

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

*of diseases. The usage of the modern methods of diagnostics and treatment of the given disease will promote not only clinically caused favorable outcome,*

*but also the less charge of volume means directed for patients treatment.*

**Key words:** *Crimean-Congo hemorrhagic fever, economical loss, clinical and economical analysis.*

© Зінчук О.М., Чоп'як В.В., 2009  
УДК 616.995.42-02-036.22-07-08

**О.М. Зінчук, В.В. Чоп'як**

### **ОСОБЛИВОСТІ АНТИТІЛОЗАЛЕЖНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ЕРИТЕМНІ ФОРМИ ЛАЙМ-БОРЕЛІОЗУ**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

*Проаналізовано особливості антитілозалежної імунної відповіді у хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу. Встановлено, що у хворих, які не лікувалися антибіотиками, спостерігається рання поява протибореліозних антитіл. При дисемінованих формах хвороби встановлено більш ранній синтез протибореліозних антитіл класів IgM та IgG порівняно з хворими, в яких хвороба перебігала без явищ дисемінації ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів без ознак дисемінації виявлено вірогідний зворотний зв'язок між тривалістю інкубаційного періоду і рівнем протибореліозних антитіл класу IgM ( $r_{xy} = -0,45$ ). Частка серонегативних хворих вірогідно вища у хворих з ознаками дисемінації (16,7 %) порівняно з особами без таких (5,4 %,  $p < 0,05$ ).*

**Ключові слова:** *бореліоз, еритема, антитілозалежна імунна відповідь, імунітет, антитіла, дисемінація.*

В останні роки увагу дослідників привертає Лайм-бореліоз (ЛБ) з огляду на широке поширення в країнах помірного кліматичного поясу, схильність до хронізації і несприятливого перебігу. Висока чисельність кліщів у природному середовищі, а також їх природних годувальників з числа дрібних гризунів, у тому числі й синантропних, робить проблему ще більш актуальною.

На перебіг інфекційного процесу при ЛБ великою мірою впливає крім вірулентності збудника та його інфікувальної дози характер вродженого та адаптивного імунного нагляду організму.

У науковій літературі досить повно і вичерпно представлені дані про динаміку протибореліозних імуноглобулінів класів М та G у ході лікування ЛБ [1-3]. Усталеним є твердження, що особливою рисою ЛБ є порівняно пізня поява і повільне зростання рівня антитіл до антигенів збудника. Так, стверджується, що протибореліозні антитіла класу IgM починають з'являтися в крові з 3-4-го тижня хвороби і сягають максимуму на 5-6-му тижні, що відповідає гострому періоду хвороби. У подальшому відбувається зниження їх концентрації до 8-10-го тижня. Протибореліозні антитіла класу IgG з'являються на 6-8-му тижні хвороби і досягають максимуму на 4-6-му місяцях недуги. Загальноприйнятим є твердження, що ЛБ притаманне запізнення антитілозалежної імунної відповіді, що, напевно, відбувається через відносно тривалу локалізацію збудника у «воротах інфекції» при мінімальному антигенному подразненні імунної системи у цей час [1]. Варто зазначити, що динаміка протибореліозних антитіл у названих дослідженнях вивчалася на тлі етіотропного лікування ЛБ.

Метою дослідження було вивчення особливостей специфічної антитілозалежної відповіді у хворих на еритемні форми ЛБ до лікування шляхом виявлення рівня протибореліозних антитіл при ушпиталенні в різні терміни після появи еритеми (початку хвороби).

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

### Пацієнти і методи

Під спостереженням перебувало 202 хворих на еритемну форму ЛБ віком від 15 до 86 років (середній вік  $45,50 \pm 0,85$ ). Серед захворілих було 78 чоловіків і 124 жінки. У 1-й тиждень після появи мігруючої еритеми (МЕ) звернулися за медичною допомогою 57 хворих, у 2-й – 35, 3-й – 26, 4-й – 20, 5–8-й – 33 і на 9–14-й тиждень хвороби – 31 хворий. У 148 пацієнтів хвороба перебігала без ознак дисемінації (1-а група) і у 54 – з органічними ураженнями раннього періоду хвороби, які свідчили про стадію дисемінації ЛБ (2-а група).

При первинному огляді оцінювали характер провідного синдрому, тяжкість перебігу, а також стадію ЛБ. Стадія ранньої локалізованої інфекції характеризувалася наявністю МЕ за відсутності ознак дисемінації. Оцінювали розміри, локалізацію і характер МЕ, наявність регіонарного лімфаденіту. Стадія дисемінації підтверджувалася ураженням інших органів та систем, що свідчило про генералізацію інфекційного процесу – виявлялися вторинна еритема, гепатит, полірадикулярна нейропатія та інші ураження нервової системи, артрит раннього періоду, увеїт. Діагноз ЛБ був підтверджений анамнестичними, клінічними даними, а також виявленням IgM і/або IgG в ІФА. Використовувалися тест-система «Lyme-Best» ЗАО «Vector-Best» (Новосибірськ, Росія).

### Результати досліджень та їх обговорення

Із 202 пацієнтів, які були під спостереженням, підтвердили факт присмокування кліща 153 (75,7 %). Найчастіше зараження відбувалось при відвідуванні лісу – 133 хворих (65,8 %), на дачах, присадибних ділянках і городах – 42 (20,8 %), у міських парках – 21 пацієнт (10,4 %). 6 осіб (3 %) не пам'ятали обставин присмокування кліща. 49 (24,3 %) пацієнтів заперечували присмокування кліщів, однак хворобу пов'язували з відвідуванням лісу, міських парків або дач.

Захворюваність мала сезонний характер. Інфікування відбувалися в період з квітня по листопад, переважно з червня по серпень (59,9 % всіх заражень), що відповідає біології переносника хвороби. Тривалість інкубаційного періоду (від присмокування кліща до появи еритеми) склала в середньому ( $17,02 \pm 1,31$ ) дня (найменша тривалість – 1 день, найбільша – 119 днів). З урахуванням інкубаційного періоду хвороби МЕ виникала з квітня по листопад. Найчастіше хворі виявляли у себе МЕ у червні-жовтні.

Середні розміри еритеми при ушпиталенні були  $18,80 \pm 1,46$  см (найменший розмір – 4 см, найбільший – 65 см). Переважно еритема локалізувалася на ногах – у 112 хворих, що становило 55,5 %. МЕ була кільцеподібною у 105 пацієнтів (52 %), а у 97 (48 %) – суцільною гомогенною, червоного кольору, часто з ціанотичним відтінком, без просвітлення в центрі.

Ознаки дисемінації з'явилися у 54 хворих, як правило, на 2-3-му тижні від появи еритеми. Серед них ураження нервової системи виявлені у 34 осіб, ураження великих суглобів – у 19, гепатит – у 14, вторинна еритема – у 12, міокардит – у 3 і увеїт – у 2 хворих. У 12 пацієнтів з 54 (22,2 %) патологічний процес продовжувався понад 6 міс. і перейшов у хронічну фазу. Ознаки дисемінації ЛБ були поєднані у 19 хворих із 54 (35,2 %); найчастіше спостерігалось поєднання уражень нервової системи з артритом – 12 осіб.

Виявлено, що серед 46 хворих на ЛБ з 1-ї групи, які звернулися за медичною допомогою в перший тиждень після появи еритеми, при ушпиталенні діагностичний титр протибореліозних антитіл класу IgM виявлений у 21 пацієнта, що становить 45,7 % (табл. 1). Середньоарифметичний коефіцієнт серопозитивності (КС) у цих хворих був  $2,57 \pm 0,34$ .

Таблиця 1

Рівень антитіл класу IgM до *B. burgdorferi* при ушпиталенні хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу без ознак дисемінації

Тиждень хвороби	Обстежено хворих при ушпиталенні	Кількість хворих з діагностичним рівнем антитіл		КС (M±m)
		абс.	%	
1-й	46	21	45,7	$2,57 \pm 0,34$
2-й	26	14	53,8	$4,83 \pm 0,83$
3-й	19	12	63,2	$3,50 \pm 0,68$
4-й	14	9	64,3	$3,38 \pm 0,76$
5-8-й	23	11	47,8	$3,24 \pm 0,72$
9-14-й	20	10	50,0	$2,74 \pm 0,45$
Всього	148	77	52,0	

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Найвищий рівень антитіл спостерігався у хворих 1-ї групи, які були госпіталізовані на 2-му тижні від початку хвороби –  $4,83 \pm 0,83$ , причому діагностичний титр протибореліозних антитіл виявлений у 14 осіб з 26 (53,8 %). У подальші тижні спостерігається поступове зниження КС – у пацієнтів, які були ушпиталені на 9-14-му тижні хвороби, він становив у середньому  $2,74 \pm 0,45$ .

Наведені вище дані про рівень протибореліозних антитіл при ушпиталенні в різні терміни після появи еритеми, які отримані до лікування антибіотиками, суттєво відрізняються від даних літератури, які отримані в динаміці хвороби на тлі лікування антибіотиками. Якщо, за даними літератури, найвищий рівень протибореліозних антитіл класу IgM спостерігається на 4-5-му тижні хвороби, то, відповідно до отриманих нами даних, вже на другому тижні недуги виявлено найвищий рівень антитіл класу IgM до *B. burgdorferi*, а діагностичний рівень протибореліозних антитіл майже у половини пацієнтів (45,7 %) визначається вже наприкінці першого тижня хвороби.

Схожі темпи зростання антитіл класу IgM при таманні більшості бактерійних інфекційних хвороб. На нашу думку, однією з причин гальмування антитілогенезу є застосування антибіотиків, призначення яких є виправданим і абсолютно необхідним при ЛБ. Тим більше, що у хворих на ЛБ застосовуються максимальні дози антибіотиків відносно тривалим курсом (юнідокс по 0,2 г щодоби 14-21 день). Схожа картина виявлена в попередні роки при дослідженні черевного тифу: у 16,4 % хворих, які отримували левоміцетин, спостерігалася пізня поява антитіл у реакції Відаля та РНГА – тільки після 24-го дня, а у 10,9 % – після 30-го дня хвороби [4]. Після відміни антибіотика відбувалося стрімке зростання титру протичеревнотифозних антитіл. Впливу антибіотиків на анти-

тілогенез присвячені спеціальні дослідження. Так виявлено, що деякі антибіотики мають здатність гальмувати синтез глобулінової фракції протеїнів [5]. Стверджується, що останнє може бути однією з причин сповільнення зростання антитіл в ході інфекційного процесу при лікуванні цими антибіотиками.

Нами виявлено вірогідний зворотний зв'язок між рівнем протибореліозних антитіл класу IgM хворих 1-ї групи, які були ушпиталені на 1-му тижні від появи еритеми, і тривалістю інкубаційного періоду ( $r_{xy} = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ). Тобто, чим коротшим був інкубаційний період, тим вищим був рівень антитіл. Середній рівень антитіл у хворих 1-ї групи становив  $2,57 \pm 0,34$  (табл. 1), а середня тривалість інкубаційного періоду – 15,5 доби (найкоротша – 1 доба, найдовша – 30 діб). Можливо, що при короткому інкубаційному періоді має місце висока інфікувальна доза збудника (ймовірно тривале присмокування кліща) і/або висока його вірулентність, що є причиною активнішого розвитку інфекційного процесу, потужнішої стимуляції антитілозалежної відповіді, наслідком чого є ранній синтез протибореліозних антитіл класу IgM. Очевидно, що такий перебіг інфекційного процесу приводить до швидшого знищення інфекту і сприяє одужанню, підтвердженням чого є відсутність наведеного зв'язку у хворих з ознаками дисемінації (2-а група). Ймовірно, що крім вірулентності збудника і його інфікувальної дози на тривалість інкубаційного періоду і швидкість продукції протибореліозних антитіл впливають генетично зумовлені особливості антитілозалежної імунної відповіді.

У хворих 2-ї групи на першому тижні хвороби діагностичний титр протибореліозних антитіл класу IgM виявлено в 54,5 % осіб (табл. 2). Середній рівень КС у них становив  $3,11 \pm 0,64$ .

Таблиця 2

Рівень антитіл класу IgM до *B. burgdorferi* при ушпиталенні хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу з ознаками дисемінації

Тиждень хвороби	Обстежено хворих при ушпиталенні	Кількість хворих з діагностичним рівнем антитіл		КС (M±m)
		абс.	%	
1-й	11	6	54,5	$3,11 \pm 0,64$
2-й	9	7	77,8	$5,62 \pm 0,72$
3-й	7	6	85,7	$5,36 \pm 0,56^*$
4-й	6	5	83,3	$5,42 \pm 0,52^*$
5-8-й	10	8	80,0	$5,14 \pm 0,49^*$
9-14-й	11	8	72,7	$3,48 \pm 0,84$
Всього	54	40	74,1	

Примітки (тут і на мал.1): \* –  $p < 0,05$  щодо рівня протибореліозних антитіл у відповідні тижні хворих 1-ї групи (табл. 1).

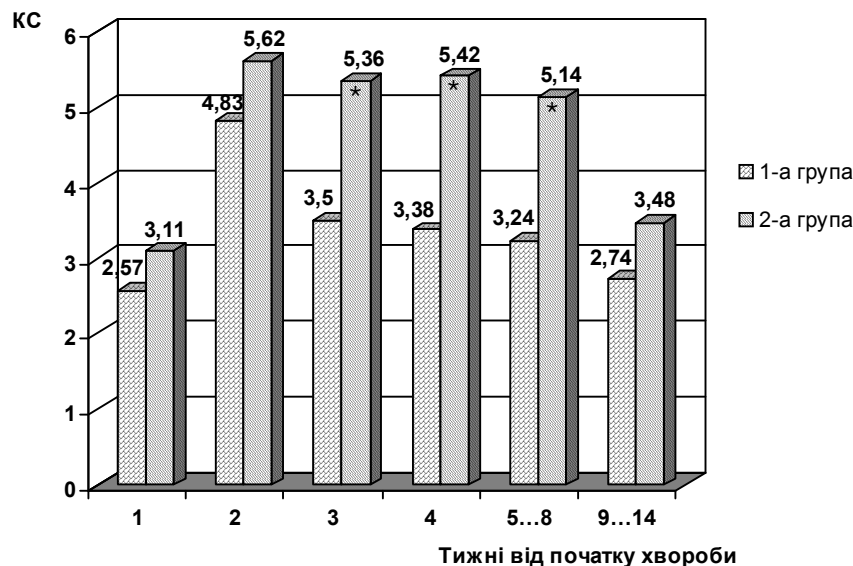
## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Як і у хворих на ЛБ без ознак дисемінації, у представників 2-ї групи найвищий рівень протибореліозних антитіл виявлено на 2-му тижні хвороби –  $5,62 \pm 0,72$ , що помітно більше, ніж у хворих 1-ї групи на 2-му тижні, хоча нам не вдалося статистично довести вірогідність виявлених відмінностей.

У подальшому на 3-й, 4-й, 5-й тижні хвороби у пацієнтів 2-ї групи утримувався стабільно високий рівень антитіл класу IgM до *B. burgdorferi* (3-й тиждень –  $5,36 \pm 0,56$ ; 4-й –  $5,42 \pm 0,52$ ; 5-й –  $5,14 \pm 0,49$ ), який був вірогідно вищим, ніж у хворих 1-ї групи у відповідні періоди ( $p < 0,05$ ). Найвищий відсоток

осіб з рівнем антитіл у діагностичному титрі виявлений серед пацієнтів, які були ушпиталені на 3-му тижні хвороби – 85,7 %.

Можливо, що вірогідно вищий рівень протибореліозних антитіл у хворих на еритемні форми ЛБ з ознаками дисемінації порівняно з хворими на локалізовані форми хвороби (мал. 1) пояснюється більшим антигенним навантаженням внаслідок перебування збудника за межами первинного вогнища у шкірі. Потужніша антигенна стимуляція при дисемінованих формах хвороби зумовлює активнішу антитілозалежну відповідь, що сприяє в подальшому елімінації збудника з організму.



Мал. 1. Порівняння рівня антитіл класу IgM до *B. burgdorferi* при ушпиталенні хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу без ознак дисемінації (1-а група) і з ознаками дисемінації (2-а група).

Дослідження рівня протибореліозних антитіл класу IgG у хворих на еритемні форми ЛБ до лікування також свідчить про більш ранній антитілогенез, порівняно з результатами досліджень рівня антитіл в динаміці хвороби. Так, відповідно до даних літератури [1-3], протибореліозні антитіла класу IgG з'являються в крові з 6-8-го тижня недуги і сягають максимуму на 4-6-й місяць. Відповідно до отриманих нами даних, з 17 осіб без ознак дисемінації, які поступили на 3-му тижні хвороби, у 3 (17,6 %) виявлено антитіла класу IgG ( $КС=1,14 \pm 0,42$ ). У подальші тижні рівень протибореліозних антитіл поступово збільшувався: на 4-му тижні –  $1,36 \pm 0,58$  (частка хворих з діагностичним титром 35,7 %), на 5-8-му тижні –  $2,89 \pm 0,64$  (57,1 %), на 9-14-му тижні –  $4,28 \pm 0,86$  (68,4 %).

Ще активніший синтез протибореліозних антитіл класу IgG виявлено в хворих на еритемні форми ЛБ з ознаками дисемінації, причому в осіб, які були ушпиталені на 2-4-му тижні хвороби, рівень IgG до *B. burgdorferi* був вірогідно вищим, ніж у хворих без ознак дисемінації у ці ж терміни ( $p < 0,05$ ). Відчутне зростання рівня протибореліозних антитіл класу IgG починається вже з 2-го тижня хвороби ( $КС=3,42 \pm 0,63$ , частка пацієнтів з діагностичним титром 37,5 %). У подальші тижні рівень антитіл неухильно зростає і на 9-14-му тижні сягає  $4,35 \pm 0,93$  (частка осіб з діагностичним титром 72,2 %).

Нами встановлено, що 17 хворих з 202 (8,4 %) залишалися серонегативними під час всього періоду спостережень, тобто в них не виявлено протибореліозних антитіл класів IgM та IgG не тільки

на день ушпиталення, але й у динаміці протягом лікування. Заслугує на увагу, що серед хворих з ознаками дисемінації серонегативних хворих було вірогідно більше. Так, серед таких осіб серонегативними були 9 з 54 (16,7 %), тоді як серед хворих 1-ї групи – тільки 8 з 148 (5,4 %,  $p < 0,05$ ). Можна думати, що в основі явища серонегативності при ЛБ лежить не стільки недостатня імуногенність збудника або невисока інфікувальна доза, скільки, ймовірно, фенотипно зумовлені особливості антитілозалежної імунної відповіді, можливо порушення презентації макрофагами пептидних антигенів збудника. Все це може сприяти поглибленню патологічного процесу. Нами вивчалася тривалість інкубаційного періоду у серонегативних хворих – вона суттєво не відрізнялася від такої у представників загальної групи.

#### Висновки

1. У хворих на еритемні форми Лайм-бореліозу, які не лікувалися антибіотиками, спостерігається рання поява протибореліозних антитіл класів IgM та IgG.

2. При дисемінованих формах Лайм-бореліозу спостерігається більш ранній синтез протибореліозних антитіл порівняно з хворими, в яких недуга перебігала без явищ дисемінації.

3. У хворих без ознак дисемінації виявлено вірогідний зворотний зв'язок ( $r_{xy} = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ) між тривалістю інкубаційного періоду і рівнем протибореліозних антитіл класу IgM.

4. Частка серонегативних хворих вірогідно вища за наявності ознак дисемінації (16,7 %) порівняно з хворими без ознак дисемінації (5,4 %).

#### Література

1. Лобзин Ю. В., Усков А. Н., Козлов С. С. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы). – СПб : Фолиант, 2000. – 156 с.
2. Burrascano J. J. Diagnostic hints and treatment. Guidelines for Lyme and other tick borne illnesses. – Fifteenth Edition. – N.-Y., 2005. – 33 p.
3. Steere A. C. Lyme Disease // N. Engl. J. Med. – 2001. – V. 345. – P. 115-125.
4. Зинчук А. Н., Луцик Б. Д., Гланц С. П. О позднем выявлении диагностических титров специфических антител у больных брюшным тифом // Врачебное дело. – 1992. – № 4. – С. 42-44.
5. Титов М. Б. Влияние левомицетина на белки крови и протромбин // Антибиотики. – 1965. – № 7. – С. 634-636.

#### PECULIARITIES OF ANTIBODY-DEPENDING IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH ERYTHEMATOUS FORMS OF LYME-BORRELIOSIS

O.M. Zinchuk, V.V. Chopyak

**SUMMARY.** *The peculiarities of antibody-dependent immune response in patients with erythematous forms of Lyme-borreliosis were analyzed. It was established that disseminated forms of disease were characterized by early synthesis of IgM and IgG antiborrelia antibodies comparatively to patients without signs of dissemination ( $p < 0,05$ ). There was probable reverse correlative connection between the level of incubation period of patients without signs of dissemination and the level of IgM antiborrelia antibodies ( $r_{xy} = -0,45$ ). The quantity of seronegative individuals in the group of patients with signs of dissemination is reliably higher (16,7 %) than in the group without dissemination (5,4 %,  $p < 0,05$ ).*

**Key words:** borreliosis, erythema, antibody-dependent immune response, immunity, antibodies, dissemination.