 – з множинною мігруючою еритемою.

Серед 64 пацієнтів з ІМЕ 15 дітей (23,44%) зазнали укусу кліща в червні місяці, 11 (17,19%) – у травні, 10 (15,63%) – в липні, шість (9,38%) – у серпні, 4 дітей (6,25%) – у вересні, троє пацієнтів (4,69%) – у квітні та жовтні. Водночас 11 дітей з ізольованою МЕ (17,19%) та їх батьки не пам'ятали про укус кліща (Рис 2.1).



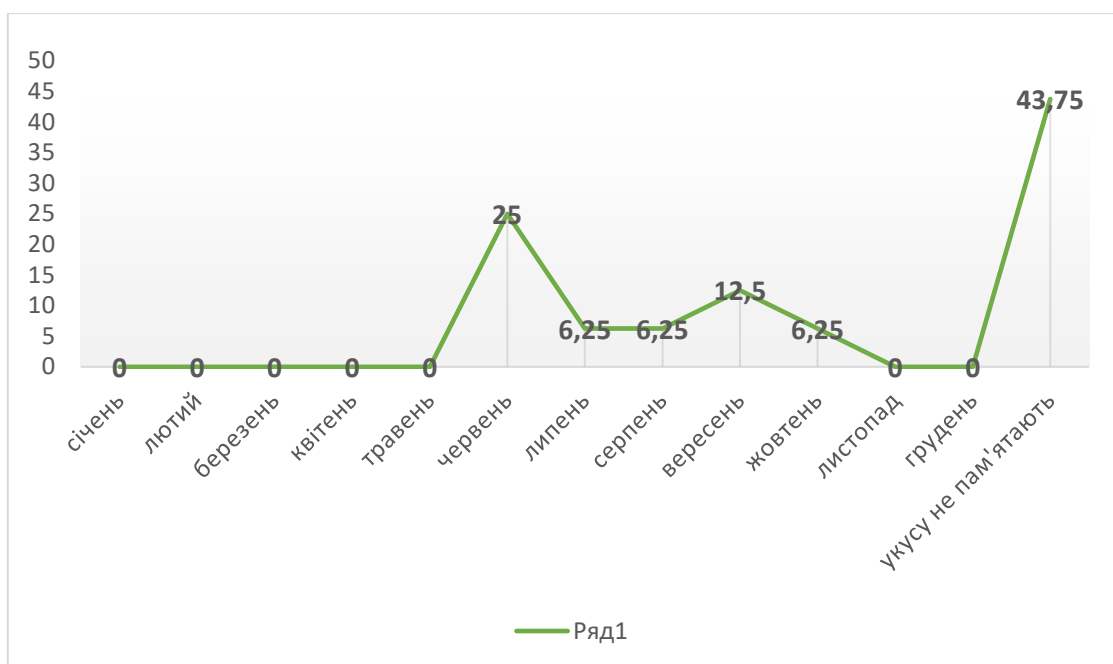
**Рисунок.2.1.** Присмокування кліща у пацієнтів з ІМЕ залежно від місяця (%)

Нами встановлено, що місцем, де найчастіше відбувалося присмокування кліща у дітей з ІМЕ був тулуб (22%). Нечасто пацієнти відмічали укуси кліща в ділянці шиї (3%). В однієї дитини одночасно було два присмокування кліща (нижні кінцівки і тулуб).



**Рисунок 2.2.** Ділянки присмокування кліща у пацієнтів з ІМЕ, %

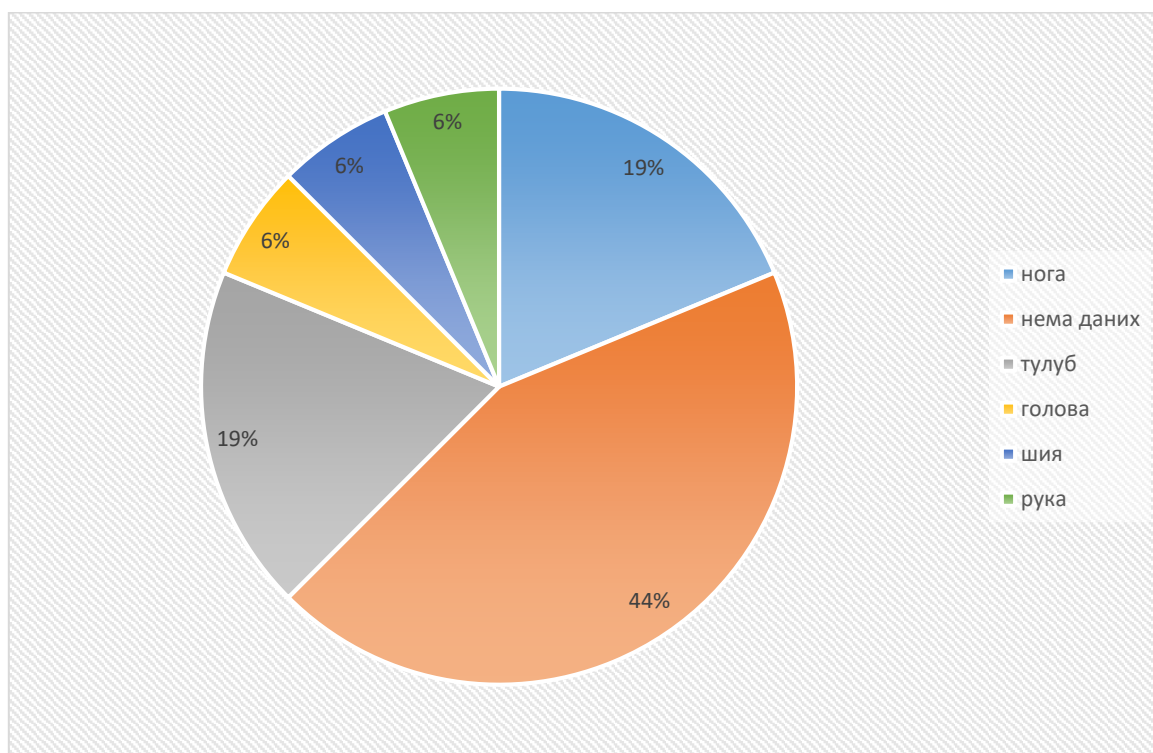
Серед пацієнтів з ММЕ, чотири дитини (25%) зазнали укусу кліща в червні місяці, двоє (12,5%) – у вересні, один пацієнт (6,25%) – в липні, серпні та жовтні місяці. Сім осіб (43,75%) з ММЕ не пам'ятали про укуси кліща. (Рис 2.3)



**Рисунок.2.3.** Присмокування кліща у пацієнтів з ММЕ залежно від місяця ( %)

У жодного із пацієнтів з ІМЕ та ММЕ укус кліща не було зареєстровано взимку, а серед дітей з ММЕ не було зареєстровано епізодів присмокування кліща весною ( $p < 0.0001$ )

У 19% пацієнтів з ММЕ найчастіше присмокування кліща відмічалось в ділянці нижніх кінцівок (3 дитини) та тулуба (3 дитини). Заперечували наявність укусу кліща в анамнезі семеро дітей та їх батьків (44%) (Рис 2.4).



**Рисунок 2.4.** Ділянки присмокування кліща у пацієнтів з ММЕ, %

У середньому появу МЕ у пацієнтів з ЕФ ЛБ було зареєстровано приблизно в однакові терміни: у дітей з ІМЕ – на 11.0 [8.8-14.0] добу та з ММЕ – на 11.0 [9.0-18.0] добу.

У більш ніж третини пацієнтів з ІМЕ (39.1% [27.6-51.2]) та ММЕ (37.5% [16.2-61.8]) укуси кліща було зафіксовано у парковій зоні. Укус кліща відбувся у сільській місцевості у 14.1% [6.7-23.6] випадків серед пацієнтів з ІМЕ, що було достовірно ( $p=0.002$ ) частіше, аніж у дітей з ММЕ, де таких пацієнтів зареєстровано не було. Відзначимо також, що лише у пацієнтів з ІМЕ укуси кліща було зареєстровано під час перебування на території присадибної ділянки (6.3% [1.7-13.4],  $p=0.04$ ).

У половини (50.0% [37.9-62.1]) пацієнтів з ІМЕ кліщ був видалений у межах 12 год після укусу, а у дітей з ММЕ подібних пацієнтів зареєстровано не було ( $p < 0.001$  у порівнянні з ІМЕ). Найвищою частка пацієнтів, у яких кліщ був видалений у межах до 48 год після укусу, виявилась у дітей з ММЕ (37.5% [16.2-61.8], достовірно ( $p=0.01$ )) відрізняючись від такої у пацієнтів з ІМЕ, де цей показник становив лише 6.3% [1.7-13.4].

У 21.9% [12.7-32.7] пацієнтів з ІМЕ кліщ був видалений батьками (висмикнули пальцями різким рухом). У приблизно такої ж частки пацієнтів з ІМЕ (23.4% [14.0-34.5]) батьки видалили кліща шляхом викручування його пінцетом, достовірно ( $p=0.04$ ) відрізняючись від частки таких пацієнтів з ММЕ, де вона становила лише 6.3% [0.0-22.8]. У 9.4% [3.5-17.7] випадків у дітей з ІМЕ пацієнти видалили кліща самостійно, зішкрябавши його нігтем.

У 25.0% [15.2-36.3] пацієнтів з ІМЕ та у 31.3% [11.6-55.3] дітей з ММЕ кліщ був видалений лікарем; за даним показником пацієнти між собою істотно не відрізнялись ( $p < 0.05$ ).

При зборі анамнезу відомо, що перед відвідуванням лісів, парків, присадибних ділянок, батьки не використовували репелентів для обробки одягу з метою попередження присмоктування кліщів.

У пацієнтів з ІМЕ та ММЕ захворювання найчастіше було спричинене трьома видами борелій (*B. afzelii*, *B. burgdorferi* та *B. garinii*) (Табл. 2.1). Водночас поєднання трьох борелій виявилось найчастішою причиною множинної мігруючої еритеми у дітей (93.8% [77.2-100.0]), достовірно відрізняючись від такого у пацієнтів з ізольованою мігруючою еритемою (65.6% [53.6-76.7],  $p=0.001$ ). Частка хлопців з ІМЕ у яких виявлено антитіла до *B. afzelii*, *B. burgdorferi* та *B. garinii* становила 68.3% [53.4-81.5].

Найвищу частку пацієнтів із антитілами до двох видів борелій виявлено у дітей з ІМЕ, де цей показник становив 23.4% [14.0-34.5]; виявившись достовірно вищим, аніж такий у пацієнтів з ММЕ (6.3% [0.0-22.8],  $p=0.04$ ).

Подібні відмінності виявлено і окремо серед пацієнтів чоловічої та жіночої статей – антитіла одночасно до двох борелій зареєстровано майже у половини пацієнтів обох статей з ІМЕ (48.8% [33.8-63.9] серед хлопчиків та 47.8% [28.2-67.9] серед дівчаток). Серед пацієнтів обох статей цей показник виявився достовірно вищим, аніж такий у дітей з ММЕ (антитіла одночасно до двох борелій не були зареєстровані у жодного із пацієнтів чоловічої статі та у 11.1% [0.0-38.2] дівчаток) ( $p < 0.0001$  та  $p=0.02$ , відповідно).

Частка пацієнтів з ІМЕ, у яких захворювання спричинене поєднанням двох борелій, а саме *B. afzelii* та *B. burgdorferi* становила 18.8 % [10.2-29.2], що було достовірно вище у порівнянні з пацієнтами з ММЕ.

Таблиця 2.1

Етіологічні особливості хвороби Лайма у пацієнтів з ЕФ ЛБ до лікування (% , [95% ДІ])

| Показник                                                                 | ІМЕ                 | ММЕ                |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------|
| Антитіла до одного виду борелій                                          | 10.9 [4.5-19.7]#,*  | 0.0 [0.0-5.9]      |
| • B. afzelii                                                             |                     |                    |
| • B. burgdorferi                                                         | 3.1 [0.3-8.8]       | 0.0 [0.0-5.9]      |
| • B. garinii                                                             | 3.1 [0.3-8.8]       | 0.0 [0.0-5.9]      |
|                                                                          | 4.7 [0.9-11.2]      | 0.0 [0.0-5.9]      |
| Антитіла до двох видів борелій                                           | 23.4 [14.0-34.5]#   | 6.3 [0.0-22.8]     |
| • B. afzelii та B. burgdorferi                                           | 18.8 [10.2-29.2]#   | 0.0 [0.0-5.9]*     |
| • B. afzelii та B. garinii                                               | 1.6 [0-6.0]         | 6.3 [0.0-22.8]     |
| • B. burgdorferi та B. garinii                                           | 3.1 [0.3-8.8]       | 0.0 [0.0-5.9]      |
| Антитіла до трьох видів борелій<br>(B.afzelii, B.burgdorferi, B.garinii) | 65.6 [53.6-76.7]#,* | 93.8 [77.2-100.0]* |
| * - p<0,05 у порівнянні із БЕФ ЛБ                                        |                     |                    |
| # - p<0,05 у порівнянні із ММЕ                                           |                     |                    |

У жодного із пацієнтів з ММЕ не було зареєстровано наявності антитіл одночасно до B. afzelii та B. burgdorferi, що суттєво (p=0.0002) відрізнялося від показників дітей з ІМЕ, у яких антитіла до цих збудників виявлено близько у чверті пацієнтів (18.8% [10.2-29.2]).

Спостерігалися відмінності при дослідженні антитіл до B. afzelii та B. burgdorferi у дітей як жіночої так і чоловічої статі. У дівчаток з ІМЕ цей показник становив 17.4% [5.0-35.1], у хлопчиків - 19.5% [9.0-32.9], істотно (p=0.03 та p=0.002 відповідно) відрізняючись від такого у дітей з ММЕ.

Антитіла до одного виду борелій виявлено у 10.9% [4.5-19.7] пацієнтів з ІМЕ та у жодного пацієнта з ММЕ (p=0.01). Ці відмінності виявились достовірними і окремо серед пацієнтів чоловічої та жіночої статей (p=0.02 у порівнянні з особами з ММЕ) - у даних когортах пацієнтів з ІМЕ цей показник становив 12.2% [4.1-23.8] та 17.4% [5.0-35.1], відповідно.

У дітей з ІМЕ найчастіше виявлялись антитіла до B. garinii (у 4.7% [0.9-11.2]). У хлопців з ІМЕ частка антитіл до B. garinii становила 4.9% [0.5-13.5]. Натомість серед дівчат частіше реєструвалась наявність антитіл до B. burgdorferi (у 8.7% [0.9-23.3]). Однак, за даним показником пацієнти різних статей між собою істотно не відрізнялись.(Табл.2.2)

Таблиця 2.2

Антитіла до борелій залежно від статі до лікування, (% , [95% ДІ])

| Форма ЛБ                                                                        | Ізольована мігруюча еритема |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------|
|                                                                                 | Дівчата                     | Хлопці           |
| Антитіла до двох видів Борелій (B.afzelii, B.burgdorferi)                       | 17.4% [5.0-35.1]            | 19.5% [9.0-32.9] |
| Антитіла до одного виду борелій (B.garinii – хлопчики, B.burgdorferi – дівчата) | 8.7% [0.9-23.3]             | 4.9% [0.5-13.5]  |

У пацієнтів з еритемними формами ЛБ лікування проводилось залежно від віку та форми захворювання.

Серед 64 пацієнтів з ізольованою МЕ, 28 дітям проводилась антибіотикотерапія доксицикліном (43,75%). Двадцяти трьом дітям (35,93%) призначався амоксицилін з клавулановою кислотою .

Дітям, які в анамнезі мали алергічні реакції на амоксицилін чи амоксицилін-асоційований висип, отримували цефуроксим аксетил (12,5%). П'ятеро дітей, які проходили лікування в стаціонарних умовах отримували цефтріаксон з подальшим переходом на пероральний антибіотик.

Тривалість антибіотикотерапії у пацієнтів з ІМЕ складала 14 та 21 день ( 41 та 23 дитини відповідно).

З 16 пацієнтів з ММЕ, семеро дітей отримували антибіотикотерапію амоксициліном з клавулановою кислотою (43,75%), шестеро - доксицикліном (37,50%), дві дитини – цефуроксим аксетилом (12,50%). Одному пацієнту у стаціонарі було призначено цефтріаксон (6,25%).

Тривалість антибіотикотерапії у дітей з ММЕ становила 21 день.

Після лікування антитіла одночасно до двох борелій було виявлено більш ніж у третини пацієнтів з ІМЕ (31.3% [20.6-43.1]) та ММЕ (31.3% [11.6-55.3]) (Табл 2.3).

Таблиця 2.3

Етіологічні особливості у пацієнтів ЕФ ЛБ після лікування (% , [95% ДІ])

| Показник                                                              | ІМЕ               | ММЕ               |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| Антитіла до одного виду борелій                                       | 29.7 [19.2-41.4]  | 37.5 [16.2-61.8]  |
| • B. afzelii                                                          | 12.5 [5.6-21.6]   | 12.5 [1.4-32.5]   |
| • B. burgdorferi                                                      | 10.9 [4.5-19.7]   | 25.0 [7.6-48.3]   |
| • B. garinii                                                          | 6.3 [1.7-13.4]#,* | 0.0 [0.0-5.9]     |
| Антитіла до двох видів борелій                                        | 31.3 [11.6-55.3]# | 31.3 [11.6-55.3]# |
| • B. afzelii та B. burgdorferi                                        |                   |                   |
| • B. afzelii та B. garinii                                            | 18.8 [10.2-29.2]  | 31.3 [11.6-55.3]  |
| • B. burgdorferi та B. garinii                                        | 9.4 [3.5-17.7]#,* | 0.0 [0.0-5.9]     |
|                                                                       | 3.1 [0.3-8.8]     | 0.0 [0.0-5.9]     |
| Антитіла до трьох видів борелій (B.afzelii, B.burgdorferi, B.garinii) | 35.9 [24.7-48.0]  | 25.0 [7.6-48.3]   |
| * - p<0,05 у порівнянні із пацієнтами з БЕФ ЛБ                        |                   |                   |
| # - p<0,05 у порівнянні з ММЕ                                         |                   |                   |

Після лікування антитіла одночасно до двох борелій було виявлено більш ніж у третини пацієнтів з ІМЕ (31.3% [20.6-43.1]) та ММЕ (31.3% [11.6-55.3]) (Табл 2.3). Подібні істотні відмінності відзначено і окремо серед пацієнтів чоловічої та жіночої статі: так, у дітей з ІМЕ цей показник становив 29.3% [16.5-43.9] (хлопчики) та 34.8% [17.1-55.0] (дівчатка), а у пацієнтів з ММЕ - 6.3% [0.0-22.8] (хлопчики) та 44.4% [15.4-75.8] (дівчатка) (p=0.02 поміж пацієнтами з ІМЕ та ММЕ, p=0.0001 поміж пацієнтами з ІМЕ та БЕФ ЛБ (хлопчики); p=0.001 поміж дітьми з ІМЕ і БЕФ ЛБ та p=0.01 поміж пацієнтами з ММЕ та БЕФ ЛБ (дівчатка)). (Табл.2.4).

Таблиця 2.4

Антитіла до борелій при ЕФ ЛБ залежно від статі в динаміці після лікування, (%,[95% ДІ])

| Форма ЛБ/<br>Стать                                   | Ізольована мігруюча еритема |                   | Множинна мігруюча еритема |                 |
|------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------------------|-----------------|
|                                                      | Дівчата                     | Хлопці            | Дівчата                   | Хлопці          |
| Антитіла IgM, IgG до OspC та VlsE двох видів борелій | 34.8% [17.1-55.0]           | 29.3% [16.5-43.9] | 44.4% [15.4-75.8]         | 6.3% [0.0-22.8] |

Одночасно антитіла до *B. afzelii* та *B. garinii* було виявлено лише у пацієнтів з ІМЕ (9.4% [3.5-17.7]) та у жодного із ММЕ та БЕФ ЛБ ( $p=0.01$ ). Подібну тенденцію відзначено і у пацієнтів чоловічої статі: у даної когорти дітей з ІМЕ цей показник становив 12.2% [4.1-23.8], істотно відрізняючись від пацієнтів з ММЕ та БЕФ ЛБ ( $p=0.02$ ).

Також у 6.3% [1.7-13.4] пацієнтів з ІМЕ виявлено антитіла лише до *B. garinii*, у той час як у пацієнтів з ІМЕ та БЕФ ЛБ таких виявлено не було ( $p=0.04$ ).

Відзначимо також, що у близько половини пацієнтів чоловічої статі з ІМЕ (46.3% [31.5-61.5]), у 18.8% [4.1-40.8] хлопчиків з ММЕ виявлено антитіла лише до одного виду борелій. Цей показник серед хлопчиків з ІМЕ виявився достовірно вищим, аніж такий у пацієнтів з ММЕ.

## 2.2 Епідеміологічні та етіологічні особливості безеритемних форм

### Лайм-бореліозу у дітей

Серед пацієнтів з безеритемними формами Лайм-бореліозу двоє (9.09%) відмічали укуси в травні місяці, троє пацієнтів (13,64 %) – в червні місяці, ще троє дітей (13,64%) – в липні місяці, по одному пацієнту – відмічали укуси кліща в серпні (4,55%), вересні (4,55%) та жовтні (4,55%), 11 дітей (50%) не пам'ятали за укусу кліща (Рис 2.5).

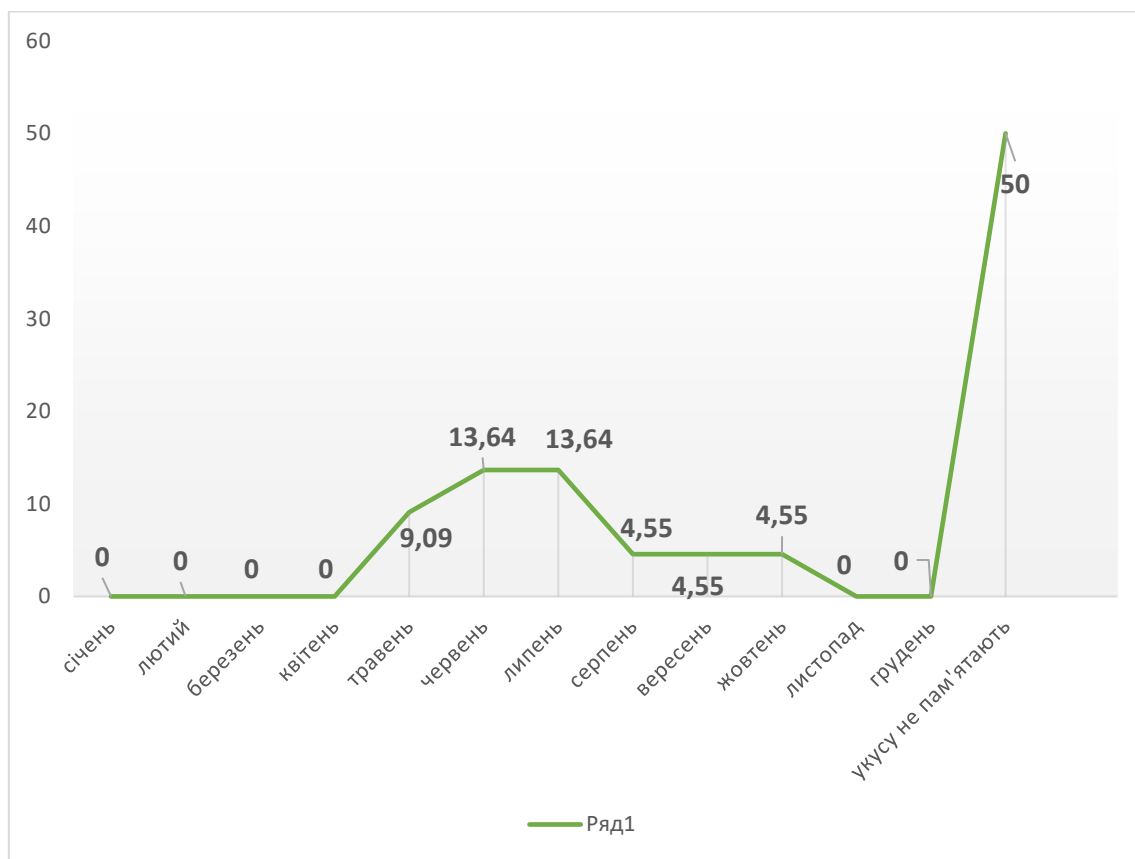


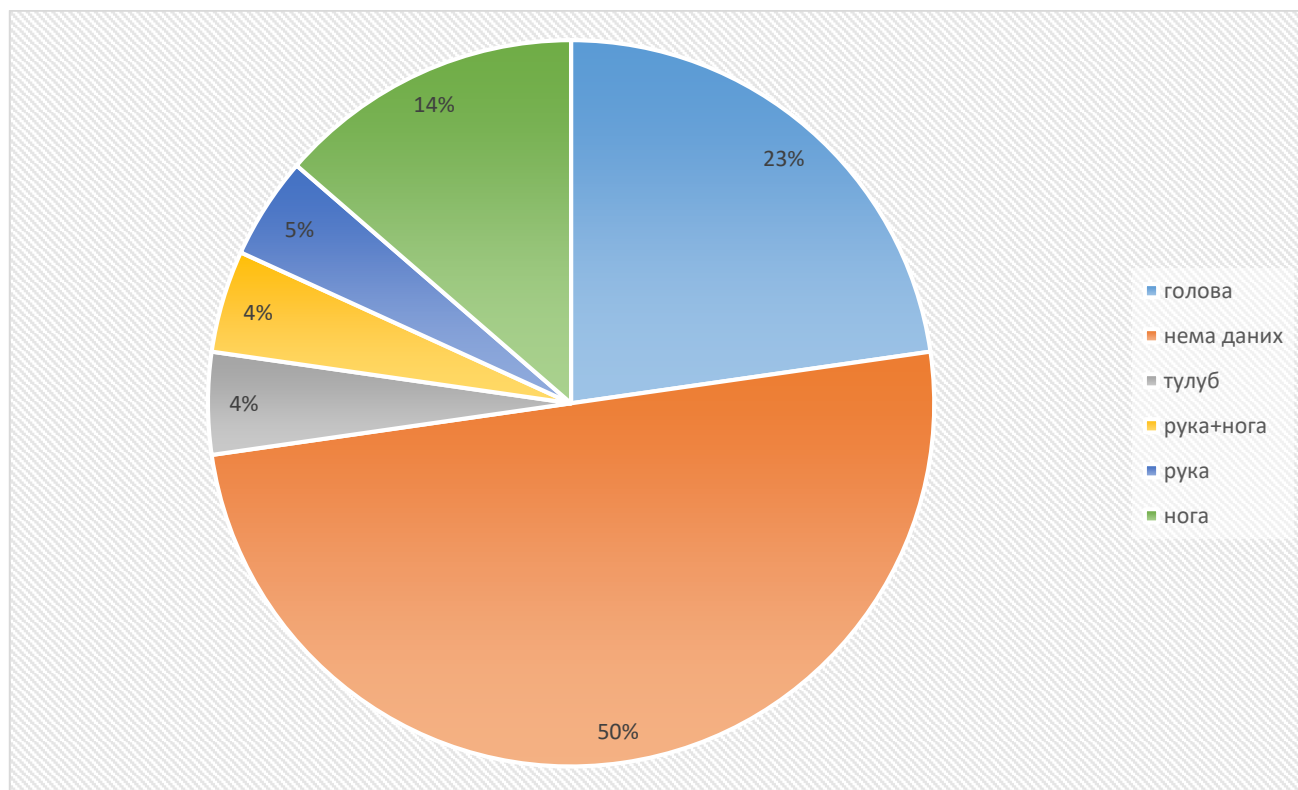
Рисунок 2.5. Присмокування кліща у пацієнтів з БЕФ ЛБ залежно від місяця (%)

У 9.1% [0.9-24.3]) пацієнтів з БЕФ ЛБ укуси кліща було зафіксовано у парковій зоні, що було достовірно ( $p=0.001$  та  $p=0.04$ ) рідше порівняно із рівнем даного показника у дітей з ЕФ ЛБ.

У 31.8% [14.5-52.3] пацієнтів з БЕФ ЛБ кліщ був видалений лікарем; за даним показником пацієнти з ЕФ та БЕФ ЛБ між собою істотно не відрізнялись ( $p < 0.05$ ). Натомість половина пацієнтів з БЕФ ЛБ (50.0% [29.7-70.3]) та близько половини з ММЕ (43.8% [21.1-67.8]) не змогли повідомити

про спосіб видалення кліща, достовірно відрізняючись від дітей з ІМЕ, де їх частка складала 17.2% [9.0-27.3] ( $p=0.049$  у порівнянні з ММЕ та  $p=0.01$  порівняно з БЕФ ЛБ).

У дітей з БЕФ ЛБ найчастіше присмокування кліща відмічалось в ділянці голови (23%). Половина пацієнтів з безеритемними формами ЛБ заперечували епізод укусу кліща в анамнезі (Рис. 2.6)



**Рисунок 2.6.** Ділянки присмокування кліща у пацієнтів з БЕФ ЛБ, %

У пацієнтів з БЕФ ЛБ захворювання найчастіше було спричинене поєднанням трьох видів борелій (*B. afzelii*, *B. burgdoferi* та *B. garinii*) (Табл. 2.5).

У дітей з БЕФ ЛБ цей показник становив 36.4 % [18.0-57.1], що було достовірно менше ( $p<0.0001$ ) у порівнянні з пацієнтами з ІМЕ та ММЕ.

Істотною виявилась також відмінність цього показника між пацієнтами з ІМЕ та БЕФ ЛБ ( $p=0.02$ ).

Дану тенденцію відзначено і серед пацієнтів жіночої статі; достовірні ( $p=0.02$ ) відмінності за рівнем даного показника виявлено поміж когортою пацієнтів з ММЕ (88.9% [61.8-100.0]) та БЕФ ЛБ (45.5% [18.5-74.0]).

Серед хлопців з БЕФ ЛБ частка пацієнтів, у яких зареєстровано наявність антитіл до *B. afzelii*, *B. burgdoferi* та *B. garinii* становила 13.6% [2.8-30.7], що було істотно ( $p<0.0001$ ) менше у порівнянні з пацієнтами з ІМЕ (68.3% [53.4-81.5]). Також достовірні ( $p=0.04$ ) відмінності за даним показником виявлені поміж пацієнтами чоловічої статі з ММЕ (43.8% [21.1-67.8]) та БЕФ ЛБ.

Таблиця 2.5

Етіологічні особливості Лайм-бореліозу у пацієнтів з БЕФ ЛБ до лікування (% , [95% ДІ])

| Показник                                                                                          | БЕФ ЛБ           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Антитіла до одного виду борелій                                                                   | 0.0 [0.0-4.3]    |
| • <i>B. afzelii</i>                                                                               | 0.0 [0.0-4.3]    |
| • <i>B. burgdorferi</i>                                                                           | 0.0 [0.0-4.3]    |
| • <i>B. garinii</i>                                                                               | 0.0 [0.0-4.3]    |
| Антитіла до двох видів борелій                                                                    | 22.7 [8.1-42.1]  |
| • <i>B. afzelii</i> та <i>B. burgdorferi</i>                                                      | 22.7 [8.1-42.1]  |
| • <i>B. afzelii</i> та <i>B. garinii</i>                                                          | 0.0 [0.0-4.3]    |
| • <i>B. burgdorferi</i> та <i>B. garinii</i>                                                      | 0.0 [0.0-4.3]    |
| Антитіла до трьох видів борелій<br>( <i>B.afzelii</i> , <i>B.burgdorferi</i> , <i>B.garinii</i> ) | 36.4 [18.0-57.1] |

Частка дітей з БЕФ ЛБ, у яких захворювання було спричинене поєднанням двох видів борелій, а саме *B. afzelii* та *B. burgdorferi*, становила 22.7 % [8.1-42.1], що було достовірно вище ( $p=0.02$ ) у порівнянні з пацієнтами з ММЕ. Частка дітей чоловічої статі з БЕФ ЛБ у яких захворювання спричинене поєднанням двох видів борелій становила 13.6% [2.8-30.7]), що було достовірно ( $p=0.001$ ) нижче у порівнянні з хлопчиками з ІМЕ.

У жодного пацієнта з БЕФ ЛБ один вид борелії не став причиною захворювання.

Антибіотикотерапія призначена пацієнтам з БЕФ ЛБ, залежала від віку та форми захворювання. Серед 22 пацієнтів з БЕФ ЛБ, 15 дітям проводилась антибіотикотерапія доксицикліном (68,18%). П'ятьом дітям (22,72%) призначався амоксицилін з клавулановою кислотою .

Двоє дітей, які проходили лікування в стаціонарних умовах отримували цефтріаксон з подальшим переходом на пероральний антибіотик.

Тривалість антибіотикотерапії у пацієнтів з БЕФ ЛБ складала 21день у дітей з Лайм-кардитом, паралічем лицевого нерва, Лайм-менінгітом, бореліозною лімфоцитомою та 28 днів у пацієнтів з Лайм-артритом. Усі пацієнти з Лайм-артритом одужали після одного курсу антибіотикотерапії.

Після лікування у жодного із пацієнтів з БЕФ ЛБ ( $p<0.0001$  у порівнянні із пацієнтами з ІМЕ та  $p=0.01$  у порівнянні із пацієнтами з ММЕ) не було виявлено антитіл одночасно до двох борелій (Табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Етіологічні особливості Лайм-бореліозу у пацієнтів з БЕФ ЛБ після проведеного лікування в динаміці через 6 місяців (% , [95% ДІ])

| Показник                                                                            | Форма ЛБ | БЕФ ЛБ          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------|-----------------|
| Антитіла IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE однієї борелії     |          | 22.7 [8.1-42.1] |
| • <i>B. afzelii</i>                                                                 |          | 9.1 [0.9-24.3]  |
| • <i>B. burgdorferi</i>                                                             |          | 13.6 [2.8-30.7] |
| • <i>B. garinii</i>                                                                 |          | 0.0 [0.0-4.3]   |
| Антитіла IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE двох видів борелій |          | 0.0 [0.0-4.3]   |
| • <i>B. afzelii</i> та <i>B. burgdorferi</i>                                        |          | 0.0 [0.0-4.3]   |
| • <i>B. afzelii</i> та <i>B. garinii</i>                                            |          | 0.0 [0.0-4.3]   |
| • <i>B. burgdorferi</i> та <i>B. garinii</i>                                        |          | 0.0 [0.0-4.3]   |

Продовження таблиці 2.6  
БЕФ ЛБ

| Показник                                                                                                                    | Форма ЛБ         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Антитіла IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE трьох видів боре лій (B.afzelii, B.burgdorferi, B.garinii) | 36.4 [18.0-57.1] |

Частка пацієнтів з БЕФ ЛБ у яких визначалися антитіла до одного виду борелій після лікування становила 22.7 % [8.1-42.1]. Частка пацієнтів з антитілами до B. afzelii становила 9.1% [0.9-24.3], до B. burgdorferi - 13.6 % [2.8-30.7]. У 9.1% [0.9-24.3] дітей чоловічої статі з БЕФ ЛБ після лікування виявлено антитіла до одного виду борелій, що було достовірно ( $p=0.0003$ ) менше у порівнянні з хлопчиками з ІМЕ.

**Висновки:**

1. Пацієнти з ІМЕ, ММЕ та з БЕФ ЛБ найчастіше зазнавали укусу кліща в червні (23,44% , 25% та 13,64% відповідно).

2. У дітей з ІМЕ найчастішим місцем присмоктування кліща були нижні кінцівки (18%), у пацієнтів з ММЕ – тулуб та нижні кінцівки (19%).

3. У дітей з БЕФ ЛБ найчастішим місцем присмоктування кліща була голова (23%). Проте 50% пацієнтів даної групи не пам'ятали про епізод укусу кліща.

4. У 38 пацієнтів (59,38%) з ІМЕ хвороба спричинена поєднанням трьох видів борелій. Найчастіше поєднання двох видів борелій, B.afzelii та B.burgdorferi, виявлено у 17,19% дітей з ІМЕ. B.garinii була найчастішою причиною ІМЕ у пацієнтів, в яких ЛБ спричинений одним видом борелій (6,25 %).

5. У дітей ММЕ була спричинена у 14 пацієнтів поєднанням трьох видів борелій (87,5%). У жодного пацієнта один вид борелій не був причиною ММЕ.

6. У пацієнтів з БЕФ ЛБ, поєднання трьох видів борелій стало причиною захворювання у 10 дітей (45,45%), поєднання B.afzelii та B.burgdorferi зустрічалось у чотирьох, а B.burgdorferi виявлена в одного пацієнта.

**III. Клінічно-лабораторні особливості еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу у дітей.**

3.1 Клінічно-лабораторні особливості пацієнтів з еритемною формою Лайм-бореліозу до лікування.

У групу з ЕФ ЛБ було включено пацієнтів із одиничною мігруючою еритемою ( $n=64$ ) та з множинною мігруючою еритемою ( $n=16$ ). Контрольну групу склали умовно здорові особи ( $n=27$ ).

Середнє значення віку пацієнтів з ізольованою МЕ складало 8.0 [4.8; 11.0], 5.5 [3.0; 7.3] років для пацієнтів з множинною МЕ та 8,0 [4.5; 11.0] років у групі контролю.

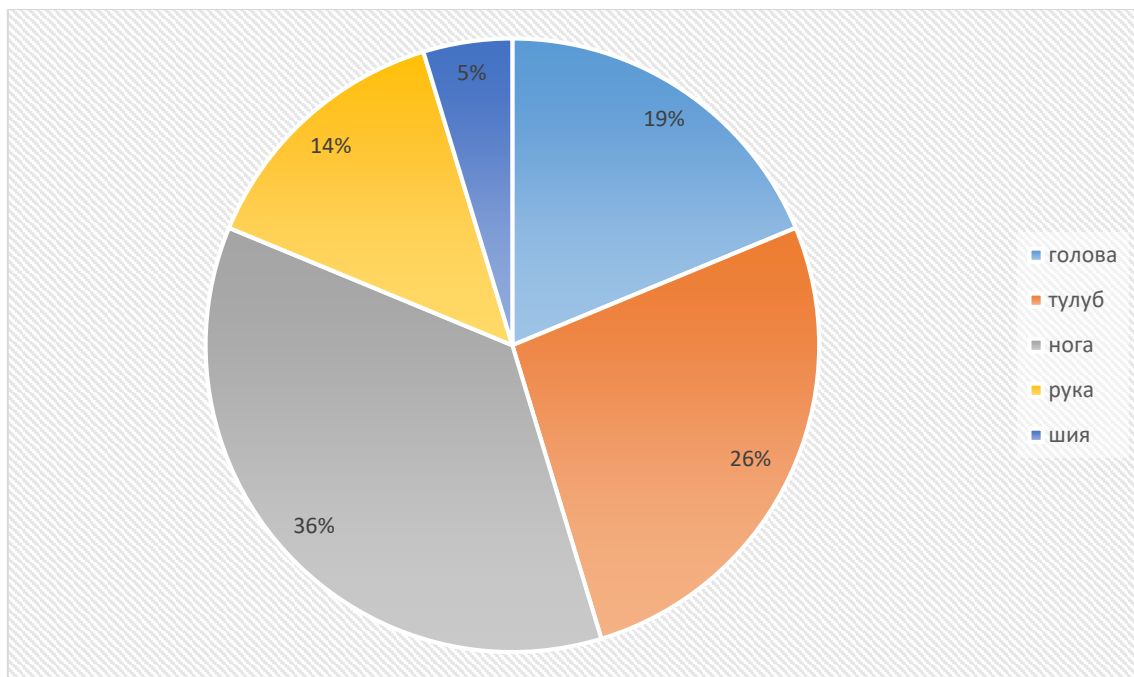
Розподіл груп залежно від статі наведено в Табл 3.1.

**Таблиця 3.1.**

| Розподіл пацієнтів залежно від статі (% , [95% ДІ]) |                   |                   |                   |                               |
|-----------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------------------|
| Стать<br>Показник                                   | ІМЕ<br>$n=64$     | ММЕ<br>$n=16$     | БЕФ ЛБ<br>$n=22$  | Контрольна<br>група<br>$n=27$ |
| Хлопці                                              | 64.1% [52.0-75.3] | 43.8% [21.1-67.8] | 50.0% [29.7-70.3] | 63.0% [44.3-79.8],            |
| Дівчата                                             | 35.9% [24.7-48.0] | 56.3% [32.2-78.9] | 50.0% [29.7-70.3] | 37.0% [20.2-55.7]             |

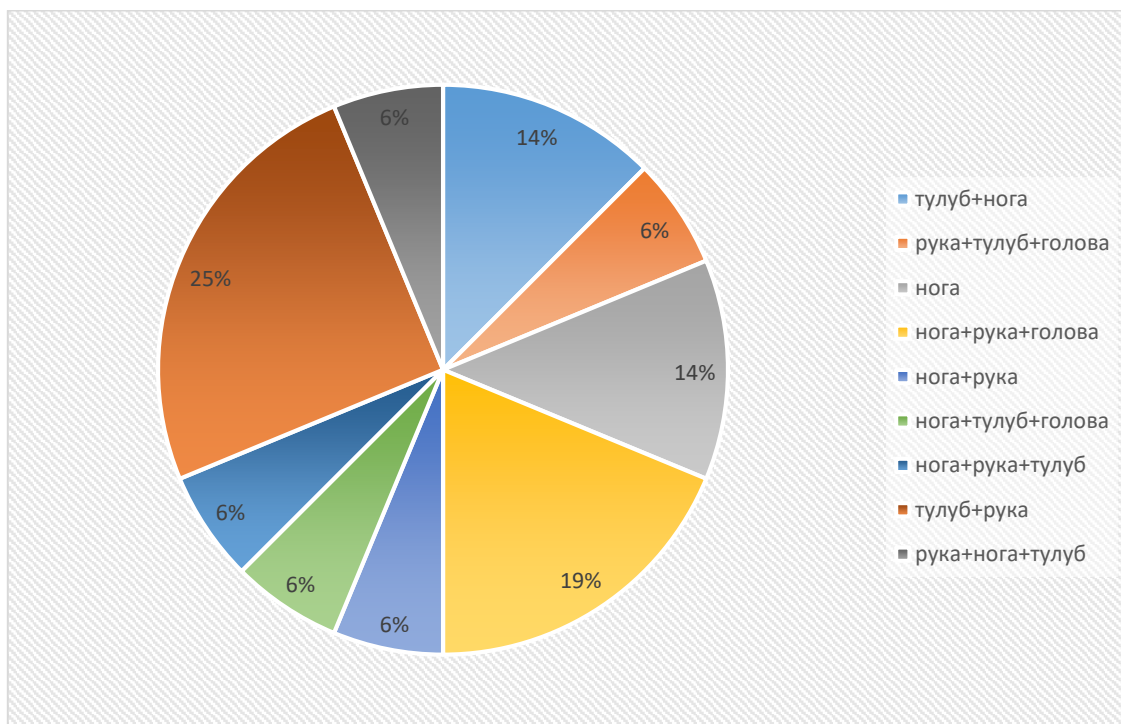
Враховуючи, що найчастішим клінічним проявом у пацієнтів з ЛБ є мігруюча еритема, ми з'ясували найчастіші місця локалізації МЕ у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ.

Нами встановлено, що серед 64 дітей з ІМЕ, мігруюча еритема найчастіше спостерігалася на нижніх кінцівках (36%) та тулубі (25%) і лише у 5% пацієнтів в ділянці шиї (Рис. 3.1)



**Рисунок 3.1.** Локалізація еритем у пацієнтів з ІМЕ (n=64), %

У дітей з ММЕ найчастіше спостерігалася поєднання наявності еритем на тулубі та верхніх кінцівках (25%), на верхніх, нижніх кінцівках та голові (19%) (Рис. 3.2)



**Рисунок 3.2.** Локалізація еритем у пацієнтів з ММЕ (n=16), %

У пацієнтів з ІМЕ найчастіше спостерігалась мігруюча еритема розміром 7 см в діаметрі (51,58%), лише у 9,36% дітей МЕ сягала більше 10 см. У більшості дітей з ІМЕ, мігруюча еритема мала круглу форму (46,86%) і червоне забарвлення (28,13%). У пацієнтів з ММЕ найчастіше спостерігалось до 10 мігруючих еритем одночасно (68,75%) і лише в однієї дитини було більше 20 еритем (6,25%) (Табл.3.2).

Таблиця 3.2

Характеристика ізольованої та множинної мігруючої еритеми у пацієнтів з ЕФ ЛБ, %

| Ф<br>Форма ЛБ<br>Опис еритеми                               | Ізольована мігруюча<br>еритема (n=64) | Множинна мігруюча<br>еритема (n=16) |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Розмір МЕ</b>                                            |                                       |                                     |
| 5 см                                                        | 15 (23,43%)                           | 6 (37,5%)                           |
| 7 см                                                        | 33 (51,58%)                           | 7 (43,75)                           |
| 10 см                                                       | 10 (15,63%)                           | 3 (18,75%)                          |
| >10 см                                                      | 6 (9,36%)                             | Не було                             |
| <b>Форма МЕ</b>                                             |                                       |                                     |
| Овальна                                                     | 20 (31,26%)                           | 6 (37,5%)                           |
| Кругла                                                      | 30 (46,86%)                           | 10 (62,5%)                          |
| Дугою                                                       | 14 (21,88%)                           | Не було                             |
| <b>Колір еритем</b>                                         |                                       |                                     |
| Червоний                                                    | 18 (28,13%)                           | 3 (18,75%)                          |
| Багряний                                                    | 12 (18,75%)                           | Не було                             |
| Рожевий                                                     | 16 (25%)                              | 8 (50%)                             |
| З просвітленням<br>всередині                                | 10 (15,62%)                           | 3 (18,75%)                          |
| Зі затемненням<br>всередині                                 | 8 (12,5%)                             | 2 (12,5%)                           |
| <b>МЕ з везикулами</b>                                      | 1 (1,56%)                             | Не було                             |
| <b>МЕ з місцем<br/>видимого<br/>присмокування<br/>кліща</b> | 10 (15,62%)                           | Не було                             |
| <b>Кількість еритем</b>                                     |                                       |                                     |
| До 10                                                       |                                       | 11 (68,75 %)                        |
| 10-20                                                       |                                       | 4 (25%)                             |
| >20                                                         |                                       | 1 (6,25%)                           |



Рисунок 3.3. Множинна мігруюча еритема в ділянці нижніх кінцівок дитини. Хворий Г., 3 роки, діагноз: Лайм-бореліоз: рання дисемінована стадія, множинна мігруюча еритема.

Також нами було оцінено ряд лабораторних показників, зокрема, загального аналізу крові та маркерів запалення: С-реактивний протеїн, ШОЕ, прозапального цитокіну ІЛ-6. До та після лікування було оцінено рівні креатинфосфокінази, фракцію МВ (КФК-МВ), антистрептолізину О (АСЛО), ревматоїдного фактору (РФ); Заразом досліджувався рівень антитіл ІgМ, ІgG до *B.burgdorferi*, а також імуноблот ІgМ, ІgG до *B.burgdorferi*.

При дослідженні загального аналізу крові, виявлено, що серединні значення усіх показників периферичної крові знаходились у межах норми у всіх пацієнтів та у групі контролю. Водночас встановлено ряд достовірних відмінностей у рівнях досліджуваних показників поміж пацієнтами з ЕФ та БЕФ ЛБ та групою контролю. (Табл 3.3).

**Таблиця 3.3**

Серединні значення показників загального аналізу крові у пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ (Ме [25%; 75%])

| Форма ЛБ<br>Показник                      | ІМЕ<br>(n= 64)       | ММЕ<br>(n=16)        | БЕФ ЛБ<br>(n=22)     | Контрольна група<br>(n=27) |
|-------------------------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------------|
| Лейкоцити,<br>10 <sup>9</sup> /л, у т. ч. | 6.9 [5.9; 8.1]       | 7.9 [6.6; 8.8]       | 8.7 [7.8; 9.6]       | 6.9 [6.1; 7.3]             |
| Паличкоядерні<br>нейтрофіли, %            | 2.0 [2.0; 6.0]       | 2.0 [0.5; 3.0]       | 2.0 [2.0; 4.0]       | 1.0 [0.0; 2.5]             |
| Сегментоядерні<br>нейтрофіли, %           | 42.0 [35.3;<br>45.0] | 45.0 [39.5;<br>49.5] | 43.5 [40.0;<br>47.0] | 39.5 [31.2;<br>47.3]       |
| Лімфоцити, %                              | 41.0 [36.3;<br>46.9] | 39.0 [33.8;<br>41.0] | 38.3 [34.5;<br>40.0] | 44.6 [37.5;<br>51.0]       |

Аналізуючи гендерні відмінності поміж пацієнтами клінічних груп, відзначимо, що у хлопчиків з ІМЕ серединний рівень лейкоцитів (6.8 [5.6; 8.0 109/л] виявився достовірно нижчим, аніж такий у хлопчиків з ММЕ (8.9 [8.3; 11.3] 109/л,  $p=0.01$ ). У дівчаток істотні відмінності виявлені при оцінці серединних рівнів паличкоядерних нейтрофілів. Так, найнижчим цей показник виявився у пацієнток з ММЕ - 2.0% [0.0; 2.0], достовірно відрізняючись від такого у дітей з ізольованою МЕ (3.5% [2.0; 5.3],  $p=0.001$ ). Серединний рівень сегментоядерних нейтрофілів (39.5% [31.2; 47.3]) у контрольній групі зареєстровано найнижчим у порівнянні із пацієнтами з ЕФ та БЕФ ЛБ; достовірними ці відмінності відзначено у порівнянні з дітьми з ММЕ ( $p=0.03$ ). Заразом у групі контролю серединний рівень лімфоцитів виявився вищим, аніж такий у пацієнтів з ММЕ ( $p=0.04$ ) та БЕФ ЛБ ( $p=0.005$ ).

При оцінці маркерів запальних захворювань, нами встановлено, що найвища частка пацієнтів, у яких рівень СРП становив  $<0.3$  мг/л, виявилась у дітей з ММЕ і складала 43.8% [21.1-67.8], у той час, як у пацієнтів з ІМЕ цей показник становив 39.1% [27.6-51.2].

У пацієнтів з ІМЕ серединні рівні ШОЕ ( $p=0.047$ ) виявилися достовірно нижчими у порівнянні із пацієнтами з ММЕ.

Відзначимо, що рівень ІЛ-6, в межах референтних значень, частіше (у 85.9% [76.4-93.3] випадків) реєструвався у пацієнтів з ІМЕ у порівнянні із пацієнтами з ММЕ, де частка пацієнтів із такими рівнями даного показника становила 56.3% [32.2-78.7]. Нормальні рівні ІЛ-6 визначалися в 82.6% [64.9-95.0] дівчат з ІМЕ і у 33.3% [8.1-65.4] пацієнток з ММЕ. Серединні рівні СРП, ШОЕ та ІЛ-6 подано в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Серединні значення маркерів запальних захворювань у пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ (Ме [25%; 75%])

| Показник \ Форма ЛБ | ІМЕ<br>(n=64)  | ММЕ<br>(n=16)  | БЕФ ЛБ<br>(n=22)     |
|---------------------|----------------|----------------|----------------------|
| СРП, мг/л           | 1.4 [0.6; 3.7] | 2.1 [1.5; 2.4] | 5.0 [3.9; 12.0] *, # |
| ІЛ-6, пг/мл         | 3.1 [2.7; 3.3] | 2.3 [2.1; 2.8] | 4.2 [3.0; 4.4] *, #  |
| ШОЕ, мм/год         | 5.0 [2.0; 8.0] | 6.0 [3.5; 6.5] | 6.5 [4.0; 14.3]      |

# -  $p < 0,05$  у порівнянні з ІМЕ\* -  $p < 0,05$  у порівнянні з ММЕ

Рівень АСЛО в межах норми був зареєстрований у майже половини пацієнтів з ІМЕ – у 45.3% [33.4-57.5] випадків, близько у третини пацієнтів з ММЕ - 31.3% [11.6-55.3] та у 40.7% [23.3-59.5] осіб групи контролю.

Рівень АСЛО та РФ у пацієнтів з ЕФ ЛБ та контрольної групи був в межах норми.

Серединний рівень КФК-МВ у пацієнтів з ММЕ становив 28.0 [25.5; 33.5] Од/л і виявився достовірно вищим, ніж такий у пацієнтів з ІМЕ (25.0 [19.8; 27.0] Од/л,  $p=0.03$ ). При аналізі гендерних особливостей даного показника істотні зміни виявлені лише у пацієнтів чоловічої статі. Так, серединний рівень КФК-МВ у хлопців з ММЕ (28.0 [26.3; 44.0] Од/л) виявився достовірно ( $p=0.046$ ) вищим, ніж такий у пацієнтів з ІМЕ (25.0 [21.0; 28.0] Од/л). (Таблиця 3.5).

Таблиця 3.5

Серединні значення КФК-МВ у пацієнтів з ЕФ ЛБ та контрольної групи (Ме [25%; 75%])

| Показник \ Форма ЛБ | Кількість (n) | КФК-МВ, Од/л           |
|---------------------|---------------|------------------------|
| ІМЕ                 | 64            | 25.0 [19.8; 27.0]      |
| ММЕ                 | 16            | 28.0 [25.5; 33.5] *, # |
| Контрольна група    | 27            | 21.0 [19.5; 23.5]      |

\* -  $p < 0,05$  у порівнянні із пацієнтами з ІМЕ# -  $p < 0,05$  у порівнянні із БЕФ ЛБ

До лікування у близько чверті пацієнтів з ізольованою МЕ (у 15.6% [7.8-25.5] випадків) та з ММЕ (у 18.8% [4.1-40.8] випадків) було виявлено рівні  $IgM > 200$  Од/мл. Відзначимо, що аналізуючи гендерні особливості даного показника, частка хлопчиків та дівчаток із рівнями  $IgM > 200$  Од/мл у пацієнтів з ІМЕ становила 12.2% [4.09-23.81] та 21.7% [7.7-40.5], відповідно.

Водночас серединні рівні  $IgM$  у пацієнтів з ізольованою формою МЕ становили 23.8 [5.7; 30.9] Од/мл. Відзначимо також, що серединний рівень  $IgM$  у хлопців з ІМЕ (26.0 [7.3; 37.2] Од/мл) був достовірно ( $p=0.03$ ) вищим, ніж такий у цієї ж когорти пацієнтів з БЕФ ЛБ (23.9 [15.6; 26.5]).

Надмірно високі рівні  $IgG > 200$  Од/мл виявлено лише в одного пацієнта з ізольованою МЕ (1.6% [0-6.0]) та у 2 пацієнтів з ММЕ (12.5% [1.4-32.5]) (Таблиця 3.6).

Таблиця 3.6

Рівень антитіл  $IgM$ ,  $IgG$  до *B.burgdorferi*  $> 200$  Од/мл задежно від форми ЛБ (%, [95% ДІ])

| Показник \ Форма ЛБ | Ізольована мігруюча еритема | Множинна мігруюча еритема |
|---------------------|-----------------------------|---------------------------|
| $IgM > 200$ Од/мл   | 15.6% [7.8-25.5]            | 18.8% [4.1-40.8]          |
| $IgG > 200$ Од/мл   | 1.6% [0-6.0]                | 12.5% [1.4-32.5]          |

Структура результатів імуноблотаналізу IgM та IgG у пацієнтів клінічних груп до лікування представлена у додатку В.1.

Частка виявлених IgM до бореліоз-специфічних антигенів у пацієнтів з ІМЕ становила 76.6% [65.5-86.0] і виявилася достовірно нижчою ( $p=0.04$ ), аніж у пацієнтів з ММЕ (93.8% [77.2-100.0]). Також частка виявлених IgM у пацієнтів з ММЕ виявилась достовірно вищою, ніж така у групі з БЕФ ЛБ. додатку В.1.

При аналізі гендерних особливостей встановлено, що в усіх пацієнтів чоловічої статі з ММЕ (100.0% [86.9-100.0]) зареєстровано наявність антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів; цей показник виявився істотно вищим, аніж такий у хлопчиків з ізольованою МЕ і становив 70.7% [56.1-83.5],  $p=0.0001$ .

У пацієнтів з ЕФ ЛБ (ІМЕ та з ММЕ) найвищими були частки виявлених IgM до p41 та OspC Ba (Рис.3.4, 3.5).



**Рисунок 3.4.** Структура виявлених антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC (Ba, Bb, Bg), p41, p 39, VlsE у пацієнтів з ІМЕ до лікування

У всіх пацієнтів чоловічої статі з ММЕ було виявлено наявність антитіл класу IgM до антигену p41, істотно частіше у порівнянні з хлопцями з ІМЕ (80.5% [67.1-91.0],  $p=0.002$ ).

Відзначимо також, що у дітей з ІМЕ частка пацієнтів, у яких було виявлено IgM до p39 становила 46.9% [34.9-59.1]. Подібна тенденція відзначалась і у пацієнтів чоловічої статі: так, частка цього показника серед хлопців з ІМЕ становила 48.8% [33.8-63.9].

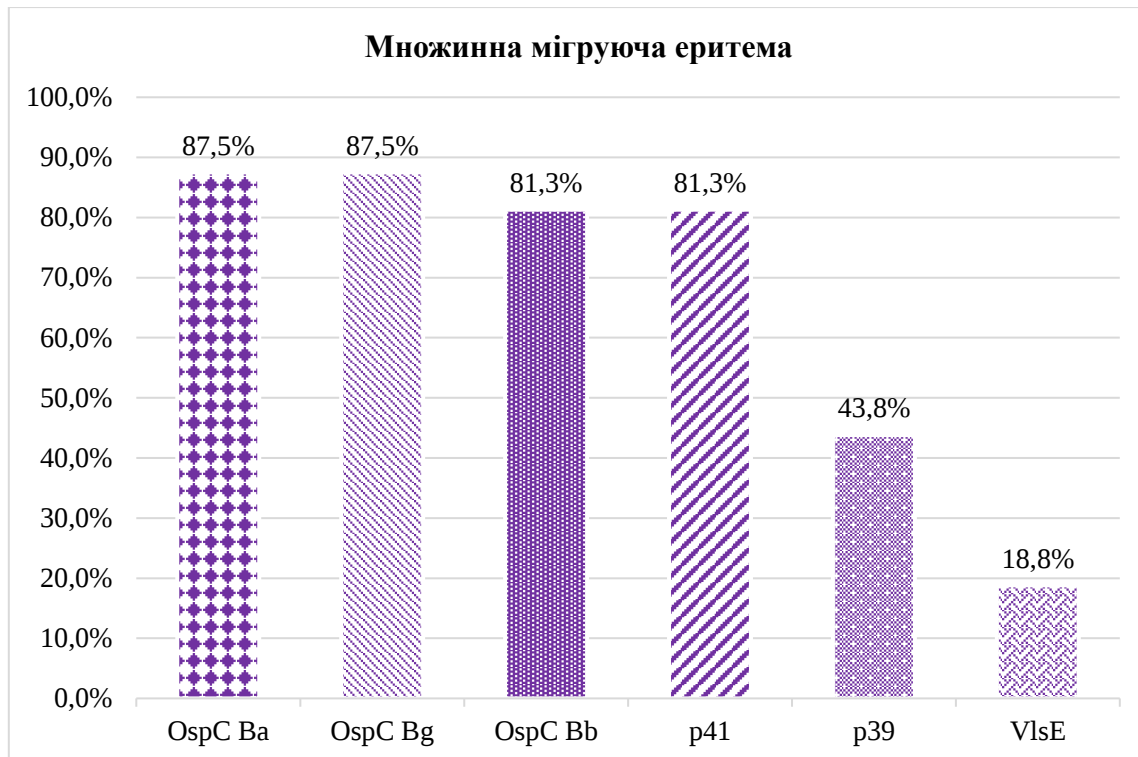
Частка виявлених IgM до OspC Ba у пацієнтів з ІМЕ становила 67.2% [55.3-78.1], у пацієнтів з ММЕ - 87.5% [67.5-98.7] (Рис.3.4, 3.5).

Подібні показники виявлені серед пацієнтів чоловічої статі: у дітей з ізольованою МЕ - 68.3% [53.4-81.5], в осіб з ММЕ - 85.7% [52.7-100.0].

У дівчаток з ІМЕ та ММЕ подібних істотних відмінностей не виявлено.

У пацієнтів з ІМЕ та ММЕ також вагомі частки складали IgM до OspC Bb - 67.2% [55.3-78.1] та 81.3% [59.2-95.9] відповідно (Рис 3.4, 3.5).

Такі ж відмінності прослідковувались і серед пацієнтів чоловічої статі: у дітей з ІМЕ частка IgM до OspC Bb становила 70.7% [56.1-83.5], а у хлопчиків з ММЕ - 100.0% [86.9-100.0]. Окрім того відмінності даних показників виявились істотними і поміж хлопцями з ізольованою МЕ та ММЕ ( $p=0.0001$ ). Поміж дівчатами з ІМЕ та ММЕ достовірних відмінностей у частках IgM до антигену OspC Bb виявлено не було.



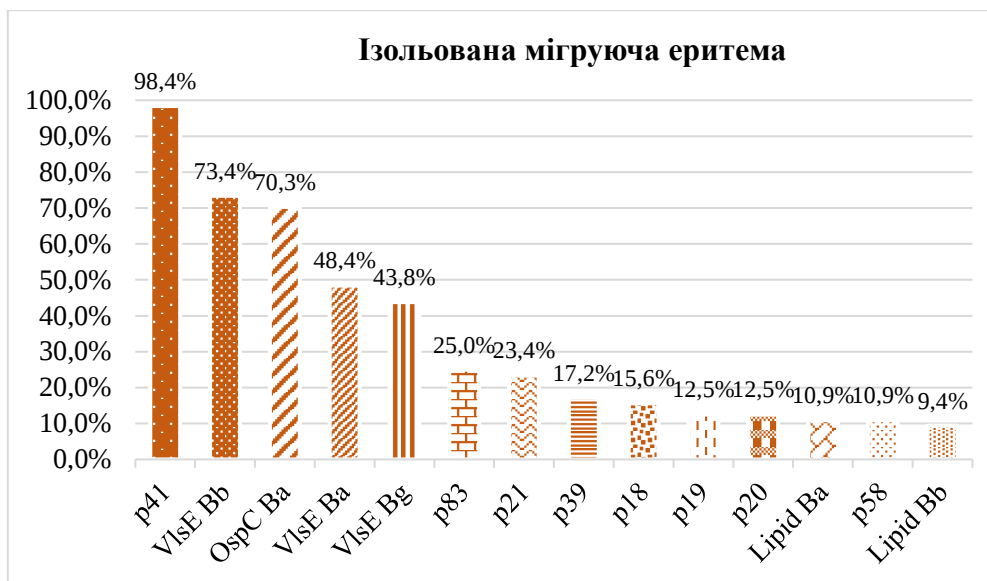
**Рисунок 3.5.** Структура виявлених антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC (Ba, Bb, Bg), p41, p 39, VlsE у пацієнтів з ММЕ до лікування

Натомість частка пацієнтів із верифікованою наявністю антитіл до OspC Bg (59.4% [47.2-71.0]) у дітей з ІМЕ виявилась достовірно ( $p=0.01$ ) нижчою у порівнянні із пацієнтами з ММЕ (87.5% [67.5-98.7]). Аналогічна тенденція прослідковувалась і окремо у дівчат: частка IgM до антигену OspC Bg у пацієнок з ІМЕ становила 52.2% [32.1-71.9], а з ММЕ - 88.9% [61.8-100.0] ( $p=0.02$  у порівнянні з ІМЕ). У хлопчиків подібних істотних відмінностей не виявлено.

Найнижчою в дітей з ІМЕ та ММЕ виявилась частка IgM до VlsE; проте за даним показником істотних відмінностей поміж пацієнтами групи ЕФ ЛБ виявлено не було ( $p>0,05$ ).

У групі з ЕФ ЛБ усього у 5 пацієнтів з ІМЕ (7.8% [2.6-15.6] та окремо серед хлопчиків - у 9.8% [2.7-20.6] випадків) не було виявлено антитіл класу IgM до жодного із бореліоз-специфічних антигенів, достовірно ( $p=0.02$  для загальної групи пацієнтів та  $p=0.04$  у випадку пацієнтів чоловічої статі) більше у порівнянні із пацієнтами з ММЕ, де таких дітей зареєстровано не було. Подібних істотних відмінностей поміж дівчатами не виявлено.

Частка виявлених IgG до бореліоз-специфічних антигенів знаходилась на приблизно однаковому рівні в усіх дітей: у пацієнтів з ІМЕ цей показник становив 70.3% [58.6-80.8], у дітей з ММЕ - 87.5% [67.5-98.7]. За даним показником пацієнти та їх жіноча когорта поміж собою достовірно не відрізнялись ( $p>0,05$ ) (Рис 3.5, 3.6).



**Рисунок 3.6.** Структура виявлених антитіл IgG до бореліоз-специфічних антигенів VlsE (Ba, Bb, Bg), p41, OspC Ba, p83, p39, p20, p58, p21, p18, p19, Lipid Ba, Bb у пацієнтів з ІМЕ до лікування.

Натомість частка виявлених IgG до бореліоз-специфічних антигенів у пацієнтів чоловічої статі з ІМЕ (65.9% [50.8-79.4]) виявилась достовірно нижчою, аніж така у пацієнтів з ММЕ (100.0% [86.9-100.0],  $p < 0.0001$ ).

В пацієнтів з ЕФ ЛБ найвищими були частки виявлених IgG до p41, OspC Ba, VlsE Bb та VlsE Ba.

Антитіла IgG до антигену p41 були виявлені у всіх пацієнтів з ММЕ (Рис. 3.6, 3.7). Водночас привертає увагу те, що частка виявлених IgG до VlsE Ba у пацієнтів з ІМЕ (48.4% [36.4-60.6]) була істотно нижчою ( $p = 0.0003$ ) у порівнянні із пацієнтами з ММЕ, де цей показник становив 87.5% [67.5-98.7].

Зауважимо, що в усіх пацієнтів чоловічої статі з ММЕ було виявлено наявність антитіл класу IgG до антигену VlsE Bb; цей показник був достовірно ( $p = 0.0005$ ) вищим у порівнянні із таким у пацієнтів з ІМЕ, де він становив 75.6% [61.5-87.4]. Серед пацієнок з ІМЕ та ММЕ таких істотних відмінностей за даним показником виявлено не було.



**Рисунок 3.7.** Структура виявлених антитіл IgG до бореліоз-специфічних антигенів VlsE (Ba, Bb, Bg), p41, OspC Ba, p83, p39, p20, p58, p21, p18, p19, Lipid Ba, Bb у пацієнтів з ММЕ до лікування.

В усіх пацієнтів чоловічої статі з ММЕ встановлено наявність антитіл класу IgG до антигену VlsE Bg; цей показник був істотно вищим, аніж такий у пацієнтів з ізольованою МЕ (43.9% [29.2-59.1],  $p < 0.0001$ ). Аналогічні відмінності зареєстровані і щодо антитіл до антигену OspC Ba – у пацієнтів з ізольованою МЕ їх частка становила 75.6% [61.5-87.4],  $p < 0.0005$  у порівнянні із пацієнтами з ММЕ.

Для оцінки характеру й щільності взаємозв'язків поміж обраними досліджуваними епідеміологічними, клінічними та лабораторними показниками було застосовано кореляційний аналіз.

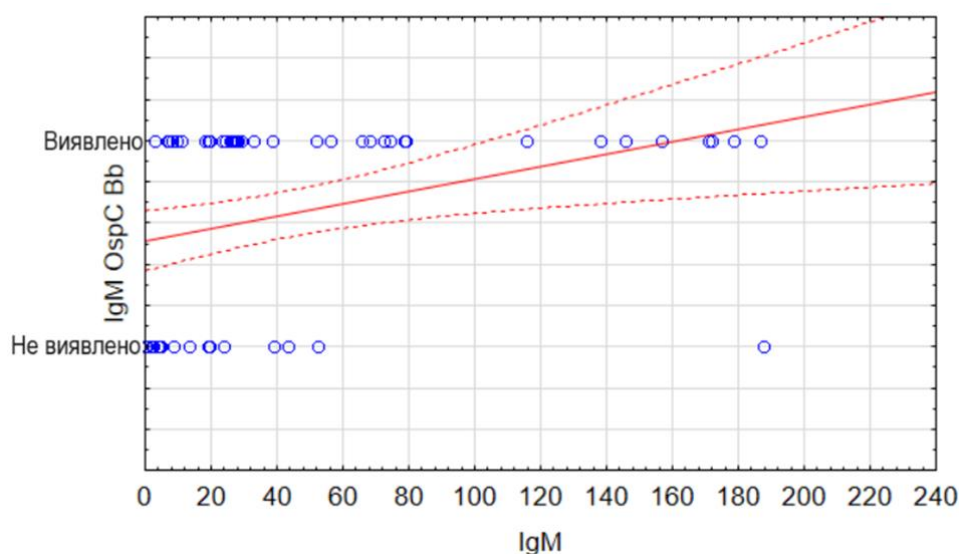
Частота наявності як ізольованої, так і множинної мігруючої еритеми у пацієнтів із еритемними формами захворювання достовірно поєднувалась із частотою виявлення антитіл класу IgM до антигенів OspC Ba та OspC Bg, а також IgG до антигену VlsE Ba, демонструючи середньої сили, протилежно направлений зв'язок для пацієнтів з ІМЕ ( $r = -0.30$ ,  $r = -0.34$ , та  $r = -0.38$  відповідно,  $p < 0,05$ ) та прямий зв'язок для пацієнтів із ММЕ ( $r = 0.30$ ,  $r = 0.34$ , та  $r = 0.38$  відповідно,  $p < 0,05$ ).

Нами було оцінено характер та щільність взаємозв'язків поміж наявністю і рівнями антитіл класів IgG та IgM та антитіл до антигенів OspCBa, OspCBb, OspCBg, p41, VlsEBa, VlsEBb, VlsEBg, p83, p39 та p41.

У пацієнтів з ЕФ ЛБ частота виявлення наявності антитіл класу IgM достовірно поєднувалась із частотою встановлення наявності антитіл цього класу до антигенів OspC Ba ( $r = 0.58$ ,  $p < 0,05$ ), OspC Bb ( $r = 0.63$ ,  $p < 0,05$ ), OspC Bg ( $r = 0.48$ ,  $p < 0,05$ ), p41 ( $r = 0.46$ ,  $p < 0,05$ ), а також із IgM до антигену p41 ( $r = 0.46$ ,  $p < 0,05$ ); між цими показниками зареєстровано прямий достовірний зв'язок середньої сили.

Достовірно у пацієнтів з ЕФ ЛБ поєднувалась також і частота наявності антитіл класу IgG до антигенів VlsE Ba ( $r = 0.33$ ,  $p < 0,05$ ), VlsE Bb ( $r = 0.40$ ,  $p < 0,05$ ), VlsE Bg ( $r = 0.30$ ,  $p < 0,05$ ), OspC Ba ( $r = 0.46$ ,  $p < 0,05$ ), демонструючи прямий зв'язок середньої сили, а також до антигену p39 ( $r = 0.27$ ,  $p < 0,05$ ), де виявлено прямий слабкий зв'язок. Натомість виявлено протилежно направлений достовірний слабкий зв'язок ( $r = -0.26$ ,  $p < 0,05$ ) антитіл IgM до антигену OspC Bg. Також частота виявлення антитіл класу IgG поєднувалась із частотою встановлення наявності антитіл IgM до антигену p41 ( $r = 0.35$ ,  $p < 0,05$ , прямий зв'язок середньої сили).

Аналізуючи рівні антитіл класу IgG та IgM, виявлено, що зростання рівня IgM поєднувалось зі зростанням частоти виявлення антитіл цього ж класу до антигенів OspC Ba ( $r = 0.29$ ,  $p < 0,05$ , прямий слабкий зв'язок) та OspC Bb ( $r = 0.30$ ,  $p < 0,05$ , прямий зв'язок середньої сили) (Рис. 3.8).



**Рисунок 3.8.** Кореляційні зв'язки між рівнем антитіл класу IgM та частотою виявлення антитіл IgM до антигенів OspC Ba та OspC Bb у пацієнтів з ЕФ ЛБ

У пацієнтів з ЕФ ЛБ зростання рівня IgG достовірно поєднувалось із зростанням частоти виявлення антитіл цього ж класу до антигену р39 ( $r=0.31$ ,  $p<0,05$ , прямий зв'язок середньої сили), а також антитіл класу IgG до антигенів OspC Ba ( $r=0.29$ ,  $p<0,05$ ) та VlsE Ba ( $r=0.26$ ,  $p<0,05$ ); в обох випадках відзначено прямий слабкий кореляційний зв'язок.

У групі пацієнтів з ЕФ ЛБ не було встановлено наявності достовірних кореляційних зв'язків поміж наявністю ІМЕ чи ММЕ та рівнями КФК-МВ, ІЛ-6, СРП і ШОЕ ( $p>0,05$ ).

У пацієнтів з ЕФ ЛБ день появи МЕ достовірно поєднувався із частотою виявлення у цих пацієнтів антитіл класу IgG до антигену р83 ( $r=0.32$ , прямий зв'язок середньої сили,  $p<0,05$ ).

Аналізуючи особливості локалізації МЕ у цієї групи пацієнтів, відзначено ряд достовірних зв'язків. Так, зростання рівня IgG ( $r=0.38$ , прямий зв'язок середньої сили,  $p<0,05$ ) та частоти виявлення антитіл класу IgM до антигену р39 ( $r=0.27$ , прямий слабкий зв'язок,  $p<0,05$ ) достовірно поєднувалось із зростанням частоти появи МЕ на обличчі пацієнтів.

Частота локалізації МЕ на руці поєднувалась із частотою визначення антитіл класу IgG до антигену OspC Ba ( $r=0.24$ , прямий слабкий зв'язок,  $p<0,05$ ), на тулубі – із рівнем антитіл IgG ( $r=0.26$ , прямий слабкий зв'язок,  $p<0,05$ ). Також виявлено ряд достовірних протилежно направлених взаємозв'язків: частота локалізації МЕ на животі поєднувалась із частотою визначення наявності антитіл IgG до антигену р41 ( $r=-0.34$ , зв'язок середньої сили,  $p<0,05$ ), на шиї – із частотою виявлення антитіл цього ж класу до антигену VlsE Ba ( $r=-0.22$ , слабкий зв'язок,  $p<0,05$ ), у підколінній ділянці – із частотою наявності антитіл того ж класу до антигенів OspC Ba ( $r=-0.30$ , зв'язок середньої сили,  $p<0,05$ ) та VlsE Bb ( $r=-0.34$ , зв'язок середньої сили,  $p<0,05$ ). Відзначимо також, що частота появи МЕ на передпліччі поєднувалась із частотою визначення наявності IgG до антигену р39 ( $r=0.35$ , прямий зв'язок середньої сили,  $p<0,05$ ).

При вивченні особливостей сезонності укусу кліща достовірні кореляційні зв'язки виявлені лише для весняного періоду. Так, зростання частоти укусу кліща у весняний період поєднувалась із зростанням рівня антитіл класу IgM ( $r=0.27$ , прямий слабкий зв'язок,  $p<0,05$ ). Окрім того, частота укусу кліща у весняний період поєднувалась із частотою визначення наявності антитіл класу IgG до антигену VlsE Ba; встановлений кореляційний зв'язок виявився слабким, протилежно направленим ( $r=-0.22$ ,  $p<0,05$ ).

Рідкісна форма ЛБ представлена на рисунку 3.9



**Рисунок 3.9.** Бореліозна лімфоцитома мочки правого вуха до та після лікування. Хвора М., 5 років.  
Діагноз: Хвороба Лайма: рання дисемінована стадія, бореліозна лімфоцитома.

**3.2. Клінічно-лабораторні особливості пацієнтів з безеритемною формою Лайм-бореліозу.**

Серед пацієнтів з безеритемними формами ЛБ (n=22), у шести дітей було підтверджено параліч лицевого нерва, у семи дітей – Лайм-артрит, четверо пацієнтів мали бореліозну лімфоцитому, троє – атріовентрикулярну блокаду, у двох дітей було діагностовано Лайм-кардит та нейробореліоз.

Середнє значення віку пацієнтів становило 8,0 [5.3; 13.8] років. У структурі пацієнтів з БЕФ ЛБ хлопці склали 50.0% [29.7-70.3] та дівчатка 50.0% [29.7-70.3]. За статевою ознакою групи з ЕФ ЛБ та БЕФ ЛБ між собою достовірно не відрізнялись ( $p>0.05$ ) (Табл.3.1).

Нами було оцінено наступні лабораторні показники: загальний аналіз крові, маркери запальних захворювань (С-реактивний протеїн (СРП), ШОЕ, прозапальний цитокін ІЛ-6. До та після лікування було оцінено рівні креатинфосфокінази, фракцію МВ (КФК-МВ), антистрептолізину О (АСЛО), ревматоїдного фактору (РФ); Водночас досліджувався рівень антитіл IgM, IgG до *B.burgdorferi*, а також імуноблот IgM, IgG до *B.burgdorferi*.

Істотні відмінності виявлено також при порівнянні серединних значень рівнів показників загального аналізу крові з ЕФ, БЕФ ЛБ та групи контролю.

У пацієнтів з безеритемними формами Лайм-бореліозу серединний рівень ШОЕ виявився вищим ( $10.6\pm 2.1$  мм/год) у порівнянні із пацієнтами з ІМЕ та достовірно ( $p=0.02$ ) вищим порівняно із рівнем цього показника у пацієнтів з ММЕ. Водночас, серединні рівні лейкоцитів ( $p=0.001$ ) та ШОЕ ( $p=0.005$ ) у пацієнтів з БЕФ ЛБ виявились достовірно вищими, ніж такі у групі контролю.

Також серединний рівень ШОЕ у групі контролю був істотно нижчим, ніж такий у пацієнтів з ІМЕ ( $p=0.049$ ).

У дівчат з БЕФ ЛБ серединні рівні паличкоядерних нейтрофілів виявились достовірно вищими ( $2.5\%$  [2.0; 6.8],  $p=0.03$ ), ніж у пацієнок з ММЕ -  $2.0\%$  [0.0; 2.0]. Серединні рівні нейтрофілів поміж пацієнтами з ІМЕ, ММЕ та БЕФ ЛБ достовірно не відрізнялись ( $p>0.05$ ) (Табл. 3.7).

**Таблиця 3.7**

**Серединні значення показників загального аналізу крові у пацієнтів клінічних груп (Ме [25%; 75%])**

| Показник                      | Ізольована МЕ      | Множинна мігруюча еритема | Безеритемні форми | Контрольна група     |
|-------------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|----------------------|
| Лейкоцити, $10^9$ /л, у т. ч. | 6.9 [5.9; 8.1]*    | 7.9 [6.6; 8.8]            | 8.7 [7.8; 9.6]    | 6.9 [6.1; 7.3]*      |
| Паличкоядерні нейтрофіли, %   | 2.0 [2.0; 6.0]#    | 2.0 [0.5; 3.0]            | 2.0 [2.0; 4.0]    | 1.0 [0.0; 2.5]       |
| Сегментоядерні нейтрофіли, %  | 42.0 [35.3; 45.0]  | 45.0 [39.5; 49.5]         | 43.5 [40.0; 47.0] | 39.5 [31.2; 47.3]#   |
| Лімфоцити, %                  | 41.0 [36.3; 46.9]* | 39.0 [33.8; 41.0]         | 38.3 [34.5; 40.0] | 44.6 [37.5; 51.0]#,* |

\* -  $p<0,05$  у порівнянні із пацієнтами з БЕФ ЛБ

# -  $p<0,05$  у порівнянні із ММЕ

При оцінці маркерів запальних захворювань, нами встановлено, що рівень СРП  $<0.3$  мг/л у дітей з БЕФ ЛБ був зареєстрований у близько третини пацієнтів (27.3% [11.2-47.3] випадків). Однак клінічні групи ЕФ ЛБ та БЕФ ЛБ за даним показником достовірно, як між собою, так і в порівнянні із групою контролю, не відрізнялись ( $p>0.05$ ).

Натомість оцінюючи серединні рівні СРП, нами було встановлено, що цей показник виявився найвищим у пацієнтів з БЕФ ЛБ і становив  $5.0$  [3.9; 12.0] мг/л, достовірно відрізняючись від такого у пацієнтів з ІМЕ ( $p=0.02$ ), де він склав  $1.4$  [0.6; 3.7] мг/л,  $2.1$  [1.5; 2.4] мг/л у пацієнтів з ММЕ та  $1.3$  [0.7; 4.9] мг/л ( $p=0.02$ ) у групі контролю.

Відзначимо, що рівень ІЛ-6  $<1.5$  пг/мл реєструвався у пацієнтів з БЕФ ЛБ у 59.1% [38.4-78.3] випадків. У хлопців істотні ( $p=0.04$ ) відмінності виявлені між пацієнтами з ІМЕ (87.8% [76.2-95.9]) та дітьми з БЕФ ЛБ (54.5% [26.0-81.5]). Серед осіб контрольної групи частка тих, у кого рівень ІЛ-6 становив  $<1.5$  пг/мл склала 92.6% [80.0-99.2], істотно відрізняючись від такої у пацієнтів з ММЕ та БЕФ ЛБ ( $p=0.01$ ).

При оцінці серединних рівнів ІЛ-6 виявлено, що у групі з БЕФ ЛБ цей показник був достовірно вищим у порівнянні із пацієнтами з ІМЕ ( $p=0.03$ ), ММЕ ( $p=0.03$ ) та групою контролю і становив 4.2 [3.0; 4.4] пг/мл, у той час як серединні значення ІЛ-6 у дітей з ІМЕ склали 3.1 [2.7; 3.3] пг/мл, у пацієнтів з ММЕ - 2.3 [2.1; 2.8] пг/мл, а у контрольній групі - 3.1 [2.6; 3.6] пг/мл.

У дівчат найнижчий серединний рівень ІЛ-6 зафіксовано у пацієнтів з ММЕ, де він становив 2.2 [2.0; 2.3] пг/мл, виявившись достовірно нижчим у порівнянні із пацієнтами з ІМЕ (3.2 [3.1; 3.4] пг/мл,  $p<0.0001$ ) та з БЕФ ЛБ (19.9 [12.1; 27.7] пг/мл,  $p=0.01$ ). Істотно відрізнялись у даної когорти пацієнтів серединні рівні ІЛ-6 також і поміж пацієнтами з ЕФ ЛБ та БЕФ ЛБ ( $p=0.01$ ). Подібних достовірних відмінностей даного показника у пацієнтів чоловічої статі не виявлено.

Серединний рівень КФК-МВ у пацієнтів з БЕФ ЛБ був достовірно нижчим (25.0 [16.3; 31.8] Од/л,  $p=0.03$ ), ніж у пацієнтів з ММЕ (28.0 [25.5; 33.5] Од/л) і та ІМЕ (25.0 [19.8; 27.0] Од/л,  $p=0.03$ ) та у контрольній групі (21.0 [19.5; 23.5] Од/л,  $p=0.02$ ).

Таблиця. 3.8

Серединні значення КФК-МВ у пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ (Ме [25%; 75%])

| Форма ЛБ/показник | Кількість (n) | КФК-МВ, Од/л        |
|-------------------|---------------|---------------------|
| ІМЕ               | 64            | 25.0 [19.8; 27.0]   |
| ММЕ               | 16            | 28.0 [25.5; 33.5] * |
| БЕФ ЛБ            | 22            | 25.0 [16.3; 31.8] # |

\* -  $p<0,05$  у порівнянні із пацієнтами з ІМЕ

# -  $p<0,05$  у порівнянні із ММЕ

Рівень АСЛО  $<20$  МО/мл був зареєстрований у 36.4% [18.0-57.1] пацієнтів з БЕФ ЛБ. Найвищий серединний рівень АСЛО було зареєстровано у пацієнтів з БЕФ ЛБ, де цей показник становив 178.0 [100.0; 234.0] МО/мл; майже удвічі нижчим виявився серединний рівень АСЛО у пацієнтів з ММЕ, складаючи 110.0 [98.0; 134.0] МО/мл. Аналізуючи гендерні відмінності даного показника, відзначимо, що у дівчат з БЕФ ЛБ серединні рівні АСЛО виявились достовірно вищими (178.0 [100.0; 234.0] МО/мл,  $p=0.040$ ), ніж у пацієток з ММЕ (98.0 [34.0; 110.0] МО/мл). Проте за даним показником клінічні групи поміж собою достовірно не відрізнялись ( $p>0.05$ ).

Рівень РФ  $<10$  МО/мл достовірно ( $p=0.02$  у порівнянні із пацієнтами з ІМЕ,  $p=0.03$  порівняно із пацієнтами з ММЕ та  $p=0.01$  у порівнянні із групою контролю) рідше виявлявся у пацієнтів з БЕФ ЛБ, частка яких склала 68.2% [47.7-85.5]. Відзначимо також, що в усіх пацієнтів чоловічої статі з ММЕ рівень РФ виявився  $<10$  МО/мл, істотно ( $p=0.049$ ) відрізняючись від такого у пацієнтів групи 2, де він становив 72.7% [44.1-93.7]. Серед дівчат клінічних груп подібних достовірних відмінностей не було зареєстровано.

Серединний рівень РФ у пацієнтів з БЕФ ЛБ (18.8 [17.9; 19.7] МО/мл) виявився більш ніж удвічі вищим у порівнянні із таким в пацієнтів з ІМЕ (7.0 [4.0; 7.0] МО/мл) ( $p<0.001$ ). Аналогічні відмінності виявлені і серед пацієнтів жіночої статі з БЕФ ЛБ (18.8 [17.9; 19.7] МО/мл) та пацієнтів з ізольованою МЕ (7.0 [7.0; 15.0] МО/мл,  $p=0.002$  у порівнянні із групою 2). Серед хлопчиків достовірних відмінностей за даним показником виявлено не було.

Таблиця 3.9

Серединні значення маркерів запальних захворювань у пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ (Ме [25%; 75%])

| Показник      | ІМЕ<br>(n=64)   | ММЕ<br>(n=16)  | БЕФ ЛБ<br>(n=22) |
|---------------|-----------------|----------------|------------------|
| СРП, мг/л     | 1.4 [0.6; 3.7]  | 2.1 [1.5; 2.4] | 5.0 [3.9; 12.0]  |
| ІЛ-6, пг/мл   | 3.1 [2.7; 3.3]  | 2.3 [2.1; 2.8] | 4.2 [3.0; 4.4]   |
| (ШОЕ), мм/год | 5.0 [2.0; 8.0]* | 6.0 [3.5; 6.5] | 6.5 [4.0; 14.3]# |

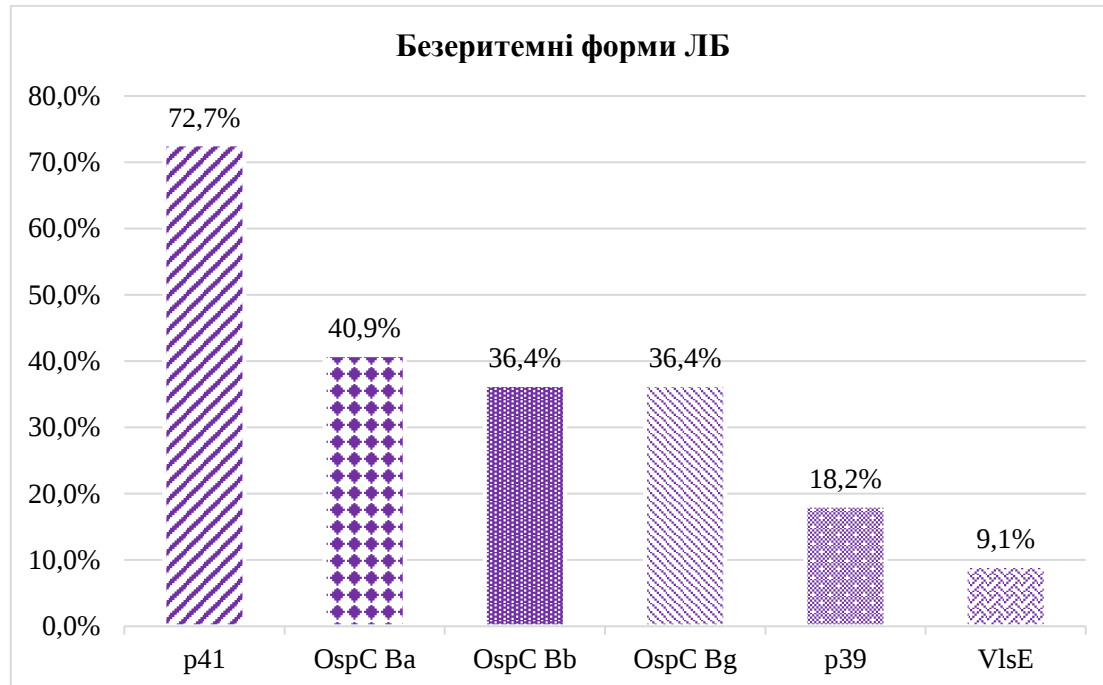
\* -  $p < 0,05$  у порівнянні із пацієнтами з БЕФ ЛБ# -  $p < 0,05$  у порівнянні із ММЕ

До лікування рівні IgM  $>200$  Од/мл не було виявлено у жодного із пацієнтів з БЕФ ЛБ ( $p=0.001$  у порівнянні із групою з ЕФ ЛБ). Водночас серединні рівні IgM виявились достовірно ( $p=0.01$ ) нижчими у пацієнтів з БЕФ ЛБ в порівнянні із такими у пацієнтів з ІМЕ, де ці показники становили 18.7 [13.6; 26.2] Од/мл та 23.8 [5.7; 30.9] Од/мл, відповідно.

Частка виявлених IgM до бореліоз-специфічних антигенів у пацієнтів з БЕФ ЛБ становила 45.5% [25.6-66.1] і виявилася майже удвічі нижчою ( $p=0.01$ ), ніж у пацієнтів з ІМЕ 76.6% [65.5-86.0].

При аналізі гендерних особливостей встановлено, що у хлопчиків з БЕФ ЛБ наявність антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів становила 54.5% [26.0-81.5] та виявилася істотно нижчою ( $p=0.004$ ) ніж у пацієнтів чоловічої статі з ММЕ (100.0% [86.9-100.0]). Серед дівчаток рівень цього показника у пацієнтів з БЕФ ЛБ (36.4% [11.9-65.5]) виявився достовірно нижчим, аніж такий у пацієнтів з ІМЕ (87.0% [11.9-65.5],  $p=0.0023$ ) та у пацієнтів з ММЕ (88.9% [61.8-100.0],  $p=0.01$ ).

В групі пацієнтів з БЕФ ЛБ найвищими були частки виявлених IgM до р41 та OspC Ba (Рис.3.10).



**Рисунок 3.10.** Структура виявлених антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC (Ba, Bb, Bg), p41, p 39, VlsE у пацієнтів з БЕФ ЛБ до лікування.

У хлопчиків з БЕФ ЛБ антитіла класу IgM до антигену р41 виявлялись у 72.7% [44.1-93.7] , що було істотно менше у порівнянні з пацієнтами чоловічої статі з ММЕ.

Відзначимо також, що у дітей з БЕФ ЛБ частка пацієнтів, у яких було виявлено IgM до p39 становила 18.2% [5.3-36.6] і була достовірно ( $p=0.01$ ) нижчою, аніж така у пацієнтів з ІМЕ. Подібна тенденція відзначалась і у відношенні пацієнтів чоловічої статі: так, частка цього показника серед хлопців з БЕФ ЛБ становила 9.1% [0.0-32.1]. (48.8% [33.8-63.9]), що виявилось у п'ять разів нижче ( $p=0.001$ ), аніж у пацієнтів з ІМЕ.

Частка виявлених IgM до OspC Ba у клінічній групі з БЕФ ЛБ становила 40.9% [21.7-61.6], що є достовірно нижчим у порівнянні із пацієнтами з ІМЕ та ММЕ ( $p=0.03$  та  $p=0.001$ ). Подібні показники виявлені і серед пацієнтів чоловічої статі з БЕФ ЛБ - 27.3% [6.3-55.9], у пацієнтів з ІМЕ - 68.3% [53.4-81.5] ( $p=0.01$  у порівнянні з пацієнтами з БЕФ ЛБ), у пацієнтів з ММЕ - 85.7% [52.7-100.0] ( $p=0.004$  у порівнянні із пацієнтами з БЕФ ЛБ).

У пацієнтів з БЕФ ЛБ частка IgM до OspC Bb становила 36.4% [18.0-57.1], що виявилось достовірно нижчим ( $p=0.01$  та  $p=0.003$ , відповідно) у порівнянні з ІМЕ та ММЕ. Такі ж відмінності прослідковувались і серед пацієнтів чоловічої статі з БЕФ ЛБ, у яких частка IgM до OspC Bb становила 27.3% [6.3-55.9], виявившись достовірно нижчою, аніж така у пацієнтів з ІМЕ (70.7% [56.1-83.5],  $p=0.01$ ) та з ММЕ (100.0% [86.9-100.0],  $p<0.0001$ ).

У пацієнтів з БЕФ ЛБ частка антитіл до OspC Bg виявилась істотно нижчою (36.45% [18.0-57.1],  $p=0.0004$ ), ніж така у пацієнтів з ММЕ. Аналогічна тенденція прослідковувалась окремо у дівчат: частка IgM до антигену OspC Bg у дівчаток з БЕФ ЛБ становила 27.3% [6.3-55.9] ( $p=0.0009$  у порівнянні із ММЕ).

Рівні IgG >200 Од/мл виявлено лише в трьох пацієнтів з БЕФ ЛБ (13.6% [2.8-30.7]). Однак пацієнти з ЕФ ЛБ та БЕФ ЛБ за даним показником достовірно між собою не відрізнялись ( $p>0.05$ ).

Водночас серединні рівні IgG у пацієнтів з БЕФ ЛБ (159.0 [101.2; 169.5] Од/мл) виявились у вісім ( $p<0.001$ ) та майже у шість ( $p<0.001$ ) разів вищими, аніж такі у пацієнтів з ІМЕ (19.2 [9.0; 44.3] Од/мл) та ММЕ (27.0 [12.4; 60.5] Од/мл) відповідно. Ця тенденція зберігається також при аналізі даного показника безпосередньо окремо у хлопчиків та дівчаток – серединний рівень IgG у пацієнтів даної статі з БЕФ ЛБ становив 158.3 [139.8; 162.5] Од/мл і виявився істотно вищим, аніж такий у пацієнтів з ІМЕ (26.0 [9.9; 88.9] Од/мл,  $p<0.0001$ ) та з ММЕ (52.9 [15.2; 68.0] Од/мл,  $p=0.048$ ); у дівчат з БЕФ ЛБ - 163.1 [58.1; 182.9] Од/мл, з ізольованою МЕ - 15.1 [8.8; 20.9] Од/мл ( $p=0.0002$  у порівнянні із БЕФ ЛБ) та з ММЕ - 21.9 [10.5; 46.5] Од/мл ( $p=0.01$  у порівнянні з БЕФ ЛБ).

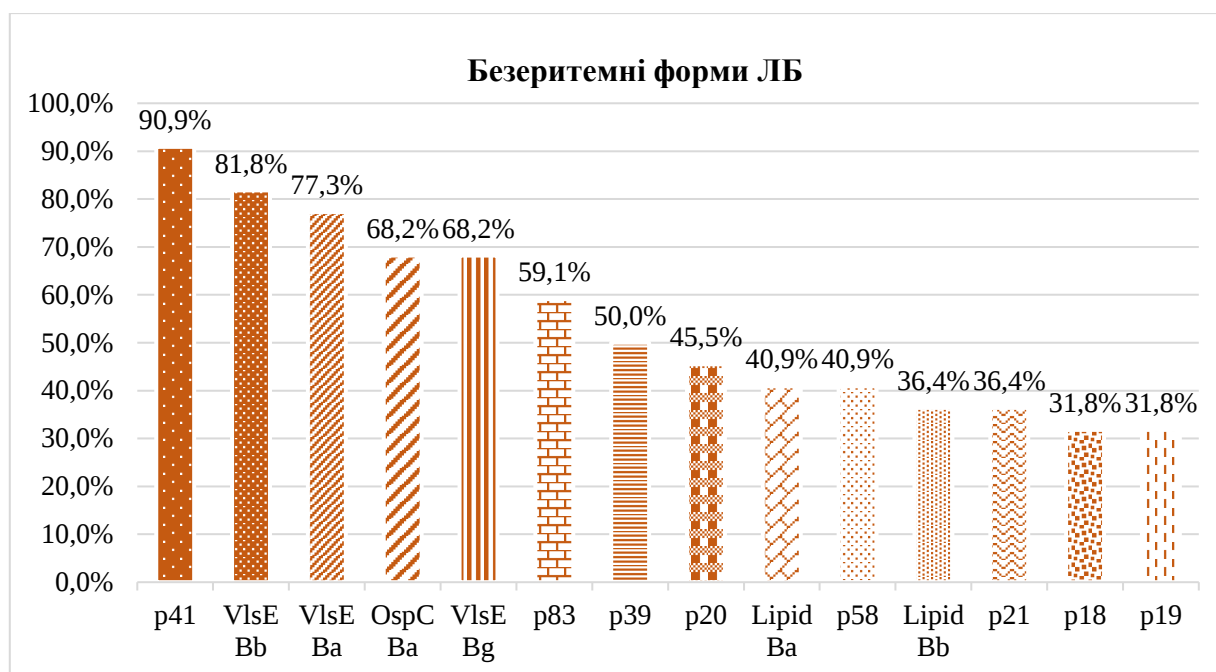
Частка виявлених IgG до бореліоз-специфічних антигенів знаходилась на приблизно однаковому рівні в пацієнтів з різними формами ЛБ. У дітей з БЕФ ЛБ становила 86.4% [69.3-97.2]. Натомість частка виявлених IgG до бореліоз-специфічних антигенів у пацієнтів чоловічої статі з БЕФ ЛБ (90.9% [68.0-100.0]) виявилась достовірно вищою ( $p=0.03$ ), аніж така в осіб з ІМЕ (65.9% [50.8-79.4]).

У пацієнтів з БЕФ ЛБ найвищими були частки виявлених IgG до p41, OspC Ba, VlsE Bb та VlsE Ba (Рис. 3.6, Додаток В.2).

Відзначимо, що у дітей з БЕФ ЛБ частки пацієнтів, у яких були виявлені IgG до антигенів VlsE Bg (68.2% [47.7-85.5]), Lipid Ba (40.9% [21.7-61.6]), Lipid Bb (36.4% [18.0-57.1]), p83 (59.1% [38.4-78.3]), p39 (50.0% [29.7-70.3]), а також p20 (45.5% [25.6-66.1]), виявились достовірно вищими, аніж такі у пацієнтів з ІМЕ, де ці показники становили 43.8% [31.9-56.0] ( $p=0.04$ ), 10.9% [4.5-19.7] ( $p=0.01$ ), 9.4% [3.5-17.7] ( $p=0.02$ ), 25.0% [15.2-36.3] ( $p=0.005$ ), 17.2% [9.0-27.3] ( $p=0.01$ ) та 12.5% [5.6-21.6] ( $p=0.005$ ), відповідно (Рис. 3.6). Частка виявлених IgG до VlsE Ba у пацієнтів БЕФ ЛБ становила 77.3% [57.9-91.9] та було істотно вищою ( $p=0.01$ ) ніж у дітей з ІМЕ (48.4% [36.4-60.6]).

У хлопців з БЕФ ЛБ антитіла класу IgG до антигену VlsE Bg становили 63.6% [34.5-88.1 і були істотно нижчі ( $p=0.02$ ) ніж у пацієнтів чоловічої статі з ММЕ. Аналогічні відмінності зареєстровані щодо антитіл до антигену OspC Ba – у пацієнтів з БЕФ ЛБ їх частка становила 72.7% [44.1-93.7],  $p=0.049$  у порівнянні із особами з ММЕ.

У пацієнтів з БЕФ ЛБ достовірно вищими були зареєстровані показники антитіл до антигенів Lipid Ba (54.5% [26.0-81.5]), Lipid Bb (45.5% [18.5-74.0]), p18 (45.5% [18.5-74.0]), p20 (45.5% [18.5-74.0]), а також p83 (63.6% [34.5-88.1]) у порівнянні із такими у дітей з ІМЕ, де вони становили 9.8% [2.7-20.6] ( $p=0.01$ ), 7.3% [1.5-17.2] ( $p=0.02$ ), 12.2% [4.1-23.8] ( $p=0.04$ ), 12.2% [4.1-23.8] ( $p=0.04$ ) та 22.0% [10.8-35.7] ( $p=0.010$ ) відповідно. Подібних істотних відмінностей за вищеназваними показниками серед пацієнток клінічних груп виявлено не було (Рис. 3.11).



**Рисунок 3.11.** Структура виявлених антитіл IgG до бореліоз-специфічних антигенів VlsE (Ba, Bb, Bg), p41, OspC Ba, p83, p39, p20, p58, p21, p18, p19, Lipid Ba, Bb у пацієнтів з БЕФ ЛБ до лікування

Частка пацієнтів з БЕФ ЛБ, у якої було виявлено IgG до p39 також виявилась достовірно ( $p=0.04$ ) вищою, аніж у дітей з ММЕ (18.8% [4.1-40.8]). При аналізі гендерних відмінностей поміж клінічними групами встановлено, що за даним показником серед хлопців істотних відмінностей зафіксовано не було; натомість у когорті пацієнток з БЕФ ЛБ частка антитіл до антигену p39 виявилась достовірно вищою (54.5% [26.0-81.5], аніж така у пацієнток з ізольованою МЕ (17.4% [5.0-35.1],  $p=0.03$ ) та з ММЕ (11.1% [0.0-38.2],  $p=0.02$ ).

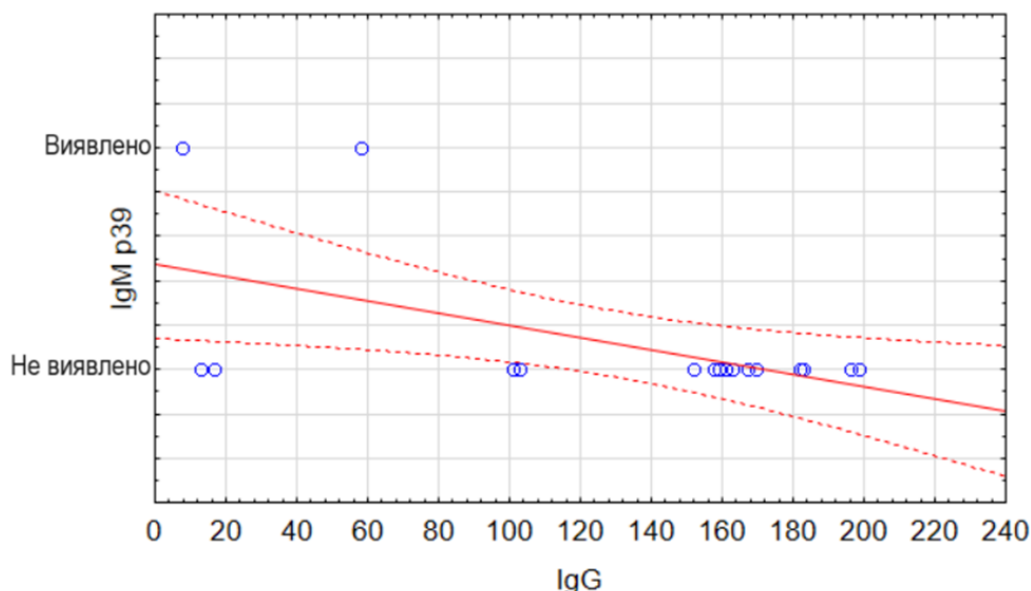
Слід зауважити, що частка пацієнтів з БЕФ ЛБ, у яких були виявлені антитіла класу IgG до бореліоз-специфічного антигену p58 (40.9% [21.7-61.6]) виявилась істотно ( $p=0.01$ ) вищою, аніж така у дітей з ІМЕ (10.9% [4.53-19.67]) та з ММЕ (6.3% [0.0-22.8]).

У жодного із пацієнтів чоловічої статі з ММЕ не було виявлено антитіл до даного антигену, істотно відрізняючись за цим показником з пацієнтами чоловічої статі з ІМЕ (9.8% [2.7-20.6],  $p=0.04$ ) та з БЕФ ЛБ (45.5% [18.5-74.0],  $p=0.004$ ). Достовірними ( $p=0.03$ ) виявились також відмінності даного показника поміж пацієнтами чоловічої статі з ІМЕ та з БЕФ ЛБ. Подібних істотних відмінностей серед пацієнток клінічних груп не було виявлено.

**Кореляційні взаємозв'язки у пацієнтів з безритемними формами Лайм-бореліозу.**

У пацієнтів із безритемною формою ЛБ наявність антитіл IgM достовірно поєднувалась із наявністю антитіл IgM до антигену OspC Bg ( $r=0.64$ ,  $p<0,05$ ), а також антитіл IgG до антигену VlsE Bb ( $r=0.43$ ,  $p<0,05$ ), в обох зазначених випадках виявлено прямий достовірний зв'язок середньої сили поміж зазначеними ознаками. Аналогічний за силою та направленістю достовірний зв'язок виявлено також і поміж наявністю антитіл класу IgG та наявністю антитіл IgG до антигенів VlsE Bg ( $r=0.58$ ,  $p<0,05$ ) та p83 ( $r=0.48$ ,  $p<0,05$ ). Поміж іншими показниками достовірних кореляційних зв'язків виявлено не було ( $p>0,05$ ).

Аналізуючи пов'язаність рівнів антитіл класу IgM та IgG із антитілами до вищенаведених антигенів, достовірні ( $p<0,05$ ) зв'язки було зареєстровано лише для IgG. Так, зростання рівня IgG поєднувалось із зростанням частки пацієнтів, у яких було виявлено наявність антитіл IgM до антигенів p41 ( $r=0.73$ , сильний прямий зв'язок), OspC Ba ( $r=0.55$ , прямий зв'язок середньої сили), антитіл IgG до антигенів VlsE Bg ( $r=0.53$ , прямий зв'язок середньої сили) та p39 ( $r=0.52$ , прямий зв'язок середньої сили). Також достовірний протилежно направлений зв'язок аналогічної сили було відзначено поміж рівнем IgG та частотою виявлення антитіл IgM до антигену p39 ( $r=-0.55$ ,  $p<0,05$ ) (Рис. 3.12).



**Рисунок 3.12.** Кореляційний зв'язок між рівнем антитіл класу IgG та антитілами IgM до антигену p39 у пацієнтів з БЕФ ЛБ

У пацієнтів з БЕФ ЛБ частота виявлення антитіл класу IgG поєднувалась із рівнем IL-6. Між цими показниками встановлений достовірний сильний протилежно направлений зв'язок ( $r=-0.997$ ,  $p<0,05$ ); подібного зв'язку поміж антитілами класу IgM та рівнем IL-6 не виявлено. Достовірних кореляційних зв'язків поміж часткою пацієнтів, у яких було встановлено наявність антитіл класу IgG та IgM та рівнями КФК-МВ, СРП, ШОЕ, а також лейкоцитів виявлено не було. Також не було встановлено достовірних кореляційних зв'язків поміж рівнями IgG та IgM та рівнями вищезгаданих лабораторних показників ( $p>0,05$ ).

У пацієнтів з БЕФ ЛБ не було виявлено достовірних кореляційних зв'язків поміж епідеміологічними даними (відсутність даних про укуси кліщів та сезонність укусу), наявністю і рівнями антитіл класу IgG і IgM та антитілами до антигенів OspCBa, OspCBb, OspCBg, p41, VlsEBa, VlsEBb, VlsEBg, p83, p 39, p41 ( $p>0,05$ ).

**ВИСНОВКИ:**

1. У 62,75% дітей з Лайм-бореліозом діагностовано ІМЕ; ММЕ виявлялась в 4 рази рідше. БЕФ ЛБ підтверджено у 21,57% пацієнтів. Середній вік дітей з ІМЕ та БЕФ ЛБ був однаковим – 8 років, тоді як середній вік пацієнтів з ММЕ – 5,5 років.

2. Серед пацієнтів з ІМЕ частіше хворіли хлопці, а серед дітей з ММЕ – дівчата.

2. Маркери запального процесу (ШОЕ, СРП, ІЛ-6) виявились достовірно вищими у дітей з безеритемною формою ЛБ. Найвищі 4.2 [3.0; 4.4] пг/мл серединні рівні ІЛ-6 виявлялися у пацієнтів з БЕФ ЛБ. Достовірно нижчими були серединні значення ІЛ-6 у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ ( $p=0.03$  та  $p=0.03$  відповідно).

4. Серединний рівень КФК-МВ у пацієнтів з ММЕ був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ІМЕ ( $p=0.03$ ) та з БЕФ ЛБ ( $p=0.03$ ).

5.  $\text{IgM} > 200$  Од/мл виявлялися лише у пацієнтів з ЕФ ЛБ, ( $p=0.001$ ). Серединні рівні  $\text{IgG}$  у пацієнтів з БЕФ ЛБ були у вісім та шість разів вищими, ніж в дітей з ІМЕ та ММЕ, ( $p < 0.001$ ).

6. Серединний рівень  $\text{IgG}$  у хлопців та дівчат з БЕФ ЛБ виявився істотно вищим, аніж такий у пацієнтів з ІМЕ ( $p < 0.0001$  та  $p=0.0002$  відповідно) та з ММЕ ( $p=0.048$  та  $p=0.01$ ).

7.  $\text{IgM}$  до  $\text{OspC}$  усіх борелій, р 41 були достовірно вищими у пацієнтів з ЕФ ЛБ.  $\text{IgG}$  до  $\text{VlsE Ba}$  – в дітей з БЕФ ЛБ. Найчастіше виявлялось у пацієнтів з ММЕ, тоді як  $\text{IgG}$  до  $\text{VlsE Ba}$  – в дітей з БЕФ ЛБ.

8.  $\text{IgM}$  до  $\text{OspC Ba}$ ,  $\text{OspC Bb}$ ,  $\text{OspC Bg}$  найчастіше виявлялися у дітей з ММЕ і становили 87.5%, 81,3% та 87.5% відповідно. Найчастіше  $\text{IgM}$  до  $\text{OspC Ba}$  виявлявся у хлопців з ММЕ - 85.7%.  $\text{IgM}$  до  $\text{OspC Bb}$  виявлявся позитивним у всіх хлопців, а  $\text{IgM}$  до  $\text{OspC Bg}$  виявлявся у 88,9% дівчат з ММЕ.

9. У пацієнтів з БЕФ ЛБ  $\text{IgM}$  до  $\text{OspC Ba}$ ,  $\text{OspC Bb}$ ,  $\text{OspC Bg}$  виявлялися достовірно рідше в порівнянні з дітьми з ІМЕ та ММЕ.

10. У пацієнтів з БЕФ ЛБ  $\text{IgG}$  до р39 виявлялися достовірно вищими ( $p=0.04$ ) ніж у пацієнтів з ММЕ.

11. У пацієнтів з ММЕ був встановлений достовірний прямий середньої сили зв'язок наявності антитіл  $\text{IgM}$  до антигенів  $\text{OspC Ba}$  та  $\text{OspC Bg}$ , антитіл  $\text{IgG}$  до антигену  $\text{VlsE Ba}$ .

12. У пацієнтів з ЕФ ЛБ зареєстровано прямий достовірний зв'язок середньої сили між наявністю антитіл  $\text{IgM}$  і частотою наявності антитіл цього класу до антигенів  $\text{OspC Ba}$ ,  $\text{OspC Bb}$ ,  $\text{OspC Bg}$ , антигену р41; антитіл  $\text{IgG}$  до антигенів  $\text{VlsE Ba}$ ,  $\text{VlsE Bb}$ ,  $\text{VlsE Bg}$ ,  $\text{OspC Ba}$ , а також до антигену р39.

13. У пацієнтів з ЕФ ЛБ виявлено прямий достовірний зв'язок між антиітлами  $\text{IgG}$  та антиітлами цього ж класу до антигену р39 ( $r=0.31$ ,  $p < 0,05$ ).

Після проведеного лікування найнижчим серединний рівень  $\text{IgM}$  виявився у пацієнтів з БЕФ ЛБ і склав 10.9 [7.6; 15.3] Од/мл, у той час як у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ серединні рівні цього показника були достовірно вищими та становили 14.1 [9.8; 21.7] Од/мл ( $p=0.004$ ) та 15.9 [11.1; 26.1] Од/мл ( $p=0.048$ ), відповідно. Подібні відмінності було відзначено і окремо у пацієнтів чоловічої статі. Так, у дітей з БЕФ ЛБ серединний рівень  $\text{IgM}$  становив 11.8 [10.0; 14.6] Од/мл і виявився достовірно ( $p=0.022$ ) нижчим, аніж такий у пацієнтів чоловічої статі з ізольованою МЕ (14.6 [9.1; 21.0] Од/мл). Серед дівчат з ЕФ та БЕФ ЛБ подібних істотних відмінностей виявлено не було.

Натомість найвищий серединний рівень  $\text{IgG}$  було зафіксовано у пацієнтів з БЕФ ЛБ. Цей показник становив 26.8 [19.8; 58.5] Од/мл і виявився достовірно ( $p=0.002$ ) вищим, аніж такий у пацієнтів з ІМЕ, де він склав 15.1 [10.0; 21.7] Од/мл. У пацієнтів з ММЕ серединний рівень  $\text{IgG}$  становив 19.1 [17.2; 36.5] Од/мл. Аналогічні відмінності констатовано і при вивченні гендерних

особливостей даного показника. Так, у хлопців з БЕФ ЛБ серединний рівень IgG склав 28.1 [20.8; 65.4] Од/мл, у дівчаток - 26.8 [17.7; 51.8] Од/мл, істотно відрізняючись від такого у пацієнтів з ІМЕ, де він становив 15.2 [9.9; 24.3] Од/мл ( $p=0.023$ ) та 15.0 [11.1; 17.8] Од/мл ( $p=0.018$ ) відповідно.

У жодного із пацієнтів рівнів IgM та IgG >200 Од/мл зареєстровано не було.

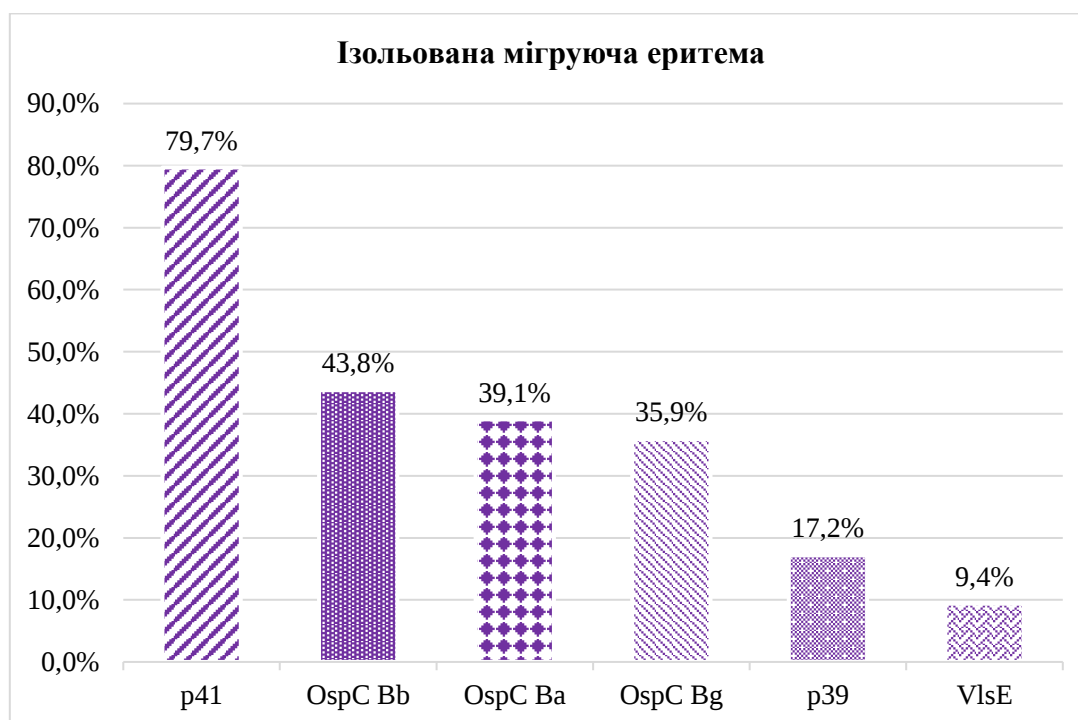
Частка пацієнтів, у яких було виявлено IgM до бореліоз-специфічних антигенів у дітей з ІМЕ склала 12.5% [5.6-21.6], в осіб з ММЕ - 25.0% [7.6-48.3], у дітей з БЕФ ЛБ цей показник становив 9.1% [0.9-24.3]. Однак, за даним показником клінічні форми поміж собою достовірно не відрізнялись ( $p>0.05$ ) (Додаток В.2).

Істотні відмінності за цим показником були виявлені лише при порівнянні пацієнтів чоловічої статі. Так, у жодного з пацієнтів з БЕФ ЛБ не було виявлено IgM до бореліоз-специфічних антигенів, достовірно ( $p<0.0001$  та  $p=0.03$ , відповідно) відрізняючись за даним показником від пацієнтів з ІМЕ (34.1% [20.6-49.2] та з ММЕ (42.9% [11.3-78.1]).

У всіх пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ найвищими були частки виявлених IgM до p41 (Рис. 3.5, 3.7, 3.12.), при чому найбільша частка пацієнтів із верифікованою наявністю антитіл до даного антигену була у пацієнтів з ММЕ, де становила 81.3% [59.2-95.9], не відрізняючись, однак, достовірно від інших клінічних груп ( $p>0.05$ )

При аналізі гендерних особливостей даного показника у пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ встановлено, що в усіх хлопчиків з ММЕ були виявлені антитіла класу IgM до антигену p41, достовірно відрізняючись за даним показником від пацієнтів з ІМЕ (78.0% [64.3-89.2],  $p=0.001$ ) та пацієнтів з БЕФ ЛБ (72.7% [44.1-93.7],  $p=0.049$ ). Подібних істотних відмінностей у пацієнтів жіночої статі констатовано не було.

Високими виявились також частки IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC Ba, OspC Bb та OspC Bg.



**Рисунок. 3.13** Структура виявлених IgM до бореліоз-специфічних антигенів у пацієнтів з ІМЕ після лікування

Найнижчими натомість в пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ зареєстровано частки антитіл до антигену VlsE. Відзначимо, що у жодного пацієнта чоловічої статі з БЕФ ЛБ не зафіксовано наявності антитіл до антигену VlsE, достовірно ( $p=0.04$ ) відрізняючись від пацієнтів з ІМЕ, де частка таких хворих становила 9.8% [2.7-20.6]. Подібних істотних відмінностей серед дівчат з ЕФ та БЕФ ЛБ не було виявлено.

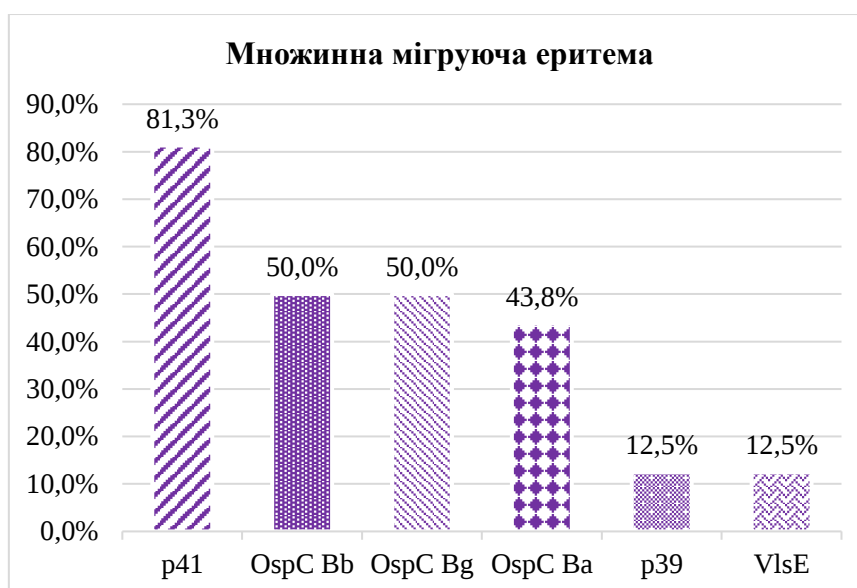
За показником частки виявлених IgM до OspC Ba та OspC Bg пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ поміж собою також істотно не відрізнялись ( $p>0.05$ ). Однак, достовірні відмінності було виявлено у пацієнтів чоловічої статі: так, частка пацієнтів з ІМЕ, у яких було підтверджено наявність IgM до OspC Ba (36.6% [22.79-51.7]) була істотно ( $p=0.02$ ) вищою, аніж така у пацієнтів з БЕФ ЛБ (9.1% [0.0-32.1]), водночас достовірно не відрізняючись поміж пацієнтами жіночої статі.

Натомість у дівчат з ЕФ та БЕФ ЛБ істотні відмінності були зареєстровані при порівнянні часток IgM до антигену OspC Bg. Так, у пацієток з ММЕ цей показник виявився найвищим, складаючи 77.8% [46.8-97.3] та достовірно ( $p=0.03$  та  $p=0.002$ ) відрізняючись від такого у пацієнтів з ІМЕ та БЕФ ЛБ, де він становив 39.1% [20.6-59.4] та 18.2% [2.1-45.1], відповідно.

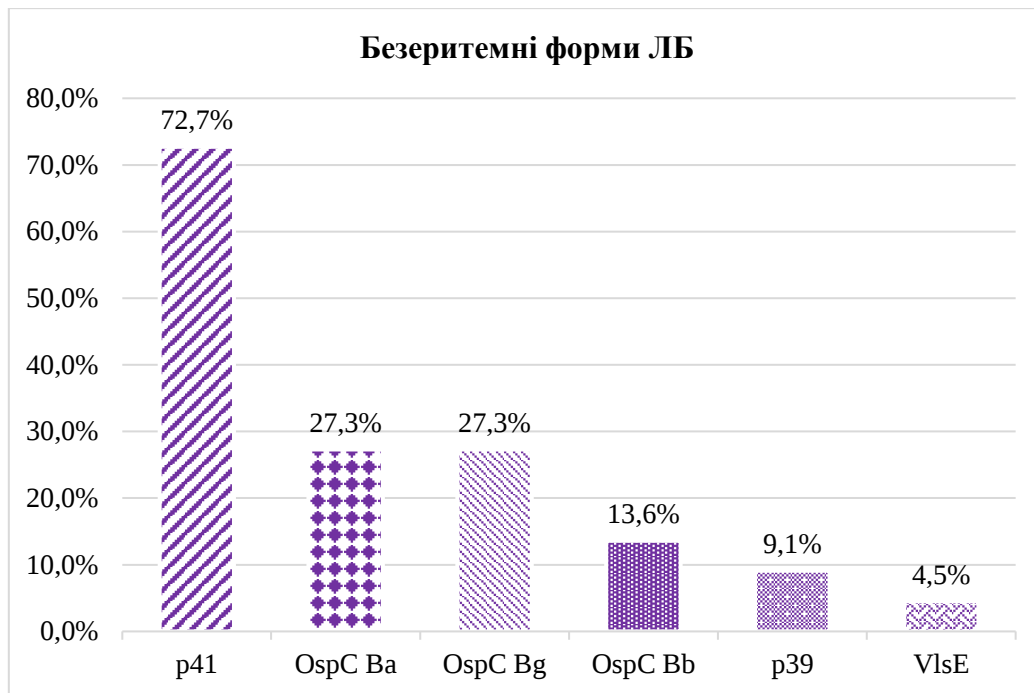
У пацієнтів з ІМЕ та ММЕ вагомими були частки пацієнтів, у яких виявлено наявність IgM до антигену OspC Bb - 43.8% [31.9-56.0] та 50.0% [26.5-73.5], які були достовірно ( $p=0.002$  та  $p=0.02$ , відповідно) вищими у порівнянні із даним показником у групі пацієнтів з БЕФ ЛБ, де він становив лише 13.6% [2.8-30.7] (Рис 3.11, 3.12, 3.13).

При аналізі гендерних особливостей даного показника, аналогічні відмінності виявлені були у пацієнтів чоловічої статі: так, у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ частка IgM до антигену OspC Bb становила 46.3% [31.5-61.5] та 85.7% [52.7-100.0] і була достовірно ( $p=0.047$  та  $p=0.0005$ ) вищою, аніж така у пацієнтів з БЕФ ЛБ (18.2% [2.1-45.1]). За даним показником відзначено наявність достовірних ( $p=0.01$ ) відмінностей також і безпосередньо поміж пацієнтами з ІМЕ та ММЕ. Серед жіночої когорти за даним показником достовірно ( $p=0.027$ ) відрізнялись між собою лише пацієнти з ІМЕ (39.1% [20.6-59.4] та БЕФ ЛБ (9.1% [0.0-32.1])).

Антитіла класу IgM до антигену p39 у хлопчиків клінічних груп були виявлені лише у дітей з ІМЕ (12.2% [4.1-23.8]), достовірно ( $p=0.02$ ) відрізняючись за даним показником від пацієнтів з ММЕ та БЕФ ЛБ. Подібних істотних відмінностей у пацієнтів жіночої статі відзначено не було.



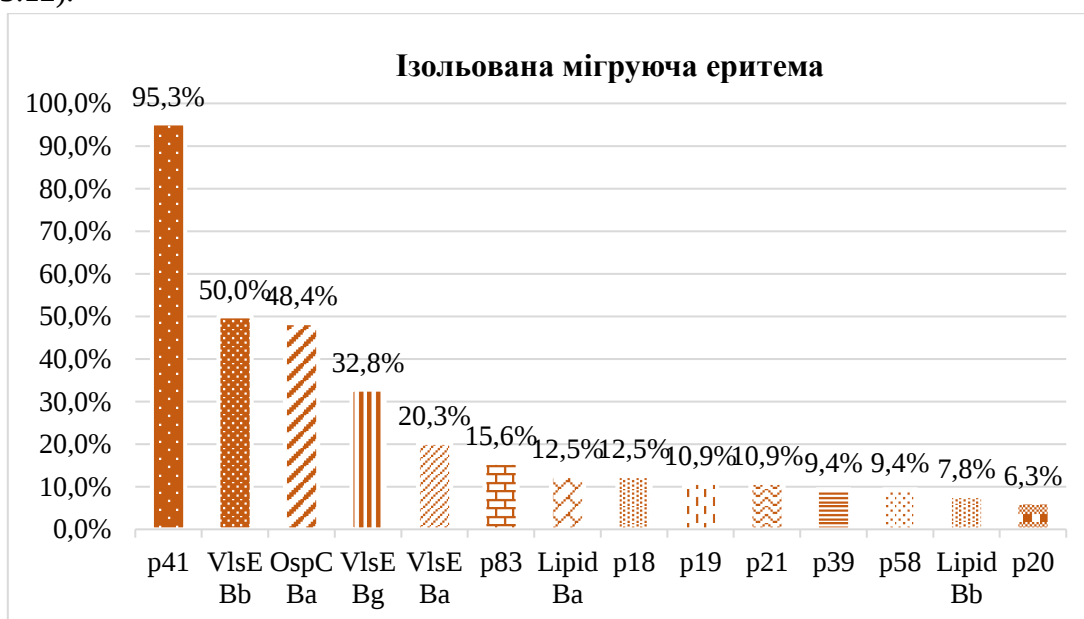
**Рисунок 3.14.** Структура виявлених антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC (Ba, Bb, Bg), p41, p 39, VlsE у пацієнтів з ММЕ до лікування



**Рисунок 3.15.** Структура виявлених антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC (Ba, Bb, Bg), p41, p 39, VlsE у пацієнтів з БЕФ ЛБ після лікування.

Частка виявлених IgG до бореліоз-специфічних антигенів виявилась найнижчою у пацієнтів з ІМЕ - 17.2% [9.0-27.3], достовірно ( $p=0.049$  та  $p=0.0005$ , відповідно) відрізняючись від рівня цього показника у пацієнтів з ММЕ (43.8% [21.1-67.8]) та з БЕФ ЛБ (59.1% [38.4-78.3]). Натомість у пацієнтів жіночої статі клінічних груп даний показник виявився найнижчим у дітей з ІМЕ (21.7% [7.7-40.5]), достовірно ( $p=0.01$ ) відрізняючись від такого у пацієток з БЕФ ЛБ (63.6% [34.5-88.1]). Подібних істотних відмінностей серед пацієнтів чоловічої статі не зареєстровано.

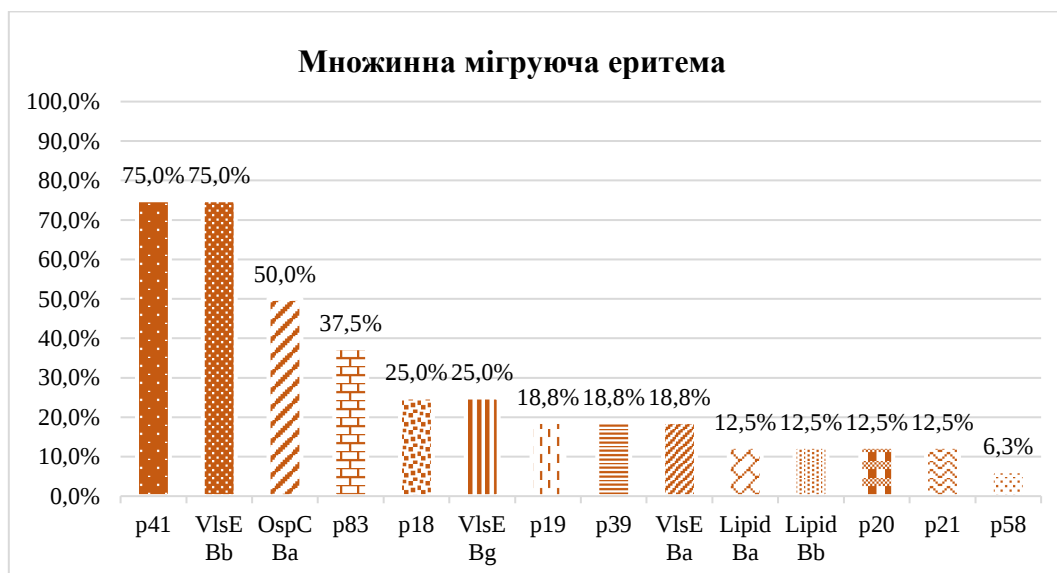
В усіх клінічних групах найвищими були частки виявлених IgG до p41 та VlsE Bb. (Рис. 3.10,3.11,3.12).



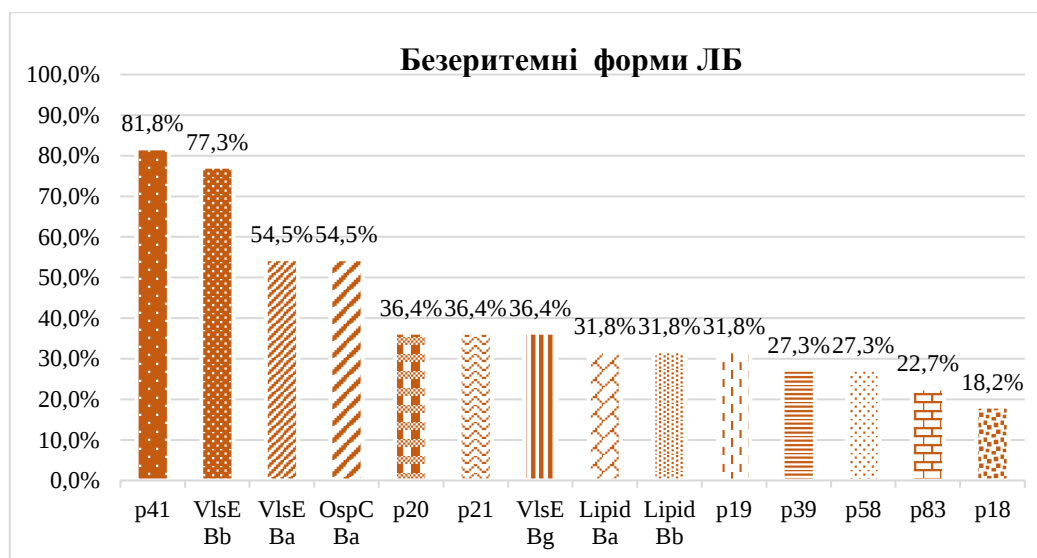
**Рисунок 3.17.** Структура виявлених IgG до бореліоз-специфічних антигенів у пацієнтів з ІМЕ.

Водночас відзначимо, що найнижчу частку IgG до антигену VlsE Bb зафіксовано у пацієнтів з ІМЕ - 50.0% [37.9-62.1]; цей показник виявився істотно нижчим, аніж такий у пацієнтів з ММЕ (75.0% [51.7-92.4],  $p=0.05$ ) та з БЕФ ЛБ (77.3% [57.9-91.9],  $p=0.01$ ). Істотні відмінності за даним показником також були виявлені і серед пацієнтів чоловічої статі з ЕФ та БЕФ ЛБ. Так, частка даної когорти пацієнтів з ІМЕ у яких було констатовано наявність IgG до антигену VlsE Bb становила 46.3% [31.5-61.5], достовірно ( $p=0.01$ ) відрізняючись за даним показником від пацієнтів з ММЕ (85.7% [52.7-100.0]) та з БЕФ ЛБ (81.8% [54.9-97.9],  $p=0.01$ ).

У пацієнтів з БЕФ ЛБ вагомою виявилась частка дітей із наявними IgG доантигену VlsE Ba - 54.5% [34.0-74.4], достовірно вищою, аніж така у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ. Так, у них цей показник становив 20.3% [11.4-31.0] ( $p=0.005$ , у порівнянні з БЕФ ЛБ) у пацієнтів з ІМЕ, а у пацієнтів з ММЕ - 18.8% [4.1- 40.8] ( $p=0.018$ , у порівнянні з дітьми з БЕФ ЛБ). Істотні відмінності за даним показником виявлені також і серед пацієнтів чоловічої статі: у пацієнтів з ІМЕ він становив лише 17.1% [7.3-29.9], достовірно ( $p=0.022$ ) відрізняючись від такого у дітей з БЕФ ЛБ, де антитіла класу IgG до антигену VlsE Ba були виявлені у більш ніж половини пацієнтів - 54.5% [26.0-81.5].



**Рисунок 3.18.** Структура виявлених IgG до бореліоз-специфічних антигенів у пацієнтів з ММЕ



**Рисунок 3.19.** Структура виявлених IgG до бореліоз-специфічних антигенів у пацієнтів з БЕФ ЛБ

Серед інших показників відзначимо, що частки пацієнтів з БЕФ ЛБ, у яких було зафіксовано наявність антитіл класу IgG до бореліоз-специфічних антигенів Lipid Bb (31.8% [14.5-52.3]), p21 (36.4% [18.0-57.1]), а також p20 (36.4% [18.0-57.1]), виявились достовірно вищими, аніж такі у дітей з ІМЕ - 7.8% [2.6-15.6] ( $p=0.02$ ), 10.9% [4.5-19.7] ( $p=0.02$ ) та 23.4% [14.0-34.5] ( $p=0.01$ ), відповідно.

При аналізі гендерних відмінностей за даними показниками виявлено, що у пацієнтів з ІМЕ частка пацієнтів чоловічої статі, у яких було зареєстровано наявність IgG до антигенів Lipid Ba (9.8% [2.7-20.6]) та Lipid Bb (4.9% [0.5-13.5]), була істотно ( $p=0.03$  та  $p=0.04$ , відповідно) нижчою, аніж така у групі пацієнтів з БЕФ ЛБ (45.5% [18.5-74.0] та 36.4% [11.9-65.5]).

Істотні відмінності у даної когорти пацієнтів виявлені також за показниками частки IgG до антигенів p58 та p20. У пацієнтів з ММЕ не виявлено жодної дитини, у якої було зафіксовано наявність антитіл класу IgG до антигену p58, достовірно відрізняючись за даним показником із пацієнтами з ІМЕ (9.8% [2.7-20.6],  $p=0.04$ ) та з БЕФ ЛБ (27.3% [6.3-55.9],  $p=0.049$ ). Натомість частка пацієнтів чоловічої статі, у яких були виявлені IgG до антигену p20, була найвищою у пацієнтів з БЕФ ЛБ - 45.5% [18.5-74.0], істотно відрізняючись від такої в осіб з ІМЕ (7.3% [1.5-17.2],  $p=0.02$ ) та ММЕ, де антитіла до даного антигену не виявлено у жодного із пацієнтів ( $p=0.004$ ).

Зауважимо, що в усіх клінічних групах не зареєстровано пацієнтів, у яких не було би зафіксовано наявність IgG до жодного із бореліоз-специфічних антигенів.

### ВИСНОВКИ:

1. У пацієнтів з БЕФ ЛБ після проведеного лікування виявлено найнижчий рівень IgM до *B.burgdorferi*, у той час як у дітей з ІМЕ та ММЕ показники були достовірно вищі ( $p=0.004$  та  $p=0.048$ ). Подібні відмінності було відзначено і окремо у пацієнтів чоловічої статі.

2. Найвищий серединний рівень IgG виявлявся в пацієнтів з БЕФ ЛБ, що достовірно вище ( $p=0.002$ ) ніж у дітей з ІМЕ та ММЕ.

3. У жодного з пацієнтів з ЛБ після лікування не було зареєстровано IgM та IgG >200 Од/мл.

4. Найвищий рівень КФК-МВ після лікування виявлявся у пацієнтів з ММЕ, що було достовірно вище ( $p=0.0001$ ) в порівнянні з ізольованою МЕ.

5. У хлопців з ІМЕ IgM до OspC Ba виявлялися істотно частіше (36.6% [22.79-51.7]), ніж з БЕФ ЛБ (9.1% [0.0-32.1]). У дівчат з ММЕ IgM до OspC Bg виявився найвищим, складаючи 77.8% [46.8-97.3] та достовірно ( $p=0.03$  та  $p=0.002$ ) відрізняючись від такого у пацієток з ІМЕ та БЕФ ЛБ, де він становив 39.1% [20.6-59.4] та 18.2% [2.1-45.1], відповідно.

6. У пацієнтів чоловічої статі з ІМЕ та ММЕ частка IgM до антигену OspC Bb становила 46.3% [31.5-61.5] та 85.7% [52.7-100.0] і була достовірно ( $p=0.047$  та  $p=0.0005$ ) вищою, аніж така у хлопців з БЕФ ЛБ (18.2% [2.1-45.1]).

7. У пацієнтів з БЕФ ЛБ виявилась найвища частка дітей із наявними IgG до антигену VlsE Ba - 54.5% [34.0-74.4] після лікування та виявились достовірно вищими антитіла IgG до Lipid Bb (31.8% [14.5-52.3]), p21 (36.4% [18.0-57.1]), а також p20 (36.4% [18.0-57.1]), ніж такі у дітей з ІМЕ - 7.8% [2.6-15.6] ( $p=0.02$ ), 10.9% [4.5-19.7] ( $p=0.02$ ) та 23.4% [14.0-34.5] ( $p=0.01$ ), відповідно.

8. Частка виявлених IgG до p20, була найвищою у хлопчиків з БЕФ ЛБ - 45.5% [18.5-74.0], істотно відрізняючись від такої у дітей з ІМЕ (7.3% [1.5-17.2],  $p=0.02$ ) та ММЕ, де антитіла до даного антигену не виявлено у жодного із пацієнтів ( $p=0.004$ ).

9. Серед 16 дітей зі суглобовим синдромом спостерігалось 56,25% хлопчиків та 43,75% дівчаток. У структурі пацієнтів з артритом іншої етіології хлопчики склали 66,7% [34,6-91,9], із підтвердженням Лайм-артритом – 42,9% [11,3-78,1], а дівчатка – 33,3% [8,1-65,4] та 57,1% [21,9-88,7] відповідно. За віковою та статевую ознакою пацієнти між собою достовірно не відрізнялись ( $p>0,05$ ).

При вивченні загального аналізу крові, виявлено, що серединні значення усіх показників знаходились у межах норми у пацієнтів з артритом іншої етіології та з підтвердженим Лайм-артритом.

Водночас зазначимо, що у пацієнтів з артритом іншої етіології серединні значення показника паличкоядерних нейтрофілів виявилося достовірно ( $p=0,04$ ) вищим у порівнянні із таким у пацієнтів з підтвердженим Лайм-артритом. Достовірних відмінностей між іншими проаналізованими показниками загального аналізу крові виявлено не було (Таблиця 3.10).

**Таблиця 3.10**

Серединні значення показників загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою у пацієнтів клінічних груп (Me [25%; 75%])

| Показник                             | Пацієнти з артритом іншої етіології | Пацієнти з підтвердженим ЛА |
|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|
| Лейкоцити, $10^9/\text{л}$ , у т. ч. | 7,5 [7,1;7,9]                       | 8,6 [8,1; 9,1]              |
| • Паличкоядерні нейтрофіли, %        | 4,0 [2,8;4,5]*                      | 2,0 [1,5; 2,5]              |
| • Сегментоядерні нейтрофіли, %       | 43,0 [30,0;46,9]                    | 47,0 [40,5; 49,5]           |
| • Лімфоцити, %                       | 43,9 [37,0;54,0]                    | 39,0 [34,5; 41,3]           |

\* -  $p<0,05$  у порівнянні із групою пацієнтів з підтвердженим ЛА

Оцінюючи серединні рівні СРП, нами було встановлено, що цей показник виявився у чотири рази вищим у пацієнтів з підтвердженим Лайм-артритом, склавши 16,9 [5,7;43,1] мг/л, у той час як у пацієнтів з артритом іншої етіології він становив 4,0 [1,4;12,6] мг/л. Проте достовірних відмінностей за серединним рівнем СРП поміж пацієнтами виявлено не було ( $p>0,05$ ).

Рівень IL-6  $<1.5$  пг/мл частіше (у 71,4% [35,3-96,3] випадків) реєструвався у групі пацієнтів з підтвердженим Лайм-артритом у порівнянні із пацієнтами з артритом іншої етіології, де їх частка із такими рівнями IL-6 становила 44,4% [15,4-75,8]. За даним показником групи поміж собою достовірно не відрізнялись ( $p>0,05$ ).

При оцінці серединних рівнів IL-6, виявлено, що у пацієнтів з артритом іншої етіології цей показник становив 18,1 [6,1;19,7] пг/мл, у той час як у пацієнтів з підтвердженим ЛА він виявився дещо вищим, склавши 19,3 [11,2; 27,4] пг/мл. (Табл. 3.11)

**Таблиця 3.11**

Серединні значення маркерів запальних захворювань у пацієнтів з ЛА та артритом іншої етіології (Me [25%; 75%])

| Показник      | Артрити іншої етіології (n=9) | Лайм-артрит (n=7) |
|---------------|-------------------------------|-------------------|
| СРП, мг/л     | 4,0 [1,4;12,6]                | 16,9 [5,7;43,1]   |
| IL-6, пг/мл   | 18,1 [6,1;19,7]               | 19,3 [11,2; 27,4] |
| (ШОЕ), мм/год | 4,0 [4,0;5,0]                 | 5,0 [4,0; 10,0]   |

\* -  $p<0,05$  у порівнянні із пацієнтами з БЕФ ЛБ

# -  $p<0,05$  у порівнянні із ММЕ

На сьогодні найоптимальнішим методом для підтвердження Лайм-артриту залишається двохетапний метод, що включає імуноферментний аналіз та імуноблотаналіз. У пацієнтів з ендемічних зон у яких діагностовано як моно- так і олігоартрит, виявлений позитивний IgG до *B. burgdorferi* є діагностичним критерієм ЛА.

У жодного із наших пацієнтів з підтвердженим Лайм-артритом та лише в 1 пацієнта з артритом іншої етіології (11,1% [0,02-38,2]) було виявлено рівень IgM  $<2$  Од/мл.

Водночас серединні рівні IgM виявились достовірно ( $p=0,02$ ) вищими у пацієнтів із підтвердженим Лайм-артритом у порівнянні із такими у пацієнтів з артритом іншої етіології, де ці

показники становили 17,4 [7,9;19,7] Од/мл і були в межах сумнівних референтних значень та 7,1 [5,1;9,6] Од/мл, відповідно.

Достовірно ( $p=0,02$ ) частіше рівні IgG  $>200$  Од/мл виявлялись у групі пацієнтів із підтвердженим ЛА, де частка таких пацієнтів склала 42,9% [11,3-78,1], у той час, як у дітей з артритом іншої етіології такий рівень показника IgG не було виявлено у жодного із пацієнтів. Водночас середні рівні IgG у дітей із підтвердженим Лайм-артритом (174,0 [115,9;196,7] Од/мл) виявились майже у 30 разів ( $p<0,001$ ) вищими, ніж такі у пацієнтів з артритом іншої етіології (5,9 [3,6;8,8] Од/мл). Через 6 місяців лікування середні рівні IgM та IgG у дітей із Лайм-артритом становили 7,2 [6,1;11,8] Од/мл та 40,7 [24,2;63,2] Од/мл відповідно.

Показники середніх рівнів КФК-МВ виявились подібними і становили 19,0 [18,0;23,0] Од/л у пацієнтів з артритом іншої етіології та 22,0 [15,5;32,5] Од/л у пацієнтів із підтвердженим Лайм-артритом, достовірно між собою не відрізняючись ( $p>0,05$ ).

За допомогою імуноблотаналізу можливим є визначення трьох видів *B. burgdorferi sensu lato*: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* та *B. garinii*. Причиною хвороби Лайма може бути, як один вид борелій, так і їх поєднання. Найчутливішим антигеном для виявлення IgM є OspC, а для IgG – VlsE відповідно.

Таблиця 3.12

Структура результатів імуноблотаналізу IgM та IgG у пацієнтів з ЛА та з артритом іншої етіології (% , [95% ДІ])

| Показник                        | Пацієнти з артритом іншої етіології |                  | Пацієнти з підтвердженим ЛА |                   |
|---------------------------------|-------------------------------------|------------------|-----------------------------|-------------------|
|                                 | Не виявлений, %                     | Виявлений, %     | Не виявлений, %             | Виявлений, %      |
| <b>Bb IgM (імуноблотаналіз)</b> |                                     |                  |                             |                   |
| OspC Ba                         | 88,9 [61,8-99,98]                   | 11,1 [0,02-38,2] | 57,1 [21,9-88,7]            | 42,9 [11,3-78,1]  |
| OspC Bb                         | 100,0 [61,8-100]                    | 0 [0,0-10,3]     | 71,4 [35,3-96,3]            | 28,6 [3,7-64,7]   |
| OspC Bg                         | 100,0 [61,8-100]                    | 0 [0,0-10,3]     | 85,7 [52,7-99,97]           | 14,3 [0,03-47,3]  |
| <b>Bb IgG (імуноблотаналіз)</b> |                                     |                  |                             |                   |
| VlsE Ba                         | 100,0 [61,8-100]                    | 0 [0,0-10,3]*    | 14,3 [0,03-47,3]            | 85,7 [52,7-99,97] |
| VlsE Bb                         | 100,0 [61,8-100]                    | 0 [0,0-10,3]*    | 14,3 [0,03-47,3]            | 85,7 [52,7-99,97] |
| VlsE Bg                         | 100,0 [61,8-100]                    | 0 [0,0-10,3]*    | 42,9 [11,3-78,1]            | 57,1 [21,9-88,7]  |

\* -  $p<0,05$  у порівнянні із групою 2

Серед вибраних антигенів класу IgM у пацієнтів з артритом іншої етіології антигену OspC Ba (11,1% [0,02-38,2]) було виявлено лише в одній дитині. Також у жодного із пацієнтів не виявлено IgG до антигенів VlsE Ba, VlsE Bb та VlsE Bg.

Істотно відмінними виявились показники імуноблотаналізу у дітей із підтвердженим Лайм-артритом. Так, у 42,9% [11,3-78,1] пацієнтів було виявлено IgM до антигену OspC Ba, у близько третини (28,6% [3,7-64,7]) – до антигену OspC Bb та у 14,3% [0,03-47,3] – до антигену OspC Bg. Антигену до усіх трьох вибраних антигенів було виявлено в одного пацієнта (14,3% [0,03-47,3]), а також в одній дитині з підтвердженим ЛА виявлено IgM одночасно до антигенів OspC Ba та OspC Bb.

У більшості пацієнтів із підтвердженим Лайм-артритом виявлялись антитіла класу IgG до антигенів VlsE Ba та VlsE Bb (по 85,7% [52,7-99,97] відповідно, достовірно ( $p < 0,001$ ) частіше у порівнянні з пацієнтами з артритом іншої етіології) та у більш ніж половини пацієнтів з ЛА – до антигену VlsE Bg (57,1% [21,9-88,7]); цей показник також виявився достовірно ( $p = 0,003$ ) вищим, аніж такий у пацієнтів з артритом іншої етіології.

У трьох пацієнтів із підтвердженим ЛА виявились IgG одночасно до двох антигенів (в двох дітей - B.afzelii, B.burgdorferi, в 1 дитини - B.afzelii, B.garinii) і в аналогічній кількості пацієнтів встановлено наявність антитіл до усіх трьох обраних антигенів (42,9% [11,3-78,1]). Цей показник виявився достовірно ( $p = 0,02$ ) вищим аніж такий у пацієнтів з артритом іншої етіології.

У нашому дослідженні у більшості пацієнтів з Лайм-артритом найчастіше уражались колінні суглоби. В однієї дитини діагностовано бореліозне ураження плечового суглоба. У чотирьох пацієнтів було присмокування кліща в анамнезі, проте в жодного не розвинулася мігруюча еритема.

При проведенні диференційної діагностики дев'яти пацієнтам із підозрою на ЛА виключено бореліозну етіологію артрити. Причинами суглобового синдрому у них виявились: ювенільний ідіопатичний артрит (моноартрит, олігоартрит та системна форма ЮІА), транзиторні синовіти, хвороба Осгуд-Шляттера (остеохондропатія горбистості великогомілкової кістки), віллонодулярний синовіт та пост-ковідні артрити (Табл 3.13).

Таблиця 3.13

Диференційна діагностика Лайм-артрити, ювенільного ідіопатичного артрити та септичного артрити.

| Клінічний діагноз | Характерні клінічні ознаки                                                                                                                                                                      | Типові клініко-епідеміологічні та лабораторні ознаки                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Лайм-артрит       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Асиметричний</li> <li>Моноартрит або олігоартрит</li> <li>Колінний, плечовий, променево-зап'ясний, ліктьовий, скронево-нижньощелепний суглоби</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Контакт з кліщем Ixodes scapularis в анамнезі</li> <li>Мігруюча еритема в ранній локалізованій стадії</li> <li>Позитивні антитіла до B.burgdorferi</li> <li>Синовіальна рідина <math>\sim 25000</math> лейкоцитів/мм<sup>3</sup> з переважанням нейтрофілів</li> <li>Негативні АНА</li> <li>Дрібні суглоби не уражаються</li> <li>Кон'юнктивіт, кератит</li> </ul> |
| Септичний артрит  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Моноартрит</li> <li>Раптовий початок з набряком суглоба та еритемою, зазвичай асоційований з ознаками системної інфекції</li> </ul>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Значне підвищення запальних маркерів в сироватці крові</li> <li>Синовіальна рідина <math>&gt;50000</math> лейкоцитів/мм<sup>3</sup> з переважанням нейтрофілів</li> <li>Позитивне бактеріологічне дослідження синовіальної рідини в <math>&gt;95\%</math></li> <li>Позитивне бактеріологічне дослідження крові в 50%</li> </ul>                                    |
| Олігоартрит ЮІА   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Асиметричний</li> <li>Моноартрит або олігоартрит</li> <li>Колінний, гомілково-стопний, променево-зап'ясний суглоби</li> </ul>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Вік дебюту 2-4 роки</li> <li>Дівчатка:хлопчики=3:1</li> <li>Запальні маркери крові в нормі або незначно підвищені</li> <li>Позитивні АНА <math>&gt;50\%</math></li> <li>Негативний РФ</li> <li>В 5-10% випадків можливе ураження дрібних суглобів</li> <li>Високий ризик розвитку іридоцикліту (хронічний негранулематозний передній увеїт)</li> </ul>             |

## ВИСНОВКИ:

1. Причиною Лайм-артриту у дітей є поєднання декількох видів борелій.

У трьох пацієнтів ЛА розвинувся внаслідок інфікування одночасно трьома видами борелій (*B.burgdorferi*, *B.afzelii*, *B.garinii*), ще у трьох – через поєднання двох видів борелій (*B.afzelii* і *B.burgdorferi*, *B.afzelii* та *B.garinii*), лише у одного пацієнта ЛА спричинений одним видом борелії (*B.burgdorferi*).

2. У пацієнтів з Лайм-артритом значення СРП були у 4 рази вищими (16,9 [5,7;43,1] мг/л), ніж пацієнтів з артритом іншої етіології (4,0 [1,4;12,6] мг/л). Проте серединний рівень ІЛ-6 у пацієнтів з артритом іншої етіології становив 18,1 [6,1;19,7] пг/мл, у той час як у пацієнтів з підтвердженим ЛА він виявився дещо вищим 19,3 [11,2; 27,4] пг/мл.

3. У дітей з ЛА серединні рівні ІгМ визначалися в межах сумнівних референтних значень та були негативними у пацієнтів з артритом іншої етіології.

4. Лабораторним критерієм Лайм-артриту є позитивні ІгG до *B.burgdorferi* в імуноферментному та імуноблотаналізах виконані у відповідний термін. Достовірно ( $p=0,02$ ) частіше рівні ІгG >200 Од/мл виявлялись у 42,9% пацієнтів з Лайм-артритом, у той час, як у пацієнтів з артритом іншої етіології такий рівень ІгG не було виявлено у жодного.

5. Серединні рівні ІгG у пацієнтів із підтвердженим ЛА (174,0 [115,9;196,7] Од/мл) виявились майже у 30 разів ( $p<0,001$ ) вищими, аніж такі у пацієнтів з артритом іншої етіології (5,9 [3,6;8,8] Од/мл).

6. Для виявлення причини суглобового синдрому у дітей, попри відсутність даних про укуси кліща чи наявності мігруючої еритеми в анамнезі, необхідний двохетапний метод діагностики Лайм-артриту.

## IV. Прогнозування розвитку Лайм-артриту та Лайм-асоційованого паралічу лицевого нерва у дітей

При формуванні прогностичної моделі для визначення вірогідності розвитку Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва у дітей з Лайм-бореліозом, нами застосовано метод логістичної регресії. Даний метод дозволяє ідентифікувати факторні ознаки, які впливають на виникнення даних нозологій, а також здійснювати персоніфіковане прогнозування у дітей з ЛБ виходячи з конкретних значень досліджуваних чинників.

Імовірність появи Лайм-артриту чи паралічу лицевого нерва (L) залежно від встановлених чинників розраховувалась за формулою 2.1:

$$L = \frac{1}{1+e^{-Z}} * 100\% \quad (2.1)$$

де  $e = 2,718...$  – основа натуральних логарифмів,

$Z$  – величина, обчислена за формулою 2.2:

$$Z = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots \beta_n x_n, \quad (2.2)$$

де  $K$  - константа,

$\beta_i$  - коефіцієнти при кожному факторі,

$x_i$  - значення факторів.

Теоретично L може приймати значення від 0% до 100%. Межею згідно якої здійснювали поділ на високий чи низький ризики, було прийнято 50,0%.

Для встановлення чинників, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на появу Лайм-артриту чи паралічу лицевого нерва, нами було застосовано покроковий метод логістичної регресії

з поступовим включенням достовірних ознак за методом Вальда. Отримані коефіцієнти моделі аналізувалися за допомогою критерію ксі-квадрат (Chi-square).

Розрахунки проводились із використанням програмного забезпечення RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

За допомогою методу логістичної регресії, нами було виокремлено 9 факторних ознак, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на розвиток паралічу лицевого нерва у дітей з Лайм-бореліозом. Фактори та їхні бета-коефіцієнти регресії наведено у таблиці 4.1.

**Таблиця 4.1**

Коефіцієнти регресії факторів, які при поєднаній дії впливають на розвиток паралічу лицевого нерва у госпіталізованих дітей з хворобою Лайма

| № з/п | Фактори                          | Умове позначення | Коефіцієнти регресії ( $\beta_i$ ) |
|-------|----------------------------------|------------------|------------------------------------|
| 1.    | Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$ | X1               | 17,17                              |
| 2.    | ІФА IgG Од/мл                    | X2               | 2,66                               |
| 3.    | КФК-МВ Од/л                      | X3               | -18,04                             |
| 4.    | ІЛ-6 пг/мл                       | X4               | 3,25                               |
| 5.    | Bb IgM (блотаналіз): p41         | X5               | 64,02                              |
| 6.    | Bb IgM (блотаналіз): OspC Bg     | X6               | 158,88                             |
| 7.    | Bb IgM (блотаналіз): OspC Ba     | X7               | 1,23                               |
| 8.    | Bb IgM (блотаналіз): OspC Bb     | X8               | 2,33                               |
| 9.    | Місце укусу: рука                | X9               | 249,69                             |
|       | Константа                        |                  | -449,19                            |

При побудові рівняння логістичної регресії, значення перших чотирьох факторів (лейкоцити, ІФА IgG, КФК-МВ, ІЛ-6) наводяться у вигляді їхніх абсолютних значень, тоді як для факторів блотаналізу (№ 5-8) використано наступне кодування: «1» – виявлений, «0» – не виявлений. Щодо останнього фактору, то якщо місце укусу кліща було ідентифіковано на руці, то використовується код «1», а при всіх інших місцях укусу або при неідентифікації місця укусу використовується код «0».

З-поміж аналізованих 9-ти факторів один (КФК-МВ) має превентивну дію – при зростанні його рівня у дітей з ЛБ зменшується ризик появи паралічу лицевого нерва. Натомість всі інші вісім факторів мають провокуючу дію – при їхній наявності / зростанні абсолютного значення, у пацієнтів з ЛБ зростає ризик появи паралічу лицевого нерва.

Вірогідність коефіцієнтів логістичної регресії перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, значення якого становить 45,6 та вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ( $p < 0,001$ ).

Методологічно, у процесі прогнозування появи паралічу лицевого нерва у дітей з ЛБ, необхідно обраховувати два рівняння. Першочергово здійснюється розрахунок Z (5.1) згідно лінійної функції (2.2):

$$Z = 17,17 \cdot X1 + 2,66 \cdot X2 - 18,04 \cdot X3 + 3,25 \cdot X4 + 64,02 \cdot X5 + 158,88 \cdot X6 + 1,23 \cdot X7 + 2,33 \cdot X8 + 249,69 \cdot X9 - 449,19 \quad (5.1)$$

Другим кроком є вставлення отриманого значення Z в рівняння логістичної регресії (2.1).

$$L = \frac{1}{1 + e^{-Z}} \cdot 100\%$$

де: e – основа натуральних логарифмів ( $\approx 2,718$ ).

Згідно встановлених критеріїв, якщо отриманий результат L буде рівним або більшим 50,0%, то це буде свідчити про високий ризик появи паралічу лицевого нерва у дітей з ЛБ. Відповідно, значення L до 50,0% вказуватиме на низький ризик появи даної нозології.

Для кращого розуміння функціонування запропонованої моделі можемо навести клінічний **приклад №1. Пацієнт №44** (хлопчик, віком 8 років). У даного пацієнта було діагностовано наступні показники: Лейкоцити –  $9,43 \cdot 10^9/\text{л}$ ; ІФА IgG 152,04 Од/мл; КФК-МВ – 32 Од/л; ІЛ-6 – 3,04 пг/мл; на блотаналізі Bb IgM було виявлено p41 (код 1), OspC Bg (код 1), OspC Ba (код 1), OspC Bb (код 1). Анамнестично з'ясовано, що укусу кліща був у руку (код 1).

Підставивши дані в формули 2.1 та 5.1 отримаємо:

$$Z = 17,17 \cdot 9,43 + 2,66 \cdot 152,04 - 18,04 \cdot 32 + 3,25 \cdot 3,04 + 64,02 \cdot 1 + 158,88 \cdot 1 + 1,23 \cdot 1 + 2,33 \cdot 1 + 249,69 \cdot 1 - 449,19 = 25,9$$

$$L = \frac{1}{1 + e^{-25,9}} \cdot 100\% = 99,99\%$$

Тобто, виходячи з проведених розрахунків, даний хлопчик має високий ризик паралічу лицевого нерва, оскільки результат перевищує 50,0%. Подальше спостереження показало, що у нього дійсно розвинувся параліч лицевого нерва, тобто прогноз справдився.

Аналіз ретроспективної бази даних пацієнтів дозволив встановити основні діагностичні параметри даної прогностичної моделі. Загальна точність становила 98,04%, при високій чутливості (100,0%) та специфічності (97,92%).

Аналогічно, використовуючи метод логістичної регресії, нами було виокремлено 9 факторних ознак, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на розвиток Лайм-артрититу у дітей з ЛБ. Фактори та їхні бета-коефіцієнти регресії наведено у таблиці 4.2.

**Таблиця 4.2**

Коефіцієнти регресії факторів, які при поєднаній дії впливають на розвиток Лайм-артрититу у дітей з Лайм-бореліозом

| № з/п | Фактори                     | Умовне позначення | Коефіцієнти регресії ( $\beta_i$ ) |
|-------|-----------------------------|-------------------|------------------------------------|
| 1.    | ІФА IgG, Од/мл              | X1                | 1,71                               |
| 2.    | Bb IgM (блотаналіз): p41    | X2                | -321,25                            |
| 3.    | Bb IgM (блотаналіз): p39    | X3                | 34,17                              |
| 4.    | Bb IgG(блотаналіз): VlsE Ba | X4                | 7,52                               |
| 5.    | Bb IgG(блотаналіз): VlsE Bb | X5                | 0,63                               |
| 6.    | Bb IgG(блотаналіз): p39     | X6                | 66,41                              |
| 7.    | Місце укусу: рука           | X7                | 470,61                             |
| 8.    | Місце укусу: нога           | X8                | 89,53                              |
| 9.    | Місце укусу: не було        | X9                | 479,34                             |
|       | Константа                   |                   | -524,29                            |

При побудові рівняння логістичної регресії, значення ІФА IgG наводиться у вигляді його абсолютного значення, тоді як для факторів блотаналізу (№№ 2-6) використано наступне кодування: «1» – виявлений, «0» – не виявлений. Щодо місця укусу кліща, то при ствердній відповіді щодо зазначеної ділянки тіла використовується код «1», а при заперечувальній відповіді – код «0».

З-поміж аналізованих 9-ти факторів один (p41 при блотаналізі Bb IgM) має превентивну дію – при його наявності у госпіталізованих дітей з ЛБ зменшується ризик появи Лайм-артрититу. Натомість всі інші вісім факторів мають провокуючу дію – при їхній наявності / зростанні абсолютного значення, у пацієнтів з ЛБ зростає ризик появи Лайм-артрититу.

Вірогідність коефіцієнтів логістичної регресії перевірено за допомогою методу Вальда, а цілої моделі – за допомогою ксі-квадрату, значення якого становить 51,02 та вказує на те, що модель є достовірною з вірогідністю помилки менше 0,1% ( $p < 0,001$ ).

Методологічно, у процесі прогнозування появи Лайм-артриту у дітей з Лайм-бореліозом, необхідно обраховувати два рівняння. Першочергово здійснюється розрахунок  $Z$  (5.2) згідно лінійної функції (2.2):

$$Z = 1,71 \cdot X_1 - 321,25 \cdot X_2 + 34,17 \cdot X_3 + 7,52 \cdot X_4 + 0,63 \cdot X_5 + 66,41 \cdot X_6 + 470,61 \cdot X_7 + 89,53 \cdot X_8 + 479,34 \cdot X_9 - 524,29 \quad (5.2)$$

Другим кроком є вставлення отриманого значення  $Z$  в рівняння логістичної регресії (2.1).

$$L = \frac{1}{1 + e^{-Z}} * 100\%$$

де:  $e$  – основа натуральних логарифмів ( $\approx 2,718$ ).

Аналогічно, якщо отриманий результат  $L$  буде рівним або більшим 50,0%, то це буде свідчити про високий ризик появи Лайм-артриту у дітей з хворобою Лайма. Відповідно, значення  $L$  до 50,0% вказуватиме на низький ризик появи даної нозології.

Для кращого розуміння функціонування запропонованої моделі можемо навести клінічний **приклад №2. Пацієнт №16** (дівчинка, віком 2 роки та 1 місяць). У даної пацієнтки було діагностовано наступні показники: ІФА IgG 7,58 Од/мл; на блотаналізі Bb IgM не було виявлено р41 (код 0), виявлено р39 (код 1); на блотаналізі Bb IgG не було виявлено VlsE Ba (код 0), виявлено VlsE Bb (код 1) та не виявлено р39 (код 0). Батьки дитини не змогли згадати укуси кліща: код 1 для відповіді «не було» та коди «0» для місця укусу в ділянці руки та ноги.

Підставивши дані в формули 2.1 та 5.2 отримуємо:

$$Z = 1,71 \cdot 7,58 - 321,25 \cdot 0 + 34,17 \cdot 1 + 7,52 \cdot 0 + 0,63 \cdot 1 + 66,41 \cdot 0 + 470,61 \cdot 0 + 89,53 \cdot 0 + 479,34 \cdot 1 - 524,29 = 2,81$$

$$L = \frac{1}{1 + e^{-2,81}} * 100\% = 94,32\%$$

Тобто, виходячи з проведених розрахунків, у даної дівчинки існує високий ризик розвиток Лайм-артриту, оскільки результат перевищує 50,0%. Подальше спостереження показало, що у неї дійсно розвинувся Лайм-артрит, тобто прогноз справдився.

Аналіз ретроспективної бази даних пацієнтів дозволив встановити основні діагностичні параметри даної прогностичної моделі. Загальна точність становила 96,08%, при високій чутливості (100,0%) та специфічності (95,79%).

**Обговорення результатів дослідження.** Лайм-бореліоз – це мультисистемне природно-осередкове інфекційне захворювання, яке часто називають «великим імітатором» через різноманітність його клінічних проявів. ЛБ виникає внаслідок інфікування бактеріями роду *Borrelia* і характеризується ураженням шкіри з розвитком МЕ, нервової, серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату<sup>305</sup>.

До комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* входить більше 20 різних видів борелій, вісім з яких циркулюють в ендемічних областях Європи (*B. afzelii*, *B. bavariensis*, *B. bissettii*, *B. burgdorferi*

<sup>305</sup> Rudenko, N., Golovchenko, M., Grubhoffer, L., & Oliver, J. H., Jr (2009). *Borrelia carolinensis* sp. nov., a new (14th) member of the *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato complex from the southeastern region of the United States. *Journal of clinical microbiology*, 47(1), 134–141. <https://doi.org/10.1128/JCM.01183-08>

s.s., *B. garinii*, *B. spielmanii*, *B. lusitaniae* та *B. valaisiana*), а 5 інших видів (*B. americana*, *B. andersonii*, *B. californiensis*, *B. carolinensis* і *B. kurtenbachii*) раніше вважалися обмеженими лише в США<sup>306,307</sup>.

В останнє десятиріччя захворюваність на ЛБ невинно зростає, як в європейському регіоні в цілому, так і в Україні зокрема<sup>308</sup>. Найбільша захворюваність на ЛБ реєструється на заході України. Показник захворюваності на Лайм-бореліоз в Україні з 2000 року за 10 років зріс у 29 разів<sup>309</sup>. За 9 місяців 2022 року по Україні зареєстровано 2973 випадки ЛБ, з них 433 дитини віком до 17 років, проте за такий же період 2023 року виявлено 4051 випадки ЛБ, з них 430 дітей віком до 17 років<sup>310</sup>.

Зміна клімату, перенесення природних екосистем у міста чи рекреаційні зони внаслідок урбанізації призводять до розширення як джерела, так і переносника хвороби Лайма, що, ймовірно, призведе до ще більшого зростання захворюваності на ЛБ<sup>311</sup>.

Європейські дослідники стверджують що різні штами борелій можливо визначити за основними варіабельними білками малої молекулярної маси (*OspA*, *OspB*, *OspC*)<sup>312</sup>. Найчутливішим антигеном для виявлення IgM є *OspC*, а для IgG – *VlsE*<sup>313</sup>. Причиною ЛБ може бути як один, так і поєднання різних видів борелій. За допомогою імуноблотаналізу можливим є визначення трьох видів *B. burgdorferi sensu lato*: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* та *B. garinii*.

У дослідженні взяли участь 80 пацієнтів з еритемними формами (ІМЕ та ММЕ) та 22 дитини з безеритемними формами Лайм-бореліозу (Лайм-кардит, Лайм-артрит, лімфоцитоз, параліч лицевого нерва, менінгіт).

У результаті проведеного дослідження виявлено, що у 38 пацієнтів (59,38%) з ІМЕ, захворювання було спричинене поєднанням одразу трьох видів борелій (*B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii*). Найчастіше поєднання двох видів борелій, *B. afzelii* та *B. burgdorferi*, виявлено у 17,19% дітей з ІМЕ. У 6,25% випадків ІМЕ була спричинена лише одним видом борелій - *B. garinii*.

Серед 16 дітей з ММЕ, хвороба була спричинена у 14 пацієнтів поєднанням трьох видів борелій (87,5%). У жодного пацієнта один вид борелій не був причиною ММЕ.

У пацієнтів з БЕФ ЛБ, поєднання трьох видів борелій стало причиною захворювання у 10 дітей (45,45%), поєднання *B. afzelii* та *B. burgdorferi* зустрічалось у чотирьох, а *B. burgdorferi* виявлена в одного пацієнта.

Причиною Лайм-артриту у дітей було поєднання декількох видів борелій. У трьох пацієнтів (42,86%) ЛА розвинувся внаслідок інфікування одночасно трьома видами (*B. burgdorferi*, *B. afzelii*,

<sup>306</sup> Hanincová, K., Taragelová, V., Koci, J., Schäfer, S. M., Hails, R., Ullmann, A. J., Piesman, J., Labuda, M., & Kurtenbach, K. (2003). Association of *Borrelia garinii* and *B. valaisiana* with songbirds in Slovakia. *Applied and environmental microbiology*, 69(5), 2825–2830. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.5.2825-2830.2003>

<sup>307</sup> Christen, H. J., Hanefeld, F., Eiffert, H., & Thomssen, R. (1993). Epidemiology and clinical manifestations of Lyme borreliosis in childhood. A prospective multicentre study with special regard to neuroborreliosis. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement*, 386, 1–75. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1993.tb18082.x>

<sup>308</sup> Куляс С.М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу / С.М. Куляс // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2013. – № 20. – С. 245-250.

<sup>309</sup> Shostakovych-Koretska, L. R., Budayeva, I. V., Cherginets, A. V., Mavrutnikov, V. V., & Marchenko, N. Y. (2014). Лайм-бореліоз: питання діагностики і терапії. *ACTUAL INFECTOLOGY*, (2.03), 34-38.

<sup>310</sup> <https://phc.org.ua/monitoring-i-statistika>

<sup>311</sup> Rudenko, N., Golovchenko, M., Grubhoffer, L., & Oliver, J. H., Jr (2009). *Borrelia carolinensis* sp. nov., a new (14th) member of the *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato complex from the southeastern region of the United States. *Journal of clinical microbiology*, 47(1), 134–141. <https://doi.org/10.1128/JCM.01183-08>

<sup>312</sup> Forde, K. M., O'Gorman, J., Gavin, P. J., Dryden, M. S., Keady, D., Hanahoe, B., McDonnell, C., Power, L., Cryan, B., Sweeney, J., Conyard, K. F., & O'Grady, M. J. (2021). The clinical presentation, treatment and outcome of serologically confirmed paediatric Lyme disease in the Republic of Ireland over a 5-year period: a retrospective cohort study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 40(4), 725–734. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04064-7>

<sup>313</sup> Копча ВС, Васильєва НА, Шкільна МІ, та ін. Діагностичні можливості імуноного блотингу при бореліозі. *Здоров'я України* 21 сторіччя. 2016; (11-12): 73-4.

*B. garinii*), ще у трьох – через поєднання двох видів борелій (*B. afzelii* і *B. burgdorferi*, *B. afzelii* та *B. garinii*), лише у одного пацієнта ЛА спричинений одним видом борелії (*B. burgdorferi*). Близькі дані висвітлені у дослідженні проведеному в Тернопільському державному медичному університеті ім. І.Я. Горбачевського, серед дорослих пацієнтів з Лайм-артритом: встановлено, що в 11 (78,6 %) із 14 хворих з гострим ЛА спостерігалось одночасно поєднання трьох видів борелій (*OspC B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*). В жодного пацієнта один вид борелій не був причиною ЛА<sup>314</sup>.

Аналіз епідеміологічних даних 102 пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ виявив, що діти з ІМЕ та ММЕ найчастіше зазнавали укусу кліща в червні (23,44% , 25% відповідно). Не пам'ятали про епізод присмокування кліща - 43,75% пацієнтів з ММЕ, та 17,19% дітей з ІМЕ. Пацієнти з БЕФ ЛБ найчастіше піддавались укусам кліщів, як в червні так і в липні (13,64%), проте 50% пацієнтів не пам'ятали про укуси. Близькі дані висвітлені у дослідженні ЛБ проведеному Forde et al., де 52% пацієнтів з ЕФ ЛБ (ІМЕ, ММЕ) та 55% дітей з БЕФ ЛБ не пам'ятали про епізод присмокування кліща<sup>315</sup>.

У дітей з ІМЕ найчастішим місцем присмокування кліща були нижні кінцівки (18%), у пацієнтів з ММЕ – тулуб та нижні кінцівки (19%). У дітей з БЕФ ЛБ найчастішим місцем присмокування кліща була голова (23%). Проте 50% пацієнтів даної групи не пам'ятали про епізод укусу кліща.

При вивченні клінічних та лабораторних характеристик еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу встановлено, що у 62,75% дітей було діагностовано ІМЕ. Множинна мігруюча еритема виявлялась в 4 рази рідше. БЕФ ЛБ підтверджено у 21,57% пацієнтів. Середній вік дітей з ІМЕ та БЕФ ЛБ був однаковим – 8 років, тоді як середній вік пацієнтів з ММЕ – 5,5 років.

У групі пацієнтів з ІМЕ та ММЕ хлопці склали 64.1% та 43.8% відповідно, дівчата – 35,9% та 56,3% . У структурі пацієнтів з БЕФ ЛБ хлопці та дівчатка склали 50.0% . За статевою ознакою групи з ЕФ ЛБ та БЕФ ЛБ між собою достовірно не відрізнялись ( $p > 0.05$ ).

Для порівняння, у дослідженні проведеному Ogden NH et al. в Канаді серед 95 дітей, середній вік яких становив 7 років, ІМЕ спостерігалась у 32 випадках, у решти діагностовані ММЕ та БЕФ ЛБ: кардити, артрити, краніальні нейропатії. Хоча у досліджуваних групах виявлено більше пацієнтів чоловічої статі, проте результати досліджень не були статистично значущі, як в закордонних, так і в нашому дослідженні. Лайм-артрит найчастіше спостерігався у дітей, як прояв пізньої стадії Лайм-бореліозу<sup>316</sup>.

Близькі до наших даних опублікували в одному зі закордонних досліджень, де вивчалась захворюваність на Лайм-бореліоз у дітей з 2005 по 2020 рік в США та країнах Європи. Вчені зазначають, що вікова категорія дітей віком 5 - 9 років становила найвищу частку пацієнтів з хворобою Лайма<sup>317</sup>.

У ході дослідження нами встановлено, що серед 64 дітей з ІМЕ, мігруюча еритема найчастіше спостерігалась на нижніх кінцівках (36%) та тулубі (25%) і лише у 5% пацієнтів в ділянці шиї. У дітей з ММЕ найчастіше спостерігалось поєднання еритем на тулубі та верхніх кінцівках (25%), на голові, верхніх та нижніх кінцівках (19%).

<sup>314</sup> Forde, K. M., O'Gorman, J., Gavin, P. J., Dryden, M. S., Keady, D., Hanahoe, B., McDonnell, C., Power, L., Cryan, B., Sweeney, J., Conyard, K. F., & O'Grady, M. J. (2021). The clinical presentation, treatment and outcome of serologically confirmed paediatric Lyme disease in the Republic of Ireland over a 5-year period: a retrospective cohort study. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, 40(4), 725–734. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04064-7>

<sup>315</sup> Shkilna, M. I. (2019). Етіологічна структура гострого Лайм-бореліозу за видами збудника. *Інфекційні хвороби*, (1), 43–49. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.1.9942>

<sup>316</sup> Ogden, N. H., Gasmi, S., Koffi, J. K., Barton, M., Lindsay, L. R., & Langley, J. M. (2020). Lyme disease in children: Data from the Canadian Paediatric Surveillance Program. *Ticks and tick-borne diseases*, 11(2), 101347. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2019.101347>

<sup>317</sup> Shafquat, M., Angulo, F. J., Pilz, A., Moisi, J. C., & Stark, J. H. (2023). The Incidence of Lyme Borreliosis Among Children. *The Pediatric infectious disease journal*, 42(10), 867–874. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004040>

Для порівняння наводимо дані ретроспективного дослідження ЛБ у дітей в Ірландії, де зазначають, що у пацієнтів з ІМЕ, мігруюча еритема найчастіше спостерігалася в ділянці тулуба (50%) та голови і шиї (27%)<sup>318</sup>.

Нами застосовано двохетапний метод діагностики ЕФ та БЕФ ЛБ, що дозволило нам на першому етапі визначити рівень антитіл IgM та IgG до *B. burgdorferi*, підтвердити етіологію хвороби імуноблотаналізом та за рівнем специфічних антигенів покращити діагностику БЕФ ЛБ з можливим прогнозуванням перебігу захворювання. Також ми оцінювали загальний аналіз крові, маркери запальних захворювань (СРП, ШОЕ, ІЛ-6), рівні КФК-МВ у пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ до та після лікування.

Маркери запального процесу (ШОЕ, СРП, ІЛ-6) виявились достовірно вищими у дітей з безеритемною формою ЛБ. Оцінюючи серединні рівні СРП, нами було встановлено, що цей показник виявився найвищим у пацієнтів з БЕФ ЛБ, достовірно відрізняючись від такого у пацієнтів з ІМЕ ( $p=0.02$ ) та ММЕ. Проте, наші дані відрізняються від результатів отриманих в дослідженні проведеному Uhde M et al., де рівень СРП був значно підвищений у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ, на відміну від пацієнтів з пізніми проявами ЛБ<sup>319</sup>.

У пацієнтів з БЕФ ЛБ серединний рівень ШОЕ виявився найвищим у порівнянні із пацієнтами з ІМЕ та достовірно ( $p=0.02$ ) вищим порівняно із рівнем цього показника у пацієнтів з ММЕ.

Найвищі серединні рівні ІЛ-6 виявлялися у пацієнтів з БЕФ ЛБ (4.2 [3.0; 4.4] пг/мл). Достовірно нижчими були серединні значення ІЛ-6 у пацієнтів з ІМЕ - 3.1 [2.7; 3.3] пг/мл та ММЕ - 2.3 [2.1; 2.8] пг/мл ( $p=0.03$  та  $p=0.03$  відповідно).

Вартий уваги той факт, що серединні рівні КФК-МВ у пацієнтів з ММЕ були достовірно вищими, ніж у пацієнтів з ІМЕ ( $p=0.03$ ) та з БЕФ ЛБ ( $p=0.03$ ).

У дослідженні проведеному в Дніпровському державному медичному університеті також виявляли підвищені рівні КФК-МВ у дітей з ранньою дисемінованою стадією ЛБ. Їх трактували як «малі» ознаки кардиту у дітей<sup>320</sup>.

Слід зауважити, що до лікування, серед досліджуваних пацієнтів, IgM > 200 Од/мл виявлялися лише у дітей з ЕФ ЛБ, ( $p=0.001$ ), проте не були виявлені у жодного із пацієнтів з БЕФ ЛБ ( $p=0.001$  у порівнянні із групою з ЕФ ЛБ). Водночас серединні рівні IgM виявились достовірно ( $p=0.01$ ) нижчими у пацієнтів з БЕФ ЛБ в порівнянні з пацієнтами з ІМЕ.

Серединні рівні IgG у пацієнтів з БЕФ ЛБ були у вісім та шість разів вищими, ніж в дітей з ІМЕ та ММЕ, ( $p<0.001$ ). Рівні IgG > 200 Од/мл виявлено лише в одного пацієнта з ІМЕ та у двох пацієнтів з ММЕ. Однак пацієнти з ЕФ ЛБ та БЕФ ЛБ за даним показником достовірно між собою не відрізнялись ( $p>0.05$ ).

У ході дослідження, нами було встановлено, що серединний рівень IgG у хлопців та дівчат з БЕФ ЛБ виявився істотно вищим, аніж такий у пацієнтів з ІМЕ ( $p<0.0001$  та  $p=0.0002$  відповідно) та з ММЕ ( $p=0.048$  та  $p=0.01$ ).

Вищевказані дані є близькими до результатів дослідження проведеного Uhde M et al. серед 79 хворих на ЛБ, в яких антитіла IgG до *B. burgdorferi* були значно підвищеними у пацієнтів з ранньою

<sup>318</sup> Shkilna, M. I. (2019). Етіологічна структура гострого Лайм-бореліозу за видами збудника. Інфекційні хвороби, (1), 43–49. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.1.9942>

<sup>319</sup> Uhde, M., Ajamian, M., Li, X., Wormser, G. P., Marques, A., & Alaedini, A. (2016). Expression of C-Reactive Protein and Serum Amyloid A in Early to Late Manifestations of Lyme Disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(11), 1399–1404. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw599>

<sup>320</sup> Shostakovych-Koretska, L. R., Budayeva, I. V., Cherginets, A. V., Mavrutnikov, V. V., & Marchenko, N. Y. (2014). Лайм-бореліоз: питання діагностики і терапії. ACTUAL INFECTOLOGY, (2.03), 34-38.

та пізньою дисемінованими стадіями хвороби Лайма на відміну від пацієнтів з ранньою локалізованою стадією<sup>321</sup>. Водночас, у дослідженні проведеному у Тернополі, теж виявлено високі значення антитіл IgG до *B.burgdorferi* у пацієнтів з ранньою та пізньою десемінованими стадіями Лайм-бореліозу<sup>322</sup>.

Проведений статистичний аналіз показав, що IgM до OspC усіх борелій та до антигену p 41 були достовірно вищими у пацієнтів з ЕФ ЛБ. Водночас слід зазначити, що частка позитивних IgM до p41 у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ виявилась достовірно вищою ( $p=0.048$  та  $p=0.001$ ), ніж така у пацієнтів з БЕФ ЛБ. У дослідженні проведеному Шкільною М.І. серед дорослих пацієнтів з ЛБ, зазначається, антитіла IgM до антигену p41 виявили у 18 (69.2%) з 26 пацієнтів з ізольованою мігруючою еритемою<sup>323</sup>. IgM до флагеліну p41 та OspC свідчить про недавнє інфікування бореліями<sup>324</sup>. В літературних джерелах зазначається, що білок флагелін p41 є першим білком проти якого утворюються антитіла одразу після інфікування *B.burgdorferi* і він є специфічним лише для імуноблоту IgM<sup>325</sup>.

Відзначимо також, що у пацієнтів з ІМЕ, IgM до p39 та OspC Bg були достовірно ( $p=0.01$  та  $p=0.04$ ) вищими, ніж такі у пацієнтів з БЕФ ЛБ.

Дослідники Ma et al. зазначають, що білок p39 є найбільш специфічним маркером Лайм-бореліозу. Приблизно 50% зразків сироватки крові пацієнтів з ранньою стадією Лайм-бореліозу реагують на нього. Науковці Agüero Rosenfeld et al., повідомляють, що антитіла проти білка p 39 спостерігалися в 35% IgM і 26% IgG імуноблотів під час ранніх стадій Лайм-бореліозу<sup>326,327</sup>.

IgM до OspC Ba, OspC Bb, OspC Bg найчастіше виявлялися у дітей з ММЕ і становили 87.5%, 81,3% та 87.5% відповідно. Найчастіше IgM до OspC Ba виявлявся у хлопців з ММЕ - 85.7%, IgM до OspC Bg виявлявся у 88,9% дівчат з ММЕ, а IgM до OspC Bb виявлявся позитивним у всіх хлопців з ММЕ.

Найнижчою в дітей з ІМЕ та ММЕ виявилась частка IgM до VlsE; проте за даним показником істотних відмінностей поміж пацієнтами з ЕФ ЛБ виявлено не було ( $p>0,05$ ).

У пацієнтів з БЕФ ЛБ IgM до OspC Ba, OspC Bb, OspC Bg виявлялися достовірно рідше в порівнянні з дітьми з ІМЕ та ММЕ. Сироваткові антитіла IgG до VlsE Bb найчастіше виявлялись у пацієнтів з ММЕ, тоді як IgG до VlsE Ba – в дітей з БЕФ ЛБ.

Слід відзначити, що у дітей з БЕФ ЛБ частки пацієнтів, у яких були виявлені IgG до антигенів VlsE Bg, Lipid Ba, Lipid Bb, p83, а також p20, виявились достовірно вищими, ніж такі у пацієнтів з

<sup>321</sup> Uhde, M., Ajamian, M., Li, X., Wormser, G. P., Marques, A., & Alaedini, A. (2016). Expression of C-Reactive Protein and Serum Amyloid A in Early to Late Manifestations of Lyme Disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(11), 1399–1404. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw599>

<sup>322</sup> Evaluation of immunoblot results for determination of antibodies to lyme disease pathogens in children of ternopil region [Electronic resource] / S. O. Nykytyuk [et al.] // *International journal of medicine and medical research*. – 2022. – Vol. 7, no. 2. – P. 76–82. – <https://doi.org/10.11603/ijmmr.2413-6077.2021.2.12657>

<sup>323</sup> Shkilna, M. I. (2019). Етіологічна структура гострого Лайм-бореліозу за видами збудника. *Інфекційні хвороби*, (1), 43–49. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.1.9942>

<sup>324</sup> Vaz, A., Glickstein, L., Field, J. A., McHugh, G., Sikand, V. K., Damle, N., & Steere, A. C. (2001). Cellular and humoral immune responses to *Borrelia burgdorferi* antigens in patients with culture-positive early Lyme disease. *Infection and immunity*, 69(12), 7437–7444. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.12.7437-7444.2001>

<sup>325</sup> Куляс С.М. Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу / С.М. Куляс // *Biomedical and biosocial anthropology*. – 2013. – № 20. – С. 245–250.

<sup>326</sup> Ma, B., Christen, B., Leung, D., & Vigo-Pelfrey, C. (1992). Serodiagnosis of Lyme borreliosis by western immunoblot: reactivity of various significant antibodies against *Borrelia burgdorferi*. *Journal of clinical microbiology*, 30(2), 370–376. <https://doi.org/10.1128/jcm.30.2.370-376.1992>

<sup>327</sup> Agüero-Rosenfeld, M. E., Nowakowski, J., McKenna, D. F., Carbonaro, C. A., & Wormser, G. P. (1993). Serodiagnosis in early Lyme disease. *Journal of clinical microbiology*, 31(12), 3090–3095. <https://doi.org/10.1128/jcm.31.12.3090-3095.1993>

IME ( $p=0.01$ ,  $p=0.02$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.01$ ,  $p=0.005$  відповідно). Частка виявлених IgG до VlsE Ba у пацієнтів БЕФ ЛБ виявилася істотно вищою ( $p=0.01$ ) ніж у дітей з ІМЕ.

Вартий уваги той факт, що у пацієнтів з БЕФ ЛБ IgG до р39 виявлялися достовірно вищими ( $p=0.04$ ) ніж у пацієнтів з ММЕ. Закордонні дослідження зазначають, що білок р39 або основний мембранний білок *B. burgdorferi* (bmr) A/B оперон, виявляється на поверхні бактерій, має високу антигенність й індукується в людських суглобах. Білок BmrA/B здатний запускати експресію прозапальних цитокінів таких як TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12 і IL-18 та IFN- $\gamma$  у синовіальних клітинах людини, тим самим відіграючи важливу роль у розвитку Лайм-артриту<sup>328,329,330</sup>

У групу пацієнтів з БЕФ ЛБ увійшло 7 пацієнтів з Лайм-артритом. Також було обстежено та виключено діагноз ЛА у 9 дітей, які первинно звернулися із підозрою на Лайм-артрит.

Серед пацієнтів з ЛА переважали хлопці (66,7% [34,6-91,9]), а поміж дітей з артритом іншої етіології – дівчата (57,1% [21,9-88,7]).

У нашому дослідженні у пацієнтів з Лайм-артритом найчастіше діагностовано ураження колінних суглобів (85,71%), яке було єдиною клінічною ознакою ЛБ. Тільки в однієї дитини виявлено бореліозне ураження плечового суглоба в поєднанні з невритом лицевого нерва (14,29%). У 85,71% дітей ЛА перебігав у вигляді гострого моноартриту і лише у 14,29% – олігоартриту. Подібні дані опублікували дослідники зі США, Lucente LN et al., зазначаючи, що серед дітей з ЛА переважали пацієнти чоловічої статі. У 86,4% дітей найчастіше уражався саме колінний суглоб, а у 77,3% пацієнтів – єдиною клінічною ознакою на момент встановлення діагнозу був артрит. У трьох пацієнтів, ЛА поєднувався з неврологічними симптомами ЛБ, включаючи параліч лицевого нерва<sup>331</sup>.

Присмокування кліща в анамнезі зазначено у чотирьох пацієнтів (57,14%) з ЛА, проте у жодної дитини МЕ не передувала ураженню суглобів. За даними дослідження Glaude et al., з Канади, 76% дітей з Лайм-артритом не пам'ятали про епізод присмокування кліща, і лише у 18% пацієнтів симптом артрити передувала МЕ<sup>332</sup>.

При проведенні порівняння серединних рівнів СРП та ІЛ-6 у дітей зі суглобовим синдромом, нами встановлено, що СРП був у чотири рази вищим у пацієнтів з ЛА, ніж у дітей з артритом іншої етіології ( $p>0,05$ ). Близькі дані наводять американські дослідники Long KC, Cohn KA повідомляючи, що у пацієнтів з ЛА часто виявляють підвищення рівня ШОЕ, С- реактивного білка та прозапальних інтерлейкінів в порівнянні з пацієнтами з транзиторним синовіітом та артритом іншої етіології<sup>333</sup>.

Такі ж результати наводять науковці зі США Jeelani et al. , у дослідженні яких, у пацієнтів з Лайм-артритом рівні СРП були значно вищими ніж у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом<sup>334</sup>.

<sup>328</sup> Yang, X., Izadi, H., Coleman, A. S., Wang, P., Ma, Y., Fikrig, E., Anguita, J., & Pal, U. (2008). *Borrelia burgdorferi* lipoprotein BmpA activates pro-inflammatory responses in human synovial cells through a protein moiety. *Microbes and infection*, 10(12-13), 1300–1308. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2008.07.029>

<sup>329</sup> Shin, J. J., Glickstein, L. J., & Steere, A. C. (2007). High levels of inflammatory chemokines and cytokines in joint fluid and synovial tissue throughout the course of antibiotic-refractory Lyme arthritis. *Arthritis and rheumatism*, 56(4), 1325–1335. <https://doi.org/10.1002/art.22441>

<sup>330</sup> Radolf, J. D., Norgard, M. V., Brandt, M. E., Isaacs, R. D., Thompson, P. A., & Beutler, B. (1991). Lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* and *Treponema pallidum* activate cachectin/tumor necrosis factor synthesis. Analysis using a CAT reporter construct. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 147(6), 1968–1974.

<sup>331</sup> Lucente, L. N., Abu-Dayya, A., Hennon, T., Islam, S., Wrotniak, B. H., & Abdul Aziz, R. (2019). Lyme Arthritis in Children on the Uptick in Western New York Area. *Clinical medicine insights. Arthritis and musculoskeletal disorders*, 12, 1179544119890851. <https://doi.org/10.1177/1179544119890851>

<sup>332</sup> Glaude, P. D., Huber, A. M., Mailman, T., Ramsey, S., Lang, B., & Stringer, E. (2015). Clinical characteristics, treatment and outcome of children with Lyme arthritis in Nova Scotia. *Paediatrics & child health*, 20(7), 377–380. <https://doi.org/10.1093/pch/20.7.377>

<sup>333</sup> Long, K. C., & Cohn, K. A. (2018). Lyme Arthritis: An Update for Clinical Practice. *Pediatric emergency care*, 34(8), 588–591. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000001576>

<sup>334</sup> Jeelani, W., Harhay, R., Wrotniak, B. H., Hargest, T., Teo, A., & Abdul-Aziz, R. (2022). The Importance of Differentiating Oligoarticular Juvenile Idiopathic Arthritis From Lyme Arthritis in Pediatric Patients. *Cureus*, 14(12), e32785. <https://doi.org/10.7759/cureus.32785>

У дітей з ЛА серединні рівні IgM визначалися в межах сумнівних референтних значень та були достовірно ( $p=0,02$ ) вищими у порівнянні з пацієнтами з підозрою на ЛА. Достовірно ( $p=0,02$ ) частіше рівні IgG  $>200$  Од/мл виявлялись у 42,9% пацієнтів з Лайм-артритом, у той час, як у жодного пацієнта з артритом іншої етіології такий рівень IgG не виявлявся.

Серединні рівні IgG у пацієнтів із підтвердженим ЛА (174,0 [115,9;196,7] Од/мл) виявились майже у 30 разів ( $p<0,001$ ) вищими, аніж такі у пацієнтів з артритами іншої етіології (5,9 [3,6;8,8] Од/мл).

Зважаючи на літературне дослідження, у європейців захворювання може проявлятися через 2 місяці після укусу кліща, що лабораторно підтверджується позитивними IgM до *B.burgdorferi* в ІФА та імуноблоті. Такі результати досліджень можуть слугувати поясненню сумнівних IgM до *B.burgdorferi* в ІФА у наших результатах<sup>335</sup>.

Усі пацієнти з ЛА одужали після одного курсу антибіотикотерапії.

Серед 64 пацієнтів з ІМЕ, 28 дітям проводилась антибіотикотерапія доксицикліном (43,75%), двадцять три дитини (35,93%) отримували амоксицилін з клавулановою кислотою, 12,5% пацієнтів - цефуроксим аксетил. П'ятеро дітей отримували цефтріаксон з подальшим переходом на пероральний антибіотик.

З 16 пацієнтів з ММЕ, семеро дітей отримували антибіотикотерапію амоксициліном з клавулановою кислотою (43,75%), шестеро - доксицикліном (37,50%), дві дитини – цефуроксим аксетилом (12,50%). Один пацієнт отримував лікування в стаціонарних умовах цефтріаксоном (6,25%).

Тривалість антибіотикотерапії у дітей з ІМЕ складала 14 та 21 день, а у пацієнтів з ММЕ - 21 день.

Подальший аналіз отриманих даних показав, що після проведеного лікування найнижчим серединний рівень IgM виявився у пацієнтів з БЕФ ЛБ, у той час як у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ його серединні рівні були достовірно вищими  $p=0.004$  та  $p=0.048$  відповідно. Подібні відмінності було відзначено і окремо у пацієнтів чоловічої статі. Серед дівчат з ЕФ та БЕФ ЛБ подібних істотних відмінностей виявлено не було. Натомість найвищий серединний рівень IgG було зафіксовано у пацієнтів з БЕФ ЛБ, що було достовірно ( $p=0.002$ ) вище, аніж у пацієнтів з ІМЕ. У жодного із пацієнтів рівнів IgM та IgG  $>200$  Од/мл зареєстровано не було.

В одному з довготривалих досліджень проведених вченими Kalish et al. в США, більше половини дорослих пацієнтів з Лайм-артритом та одна третина пацієнтів з ранніми проявами ЛБ все ще мали позитивні антитіла IgM або IgG до *B. burgdorferi* через 10–20 років після активної інфекції, які визначалися двоетапним методом (ELISA й вестерн-блот). Позитивні IgM до *B.burgdorferi* спостерігалися у 10% пацієнтів з ранніми проявами ЛБ та у 15% пацієнтів з Лайм-артритом<sup>336</sup>.

У всіх пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ найвищими були частки виявлених IgM до p41, при чому найбільша частка пацієнтів із верифікованою наявністю антитіл до даного антигену була у пацієнтів з ММЕ, не відрізняючись, однак, достовірно від інших клінічних груп ( $p>0.05$ )

При аналізі гендерних особливостей даного показника у пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ встановлено, що в усіх хлопчиків з ММЕ були виявлені антитіла класу IgM до антигену p41,

<sup>335</sup> Branda, J. A., & Steere, A. C. (2021). Laboratory Diagnosis of Lyme Borreliosis. *Clinical microbiology reviews*, 34(2), e00018-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00018-19>

<sup>336</sup> Kalish, R. A., McHugh, G., Granquist, J., Shea, B., Ruthazer, R., & Steere, A. C. (2001). Persistence of immunoglobulin M or immunoglobulin G antibody responses to *Borrelia burgdorferi* 10-20 years after active Lyme disease. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 33(6), 780–785. <https://doi.org/10.1086/322669>

достовірно відрізняючись за даним показником від пацієнтів з ІМЕ ( $p=0.001$ ) та пацієнтів з БЕФ ЛБ ( $p=0.049$ ). Подібних істотних відмінностей у пацієнтів жіночої статі констатовано не було.

Високими виявились також частки IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC Ba, OspC Bb та OspC Bg.

Найнижчими натомість в пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ зареєстровано частки антитіл до антигену VlsE.

За показником частки виявлених IgM до OspC Ba та OspC Bg пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ поміж собою також істотно не відрізнялись ( $p>0.05$ ). Однак, достовірні відмінності було виявлено у пацієнтів чоловічої статі: так, частка пацієнтів з ІМЕ, у яких було підтверджено наявність IgM до OspC Ba була істотно ( $p=0.02$ ) вищою, аніж така у пацієнтів з БЕФ ЛБ, водночас достовірно не відрізняючись поміж пацієнтами жіночої статі.

Натомість у дівчат з ЕФ та БЕФ ЛБ істотні відмінності були зареєстровані при порівнянні часток IgM до антигену OspC Bg. Так, у пацієнок з ММЕ цей показник виявився найвищим, достовірно ( $p=0.03$  та  $p=0.002$ ) відрізняючись від такого у пацієнтів з ІМЕ та БЕФ ЛБ.

У пацієнтів з ІМЕ та ММЕ вагомими були частки пацієнтів, у яких виявлено наявність IgM до антигену OspC Bb, які були достовірно ( $p=0.002$  та  $p=0.02$ , відповідно) вищими у порівнянні із даним показником у групі пацієнтів з БЕФ ЛБ.

При аналізі гендерних особливостей даного показника, аналогічні відмінності виявлені були у пацієнтів чоловічої статі: так, у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ частка IgM до антигену OspC Bb була достовірно ( $p=0.047$  та  $p=0.0005$ ) вищою, аніж така у пацієнтів з БЕФ ЛБ. За даним показником відзначено наявність достовірних ( $p=0.01$ ) відмінностей також і безпосередньо поміж пацієнтами з ІМЕ та ММЕ.

Антитіла класу IgM до антигену p39 у хлопчиків клінічних груп були виявлені лише у дітей з ІМЕ, достовірно ( $p=0.02$ ) відрізняючись за даним показником від пацієнтів з ММЕ та БЕФ ЛБ. Подібних істотних відмінностей у пацієнтів жіночої статі відзначено не було.

В усіх клінічних групах найвищими були частки виявлених IgG до p41 та VlsE Bb.

Водночас відзначимо, що найнижчу частку IgG до антигену VlsE Bb зафіксовано у пацієнтів з ІМЕ ; цей показник виявився істотно нижчим, аніж такий у пацієнтів з ММЕ ( $p=0.05$ ) та з БЕФ ЛБ ( $p=0.01$ ). Істотні відмінності за даним показником також були виявлені і серед пацієнтів чоловічої статі з ЕФ та БЕФ ЛБ.

У пацієнтів з БЕФ ЛБ вагомою виявилась частка дітей із наявними IgG до антигену VlsE Ba , достовірно вищою, аніж така у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ.

Серед інших показників відзначимо, що частки пацієнтів з БЕФ ЛБ, у яких було зафіксовано наявність антитіл класу IgG до бореліоз-специфічних антигенів Lipid Bb, p21, а також p20, виявились достовірно вищими, аніж такі у дітей з ІМЕ ( $p=0.02$ ,  $p=0.02$ ,  $p=0.01$  відповідно).

Істотні відмінності у даної когорти пацієнтів виявлені також за показниками частки IgG до антигенів p58 та p20. У пацієнтів з ММЕ не виявлено жодної дитини, у якої було зафіксовано наявність антитіл класу IgG до антигену p58, достовірно відрізняючись за даним показником із пацієнтами з ІМЕ ( $p=0.04$ ) та з БЕФ ЛБ ( $p=0.049$ ). Натомість частка пацієнтів чоловічої статі, у яких були виявлені IgG до антигену p20, була найвищою у пацієнтів з БЕФ ЛБ, істотно відрізняючись від такої в осіб з ІМЕ ( $p=0.02$ ) та ММЕ, де антитіла до даного антигену не виявлено у жодного із пацієнтів ( $p=0.004$ ).

Зауважимо, що в усіх клінічних групах не зареєстровано пацієнтів, у яких не було би зафіксовано наявність IgG до жодного із бореліоз-специфічних антигенів.

## ВИСНОВКИ

У ході проведеного комплексного дослідження, в якому взяли участь 102 дитини з Лайм-бореліозом, були дослідженні етіологічні, епідеміологічні та клінічно-інструментальні особливості еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу у дітей.

Отримані дані дозволили удосконалити підхід до оцінки перебігу захворювання, його діагностики та тактики ведення хворих на ЛБ з ураженням серцево-судинної системи, нервової системи, опорно-рухового

### Практичне значення отриманих результатів.

Було удосконалено лікувально-діагностичний алгоритм та прогноз перебігу захворювання на хворобу Лайма у дітей, що дає можливість зменшити ризик суглобових, серцево-судинних та неврологічних ускладнень у дітей із-за вчасного комплексного призначення етіопатогенетичного лікування.

Дані про розвиток і перебіг захворювання залежно від генотипу борелій можуть бути використані, як нові додаткові діагностичні критерії для оцінки Лайм бореліозу у дітей.

Розроблена схема диференційної діагностики Лайм-артриту з ювенільним ідіопатичним артритом та септичним артритом у педіатричній практиці, може слугувати додатковим джерелом інформації для практикуючих лікарів. Враховуючи результати досліджень на підставі використання математично-статистичних розрахунків, створено модель логістичної регресії, яка дає можливість передбачити розвиток дисемінованих безеритемних форм Лайм-бореліозу: Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва.

## ДОДАТОК В.1

Структура результатів імуноблотаналізу IgM та IgG у пацієнтів клінічних груп до лікування  
(%, [95% ДІ])

| Показник                        | Група 1 (ізолювана ME) |                     | Група 1 (ММЕ)    |                    | Група 2 (БЕФ ЛБ) |                  |
|---------------------------------|------------------------|---------------------|------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                                 | Не виявлений, %        | Виявлений, %        | Не виявлений, %  | Виявлений, %       | Не виявлений, %  | Виявлений, %     |
| <b>Bb IgM (імуноблотаналіз)</b> |                        |                     |                  |                    |                  |                  |
| VlsE                            | 79.7 [69.0-88.6]       | 20.3 [11.4-31.0]    | 81.3 [59.2-95.9] | 18.8 [4.1-40.8]    | 90.9 [75.7-99.1] | 9.1 [0.9-24.3]   |
| p41                             | 15.6 [7.8-25.5]        | 84.4 [74.5-92.2]    | 18.8 [4.1-40.8]  | 81.3 [59.2-95.9]   | 27.3 [11.2-47.3] | 72.7 [52.7-88.9] |
| p39                             | 53.1 [40.9-65.1]*      | 46.9 [34.9-59.1]*   | 56.3 [32.2-78.9] | 43.8 [21.1-67.8]   | 81.8 [63.4-94.7] | 18.2 [5.3-36.6]  |
| OspC Ba                         | 32.8 [21.9-44.7]*,#    | 67.2 [55.3-78.1]*,# | 12.5 [1.4-32.5]* | 87.5 [67.5-98.7]*  | 59.1 [38.4-78.3] | 40.9 [21.7-61.6] |
| OspC Bb                         | 32.8 [21.9-44.7]*      | 67.2 [55.3-78.1]*   | 18.8 [4.1-40.8]* | 81.3 [59.2-95.9]*  | 63.6 [42.9-82.0] | 36.4 [18.0-57.1] |
| OspC Bg                         | 40.6 [29.0-52.8]#      | 59.4 [47.2-71.0]#   | 12.5 [1.4-32.5]* | 87.5 [67.5-98.7]*  | 63.6 [42.9-82.0] | 36.4 [18.0-57.1] |
| IgM                             | 23.4 [14.0-34.5]*,#    | 76.6 [65.5-86.0]*,# | 6.3 [0.0-22.8]*  | 93.8 [77.2-100.0]* | 54.5 [34.0-74.4] | 45.5 [25.6-66.1] |

Продовження додатку В.1

| Показник                        | Група 1 (ізолювана МЕ) |                     | Група 1 (ММЕ)      |                    | Група 2 (БЕФ ЛБ) |                  |
|---------------------------------|------------------------|---------------------|--------------------|--------------------|------------------|------------------|
|                                 | Не виявлений, %        | Виявлений, %        | Не виявлений, %    | Виявлений, %       | Не виявлений, %  | Виявлений, %     |
| <b>Bb IgG (імуноблотаналіз)</b> |                        |                     |                    |                    |                  |                  |
| VlsE Ba                         | 51.6 [39.4-63.6]*,#    | 48.4 [36.4-60.6]*,# | 12.5 [1.4-32.5]    | 87.5 [67.5-98.7]   | 22.7 [8.1-42.1]  | 77.3 [57.9-91.9] |
| VlsE Bb                         | 26.6 [16.6-38.0]       | 73.4 [62.0-83.5]    | 12.5 [1.4-32.5]    | 87.5 [67.5-98.7]   | 18.2 [5.3-36.6]  | 81.8 [63.4-94.7] |
| VlsE Bg                         | 56.3 [44.0-68.1]*      | 43.8 [31.9-56.0]*   | 31.3 [11.6-55.3]   | 68.8 [44.7-88.4]   | 31.8 [14.5-52.3] | 68.2 [47.7-85.5] |
| Lipid Ba                        | 89.1 [80.3-95.5]*      | 10.9 [4.53-19.67]*  | 81.3 [59.2-95.9]   | 18.8 [4.1-40.8]    | 59.1 [38.4-78.3] | 40.9 [21.7-61.6] |
| Lipid Bb                        | 90.6 [82.3-96.5]*      | 9.4 [3.5-17.7]*     | 81.3 [59.2-95.9]   | 18.8 [4.1-40.8]    | 63.6 [42.9-82.0] | 36.4 [18.0-57.1] |
| p83                             | 75.0 [63.8-84.8]*      | 25.0 [15.2-36.3]*   | 56.3 [32.2-78.9]   | 43.8 [21.1-67.8]   | 40.9 [21.7-61.6] | 59.1 [38.4-78.3] |
| p41                             | 1.6 [0-6.0]            | 98.4 [94.0-100.0]   | 0.0 [0.0-5.9]      | 100.0 [94.1-100.0] | 9.1 [0.9-24.3]   | 90.9 [75.7-99.1] |
| p39                             | 82.8 [72.7-91.0]*      | 17.2 [9.0-27.3]*    | 81.3 [59.2-95.9]*  | 18.8 [4.1-40.8]*   | 50.0 [29.7-70.3] | 50.0 [29.7-70.3] |
| OspC Ba                         | 29.7 [19.2-41.4]       | 70.3 [58.6-80.8]    | 18.8 [4.1-40.8]    | 81.3 [59.2-95.9]   | 31.8 [14.5-52.3] | 68.2 [47.7-85.5] |
| p58                             | 89.1 [80.3-95.5]*      | 10.9 [4.53-19.67]*  | 93.8 [77.2-100.0]* | 6.3 [0.0-22.8]*    | 59.1 [38.4-78.3] | 40.9 [21.7-61.6] |
| p21                             | 76.6 [65.5-86.0]       | 23.4 [14.0-34.5]    | 87.5 [67.5-98.7]   | 12.5 [1.4-32.5]    | 63.6 [42.9-82.0] | 36.4 [18.0-57.1] |
| p20                             | 87.5 [78.4-94.4]*      | 12.5 [5.6-21.6]*    | 75.0 [51.7-92.4]   | 25.0 [7.6-48.3]    | 54.5 [34.0-74.4] | 45.5 [25.6-66.1] |
| p19                             | 87.5 [78.4-94.4]       | 12.5 [5.6-21.6]     | 75.0 [51.7-92.4]   | 25.0 [7.6-48.3]    | 68.2 [47.7-85.5] | 31.8 [14.5-52.3] |
| p18                             | 84.4 [74.5-92.2]       | 15.6 [7.8-25.5]     | 68.8 [44.7-88.4]   | 31.3 [11.6-55.3]   | 68.2 [47.7-85.5] | 31.8 [14.5-52.3] |
| IgG                             | 29.7 [19.2-41.4]       | 70.3 [58.6-80.8]    | 12.5 [1.4-32.5]    | 87.5 [67.5-98.7]   | 13.6 [2.8-30.7]  | 86.4 [69.3-97.2] |

\* -  $p < 0,05$  у порівнянні із групою 2

# -  $p < 0,05$  у порівнянні із групою 1 (ММЕ)

## ДОДАТОК В.2

Структура результатів імуноблотаналізу IgM та IgG у пацієнтів клінічних груп після лікування  
(%, [95% ДІ])

| Показник                        | Група 1 (ізольована МЕ) |                      | Група 1 (ММЕ)        |                   | Група 2 (БЕФ ЛБ)        |                  |
|---------------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|------------------|
|                                 | Не виявлений, %         | Виявлений, %         | Не виявлений, %      | Виявлений, %      | Не виявлений, %         | Виявлений, %     |
| <b>Bb IgM (імуноблотаналіз)</b> |                         |                      |                      |                   |                         |                  |
| VlsE                            | 90.6 [82.3-96.5]        | 9.4 [3.5-17.7]       | 87.5 [67.5-98.7]     | 12.5 [1.4-32.5]   | 95.5 [83.1-100.0]       | 4.5 [0.0-16.9]   |
| p41                             | 20.3 [11.4-31.0]        | 79.7 [69.0-88.6]     | 18.8 [4.1-40.8]      | 81.3 [59.2-95.9]  | 27.3 [11.2-47.3]        | 72.7 [52.7-88.9] |
| p39                             | 82.8 [72.7-91.0]        | 17.2 [9.0-27.3]      | 87.5 [67.5-98.7]     | 12.5 [1.4-32.5]   | 90.9 [75.7-99.1]        | 9.1 [0.9-24.3]   |
| OspC Ba                         | 60.9 [48.8-72.4]        | 39.1 [27.6-51.2]     | 56.3 [32.2-78.9]     | 43.8 [31.9-56.0]  | 72.7 [52.7-88.9]        | 27.3 [11.2-47.3] |
| OspC Bb                         | 56.3 [44.0-68.1]*       | 43.8 [31.9-56.0]*    | 50.0 [26.5-73.5]*    | 50.0 [26.5-73.5]* | 86.4 [69.3-97.2]        | 13.6 [2.8-30.7]  |
| OspC Bg                         | 64.1 [52.7-75.28]       | 35.9 [24.7-48.0]     | 50.0 [26.5-73.5]     | 50.0 [26.5-73.5]  | 72.7 [52.7-88.9]        | 27.3 [11.2-47.3] |
| IgM                             | 70.3 [58.6-80.8]        | 29.7 [19.2-41.4]     | 50.0 [26.5-73.5]*    | 50.0 [26.5-73.5]* | 81.8±8.2<br>[63.4-94.7] | 18.2 [5.3-36.6]  |
| <b>Bb IgG (імуноблотаналіз)</b> |                         |                      |                      |                   |                         |                  |
| VlsE Ba                         | 79.7 [69.0-88.6]*       | 20.3 [11.4-31.0]*    | 81.3 [59.2-95.9]*    | 18.8 [4.1-40.8]*  | 45.5 [25.6-66.1]        | 54.5 [34.0-74.4] |
| VlsE Bb                         | 50.0 [37.9-62.1]*, #    | 50.0 [37.9-62.1]*, # | 25.0 [7.6-48.3]      | 75.0 [51.7-92.4]  | 22.7 [8.1-42.1]         | 77.3 [57.9-91.9] |
| VlsE Bg                         | 67.2 [55.3-78.1]        | 32.8 [21.9-44.7]     | 75.0 [51.7-92.4]     | 25.0 [7.6-48.3]   | 63.6 [42.9-82.0]        | 36.4 [18.0-57.1] |
| Lipid Ba                        | 87.5 [78.4-94.4]        | 12.5 [5.6-21.6]      | 87.5 [67.5-98.7]     | 12.5 [1.4-32.5]   | 68.2 [47.7-85.5]        | 31.8 [14.5-52.3] |
| Lipid Bb                        | 92.2 [84.4-97.4]*       | 7.8 [2.6-15.6]*      | 87.5 [67.5-98.7]     | 12.5 [1.4-32.5]   | 68.2 [47.7-85.5]        | 31.8 [14.5-52.3] |
| p83                             | 84.4 [74.5-92.2]        | 15.6 [7.8-25.5]      | 62.5 [38.3-83.8]     | 37.5 [16.2-61.8]  | 77.3 [57.9-91.9]        | 22.7 [8.1-42.1]  |
| <b>Bb IgG (імуноблотаналіз)</b> |                         |                      |                      |                   |                         |                  |
| p41                             | 4.7 [0.9-11.2]          | 95.3 [88.8-99.1]     | 25.0 [7.6-48.3]      | 75.0 [51.7-92.4]  | 18.2 [5.3-36.6]         | 81.8 [63.4-94.7] |
| p39                             | 90.6 [82.3-96.5]        | 9.4 [3.5-17.7]       | 81.3 [59.2-95.9]     | 18.8 [4.1-40.8]   | 72.7 [52.7-88.9]        | 27.3 [11.2-47.3] |
| OspC Ba                         | 51.6 [39.4-63.6]        | 48.4 [36.4-60.6]     | 50.0 [26.5-73.5]     | 50.0 [26.5-73.5]  | 45.5 [25.6-66.1]        | 54.5 [34.0-74.4] |
| p58                             | 90.6 [82.3-96.5]        | 9.4 [3.5-17.7]       | 93.8<br>[77.2-100.0] | 6.3 [0.0-22.8]    | 72.7 [52.7-88.9]        | 27.3 [11.2-47.3] |
| p21                             | 89.1 [80.3-95.5]*       | 10.9 [4.5-19.7]*     | 87.5 [67.5-98.7]     | 12.5 [1.4-32.5]   | 63.6 [42.9-82.0]        | 36.4 [18.0-57.1] |
| p20                             | 93.8 [86.6-98.3]*       | 6.3 [1.7-13.4]*      | 87.5 [67.5-98.7]     | 12.5 [1.4-32.5]   | 63.6 [42.9-82.0]        | 36.4 [18.0-57.1] |
| p19                             | 89.1 [80.3-95.5]        | 10.9 [4.5-19.7]      | 81.3 [59.2-95.9]     | 18.8 [4.1-40.8]   | 68.2 [47.7-85.5]        | 31.8 [14.5-52.3] |
| p18                             | 87.5 [78.4-94.4]        | 12.5 [5.6-21.6]      | 75.0 [51.7-92.4]     | 25.0 [7.6-48.3]   | 81.8 [63.4-94.7]        | 18.2 [5.3-36.6]  |
| IgG                             | 76.6 [65.5-86.0]*       | 23.4 [14.0-34.5]*    | 56.3 [32.2-78.9]     | 43.8 [21.1-67.8]  | 40.9 [21.7-61.6]        | 59.1 [38.4-78.3] |