

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БАСА НАТЕЛЛА РОМАНІВНА

УДК: 616.98: 579.834.114]-036-036.22-092.19-053.2

ДИСЕРТАЦІЯ

**Клінічні, епідеміологічні та імунологічні
особливості Лайм-бореліозу у дітей**

228 «Педіатрія»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії.

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

_____ Баса Н.Р

Науковий керівник: ЛИТВИН Галина Орестівна, кандидат медичних наук, доцент

Львів – 2024

АНОТАЦІЯ

Баса Н.Р. Клінічні, епідеміологічні та імунологічні особливості Лайм-бореліозу у дітей. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія» (22 «Охорона здоров'я»). – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2024.

Дисертаційна робота присвячена вивченню клінічних особливостей Лайм-бореліозу та його стадій у дітей залежно від виду борелій, що спричинили захворювання, особливостей імунної відповіді організму на збудник та запального потенціалу борелій.

Обстежено 115 дітей з Лайм-бореліозом (ЛБ). Відповідно до критеріїв включення у дослідження увійшло 102 дитини з клінічними ознаками Лайм-бореліозу (ізольована мігруюча еритема (ІМЕ), множинна мігруюча еритема (ММЕ)) та безеритемні форми (БЕФ) ЛБ (Лайм-кардит, нейробореліоз, бореліозна лімфоцитома, Лайм-артрит, параліч лицевого нерва) 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 пацієнтів з БЕФ ЛБ увійшли 22 дитини. 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.

Досліджено етіологічні чинники еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу у дітей за допомогою імуноблотаналізу IgM, IgG до *B.burgdorferi*. Встановлено, що у 38 пацієнтів (59,38%) з ІМЕ, захворювання було спричинене поєднанням одразу трьох видів борелій (*B.burgdorferi*, *B.afzelii*, *B.garinii*). Найчастіше поєднання *B.afzelii* та *B.burgdorferi* виявлено у 17,19% дітей з ІМЕ. У 6,25% випадків ІМЕ була спричинена лише одним видом - *B.garinii*. Серед 16 дітей з ММЕ, у 14 осіб хвороба була

спричинена поєднанням трьох борелій (87,5%). Одна борелія не була причиною ММЕ у жодного пацієнта.

У дітей з БЕФ ЛБ, поєднання трьох борелій стало причиною захворювання у 10 осіб (45,45%), поєднання *B.afzelii* та *B.burgdorferi* зустрічалося у чотирьох, у жодного пацієнта з БЕФ ЛБ захворювання не було спричинене одним видом борелії.

Причиною Лайм-артриту у дітей було поєднання декількох видів борелій. У трьох пацієнтів (42,86%) ЛА розвинувся внаслідок інфікування одночасно *B.burgdorferi*, *B.afzelii*, *B.garinii*, ще у трьох – через поєднання двох *B.afzelii* і *B.burgdorferi* та *B.afzelii* та *B.garinii*, лише в одного пацієнта ЛА спричинений одним видом борелії (*B.burgdorferi*).

Проаналізовано епідеміологічні аспекти еритемних та безеритемних форм ЛБ у дітей. Виявлено, що діти з ІМЕ (28,3%) та ММЕ (44,45%) найчастіше зазнавали укусу кліща в червні. 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 (27,27 %), проте 50% пацієнтів не пам'ятали про укуси.

У дітей з ІМЕ найчастішим місцем укусу 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%).

Клінічні прояви та лабораторні показники ЕФ та БЕФ ЛБ вивчено та проаналізовано у 102 дітей. Встановлено, що у 62,75% дітей було діагностовано ІМЕ, ММЕ виявлялась в 4 рази рідше, а 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%; дівчата – 35,9% та 56,3%, відповідно. 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 ($p>0.05$).

Серед 64 дітей з ІМЕ, МЕ найчастіше спостерігалася на нижніх кінцівках (36%) та тулубі (25%) і лише у 5% пацієнтів в ділянці шиї. У дітей з ММЕ найчастіше спостерігалася поєднання еритем на тулубі та верхніх кінцівках (25%), на голові, верхніх та нижніх кінцівках (19%).

Досліджено показники загального аналізу крові, маркери запальних захворювань (СРП, ШОЕ, ІЛ-6), рівні КФК-МВ у пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ до та після лікування.

При дослідженні загального аналізу крові, виявлено, що серединні значення усіх показників периферичної крові знаходились у межах норми у всіх пацієнтів та у групі контролю.

Маркери запального процесу виявились достовірно вищими у дітей з БЕФ ЛБ. Серединні рівні СРП виявились найвищими у пацієнтів з БЕФ ЛБ, достовірно відрізняючись від такого у пацієнтів з ІМЕ ($p=0.02$) та ММЕ.

Найвищі серединні рівні ІЛ-6 виявлялися у пацієнтів з БЕФ ЛБ (4.2 [3.0; 4.4] пг/мл). Серединні рівні КФК-МВ у пацієнтів з ММЕ були достовірно вищими, ніж у пацієнтів з ІМЕ ($p=0.03$) та з БЕФ ЛБ ($p=0.03$).

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). Серединні рівні IgG у пацієнтів з БЕФ ЛБ були у вісім та шість разів вищими, ніж в дітей з ІМЕ та ММЕ, ($p < 0.001$).

Проведений статистичний аналіз показав, що IgM до $OspC$ усіх борелій та до антигену $p41$ були достовірно вищими у пацієнтів з ЕФ ЛБ. Частка позитивних IgM до $p41$ у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ виявилась достовірно вищою ($p=0.048$ та $p=0.001$), аніж така у дітей з БЕФ ЛБ.

IgM до $OspC$ Ba, $OspC$ Bb, $OspC$ Bg найчастіше виявлялися у дітей з ММЕ і становили 87.5%, 81,3% та 87.5% відповідно. Найнижчою в дітей з ІМЕ та ММЕ виявилась частка IgM до $VlsE$.

У пацієнтів з БЕФ ЛБ IgM до OspC Ba, OspC Bb, OspC Bg визначалися достовірно рідше в порівнянні з дітьми з ІМЕ та ММЕ. Частка виявлених IgG до VlsE Ba у пацієнтів БЕФ ЛБ виявилася істотно вищою ($p=0.01$) ніж у дітей з ІМЕ. У пацієнтів з БЕФ ЛБ IgG до p39 виявлялися достовірно вищими ($p=0.04$) ніж у пацієнтів з ММЕ.

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. У пацієнтів з ЛА найчастіше діагностовано ураження колінних суглобів (85,71%), яке було єдиною клінічною ознакою ЛБ.

При порівнянні 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 ($p>0,05$).

У дітей з ЛА серединні рівні IgM були достовірно ($p=0,02$) вищими у порівнянні з пацієнтами з підозрою на ЛА. Серединні рівні IgG у пацієнтів із підтвердженням 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).

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

За допомогою цього методу, нами було виокремлено 9 факторних ознак, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на розвиток паралічу лицевого нерва (лейкоцити, ІФА IgG, КФК-МВ, ІЛ-6, Bb IgM (блотаналіз): p41, OspC Bg, OspC Ba, OspC Bb, місце укусу: рука) та Лайм-артриту (ІФА IgG, Bb IgM (блотаналіз): p41, p39, Bb IgG (блотаналіз): VlsE Ba, VlsE Bb, p39, місце укусу: рука, нога, не було укусу) у дітей з ЛБ.

Подальший аналіз отриманих даних через 6 місяців після проведеного лікування показав, що серединний рівень IgM у пацієнтів з БЕФ ЛБ набув

негативного значення (10.9 [7.6; 15.3] Од/мл). Серединні значення IgM у дітей як з ІМЕ (4.1 [9.8; 21.7] Од/мл) так і з ММЕ (15.9 [11.1; 26.1] Од/мл) після лікування теж стали негативними. Натомість найвищий (26.8 [19.8; 58.5] Од/мл) серединний рівень IgG після лікування було зафіксовано у пацієнтів з БЕФ ЛБ, що було достовірно ($p=0.002$) вище, аніж у пацієнтів з ІМЕ.

У жодного з пацієнтів після лікування рівні IgM та IgG до *B.burgdorferi* >200 Од/мл не були зареєстрованими.

Наукова новизна одержаних результатів. Одні з перших в Україні дослідили епідеміологічні, клінічні та лабораторні особливості ранньої локалізованої, ранньої та пізньої дисемінованих стадій Лайм-бореліозу у дітей.

Доповнені дані про етіологічну структуру Лайм-бореліозу у дітей, за допомогою лінійного імуноблотаналізу.

Оцінено запальні маркери (СРП, ІЛ-6, ШОЕ) залежно від форми Лайм-бореліозу.

Вперше оцінено біопотенціал борелій, базуючись на повторних результатах лінійного імуноблотаналізу IgM, IgG до *B.burgdorferi*.

На підставі логістичної регресійної моделі вперше передбачено можливість розвитку Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва, асоційованого з Лайм-бореліозом.

Аналіз результатів досліджень сироватки крові на рівень КФК-МВ вказав на можливість його використання для передбачення ранніх уражень серця – Лайм-кардиту у дітей з множинною мігруючою еритемою.

Було розроблено таблицю диференційної діагностики Лайм-артриту з ювенільним ідіопатичним артритом та септичним артритом у педіатричній практиці, яка була висвітлена в інформаційному листі про нововведення в системі охорони здоров'я.

Практичне значення отриманих результатів. Було удосконалено діагностичний алгоритм еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу у дітей. На підставі отриманих результатів досліджень, за допомогою математично-статистичних розрахунків, розроблено модель логістичної регресії, що дасть можливість передбачити розвиток Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва у дітей з Лайм-бореліозом.

Розроблена таблиця диференційної діагностики Лайм-артриту з ювенільним ідіопатичним артритом та септичним артритом у педіатричній практиці, слугуватиме важливим додатковим джерелом інформації для лікарів різних спеціальностей.

Для вчасного виявлення порушень серцевої провідності, пацієнтам з множинною мігруючою еритемою, в обов'язкові обстеження слід включати дослідження сироватки крові на рівень КФК-МВ та проведення електрокардіографії.

Дітям з АВ-блокадами різного ступеню слід проводити діагностику IgM, IgG до борелій методом ІФА для виявлення ЛБ.

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

SUMMARY

Basa N.R. Clinical, Epidemiological, and Immunological Features of Lyme Borreliosis in Children. - Qualifying scientific work manuscript. Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy, specialty 228 Pediatrics (22 Healthcare). - Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2024.

The dissertation is devoted to studying the clinical features of Lyme borreliosis and its stages in children depending on the type of borrelia that caused the disease, the peculiarities of the immune response of the organism to the pathogen, and the inflammatory potential of borrelia.

115 children with Lyme borreliosis (LB) were examined. According to the inclusion criteria, 102 children with clinical signs of Lyme borreliosis (isolated erythema migrans (IEM), multiple erythema migrans (MEM)) and non-erythematous forms (NEF) of LB (Lyme carditis, neuroborreliosis, borrelial lymphocytoma, Lyme arthritis) were included in the study, facial nerve palsy) with positive results of ELISA and immunoblot analysis. From the cohort of studied children, groups of patients were formed: the main group consisted of 80 children with the erythematous form (EF) of LB, 64 children were diagnosed with IEM, 16 with MEM; the comparison group included 22 children with NEF of LB. The control group consisted of 27 practically healthy children (17 boys, 10 girls), who had no history of tick bites and who had no clinical manifestations of LB.

The etiological factors of erythematous and non-erythematous forms of Lyme borreliosis in children were investigated using immunoblot analysis of IgM and IgG to *B. burgdorferi*. It was found that in 38 patients (59.38%) with IEM, the disease was caused by a combination of three types of borrelia (*B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii*). The most common combination of *B. afzelii* and *B. burgdorferi* was found in 17.19% of children with IEM. In 6.25% of cases, IEM was caused by only one type - *B. garinii*. Among the 16 children with MEM, the

disease was caused by a combination of three borrelia in 14 individuals (87.5%). None of the patients had MEM caused by a single borrelia.

In children with NEF of LB, a combination of three borrelia was the cause of the disease in 10 individuals (45.45%). The combination of *B. afzelii* and *B. burgdorferi* was observed in four cases, and *B. burgdorferi* was detected in one patient.

The cause of Lyme arthritis in children was a combination of several types of borrelia. In three patients (42.86%), LA developed due to simultaneous infection with *B. burgdorferi*, *B. afzelii*, *B. garinii*, in three others through a combination of two, *B. afzelii* and *B. burgdorferi*, and *B. afzelii* and *B. garinii*, while only one patient developed LA caused by a single type of borrelia (*B. burgdorferi*).

The epidemiological aspects of erythematous and non-erythematous forms of LB in children were analyzed. It was found that children with isolated erythema migrans (IEM) (23.44%) and multiple erythema migrans (MEM) (25%) most frequently experienced tick bites in June. 43.75% of patients with MEM and 17.19% of children with IEM did not recall the episode of tick attachment.

Patients with non-erythematous forms of LB most commonly experienced tick bites both in June and July (13.64%), however, 50% of patients did not remember the tick bite.

In children with IEM, the most common sites of tick bites were the lower extremities (18%), while in patients with MEM, it was the trunk and lower extremities (19%). In children with non-erythematous forms of LB, the most common site of tick attachment was the head (23%).

The clinical manifestations and laboratory indicators of erythematous forms (EF) and non-erythematous forms (NEF) of LB were studied and analyzed in 102 children. It was found that 62.75% of children were diagnosed with isolated erythema migrans (IEM), multiple erythema migrans (MEM) was detected four times less frequently, and NEF of LB was confirmed in 21.57% of patients. The

average age of children with IEM and NEF of LB was the same - 8 years, while the average age of patients with MEM was 5.5 years. In the group of patients with IEM and MEM, boys accounted for 64.1% and 43.8%, respectively, while girls accounted for 35.9% and 56.3%, respectively. In the structure of patients with NEF of LB, boys and girls accounted for 50.0%. There was no significant difference in the gender distribution between the groups with EF of LB and NEF of LB ($p>0.05$).

Among the 64 children with IEM, MEM was most commonly observed on the lower extremities (36%) and trunk (25%), and only in 5% of patients in the neck area. In children with MEM, the most common observation was a combination of erythema on the trunk and upper extremities (25%), on the head, upper, and lower extremities (19%).

Indicators of a complete blood count, markers of inflammatory diseases (CRP, ESR, IL-6), and levels of CK-MB were examined in patients with EF and NEF of LB before and after treatment.

In the examination of the complete blood count, it was found that the average values of all indicators of peripheral blood were within the normal range in all patients and in the control group.

Markers of the inflammatory process were found to be significantly higher in children with NEF of LB. Median levels of CRP were highest in patients with NEF of LB, significantly differing from those in patients with IEM ($p=0.02$) and MEM.

The highest median levels of IL-6 were observed in patients with NEF of LB (4.2 [3.0; 4.4] pg/ml). Median levels of CK-MB in patients with MEM were significantly higher than in patients with IEM ($p=0.03$) and NEF of LB ($p=0.03$).

Before treatment, among the studied patients, IgM > 200 IU/ml was detected only in children with EF of LB ($p=0.001$), but was not detected in any of the patients with NEF of LB ($p=0.001$ compared to the EF of LB group). Median

levels of IgG in patients with NEF of LB were eight and six times higher than in children with IEM and MEM, respectively ($p<0.001$).

Statistical analysis revealed that IgM to OspC of all borrelia and to the p41 antigen were significantly higher in patients with EF of LB. The proportion of positive IgM to p41 in patients with IEM and MEM was significantly higher ($p=0.048$ and $p=0.001$, respectively) than in children with NEF of LB.

IgM to OspC Ba, OspC Bb, OspC Bg were most frequently detected in children with MEM, accounting for 87.5%, 81.3%, and 87.5%, respectively. The lowest proportion of IgM to VlsE was observed in children with IEM and MEM.

In patients with NEF of LB, IgM to OspC Ba, OspC Bb, OspC Bg were significantly less frequently detected compared to children with IEM and MEM. The proportion of detected IgG to VlsE Ba in patients with NEF of LB was significantly higher ($p=0.01$) than in children with IEM. In patients with NEF of LB, IgG to p39 was significantly higher ($p=0.04$) than in patients with MEM.

Seven patients with Lyme arthritis (LA) were included in the group of patients with NEF of LB. Additionally, nine children who initially presented with suspicion of Lyme arthritis were examined and excluded from the diagnosis of LA. In patients with LA, knee joint involvement was most frequently diagnosed (85.71%), which was the sole clinical manifestation of LB.

When comparing median levels of CRP and IL-6 in children with joint syndrome, we found that CRP was four times higher in patients with LA than in children with arthritis of other etiologies ($p>0.05$).

In children with LA, median levels of IgM were significantly higher ($p=0.02$) compared to patients with suspected LA. Median levels of IgG in patients with confirmed LA (174.0 [115.9; 196.7] IU/ml) were nearly 30 times higher ($p<0.001$) than those in patients with arthritis of other etiologies (5.9 [3.6; 8.8] IU/ml).

When forming a prognostic model to determine the likelihood of developing Lyme arthritis and facial nerve palsy in children with Lyme borreliosis (LB), we applied the logistic regression method.

Using this method, we identified 9 factor features that, in combination, have a significant impact on the development of facial nerve palsy (leukocytes, IFA IgG, CK-MB, IL-6, Bb IgM (immunoblot analysis): p41, OspC Bg, OspC Ba, OspC Bb, site of tick bite: hand) and Lyme arthritis (IFA IgG, Bb IgM (immunoblot analysis): p41, p39, Bb IgG (immunoblot analysis): VlsE Ba, VlsE Bb, p39, site of tick bite: hand, leg, no tick bite) in children with LB.

Further analysis of the obtained data 6 months after the treatment showed that the median level of IgM in patients with NEF of LB became negative (10.9 [7.6; 15.3] IU/ml). The median values of IgM in children with both IEM (4.1 [9.8; 21.7] IU/ml) and MEM (15.9 [11.1; 26.1] IU/ml) also became negative after treatment. Instead, the highest (26.8 [19.8; 58.5] IU/ml) median level of IgG after treatment was recorded in patients with NEF of LB, which was significantly higher ($p=0.002$) than in patients with IEM.

None of the patients had IgM or IgG levels >200 IU/ml after treatment.

Scientific novelty of the obtained results. The scientific novelty of the obtained results lies in being among the first in Ukraine to investigate the epidemiological, clinical, and laboratory features of early localized, early disseminated, and late disseminated stages of Lyme borreliosis (LB) in children.

Supplemented data on the etiological structure of Lyme borreliosis in children, using linear immunoblot analysis.

In addition, inflammatory markers (CRP, IL-6, ESR) were evaluated depending on the form of Lyme borreliosis.

The study also provided the first assessment of the biopotential of borrelia based on repeated results of linear immunoblot analysis.

Based on the logistic regression model, it was possible for the first time to predict the development of Lyme arthritis and facial nerve paralysis associated with Lyme borreliosis.

Analysis of blood serum results for the level of CK-MB indicated its potential use for predicting early heart involvement - Lyme carditis - in children with multiple migrating erythema.

A scheme for differential diagnosis of Lyme arthritis with juvenile idiopathic arthritis and septic arthritis in pediatric practice was developed and highlighted in an information leaflet on innovations in the healthcare system.

The practical significance of the obtained results lies in the improvement of the diagnostic algorithm for erythematous and non-erythematous forms of Lyme borreliosis in children. Based on the research findings, a logistic regression model was developed through mathematical-statistical calculations, which will allow predicting the development of Lyme arthritis and facial nerve paralysis in children with Lyme borreliosis.

The developed scheme for the differential diagnosis of Lyme arthritis with juvenile idiopathic arthritis and septic arthritis in pediatric practice will serve as an important additional source of information for healthcare professionals of various specialties.

For the timely detection of cardiac rhythm disturbances, patients with multiple migrating erythema should include serum blood tests for CK-MB levels and electrocardiography in mandatory examinations.

Children with various degrees of AV blockage should undergo IgM and IgG diagnostics for borrelia using the IFA method to detect Lyme borreliosis.

Keywords: Lyme borreliosis, infection, children, immunoblot, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Lyme arthritis, Lyme carditis, Borrelia, interleukins, antibodies, regression model, cytokines, Lyme disease.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Литвин, Г. О., Баса, Н. Р. (2021). Хвороба Лайма у дітей на сучасному етапі. *Інфекційні хвороби*, (2), 73–84. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.2.11797> (Особистий внесок: ідея публікації, огляд літератури, узагальнення матеріалу, написання висновків).
2. Lytvyn, H., Basa, N., Dybas, I., & Slivinska-Kurchak, K. (2022). Lyme Borreliosis Associated with Ramsay-Hunt Syndrome: A Case Presentation of Bilateral Facial Nerve Palsy in a 14-Year-Old Patient. *Pediatrics & Neonatal Biology Open Access*, 7(2) (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків) .
3. Lytvyn, H., Basa, N., Slivinska-Kurchak, K., & Avramenko, I. (2022). First-degree atrioventricular block in 14-year-old child due to Lyme disease. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 16(04), 726–728. <https://doi.org/10.3855/jidc.15071> (Особистий внесок: виконано огляд літератури, участь в зборі матеріалу та написані статті, написання висновків)
4. Баса, Н. Р. (2023). Клініко-лабораторні особливості еритемних форм Лайм-бореліозу у дітей Львівщини. *Інфекційні хвороби*, (4), 28–34. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.4.13699>
5. Литвин, Г. О., Баса, Н. Р. (2021). Атріовентрикулярна блокада I ступеня у хлопчика 14 років внаслідок хвороби лайма (клінічний випадок). 2021 червень 29 - липень 2. *International biothreat reduction symposium abstract book*, Київ (с. 137) (Особистий внесок: аналіз літератури, збір матеріалу та написання статті, аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовка тез до друку).

6. Литвин, Г. О., Баса, Н. Р., Куксенко, О. В. Клінічний випадок синдрому Рамзі-Ханта, асоційованого з Лайм-бореліозом у дитини 14 років. Матеріали з'їзду інфекціоністів у *Інфекційні хвороби: Здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці X З'їзд інфекціоністів України*, Тернопіль (с.74-75). (Особистий внесок: аналіз літератури, збір матеріалу та написання статті, аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовка тез до друку).

7. Литвин, Г. О., Баса, Н. Р. (2023). Особливості лабораторних досліджень еритемних та безеритемних форм хвороби Лайма у дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 41–48. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14259> (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистична обробка результатів, узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

8. Литвин ГО, Баса НР. Клінічно-лабораторні особливості Лайм-артриту та артритів іншої етіології у дітей Львівщини. *Львівський медичний часопис*. 2023. Т. 29. № 3-4. С. 97-107. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.3-4.097> (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів, узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)

9. Литвин ГО, Баса НР. Диференційна діагностика Лайм-артриту з ювенільним ідіопатичним артритом та септичним артритом у педіатричній практиці. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – №170-2015. Випуск 2 Том 1 з проблеми «Інфекційні хвороби». (Особистий внесок: ідея публікації, аналіз літератури, збір матеріалу, узагальнення одержаних результатів).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	18
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	27
1.1 Сучасні дані про етіологію, епідеміологію та патогенез Лайм-бореліозу	27
1.2 Клінічні особливості перебігу та стадійності Лайм-бореліозу	32
1.2.1 Характеристика ранньої локалізованої стадії Лайм-бореліозу	32
1.2.2. Характеристика ранньої дисемінованої стадії Лайм-бореліозу	34
1.2.3 Характеристика пізньої дисемінованої стадії Лайм-бореліозу	40
1.3 Лабораторні методи діагностики ЛБ	45
1.4 Особливості перебігу пост-медикаментозного синдрому при ЛБ	48
1.5 Сучасні методи та засоби профілактики Лайм-бореліозу	49
1.6 Сучасні підходи до лікування Лайм-бореліозу	52
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	57
2.1. Загальна характеристика дослідження	57
2.2 Загальна характеристика обстежених хворих та досліджуваних груп	57
2.3 Клініко-лабораторні методи дослідження у пацієнтів з Лайм-бореліозом	60
2.4 Інструментальні методи дослідження у пацієнтів з Лайм-бореліозом	67
2.5 Статистичні методи дослідження	69
РОЗДІЛ 3. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ЕТІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РАННІХ ТА ПІЗНІХ СТАДІЙ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ У ДІТЕЙ	71
3.1 Епідеміологічні та етіологічні особливості еритемних форм Лайм-бореліозу у дітей	71

3.2 Епідеміологічні та етіологічні особливості безеритемних форм Лайм-бореліозу у дітей	79
РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ РАННІХ ТА ПІЗНІХ СТАДІЙ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ У ДІТЕЙ	86
4.1 Клінічно-лабораторні особливості пацієнтів з еритемною формою хвороби Лайма до лікування	86
4.1.1 Кореляційні взаємозв'язки у пацієнтів з еритемними формами Лайм-бореліозу	97
4.2 Клінічно- лабораторні особливості пацієнтів з безеритемною формою хвороби Лайма до лікування	100
4.2.1 Кореляційні взаємозв'язки у пацієнтів з безеритемними формами Лайм-бореліозу	111
4.3 Клінічно-лабораторні особливості пацієнтів з еритемною та безеритемною формою ЛБ після лікування	114
4.4. Порівняльна характеристика лабораторних досліджень у пацієнтів з Лайм-артритом та артрити іншої етіології	126
4.5 Логістична регресійна модель передбачення розвитку паралічу лицевого нерва та Лайм-артриту у дітей з Лайм-бореліозом	134
РОЗДІЛ 5. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	141
ВИСНОВКИ	156
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	159
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	160
ДОДАТКИ	185

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- ХЛ* – хвороба Лайма
- ЛБ* – Лайм-бореліоз
- Bbsl* – borrelia burgdorferi sensu lato
- s. l.* – sensu lato
- s. s.* – sensu stricto
- ІФА* – імуноферментний аналіз
- ВБ* – вестерн-блот
- ЕКГ* – електрокардіографія
- УЗД* – ультразвукова діагностика
- МЕ* – мігруюча еритема
- ІМЕ* – ізольована мігруюча еритема
- ММЕ* – множинна мігруюча еритема
- БЕФ ЛБ* – безеритемна форма Лайм-бореліозу
- ЕФ ЛБ* – еритемна форма Лайм-бореліозу
- ХАА* – хронічний атрофічний акродерматит
- ІФА (ELISA)* – імуноферментний аналіз (enzymelinked immunosorbent assay)
- МКХ* – міжнародна класифікація хвороб
- ПЛР* – полімеразна ланцюгова реакція
- ССС* – серцевосудинна система
- ЦНС* – центральна нервова система

ПНС – периферична нервова система

СР – синовіальна рідина

УЗД – ультразвукове дослідження

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

IgM, IgG – імуноглобуліни класів М, G

IL6 – інтерлейкін 6

IgM, IgG – імуноглобулін М, імуноглобулін G

ДІ – довірчий інтервал

Me – медіана

R – коефіцієнт кореляції за методом Спірмена

p – достовірність

ВСТУП

Актуальність теми. Лайм-бореліоз – 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 [1].

Захворювання характеризується переважним ураженням шкіри, опорно-рухового апарату, серця та нервової системи [2].

За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань Лайм-бореліоз був і продовжує залишатися хворобою, яка стрімко розвивається [3].

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 [4].

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.

Основна частина України ендемічна за цим зоонозом, найбільша захворюваність на ЛБ реєструється на заході України. Про перші випадки захворювання людей на хворобу Лайма в Україні відомо з 1994 р., але офіційна реєстрація захворювання в Україні ведеться з 2000 року [5]. За 2000–2004 рр. було зареєстровано 562 випадки хвороби Лайма, в 2005р. офіційно зареєстровано 228 випадків, а в 2009р. кількість захворівших збільшилась до 979.

Кількість зареєстрованих хворих в Україні зростає: з 58 – у 2000 до 5418 – у 2019 р. [6]. У 2019 р. інцидентність ЛБ склала 10,62 на 100 тис. населення проти 7,96 у 2015 р. [7]

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 [8].

В 2011 р. кількість зареєстрованих випадків ХЛ зростає в 5,8 рази і склала 1276 випадки [4].

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 [9]. 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 2022 рік по Україні зареєстровано 3875 випадки ЛБ, 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 2023 рік виявлено 4911 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. Захворюваність на ЛБ за рік зростає на 26.7%.

В Івано-Франківській області рівень захворюваності у дітей на хворобу Лайма зріс на 40% у 2023 році [10].

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 [11].

Початковим проявом захворювання є типове ураження шкіри, відоме як мігруюча еритема, яка зазвичай діагностується на ранніх стадіях хвороби. Типова МЕ може бути гомогенно забарвлена, з чітким контуром та блідим центром, у вигляді дуги або мішені. Проте виникають труднощі у діагностиці ММЕ, яку періодично трактують як кільцеподібну еритему (*granuloma annulare*) та алергічний дерматит .

У третині випадків Лайм-бореліоз перебігає в безеритемній формі. 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 [9].

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.

В доступних медичних джерелах є багато лабораторних досліджень про кліщові інфекції, їх клінічні прояви, хронізацію процесу у дорослих пацієнтів. Проте недостатньо інформації про проблемні питання діагностики, як типових так і рідкісних форм Лайм-бореліозу дітей.

З огляду на вищезгадане, проблема різних форм Лайм-бореліозу у дітей, є невирішеною і потребує проведення подальших досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в межах комплексної науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є фрагментом двох комплексних тем «Клініко-патогенетичні та епідеміологічні особливості

гострих інфекційних хвороб у дітей, оптимізація діагностики і лікування», (№ держреєстрації 0119U002101, роки виконання 2019 – 2023) і «Особливості клінічного перебігу інфекційних хвороб у дітей, сучасні методи їх діагностики і лікування в різні періоди епідемічного процесу SARS-CoV-2» (№ держреєстрації 0124U000805; дата реєстрації: 24.01.2024).

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

Завдання дослідження:

1. Вивчити епідеміологічні особливості Лайм-бореліозу у дітей Львівщини.
2. Дослідити клінічні особливості перебігу еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу у дітей.
3. Провести двоетапний метод обстеження пацієнтів на Лайм-бореліоз, який включає ІФА IgM, IgG до *B.burgdorferi* й лінійний імуноблотаналіз IgM, IgG до *B.burgdorferi*.
4. Встановити етіологічну структуру Лайм-бореліозу у пацієнтів з еритемними та безеритемними формами на основі імуноблотаналізу.
5. Встановити критерії диференційної діагностики Лайм-артриту у дітей.
6. Дослідити біопотенціал борелій, базуючись на гострофазових показниках крові та повторних результатах лінійного імуноблотаналізу.
7. Розробити прогностичну модель, яка дозволить передбачити розвиток Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва у дітей з Лайм-бореліозом.

Об'єкт дослідження: еритемні та безеритемні форми Лайм-бореліозу у дітей

Предмет дослідження: клінічні прояви ранньої локалізованої, ранньої та пізньої дисемінованих стадій ЛБ у дітей; епідеміологічні дані ЛБ у дітей; етіологічні чинники еритемних та безеритемних форм хвороби Лайма; лабораторна діагностика еритемних та безеритемних форм ЛБ, особливості лікування дітей з Лайм-бореліозом.

Методи дослідження: загальноклінічні (загальний аналіз крові), біохімічні (креатинфосфокіназа-мв, С-реактивний протеїн, ревматоїдний фактор, антистрептолізин «О»), серологічні (імуноферментний аналіз IgM, IgG до *B.burgdorferi*, імуноблот IgM, IgG до *B.burgdorferi*, ПЛР й ІФА спинномозкової рідини), імунологічні (інтерлейкін-6), інструментальні (ЕКГ, УЗД суглобів), математично-статистичні обрахунки.

Наукова новизна отриманих результатів. Одні з перших в Україні дослідили епідеміологічні, клінічні та лабораторні особливості ранньої локалізованої, ранньої та пізньої дисемінованих стадій Лайм-бореліозу у дітей.

Доповнені дані про етіологічну структуру Лайм-бореліозу у дітей, за допомогою лінійного імуноблотаналізу.

Оцінено запальні маркери (СРП, ІЛ-6, ШОЕ) залежно від форми Лайм-бореліозу.

Вперше оцінено біопотенціал борелій, базуючись на повторних результатах лінійного імуноблотаналізу IgM, IgG *B.burgdorferi*.

На підставі логістичної регресійної моделі вперше передбачено можливість розвитку Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва, асоційованого з Лайм-бореліозом.

Аналіз результатів досліджень сироватки крові на рівень КФК-МВ вказав на можливість його використання для передбачення ранніх уражень серця – Лайм-кардиту у дітей з множинною мігруючою еритемою.

Було розроблено таблицю диференційної діагностики Лайм-артриту з ювенільним ідіопатичним артритом та септичним артритом у педіатричній

практиці, яка була висвітлена в інформаційному листі про нововведення в системі охорони здоров'я.

Практичне значення отриманих результатів.

Було удосконалено діагностичний алгоритм еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу у дітей. На підставі отриманих результатів досліджень, за допомогою математично-статистичних розрахунків, розроблено модель логістичної регресії, що дасть можливість передбачити розвиток Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва у дітей з Лайм-бореліозом.

Розроблена схема диференційної діагностика Лайм-артриту з ювенільним ідіопатичним артритом та септичним артритом у педіатричній практиці, слугуватиме важливим додатковим джерелом інформації для лікарів різних спеціальностей.

Для вчасного виявлення порушень серцевої провідності, пацієнтам з множинною мігруючою еритемою, в обов'язкові обстеження слід включати дослідження сироватки крові на рівень КФК-МВ та проведення електрокардіографії.

Дітям з АВ-блокадами різного ступеню слід проводити діагностику IgM, IgG до борелій методом ІФА для виявлення ЛБ.

Особистий внесок здобувача. Дисертація представляє собою самостійне наукове дослідження автора. Автором особисто проведено патентно-ліцензійний пошук, аналіз даних вітчизняної й зарубіжної літератури, сформовано групи відповідно до мети і завдань наукової роботи.

Дисертанткою обстежено та проліковано 102 пацієнтів (80 дітей – з ЕФ ЛБ, 22 – з БЕФ ЛБ), удосконалено диференційно-діагностичний пошук дисемінованих та пізніх стадій Лайм-бореліозу та оцінено його ефективність. Проведено математично-статистичну обробку отриманих даних з подальшою розробкою рекомендацій щодо впровадження результатів роботи в практику охорони здоров'я. Разом із науковим

керівником сформульовано мету, завдання роботи, висновки і практичні рекомендації.

Основні наукові результати висвітлено в дисертаційній роботі, фахових публікаціях та доповідях на наукових конференціях.

Апробація результатів дисертації. Основні теоретичні та практичні результати наукової роботи оприлюднено на: Міжнародному симпозіумі зі зменшення біологічної загрози (Київ, 2021), X з'їзді інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (Суми, 2021), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасні погляд на діагностику, лікування та профілактику» (Київ, 2021 р., усна доповідь), 5-му Міжнародному українсько-литовсько-польсько-грузинському педіатричному Конгресі «Здоров'я дитини» (Львів, 2021 р., усна доповідь). Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами» (Тернопіль, 2022), Міждисциплінарній школі УАП «Актуальні питання педіатрії і сімейної медицини» (Львів, 2023), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Практичні аспекти внутрішньої медицини» (Львів-Київ, 2023).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 9 наукових праць, серед яких 6 статей (1 – у моноавторстві): 4 – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, 1 – стаття у закордонному періодичному виданні (що індексується у базі Scopus, третього квартилю Q3), 1 – в іноземному виданні; 2 тези доповідей у матеріалах конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, 1 Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я.

Структура й обсяг дисертації. Дисертація викладена на 197 сторінках і складається зі анотації, вступу, 5 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що вміщує 184 найменування

(кирилицею – 21 , латиницею – 163), та додатків. Робота містить 24 рисунки та 21 таблицю. Список використаних джерел і додатки викладено на 38 сторінках.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ЕТІОЛОГІЮ, ЕПІДЕМІОЛОГІЮ ТА ПАТОГЕНЕЗ ХВОРОБИ ЛАЙМА

(огляд літератури)

1.1 Сучасні дані про етіологію, епідеміологію та патогенез хвороби Лайма

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)[12,13].

Лайм-бореліоз (кліщовий 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 [14,15].

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 [4].

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 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 [16].

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 [17].

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 [18].

В Україні циркулює 5 геновидів борелій комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato*: *B.burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *B.afzelii*, *B.garinii*, *B.valasiana*, A14S [19].

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 [20].

Роз'яснення патогенних особливостей *Borrelia* на основі їхнього генетичного складу відображено у великій кількості наукових джерел [21].

Борелії містяться в кишківнику кліщів і зі слиною переносяться в місце укусу, спричиняючи інфікування [22]. 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 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 [23]. Щоб спірохети перемістилися з кишечника в дерму, потрібно щонайменше 48 годин. 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 ефекторними 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 [24, 25].

Після пенетрації 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 [26]. 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 [27].

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 унеможлиблює 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 [28].

Вважається, що, змінюючи поверхневі епітопи VlsE, спірохета *B.burgdorferi* перевершує реакцію антитіл господаря, що призводить до персистенції інфекції в організмі [29].

Білок p39, або основний мембранний протеїн A є одним із компонентів імуногенної клітинної мембрани *Borrelia burgdorferi*. BmpA експресується під час інвазії спірохет, а також в еволюції артрити хвороби Лайма. Він належить до сімейства ліпопротеїнів BMR. 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- α та IL-1 β у синовіальних клітинах людини. Індукція цитокінової відповіді у синовіальних клітинах потенційно може сприяти виникненню Лайм-артрити [30].

На сьогоднішній день описано нове захворювання «Південна асоційована з укусом кліща висипна хвороба» (STARI), що характеризується наявністю висипу, подібного до ME і легкими грипоподібними симптомами, які асоціюються з укусом кліща Lone Star (*Amblyomma americanum*), потенційним збудником є *Borrelia lonestari* [31]. Деякі дослідники припускають, що STARI може бути наслідком впливу токсинів слини від укусу *Amblyomma americanum* [32]. 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 [33].

ME - 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 [34]. 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 укусу кліща з відомої ендемічної території кліща Lone Star [35].

Пацієнтам з МЕ-подібними ураженнями та потенційним контактом з кліщами пропонується провести антимікробну терапію згідно протоколу лікування ЛБ [36].

1.2 Клінічні особливості перебігу та стадійність 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 сухожилів.

Зазвичай, клінічні прояви захворювання у дітей і дорослих є схожими, окрім менінгополірадикулоневриту (синдром Баннварта) й хронічного атрофічного акродерматиту, які є нетиповими проявами для дітей [37].

1.1.1 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 [38]. 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 [39]. 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 зі світлим центром та чіткими контурами, гомогенно забарвленої еритеми з некрозом/везикулою/кірочкою в центрі, еритеми синюшного забарвлення без центрального просвітлення [40]. 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 [41]. 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 ший 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 [42]. Висловлено припущення, що саме *B. miyamotoi* викликають безеритемні форми ЛБ [43]. 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 виявлені в 10 пацієнтів, що становить 16,4% обстежених, натомість серед донорів крові (n=60) було лише 3 (5%) серопозитивні особи ($p<0,05$) [44].

Окрім шкірних проявів рання локалізована стадія характеризується інтоксикаційним синдромом (підвищенням температури тіла, ознобом, міалгіями, артралгіями, болем голови) [45].

Офтальмологічні симптоми виникають нечасто і зазвичай проявляються кон'юктивітом 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 фонова 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 атиповий 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.* [46].

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 кліща, яка зазвичай менша 5 см в діаметрі з характерним свербіжем, контактним дерматитом, кропив'янкою [47].

1.2.2 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 [48, 49].

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

Лімфоцитарний менінгіт, нейропатія черпних нервів та радикулоневрит є класичною тріадою гострого раннього неврологічного Лайм-бореліозу [50,51,52].

Рідкісним шкірним проявом ранньої дисемінованої стадії Лайм-бореліозу у дітей є бореліозна лімфоцитомма (БЛ). БЛ є підтипом гетерогенної групи доброякісних лімфопроліферативних захворювань, які називаються шкірними псевдолімфомами [53,54]. 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 [55]. Водночас з бореліозною лімфоцитоммою 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 лімфоцитомма може зберігатися місяцями і поєднуватися з іншими проявами Лайм-бореліозу. Як правило, на момент звернення, пацієнти з бореліозною лімфоцитоммою є серопозитивними [56]. 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 лімфоцитоза дуже рідко реєструється в США, але є добре знаною в Європі, де частіше зустрічаються кліщі роду *Ixodes*, а саме *Ixodes ricinus* [57].

Borrelia afzelii є найбільш переважаючим видом пов'язаним з розвитком бореліозної лімфоцитоза 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 лімфоцитоза в Європі повідомляє про низьку чутливість до 40% [58]. Якщо є підозра на одиничну бореліозну лімфоцитозу слід розпочати антибіотикотерапію, щоб запобігти розвитку дисемінованої стадії [59].

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) [60].

Клінічні прояви ураження нервової системи при Лайм-бореліозі зазвичай починаються через 2-18 тижнів після укусу кліща. Мігруюча еритема не завжди їм передуює [61]. 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 [62].

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 [63,64]. 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 [65].

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) черпних нервів класифікуються як такі, що мають низький ризик розвитку Лайм-менінгіту [66].

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 [67].

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 T2-гіперінтенсивні вогнища [68].

В 1980 році Steere et al. вперше описав симптоми Лайм-кардиту [69]. 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 укусу кліща [70]. Патофізіологія Лайм-кардиту передбачає інфільтрацію бактерій та подальшу надмірну імунологічну відповідь, головним чином у сполучній тканині базальної частини міжшлуночкової перегородки [71].

Кардит у дітей з хворобою Лайма може супроводжуватися відчуттям серцебиття, головокружінням, синкопальними станами, болем в грудній клітці [72].

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 [73, 74].

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 [75].

Haddad et al. [76] 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 [77].

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 [78]. Також, враховуючи подразнення серцевої тканини при Лайм-кардиті, на ЕКГ можуть бути присутні такі порушення, як зміни сегмента ST, інверсія зубця Т, аномалії реполяризації [79].

Основою лікування Лайм-кардиту є моніторинг функцій серця, підтримуюча 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 [80].

Нездатність розпізнати ранній Лайм-кардит може призвести до підвищеної потреби в імплантації постійного кардіостимулятора [81].

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), укус 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 [82].

1.2.3 Характеристика пізньої дисемінованої стадії хвороби Лайма

Пізня стадія хвороби Лайма у дітей найчастіше супроводжується артритом. У дорослих, окрім артриту, 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 [83].

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. Характерний повільний прогресуючий перебіг без больового синдрому [84]. 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 ураженням шкіри [85]. За словами Wormser GP et al. [86] 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 укусу інфікованого кліща. Найвищий артрогенний потенціал притаманний *B. burgdorferi sensu stricto* [87]. Вона ініціювала розвиток артрит у 46% інфікованих в США, які перебували під спостереженням Cerar et al. [88]. 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* [89]. 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 [88]. За даними Kosbach et al., інфекція *B. garinii* часто викликає неврологічні симптоми, а пацієнти, інфіковані *B. afzelii*, регулярно відчують втому та міалгію [87].

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 артритах, але у деяких дітей при ходьбі спостерігається кульгання [90,91,92].

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 [93]. 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 [94,95].

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 [96, 97, 98, 99, 100].

Зміни при артриті виникають через прямий вплив спірохети, яка викликає інфільтрацію моноклеарних 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 [101, 102, 103, 104]. 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 [105].

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 прозпальних інтерлейкінів в порівнянні з пацієнтами з транзиторним синовітом. Заразом, якщо порівнювати ЛА зі септичним

артритом, пацієнти з ЛА частіше мають ураження колінного суглоба та рідше повідомляють про лихоманку в анамнезі [106].

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 [107]. 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 [108].

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

Хронічний атрофічний акродерматит (ХАА) – це шкірний прояв пізньої стадії Лайм-бореліозу, який спостерігається майже виключно в Європі [109]. 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 [110,111].

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 шкіра стає все більш атрофічною. Гістопатологічна картина хронічного атрофічного акродерматиту не є діагностичною, але є достатньо характерною, щоб насторожити досвідченого гістолога [112,113].

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 [114].

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 (88) 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 [115].

ХАА зазвичай виникає в осіб старше 50 років і лише у виняткових випадках трапляється у дитячому віці. У своїй статті Andres C et al. [116] описують два клінічні випадки ХАА у дітей 8 та 10 років, тому про цей прояв Лайм-бореліозу слід пам'ятати педіатрам та дитячим інфекціоністам.

1.3 Лабораторні методи діагностики хвороби Лайма

Центри з контролю та профілактики захворювань в США рекомендують двоетапний 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* в сироватці крові.

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 ≥ 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.

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 [117].

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 [118].

Слід зазначити, що антитіла IgG до *B.burgdorferi* 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 укусу кліща, при відсутності специфічної терапії у пацієнта, означають хибно-позитивний результат.

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 [119].

У пацієнтів з Лайм-артритом, як правило, спостерігається запальний характер синовіальної рідини: кількість клітин коливається в межах 500-98000 кл/мкл.

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 С3 та С4 зазвичай є нормальними або дещо перевищують норму. Результати тесту на антинуклеарні антитіла (ANA) та ревматоїдний фактор є негативними [120].

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 [121].

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 [122].

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 [123].

1.4 Особливості перебігу пост-медикаментозного синдрому при Лайм-бореліозі

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 [124].

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 [125]. Водночас Oliviera CR et al. [126] 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. [127] 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.

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 [128].

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 [129].

Хвороба Лайма має сезонний характер, пік захворюваності припадає на період між квітнем та жовтнем.

1.5 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 [130].

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 [131].

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, закрите 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. Варто використовувати засоби, які містять 25%-35% ДЕТА в своєму складі. Їх ефект триває до 6 годин [132]. 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. 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 [133,134].

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 ≥ 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 [135,136,137].

Хіміопрофілактика проведена пізніше, ніж 72 години після видалення кліща не гарантує її ефективність. Швидке видалення кліща знижує ризик розвитку захворювання. Зараження малоімовірне, якщо тривалість прикріплення кліща становила менше 24 годин, та високоімовірне, якщо понад 72 години [138].

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 щодо ефективності короткого курсу амоксициліну для профілактики Лайм-бореліозу. Також

автори настанови наголошують, що не потрібно обстежувати кліщів з метою виявлення в них борелій [139,140].

1.6 Сучасні підходи до лікування Лайм-бореліозу

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 [141].

«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...» [142].

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 доксициклін [143].

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 ефективний для лікування ранніх стадій хвороби Лайма, але його дія водночас має побічні наслідки і не переважає над рекомендованими пероральними антимікробними засобами [144].

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 Лайм-бореліозом часто поєднується зі симптомами менінгіту і лімфоцитарним плеоцитозом у лікворі. Спинномозкова пункція показана при клінічних підозрах на ураження ЦНС (інтенсивний та тривалий головний біль) [145,146, 147].

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 артриту 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 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 [148].

Симптоматична терапія може складатися з НПЗП або протиревматичних препаратів, таких як гідроксихлорохін, метотрексат. Якщо симптоми синовііту стійкі і поєднуються зі значним болем та обмеженням функцій суглоба, можна розглянути проведення артроскопічної синовектомії [121].

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 Лайм-бореліозу в педіатричній практиці.

Матеріали розділу опубліковані в працях:

1. Литвин, Г. О., Баса, Н. Р. (2021). Хвороба Лайма у дітей на сучасному етапі. Інфекційні хвороби, (2), 73–84. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.2.11797>

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика 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».

2.2 Загальна характеристика обстежених хворих та досліджуваних груп

Обстежено 115 дітей з попереднім діагнозом Лайм-бореліоз, яких лікували амбулаторно та стаціонарно в КНП ЛОР «Львівська обласна інфекційна 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 (ізольована мігруюча еритема (ІМЕ), множинна мігруюча еритема (ММЕ)) та безеритемні форми (БЕФ) ЛБ (Лайм-кардит, нейробореліоз, бореліозна лімфоцитоза, 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 пацієнтів з БЕФ ЛБ увійшли 22 дитини.

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 на проведення наукового дослідження

Критерії включення безеритемних форм ЛБ:

- вік пацієнтів 1 рік-18 років
- позитивний результат дослідження на *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (Bbss), *Borrelia garinii* та *Borrelia afzelii* шляхом двоступеневого методу (ІФА та імуноблот)
- артралгії тривалістю 2 тижні- 3 місяці
- моно/олігоартикулярна форма артриту
- порушення серцевої провідності (АВ-блокади 1,2 ступеня, подовження інтервалу QTc (коригований інтервал QT), зміни хвилі ST-T.
- одно-, двосторонній параліч лицевого нерва, діагностично складний енцефаліт
- згода батьків на проведення наукового дослідження

Контрольну групу сформовано з 27 практично здорових дітей (17 хлопців – 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 листопада 2020 року) порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не виявлено. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на проведення досліджень.



Рисунок 2.1 – Досліджувані групи

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

До пацієнтів з безеритемними формами Лайм-бореліозу 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.

У ході формування груп було проведене анкетування щодо наявності в анамнезі укусів кліща, місця укусу на тілі, місцевості де відбулося

присмоктування кліща, часу появи МЕ від моменту укусу, часу через який було видалено кліща і яким способом його видаляли.

Таблиця 2.1

Терміни проведення клінічних, імунологічних та інструментальних методів досліджень (Дизайн дослідження)

Термін	Вид клінічних, імунологічних, інструментальних методів дослідження
На момент поступлення	<ol style="list-style-type: none"> 1. Загальний аналіз крові 2. С-реактивний протеїн, антистрептолізин «О», ревматоїдний фактор, креатинфосфокіназа – МВ 3. Імуноферментний аналіз – IgM, IgG до <i>B.burgdorferi</i> 4. Лінійний імуноблотаналіз IgM, IgG до <i>B.burgdorferi</i> 5. Інтерлейкін – 6 6. Електрокардіограма
В динаміці (на 10 день)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Креатинфосфокіназа – МВ (в дітей з ММЕ та Лайм-кардитом) 2. С-реактивний протеїн (у пацієнтів з Лайм-артритом)
Через 6 місяців	<ol style="list-style-type: none"> 1. Імуноферментний аналіз – IgM, IgG до <i>B.burgdorferi</i> 2. Лінійний імуноблотаналіз IgM, IgG до <i>B.burgdorferi</i>

2.3 Клініко-лабораторні методи дослідження у дітей з Лайм-бореліозом

Загальноклінічні, біохімічні та імунологічні дослідження проводились у лабораторії Синево.

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).

С-реактивний білок є класичним білком гострої фази запальних реакцій. Він синтезується в печінці і складається з п'яти ідентичних поліпептидних ланцюгів, які утворюють п'ятичленне кільце з молекулярною масою 105000 дальтон. СРБ є найбільш чутливим з гострофазових реагентів, і його концентрація швидко зростає під час запальних процесів. СРБ активує систему комплементу, починаючи з C1q, ініціює опсонізацію та фагоцитоз чужорідних клітин, але його основна функція полягає у зв'язуванні та детоксикації ендогенних токсичних речовин, що утворюються в результаті пошкодження тканин.

Аналіз СРП тест-системою Roche базується на принципі посиленої частинками імунологічної аглютинації. СРБ людини аглютинується частинками латексу, покритими моноклональними антитілами до СРБ. Осад визначається турбідиметрично.

Тест *in vitro* для кількісного визначення ревматоїдного фактора у сироватці та плазмі крові людини проводився імунотурбідиметричним методом заснованим на принципі імунологічної аглютинації з посиленням реакції латексом на аналізаторах Cobas 6000/Cobas 8000 та тест-системах Roche. Принцип методу: зв'язаний з латексом термоінактивованій IgG (антиген) реагує з RF-антитілами в зразку, утворюючи комплекси антиген/антитіло, які після аглютинації вимірюються турбідиметрично.

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 імуноферментний аналіз (ELISA) за допомогою якого ми виявляли титри антитіл IgM та IgG до *Borrelia burgdorferi*. Аналіз ІФА проводився в комерційній лабораторії «Синево» з використанням аналізатора EUROIMMUN Analyzer I (Німеччина) та тест-системи EUROIMMUN (Німеччина). Референтні значення відповідно до вимог виробника : ≤ 16 Од/мл – негативний результат; від 16 до 22 Од/мл – сумнівний результат; ≥ 22 Од/мл – позитивний результат.

Принцип проведення аналізу: зразки сироватки автоматично попередньо розводяться 1:101 за допомогою Sample buffer, вноситься по 100 мкл калібраторів, контролів та розведених сироваток. Зразки інкубуються у спеціальній камері – 30 хв при 18 – 250 С. Планшет промивається за програмою 3 рази по 450 мкл з інтервалом 30-60 секунд та вноситься по 100 мкл Enzyme Conjugate (peroxidase-labelled anti-human IgG), інкубується у спеціальній камері – 30 хв при 18 – 25 С. Промивається планшет за програмою тричі по 450 мкл з інтервалом 30-60 секунд. Вноситься по 100 мкл Chromogen/Substrate та інкубується 15 хв при кімнатній температурі в темній камері. Вноситься по 100 мкл СТОП-реагенту (Stop Solution) і вимірюється оптична щільність у лунках планшета на аналізаторі при

450/620 нм. 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.

Методика імуноблоту є високоспецифічною. Вона дозволяє визначити наявність специфічних антитіл проти різних *Borrelia burgdorferi* – специфічних антигенів, при цьому можна виключити вплив перехресних реакцій.

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

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

Аналіз EUROLINE — це багатопараметричні лінійні блоти, які дозволяють генерувати комплексні комбіновані профілі антитіл на одній тест-смужці.

В імуноблоті антигени, покриті мембранами, використовуються як тверда фаза для виявлення специфічних антитіл у зразках пацієнтів. Якщо зразок містить специфічні антитіла, вони зв'язуються з мембранними антигенами. Мембрани фіксуються у вигляді чіпсів у точно визначених місцях на пластиковій фользі. Якщо у зразку пацієнта присутні специфічні антитіла, у місці відповідного антигену з'являється темна лінія. Інтенсивність отриманого фарбування пропорційна концентрації антитіл у зразку. Мембранні смужки не містять зайвих білків, які можуть призвести до неспецифічних позитивних результатів. На кожній тестовій смужці EUROLINE є контрольна смужка, яка показує, чи правильно були виконані окремі етапи інкубації. Оцінка виконується повністю автоматично за допомогою програмного забезпечення EUROLineScan.

Принцип проведення аналізу: зразки автоматично вносяться до осередків лотка, в якому розташовані стріпи згідно з заданим протоколом дослідження. Вноситься по 1,5 мл робочого універсального розчину Wash buffer, інкубується 15 хв. на шейкері при +180 – +250С. В кожен канал вноситься по 1,5 мл розведеного матеріалу (1:51 – 1,5 мл розчину універсального Wash buffer+30 мкл цільного матеріалу), інкубується 30 хв. на шейкері при +180 – +250 С. Промивається лоток за програмою – 3 рази по 5 хв (по 1,5 мл робочого розчину універсального Wash buffer). Вноситься по 1,5 мл свіжоприготовленого Enzyme conjugate і інкубується 30 хв. на шейкері при +180 – +250 С. Промивається лоток за програмою – 3 рази по 5 хв (по 1,5 мл робочого розчину універсального Wash buffer). Вноситься 1,5 мл Substrate solution (ТМБ) та інкубується на шейкері при +180 – +250 С. Зупинка реакції проходить шляхом промивання стріпів дистильованою або деіонізованою водою за програмою та сушінням лотка зі стріпами. Виконується процедура зчитування стріпів для отримання протоколів з результатами через програму EUROLinScan.

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.

VlsE (variable major protein-like sequence, expressed) - варіабельна основна протеїноподібна послідовність - це поверхневий білок *Borrelia burgdorferi sensu lato*, який відіграє ключову роль у стратегії виживання *Borrelia*. VlsE, що може розглядатися як головний антиген для серологічної діагностики бореліозу. Цей антиген є специфічним для усіх різновидів борелій. Ризик хибнопозитивної реакції практично виключається

p41 – (41kDa, флагелін) - родова специфічність, перехресна реактивність до інших спірохет і бактерій, що мають флагелін. IgM проти флагеліну (p41) є початковою відповіддю організму на *B. burgdorferi*. Проте не можна виключити й неспецифічну реакцію, оскільки зазначені антитіла

перехресно реагують і з іншими мікроорганізмами. Тому єдиний позитивний тест на флагелін (p41) при виявленні IgM не може бути доказом недавнього інфікування *B. burgdorferi*.

p39 – (39kDa, VmpA) – висока специфічність.

OspC Ba (*Borrelia afzelii*), OspC Bb (*Borrelia burgdorferi*), OspC Bg (*Borrelia garinii*) – білок р 25, зовнішній поверхневий білок С до *Borrelia afzelii*, *Borrelia burgdorferi*, *Borrelia garinii*, висока специфічність, свідчить про ранню фазу інфікування.

Позитивний результат: наявність смуги на 1 або більше з наступних 5 білків - p39, OspC, Osp17 (DbpA), VlsE та/або p41 (висока інтенсивність). Результати імуноблоту IgM слід інтерпретувати та розглядати лише протягом перших 4-6 тижнів після початку захворювання.

Негативний: немає чітких смуг

До компонентів тесту *Borrelia burgdorferi*, антитіла IgG (БлотАналіз) входили: VlsE Ba (*Borrelia afzelii*), VlsE Bb (*Borrelia burgdorferi*), VlsE Bg (*Borrelia garinii*), Lipid Ba (*Borrelia afzelii*), Lipid Bb (*Borrelia burgdorferi*), p83, p41, p39, OspC (*Borrelia afzelii*), p58, p21, p20, p19, p18, IgG.

VlsE (*Borrelia afzelii*), VlsE (*Borrelia burgdorferi*), VlsE (*Borrelia garinii*) – головний рекомбінантний антиген до *Borrelia afzelii* (Ba), *Borrelia burgdorferi* (Bb), *Borrelia garinii* (Bg).

Lipid Ba (*Borrelia afzelii*), Lipid Bb (*Borrelia burgdorferi*) – маркери пізньої фази, ліпіди до *Borrelia afzelii* (Ba), *Borrelia burgdorferi* (Bb).

p83 – (мембранний протеїн)- маркер пізньої фази, продукт деградації білка p100.

p41 – (41kDa, флагелін) - родова специфічність, перехресна реактивність до інших спірохет і бактерій, що мають флагелін.

p39 – (39kDa, VmpA) – висока специфічність.

OspC *B.afzelii*– зовнішній поверхневий білок С, висока специфічність.

p58 – антитіла, спрямовані до антигену p58, є одними з перших діагностичних антитіл, виявлених на початку інфекції.

p21 (21kDa) – висока специфічність

p20 – спеціально виготовлені імунореактивні конструкторські антигени.

p19 – спеціально виготовлені імунореактивні конструкторські антигени.

p18 (18kDa) – імовірно специфічний.

Позитивний: наявність смуги на 2 або більше з наступних 10 білків: p38, p58, p43, p39, p30, OspC, p21, Osp17(Dbpa), p14, VlsE.

Пограничний результат: одна чітка смуга лише на білку VlsE.

Негативний: одна або відсутність чітких смуг (крім VlsE).

Креатинфосфокіназа (КФК) присутня в організмі у вигляді трьох ізоферментів, які представляють собою димери, що складаються із двох видів мономерних субодиниць. Ферменти охоплюють усі три комбінації мономерів М (походять зі скелетних м'язів) і В (походять з головного мозку), які позначаються ММ, МВ і ВВ.

Креатинфосфокіназа-МВ (міокардіальна фракція) визначалася імунологічним УФ-аналізом за допомогою тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Після імуноінгібування субодиниці КК-М антитілами, активність КК-В визначають за допомогою стандартизованого методу визначення КК з активацією N-ацетилцистеїном, відповідно до рекомендацій Німецького товариства клінічної хімії [149] та Міжнародної федерації клінічної хімії (IFCC) [150].

Принцип проведення аналізу – імунологічний УФ-аналіз : додавання до зразка імідазольного буфера (R1), додавання ЦАПСО (3-(циклогексиламіно)-2-гідрокси-1-пропансульфонова кислоти) та запуск реакції. КК-МВ людини складається з двох субодиниць — КК-М і КК-В, обидві з яких мають активний центр. Додавання специфічних антитіл до

КК-М пригнічує каталітичну активність субодиноць КК-М у зразку на 99.6 % без впливу на субодиноці КК-В. Решта активності КК-В, що відповідає половині активності КК-МВ, визначається відповідно до методу виявлення загальної КК. Оскільки ізофермент КК-ВВ в дуже рідких випадках з'являється в сироватці крові, а каталітична активність субодиноць КК-М і КК-В майже не відрізняється, каталітичну активність ізоферменту КК-МВ можна розрахувати на основі вимірюваної активності КК-В шляхом множення результату на 2.

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) є плейотропним цитокіном і ключовим медіатором гострої фази, індукованої інфекційним, запальним процесом або травмою [151,152,153,154].

Інтерлейкін-6 визначався електрохемілюмінесцентним методом (ECLIA). ECLIA - імуноаналіз для кількісного визначення *in vitro* інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) в сироватці та плазмі крові людини за допомогою реагентів Roche Diagnostics (Швейцарія) та аналізаторів: Cobas 8000/Cobas Pro/Cobas 6000/Cobas e411 (Швейцарія). Принцип проведення аналізу – принцип «сендвіча».

- 1-ша інкубація: 30 мкл зразка інкубують з біотинільованим моноклональним ІЛ-6-специфічним антитілом.

- 2-га інкубація: після додавання моноклонального ІЛ-6-специфічного антитіла, міченого комплексом рутенію та мікрочастинок, вкритих стрептавідином, антитіла вступають у реакцію з антигеном у зразку з формуванням сендвіч-комплексу.

Реакційна суміш аспірується у вимірювальну комірку, де мікрочастинки осідають на поверхню електрода внаслідок магнітної взаємодії. Потім за допомогою системних розчинів видаляються речовини, що не зв'язалися. Наступне застосування напруги до електроду викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється фотопомножувачем. Результати визначаються за допомогою 2-точкової калібрувальної кривої,

отриманої для даного приладу, та референсної калібрувальної кривої, дані якої надані в штрих-кодi реагенту. Забір сироватки для аналізу проводити із використанням стандартних пробірок або за допомогою пробірок з розділювальним гелем.

2.4 Інструментальні методи дослідження у дітей з Лайм-бореліозом

Для діагностики Лайм-артриту використовувався метод ультразвукового дослідження суглобів.

Ультразвукова діагностика суглобів проводилась на УЗ-сканері Toshiba TUS-A500, серійний номер WAD 1682917.

Ультразвукове дослідження колінних суглобів включає стандартні послідовності, що дозволяють отримати необхідну інформацію про анатомічну ділянку, що обстежується. Проводиться з використанням височастотних лінійних датчиків (частота 12-14 МГц). Обстеження виконується в положенні лежачи на спині та лежачи на животі. Спочатку обстежується передня та бокові поверхні в стані спокою, оцінюється структура зв'язок та сухожиль, гіалінового хряща, синовіальні сумки та менісків. Після чого просимо пацієнта зігнути ногу в коліні з метою проведення функціональних проб. Наступним етапом є обстеження в лежачому положенні на животі. Оцінюється структура зв'язкового комплексу, наявність кисти Беккера, лімфатичних вузлів. Завжди обстежується обидва колінні суглоби, усі структури оглядаються у двох взаємно перпендикулярних площинах.

Ультразвукове дослідження плечових суглобів виконується в положенні сидячи, просимо пацієнта незначно зігнути руку в лікті. Спочатку обстежується передня поверхня в стані спокою. Оцінюємо структуру сухожилка довгої голівки біцепса. Після чого просимо пацієнта відвести руку в бік для оцінки сухожилка підлопаткового м'яза. Наступним етапом є обстеження сухожилка надостового м'яза. Для цього просимо пацієнта завести руку за спину. Після оцінюємо ключично-акроміальне

з'єднання. Окрім безпосередньої оцінки сухожилків та дрібних суглобів враховуємо структуру кісток, м'язів, суглобових сумок. Невід'ємною частиною обстеження є проведення функціональних проб, які допомагають діагностувати ту чи іншу патологію. Завжди обстежується обидва суглоби, усі структури оглядаються у двох взаємно перпендикулярних площинах.

При проведенні УЗД-обстеження колінних суглобів супрапателлярно візуалізувався прошарок акустично неоднорідного випоту різної товщини, плечового суглоба – прошарок випоту різної товщини в місці прикріплення сухожилка довгої головки біцепса. При проведенні функціональної проби обмеження рухомості суглобів.

Електрокардіографія проводилась з метою виключення порушень серцевої провідності та уражень міокарда в дітей з Лайм-бореліозом.

Запис ЕКГ проводився у теплому приміщенні при максимальному розслабленні м'язів. Планове обстеження проводили після 10-15 хвилин відпочинку. Звичайне положення – лежачи на спині. Для запису стандартних відведень електроди накладали таким чином: I відведення – на праве і ліве передпліччя; II відведення – на праве передпліччя і ліву гомілку; III відведення – на ліве передпліччя і ліву гомілку. Окрім стандартних відведень, використовували ще три посилені однополюсних відведення від кінцівок (aVR, aVL, aVF) і шість однополюсних грудних відведень (V1, V2, V3, V4, V5, V6).

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 P і сегмент PQ і вимірюється від початку зубця P до початку шлуночкового комплексу. В дітей до 14 років інтервал PQ не довший 0,16 сек, до 18 років не довший – 0,18 сек.

2.5 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 χ^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.

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ТА ЕТІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕРИТЕМНИХ ТА БЕЗЕРИТЕМНИХ ФОРМ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ У ДІТЕЙ

3.1 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, місяць року, коли і де відбувся укус кліща, місце його присмоктування, 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 (28,3%) зазнали укусу кліща в червні місяці, 11 (20,75%) – у травні, 10 (18,87%) – в липні, шість (11,32%) – у серпні, 4 дітей (7,55%) – у вересні, троє пацієнтів (5,66%) – у квітні та жовтні. Водночас 11 дітей з ізольованою МЕ (17,19%) та їх батьки не пам'ятали про укус кліща (рис. 3.1).

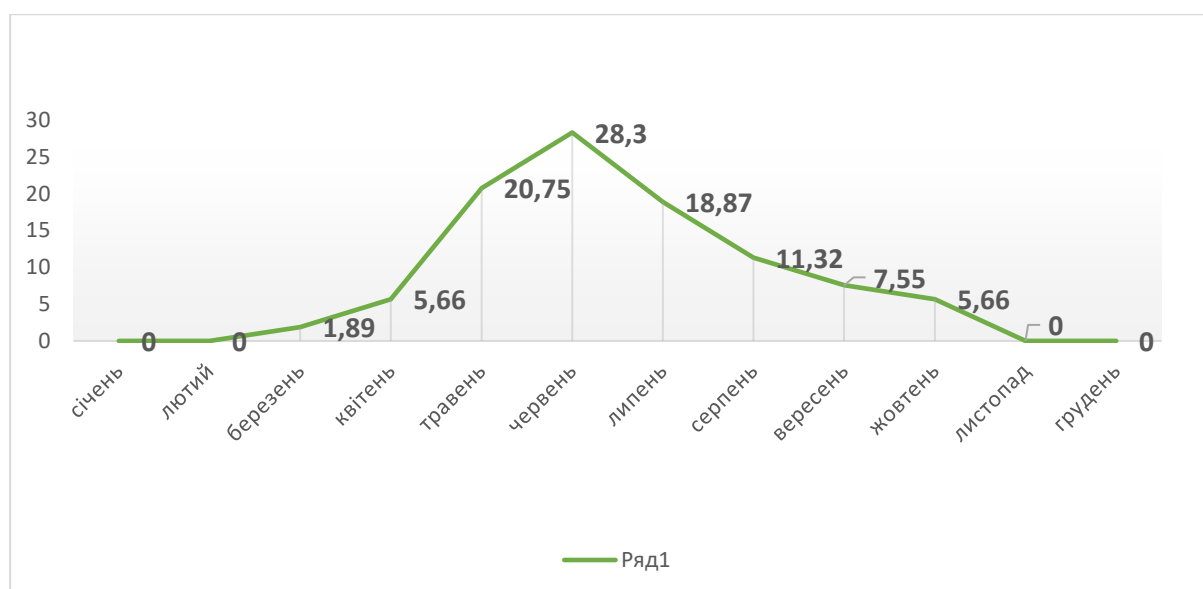


Рисунок 3.1 – Присмоктування кліща у пацієнтів з ІМЕ залежно від місяця року(%)

Нами встановлено, що місцем, де найчастіше відбувалося присмокування кліща у 18 дітей з ІМЕ були нижні кінцівки (28%). У двох дітей відмічали укуси кліща в ділянці шиї (3%). Тільки в однієї дитини одночасно було два присмокування кліща (нижні кінцівки і тулуб) (рис. 3.2).

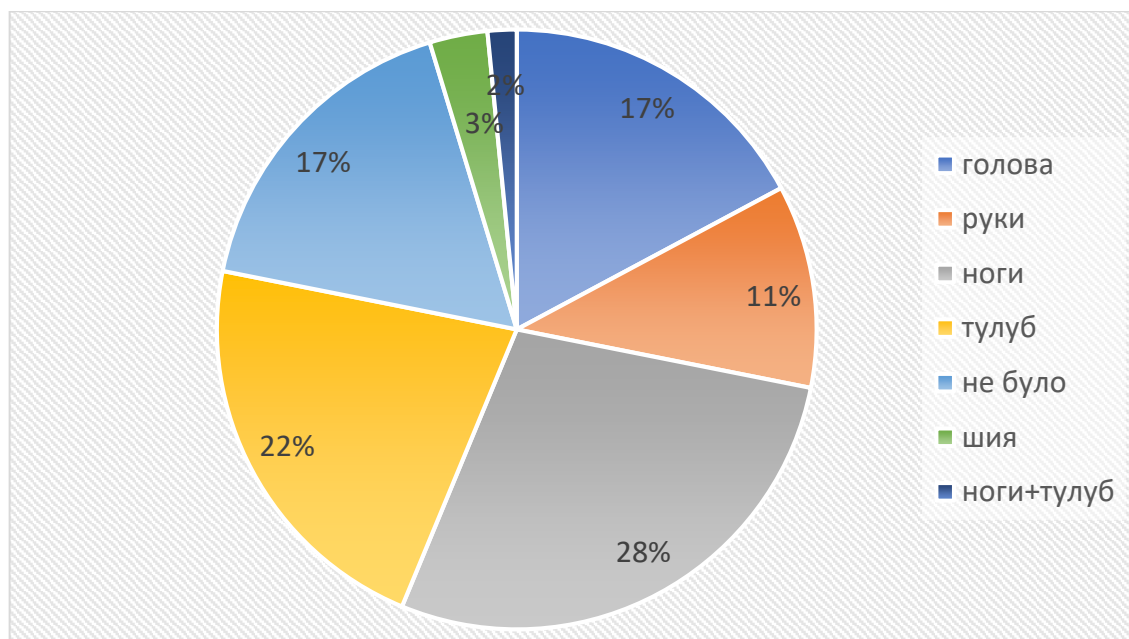


Рисунок 3.2 – Ділянки присмокування кліща у пацієнтів з ІМЕ, %

Серед пацієнтів з ММЕ, чотири дитини (44,45%) зазнали укусу кліща в червні місяці, двоє (22,22 %) – у вересні, один пацієнт (11,11 %) – в липні, серпні та жовтні місяці. Сім осіб (43,75%) з ММЕ не пам'ятали про укуси кліща. (рис. 3.3)

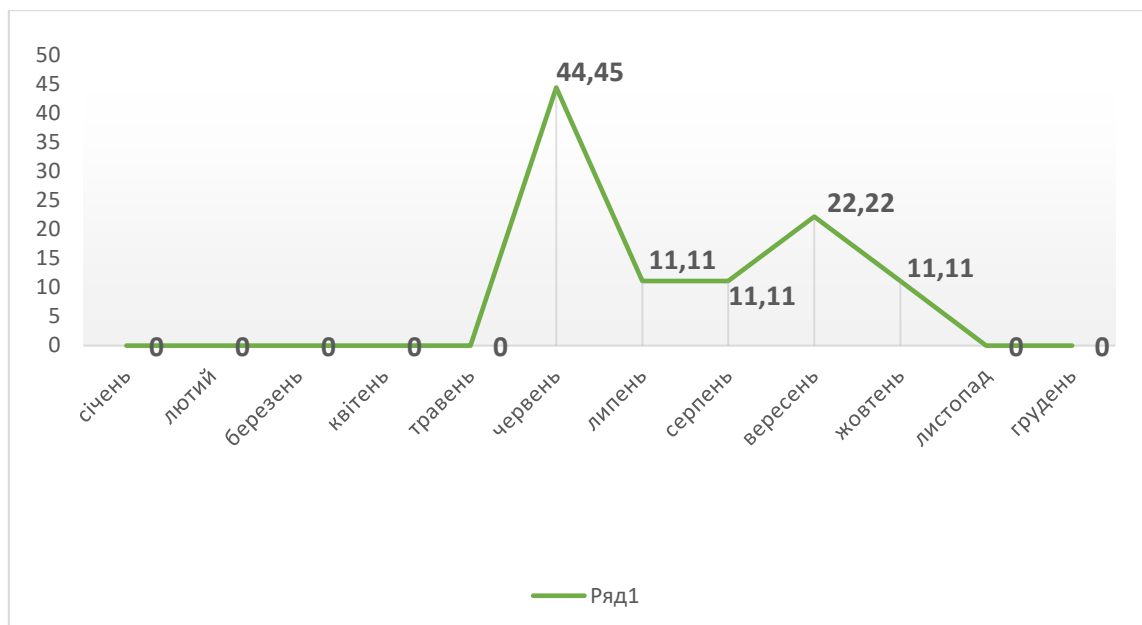


Рисунок 3.3 – Присмоктування кліща у пацієнтів з ММЕ залежно від місяця року(%)

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

У 19% пацієнтів з ММЕ найчастіше присмоктування 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. 3.4).

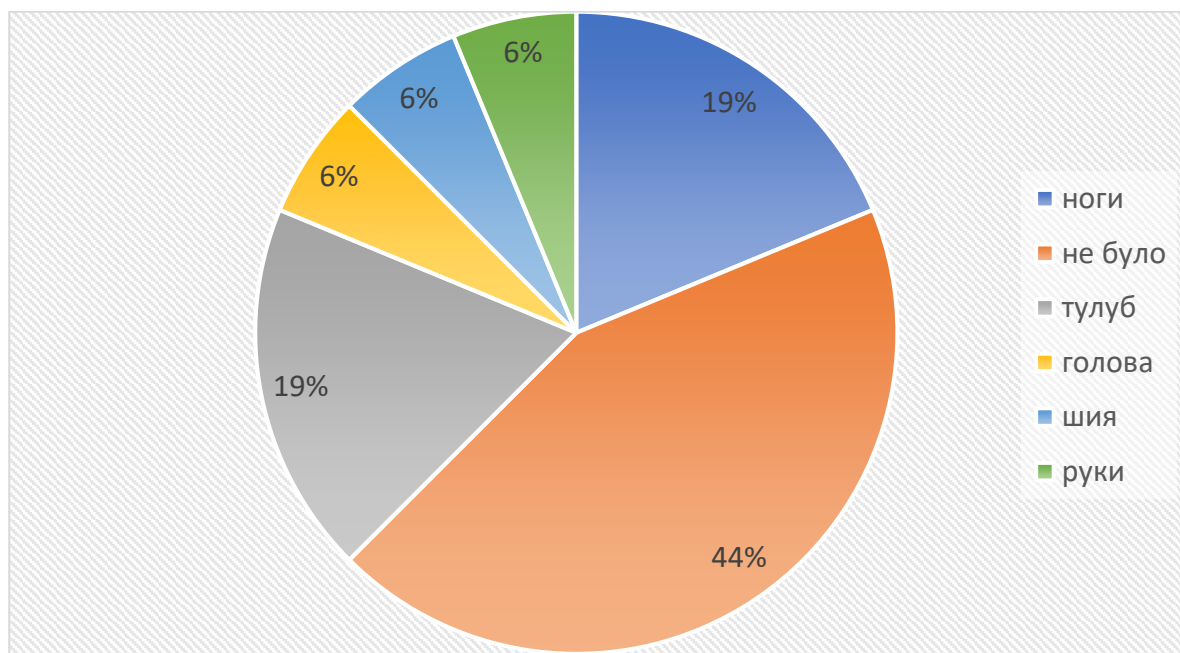


Рисунок 3.4 – Ділянки присмоктування кліща у пацієнтів з ММЕ, %

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]) укусу кліща було зафіксовано у міській 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 укусу 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. 3.1).

Таблиця 3.1

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

Показник \ Форма ЛБ	ІМЕ	ММЕ
Антитіла IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE однієї борелії	10.9 [4.5-19.7]#,*	0.0 [0.0-5.9]
• B. afzelii	3.1 [0.3-8.8]	0.0 [0.0-5.9]
• B. burgdorferi	3.1 [0.3-8.8]	0.0 [0.0-5.9]
• B. garinii	4.7 [0.9-11.2]	0.0 [0.0-5.9]
Антитіла IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE 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 IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE трьох видів борелій (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

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.

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 (Табл 3.2).

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. 3.2)

Таблиця 3.2

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

Форма ЛБ	Ізольована мігруюча еритема	
	Дівчата	Хлопці
Антитіла до двох видів Борелій (<i>B.afzelii</i> , <i>B.burgdorferi</i>)	17.4% [5.0-35.1]	19.5% [9.0-32.9]
Антитіла до одного виду борелій (<i>B.garinii</i> – хлопчики, <i>B.burgdorferi</i> – 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 лікувалися в стаціонарі 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 3.3).

Таблиця 3.3

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

Показник \ Форма ЛБ	ІМЕ	ММЕ
Антитіла IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE однієї борелії	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. burgdoferi	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 IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE двох видів борелій	31.3 [11.6-55.3]#	31.3 [11.6-55.3]#
• B. afzelii та B. burgdoferi	18.8 [10.2-29.2]	31.3 [11.6-55.3]
• B. afzelii та B. garinii	9.4 [3.5-17.7]#,*	0.0 [0.0-5.9]
• B. burgdoferi та B. garinii	3.1 [0.3-8.8]	0.0 [0.0-5.9]

Продовження таблиці 3.3

Показник \ Форма ЛБ	ІМЕ	ММЕ
Антитіла IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE трьох видів борелій (<i>B.afzelii</i> , <i>B.burgdorferi</i> , <i>B.garinii</i>)	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

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.3.4).

Таблиця 3.4

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

Форма ЛБ/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 IgM, IgG до OspC та VlsE *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.

3.2 Етіологічні та епідеміологічні особливості безеритемних форм Лайм-бореліозу у дітей

Серед пацієнтів з безеритемними формами Лайм-бореліозу троє (9,09%) відмічали укуси в травні місяці, двоє пацієнтів (7,14 %) – в червні місяці, ще двоє дітей (7,69 %) – в липні місяці, по одному пацієнту – відмічали укуси кліща в серпні (2,78%), вересні (2,86 %) та жовтні (2,94 %), 11 дітей (50%) не пам'ятали за укусу кліща (рис. 3.5).

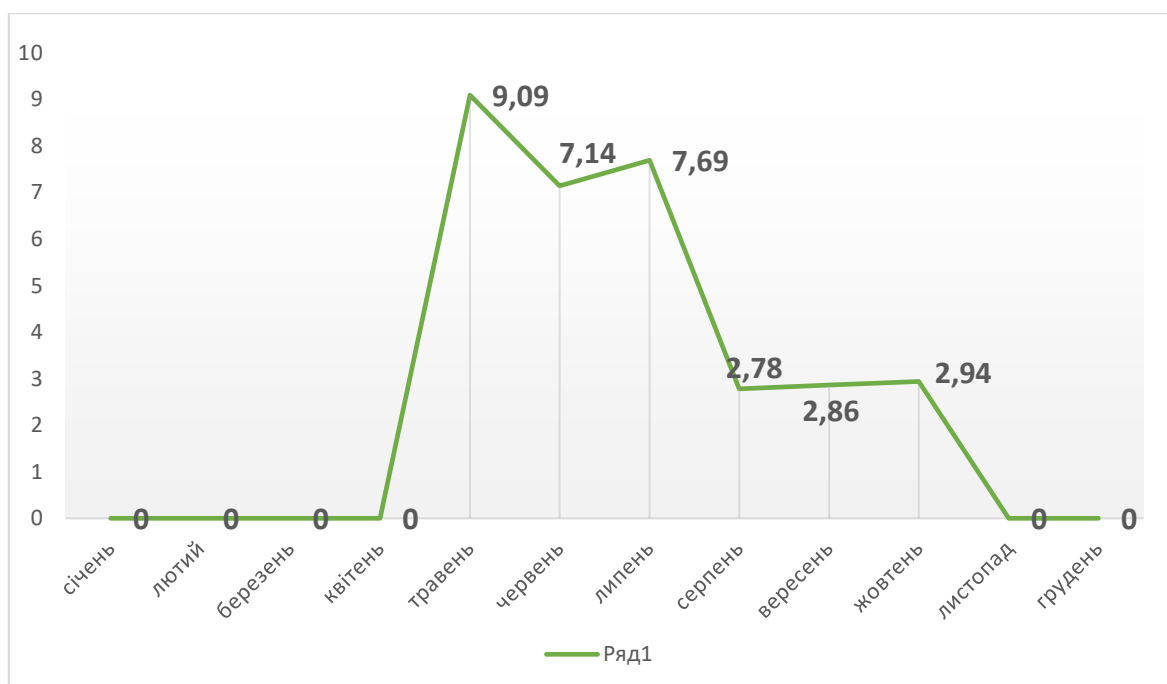


Рис.3.5 – Присмоктування кліща у пацієнтів з БЕФ ЛБ залежно від місяця (%)

У 9.1% [0.9-24.3]) пацієнтів з БЕФ ЛБ укусу 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 склала 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 присмоктування кліща відмічалось в ділянці голови у п'яти дітей (23%). Половина пацієнтів з безеритемними формами ЛБ заперечували епізод укусу кліща в анамнезі (рис. 3.6).

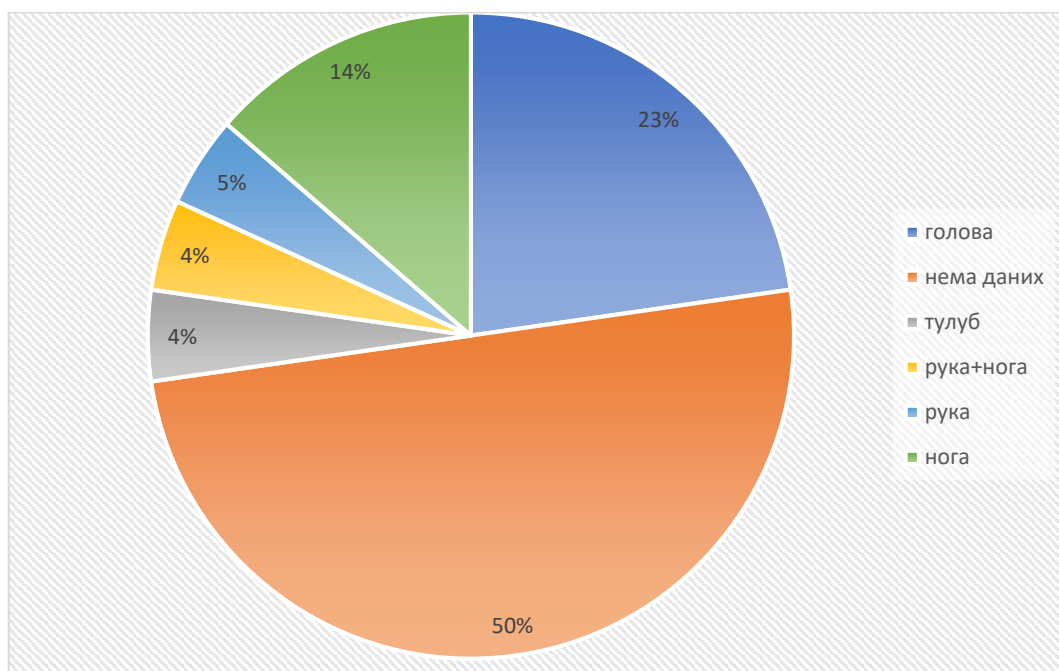


Рис.3.6 – Ділянки присмоктування кліща у пацієнтів з БЕФ ЛБ, %

У пацієнтів з БЕФ ЛБ захворювання найчастіше було спричинене поєднанням трьох видів борелій (*B. afzelii*, *B. burgdoferi* та *B. garinii*) (табл. 3.5).

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 3.5

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

Показник \ Форма ЛБ	БЕФ ЛБ
Антитіла IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE однієї борелії	0.0 [0.0-4.3]
• B. afzelii	0.0 [0.0-4.3]
• B. burgdoferi	0.0 [0.0-4.3]
• B. garinii	0.0 [0.0-4.3]
Антитіла IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE двох видів борелій	22.7 [8.1-42.1]
• B. afzelii та B. burgdoferi	22.7 [8.1-42.1]
• B. afzelii та B. garinii	0.0 [0.0-4.3]
• B. burgdoferi та B. garinii	0.0 [0.0-4.3]

Продовження таблиці 3.5

Показник \ Форма ЛБ	БЕФ ЛБ
Антитіла IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE трьох видів борелій (<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 ІМЕ. 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 21 день 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. 3.6).

Таблиця 3.6

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]
<ul style="list-style-type: none"> • B. afzelii • B. burgdoferi • B. garinii 	9.1 [0.9-24.3] 13.6 [2.8-30.7] 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]
<ul style="list-style-type: none"> • B. afzelii та B. burgdoferi • B. afzelii та B. garinii • B. burgdoferi та B. garinii 	0.0 [0.0-4.3] 0.0 [0.0-4.3] 0.0 [0.0-4.3]
Антитіла IgM, IgG до бореліоз-специфічних антигенів OspC та VlsE трьох видів борелій (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. burgdoferi* - 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 (28,3% , 44,45% та 27,27% відповідно).

2. У дітей з ІМЕ найчастішим місцем присмокування кліща були нижні кінцівки (28%), у пацієнтів з ММЕ – тулуб та нижні кінцівки (19%).

3. У дітей з БЕФ ЛБ найчастішим місцем присмокування 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 14 пацієнтів з ММЕ хвороба спричинена 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* зустрічалося у чотирьох. У жодного пацієнта з БЕФ ЛБ один вид борелії не став причиною захворювання.

Матеріали розділу опубліковані в працях:

1. Литвин, Г. О., Баса, Н. Р. (2023). Особливості лабораторних досліджень еритемних та безеритемних форм хвороби Лайма у дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (2), 41–48.
<https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14259>

2. Баса, Н. Р. (2023). Клініко-лабораторні особливості еритемних форм Лайм-бореліозу у дітей Львівщини. Інфекційні хвороби, (4), 28–34.
<https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.4.13699>

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕРИТЕМНИХ ТА БЕЗЕРИТЕМНИХ ФОРМ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ У ДІТЕЙ

4.1 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 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. 4.1.

Таблиця 4.1

Розподіл пацієнтів залежно від статі (% , [95% ДІ])

Показник Стать	ІМЕ n=64	ММЕ n=16	БЕФ ЛБ n=22
Хлопці	64.1% [52.0-75.3]	43.8% [21.1-67.8]	50.0% [29.7-70.3]
Дівчата	35.9% [24.7-48.0]	56.3% [32.2-78.9]	50.0% [29.7-70.3]

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. 4.1).

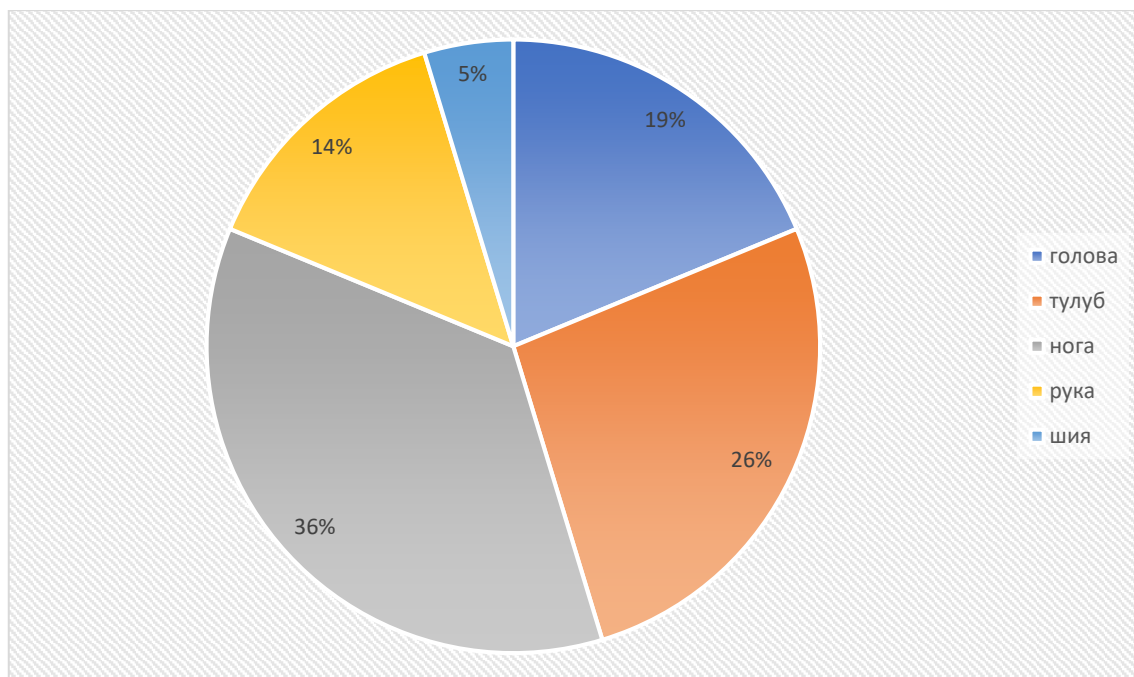


Рисунок 4.1 – Локалізація еритем у пацієнтів з ІМЕ (n=64), %

У дітей з ММЕ найчастіше спостерігалось поєднання наявності еритем на тулубі та верхніх кінцівках (25%), на верхніх, нижніх кінцівках та голові (19%) (рис. 4.2).

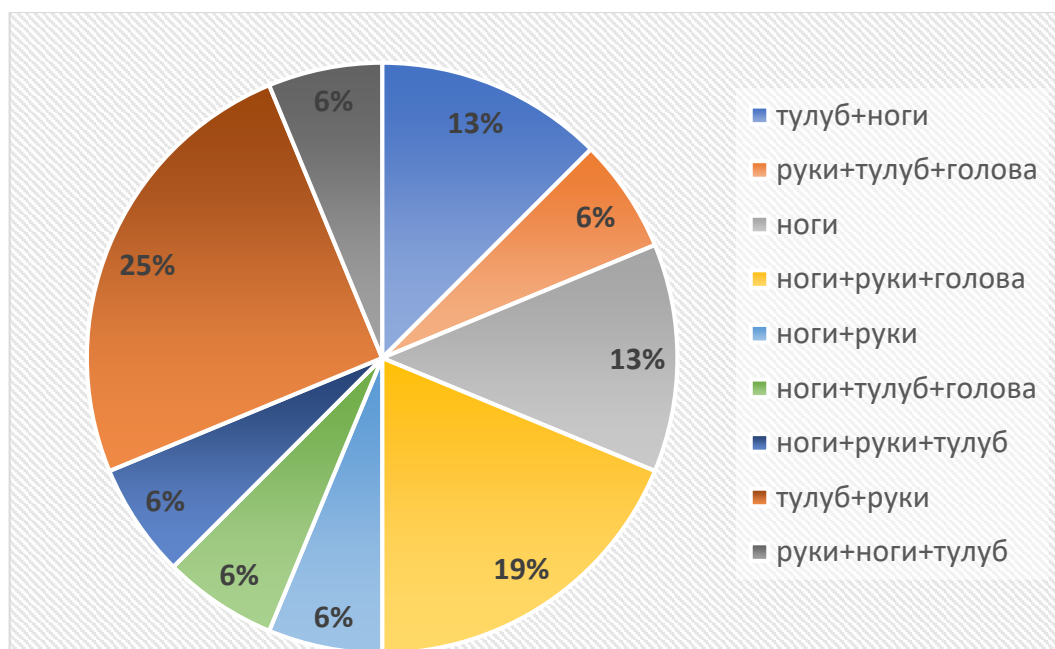


Рисунок 4.2 – Локалізація еритем у пацієнтів з ММЕ (n=16), %

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. В 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. 4.2).

Таблиця 4.2

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

Форма ЛБ Опис еритеми	Ізольована мігруюча еритема (n=64)	Множинна мігруюча еритема (n=16)
Розмір МЕ		
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
Форма МЕ		
Овальна	20 (31,26%)	6 (37,5%)
Кругла	30 (46,86%)	10 (62,5%)
Дугою	14 (21,88%)	Не було
Колір еритем		
Червоний	18 (28,13%)	3 (18,75%)
Багряний	12 (18,75%)	Не було
Рожевий	16 (25%)	8 (50%)
З просвітленням всередині	10 (15,62%)	3 (18,75%)

Продовження таблиці 4.2

Форма ЛБ Опис еритеми	Ізольована мігруюча еритема (n=64)	Множинна мігруюча еритема (n=16)
Зі затемненням всередині	8 (12,5%)	2 (12,5%)
МЕ з везикулами	1 (1,56%)	Не було
МЕ з місцем видимого присмокування кліща	10 (15,62%)	Не було
Кількість еритем До 10		11 (68,75 %)
10-20		4 (25%)
>20		1 (6.25%)

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

При дослідженні загального аналізу крові, виявлено, що серединні значення усіх показників периферичної крові знаходились у межах норми у всіх пацієнтів та у групі контролю (табл 4.3).

Таблиця 4.3

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

Форма ЛБ Показник	ІМЕ (n= 64)	ММЕ (n=16)	БЕФ ЛБ (n=22)	Контрольна група (n=27)
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]

Аналізуючи гендерні відмінності поміж пацієнтами з ЕФ ЛБ, відзначимо, що у хлопчиків з ІМЕ серединний рівень лейкоцитів становив 6.8 [5.6; 8.0 10⁹/л], у хлопчиків з ММЕ - 8.9 [8.3; 11.3] 10⁹/л. У дівчаток не виявлено істотних відмінностей при оцінці серединних рівнів паличкоядерних нейтрофілів. У пацієнток з ММЕ їх рівні становили - 2.0% [0.0; 2.0], у дівчаток з ІМЕ - 3.5% [2.0; 5.3]. Серединний рівень сегментоядерних нейтрофілів (39.5% [31.2; 47.3]) у контрольній групі зареєстровано найнижчим у порівнянні із пацієнтами з ЕФ та БЕФ ЛБ. Заразом у групі контролю серединний рівень лімфоцитів виявився вищим, аніж такий у пацієнтів з ММЕ та БЕФ ЛБ.

При оцінці маркерів запальних захворювань, нами встановлено, що найвища частка пацієнтів, у яких рівень СРП був в межах референтних значень, 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 виявилися нижчими у порівнянні із пацієнтами з ММЕ, проте результати є в межах вікової норми.

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 4.4.

Таблиця 4.4

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

Форма ЛБ Показник	ІМЕ (n=64)	ММЕ (n=16)	БЕФ ЛБ (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, аніж 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, аніж такий у пацієнтів з ІМЕ (25.0 [21.0; 28.0] Од/л) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

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 ІМЕ (у 15.6% [7.8-25.5] випадків) та з ММЕ (у 18.8% [4.1-40.8] випадків) було виявлено надмірно високі рівні IgM (>200 Од/мл) в сироватці крові. 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, аніж 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]) (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

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

Форма ЛБ Рівень антитіл	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 з ЕФ та БЕФ ЛБ до лікування представлена у додатку Г.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 (додаток Г.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. 4.4,4.5, додаток Г.1).

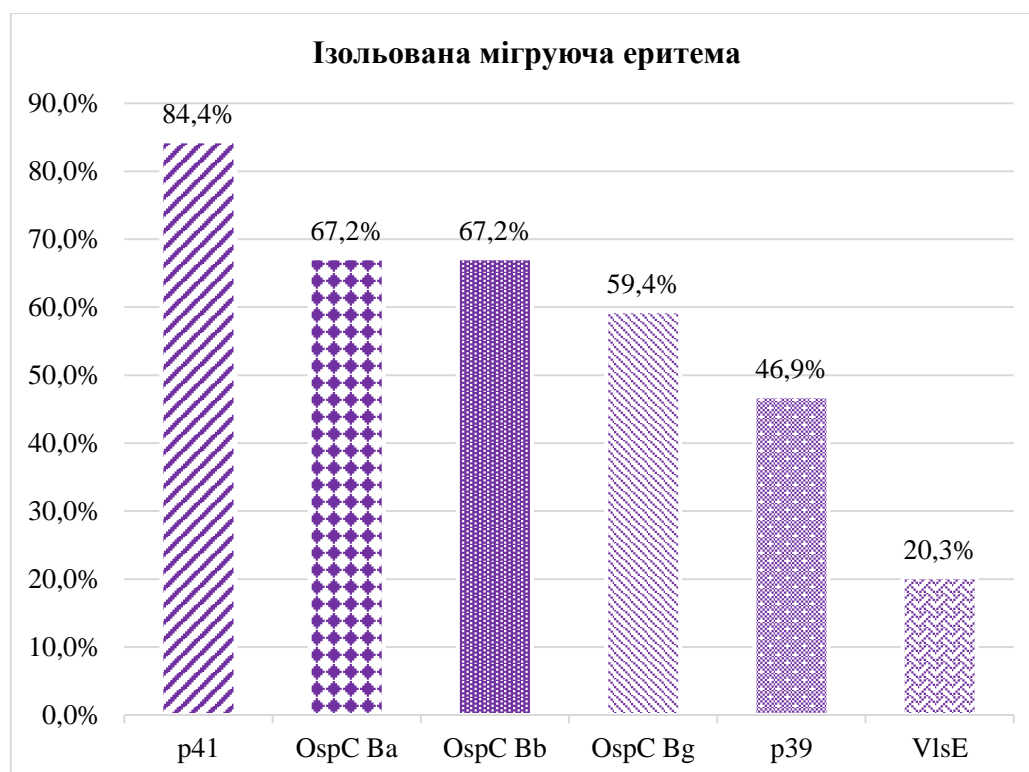


Рисунок 4.4 – Структура виявлених антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC (Ba, Bb, Bg), p41, p 39, VlsE в імуноблотаналізі у пацієнтів з ІМЕ до лікування

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. 4.4, 4.5).

Подібні показники виявлені серед пацієнтів чоловічої статі: у дітей з ізолюваною 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. 4.4, 4.5).

Такі ж відмінності прослідковувались і серед пацієнтів чоловічої статі: у дітей з ІМЕ частка ІgМ 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 ІgМ до антигену OspC Bb виявлено не було.

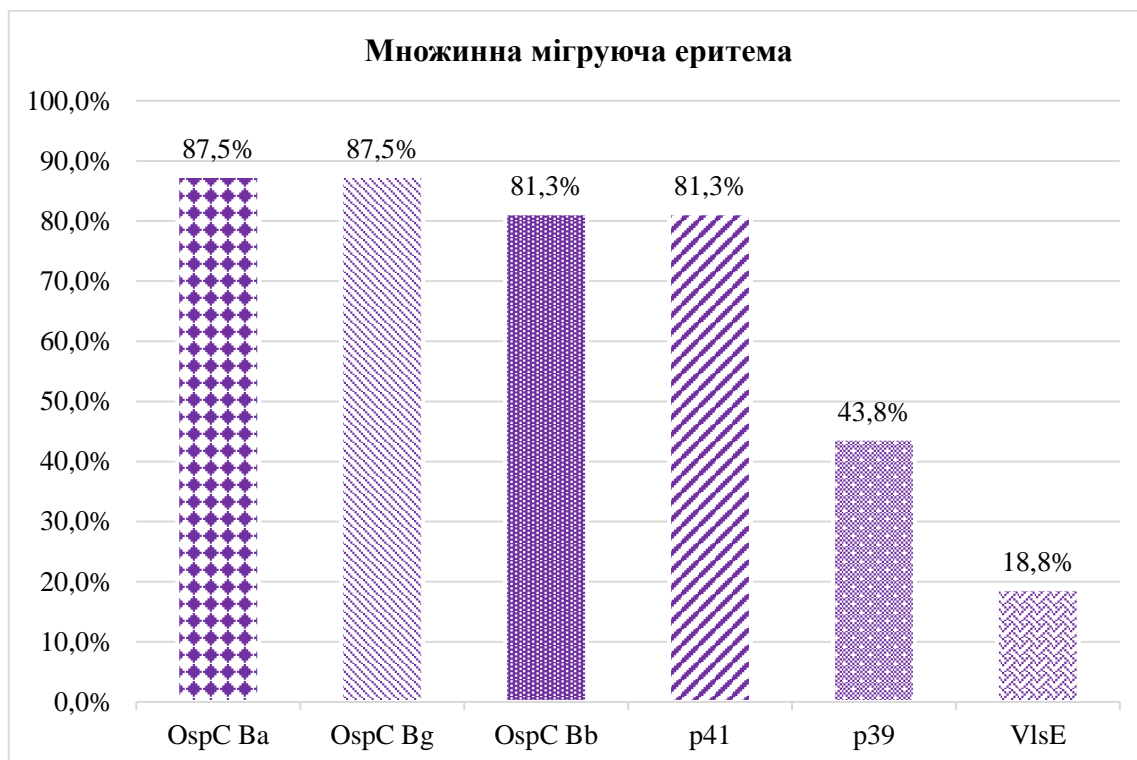


Рисунок 4.5 – Структура виявлених антитіл ІgМ до бореліоз-специфічних антигенів OspC (Ba, Bb, Bg), p41, p 39, VlsE в імуноблотаналізі у пацієнтів з ММЕ до лікування

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 ІgМ 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 ІgМ 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 ІgМ 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 ІgG 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. 4.6, 4.7, додаток Г.1).

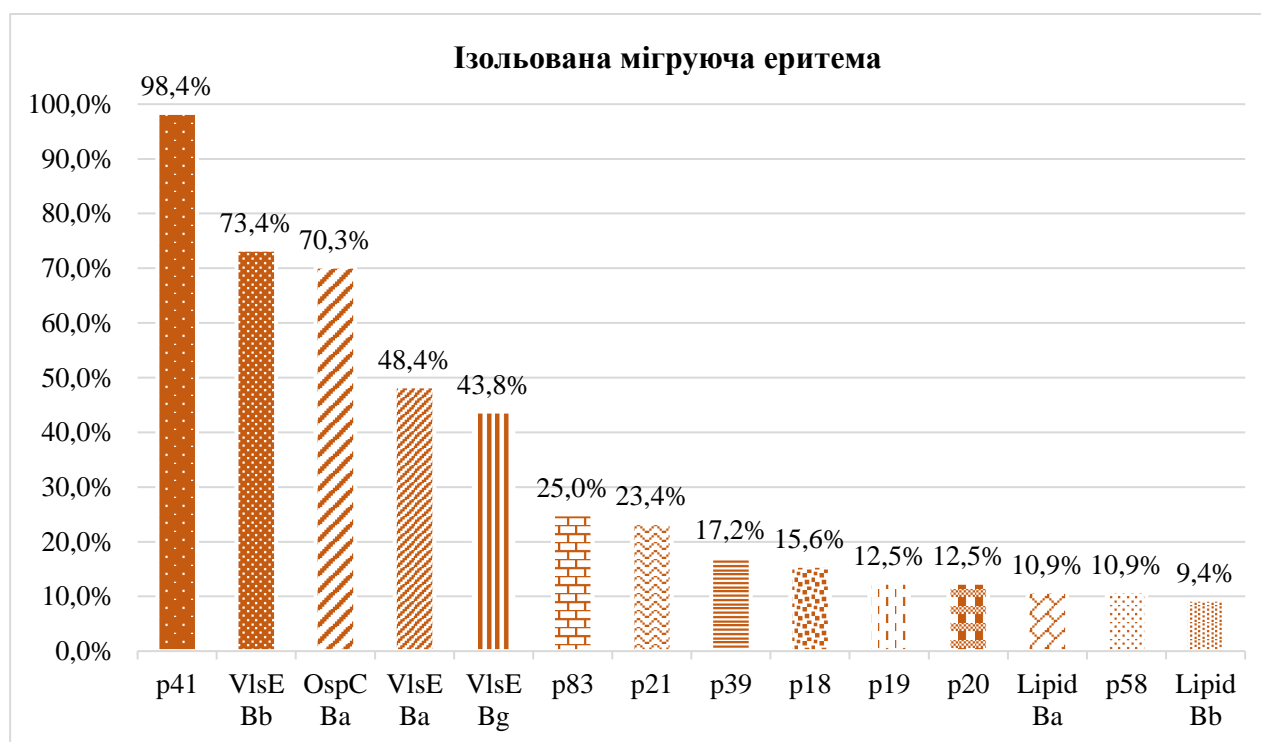


Рисунок 4.6 – Структура виявлених антитіл ІgG до бореліоз-специфічних антигенів VlsE (Ba, Bb, Bg), p41, OspC Ba, p83, p39, p20, p58, p21, p18, p19, Lipid Ba, Bb в імуноблотаналізі у пацієнтів з ІМЕ до лікування.

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. 4.7, Додаток Г.1). 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 пацієток з ІМЕ та ММЕ таких істотних відмінностей за даним показником виявлено не було.

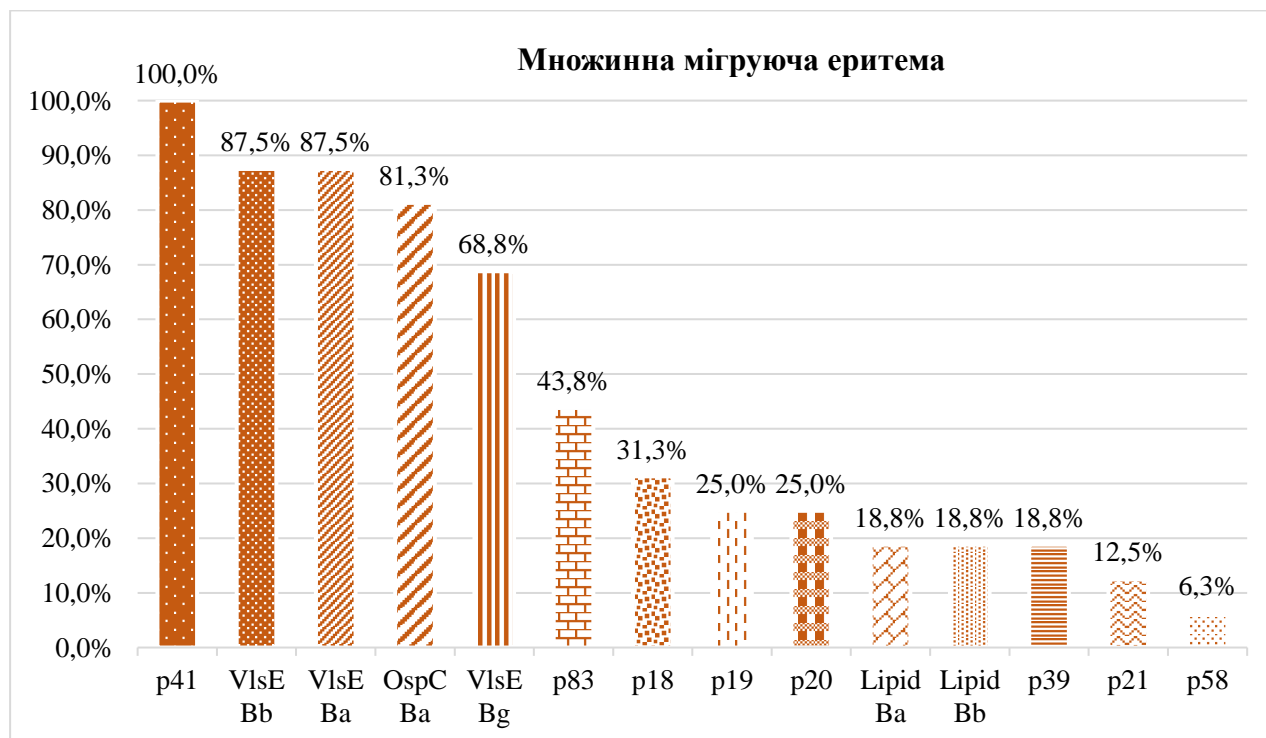


Рисунок 4.7 Структура виявлених антитіл IgG до бореліоз-специфічних антигенів VlsE (Ba, Bb, Bg), p41, OspC Ba, p83, p39, p20, p58,

p21, p18, p19, Lipid Ba, Bb в імуноблотаналізі 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 ME (43.9% [29.2-59.1], $p<0.0001$). Аналогічні відмінності зареєстровані і щодо антитіл до антигену OspC Ba – у пацієнтів з ізольованою ME їх частка становила 75.6% [61.5-87.4], $p<0.0005$ у порівнянні із пацієнтами з ММЕ.

4.1.1 Кореляційні взаємозв'язки у пацієнтів з еритемними формами Лайм-бореліозу.

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

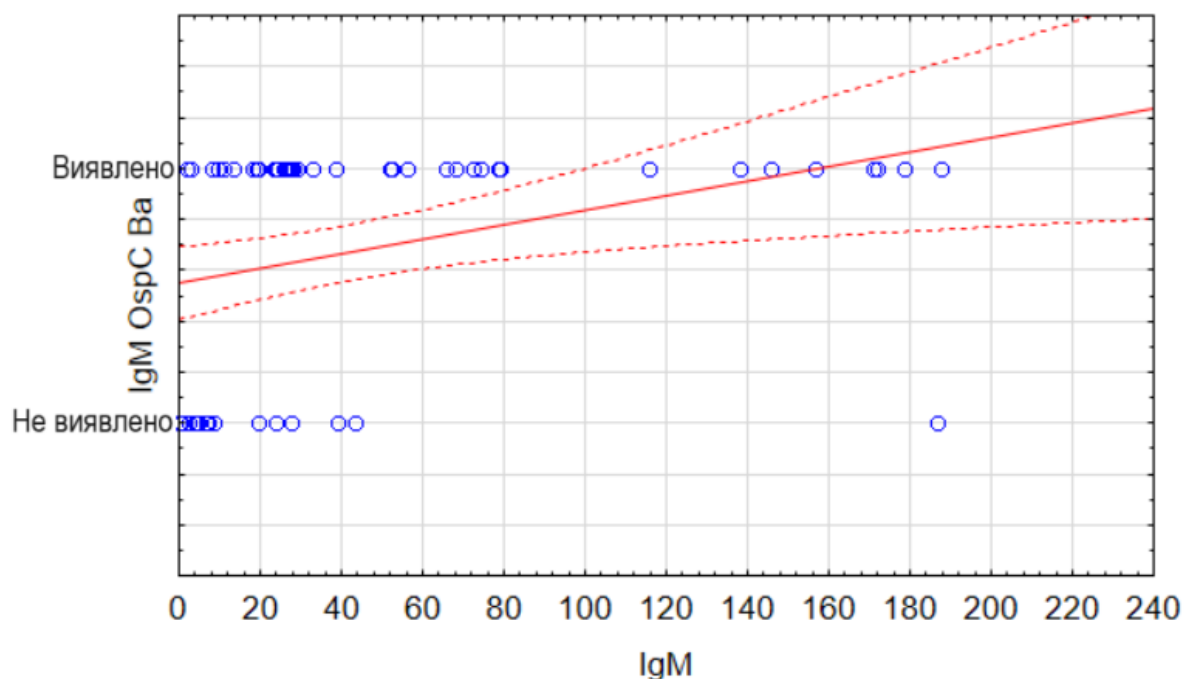
Частота наявності як ІМЕ, так і ММЕ у пацієнтів із еритемними формами захворювання достовірно поєднувалась із частотою виявлення антитіл класу IgM до антигенів OspC Ba та OspC Bg, а також IgG до антигену VlsE Ba, демонструючи середньої сили, протилежно направлений зв'язок для пацієнтів з ІМЕ ($r = -0.30$, $r = -0.34$, 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 сила 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. 4.8).



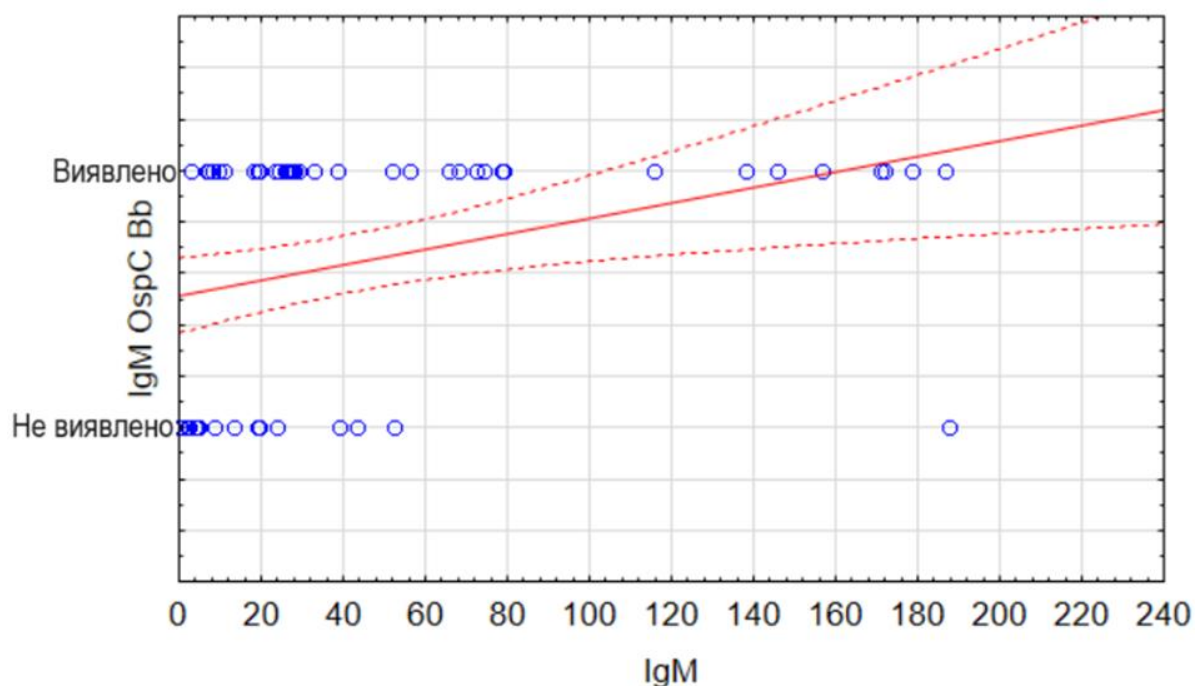


Рисунок 4.8 – Кореляційні зв'язки між рівнем антитіл класу IgM та частотою виявлення антитіл IgM до антигенів OspC Ba та OspC Bb у пацієнтів з ЕФ ЛБ

У пацієнтів з ЕФ ЛБ вищі рівні IgG достовірно поєднувались із вищою частотою виявлення антитіл цього ж класу до антигену p39 ($r=0.31$, $p<0,05$, 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 p83 ($r=0.32$, прямий зв'язок середньої сили, $p<0,05$).

Аналізуючи особливості локалізації МЕ у цієї групи пацієнтів, відзначено ряд достовірних зв'язків (Додаток В). Так, зростання рівня IgG ($r=0.38$, прямий зв'язок середньої сили, $p<0,05$) та частоти виявлення антитіл класу IgM до антигену p39 ($r=0.27$, 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 p41 ($r=-0.34$, зв'язок середньої сили, $p<0,05$), на шії – 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 p39 ($r=0.35$, прямий зв'язок середньої сили, $p<0,05$).

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

4.2 Клінічно-лабораторні особливості пацієнтів з безеритемною формою Лайм-бореліозу до лікування.

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.

Серединне 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.4.1).

Наводимо клінічне спостереження.

Наприкінці серпня 2020 року, мати хлопчика С., 14 років, звернулася на консультацію до педіатра з приводу болю голови в лобно-скроневій ділянці у її дитини, відчуття перебоїв у серцевій діяльності, наростання інтенсивності болю голови, епізод втрати свідомості.

Укусу кліща в анамнезі не було. Дитина часто контактувала з домашніми тваринами, на яких не раз зауважували велику кількість кліщів.

Беручи до уваги, появу відчуття перебоїв у роботі серця, які виникли вперше, дитині було проведено ЕХО-КГ та ХМЕКГ.

Висновок Ехо-КГ: Ехокардіограма не виявила відхилень.

Висновок ХМ-ЕКГ: Пацієнту було проведено ХМ ЕКГ у модифікованих біполярних відведеннях V_1 , V_5 , AVF впродовж 24 годин. За час усього спостереження реєструвався базовий синусовий ритм зі середньодобовою ЧСС 78 уд/хв з атріовентрикулярною блокадою I ступеня (тривалість максимального pq - 200 мсек). Під час спостереження зафіксовано 32 надшлуночкові екстрасистולי. Реєструвалися епізоди синусової брадикардії з мінімальною ЧСС 51 уд/хв в пасивний період спостереження. Після фізичної активності зафіксовано безсимптомну паузу тривалістю 2.5 секунди зумовлену атріовентрикулярною блокадою II ступеня. Коригований інтервал QT (на ЧСС 60 уд/хв) - 359 мс.

Після отриманих даних, дитину було скеровано на консультацію та дообстеження до дитячого кардіореєвматолога.

На момент огляду: Sat O₂ - 97%, ЧД -18/хв, ЧСС - 76 уд/хв, АТ – 100/700 мм рт.ст, пальпувався пульс на стегнових артеріях.

Хлопчику було проведено ЕКГ-дослідження. Заключення: АВ-блокада 1 ступеня (рис. 4.9).

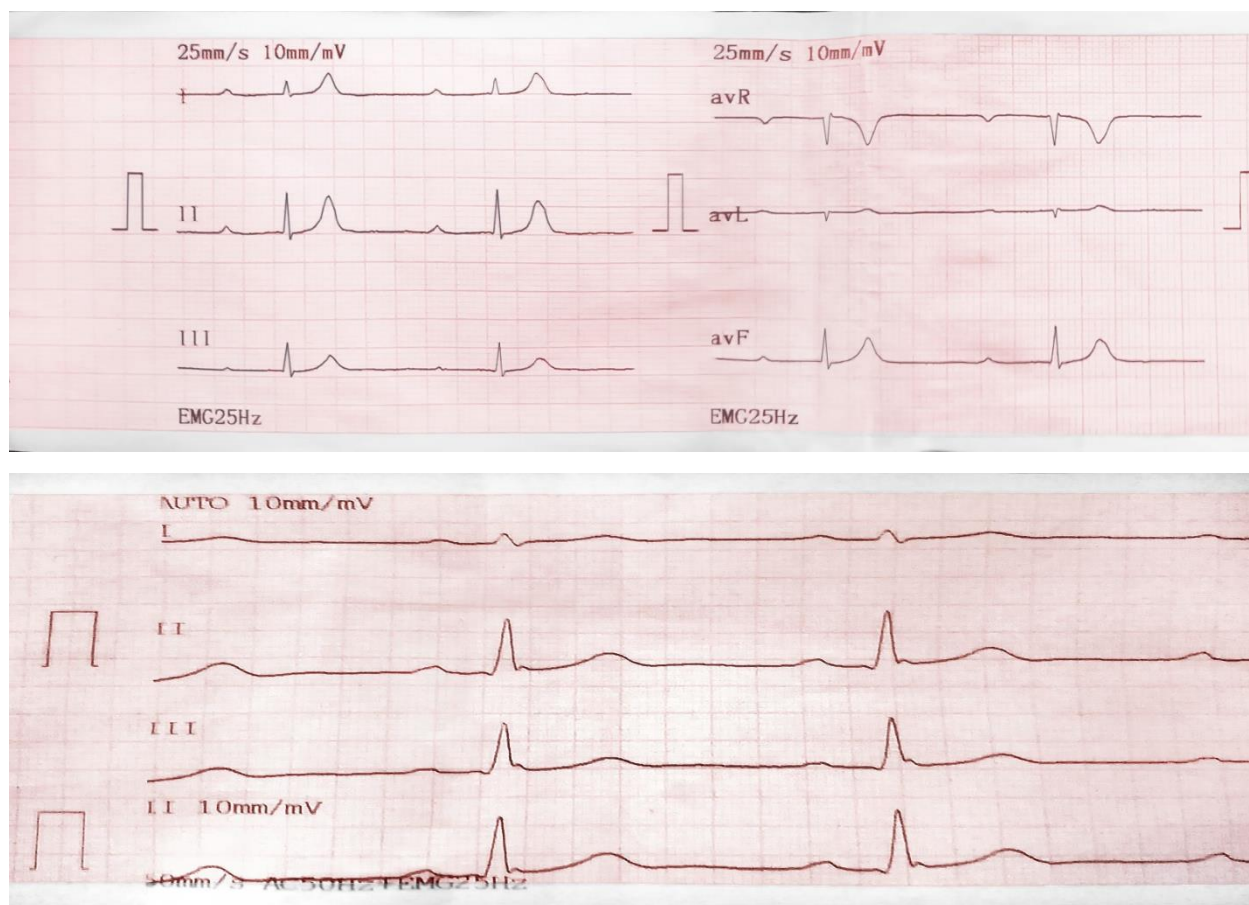


Рисунок 4.9 – Атріовентрикулярна блокада 1 ступеню в пацієнта 14 років (ЧСС-44 уд/хв, PR-260 мс, P-120 мс, QRS-102 мс, T-200 мс). Діагноз: Лайм-бореліоз: рання дисемінована стадія, АВ-блокада 1 ступеню.

Для виключення стрептококової етіології та автоімунних процесів було взято мазок з носа і зіву на бета-гемолітичний стрептокок групи А, проведено аналіз на СРП, АСЛО та РФ.

КФК-МВ – 26 МО/л (нормальні діапазони < 25 МО/л).

Загальний аналіз крові: еритроцити – $5,23 \times 10^{12}/л$, HGB – 156 г/л, тромбоцити – $270 \times 10^9/л$, лейкоцити – $7,53 \times 10^9/л$, нейтрофіли – 46,6 %, лімфоцити – 27, 9 %, моноцити – 9,4 %, еозинофіли – 15 %, базофіли – 1,1 %, ШОЕ – 2 мм/год. СРП – 12 мг/л (нормальний діапазон < 5 мг/л). РФ – 10 МО/мл (нормальний діапазон < 14 МО/мл). Антистрептолізин «О» – 240 МО/мл (нормальні діапазони 63-250 (МО/мл).

Пацієнта було направлено на консультацію до лікаря-інфекціоніста дитячого, яким було призначено аналіз на антитіла IgM, IgG до *Borrelia burgdorferi* та імуноблот IgM, IgG, з метою виключення діагнозу хвороби Лайма.

Результати аналізів прийшли позитивними.

IFA, ELISA - антитіла до *Borrelia burgdorferi* були позитивними: IgM - 26.23 Од/мл (позитивні >22), IgG - 160.95 Од/мл (позитивні >22).

Позитивний імуноблотаналіз IgM, IgG до *Borrelia burgdorferi* (IgM імуноблот: р 41 виявлений; IgG імуноблот: виявлені VlsE (*Borrelia afzelii*), VlsE (*Borrelia burgdorferi*), VlsE (*Borrelia garinii*), р83 р 41, р 39, OspC (*B.afzelii*), р18- проміжний результат, IgG – виявлений).

Після встановлення причини АВ-блокади - було призначене ефективне лікування Лайм-кардиту. Через 3 тижні після завершення антибіотикотерапії (доксациклін) було проведено повторне ЕКГ дослідження, яке відповідало нормі.

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*.

Не виявлено істотних відмінностей виявлено при порівнянні серединних значень показників загального аналізу крові з ЕФ, БЕФ ЛБ та групи контролю (табл. 4.3.).

У пацієнтів з безеритемними формами Лайм-бореліозу серединні рівні лейкоцитів та ШОЕ виявились вищими, аніж такі у групі контролю. Також серединний рівень ШОЕ у групі контролю був нижчим, аніж такий у пацієнтів з ІМЕ (табл.4.3).

У дівчат з БЕФ ЛБ серединні рівні паличкоядерних нейтрофілів виявились вищими (2.5% [2.0; 6.8]), ніж у пацієток 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. 4.3).

При оцінці маркерів запальних захворювань, нами встановлено, що рівень СРП в межах референтних значень, у дітей з БЕФ ЛБ, був зареєстрований у близько третини пацієнтів (27.3% [11.2-47.3] випадків). Однак пацієнти з 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 (табл. 4.4) .

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 з ІМЕ ІЛ-6 <1.5 пг/мл визначався у 87.8% [76.2-95.9]) випадків, а у дітей з БЕФ ЛБ у 54.5% [26.0-81.5] випадків. Серед осіб контрольної групи частка тих, у кого рівень ІЛ-6 становив <1.5 пг/мл склала 92.6% [80.0-99.2], відрізняючись від такої у пацієнтів з ММЕ та БЕФ ЛБ.

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 (табл. 4.4) .

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 IL-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, $p=0.02$) (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

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

Показник Форма ЛБ	Кількість (n)	КФК-МВ, Од/л
БЕФ ЛБ	22	25.0 [16.3; 31.8] #
Контрольна група	27	21.0 [19.5; 23.5]

- $p<0,05$ у порівнянні з ММЕ

Рівень АСЛО в межах референтних значень 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 вищими (178.0 100.0; 234.0] МО/мл), ніж у пацієнок з ММЕ (98.0 [34.0; 110.0] МО/мл). Проте за даним показником клінічні групи поміж собою достовірно не відрізнялись ($p>0.05$).

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

ізолюваною 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.

До лікування надмірно високі рівні IgM до *B.burgdorferi* (>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 в імуноблотаналізі 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 Ва (рис.4.10, додаток Г.1).

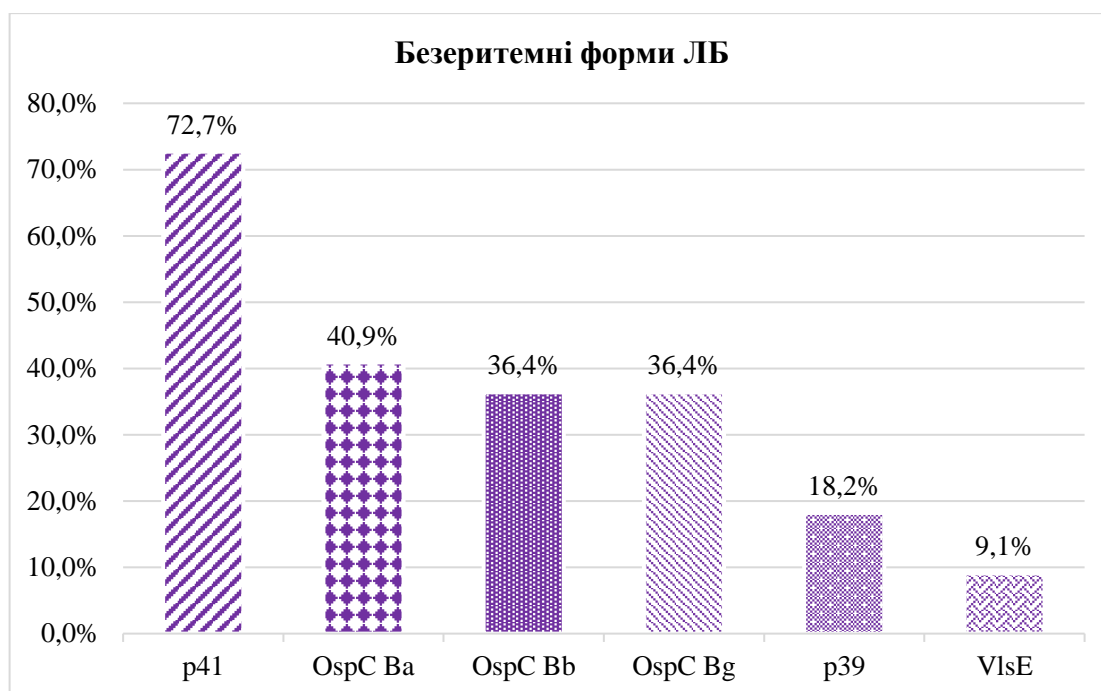


Рисунок 4.10 – Структура виявлених антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC (Ba, Bb, Bg), p41, p 39, VlsE в імуноблотаналізі у пацієнтів з БЕФ ЛБ до лікування.

У хлопчиків з БЕФ ЛБ антитіла класу IgM до антигену p41 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 дітей 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 виявилося 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).

Надмірно високі рівні IgG >200 Од/мл в сироватці крові 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. 4.11, додаток Г.1).

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. 4.11, додаток Г.1).

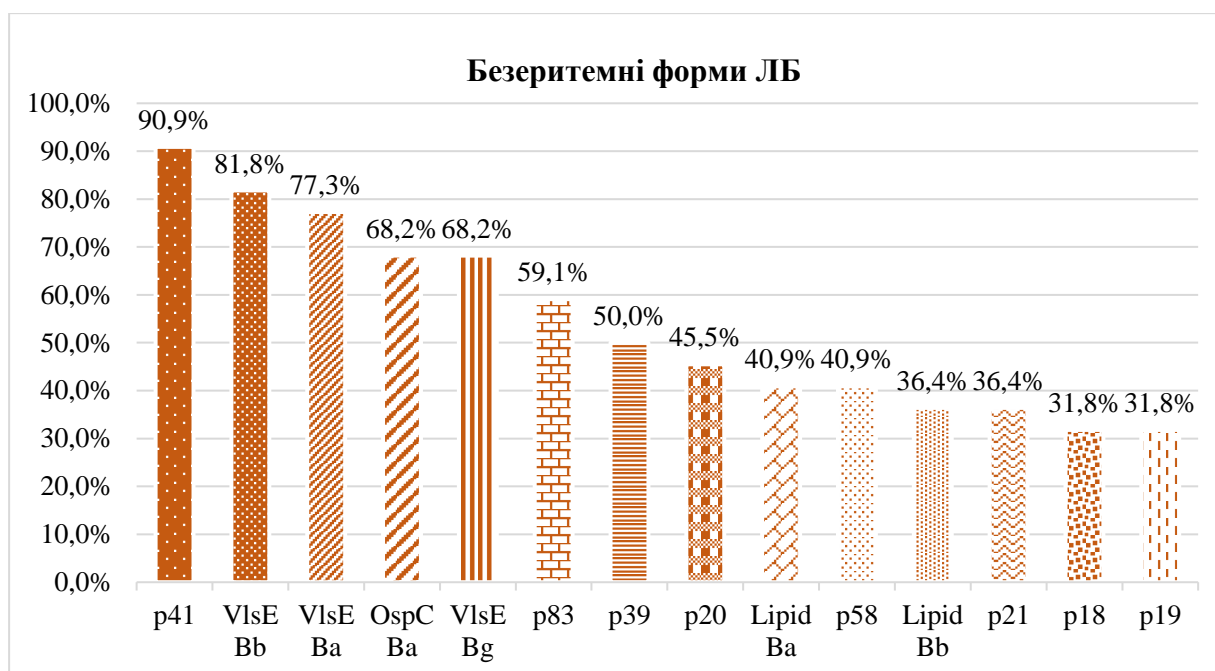


Рисунок 4.11 – Структура виявлених антитіл IgG до бореліоз-специфічних антигенів VlsE (Ba, Bb, Bg), p41, OspC Ba, p83, p39, p20, p58, p21, p18, p19, Lipid Ba, Bb в імуноблотаналізі у пацієнтів з БЕФ ЛБ до лікування

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 пацієнтами з ЕФ та БЕФ ЛБ встановлено, що за даним показником серед хлопців істотних відмінностей зафіксовано не було; натомість у когорті пацієнок з БЕФ ЛБ частка антитіл до антигену p39 виявилась достовірно вищою (54.5% [26.0-81.5]), аніж така у пацієнок з ізолюваною 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 з ЕФ та БЕФ ЛБ не було виявлено.

Наводимо клінічне спостереження

На початку липня 2021 року, 14 річну дівчинку з Львівської області укусив кліщ. Укус припав на ліву повіку, між віями. Мама дівчинки самотійно зняла кліща, місце укусу було злегка червоне і швидко зажило.

З анамнезу відомо, що 3 роки тому дитина хворіла на вітряну віспу. Дитина лікувалась амбулаторно, протівірусна терапія не проводилась.

Через 10 днів після укусу кліща дівчинку почали турбувати головні болі, болі в ділянці верхньої та нижньої щелеп, також були епізоди головокружіння та сильного дзвону в вухах.

Через виражений біль голови звернулись за допомогою до щелепно-лицевого хірурга та нейрохірурга, які заперечили свою патологію. Дівчинка консультована лікарем-ортопедом, який запідозрив проблему з боку скронево-нижньощелепного суглобу і спільно з ортодонтом було призначено ортодонтичні капи для лікування больового синдрому дитини.

20 липня в дівчинки з'явився герпетичний висип на нижній губі (на внутрішній і зовнішній частині губи). Була оглянута оториноларинголом, при об'єктивному обстеженні патологічних змін не виявлено.

З кінця липня до середини серпня дитина носила ортодонтичні капи, але больовий синдром не слабшав, з'явився біль за вухом справа, який іррадіював в шию справа та праве плече, головний біль все частіше супроводжувався нудотою, також турбував біль в м'язах та кістках, ломота в тілі, загальна слабкість, сонливість.

20 серпня мама дівчинки зауважила зміни правої сторони обличчя дитини і звернулась до невропатолога. Був поставлений діагноз - параліч лицевого нерва справа (права сторона обличчя нерухома, око не закривалось, брова не піднімалась, згладжена носо-губна складка - 3

ступінь за системою Хауза-Брікмана) та призначене лікування, яке тривало 8 днів без позитивної динаміки.

27 серпня дитину госпіталізують в неврологічне відділення КМДКЛ з діагнозом параліч лицевого нерва справа.

Результати електронеуроміографії (27.08.20): виявлено зниження швидкості проведення по правому лицевому нерву і становить по 2-ій гілці 76% від норми, по 3-ій гілці 60 % від норми. М-відповіді значно зменшені по амплітуді з 3 гілки.

За два тижні інтенсивного лікування (дексаметазон, НПЗП, вітаміни групи В, магнітотерапія, фонофорез, карбамазепін) всі симптоми ураження лицевого нерва зникають і дитину виписують.

Через два дні після виписки, дитина прокидається зранку з набряком і нерухомою лівою половиною обличчя.

14.09- дівчинку знову госпіталізують, вже з діагнозом параліч лицевого нерва зліва. Дитину турбував біль за вухом зліва, знову з'явився біль голови, ліва сторона обличчя повністю нерухома, око не закривалось, брова не піднімалась, носогубна складка опущена, нерухома, набряк лівої половини обличчя(4 ступінь ураження лицевого нерва за системою Хауза-Брікмана). Скарг на зниження слуху не було.

15-16.09-з'явився висип герпесу на верхній губі зліва і під носом. Лікар запідозрив синдром Рамзі-Ханта і призначив ацикловір 0,6 Зр/д на 3 тижні.

Огляд ЛОР-а - герпетичних висипань в ділянці слухового ходу нема, барабанна перетинка без змін.

На початку жовтня, мама дівчинки звернулась за додатковою консультацією до лікаря-інфекціоніста дитячого, який беручи до уваги укуси кліща в анамнезі та часті герпетичні висипання, призначив аналіз на антитіла IgM, IgG до *B. burgdorferi*, ПЛР до герпесу 1,2 типу, та беручи до уваги больовий синдром при ураженні лицевого нерва, IgM, IgG та ПЛР до *Varicella Zoster virus*.

IFA, ELISA - Антитіла до B.burgdorferi прийшли позитивними: IgM - 36.88 IU/ml (positive >22), IgG - 163.05 IU/ml (positive >22).

Тому дівчинці призначили ще імуноблот IgM, IgG до B.burgdorferi.

IgM імуноблот (euroimmune): p41, OspC Bb, OspC Ba, OspC Bg, IgM all are equivocal.

IgG імуноблот (euroimmune): VlsE (Borrelia afzelii) positive, VlsE (Borrelia burgdorferi) positive, VlsE (Borrelia garinii) equivocal, p83 positive, p41 positive, p39 positive, IgG positive.

ПЛР до герпес вірусів 1, 2 типу – від'ємний.

Антитіла до VZV IgM - 2,365 (positive >1,0), IgG - 6,239 (positive >1,0).

ПЛР до VZV- від'ємний.

Загальний аналіз крові: RBC - 4,83 x 10¹²/l, HGB- 13,1 g/dl, Plt- 325 x10⁹/l, WBC- 9,63 x10⁹/l, neutrophils- 44 %, lymphocytes- 40 %, monocytes- 6 %, eosinophils – 1 %, basophils – 0 %, ESR- 7 mm/h.

Відповідно до результатів обстеження, дівчинці було призначено доксицилін 100 мг 2р/д на 21 день та Валацикловір 1000 мг 3р/д 7 днів.

4.2.1 Кореляційні взаємозв'язки у пацієнтів з безеритемними формами Лайм-бореліозу.

У пацієнтів із БЕФ ЛБ наявність антитіл IgM до *B.burgdorferi* в ІФА 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. 4.12).

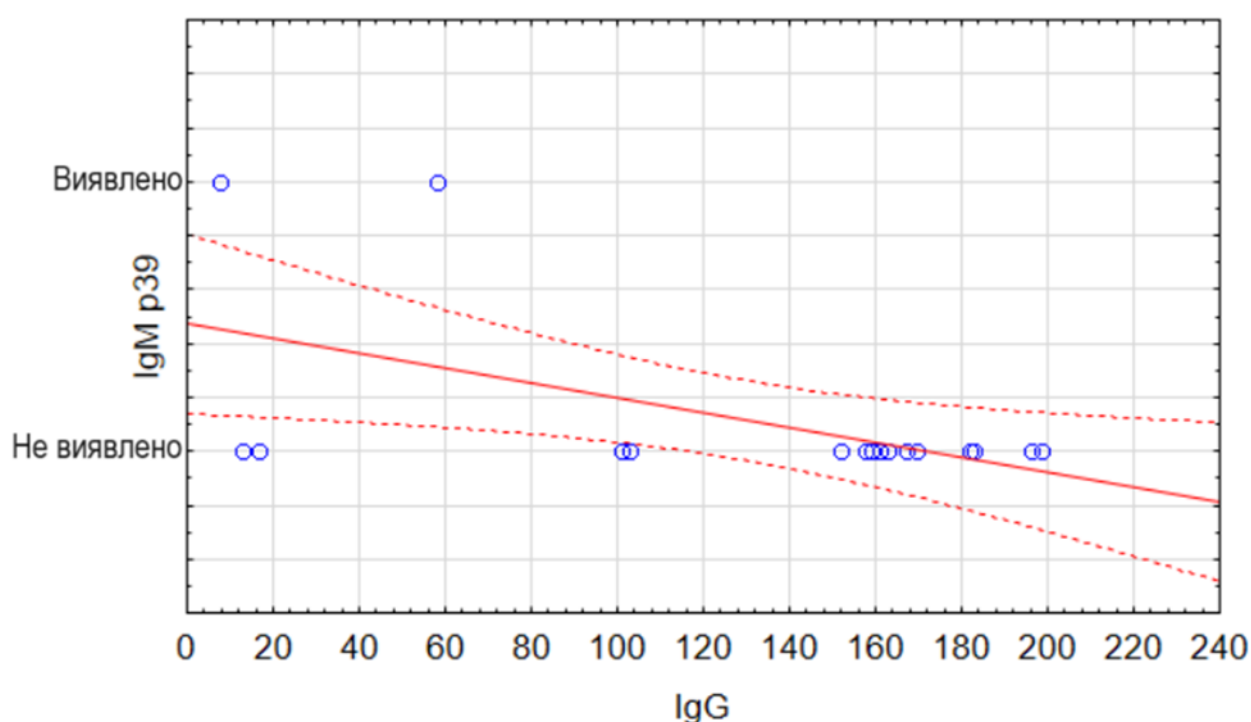


Рисунок 4.12 – Кореляційний зв'язок між рівнем антитіл класу IgG та антитілами IgM до антигену p39 у пацієнтів з БЕФ ЛБ

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 (данс про укусу кліща та сезонність укусу), наявністю і рівнями антитіл класу IgG і IgM та антитілами до антигенів OspC_{Ba}, OspC_{Bb}, OspC_{Bg}, p41, VlsE_{Ba}, VlsE_{Bb}, VlsE_{Bg}, p83, p39, 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. 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 (3.1 [2.7; 3.3]) та ММЕ (2.3 [2.1; 2.8]) ($p=0.03$ та $p=0.03$ відповідно).

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

4. 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 $p=0.01$).

5. IgM до OspC усіх борелій, p 41 були достовірно вищими у пацієнтів з ЕФ ЛБ. IgG до VlsE Bb найчастіше виявлялось у пацієнтів з ММЕ, тоді як IgG до VlsE Ba – в дітей з БЕФ ЛБ.

6. 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 Bb виявлявся позитивним у всіх хлопців, а IgM до OspC Bg виявлявся у 88,9% дівчат з ММЕ.

7. У пацієнтів з БЕФ ЛБ IgM до OspC Ba, OspC Bb, OspC Bg виявлялися достовірно рідше в порівнянні з дітьми з ІМЕ та ММЕ; IgG до p39 виявлялися достовірно вищими ($p=0.04$) ніж у пацієнтів з ММЕ.

8. У пацієнтів з ЕФ ЛБ зареєстровано прямий достовірний зв'язок середньої сили між наявністю антитіл IgM і частотою наявності антитіл цього класу до антигенів OspC Ba, OspC Bb, OspC Bg, антигену p41; антитіл IgG до антигенів VlsE Ba, VlsE Bb, VlsE Bg, OspC Ba, а також до антигену p39 ($r=0.31$, $p<0,05$).

9. У пацієнтів з БЕФ ЛБ встановлено прямий достовірний середньої сили зв'язок між наявністю антитіл IgM та антитіл IgG до антигену VlsE Bb.

4.3 Клінічно-лабораторні особливості пацієнтів з еритемною та безеритемною формою ЛБ після лікування.

Через 6 місяців після проведеного лікування найнижчим серединний рівень 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 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 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 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 до *B.burgdorferi* >200 Од/мл зареєстровано не було.

Частка пацієнтів, у яких було виявлено IgM до бореліоз-специфічних антигенів в імуноблотаналізі 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 ($p>0.05$) (рис. 4.13, додаток Г.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 р41 (Рис. 3.7,3.8,3.9, Табл. 3), при чому найбільша частка дітей із верифікованою наявністю антитіл до даного антигену, була у пацієнтів з ММЕ (81.3% [59.2-95.9]), достовірно не відрізняючись, 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 виявлені антитіла класу IgM до р41, достовірно відрізняючись 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 дівчат констатовано не було.

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

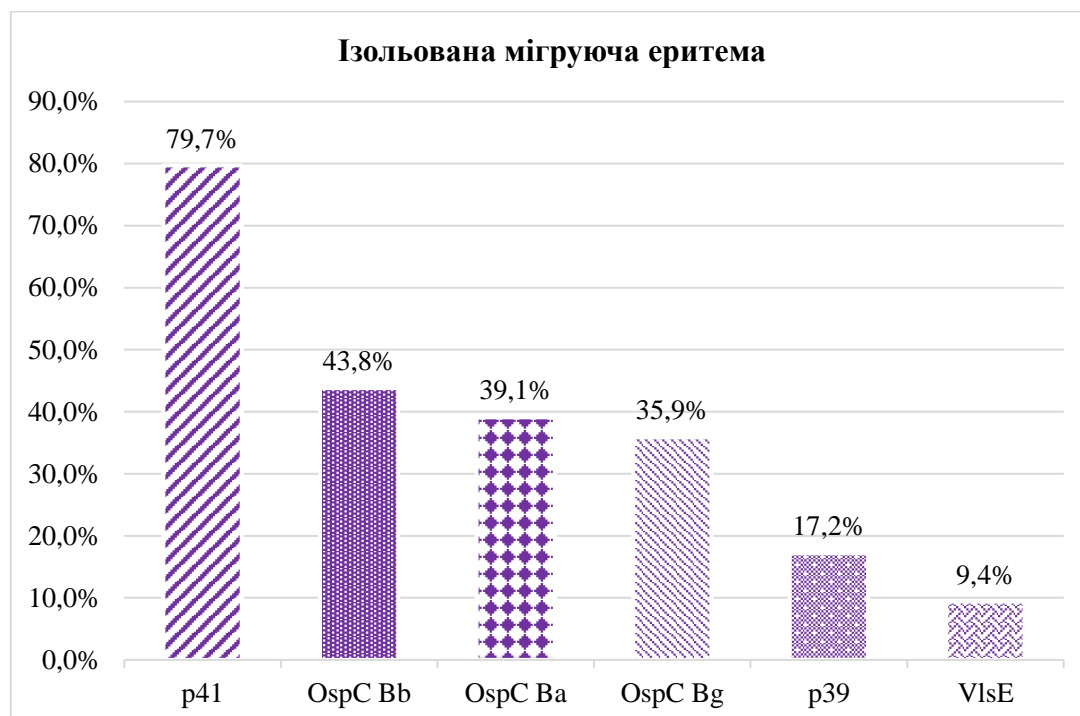


Рисунок 4.13 – Структура виявлених антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC (Ba, Bb, Bg), p41, p 39, VlsE в імуноблотаналізі у пацієнтів з ІМЕ в динаміці через 6 місяців

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 4.13, 4.14, 4.15).

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 р39 у хлопчиків з ЛБ 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.

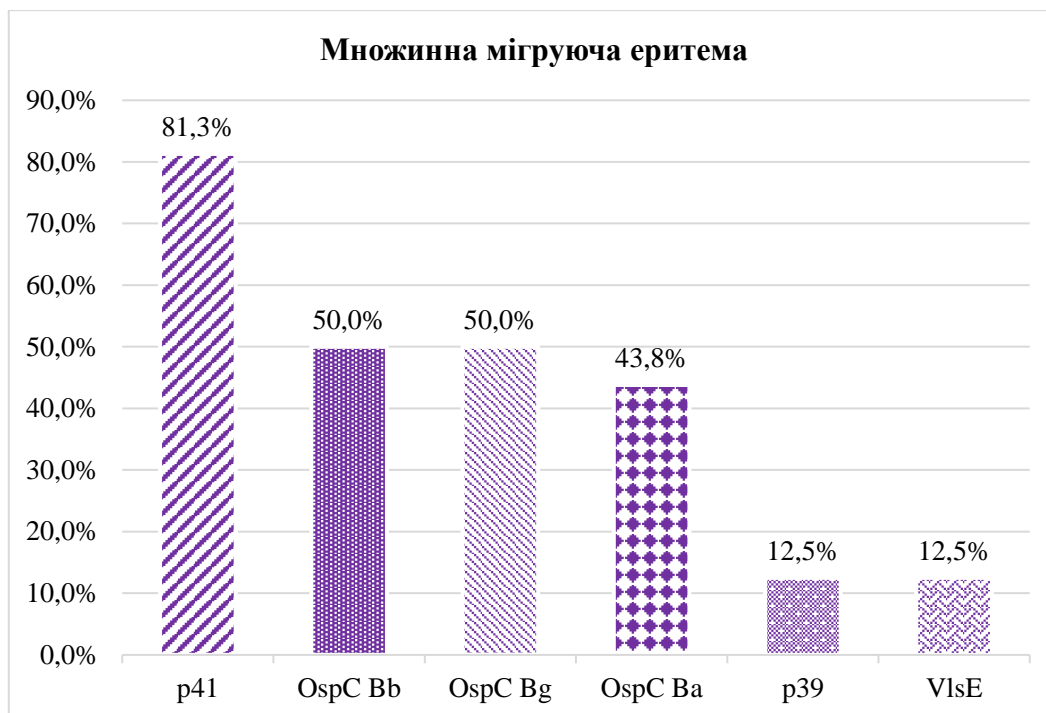


Рисунок 4.14 – Структура виявлених антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC (Ba, Bb, Bg), p41, p 39, VlsE в імуноблотаналізі у пацієнтів з ММЕ в динаміці через 6 місяців

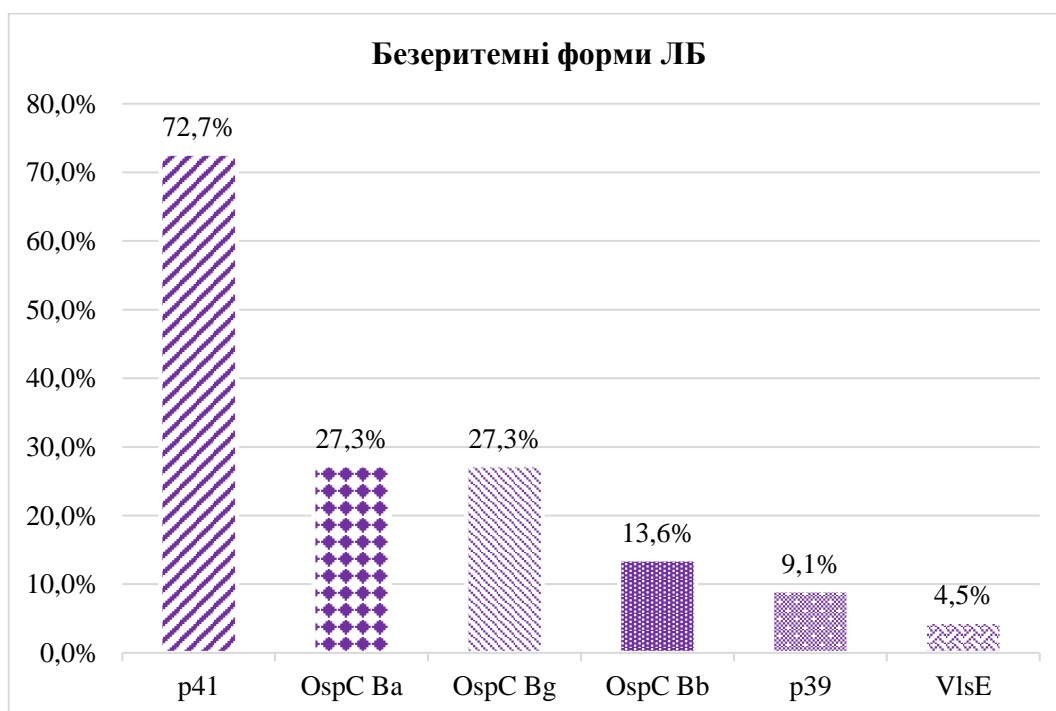


Рисунок 4.15 – Структура виявлених антитіл IgM до бореліоз-специфічних антигенів OspC (Ba, Bb, Bg), p41, p 39, VlsE в імуноблотаналізі у пацієнтів з БЕФ ЛБ в динаміці через 6 місяців

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 пацієнток з БЕФ ЛБ (63.6% [34.5-88.1]). Подібних істотних відмінностей серед пацієнтів чоловічої статі не зареєстровано.

В усіх пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ найвищими були частки виявлених IgG до p41 та VlsE Bb. (рис. 4.16, 4.17, 4.18, додаток Г.2).

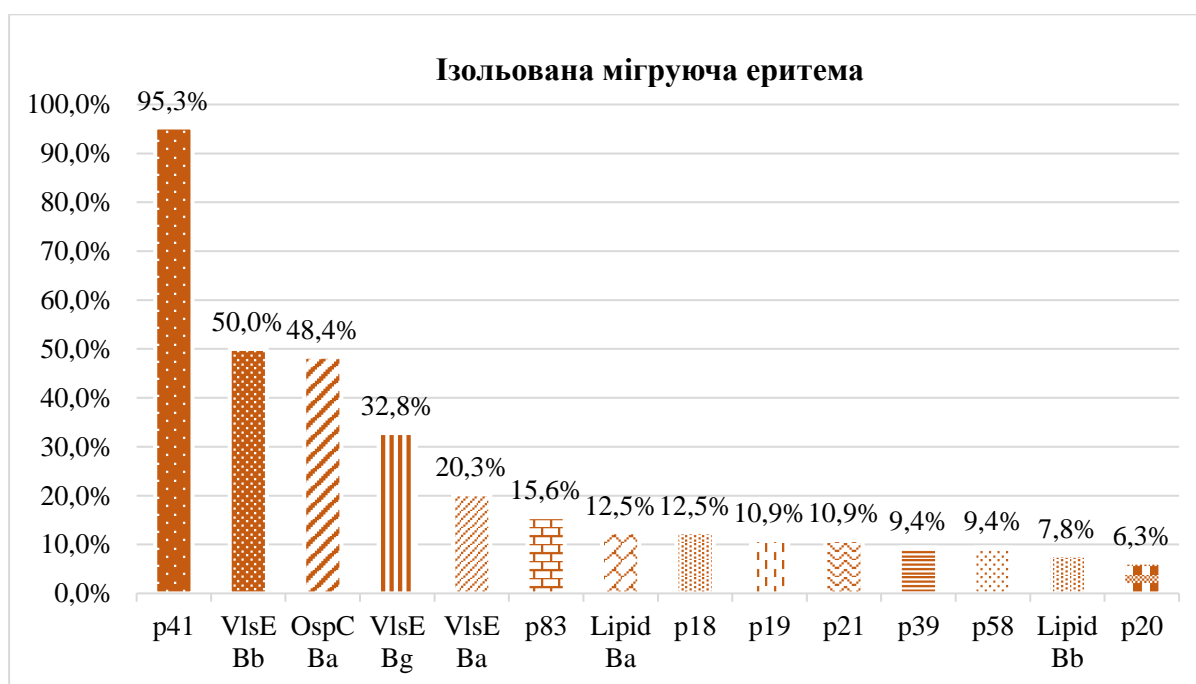


Рисунок 4.16 – Структура виявлених антитіл IgG до бореліоз-специфічних антигенів VlsE (Ba, Bb, Bg), p41, OspC Ba, p83, p39, p20, p58, p21, p18, p19, Lipid Ba, Bb в імуноблотаналізі у пацієнтів з ІМЕ в динаміці через 6 місяців

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 до антигену 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].

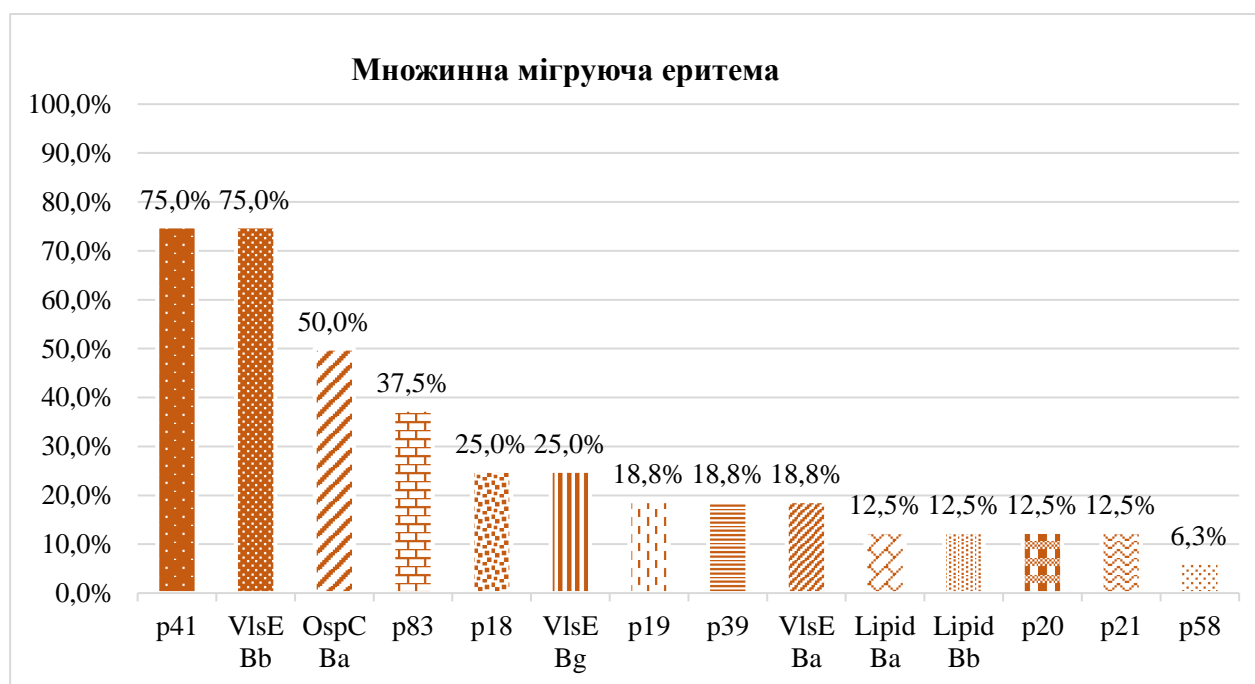


Рисунок 4.17 – Структура виявлених антитіл IgG до бореліоз-специфічних антигенів VlsE (Ba, Bb, Bg), p41, OspC Ba, p83, p39, p20, p58, p21, p18, p19, Lipid Ba, Bb в імуноблотаналізі у пацієнтів з ММЕ в динаміці через 6 місяців

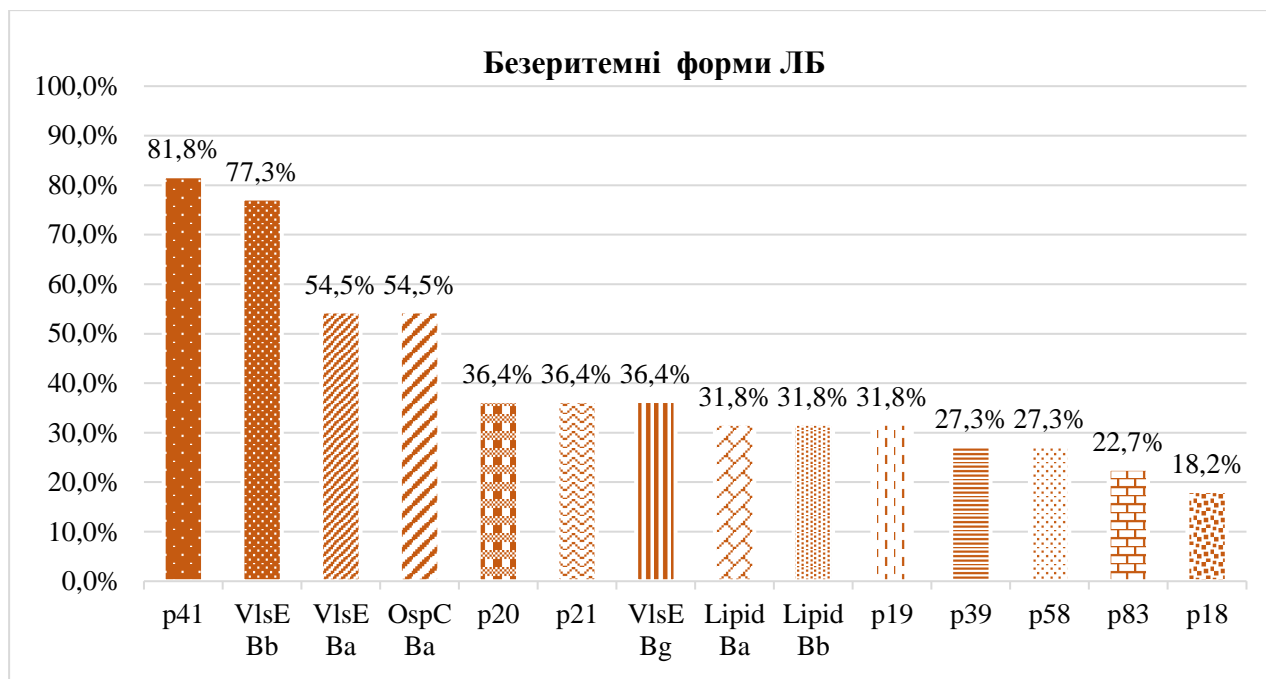


Рисунок 4.18 – Структура виявлених антитіл IgG до бореліоз-специфічних антигенів VlsE (Ba, Bb, Bg), p41, OspC Ba, p83, p39, p20, p58, p21, p18, p19, Lipid Ba, Bb у пацієнтів з БЕФ ЛБ в динаміці через 6 місяців

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 серед усіх пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ 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 імуноглобулінів М до *B.burgdorferi* були достовірно вищі ($p=0.004$ та $p=0.048$). Подібні відмінності було відзначено 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 в сироватці крові.

4. Серединний рівень КФК-МВ як до лікування ($p=0.03$) так і після ($p=0.0001$) у пацієнтів з ММЕ був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ІМЕ.

5. У хлопців з ІМЕ IgM до OspC Va 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 Vg виявився найвищим, складаючи 77.8% [46.8-97.3] та достовірно ($p=0.03$ та $p=0.002$) відрізнячись від такого у пацієнток 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 Vb 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 МЕ (7.3% [1.5-17.2], $p=0.02$) та ММЕ, де антитіла до даного антигену не виявлено у жодного із пацієнтів ($p=0.004$).

4.4 Порівняльна характеристика результатів лабораторних досліджень у пацієнтів з Лайм-артритом та артритами іншої етіології.

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

Середнє значення віку пацієнтів з артритами іншої етіології складало 7,0 [6,0; 12,0] років та 8,0 [5,0; 10,0] років у дітей із підтвердженим Лайм-артритом. Серед 16 дітей зі суглобовим синдромом спостерігалось 56,25% хлопчиків та 43,75% дівчаток. У структурі пацієнтів з артритами іншої етіології хлопчики склали 66,7% [34,6-91,9], із підтвердженим 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 статевою ознакою пацієнти між собою достовірно не відрізнялись ($p>0,05$).

Ми дослідили показники загального аналізу крові, маркерів запальних захворювань – С-реактивного протеїну (СРП), а також рівень прозапального цитокіну ІЛ-6. Оцінили рівні креатинфосфокінази, фракцію МВ (КФК-МВ), рівень антитіл IgM, IgG, а також вибрані показники імуноблоту IgM для дослідження етіологічної структури ЛА (антитіла до антигенів OspC Ba,

OspC Bb і OspC Bg) та IgG (антитіла до антигенів VlsE Ba, VlsE Bb та VlsE Bg).

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 середнє значення показника паличкоядерних нейтрофілів виявилось вищим у порівнянні із таким у пацієнтів з підтвердженим Лайм-артритом. Достовірних відмінностей між іншими проаналізованими показниками загального аналізу крові виявлено не було (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

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

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

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 ІЛ-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 артритами іншої етіології, де їх частка із такими рівнями ІЛ-6 становила 44,4% [15,4-75,8]. За даним показником групи поміж собою достовірно не відрізнялись ($p>0,05$).

При оцінці серединних рівнів ІЛ-6, виявлено, що у пацієнтів з артритами 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. 4.9).

Таблиця 4.9

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

Форма артриту Показник	Лайм-артрит (n=7)	Артрити іншої етіології (n=9)
СРП, мг/л	16,9 [5,7;43,1]*	4,0 [1,4;12,6]
ІЛ-6, пг/мл	19.3 [11,2; 27,4]	18,1 [6,1;19,7]
(ШОЕ), мм/год	5,0 [4,0; 10,0]	4,0 [4,0;5,0]

* - $p<0,05$ у порівнянні із пацієнтами з артритами іншої етіології

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 артритами іншої етіології (11,1% [0,02-38,2]) було виявлено рівень IgM <2 Од/мл.

Водночас серединні рівні IgM до *B.burgdorferi* 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 (табл. 4.10).

Таблиця 4.10

Серединні рівні антитіл IgM до *B.burgdorferi* у пацієнтів з ЛА та артритом іншої етіології, (Me [25%; 75%])

Форма артриту Антитіла	Лайм-артрит (n=7)	Артрити іншої етіології (n=9)
IgM до <i>B.burgdorferi</i>, Од/мл	17,4 [7,9;19,7]*	7,1 [5,1;9,6]

* - $p<0,05$ у порівнянні із групою пацієнтів з артритом іншої етіології

Достовірно ($p=0,02$) частіше надмірно високі 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 серединні 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, аніж такі у пацієнтів з артритом іншої етіології (5,9 [3,6;8,8] Од/мл). Через 6 місяців лікування серединні 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 серединних 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 ($p>0,05$) (табл. 4.11)

Таблиця 4.11

Серединні рівні КФК-МВ у пацієнтів з ЛА та артритом іншої етіології, (Me [25%; 75%])

Форма артриту Антитіла	Лайм-артрит (n=7)	Артрити іншої етіології (n=9)
КФК-МВ, Од/л	22,0 [15,5;32,5]	19,0 [18,0;23,0]

За допомогою імуноблотаналізу можливим є визначення трьох видів *B. burgdorferi sensu lato*: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii* та *B. garinii*. Причиною Лайм-бореліозу може бути, як один вид борелій, так і їх поєднання. Найчутливішим антигеном для виявлення IgM є OspC, а для IgG – VlsE відповідно (табл. 4.12).

Таблиця 4.12

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

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

* - $p < 0,05$ у порівнянні із пацієнтами з Лайм-артритом

Серед вибраних антитіл класу IgM у пацієнтів з артритами іншої етіології антитіла до антигену OspC Ba (11,1% [0,02-38,2]) було виявлено лише в однієї дитини. 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. Антитіла до усіх трьох вибраних антигенів було виявлено в одного пацієнта (14,3% [0,03-47,3]), а також в однієї дитини 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 присмоктування 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 синовііти,

хвороба Осгуд-Шляттера (остеохондропатія горбистості великогомілкової кістки), віллонодулярний синовіїт та пост-ковідні артрити (додаток Д).

4.5 Логістична регресійна модель передбачення розвитку паралічу лицевого нерва та Лайм-артриту у дітей з Лайм-бореліозом.

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 4.1:

$$L = \frac{1}{1+e^{-Z}} \times 100\% \quad (4.1)$$

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

Z – величина, обчислена за формулою 4.2:

$$Z = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n, \quad (4.2)$$

де K - константа,

β_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 ризику, 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 4.11.

Таблиця 4.11

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

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β_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 (4.3) згідно лінійної функції (4.2):

$$Z = 17,17 \cdot X_1 + 2,66 \cdot X_2 - 18,04 \cdot X_3 + 3,25 \cdot X_4 + 64,02 \cdot X_5 + 158,88 \cdot X_6 + 1,23 \cdot X_7 + 2,33 \cdot X_8 + 249,69 \cdot X_9 - 449,19 \quad (4.3)$$

Другим кроком є вставлення отриманого значення Z в рівняння логістичної регресії (4.1).

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

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

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 – $9,43 \cdot 10^9$ /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 4.1 та 4.3 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.

Аналогічно, використовуючи метод логістичної регресії, нами було виокремлено 9 факторних ознак, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на розвиток Лайм-артриту у дітей з ЛБ. Фактори та їхні бета-коефіцієнти регресії наведено у таблиці 4.12.

Таблиця 4.12

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

№ з/п	Фактори	Умовне позначення	Коефіцієнти регресії (β_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-артриту. Натомість всі інші вісім факторів мають провокуючу дію – при їхній наявності / зростанні абсолютного значення, у пацієнтів з ЛБ зростає ризик появи Лайм-артриту.

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 (4.4) згідно лінійної функції (4.2):

$$Z = 1,71 \cdot X_1 - 321,25 \cdot X_2 + 34,17 \cdot X_3 + 7,52 \cdot X_4 + 0,63 \cdot X_5 + 66,41 \cdot X_6 + 470,61 \cdot X_7 + 89,53 \cdot X_8 + 479,34 \cdot X_9 - 524,29 \quad (4.4)$$

Другим кроком є вставлення отриманого значення Z в рівняння логістичної регресії (4.1).

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

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

Аналогічно, якщо отриманий результат L буде рівним або більшим 50,0%, то це буде свідчити про високий ризик появи Лайм-артриту у дітей з

Лайм-бореліозом. 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 p41 (код 0), виявлено p39 (код 1); на блотаналізі Bb IgG не було виявлено VlsE Ba (код 0), виявлено VlsE Bb (код 1) та не виявлено p39 (код 0). Батьки дитини не змогли згадати укусу кліща: код 1 для відповіді «не було» та коди «0» для місця укусу в ділянці руки та ноги.

Підставивши дані в формули 4.1 та 4.4 отримаємо:

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

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

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.

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 IgM визначалися в межах сумнівних референтних значень та були негативними у пацієнтів з артритом іншої етіології.

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

5. 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 артритом іншої етіології (5,9 [3,6;8,8] Од/мл).

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

Матеріали розділу опубліковані в працях:

1. Lytvyn, H., Basa, N., Dybas, I., & Slivinska-Kurchak, K. (2022). Lyme Borreliosis Associated with Ramsay-Hunt Syndrome: A Case Presentation of Bilateral Facial Nerve Palsy in a 14-Year-Old Patient. *Pediatrics & Neonatal Biology Open Access*, 7(2).
2. Lytvyn, H., Basa, N., Slivinska-Kurchak, K., & Avramenko, I. (2022). First-degree atrioventricular block in 14-year-old child due to Lyme disease. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 16(04), 726–728. <https://doi.org/10.3855/jidc.15071>
3. Баса, Н. Р. (2023). Клініко-лабораторні особливості еритемних форм Лайм-бореліозу у дітей Львівщини. *Інфекційні хвороби*, (4), 28–34. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.4.13699>

4. Литвин, Г. О., Баса, Н. Р. (2023). Особливості лабораторних досліджень еритемних та безеритемних форм хвороби Лайма у дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (2), 41–48.
<https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14259>
5. Литвин ГО, Баса НР. Клінічно-лабораторні особливості Лайм-артриту та артритів іншої етіології у дітей Львівщини. Львівський медичний часопис. 2023. Т. 29. № 3-4. С. 23-32. DOI:
<https://doi.org/10.25040/aml2023.3-4.097>
6. Литвин ГО, Баса НР. Диференційна діагностика Лайм-артриту з ювенільним ідіопатичним артритом та септичним артритом у педіатричній практиці. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – №170-2015. Випуск 2 Том 1 з проблеми «Інфекційні хвороби».

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Лайм-бореліоз – це мультисистемне природно-осередкове інфекційне захворювання, яке характеризується поліморфізмом клінічних проявів. ЛБ виникає внаслідок інфікування бактеріями роду *Borrelia* і характеризується ураженням шкіри з розвитком МЕ, нервової, серцево-судинної системи та опорно-рухового апарату [155].

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 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 [156, 157].

Найбільша захворюваність на ЛБ реєструється на заході України [4]. Кількість зареєстрованих хворих в Україні зросла: з 58 – у 2000 до 5418 – у 2019 році [6]. За 2022 рік по Україні зареєстровано 3875 випадки Лайм-бореліозу, за такий же період 2023 року виявлено 4911 випадки. Захворюваність на ЛБ за рік зросла на 26.7% [10].

Зміна клімату, перенесення природних екосистем у міста чи рекреаційні зони внаслідок урбанізації призводять до розширення як джерела, так і переносника Лайм-бореліозу, що, ймовірно, призведе до ще більшого зростання захворюваності на ЛБ [155].

При діагностиці ЛБ ми опирались на основні клінічні прояви захворювання та позитивні результати імуноферментного аналізу (IgM, IgG до *B.burgdorferi*). Для вивчення етіологічних чинників еритемних та безеритемних форм ЛБ ми використовували лінійний імуноблотаналіз IgM, IgG до *B.burgdorferi* з використанням тест-системи EUROIMMUN (Німеччина).

Європейські дослідники стверджують що різні штами борелій можливо визначити за основними варіабельними білками малої молекулярної маси (OspA, OspB, OspC)[158]. Найчутливішим антигеном для виявлення IgM є OspC, а для IgG – VlsE [44]. 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, бореліозна лімфоцитоза, 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 *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, у 14 пацієнтів хвороба була спричинена поєднанням трьох видів борелій (87,5%). Одна борелія не була причиною ММЕ у жодного пацієнта.

У дітей з БЕФ ЛБ, поєднання трьох борелій стало причиною захворювання у 10 осіб (45,45%), поєднання *B.afzelii* та *B.burgdorferi* зустрічалося у чотирьох, а один вид борелії не став причиною захворювання у жодного пацієнта.

Отримані нами результати збігаються з дослідженням науковців з Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, в якому вивчали етіологію різноманітних уражень шкіри, асоційованих із Лайм-бореліозом серед 24 хворих віком від 7 до 66 років. Серед збудників бореліозу переважала *B. afzelii*, часто в поєднанні з *B. burgdorferi* і *B. garinii*; комбінації з двох і трьох збудників спостерігали у 84,6 % хворих [159].

Причиною Лайм-артриту у дітей було поєднання декількох видів борелій. У трьох пацієнтів (42,86%) ЛА розвинувся внаслідок інфікування одночасно *B.burgdorferi*, *B.afzelii*, *B.garinii*, ще у трьох – через поєднання двох *B.afzelii* і *B.burgdorferi* та *B.afzelii* та *B.garinii*, лише в одного пацієнта ЛА спричинений одним видом борелії (*B.burgdorferi*). Подібні результати отримано у дослідженні проведеному у 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 - *B. burgdorferi s. s.*, *B. garinii*, *B. afzelii*. У жодного пацієнта одна борелія не була причиною ЛА [160].

Аналіз епідеміологічних даних 102 пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ виявив, що діти з ІМЕ (28,3 %) та ММЕ (44,45%) найчастіше зазнавали укусу кліща в червні. Не пам'ятали про епізод присмокування кліща - 43,75% пацієнтів з ММЕ, та 17,19% дітей з ІМЕ. При вивченні особливостей сезонності укусу кліща достовірні кореляційні зв'язки виявлені лише для літнього періоду. Так, зростання частоти укусу кліща влітку поєднувалась із зростанням рівня антитіл класу IgM ($r=0.27$, прямий слабкий зв'язок, $p<0,05$). Окрім того, частота укусу кліща у літній період поєднувалась із частотою наявності антитіл класу IgG до антигену VlsE Ba; встановлений кореляційний зв'язок виявився слабким, протилежно направленим ($r=-0.22$, $p<0,05$).

Пацієнти з БЕФ ЛБ найчастіше піддавались укусам кліщів, як в червні так і в липні (27,27 %), проте 50% пацієнтів не пам'ятали про укусу. 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 [161].

У дітей з ІМЕ найчастішим місцем укусу 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%).

Виявлено ряд достовірних протилежно направлених взаємозв'язків: частота локалізації МЕ на животі поєднувалась із частотою визначення наявності антитіл IgG до антигену p41 ($r=-0.34$, 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 p39 ($r=0.35$, прямий зв'язок середньої сили, $p<0,05$).

При вивченні клінічних та лабораторних характеристик еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу встановлено, що у 62,75% дітей було діагностовано ІМЕ, ММЕ виявлялась в 4 рази рідше, а 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%; дівчата – 35,9% та 56,3%, відповідно. 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 групах спостереження виявлено більше пацієнтів чоловічої статі, проте ці результати не були статистично значущі, як в закордонних, так і в нашому дослідженнях. Лайм-артрит найчастіше спостерігався у дітей, як прояв пізньої стадії Лайм-бореліозу [162].

В багатоцентровому дослідженні, проведеному в США та країнах Європи з 2005 по 2020 рік, вчені зазначають, що діти віком 5 - 9 років становили найвищу частку пацієнтів з Лайм-бореліозом [163].

У ході наукової роботи 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. У дітей з ММЕ найчастіше спостерігалася поєднання еритем на тулубі та верхніх кінцівках (25%), на голові, верхніх та нижніх кінцівках (19%).

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%) [161].

Нами застосовано двохетапний метод діагностики ЕФ та БЕФ ЛБ, що дозволило на першому етапі визначити рівень антитіл IgM та IgG до *B. burgdorferi*; другим етапом дослідження був імуноблотаналіз, за допомогою якого нам вдалося підтвердити етіологічну структуру Лайм-бореліозу у дітей. Базуючись на отриманих результатах досліджень, використавши математично-статистичні обрахунки, розроблено модель логістичної регресії для передбачення розвитку Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва у дітей з ЛБ.

Також ми оцінювали показники загального аналізу крові, маркери запальних захворювань (СРП, ШОЕ, ІЛ-6), рівні КФК-МВ у пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ до та після лікування.

При дослідженні загального аналізу крові, виявлено, що серединні значення усіх показників периферичної крові знаходились у межах норми у всіх пацієнтів та у групі контролю.

Маркери запального процесу (СРП, ІЛ-6) виявились достовірно вищими у дітей з БЕФ 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, результати наших досліджень відрізняються від даних 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 [164].

У пацієнтів з БЕФ ЛБ серединний рівень ШОЕ виявився найвищим у порівнянні із пацієнтами з ІМЕ та 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 [5]. У патогенезі пошкодження серцевої тканини, пов'язаного з Лайм-бореліозом, важливу роль відіграє безпосередня інвазія *B. burgdorferi* в міокард або циркулюючі імунні комплекси, які призводять до порушення АВ-провідності. Незважаючи на вроджені та адаптивні імунні механізми, деякі спірохети можуть тривало перебувати та виживати в тканинах багатих колагеном (суглобова тканина, фіброзний скелет серця) протягом кількох років і бути нерозпізнаними імунною системою [165].

Слід зауважити, що до лікування, серед досліджуваних пацієнтів, $IgM > 200$ Од/мл в сироватці крові 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, за даним показником пацієнти з ЕФ ЛБ та БЕФ ЛБ 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 та пізньою дисемінованими стадіями Лайм-бореліозу на відміну від пацієнтів з ранньою локалізованою стадією [164]. Водночас, у дослідженні проведеному у Тернопільському медичному університеті імені І. Я. Горбачевського, теж виявлено високі значення антитіл IgG до *B.burgdorferi* у пацієнтів з ранньою та пізньою десимінованими стадіями Лайм-бореліозу [166].

Проведений статистичний аналіз показав, що IgM до OspC усіх борелій та до антигену р 41 були достовірно вищими у пацієнтів з ЕФ ЛБ. Водночас слід зазначити, що частка позитивних IgM до р41 у пацієнтів з ІМЕ та ММЕ виявилась достовірно вищою ($p = 0.048$ та $p = 0.001$), аніж така у пацієнтів з БЕФ ЛБ. У дослідженні проведеному Шкільною М.І. серед дорослих пацієнтів з ЛБ, зазначається, антитіла IgM до антигену р41 виявили у 18 (69.2%) з 26 пацієнтів з ІМЕ [160]. IgM до флагеліну р41 та OspC свідчить про недавнє інфікування бореліями [167,168,169]. У літературних джерелах зазначається, що білок флагелін р41 є першим білком, до якого утворюються антитіла одразу після інфікування *B.burgdorferi* і він є специфічним лише для імуноблоту IgM (4).

Відзначимо також, що у пацієнтів з ІМЕ, ІgМ до р39 та OspC Bg були достовірно ($p=0.01$ та $p=0.04$) вищими, аніж такі у пацієнтів з БЕФ ЛБ.

Дослідники Ma et al. зазначають, що білок р39 є найбільш специфічним маркером Лайм-бореліозу. Приблизно у 50% пацієнтів з ранньою стадією Лайм-бореліозу виявляється позитивний білок р39. Науковці Aguero Rosenfeld et al., повідомляють, що антитіла до білка р 39 спостерігалися в 35% ІgМ і 26% ІgG імуноблотів під час ранніх стадій Лайм-бореліозу [170,171].

ІgМ до OspC Ba, OspC Bb, OspC Bg найчастіше виявлялися у дітей з ММЕ і становили 87.5%, 81,3% та 87.5% відповідно. Найчастіше ІgМ до OspC Ba виявлявся у хлопців з ММЕ - 85.7%, ІgМ до OspC Bg виявлявся у 88,9% дівчат з ММЕ ($p=0.02$ у порівнянні з ІМЕ), а ІgМ до OspC Bb виявлявся позитивним у всіх хлопців з ММЕ. Найнижчою в дітей з ІМЕ та ММЕ виявилась частка ІgМ до VlsE; проте за даним показником істотних відмінностей поміж пацієнтами з ЕФ ЛБ виявлено не було ($p>0,05$).

У дослідженні проведеному нашими колегами з Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, встановлено що серед пацієнтів з хворобами шкіри, асоційованими з ЛБ, у 10 з них було виявлено позитивні ІgМ в імуноблотаналізі : найчастіше до OspC Ba - 10 (41,7 %), а також у поєднанні з ними OspC Bg - у 6 (25,0 %) та OspC Bb - у 4 (16,7 %). Антигенів VlsE і р39 не виявлено в жодного хворого [159].

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

Слід відзначити, що у дітей з БЕФ ЛБ частки пацієнтів, у яких були виявлені ІgG до антигенів VlsE Bg, Lipid Ba, Lipid Bb, р83, а також р20, виявились достовірно вищими, аніж такі у пацієнтів з ІМЕ ($p=0.01$, $p=0.02$,

$p=0.005$, $p=0.01$, $p=0.005$ 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 p39 виявлялися достовірно вищими ($p=0.04$) ніж у пацієнтів з ММЕ. Закордонні дослідники зазначають, що білок p39 або основний мембранний білок *B. burgdorferi* (bmp) A/B оперон, виявляється на поверхні бактерій, має високу антигенність та індукується у суглобах людини. Білок BmpA/B здатний запускати експресію прозапальних цитокінів таких як TNF- α , IL-1 β , IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 і IL-18 та IFN- γ у синовіальних клітинах людини, тим самим відіграючи важливу роль у розвитку Лайм-артриту [172, 173, 174].

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 проведеному нами 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 [175,176].

Присмоктування кліща в анамнезі зазначено у чотирьох пацієнтів (57,14%) з ЛА, проте у жодного з них 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 симптомам артриту передувала МЕ [94].

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 артритами іншої етіології ($p > 0,05$). Близькі дані наводять американські дослідники Long КС, Cohn КА 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 артритами іншої етіології [106].

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 [177].

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); (< 16 Од/мл – негативний результат).

Зважаючи на аналіз результатів досліджень виявлено що, 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 слугуватимуть поясненню сумнівних IgM до *B.burgdorferi* в ІФА у наших результатах [178, 179, 180,181].

Усі пацієнти з ЛА одужали після одного курсу антибіотикотерапії. Дев'яти пацієнтам із підозрою на ЛА виключено бореліозну етіологію артрити. Причинами суглобового синдрому у них виявилися: ЮІА (моноартрит, олігоартрит та системна форма ЮІА), транзиторні синовііти, хвороба Осгуд-Шляттера, віллонодулярний синовііт та пост-ковідні артрити.

При формуванні прогностичної моделі для визначення вірогідності розвитку Лайм-артрити та паралічу лицевого нерва у дітей з ЛБ, нами застосовано метод логістичної регресії.

Імовірність появи Лайм-артрити чи паралічу лицевого нерва (L) залежно від встановлених чинників розраховувалась за формулою 4.1:

$$L = \frac{1}{1+e^{-Z}} * 100\% \quad (4.1)$$

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

Z – величина, обчислена за формулою 4.2:

$$Z = K + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_n x_n, \quad (4.2)$$

де K - константа, β_i - коефіцієнти при кожному факторі, x_i - значення факторів.

За допомогою методу логістичної регресії, нами було виокремлено 9 факторних ознак, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на розвиток паралічу лицевого нерва (лейкоцити, ІФА IgG, КФК-MB, ІЛ-6, Bb IgM (блотаналіз): p41, OspC Bg, OspC Ba, OspC Bb, місце укусу: рука) у дітей з Лайм-бореліозом.

У процесі прогнозування появи паралічу лицевого нерва у дітей з ЛБ, необхідно обраховувати два рівняння. Першочергово здійснюється розрахунок Z (4.3) згідно лінійної функції (4.2):

$$Z = 17,17 * X_1 + 2,66 * X_2 - 18,04 * X_3 + 3,25 * X_4 + 64,02 * X_5 + 158,88 * X_6 + 1,23 * X_7 + 2,33 * X_8 + 249,69 * X_9 - 449,19 \quad (4.3)$$

Другим кроком є вставлення отриманого значення Z в рівняння логістичної регресії (4.1).

Аналогічно, використовуючи метод логістичної регресії, нами було виокремлено 9 факторних ознак (ІФА IgG, Bb IgM (блотаналіз): p41, p39, Bb IgG (блотаналіз): VlsE Ba, VlsE Bb, p39, місце укусу: рука, нога, не було укусу), які при поєднаній дії мають достовірний вплив на розвиток Лайм-артриту у госпіталізованих дітей з ЛБ.

Методологічно, у процесі прогнозування появи Лайм-артриту у дітей з ЛБ, необхідно обраховувати два рівняння. Першочергово здійснюється розрахунок Z (4.4) згідно лінійної функції (4.2):

$$Z = 1,71 \cdot X_1 - 321,25 \cdot X_2 + 34,17 \cdot X_3 + 7,52 \cdot X_4 + 0,63 \cdot X_5 + 66,41 \cdot X_6 + 470,61 \cdot X_7 + 89,53 \cdot X_8 + 479,34 \cdot X_9 - 524,29 \quad (4.4)$$

Другим кроком є вставлення отриманого значення Z в рівняння логістичної регресії (4.1).

Якщо отриманий результат L буде рівним або більшим 50,0%, то це буде свідчити про високий ризик появи Лайм-артриту або паралічу лицевого нерва у з ЛБ. Відповідно, значення L до 50,0% вказуватиме на низький ризик появи даної нозології.

Лікування пацієнтів проводилось згідно клінічної настанови «Рекомендації з клінічної практики Товариства інфекційних хвороб Америки, Американської академії неврології та Американського коледжу ревматології: 2020 Рекомендації щодо профілактики, діагностики та лікування хвороби Лайма»

Серед 64 пацієнтів з ІМЕ, 28 дітям проводилась антибіотикотерапія доксицикліном (43,75%), 23 дитини (35,93%) отримували амоксицилін з клавулановою кислотою, 13 пацієнтів (12,5%) - 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 днів (41 пацієнт) та 21 день (23 дитини) , а у пацієнтів з ММЕ - 21 день.

Подальший аналіз отриманих даних через 6 місяців після проведеного лікування показав, що серединний рівень IgM у пацієнтів з БЕФ ЛБ набув негативного значення (10.9 [7.6; 15.3] Од/мл). Серединні значення IgM у дітей як з ІМЕ (4.1 [9.8; 21.7] Од/мл) так і з ММЕ (15.9 [11.1; 26.1] Од/мл) після лікування теж стали негативними. Натомість найвищий (26.8 [19.8; 58.5] Од/мл) серединний рівень IgG після лікування було зафіксовано у пацієнтів з БЕФ ЛБ, що було достовірно ($p=0.002$) вище, аніж у пацієнтів з ІМЕ.

У жодного з пацієнтів після лікування рівні IgM та IgG >200 Од/мл в сироватці крові не були зареєстрованими.

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 [182,183,184].

При аналізі гендерних особливостей IgM до p41 у пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ встановлено, що в усіх хлопців з ММЕ виявлені антитіла класу IgM до p41, достовірно відрізнялись 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 дівчат констатовано не було.

В усіх пацієнтів з ЛБ 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 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 пацієнтів зафіксовано наявність IgG до всіх бореліоз-специфічних антигенів.

Результати наших досліджень свідчать про те, що еритемні та безеритемні форми ЛБ у дітей найчастіше спричинені поєднанням двох або трьох видів борелій.

В ході дослідження ми дійшли висновку, що для визначення біопотенціалу борелій недостатньою є діагностика запальних маркерів, які найвищими виявились у пацієнтів з БЕФ ЛБ (ранньої та пізньої дисемінованої стадії). Тривала наявність борелій в організмі людини може

спричиняти автоімунні процеси, при яких збільшуються показники СРП, ШОЕ, ІЛ-6.

Оцінюючи результати імуноблотаналізу, проведеного через 6 місяців, встановлено, що найбільша частка позитивних IgG до VlsE Bb, а найменша - VlsE Ba, виявлялася у всіх пацієнтів з ЕФ та БЕФ ЛБ, що дає підставу припустити, що *B.burgdorferi* володіє найвищим біопотенціалом.

ВИСНОВКИ

У ході проведеного комплексного дослідження, в якому прийняли участь 102 дитини з Лайм-бореліозом, були вивчені етіологічні, епідеміологічні, клінічні, імунологічні та інструментальні характеристики еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу у дітей.

Отримані дані дозволили охарактеризувати клінічний перебіг еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу, удосконалити їх діагностику та диференційну діагностику безеритемних форм ЛБ, а саме Лайм-артриту. У ході проведеного дослідження отримано наступні результати:

1. Встановлено, що пацієнти з еритемними формами Лайм-бореліозу (ізольована мігруюча еритема, множинна мігруюча еритема) найчастіше зазнавали укусу кліща в червні (28,3%, 44,45%), а з безеритемними формами – у травні (9,09%). У дітей з ізольованою мігруючою еритемою найчастішим місцем присмоктування кліща були нижні кінцівки (28%), з множинною мігруючою еритемою – тулуб та нижні кінцівки (19%); з безеритемними формами Лайм-бореліозу – голова (23%). Водночас у 17,19% дітей з ізольованою мігруючою еритемою, у 43,75% з множинною мігруючою еритемою та у 50% безеритемних форм – відсутня інформація про епізод присмоктування кліща.

2. Найбільшу частку (62,75%) пацієнтів з еритемними формами Лайм-бореліозу становили діти з ізольованою мігруючою еритемою. У 51,58% з них, діаметр мігруючої еритеми становив 7 см. У 68,75% пацієнтів з множинною мігруючою еритемою спостерігалось до десяти еритем одночасно і лише в однієї дитини було більше 20 мігруючих еритем. У 21,56% осіб з безеритемною формою Лайм-бореліозу найчастіше діагностувались Лайм-артрит – у 31,82% дітей та параліч лицевого нерва – у 27,27%.

3. Нами застосовано двоетапний метод діагностики еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу, що дозволив на першому етапі визначити рівень антитіл IgM та IgG до *B. burgdorferi*. Серединні рівні IgM у пацієнтів з ізольованою формою мігруючої еритеми становили 23.8 [5.7; 30.9] Од/мл і були достовірно ($p=0.03$) вищі, аніж у дітей з безеритемними формами Лайм-бореліозу.

На другому етапі дослідження імуноблотаналізом встановлено, що IgM до зовнішнього поверхневого білка С усіх борелій найчастіше виявлялися у дітей з множинною мігруючою еритемою. У пацієнтів з безеритемними формами IgG до антигенів p39 та p83 виявились достовірно вищими ($p=0.04$), ніж у дітей з множинною мігруючою еритемою.

4. За допомогою лінійного імуноблотаналізу нами встановлено, що у 38 пацієнтів (59,38%) з ізольованою мігруючою еритемою, у 14 дітей (87,5%) з множинною мігруючою еритемою та у 10 осіб з безеритемними формами Лайм-бореліозу, хвороба спричинена одночасно *B.afzelii*, *B.burgdorferi*, *B.garinii*. Поєднання *B.afzelii* та *B.burgdorferi* виявлено у 17,19% дітей з ізольованою мігруючою еритемою, а *B.afzelii* та *B. garinii* - у 12,5% дітей з множинною мігруючою еритемою.

5. Лайм-артрит характеризується асиметричним моно- або олігоартритом з найчастішим ураженням колінного або плечового суглобів без гіперемії та гіпертермії у їх ділянках. Критерії діагностики Лайм-артриту: проживання в ендемічній зоні (наявність/відсутність присмокування кліща); позитивні IgG до *B.burgdorferi* в імуноферментному та імуноблотаналізах через місяць з моменту появи симптомів.

6. Поетапне дослідження імуноблотаналізу, проведеного при першому зверненні пацієнта та через 6 місяців, дозволило встановити, що найбільша частка позитивних IgG до VlsE *Borrelia burgdorferi*, виявлялася у всіх пацієнтів з еритемними (75.0 % [51.7-92.4]) та безеритемними формами

(77.3%[57.9-91.9]) Лайм-бореліозу, що дає підставу припустити, що *B.burgdorferi* володіє найвищим біопотенціалом.

7. Використання розробленої регресійної моделі дозволяє спрогнозувати з високою достовірністю (точність - 98,04% та специфічність 97,92%) імовірність виникнення Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва у дітей з Лайм-бореліозом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Отримані етіологічні, епідеміологічні та клінічно-лабораторні дані, особливості перебігу еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу можуть бути використані в практичній медицині для покращення прогнозу перебігу захворювання, покращення якості життя дітей та зменшення матеріальних за рахунок зменшення ризику розвитку суглобових, серцево-судинних та неврологічних ускладнень у пацієнтів із-за вчасного комплексного призначення етіопатогенетичного лікування. Суть розроблених рекомендацій полягає в наступному:

1. Використання репелентів перед відвідуванням лісів, парків, присадибних ділянок зменшить ймовірність присмоктування кліща та знизить ризик розвитку Лайм-бореліозу.

2. Для вчасного виявлення порушень серцевої провідності, пацієнтам з множинною мігруючою еритемою, в обов'язкові обстеження слід включати дослідження сироватки крові на рівень КФК-МВ та проведення електрокардіографії. Дітям з АВ-блокадами різного ступеню слід проводити діагностику IgM, IgG до борелій методом ІФА для виявлення Лайм-бореліозу.

3. Для проведення диференційної діагностики Лайм-артриту з ювенільним ідіопатичним артритом, рекомендовано використовувати розроблену схему, яка базується на клінічних ознаках та результатах лабораторних досліджень з обов'язковим визначенням IgM, IgG до борелій методом ІФА.

4. Використавши створену модель логістичної регресії, практикуючі лікарі можуть передбачити розвиток Лайм-артриту та паралічу лицевого нерва, призначити вчасну антибіотикотерапію та знизити ризик розвитку дисемінованих форм Лайм-бореліозу.

Список використаної літератури:

1. Rudenko, N., Golovchenko, M., Grubhoffer, L., & Oliver, J. H. (2011). Updates on *Borrelia burgdorferi sensu lato* complex with respect to public health. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 2(3), 123–128. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2011.04.002>
2. Андрейчин, М., Шкільна, М., & Корда, М. (2021). Лайм-бореліоз. Тернопіль: Укрмедкнига.
3. Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). Lyme disease data and surveillance. Retrieved October 17, 2021, from <https://www.cdc.gov/lyme/datasurveillance/index.html>
4. Куляс С.М. (2013). Сучасний погляд на особливості специфічної діагностики, лікування та профілактики Лайм-бореліозу. *Biomedical and biosocial anthropology*, 20, 245-250.
5. Шостакович-Корецька, Л. Р., Будаєва, І. В., Чергінець, А. В., Маврутенков, В. В., & Марченко, Н. Е. (2014). Лайм-бореліоз: питання діагностики і терапії. *Actual infectology*, (2.03), 34-38
6. Небогаткін, І. В., & Шульган, А. М. (2020). Епідеміологічні й епізоотичні особливості хвороби Лайма у 2019 році в Україні. *Актуальна інфектологія*, 8(5/6), 57–61.
7. Чемич, М. Д., & Лутай, І. В. (2020). Хвороба Лайма. Сучасний стан проблеми (огляд літератури). *EUMJ*, 8(2), 230–241.
8. World Health Organization. (2010). Centralized Information System for Infectious Diseases. Retrieved from <http://data.euro.who.int/cisid/>
9. Косовська, Т. М., & Косовська, В. О. (2019). Випадок Лайм-бореліозу в дитини. *Актуальна інфектологія*, 7(1), 42-45.
10. Monitoring and Statistics. (n.d.). Retrieved from <https://phc.org.ua/monitoring-i-statistika>

11. 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.
12. 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>
13. Taylor-Salmon, E., & Shapiro, E. D. (2024). Tick-borne infections in children in North America. *Current opinion in pediatrics*, 36(2), 156–163. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001326>
14. Попович, О.О. (2016). Лайм-бореліоз: сучасна проблема інфектології (клінічна лекція). *Актуальна інфектологія*, (3), 114-122. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.3.12.2016.81725>
15. Nykytyuk, S. O., & Klymniuk, S. I. (2020). Lyme borreliosis in children.
16. 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>
17. Козловська А. (2020, квітень 6). Лайм-бореліоз: сучасний алгоритм діагностики, лікування та профілактики. Український медичний часопис. <https://www.umj.com.ua/article/174194/lajm-borelioz-suchasnijalgoritm-diagnostiki-likuvannya-ta-profilaktiki>
18. Nykytyuk, S. O., Sverstiuk, A. S., Pyvovarchuk, 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.
19. 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.
20. 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 доступа: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.2.11797>

21. Schneider, T. R., Frank, S., Beuttler, A., Diener, S., Mertz, K., Tzankov, A., Tettenborn, 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>

22. Medscape. (n.d.). Lyme Disease. Retrieved May 17, 2022, from <https://emedicine.medscape.com/article/330178-overview>

23. 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].

24. Strnad, M., Rudenko, N., & Rego, R. O. M. (2023). Pathogenicity and virulence of *Borrelia burgdorferi*. *Virulence*, 14(1), 2265015. <https://doi.org/10.1080/21505594.2023.2265015>.

25. Eisen, L., & Eisen, R. J. (2023). Changes in the geographic distribution of the blacklegged tick, *Ixodes scapularis*, in the United States. *Ticks and tick-borne diseases*, 14(6), 102233. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2023.102233>.

26. Sorokman, T.V., & Moldovan, P.M. (2018). 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].

27. Chemych, M., & Lutai, I. (2020). Lyme disease. Modern issue condition. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 8(2), 230-241 [inUkrainian].

28. 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>

29. 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>

30. Karvonen, K., Tammisto, H., Nykky, J., & Gilbert, L. (2022). *Borrelia burgdorferi* Outer Membrane Vesicles Contain Antigenic Proteins, but Do Not Induce Cell Death in Human Cells. *Microorganisms*, 10(2), 212.
<https://doi.org/10.3390/microorganisms10020212>

31. 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>

32. Lopez-Nunez, O., Srivastava, P., Wheeler, B. J., Oakes, N., Thomas, H., Nowalk, A., & Wheeler, S. (2021). Pediatric decision limits for serologic screening of Lyme disease. *Clinical biochemistry*, 91, 59–62.
<https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2021.02.005>

33. Elkhadrawi, M., Lopez-Nunez, O., Akcakaya, M., & Wheeler, S. E. (2023). Improving Lyme disease testing with data driven test design in pediatrics. *Journal of pathology informatics*, 14, 100300.
<https://doi.org/10.1016/j.jpi.2023.100300>

34. 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>

35. de la Fuente, J., Estrada-Peña, A., Rafael, M., Almazán, C., Bermúdez, S., Abdelbaset, A. E., Kasaija, P. D., Kabi, F., Akande, F. A., Ajagbe, D. O., Bamgbose, T., Ghosh, S., Palavesam, A., Hamid, P. H., Oskam, C. L., Egan, S. L., Duarte-Barbosa, A., Hekimoğlu, O., Szabó, M. P. J., Labruna, M. B., Dahal, A. (2023). Perception of Ticks and Tick-Borne Diseases Worldwide. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 12(10), 1258.

36. Lantos, P. M., Rumbaugh, J., Bockenstedt, L. K., Falck-Ytter, Y. T., Agüero-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., Lavergne, V., Liang, M. H., Cody Meissner, H., Nigrovic, L. E., Nocton, J. 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>

37. 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>

38. Пуренко, О.О., & Прокопович, О.А. (2018). Особливості перебігу хвороби Лайма (бореліозу) у дитячому віці. *Медсестринство*, 4, 50-52.

39. Feder H. M., Jr (2008). Lyme disease in children. *Infectious disease clinics of North America*, 22(2), 315–vii. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.12.007>

40. Schotthoefer, A. M., Green, C. B., Dempsey, G., & Horn, E. J. (2022). The Spectrum of Erythema Migrans in Early Lyme Disease: Can We Improve Its Recognition?. *Cureus*, 14(10), e30673. <https://doi.org/10.7759/cureus.30673>

41. García-Souto, F., Coronel-Perez, I. M., & Escudero-Ordoñez, J. (2021). Erythema migrans. *Medicina clinica*, 156(2), 103. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.10.001>

42. Зінчук О.М.(2008). Безеритемні форми лайм-бореліозу: важливість своєчасної діагностики. *Науковий вісник Ужгородського університету*. Сер.: Медицина, 34, 60-62.

43. 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>

44. Копча, В.С., Васильєва, Н.А., Шкільна, М.І., & ін. (2016). Діагностичні можливості імунного блотингу при бореліозі. *Здоров'я України 21 сторіччя*, (11–12), 73–74

45. Банадига, Н.В., & Рогальський, І.О. (2020). Практичні аспекти хвороби Лайма у дітей. *Сучасна педіатрія*, 5(109), 33–38. doi:10.15574/SP.2020.109.33.

46. Meissner, H. C., & Steere, A. C. (2022). Management of Pediatric Lyme Disease: Updates From 2020 Lyme Guidelines. *Pediatrics*, 149(3), e2021054980. <https://doi.org/10.1542/peds.2021-054980>

47. Monaghan, M., Norman, S., Gierdalski, M., Marques, A., Bost, J. E., & DeBiasi, R. L. (2024). Pediatric Lyme disease: systematic assessment of post-treatment symptoms and quality of life. *Pediatric research*, 95(1), 174–181. <https://doi.org/10.1038/s41390-023-02577-3>

48. 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>

49. Shafquat, M., Angulo, F. J., Pilz, A., Moïsi, 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>

50. 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>

51. Strle, F., & Wormser, G. P. (2022). Early Lyme Disease (Erythema Migrans) and Its Mimics (Southern Tick-Associated Rash Illness and Tick-Associated Rash Illness). *Infectious disease clinics of North America*, 36(3), 523–539. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.03.005>
52. Kozak, S., Kaminiów, K., Kozak, K., & Paprocka, J. (2021). Lyme Neuroborreliosis in Children. *Brain sciences*, 11(6), 758. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060758>
53. Toarta, C., Bogoch, I., & Carr, D. (2020). Merging Patches, an Atypical Presentation of Disseminated Cutaneous Lyme Disease: A Case Report. *The Journal of emergency medicine*, 59(6), e243–e245. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2020.08.002>
54. Ventéjou, S., Bourban-Jirounek, C., Christen-Zaech, S., & Morren, M. A. (2022). An atypical presentation of borrelial lymphocytoma in 4 children. *Annales de dermatologie et de venereologie*, 149(1), 61–63. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2021.06.004>
55. Remiker, A., Haslam, D., & Kalfa, T. A. (2020). A painless erythematous swelling of the external ear as a manifestation of Lyme disease: a case report. *Journal of medical case reports*, 14(1), 48. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02377-x>
56. Myszkowska-Torz, A., Tomaszewski, M., Kotowski, M., Witczak, 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>
57. 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>
58. Buettcher M. (2022). Borrelial lymphocytoma presentations of the ear. *Archives of disease in childhood*, 107(5), 490. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322652>

59. 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>
60. Rogers, J. D., Jordan, C. O., Inger, H. E., & Aylward, S. C. (2023). Secondary Intracranial Hypertension in Pediatric Lyme Meningitis. *Journal of child neurology*, 38(10-12), 611–616. <https://doi.org/10.1177/08830738231197873>
61. Kozak, S., Kaminiów, K., Kozak, K., & Paprocka, J. (2021). Lyme Neuroborreliosis in Children. *Brain sciences*, 11(6), 758. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060758>
62. 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>
63. 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>
64. 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>

65. 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>
66. Warnier, H., Christiaens, C., Creuven, M., Fontaine, C., & Genin, C. (2021). Neuroborréliose chez l'enfant. Diagnostic et prise en charge [Pediatric neuroborreliosis : diagnosis and treatment]. *Revue médicale de Liege*, 76(11), 824–828.
67. 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.
68. 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.
69. Shen, R. V., & McCarthy, C. A. (2022). Cardiac Manifestations of Lyme Disease. *Infectious disease clinics of North America*, 36(3), 553–561. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.03.001>
70. Beach, C. M., Stewart, E., Marcuccio, E., Beerman, L., & Arora, G. (2023). Lyme carditis presenting as paroxysmal junctional tachycardia and complete atrioventricular block in an adolescent. *Journal of electrocardiology*, 76, 14–16. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2022.10.018>
71. Kleibert, M., Wojciechowska, M., Zarębiński, 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>
72. Kostić, T., Momčilović, S., Perišić, Z. D., Apostolović, S. R., Cvetković, J., Jovanović, A., Barać, A., Šalinger-Martinović, S., & Tasić-Otašević, S. (2017). Manifestations of Lyme carditis. *International journal of cardiology*, 232, 24–32. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.169>
73. Bamgboje, A., Akintan, F. O., Gupta, N. M., Kaur, G., Pekler, G., & Mushiyevev, 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>

74. Esfandiari, 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>

75. 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>

76. 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>

77. 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>

78. Fishe, 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>

79. 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>

80. 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>

81. 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>

82. 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>

83. 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>

84. Зінчук, О.М. (2004). Актуальні питання клініки, діагностики та лікування нейробореліозу. *Інфекційні хвороби*, (1), 59-64.

85. Summer, G., & Rupprecht, T. A. (2019). Neurologic manifestations of Lyme Borreliosis. *Revue neurologique*, 175(7-8), 417–419. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.07.012>

86. Garrabe, E., Dubois, D., Chaix, Y., Baudou, E., Cheuret, E., & Brehin, C. (2021). Lyme neuroborreliosis in pediatrics: A retrospective, descriptive study in southwest France. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*, 28(7), 537–543. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2021.08.001>

87. Rubio Granda, A., Fernández-Miaja, M., Rodríguez Pérez, M., & Calle-Miguel, L. (2024). Lyme borreliosis in pediatric population: Clinical,

diagnostic and therapeutic features. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica (English ed.)*, 42(2), 93–97. <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2023.06.004>

88. Cerar, T., Strle, F., Stupica, D., Ruzic-Sabljić, 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>

89. 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>

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

91. 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>

92. 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>

93. 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>

94. 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>

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

96. Wheeler, J. A., Rodriguez, V., & Jacobson-Kelly, A. E. (2024). Hemarthrosis in a Pediatric Patient With Immune Thrombocytopenia and Lyme Arthritis. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 46(1), e115–e117.
<https://doi.org/10.1097/MPH.00000000000002780>

97. 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>

98. Plesca, D. A., Luminos, M., Spatariu, L., Stefanescu, M., Cinteza, E., & Balgradean, M. (2013). Postinfectious arthritis in pediatric practice. *Maedica*, 8(2), 164–169.

99. 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>

100. 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.

101. 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>

102. 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>

103. 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>

104. 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>

105. 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>

106. 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>

107. 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>

108. Thomas, C. S., Schiffman, C. J., Faino, A., Bompadre, V., & Schmale, G. A. (2021). Diagnostic Criteria for the Painful Swollen Pediatric Knee: Distinguishing Septic Arthritis From Aseptic Effusion in a Non-Lyme Endemic Area. *Frontiers in surgery*, 8, 740285. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2021.740285>

109. Gade, A., Matin, T., Rubenstein, R., & Robinson, C. A. (2023). Acrodermatitis Chronica Atrophicans. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

110. 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>
111. 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)
112. Scott J. D. (2020). Presentation of Acrodermatitis Chronica Atrophicans Rashes on Lyme Disease Patients in Canada. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 8(2), 157. <https://doi.org/10.3390/healthcare8020157>
113. 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>
114. 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>
115. Maraspin, V., Mrvič, T., Ružić-Sabljić, 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>
116. Thompson, A. D., Balamuth, F., Neville, D. N., Chapman, L. L., Levas, M. N., Kharbanda, A. B., Branda, J. A., Ladell, M. M., Loiselle, C., & Nigrovic, L. E. (2023). Sensitivity of Two-Tiered Lyme Disease Serology in Children With an Erythema Migrans Lesion. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, 12(10), 553–555. <https://doi.org/10.1093/jpids/piad073>
117. 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>

118. 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>
119. Schoen R. T. (2020). Lyme disease: diagnosis and treatment. *Current opinion in rheumatology*, 32(3), 247–254. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000698>
120. Lyme disease workup [internet]. – Access mode : <https://emedicine.medscape.com/article/330178-workup>. Updated Aug 01, 2019.
121. Lantos, P. M., Rumbaugh, J., Bockenstedt, L. K., Falck-Ytter, Y. T., Agüero-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., Lavergne, V., Liang, M. H., Cody Meissner, H., Nigrovic, L. E., Nocton, J. 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>
122. 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>
123. 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>
124. 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>

125. Medscape. (n.d.). Lyme Disease Treatment & Management: Approach Considerations, Antibiotic Regimens, Borrelial lymphocytoma. *eMedicine*. <https://emedicine.medscape.com/article/330178-treatment>
126. 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>
127. 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>
128. 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>
129. Aucott, J. N., Yang, T., Yoon, I., Powell, D., Geller, S. A., & Rebman, A. W. (2022). Risk of post-treatment Lyme disease in patients with ideally-treated early Lyme disease: A prospective cohort study. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 116, 230–237. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.01.033>
130. 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>
131. Зінчук, О.М. (2016). До питання екстреної профілактики Лайм-бореліозу. *Acta medica Leopoliensia*, 22(2), 39-43.
132. Sundheim, K. M., Levas, M. N., Balamuth, F., Thompson, A. D., Neville, D. N., Garro, A. C., Kharbanda, A. B., Monuteaux, M. C., & Nigrovic, L. E. (2021). Seasonality of Acute Lyme Disease in Children. *Tropical medicine and infectious disease*, 6(4), 196. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed6040196>

133. Yang, H., Gould, C. A., Jones, R., St Juliana, A., Sarofim, M., Rissing, M., & Hahn, M. B. (2024). By-degree Health and Economic Impacts of Lyme Disease, Eastern and Midwestern United States. *Eco Health*, 10.1007/s10393-024-01676-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s10393-024-01676-9>
134. Gyura, A. N., Buser, J. M., Keesing, H., Nelsen, L., Marx, G. E., Hinckley, A. F., Seman, C., & Nelson, C. A. (2023). Lyme Disease Knowledge, Practices, and Vaccine Acceptability Among Nurse Practitioners in Pediatric Practice. *Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*, 37(6), 673–683. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2023.08.006>
135. 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>
136. 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>
137. Fuchs S. (2023). Outpatient Treatment of Lyme Disease. *Pediatric emergency care*, 39(5), 351–354. <https://doi.org/10.1097/PEC.0000000000002945>
138. 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.
139. Centers for Disease Control and Prevention. (n.d.). Tick bite prophylaxis. Retrieved from <https://www.cdc.gov/ticks/tickbornediseases/tick-bite-prophylaxis.html>
140. Garro, A. C., Thompson, A. D., Neville, D. N., Balamuth, F., Levas, M. N., Kharbanda, A. B., Bennett, J. E., Grant, D. S., Aresco, R. K., Nigrovic, L.

E., & Pedi Lyme Net Network (2022). Empiric antibiotics for children with suspected Lyme disease. *Ticks and tick-borne diseases*, 13(5), 101989. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.101989>

141. Gaillard, T., Briolant, S., Madamet, M., & Pradines, B. (2017). The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment. *Malaria journal*, 16(1), 148. <https://doi.org/10.1186/s12936-017-1797-9>

142. Meissner, H. C. (2020, February 27). AAP News. When can doxycycline be used in young children? Retrieved from <https://www.aappublications.org/news/aapnewsmag/2020/02/27/idsnapshot022720.full.pdf>

143. 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>

144. 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>

145. 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>

146. 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)

147. 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>

148. 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>
149. Hørder, M., Elser, R. C., Gerhardt, W., & et al. (1990). IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Provisional recommendation IFCC method for creatine kinase. *J Int Fed Clin Chem*, 2, 26-35.
150. Schumann, G., Bonora, R., Ceriotti, F., Férard, G., Ferrero, C. A., Franck, P. F., Gella, F. J., Hoelzel, W., Jørgensen, P. J., Kanno, T., Kessner, A., Klauke, R., Kristiansen, N., Lessinger, J. M., Linsinger, T. P., Misaki, H., Panteghini, M., Pauwels, J., Schiele, F., Schimmel, H. G. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (2002). IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 5. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of aspartate aminotransferase. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 40(7), 725–733. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2002.125>
151. Jawa, R. S., Anillo, S., Huntoon, K., Baumann, H., & Kulaylat, M. (2011). Interleukin-6 in surgery, trauma, and critical care part II: clinical implications. *Journal of intensive care medicine*, 26(2), 73–87. <https://doi.org/10.1177/0885066610384188>
152. Kishimoto, T., & Kang, S. (2022). IL-6 Revisited: From Rheumatoid Arthritis to CAR T Cell Therapy and COVID-19. *Annual review of immunology*, 40, 323–348. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101220-023458>
153. Tanaka, T., Narazaki, M., & Kishimoto, T. (2014). IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(10), a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
154. Leth, T. A., Dessau, R. B., & Møller, J. K. (2022). Discriminating between Lyme neuroborreliosis and other central nervous system infections by

use of biomarkers CXCL13 and IL-6. *Ticks and tick-borne diseases*, 13(5), 101984. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2022.101984>

155. Furyk, O.O., Pak, K.A., Riabokon, O.V., Zadyraka, D.A., & Riabokon, Y.Y. (2022). Clinical-epidemiologic and serologic characteristics of Lyme disease in the Zaporizhzhia region (a retrospective analysis for 2015–2019 according to the Municipal Institution “Regional Infectious Hospital” of Zaporizhzhia Regional Council). *Zaporozhye Medical Journal*.

156. Eisen, R. J., & Eisen, L. (2024). Evaluation of the association between climate warming and the spread and proliferation of *Ixodes scapularis* in northern states in the Eastern United States. *Ticks and tick-borne diseases*, 15(1), 102286. <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2023.102286>

157. 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>

158. 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>

159. Шкільна, М.І., Васильєва, Н.А., & Яворська, К.Б. (2016). Спектр збудників асоційованого Лайм-бореліозу в хворих із деякими хворобами шкіри. *Дерматологія та венерологія*, (73), 87-88.

160. Шкільна, М. І. (2019). Етіологічна структура гострого Лайм-бореліозу за видами збудника. *Інфекційні хвороби*, (1), 43–49. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.1.9942>

161. 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>

162. 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>

163. Shafquat, M., Angulo, F. J., Pilz, A., Moïsi, 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>

164. 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>

165. Hein, T. M., Sander, P., Giryas, A., Reinhardt, J. O., Hoegel, J., & Schneider, E. M. (2019). Cytokine Expression Patterns and Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in Patients with Chronic Borreliosis. *Antibiotics (Basel, Switzerland)*, 8(3), 107. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030107>

166. 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>

167. 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>
168. Wojciechowska-Koszko, I., Mnichowska-Polanowska, M., Kwiatkowski, P., Roszkowska, P., Sienkiewicz, M., & Dołęgowska, B. (2021). Immunoreactivity of Polish Lyme Disease Patient Sera to Specific *Borrelia* Antigens-Part 1. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 11(11), 2157. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11112157>
169. Stelma, F. F., Berende, A., Ter Hofstede, H., Vrijmoeth, H. D., Vos, F., & Kullberg, B. J. (2023). Classical *Borrelia* Serology Does Not Aid in the Diagnosis of Persistent Symptoms Attributed to Lyme Borreliosis: A Retrospective Cohort Study. *Life (Basel, Switzerland)*, 13(5), 1134. <https://doi.org/10.3390/life13051134>
170. 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>
171. 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>
172. 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>

173. 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>
174. 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.
175. 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>
176. Radolf, J. D., Strle, K., Lemieux, J. E., & Strle, F. (2021). Lyme Disease in Humans. *Current issues in molecular biology*, 42, 333–384. <https://doi.org/10.21775/cimb.042.333>
177. 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>
178. 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>
179. Tuite, A. R., Greer, A. L., & Fisman, D. N. (2013). Effect of latitude on the rate of change in incidence of Lyme disease in the United States. *CMAJ open*, 1(1), E43–E47. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20120002>
180. Greer, A., Ng, V., & Fisman, D. (2008). Climate change and infectious diseases in North America: the road ahead. *CMAJ : Canadian Medical*

Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 178(6), 715–722. <https://doi.org/10.1503/cmaj.081325>

181. von Ameln-Mayerhofer A. (2016). Lyme-Arthritis--ein Fallbeispiel [Lyme-Arthritis--a case report]. *Medizinische Monatsschrift fur Pharmazeuten*, 39(5), 207–211.

182. 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>

183. Kobayashi, T., & Auwaerter, P. G. (2022). Diagnostic Testing for Lyme Disease. *Infectious disease clinics of North America*, 36(3), 605–620. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.04.001>

184. Radtke, F. A., Ramadoss, N., Garro, A., Bennett, J. E., Levas, M. N., Robinson, W. H., Nigrovic, P. A., Nigrovic, L. E., & for Pedi Lyme Net (2021). Serologic Response to *Borrelia* Antigens Varies with Clinical Phenotype in Children and Young Adults with Lyme Disease. *Journal of clinical microbiology*, 59(11), e0134421. <https://doi.org/10.1128/JCM.01344-21>

ДОДАТОК А

Список опублікованих праць здобувача:

1. Литвин, Г. О., Баса, Н. Р. (2021). Хвороба Лайма у дітей на сучасному етапі. *Інфекційні хвороби*, (2), 73–84. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2021.2.11797> (Особистий внесок: ідея публікації, огляд літератури, узагальнення матеріалу, написання висновків).
2. Lytvyn, H., Basa, N., Dybas, I., & Slivinska-Kurchak, K. (2022). Lyme Borreliosis Associated with Ramsay-Hunt Syndrome: A Case Presentation of Bilateral Facial Nerve Palsy in a 14-Year-Old Patient. *Pediatrics & Neonatal Biology Open Access*, 7(2) (Особистий внесок: ідея публікації, збір матеріалу, аналіз результатів, написання висновків) .
3. Lytvyn, H., Basa, N., Slivinska-Kurchak, K., & Avramenko, I. (2022). First-degree atrioventricular block in 14-year-old child due to Lyme disease. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 16(04), 726–728. <https://doi.org/10.3855/jidc.15071> (Особистий внесок: виконано огляд літератури, участь в зборі матеріалу та написанні статті, написання висновків)
4. Баса, Н. Р. (2023). Клініко-лабораторні особливості еритемних форм Лайм-бореліозу у дітей Львівщини. *Інфекційні хвороби*, (4), 28–34. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.4.13699>
5. Литвин, Г. О., Баса, Н. Р. (2021). Атріовентрикулярна блокада I ступеня у хлопчика 14 років внаслідок хвороби лайма (клінічний випадок). 2021 червень 29 - липень 2. *International biothreat reduction symposium abstract book* (с. 137) (Особистий внесок: аналіз літератури, збір матеріалу та написання статті, аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовка тез до друку).

6. Литвин, Г. О., Баса, Н. Р., Куксенко, О. В. Клінічний випадок синдрому Рамзі-Ханта, асоційованого з Лайм-бореліозом у дитини 14 років. У *Інфекційні хвороби: Здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці X З'їзд інфекціоністів України*. (Особистий внесок: аналіз літератури, збір матеріалу та написання статті, аналіз та узагальнення одержаних результатів, підготовка тез до друку).

7. Литвин, Г. О., Баса, Н. Р. (2023). Особливості лабораторних досліджень еритемних та безеритемних форм хвороби Лайма у дітей. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*, (2), 41–48. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14259> (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, огляд літератури, статистична обробка результатів, узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку).

8. Литвин ГО, Баса НР. Клінічно-лабораторні особливості Лайм-артриту та артритів іншої етіології у дітей Львівщини. *Львівський медичний часопис*. 2023. Т. 29. № 3-4. С. 97-107. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.3-4.097> (Особистий внесок: набір клінічного матеріалу, статистична обробка результатів, узагальнення результатів дослідження, підготовка статті до друку)

9. Литвин ГО, Баса НР. Диференційна діагностика Лайм-артриту з ювенільним ідіопатичним артритом та септичним артритом у педіатричній практиці. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – №170-2015. Випуск 2 Том 1 з проблеми «Інфекційні хвороби». (Особистий внесок: ідея публікації, аналіз літератури, збір матеріалу, узагальнення одержаних результатів).

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

1. Міжнародний симпозіум зі зменшення біологічної загрози (м.Київ 29 червня – 2 липня 2021р.) (*стендова доповідь, публікація*);
2. Х з'їзд інфекціоністів України «Інфекційні хвороби: здобутки і проблеми у діагностиці, терапії та профілактиці» (м. Суми 6 -7 жовтня 2021 р.) (*усна доповідь і публікація*);
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Інфекційні захворювання у дітей. Сучасні погляд на діагностику, лікування та профілактику» (Київ, 2021 року) (*усна доповідь*).
4. 5-ий Міжнародний українсько-литовсько-польсько-грузинський педіатричний Конгрес «Здоров'я дитини» (Львів, 2021 рік), (*усна доповідь*).
5. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Досягнення і проблеми в діагностиці, терапії та профілактиці інфекцій, які передаються кліщами» (м.Тернопіль 21-22 жовтня 2022р.) (*усна доповідь і публікація*);
6. Міждисциплінарна школа УАП «Актуальні питання педіатрії та сімейної медицини» (м.Львів 14 лютого 2023) (*усна доповідь*);
7. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Практичні аспекти внутрішньої медицини» (27-29 квітня 2023 року) (*усна доповідь*);

ДОДАТОК В

Кореляційний зв'язок поміж епідеміологічними особливостями хвороби Лайма з антитілами IgG, IgM (ІФА), OspC_{Ba}, OspC_{Bb}, OspC_{Bg}, p41, VlsE_{Ba}, VlsE_{Bb}, VlsE_{Bg}, p83, p39, p41 у пацієнтів з ІМЕ, ММЕ, БЕФ ЛБ

	Відсутні дані про укусу	День появи МЕ	Локалізація МЕ													Сезон укусу кліща		
			Обличчя	Плече	Груд	Нога	Рука	Тулуб	Живіт	Голова	Шия	Спина	Підколіном	Сідниця	Передпліччя	Весна	Літо	Осінь
IgM	0.04	-0.17	-0.13	-0.12	-0.07	0.21	-0.01	-0.04	0.12	-0.13	-0.09	0.00	0.08	-0.12	0.16	0.27*	-0.23	-0.01
IgG	-0.02	-0.07	0.38*	-0.11	0.02	0.03	-0.07	0.26*	0.05	-0.11	-0.12	0.05	-0.08	-0.07	0.01	-0.05	0.04	0.03
IgM OspC Ba	0.01	-0.14	0.13	-0.08	0.16	-0.04	0.11	-0.06	0.21	-0.17	-0.02	0.12	0.05	-0.03	0.10	0.02	0.07	-0.15
IgG OspC Ba	0.06	0.04	0.12	-0.08	0.16	0.06	0.24*	0.04	-0.07	-0.03	-0.17	0.11	-0.30*	0.07	0.10	0.01	-0.06	0.00
IgM OspC Bb	-0.10	-0.10	0.14	-0.07	0.17	0.15	0.12	-0.06	0.13	-0.16	-0.01	0.04	-0.06	-0.02	-0.07	0.10	0.04	-0.06
IgM OspC Bg	0.08	-0.06	0.04	-0.05	0.08	0.17	0.10	0.08	0.16	-0.13	0.01	0.16	-0.03	0.01	-0.22	-0.18	0.14	-0.09
IgM p41	-0.01	-0.01	0.01	-0.15	0.11	0.12	0.05	0.11	-0.19	-0.09	-0.09	0.03	-0.03	0.13	0.07	0.04	-0.01	-0.02
IgG p41	0.06	0.07	0.05	0.02	0.03	0.08	0.06	0.03	-0.34*	0.02	0.02	0.04	0.03	0.03	0.02	0.05	-0.12	0.04

	Відсутні дані про укусу	День появи МЕ	Локалізація МЕ													Сезон укусу кліща		
			Обличчя	Плече	Груд	Ніг	Рука	Тул	Жив	Голо	Шия	Спина	Під коліном	Сідниця	Передпліччя	Весна	Літо	Осінь
IgG VlsE Ba	0.11	0.10	0.12	-0.02	0.02	0.09	0.06	0.12	-0.04	0.04	-0.22*	0.21	0.02	-0.04	0.14	-0.22*	0.04	0.06
IgG VlsE Bb	0.09	-0.08	0.17	-0.10	-0.10	0.12	0.21	0.14	-0.01	-0.04	-0.04	0.09	-0.34*	0.05	0.09	0.12	-0.20	0.05
IgG VlsE Bg	0.07	0.05	0.04	0.16	-0.05	0.10	0.14	0.06	-0.08	-0.19	0.07	-0.16	0.16	0.01	-0.16	-0.21	0.07	0.05
IgG p83	-0.01	0.32*	-0.13	-0.10	-0.05	-0.08	0.17	-0.05	0.06	0.02	-0.13	-0.03	0.06	0.03	-0.10	0.12	-0.02	-0.09
IgM p39	-0.08	-0.08	0.27*	-0.15	-0.03	-0.02	0.04	0.17	-0.14	-0.05	0.08	-0.14	-0.14	-0.07	-0.15	-0.06	0.17	-0.08
IgG p39	-0.01	0.05	-0.02	-0.07	-0.12	-0.07	0.02	0.02	-0.15	-0.09	-0.09	-0.04	0.02	0.12	0.35*	0.12	-0.15	0.10

* - $p < 0,05$

ДОДАТОК Г.1

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

Показник	Ізольована мігруюча еритема		Множинна мігруюча еритема		Безеритемні форми ЛБ	
	Не виявлений, %	Виявлений, %	Не виявлений, %	Виявлений, %	Не виявлений, %	Виявлений, %
Bb IgM (імуноблотаналіз)						
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]
Bb IgG (імуноблотаналіз)						
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]

Показник	Ізольована мігруюча еритема		Множинна мігруюча еритема		Безеритемні форми ЛБ	
	Не виявлений, %	Виявлений, %	Не виявлений, %	Виявлений, %	Не виявлений, %	Виявлений, %
Bb IgM (імуноблотаналіз)						
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 пацієнтами з БЕФ ЛБ. # - $p < 0,05$ у порівнянні із ММЕ

ДОДАТОК Г.2

**Структура результатів імуноблотаналізу IgM та IgG у пацієнтів клінічних груп після проведеного лікування в динаміці
через 6 місяців (%, [95% ДІ])**

Показник	Ізольована мігруюча еритема		Множинна мігруюча еритема		Безеритемні форми ЛБ	
	Не виявлений, %	Виявлений, %	Не виявлений, %	Виявлений, %	Не виявлений, %	Виявлений, %
Bb IgM (імуноблотаналіз)						
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 [52-75.28]	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[63.4-94.7]	18.2 [5.3-36.6]
Bb IgG (імуноблотаналіз)						
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]

Показник	Ізольована мігруюча еритема		Множинна мігруюча еритема		Безеритемні форми ЛБ	
	Не виявлений, %	Виявлений, %	Не виявлений, %	Виявлений, %	Не виявлений, %	Виявлений, %
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]
Bb IgG (імуноблотаналіз)						
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 [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]

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

ДОДАТОК Д

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

Клінічний діагноз	Характерні клінічні ознаки	Типові клініко- епідеміологічні та лабораторні ознаки
Лайм-артрит	<ul style="list-style-type: none"> • Асиметричний • Моноартрит або олігоартрит • Коліний, плечовий, променево-зап'ясний, ліктьовий, скронєво-нижньощелепний суглоби 	<ul style="list-style-type: none"> • Контакт з кліщем <i>Ixodes scapularis</i> в анамнезі • Мігруюча еритема в ранній локалізованій стадії • Позитивні антитіла до <i>B.burgdorferi</i> • Синовіальна рідина ~ 25000 лейкоцитів/мм³ з переважанням нейтрофілів • Негативні АНА • Дрібні суглоби не уражаються • Кон'юктивіт, кератит
Септичний артрит	<ul style="list-style-type: none"> • Моноартрит • Раптовий початок з набряком суглоба та еритемою, зазвичай асоційований з ознаками 	<ul style="list-style-type: none"> • Значне підвищення запальних маркерів в сироватці крові • Синовіальна рідина >50000 лейкоцитів/мм³ з переважанням нейтрофілів

	системної інфекції	<ul style="list-style-type: none"> • Позитивне бактеріологічне дослідження синовіальної рідини в >95% • Позитивне бактеріологічне дослідження крові в 50%
Олігоартрит ЮІА	<ul style="list-style-type: none"> • Асиметричний • Моноартрит або олігоартрит • Колінний, гомілково-стопний, променево-зап'ясний суглоби 	<ul style="list-style-type: none"> • Вік дебюту 2-4 роки • Дівчатка:хлопчики=3:1 • Запальні маркери крові в нормі або незначно підвищені • Позитивні АНА>50% • Негативний РФ • В 5-10% випадків можливе ураження дрібних суглобів • Високий ризик розвитку іридоцикліту (хронічний негранулематозний передній увеїт)

Додаток Е

Голова комісії з реорганізації (припинення) КНЦ «ІМДК»



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Удосконалення клініко-лабораторної діагностики еритемних та безеритемних форм Лайм-бореліозу у дітей»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, Львів. Львівська область, 79010, Україна
3. **Автор:** аспірант кафедри дитячих інфекційних хвороб Баса Нателла Романівна, кандидат медичних наук, доцент Литвин Галина Орестівна
4. **Джерело інформації:**

Литвин, Г. О., Баса, Н. Р. (2023). Особливості лабораторних досліджень еритемних та безеритемних форм хвороби Лайма у дітей. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, (2), 41–48. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14259>

Де і коли впроваджено: у лікувальний процес Комунального некомерційного підприємства «Тернопільська міська дитяча комунальна лікарня».

5. **Термін впровадження:** вересень 2023 – січень 2024 р
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 %
7. **Зауваження, пропозиції:** рекомендовано до клінічного застосування.

Відповідальний за впровадження:
Завідувач інфекційного відділення,
лікар-інфекціоніст дитячий

Дивоняк О.М.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор

з наукової роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького проф. Сергієнко В.О.

«___» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Удосконалення диференційної діагностики суглобового синдрому інфекційного та неінфекційного генезу у дітей»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, вулиця Пекарська, 69, Львів, Львівська область, 79010, Україна
3. **Автор:** аспірант кафедри дитячих інфекційних хвороб Баса Нателла Романівна, кандидат медичних наук, доцент Литвин Галина Орестівна
4. **Джерело інформації:**

Литвин ГО, Баса НР. Диференційна діагностика Лайм-артриту з ювенільним ідіопатичним артритом та септичним артритом у педіатричній практиці. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – №170-2015. Випуск 2 Том 1 з проблеми «Інфекційні хвороби».

5. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького при викладанні семінарських та практичних занять для студентів 5-6 курсу медичного факультету.
6. **Термін впровадження:** вересень 2023 – січень 2024 р.
7. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** підвищення рівня знань студентів щодо диференційної діагностики суглобового синдрому у дітей.
8. **Зауваження, пропозиції:** зауважень немає, рекомендувати до впровадження у навчальний процес студентів 5-6 курсу медичного факультету.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб
Львівського національного медичного університету ім.
Данила Галицького
Доктор медичних наук, професор

Надрага О.Б.


«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор закладу вищої освіти
 з наукової роботи Тернопільського національного
 медичного університету імені І.Я.Горбачевського
 проф. Каша І.М.
 «___» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозицій для впровадження:** «Удосконалення диференційної діагностики суглобового синдрому у дітей»
2. **Заклад-розробник, його поштова адреса:** Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, Тернопільська область, 46001, Україна
3. **Автор:** аспірант кафедри дитячих інфекційних хвороб Баса Нателла Романівна, кандидат медичних наук, доцент Литвин Галина Орестівна
4. **Джерело інформації:**

Литвин ГО, Баса НР. Диференційна діагностика Лайм-артриту з ювенільним ідіопатичним артритом та септичним артритом у педіатричній практиці. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я. – №170-2015. Випуск 2 Том 1 з проблеми «Інфекційні хвороби».

Де і коли впроваджено: у навчальний процес кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними захворюваннями Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського при викладанні семінарських та практичних занять для студентів 5-6 курсу медичного факультету.

5. **Термін впровадження:** вересень 2023 – січень 2024 р.
6. **Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:** 100 %
7. **Зауваження, пропозиції:** відсутні.

Відповідальний за впровадження:

Доктор медичних наук, професор кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними Захворюваннями Тернопільського національного медичного університету імені І.Я.Горбачевського



Шкільна М.І.