

С.І. Сміян
В.В. Юськевич
А.С. Сверстюк
У.С. Слаба
О.С. Маховська

КНП «Тернопільська обласна клінічна лікарня» ТОР

Ключові слова: ревматоїдний артрит, *Borrelia burgdorferi*, предиктори, багатофакторна регресійна модель.

БАГАТОФАКТОРНА РЕГРЕСІЙНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ РИЗИКУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ, АСОЦІЙОВАНОГО З *BORRELIA BURGDORFERI*

Ревматоїдний артрит (РА), асоційований з *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*), — аутоімунно-інфекційне захворювання, в основі якого лежить надмірна прозапальна імунна реакція. Стратифікація предикторів ризику несприятливого перебігу артриту є перспективою сучасних наукових досліджень з метою запобігання у пацієнтів інвалідності, тривалої непрацездатності, покращання якості життя. **Мета.** Стратифікувати коефіцієнт ризику несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi* (КРНПРА(Vb)) за створеною математичною моделлю прогнозування. **Матеріали і методи дослідження.** Нами обстежено 126 пацієнтів: 39 — з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, 44 — з Лайм-артритом та 43 — з ізольованим РА для побудови прогностичної моделі КРНПРА(Vb) за допомогою багатофакторного регресійного аналізу. Аналіз ANOVA використали для оцінки прийнятності моделі, а критерій Нейджелкерка (R^2) — щоб перевірити якість прогностичної моделі. **Результати.** Створена нами математична модель для прогнозування КРНПРА(Vb) за допомогою даних багатофакторного регресійного аналізу враховувала такі найбільш значущі фактори ($p < 0,05$): вік, стать, відповідь на лікування, кісти Бейкера (КБ), дисбіотичні зміни кишкового мікробіому (ДЗК), тривалість симптомів артриту до встановлення діагнозу (ТСА), кількість припухлих суглобів (КПС), кількість болючих суглобів (КБС), С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), візуальна аналогова шкала болю (ВАШ), індекс активності захворювання (DAS-28), функціональний статус — Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI), психологічний компонент здоров'я за допомогою опитувальника Short Form Medical Outcomes Study (ПКЗ-SF36), фактор некрозу пухлин-альфа (ФПН-альфа), інтерлейкін-10 (ІЛ-10), ревматоїдний фактор (РФ). Для того, щоб класифікувати КРНПРА(Vb), пацієнтам з артритом запропоновано такі критерії: КРНПРА(Vb) ≤ 18 — низький ризик, якщо $18 < \text{КРНПРА(Vb)} \leq 34$ — середній ризик, при $34 < \text{КРНПРА(Vb)}$ — високий ризик. Розрахований коефіцієнт детермінації моделі для визначення КРНПРА(Vb) ($R^2 = 0,992$) свідчить про її високу якість. **Висновки.** Розроблені алгоритм та математична модель прогнозування КРНПРА(Vb), що запропонована вперше, є високоінформативними та якісними і дають можливість вчасно діагностувати РА, асоційований з *B. burgdorferi*, призначити адекватну терапію, досягнути ремісії та попередити високу активність захворювання. Отримані результати в майбутньому можуть бути використані в якості проектування інформаційно-діагностичної системи оцінювання та прогнозування НПРА(Vb), який розвивається в результаті впливу низки факторів, що дасть можливість провести своєчасні лікувальні заходи з метою запобігання розвитку даної патології.

ВСТУП

На сьогодні відомо, що пізнім проявом хвороби Лайма є артрит — найпоширеніший і серйозний ревматологічний наслідок спірохетальної інфекції і дисемінації [1]. Вважається, що патогенез хвороби Лайма, як і ревматоїдного артриту (РА), зна-

чною мірою зумовлений імунною відповіддю пацієнтів, хоча основні причини тривалого запалення та пошкодження тканин на різних стадіях Лайм-бореліозу залишаються активною темою сучасних досліджень. Домінуючими гіпотезами щодо потенційних механізмів, які лежать в основі хвороби

Лайма, є імунне запалення та порушення регуляції, а також стійка інфекція та/або стійкі антигенні залишки [2]. Давно розглядається і роль інфекцій у розвитку аутоімунних захворювань, оскільки інфекція, спричинена різними збудниками, може залучати кілька шляхів активації імунної системи, запускаючи цим аутоімунну відповідь [3]. Проте констатовано, що хоча хвороба Лайма зазвичай зникає після відповідної антибіотикотерапії, у деяких пацієнтів (за оцінками ~10%) відмічається стійкий проліферативний синовіт, що характеризується гіперплазією синовіальної оболонки, ураженням судин, інтенсивним запаленням і фіброзом, який називається постінфекційним, антибіотикорезистентним Лайм-артритом [4]. Останнім часом багато обговорюються і дисрегуляторні запальні процеси, які лежать в основі РА, асоційованого з *B. burgdorferi*. Відомо, що без своєчасної діагностики та адекватного лікування рецидивуючий артрит, асоційований з *B. burgdorferi*, набуває хронічного перебігу з персистуючими гіпертрофічними синовітами, ерозіями, деформаціями і потребує адекватного лікування [5]. У пацієнтів з цією патологією центральною патогенетичною ознакою є надмірна дисрегульована прозапальна імунна відповідь, що характеризується виключно високою кількістю ФНП-γ у поєднанні з недостатньою кількістю протизапального цитокіну інтерлейкіну (ІЛ)-10 [6], адже до аутоімунного запального процесу приєднується ще й інфекційний чинник. Саме запалення є важливим механізмом, який організм використовує, щоб допомогти знищити патогенні мікроорганізми. Однак занадто сильне запалення, як те, що відбувається під час «цитокінового шторму» у деяких пацієнтів із тяжким захворюванням на COVID-19, коли цитокіни надмірно виробляються, може перевантажити організм і спричинити серйозне пошкодження тканин. Аналогічна аберантна запальна реакція лежить і в основі аутоімунно-інфекційного захворювання, такого як РА, асоційованого з *B. burgdorferi* [7].

Тому вважали за доцільне дослідити фактори, які є прогностично несприятливими у дебюті захворювання РА, асоційованого з *B. burgdorferi*.

МЕТА

Стратифікувати коефіцієнт ризику несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi* КРНПРА(Vb), за створеною математичною моделлю прогнозування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 126 пацієнтів: 39 — з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, 44 — з Лайм-артритом та 43 — з ізольованим РА. 55 чоловіків та 71 жінка, середній вік яких становив 53,84±8,29 року, які перебували на стаціонарному лікуванні та зверталися амбулаторно у ревматологічне відділення комунального закладу «Тернопільська університетська лікарня» Тернопільської обласної ради. Усім пацієнтам проводилося комплексне клініко-лабораторне обстеження. Діагноз РА верифікований згідно з класифікаційними критеріями

Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR)/Європейського альянсу асоціацій ревматологів (European Alliance of Associations for Rheumatology — EULAR), 2010. Для діагностики РА, асоційованого з *B. burgdorferi*, використовували двоетапну схему серологічної діагностики (імуноферментний аналіз — ІФА та імуноблот) [8, 9]. Для оцінки активності захворювання застосовували шкалу індексу активності захворювання (DAS-28). За допомогою опитувальника SF-36 оцінені 2 компоненти здоров'я: фізичний (ФКЗ) і психологічний (ПКЗ). Побудову прогностичної моделі ризику несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*, проводили за допомогою множинного регресійного аналізу [10]. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали з використанням статистичного пакету Statistica 10.0 і табличного редактора Microsoft Excel 2007. Прогностична модель КРНПРА(Vb) побудована за допомогою множинного регресійного аналізу. Для оцінювання якості регресійної моделі проаналізовано залишкові відхилення, зокрема створено їх гістограму. З метою додаткового підтвердження залишкових відхилень відповідно до нормального закону розподілу побудовано нормально-ймовірнісний графік. Для перевірки залежності залишкових відхилень від прогнозованих значень створили діаграму розсіювання. Для додаткового оцінювання якості математичної моделі проаналізовано коефіцієнт детермінації Нейджелкерка (R^2) [11, 12]. Результат оцінки прийнятності моделі для прогнозування КРНПРА(Vb) оцінювали за допомогою аналізу ANOVA.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Метод багатфакторного математичного аналізу з урахуванням найбільш значущих чинників та варіантів їх вираженості дав можливість створити модель прогнозування КРНПРА(Vb), який розвивається внаслідок спільного впливу низки клініко-лабораторних, інструментальних та психологічних факторів у пацієнтів. Застосування цього методу дає змогу прогнозувати несприятливий перебіг артриту, що допомагає у розробці методів своєчасної діагностики та призначення коректного лікування даної патології.

Для прогнозування КРНПРА(Vb) за спеціальною розробленою анкетною обстежено 126 пацієнтів з такими діагнозами: 39 — з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, 44 — з Лайм-артритом та 43 — з ізольованим РА; 55 чоловіків та 71 жінка, середній вік яких становив 53,84±8,29 року.

За математичну модель взято метод регресійного аналізу [10], який дозволяє за даними коефіцієнтів регресії та значень факторів ризику, що чинять вірогідний вплив на несприятливий перебіг РА, виявити залежність між ними та спрогнозувати ймовірності виникнення РА, асоційованого з *B. burgdorferi*, з високим індексом активності захворювання.

Для побудови математичної моделі прогнозування відібрано ймовірні чинники, що впливають

на КРНПРА(Vb). У групу незалежних предикторів включили якісні фактори ризику прогресування і встановили їх градацію з числових значень: мігруюча еритема (МЕ), стать, відповідь на лікування, кісти Бейкера (КБ), антитіла до циклічного цитрулінового пептиду (АЦЦП), дисбіотичні зміни кишкового пептиду (ДЗК), та кількісні: вік, тривалість симптомів артриту (ТСА) до встановлення діагнозу, кількість припухлих суглобів (КПС), кількість болючих суглобів (КБС), СРБ, ШОЕ, візуальна аналогова шкала болю (ВАН), DAS-28, HAQ-DI, Short Form Medical Outcomes Study (ПКЗ-SF36), ФКЗ-SF36, фактор некрозу пухлин (ФПН)-альфа, ІЛ-10, РФ. За допомогою багатофакторного регресійного аналізу виділено 20 найбільш значущих факторів ризику, згідно з якими можна провести прогностичний аналіз ймовірності КРНПРА(Vb) (табл. 1).

Наступним етапом було визначення відносної важливості факторів у прогнозуванні КРНПРА(Vb) з визначенням коефіцієнтів регресії Beta, які відображають для кожного включеного в аналіз фактора відношення, щодо шансів впливу на розвиток несприятливого перебігу РА(Vb) у обстежених пацієнтів (табл. 2).

Фактори ризику, у яких рівень значущості $p(\text{value}) > 0,05$, були виключені з аналізу. Рівень значущості у 17 факторів ризику становив $p < 0,05$, тому їх було включено в нашу математичну модель.

На основі отриманих результатів, які наведені у табл. 2, будемо математичну модель із 17 факторів ризику для визначення КРНПРА(Vb):

$$\begin{aligned} \text{КРНПРА}(Vb) = & -0,078406 \cdot X_2 + 0,901703 \cdot X_3 + \\ & 0,295931 \cdot X_4 + 0,280154 \cdot X_5 + 0,203568 \cdot X_6 + 0,235677 \cdot \\ & X_7 - 0,082105 \cdot X_8 + 0,056678 \cdot X_9 + 1,137334 \cdot (X_{10}) + \\ & 1,765719 \cdot (X_{11}) + 0,178611 \cdot (X_{13}) - 0,118740 \cdot (X_{14}) + \\ & 0,150709 \cdot (X_{15}) + 0,864754 \cdot X_{16} + 0,022901 \cdot X_{17} + \\ & 0,830772 \cdot X_{19} + 0,550588 \cdot X_{20}, \end{aligned}$$

де КРНПРА(Vb) — коефіцієнт ризику несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*; X_1 – X_{20} — фактори ризику з коефіцієнтами регресії.

Для оцінювання якості регресійної моделі необхідно було проаналізувати залишкові відхилення, зокрема отримати їх гістограму (рис. 1). Як свідчить гістограма, залишкові відхилення розподілені симетрично, наближаючись до кривої нормального розподілу залишків, тому статистична гіпотеза про їх розподіл на відповідність нормальному закону розподілу не відхиляється.

З метою додаткового підтвердження відповідності залишкових відхилень нормальному закону розподілу було побудовано нормально-ймовірнісний графік (рис. 2). Аналізуючи його дані, зауважуємо відсутність систематичних відхилень від нормально-ймовірнісної прямої. Це дає можливість зробити висновок, що залишкові відхилення розподілені за нормальним законом розподілу.

Для перевірки залежності залишкових відхилень від прогнозованих значень будемо діаграму розсіювання (рис. 3).

На основі отриманих результатів відзначаємо, що залишки відносно прогнозованих значень роз-

сіяні хаотично, що вказує на відсутність залежності від прогнозованих величин КРНПРА(Vb). Гістограма та нормально-ймовірнісний графік підтверджують відповідність залишкових відхилень нормальному закону розподілу. Отже, отримана модель прогнозування КРНПРА(Vb) є якісною та адекватною.

Наступним кроком була оцінка прийнятності моделі в цілому, для чого проводили аналіз ANOVA (табл. 3). Аналізуючи отримані дані, можна зробити висновок про високий рівень прийнятності моделі прогнозування КРНПРА(Vb) в цілому за допомогою аналізу ANOVA, оскільки рівень значущості $p < 0,001$, отже, модель працюватиме краще, ніж простий прогноз, використовуючи середні значення.

Для додаткового оцінювання якості математичної моделі КРНПРА(Vb) проаналізовано коефіцієнт детермінації Нейджелкерка (R^2), що показує, яка частина факторів врахована при прогнозуванні. Його розглядають як універсальну міру зв'язку однієї випадкової величини з іншими. Коефіцієнт детермінації змінюється від 0 до 1. Чим більше його значення наближається до «1», тим більш якісна багатофакторна регресійна модель. У запропонованій математичній моделі КРНПРА(Vb) коефіцієнт детермінації становить $R^2 = 0,992$. Отже, в нашому випадку 99,2% факторів враховано в моделі прогнозування КРНПРА(Vb). Коефіцієнт детермінації вказує, наскільки отримані спостереження підтверджують математичну модель.

Для того щоб класифікувати РНПРА(Vb), нами запропоновано 3 ступені РНПРА(Vb):

I ступінь — $\text{КРНПРА}(Vb) \leq 18$;

II ступінь — $18 < \text{КРНПРА}(Vb) \leq 34$;

III ступінь — $34 < \text{КРНПРА}(Vb)$.

Значення КРНПРА(Vb) було у межах від 6 до 45. Чим вище значення КРНПРА(Vb), тим вищий ризик розвитку несприятливого перебігу артриту у когорті обстежуваних пацієнтів.

Згідно з результатами, отриманими в процесі дослідження, встановлено, що прогноз фактичної залежної змінної КРНПРА(Vb) очікувався наступний: із I ступенем КРНПРА(Vb) — у 39 (30,95%) хворих з артритом, із II ступенем КРНПРА(Vb) — у 44 (34,92%), із III ступенем КРНПРА(Vb) — у 43 (34,13%) пацієнтів.

У майбутніх сучасних наукових дослідженнях за допомогою ROC-аналізу запропонованої моделі РНПРА(Vb) необхідно визначити її прогностичну точність, специфічність та чутливість.

ОБГОВОРЕННЯ

З аналізу коефіцієнтів регресії логістичної математичної моделі, як свідчать результати наших досліджень, впливає, що найменш вагомим предиктором КРНПРА(Vb) були МЕ в анамнезі, ФКЗ-SF36 та АЦЦП. Оскільки артрит, асоційований з *B. burgdorferi*, може розвиватися без попередніх патогномонічних ознак чи симптомів хвороби Лайма [13], більшість із наших пацієнтів не вказували у себе в анамнезі факт укусу кліща та наявності МЕ. ФКЗ за опитувальником SF36 у обстежуваних нами

Фактори ризику виникнення НПРА(ВВ), їх індексація

Назва факторів	Умовні позначення факторів у математичній моделі прогнозування	Факторні діапазони та назви їх можливих варіантів	Числові значення факторних діапазонів
МЕ в анамнезі	X1	Не було	0
		Була	1
Вік, роки	X2	Не пам'ятає	2
		30–39	1
		40–49	2
		50–59	3
Стать	X3	>60	4
		Жінка	0
ТСА до встановлення діагнозу, місяці	X4	Чоловік	1
		<1	0
КПС	X5	1–6	1
		>6	2
		1–4	0
		5–9	1
КБС	X6	10–14	2
		15–19	3
		>20	4
		1–4	0
СРБ, г/л	X7	5–9	1
		>9	2
ШОЕ, мм/год	X8	10–14	2
		15–19	3
ВАШ, мм	X9	>20	4
		0–5	0
		>5	1
		≤15	1
DAS-28	X10	16–29	2
		≥30	3
		≤25	0
		26–50	1
НАQ-DI	X11	51–75	2
		>75	3
		<2,6	0
		2,6–3,2	1
ФК3 SF-36	X12	3,2–5,1	2
		>5,1	3
		0–1,0	0
		1,1–2,0	1
ПК3 SF-36	X13	≥ 2,1–3,0	2
		≤25	3
		26–50	2
		51–75	1
ФНП-альфа, пг/мл	X14	>75	0
		≤6	0
ІЛ-10, пг/мл	X15	>6	1
		≤31	0
Відповідь на лікування	X16	>30	1
		Досягнуто ремісії після призначення антибіотикотерапії	0
Ревматоїдний фактор (РФ)	X17	Стойкий артрит з високою активністю захворювання	1
		≤14	0
АЦЦП	X18	>14	1
		Негативний	0
КБ	X19	Позитивний	1
		Немає	0
ДЗК	X20	Є	1
		Відсутній дисбіоз	0
		1-й ступінь дисбіозу	1
		2-й ступінь дисбіозу	2
		3-й ступінь дисбіозу	3
		4-й ступінь дисбіозу	4

Таблиця 2

Коефіцієнти моделі множинної логістичної регресії, створеної для визначення ризику КНПРА(Bb)

Предиктори	Коефіцієнт регресії (β)	Стандартна похибка, SE (β)	Значення, p
X1	-0,522	1,2905	0,686
X2	-0,078	0,011	0,000
X3	0,903	0,1960	0,000
X4	0,299	0,0822	0,000
X5	0,277	0,1007	0,006
X6	0,192	0,0742	0,010
X7	0,225	0,0504	0,000
X8	-0,072	0,0297	0,017
X9	0,054	0,0215	0,012
X10	1,176	0,4252	0,006
X11	1,701	0,4517	0,000
X12	0,198	0,0428	0,000
X13	-0,005	0,0218	0,802
X14	-0,121	0,0297	0,000
X15	0,153	0,0227	0,000
X16	0,917	0,2759	0,0012
X17	0,024	0,0079	0,002
X18	0,380	0,2354	0,109
X19	0,886	0,2639	0,001
X20	0,591	0,2768	0,030

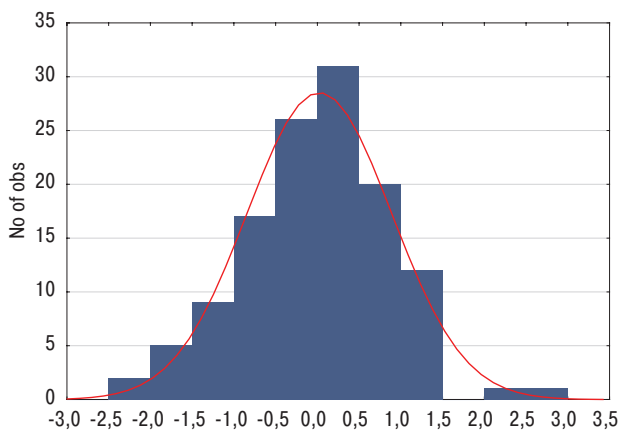


Рис. 1. Гістограма залишкових відхилень багатофакторної регресійної моделі прогнозування КНПРА(Bb)

осіб не увійшов у математичну модель у зв'язку з тим, що хоча і у пацієнтів з Лайм-артритом відмічали моноураження переважно колінного суглоба, на відміну від пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, де наявне поліураження, виражений гіпертрофічний синовіт, ерозії та деформації, больовий синдром значно обмежували фізичне функціонування і у пацієнтів з Лайм-артритом.

АЦЦП — один із факторів — предикторів високої активності артриту, більшої вираженості деструктивних змін в суглобах, поганої клінічної відповіді на лікування [14]. Проте не всі пацієнти з РА,

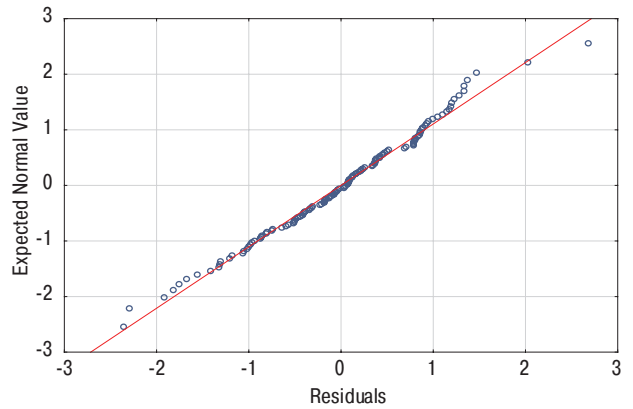


Рис. 2. Нормально-ймовірнісний графік залишкових відхилень багатофакторної регресійної моделі прогнозування КНПРА(Bb)

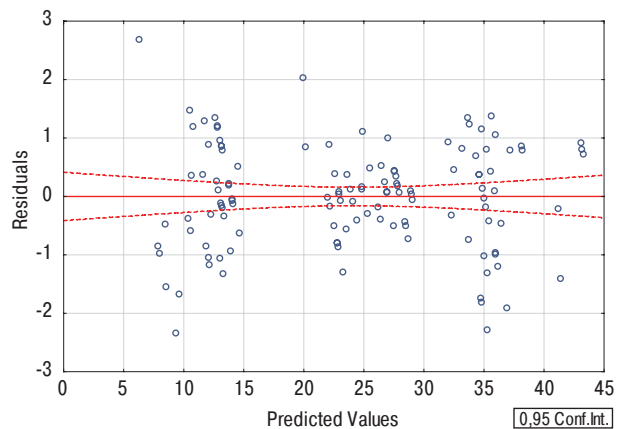


Рис. 3. Діаграма розсіювання залишкових відхилень багатофакторної регресійної моделі прогнозування КНПРА(Bb)

асоційованим з *B. burgdorferi*, були позитивними за АЦЦП.

Відповідно до результатів регресійного аналізу всі інші предиктори мають високий рівень значущості і є вагомими факторами КНПРА. Одним із значущих факторів є ТСА до встановлення діагнозу. Відомо, що артрит та ускладнення цієї тяжкої хвороби зумовлюють вкрай погану якість життя пацієнтів [15]. А тривалий пошук причини інфекційної природи артриту, відтермінування до обстеження на бореліоз за умов нетипового перебігу артритичного синдрому [16] призводять до труднощів ранньої діагностики артриту, асоційованого з *B. burgdorferi*, та своєчасного початку етіотропного лікування [17]. Не менш важливим є і такий фактор, як відповідь на лікування. Зазвичай після призначення антибіотикотерапії в комплексі з хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, вдається досягнути стійкої ремісії. Проте існує коло

Результат оцінки прийнятності моделі для прогнозування РНПРА(Bb) з використанням аналізу ANOVA

	Суми квадратів відхилень (Sums of squares of deviations – SS)	Кількість незалежних значень (Degrees of freedom – df)	Середньоквадратичне відхилення (Mean square value)	Критерій Фішера (Fisher criterion)	p-значення значущості (p-value)
Між групами (Between groups (SS _b))	12415,09	17	730,2992	795,9169	0,0000
Всередині груп (Within groups (SS _w))	97,26	106	0,9176		
Загально (SS _t)	12512,35				

Таблиця 3

пацієнтів, у яких зберігаються стійкі форми синовіту, постійний виражений набряк у суглобі, незважаючи на отримані 2 курси антибіотикотерапії. Ці пацієнти мають часті загострення захворювання, погано досягають ремісії. У літературі даний вид артриту називають також резистентним до антибіотиків або постінфекційним Лайм-артритом [18]. Погіршував процес лікування прийом внутрішньосуглобових глюкокортикоїдів у даної когорти пацієнтів, яким були призначені такі ін'єкції. Адже передчасне введення внутрішньосуглобових глюкокортикоїдів, яке передувало початковій антибіотикотерапії, зареєстровано як потенційний фактор ризику розвитку антибіотикорезистентного Лайм-артриту у дітей і дорослих. Цей ризик пояснюється погіршенням реакції організму на інфекцію внаслідок пригнічення місцевого імунітету в інфікованому суглобі [19, 20].

Прозапальний цитокін ФНП-альфа та протизапальний ІЛ-10 відіграють неабияку роль у прогресуванні запального процесу у суглобах та впливають на несприятливий перебіг РА (Bb). Відмічається критична роль балансу між ФНП-альфа та ІЛ-10 у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, де ФНП-альфа досягає максимальних значень, а рівень ІЛ-10 різко знижений. Тоді як у пацієнтів з хворобою Лайма клітини секретують велику кількість протизапального ІЛ-10 і незначну кількість ФНП-альфа [21, 22].

ДЗК — фактор, що відіграє неабияку роль у несприятливому перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*. У обстежуваних пацієнтів найвищий ступінь дисбіозу виявлений у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. Дисбаланс у фізіологічному мікробіомі, тобто дисбіоз, може призвести до порушень інтерстиціальної проникності, молекулярної мімікрії та посттрансляційних модифікацій, які зумовлюють стимуляцію запальної реакції з утворенням прозапальних цитокінів — ІЛ-6, ІЛ-1В, ФНП-альфа, ІЛ-17А та наявності АЦЦП та РФ у суглобовій щілині та сироватці крові пацієнтів [23].

На сьогодні чітко встановлений зв'язок між ураженнями шлунково-кишкового каналу і запальними артритом — стосується як артритів, пов'язаних із хронічними запальними процесами, так і артриту, який розвинувся після гострого інфекційного процесу. Ступінь дисбіозу корелює з активністю запального процесу в суглобах. Дисбаланс кишкової мікробіоти провокує міграцію аутореактивних клітин до суглобів, викликаючи пошкодження хрящів і кісток [24, 25, 26].

КБ — діагностична ознака як Лайм-артриту, так і РА, асоційованого з *B. burgdorferi*. Існує значний зв'язок між наявністю суглобового випоту, больовим синдромом та КБ [27]. У когорті обстежуваних пацієнтів наявність КБ, діагнованих за допомогою ультразвукового дослідження та магнітно-резонансної томографії, асоціювалися з високою активністю захворювання.

DAS-28, ВАШ, ШОЕ, СРБ, КПС, КБС — фактори, що впливають на КНПРА (Bb). Висока активність захворювання за DAS-28, значно виражений больовий синдром за ВАШ, поліураження суглобів відмічали

у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*. У той же час лише у незначній частині пацієнтів з хворобою Лайма, у яких виявлено моноураження колінного суглоба, відмічено високу активність захворювання, у решти — середню та низьку.

Оцінку функціонального статусу пацієнтів здійснювали з використанням опитувальника HAQ-DI, який увійшов як предиктор несприятливого перебігу РА, асоційованого з *B. burgdorferi*. Згідно з ним пацієнти з Лайм-артритом мали помірні порушення життєдіяльності, тоді як у пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, відмічали виражені порушення життєдіяльності, що відповідають 2,1–3,0 бала та свідчать про значне погіршення якості життя даної когорти хворих [28, 29].

ПКЗ згідно зі шкалою SF36 — фактор, що чинить негативний вплив на захворювання і, відповідно, якість життя. У пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, виявляли достовірно нижчі, ніж в інших групах, показники за шкалою ПКЗ та всіх його складових: життєва активність, соціальне функціонування, рольове емоційне функціонування, психологічне здоров'я, також відмічали часті депресії, тривожні стани.

Вік та стать — предиктори, що мають значення при діагностованій нами патології. Чим старший вік пацієнта, тим більша тенденція до рецидивів та загострення захворювання, більш вираженої активності запального процесу у суглобах, менш тривалого та важче досягнутого періоду ремісії [30]. Стать у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, переважала жіноча — 25 (64,1%), адже жінки хворіють на РА в 3–4 рази частіше, ніж чоловіки. Співвідношення жінок і чоловіків становить у середньому 3:1. Аналогічна тенденція відмічена і у когорті пацієнтів з РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, тоді як серед пацієнтів з Лайм-артритом переважали особи чоловічої статі працездатного віку.

ВИСНОВКИ

Розроблений алгоритм та математична модель прогнозування КНПРА (Bb) є високоінформативними і дають можливість вчасно діагностувати РА, асоційований з *B. burgdorferi*, призначити адекватну терапію, досягнути ремісії та попередити високу активність захворювання. Отримані результати в майбутньому можуть бути використані в якості проектування інформаційно-діагностичної системи оцінювання та прогнозування КНПРА (Bb), який розвивається в результаті впливу низки факторів у пацієнтів із діагнованим РА, асоційованим з *B. burgdorferi*, що надасть можливість заздалегідь провести своєчасні лікувальні заходи з метою запобігання розвитку даної патології.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Сміян С.І., Шкільна М.І., Регалюк В.В. та ін. (2018) Сучасні аспекти етіології, патогенезу, клінічного перебігу та лікування Лайм-артриту (огляд літератури, власні спостереження). Український ревматологічний журнал, 72(2): 40–5.

2. **Bohe, Jason R. et al.** (2021) Recent progress in Lyme disease and remaining challenges. *Frontiers in Medicine*, 1276. DOI:10.3389/fmed.2021.666554.
3. **Hussein H.M., Rahal E.A.** (2019) The role of viral infections in the development of autoimmune diseases. *Crit. Rev. Microbiol.*, 45: 394–412. DOI: 10.1080/1040841X.2019.1614904.
4. **Chan S.S., Pollock A.N.** (2015). Lyme arthritis. *Pediatr Emerg Care*, 31: 680–681. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000576.
5. **Steere A.C.** (2020) Posttreatment Lyme disease syndromes: distinct pathogenesis caused by maladaptive host responses. *J. Clin. Invest.*, 130(5): 2148–2151. DOI: 10.1172/JCI138062.
6. **Lochhead R.B., Strle K., Arvikar S.L. et al.** (2021) Lyme arthritis: linking infection, inflammation and autoimmunity. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 17(8): 449–461. DOI:10.1038/s41584-021-00648-5.
7. **Radolf J.D., Strle K., Lemieux J.E. et al.** (2021) Lyme Disease in Humans. *Curr. Issues Mol. Biol.*, 42: 333–384. DOI:10.21775/cimb.042.333.
8. **Baker P.J.** (2019) Is It Possible to Make a Correct Diagnosis of Lyme Disease on Symptoms Alone? Review of Key Issues and Public Health Implications. *The 155 American journal of medicine.*, 132(10): 1148–1152. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.04.001.
9. **Chou E., Minor A., Cady N.C.** (2021) Quantitative multiplexed strategies for human Lyme disease serological testing. *Experimental biology and medicine* (Maywood, N.J.), 246 (12): 1388–1399. DOI: 10.1177/15353702211003496.
10. **Фетисов В.С.** (2018) Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA. Навч. посіб. Ніжин. НДУ ім. М. Гоголя, 114 с.
11. **Musiienko V., Marushchak M., Sverstiuk A. et al.** (2021) Prediction Factors For The Risk Of Hypothyroidism Development In Type 2 Diabetic Patients. *Pharmacology On Line*, 3: 585–594.
12. **Musiienko V., Sverstiuk A., Lepyavko A. et al.** (2022) Prediction factors for the risk of diffuse non-toxic goiter development in type 2 diabetic patients. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* this link is disabled, 50(296): 94–98.
13. **Arvikar S.L., Crowley J.T., Sulka K.B. et al.** (2017) Autoimmune arthritides, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or peripheral spondyloarthropathy, following Lyme disease. *Arthritis Rheum.*, 69(1): 194–202.
14. **Wu, Chao-Yi et al.** (2021) From Rheumatoid Factor to Anti-Citrullinated Protein Antibodies and Anti-Carbamylated Protein Antibodies for Diagnosis and Prognosis Prediction in Patients with Rheumatoid Arthritis. *International journal of molecular sciences*, 22(2): 686. DOI:10.3390/ijms22020686.
15. **Степаненко А.М., Бібліва І.І., Монастирський О.В. та ін.** (2019) Якість життя пацієнтів з ревматоїдним артритом на фоні лікування інгібіторами фактору некрозу пухлини. Актуальні питання клінічної медицини. Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. лікарів-інтернів. Полтава, с. 90–92.
16. **Вансович О.С.** (2020) Суглобова форма бореліозу в практичній діяльності лікаря ревматолога. Doctoral dissertation, Українська медична стоматологічна академія.
17. **Світлицька О.А., Федорова О.П., Дудко О. . та ін.** (2018) Випадок важкого перебігу ревматоїдного артриту в структурі хронічного Лайм-бореліозу. Актуальні питання діагностики та лікування внутрішніх хвороб на прикладі клінічного випадку. С. 45–46.
18. **Lochhead R.B., Strle K., Kim N.D. et al.** (2017) MicroRNA expression shows inflammatory dysregulation and tumor-like proliferative responses in joints of patients with postinfectious Lyme arthritis. *Arthritis Rheumatol.*, 69(5): 1100–1110. DOI: 10.1002/art.40039.
19. **Steere A.C., Angelis S.M.** (2006) Therapy for Lyme arthritis: strategies for the treatment of antibiotic-refractory arthritis. *Arthritis Rheum.*, 54: 3079–86.
20. **Horton D.B., Taxter A.J., Davidow A.L. et al.** (2019) Intraarticular Glucocorticoid Injection as Second-line Treatment for Lyme Arthritis in Children. *J. Rheumatol.*, 46(8): 952–959. DOI: 10.3899/jrheum.180829.
21. **Whiteside S.K., Snook J.P., Ma Y. et al.** (2018) IL-10 Deficiency Reveals a Role for TLR2-Dependent Bystander Activation of T Cells in Lyme Arthritis. *J Immunol.*, 200(4): 1457–1470. DOI:10.4049/jimmunol.1701248.
22. **Шкільна М.І., Андрейчин М.А., Івахів О.Л. та ін.** (2020) Динаміка інтерлейкінів у хворих на Лайм-бореліоз, 1: 17–22.
23. **Mašlířska M.** (2021) *Dysbiosis, gut-blood barrier rupture and autoimmune response in rheumatoid arthritis and schizophrenia.* *Reumatologia*, 59(3): 180–187. DOI: 10.5114/reum.2021.107588.
24. **Zhao, Ting et al.** (2022) Gut microbiota and rheumatoid arthritis: From pathogenesis to novel therapeutic opportunities. *Frontiers in immunology*, 13: 1007165. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1007165.
25. **Wei S., Bahl M.I., Baunwall S.M.D. et al.** (2021). Determining Gut Microbial Dysbiosis: a Review of Applied Indexes for Assessment of Intestinal Microbiota Imbalances. *Applied and environmental microbiology*, 87(11): e00395. DOI: 10.1128/AEM.00395-21.
26. **Lu H., Yao Y., Yang J. et al.** (2021) Microbiome-miRNA interactions in the progress from undifferentiated arthritis to rheumatoid arthritis: evidence, hypotheses, and opportunities. *Rheumatology international*, 41(9): 1567–1575. DOI: 10.1007/s00296-021-04798-3.
27. **Yen Y.M., Sanborn R.M., Donohue K. et al.** (2022) Lyme Arthritis in the Pediatric Knee: Clinical and Magnetic Resonance Imaging Differentiators. *JB JS Open Access.*, 7(4): e22.00067. DOI: 10.2106/JBJS.OA.22.00067.
28. **Кузьміна Г.П., Лазаренко О.М.** (2019) Показники якості життя та функціонального статусу хворих на артеріальну гіпертензію з коморбідною подагрою. Семейная медицина (2): 89–93.
29. **Yuskevych V.V., Zhulkevych I.V., Makhovska O.S. et al.** (2022) Assessment of quality of life in patients with Lyme arthritis and rheumatoid arthritis. *Reumatologia/Rheumatology*, 60(1): 35–41.
30. **Degboe Y., Vastert S.J., Prakken B.J. et al.** (2022) How does age determine the development of human immune-mediated arthritis? *Nature reviews. Rheumatology*, 18(9): 501–512. DOI: 10.1038/s41584-022-00814-3.

MULTIFACTOR REGRESSION MODEL FOR PREDICTING THE RISK OF ADVERSE COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH BORRELIA BURGENDORFERI

S.I. Smiian, V.V. Yuskevych, A.S. Sverstiuk, U.S. Slaba, O.S. Makhovska

KNP «Ternopil Regional Clinical Hospital» TOR

Abstract. *Rheumatoid arthritis (RA) associated with Borrelia burgdorferi (B. burgdorferi) is an autoimmune-infectious disease based on an excessive pro-inflammatory immune response. Risk predictors stratification of arthritis unfavourable course is a perspective of modern scientific research with the aim of preventing disability, long-term incapacity for work, and improving the quality of life in patients. Purpose.* To stratify the risk coefficient of adverse course of rheumatoid arthritis associated with *B. burgdorferi* (RCACRA(Bb)) according to the created mathematical prediction model. **Materials and methods.** We examined 126 patients: 39 with RA associated with *B. burgdorferi*, 44 with LA, and 43 with isolated RA to build a prognostic model of RCACRA(Bb) using multivariate regression analysis. ANOVA analysis was used to assess the acceptability of the model, and the Nigekirk's test (R^2) was used to check the quality of the predictive model. **Results.** We created a mathematical model for predicting RCACRA(Bb)

using the data of multivariate regression analysis, taking into account the most significant factors ($p < 0.05$): age, sex, response to treatment, Baker's cyst (BC), dysbiotic changes of the intestine (DCI), duration of arthritis symptoms before diagnosis (ASD before the diagnosis), number of swollen joints (SJC), tender joints count (TJC), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), visual analog pain scale (VAS), disease activity score (DAS 28), functional status – Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI), psychological component of health using the Short Form Medical Outcomes Study (PCH-SF36), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin-10 (IL-10), rheumatoid factor (RF). In order to classify RCACRA(Bb), patients with arthritis the following criteria are proposed: $RCACRA(Bb) \leq 18$ – low risk, if $18 < RCACRA(Bb) \leq 34$ – medium risk, if $34 < RCACRA(Bb) \leq$ – high risk. The calculated coefficient of determination of the model for determining RCACRA(Bb) ($R^2=0.992$) indicates its high quality. **Conclusions.** The developed algorithm and mathematical model for predicting RCACRA(Bb),

proposed for the first time, are highly informative and qualitative and make it possible to timely diagnose RA associated with *B. burgdorferi*, prescribe adequate therapy, achieve remission, and prevent high disease activity. In the future, the obtained results can be used as a design of an information-diagnostic system for evaluating and forecasting ACRARA(Bb), developing as a result of impact of a number of factors, which will provide an opportunity to carry out timely medical measures in advance in order to prevent the development of this pathology.

Key words: rheumatoid arthritis, *Borrelia burgdorferi*, prediction, multivariable regression model.

Адреса для листування:

Юськевич Валентина Василівна
46002, Тернопіль, вул. Клінічна, 1
КНП «Тернопільська обласна клінічна
лікарня» ТОВ
E-mail: vrehalyuk@gmail.com