

© Коллектив авторов, 2012

## Клинические особенности «нового» клещевого боррелиоза, вызываемого *Borrelia miyamotoi*

Д.С. САРКСЯН<sup>2</sup>, А.Е. ПЛАТОНОВ<sup>1</sup>, Л.С. КАРАНЬ<sup>1</sup>, И.Е. МАЛИНИН<sup>2</sup>, Л.И. ХАЛИТОВА<sup>2</sup>, В.И. ШАХОВ<sup>2</sup>, М.В. ДУДАРЕВ<sup>2</sup>, О.В. МАЛИНИН<sup>2</sup>, В.В. МАЛЕЕВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России

### Clinical presentation of “new” tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi*

D.S. SARKSYAN<sup>2</sup>, A.E. PLATONOV<sup>1</sup>, L.S. KARAN<sup>1</sup>, I.E. MALININ<sup>2</sup>, L.I. KHALITOVA<sup>2</sup>, V.I. SHAKHOV<sup>2</sup>, M.V. DUDAREV<sup>2</sup>, O.V. MALININ<sup>2</sup>, V.V. MALEEV<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for the Protection of Consumer Rights and Human Welfare, Moscow, <sup>2</sup>State Medical Academy, Izhevsk

#### Резюме

**Цель исследования.** Подтвердить роль *Borrelia miyamotoi* в этиологии иксодового клещевого боррелиоза в безэритемной форме (ИКБ-БЭФ) в Удмуртии и детально исследовать особенности клинической картины этой «новой» инфекции.

**Материалы и методы.** Методом полимеразной цепной реакции подтверждена инфекция *B. miyamotoi* у 50 взрослых больных, лечившихся в Республиканской инфекционной больнице Удмуртии в 2010—2011 гг. Лабораторные признаки сочетанного инфицирования другими патогенами, включая вирус клещевого энцефалита *B. burgdorferi* sl., *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*/*E. muris*, отсутствовали.

**Результаты.** У всех пациентов в анамнезе имелись сведения о присасывании клеща за 10—18 дней до острого начала заболевания. Ведущими клиническими симптомами были высокая лихорадка, слабость, головная боль, озноб и потливость. Результаты клинических, биохимических и инструментальных исследований указывали также на функциональные поражения печени (почти у 50% больных), почек (у 10 больных), сердца (у 6) и др. Напротив, ИКБ в эритемной форме протекал, как правило, в виде локализованной инфекции, без выраженного интоксикационного синдрома и признаков поражения органов.

**Заключение.** ИКБ-БЭФ, вызванный *B. miyamotoi*, является генерализованной инфекцией, клинически более сходной с переносимыми аргасовыми клещами возвратными лихорадками, чем с лайм-боррелиозом. В России число случаев инфекции *B. miyamotoi* может быть сопоставимо с заболеваемостью лаймской болезнью; в этой связи необходимы незамедлительные исследования в области эпидемиологии, клинических проявлений и лечения этого «нового» ИКБ.

**Ключевые слова:** иксодовый клещевой боррелиоз, *Borrelia miyamotoi*, клиническая картина, Удмуртия.

**Aim.** The objective of this study was to confirm the role of *B. miyamotoi* in the etiology of ITBB-WOEM in Udmurtia and to investigate in detail the clinical presentation of this “new” disease.

**Materials and methods.** 50 adult patients with ITBB-WOEM treated in Republic Hospital for Infectious Diseases, Udmurtia, in 2010—2011 had PCR-confirmed infection by *B. miyamotoi*. The laboratory evidence of co-infection by other pathogens, including tick-borne encephalitis virus, *B. burgdorferi sensu lato*, *A. phagocytophilum*, *E. chaffeensis*, and *E. muris*, were absent.

**Results.** All patients had a tick bite from 10 to 18 days before the acute disease onset. The main clinical signs were high fever, fatigue, headache, chill, and sweat. Clinical, biochemical, and instrumental investigations also showed the signs of functional impairment of various organs: the liver (in about half of the patients), kidney (in 10 patients), heart (6 patients), etc. In contrast, acute ITBB with erythema migrans was usually a localized infection without a pronounced intoxication syndrome and impairments of the organs.

**Conclusion.** ITBB-WOEM caused by *B. miyamotoi* is a systemic disease that is clinically closer to relapsing fevers transmitted by argasid ticks than to Lyme borreliosis. The number of *B. miyamotoi* infections in Russia may be comparable with that of Lyme disease cases, so the investigations of epidemiology, clinical presentation and therapy of this “new” disease are urgently requested.

**Key words:** ixodid tick-borne borreliosis, *Borrelia miyamotoi*, clinical presentation, Udmurtia.

А — пиковая скорость позднего диастолического наполнения левого желудочка  
АлАТ — аланинаминотрансфераза  
АсАТ — аспаратаминотрансфераза  
ВКЭ — вирусный клещевой энцефалит  
ГЛПС — геморрагическая лихорадка с почечным синдромом  
Е — пиковая скорость раннего диастолического наполнения левого желудочка  
ИКБ — иксодовый клещевой боррелиоз  
ИКБ-БЭФ — ИКБ в безэритемной форме  
ИКБ-МЭФ — ИКБ в эритемной форме  
ИФА — иммуноферментный анализ

КВЛ — клещевая возвратная лихорадка  
КФК — креатинфосфокиназа  
КФК-МВ — фракция МВ креатинфосфокиназы  
ЛБ — лаймская болезнь  
ЛЖ — левый желудочек  
МАУ — микроальбуминурия  
МЭ — мигрирующая эритема  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
ПЦР-РРВ — ПЦР в режиме реального времени  
УЗИ — ультразвуковое исследование  
ЦНС — центральная нервная система

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) и лаймская болезнь (ЛБ) — не синонимы. Согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра ЛБ (код А69.2) определяется как «мигрирующая эритема (МЭ), вызванная *Borrelia burgdorferi*» с возможными дополнительными проявлениями в зависимости от локализации поражения. Однако методические рекомендации [1] начинаются со следующего определения: «Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) (син.: лайм-боррелиоз, иксодовый клещевой боррелиоз, ЛБ) — группа инфекционных трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, вызываемых боррелиями группы *B. burgdorferi sensu lato (sl)* и передающихся иксодовыми клещами». По мнению российских специалистов, клиническая классификация ИКБ на ранней стадии должна включать как «классическую» эритемную форму (ИКБ-МЭФ), так и безэритемную форму (ИКБ-БЭФ), которая встречается «приблизительно в 30% случаев», «в 10–50% случаев» [1–4]. Зарубежные авторы также признают возможность безэритемной формы у 10–40% больных ИКБ, но относятся к ней с сомнением [5–7]. Согласно предлагаемому Центром контроля и профилактики заболеваний США (CDC) современному определению ЛБ случай можно считать «подтвержденным» даже в отсутствие лабораторной верификации, только на основе наличия МЭ диаметром не менее 5 см и укуса клеща в анамнезе; напротив, даже серологически подтвержденный случай без МЭ следует считать лишь «предполагаемым» [8]. Считается, что возбудителями ИКБ в Евразии являются *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. burgdorferi sensu stricto (ss)*, *B. baviarivensis* и *B. spielmanii* [5, 9].

В ходе изучения зоонозных инфекций в республике Удмуртия в 2003–2004 гг. специалистами ЦНИИ эпидемиологии обнаружено, что в крови 40% больных ИКБ-БЭФ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявляется ДНК боррелий вида *B. miyamotoi*, а не группы *B. burgdorferi sl.* [10]. В последующие годы такие же резуль-

таты получены при обследовании крови больных с ИКБ из Новосибирска, Кирова и Санкт-Петербурга [11].

*B. miyamotoi*, генетически близкие к боррелиям — возбудителям клещевых возвратных лихорадок (КВЛ), впервые выделены в 1995 г. от таежного клеща *I. persulcatus* в Японии [12–14]. Впоследствии показано, что от 0,5 до 15% клещей рода *Ixodes* в США, Швеции, Германии, Франции и Польше инфицированы *B. miyamotoi*, но их патогенность для человека оставалась неясной [15–17]. Практически во всех исследованных в 2002–2011 гг. регионах России — от Хабаровского края до Вологодской области и Ставропольского края от 0,5 до 16% клещей *I. persulcatus* и *I. ricinus* также содержали ДНК *B. miyamotoi* [18–21].

В Екатеринбурге в 2009–2010 гг., применяя усовершенствованные тест-системы для ПЦР-диагностики клещевых инфекций, исследователи лабораторно дифференцировали клинические случаи ИКБ, вызываемого *B. miyamotoi*, от боррелиоза, вызываемого *B. burgdorferi sl.* и от лихорадочной формы клещевого энцефалита [22]. У 62 больных была диагностирована моноинфекция *B. miyamotoi*, при этом в 92% случаев она протекала в безэритемной форме. «Новый» боррелиоз обладал клиническими особенностями: острым началом, повышением температуры тела в среднем до 39 °С и выраженным интоксикационным синдромом у 90–98% больных. У 50–70% больных выявлены повышенные концентрации аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в крови без явных клинических признаков поражения печени. У 8 (13%) из 62 больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, до начала антибиотикотерапии наблюдались 2 волны повышения температуры тела, у одного больного — 3 волны [18]. Таким образом, клиническая картина «нового» боррелиоза была более сходной с таковой распространенной в странах с жарким климатом КВЛ, переносимой аргасовыми клещами, чем с клиническими проявлениями «классической» ЛБ (ИКБ-МЭФ) [5–7, 17, 23, 24].

В пятерку регионов Российской Федерации с наивысшей заболеваемостью ИКБ входит Республика Удмуртия, где в последние 15 лет регистрируются от 300 до 600 случаев в год. Более 6% клещей *I. persulcatus*, собранных на территории Удмуртии в 2006 г., были заражены *B. miyamotoi* [11, 18, 19].

Целью данного исследования было детальное изучение особенностей клинической картины ИКБ-БЭФ, вызываемого *B. miyamotoi*, в Республике Удмуртия.

## Материалы и методы

В основу работы положены данные проспективного исследования 50 больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, находившихся на стационарном лечении в инфекционной клинической больнице Республики Удмуртия в мае–июле 2010 и 2011 г.

Критериями включения в исследуемую группу ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, являлись присасывание иксодового клеща

### Контактная информация:

Платонов Александр Евгеньевич — д.б.н., проф., зав. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций, Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; тел.: +7(495)976-9647; e-mail: platonov@pcr.ru

### Сведения об авторах:

Сарксян Денис Сосович — к.м.н., асс. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Ижевской государственной медицинской академии; e-mail: bizi1973@gmail.com

Карань Людмила Станиславовна — н.с. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; e-mail: karan@pcr.ru

Малинин Иван Егорович — аспирант каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Ижевской государственной медицинской академии; e-mail: malininjr@mail.ru

Халитова Лилия Исмагиловна — ординатор каф. поликлинической терапии с курсом клинической фармакологии ФПК и ПП Ижевской государственной медицинской академии; e-mail: halitova-lilya@rambler.ru

Шахов Василий Иванович — клинический интерн каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Ижевской государственной медицинской академии; e-mail: dna1983@mail.ru

Дударев Михаил Валерьевич — д.м.н., зав. каф. поликлинической терапии с курсом клинической фармакологии ФПК и ПП Ижевской государственной медицинской академии; e-mail: flatly@yandex.ru

Малинин Олег Витальевич — к.м.н., зав. каф. инфекционных болезней и эпидемиологии Ижевской государственной медицинской академии; e-mail: oleg.malinin@yahoo.com

Малеев Виктор Васильевич — д.м.н., проф., акад. РАМН, зам. директора ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; e-mail: maleyev@pcr.ru

в срок до 1 мес перед появлением клинических симптомов; повышение температуры тела более 37 °С; длительность болезни при поступлении не более 1 нед; выявление в лейкоцитарной взвеси крови больного в 1—2-й день госпитализации ДНК *B. miyamotoi* методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-PPV) и отсутствия ДНК *B. burgdorferi* sl.; исключение вирусного клещевого энцефалита (ВКЭ), анаплазмоза, эрлихиоза (использованы методики ПЦР и иммуноферментного анализа — ИФА). У 27 из 50 больных, включенных в эту группу, в сыворотке, взятой на 5—14-й день госпитализации, выявлены антитела класса IgM к боррелиям в диагностическом титре; еще у 3 больных антиборрелиозные антитела класса IgM или IgG были обнаружены позже. Критерием исключения являлась сопутствующая хроническая соматическая патология в стадии суб(де)компенсации. (В принципе возможны и действительно наблюдались в Екатеринбурге и Ижевске немногочисленные случаи смешанной инфекции *B. miyamotoi* и вирусом клещевого энцефалита или, реже, *B. burgdorferi* sl. Их клинические особенности будут описаны по мере накопления наблюдений.)

В группу сравнения объединены 38 больных с эритемной локализованной формой ИКБ; у 27 диагноз дополнительно подтвержден появлением антител класса IgM и/или IgG к боррелиям на 7—17-й день госпитализации, у 11 — диагноз ЛБ установлен в соответствии с клинико-эпидемиологическими данными [1—4].

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу и возрасту: 78 и 58% мужчин в исследуемой группе и группе сравнения соответственно; средний возраст 50 лет (диапазон — от 19 до 76 лет) в исследуемой группе и 56 лет (диапазон — от 24 до 76 лет) в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). По совокупности клинических проявлений все рассматриваемые случаи ИКБ классифицированы как заболевание средней степени тяжести.

Для молекулярно-генетической идентификации возбудителя использовали методики ПЦР-PPV с гибридационно-флюоресцентным выявлением, разработанные сотрудниками ЦНИИ эпидемиологии: коммерческую тест-систему «АмплиСенс TBEV, *B. burgdorferi* sl., *A. phagocytophillum*, *E. chaffeensis*/E. muris-FL» и лабораторную методику определения РНК/ДНК *B. miyamotoi*, описанную в деталях ранее [18, 22]. Для выделения нуклеиновых кислот из лейкоцитарной взвеси крови применяли набор Рибо-преп; реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора Reverta-L («АмплиСенс»), Амплификацию и детекцию осуществляли на приборе ДТ-96 («ДНК-технологии», Москва). Мишенью для амплификации при обнаружении *B. burgdorferi sensu lato*, *B. miyamotoi*, *E. muris* и *E. chaffeensis* являлась 16S РНК, *A. phagocytophillum* — ген *msp2*, ВКЭ — ген *C*.

Для выявления антител класса IgM и IgG к возбудителям ИКБ использовали иммуноферментные тест-система производства ООО «Омникс» (Санкт-Петербург).

Наряду со стандартным общеклиническим и биохимическим обследованием проводили обзорную рентгенографию органов грудной клетки; ультразвуковое исследование органов брюшной полости; эхокардиографию; определение уровня кардиоспецифических ферментов (тропонина I, фракции МВ креатинфосфокиназы — КФК и миоглобина) с помощью иммунохроматографической тест-системы Трехкомпонентный Кардиотест ИммуноТех; определяли уровень микроальбуминурии (МАУ).

Эпидемиологические и клинико-лабораторные данные сохраняли в базе данных ACCESS. Для статистического анализа использовали программу SPSS 13.0; уровень значимости различия между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни для количественных переменных и точного критерия Фишера для качественных переменных [25].

## Результаты

Заболевание, вызванное *B. miyamotoi*, протекало исключительно в безэритемной форме. Инкубационный период составил 14 дней (медиана), у 50% больных он находился в интервале 10—18 дней (межквартильный размах), минимальный — 1 день, максимальный — 31 день.

В большинстве случаев заболевание начиналось остро, с озноба и повышения температуры тела на фоне полного здоровья. Острое начало с клиническими проявлениями приводило к тому, что 88% больных госпитализировались в течение 72 ч, остальные — не позднее 6-го дня. В 9 случаях в течение суток до повышения температуры тела больные отмечали нарастающую слабость, упорную головную боль без характерной локализации.

Основным клиническим проявлением в период разгара болезни при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, являлся лихорадочный синдром (табл. 1, 2). В этой связи больные госпитализировались с диагнозами ВКЭ?, ГЛПС?, ВКЭ? или ГЛПС? (44, 2 и 4 случая соответственно); ИКБ в безэритемной форме диагностировали только после его подтверждения методами ИФА и/или ПЦР. Этим ИКБ-БЭФ резко отличался от ИКБ-МЭФ, при котором преобладали локализованные поражения в отсутствие, как правило, признаков генерализации инфекции и лихорадочного синдрома. Диагноз ИКБ-МЭФ устанавливали непосредственно при поступлении на основании наличия МЭ.

Повышение температуры тела, озноб и потливость, иногда принимавшую чрезмерный характер, отмечали все больные. Как правило, в течение 6—12 ч температура тела достигала максимума (около 39 °С) и оставалась повышенной на протяжении 5 дней. Температурная кривая, носившая ремитирующий характер, могла изменяться под влиянием антипиретиков, которые назначались при поступлении всем пациентам.

Головная боль при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, напоминала цефалгию при ВКЭ и нередко служила причиной диагностических ошибок. Она встречалась у всех больных, варьировала от жалоб на «тяжесть в голове» до упорной головной боли, требующей адекватной медикаментозной коррекции, и, как правило, прекращалась раньше, чем исчезала лихорадка (см. табл. 1). Слабость, также наблюдавшаяся у всех больных, изредка была чрезвычайной — «лежит пластом», но чаще носила умеренный характер.

Миалгии и артралгии возникали в начале болезни у 27 больных, усиливались при глубокой пальпации и были более выражены на фоне высокой температуры тела, в вечерние и ночные часы. Из-за интенсивных болей пациенты старались принять вынужденное положение лежа, уменьшающее болезненные ощущения, которые образно описывали как «ломота в теле», «кости ломит», «выворачивает суставы». Больные долго не могли заснуть, сон их был беспокойный. Указанные проявления подвергались быстрой положительной динамике по мере снижения температуры тела. Стоит отметить, что ни в одном случае боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, не выявлено артрита, активного ограничения подвижности или деформации суставов.

У 24 больных при поступлении отмечалась умеренная и кратковременная инъекция склер. Кровоизлияния под конъюнктиву не регистрировались ни в одном случае.

Таблица 1. Частота и продолжительность клинических симптомов у обследованных больных

Параметр	Частота выявления, %			Длительность, дни*		
	ИКБ, вызванный <i>B. miyamotoi</i> (n=50)	ИКБ, ранняя локализованная эритемная форма (n=38)	p	ИКБ, вызванный <i>B. miyamotoi</i> (n=50)	ИКБ, ранняя локализованная эритемная форма (n=38)	p
Эритема в месте укуса	0	100	<0,001	—	3,6±1,2	
Температура тела >38 °С	100	16	<0,001	3,9±1,0	2,0±1,1	0,001
Озноб	100	21	<0,001	2,1±0,6	1,1±0,4	<0,001
Потливость	100	21	<0,001	1,7±0,5	1,0	0,001
Головная боль	100	32	<0,001	2,0±0,8	1,3±0,6	0,001
Головокружение	90	5	<0,001	1,6±0,8	1,0	0,5
Слабость	100	55	<0,001	3,0±0,9	1,9±1,1	<0,001
Миалгия, артралгия	54	3	<0,001	1,8±0,8	2,0	1
Боли в пояснице	24	3	0,005	1,2±0,4	2,0	0,2
Боли в животе	20	8	0,14	1,1±1,3	1,3±0,6	0,4
Сухость во рту	82	13	<0,001	1,4±0,5	1,2±0,5	0,4
Желтушное окрашивание кожи	10	0	0,07	2,6±0,9		
Инъекции склер	48	0	<0,001	1,5±0,5		
Обложенный язык	64	11	<0,001	1,9±0,7	2,0±0,8	1
Кашель	32	0	<0,001	2,2±0,9		
Аускультативные изменения в легких	20	0	0,004	1,2±0,4		
Першение в горле	40	0	<0,001	1,4±0,8		
Тошнота	66	8	<0,001	1,6±0,6	1,3±0,6	0,6
Рвота	32	3	<0,001	1,5±0,6	1,0	1
Икота	20	0	0,004	1,1±0,3		
Нарушение зрения	22	0	0,002	1,0		
Ригидность мышц затылка	10	0	0,07	2,0±0,7		
Положительный симптом Кернига и/или Брудзинского	4	0	0,5	2,0±0,0		
Кардиалгия в покое	40	0	<0,001	2,7±1,3		
Одышка	10	0	0,07	2,4±1,1		
Цианоз	14	0	0,02	1,8±0,9		
Тахикардия	28	?	<0,001	2,8±2,2		
Положительная микроциркуляторная проба	6	0	0,25	1,3±0,3		
Носовое кровотечение	4	0	0,5	1,0		
Диарея	22	3	0,011	1,6±0,9	1,0	1
Положительный симптом Пастернацкого	8	3	0,38	1,0	1,0	1
Олигоурия, менее 0,7 л/сут	18	0	0,009	1,2±0,4		
Региональный лимфаденит	20	29	0,45	4,4±2,5	3,1±1,4	0,2

Примечание. \* — данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение.

У некоторых больных инъекция склер сочеталась с сегментарной гиперемией верхнего плечевого пояса и одутловатостью (пастозностью) лица, что напоминало внешний вид больных ГЛПС. У 5 человек отмечалось желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек. Степень окрашивания была незначительной (субиктеричность), обнаруживалась в первые дни заболевания и подвергалась обратному развитию в течение болезни.

Регионарная лимфаденопатия в зоне укуса являлась нечастой диагностической находкой (у 10 больных) при ИКБ, вызванном *B. miyamotoi*, на фоне лечения прослеживалась быстрая положительная динамика без признаков деструкции. В 2 случаях наблюдались умеренные явления лимфангоита.

В общеклиническом анализе крови отмечены тромбоцитопения, лейкопения ( $<4 \cdot 10^9/\text{л}$ ) у 18 больных, относительное возрастание доли палочкоядерных нейтрофи-

лов; СОЭ оставалась в физиологических пределах (см. табл. 2). К концу 2-й недели болезни гематологические показатели нормализовались.

Несмотря на выраженную тромбоцитопению ( $<150 \cdot 10^9/\text{л}$  у 23 человек), ломкость мелких сосудов, определяемая микроциркуляторной пробой «шипка», при боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi*, не увеличивалась. Только в 2 случаях наблюдалось спонтанное кратковременное носовое кровотечение, геморрагические высыпания не зафиксированы. Эти данные могут быть использованы в дифференциальной диагностике с ГЛПС, при которой доминируют микроциркуляторные нарушения.

У 29 из 47 обследованных больных наблюдалось повышение уровня АлАТ, которое в 7 случаях сочеталось с гипербилирубинемией за счет прямой фракции; АсАТ была повышена у 18 больных (см. табл. 2). В частности, уровни АлАТ и АсАТ превышали границы физиологической

Таблица 2. Данные лабораторного обследования больных в разгаре ИКБ

Параметр	ИКБ, вызванный <i>V. typhimurium</i> (n=50)	ИКБ, ранняя локализованная эритемная форма (n=38)	p
Температура тела, °С	39,0±0,4	37,0±0,6	<0,001
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	5,2±2,4	6,6±1,8	0,001
Палочкоядерные нейтрофилы, %	8,2±8,2	1,7±2,4	<0,001
Лимфоциты, %	18±12	26±12	<0,001
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л	159±59	246±88	<0,001
СОЭ, мм/ч	11±9	14±5	0,012
Протеинурия > 0,030 г/л	20	0	0,004
Эритроцитурия >2 в поле зрения	24	0	0,001
МАУ >0,020 г/л	64	21	<0,001
Мочевина >8,5 ммоль/л	18	0	0,004
Креатинин >100 мкмоль/л	11	0	0,06
АлАТ >41 МЕ/л	62	8	<0,001
АсАТ >45 МЕ/л	38	3	<0,001
Билирубин >20 мкмоль/л	14	0	0,018
КФК >150 МЕ/л	13	0	0,03
КФК-МВ (выявлен)	12	0	0,03
Миоглобин (выявлен)	10	0	0,07
Е/А <1	43	10	0,015
ФИ по Simpson <60%	11	0	0,29

*Примечание.* Данные представлены в виде среднего значения ± стандартное отклонение или в виде числа (в %) больных, у которых значение показателя было выше (или ниже) приведенной границы физиологической нормы. Е и А — пиковые скорости раннего диастолического и позднего диастолического наполнения левого желудочка (ЛЖ); ФИ — фракция изгнания левого желудочка в систолу (расчет по Simpson). Прочие общеклинические и биохимические показатели крови и мочи не выходили за пределы физиологической нормы, значимо не различались в исследуемой группе и группе сравнения и в таблице не приводятся.

нормы у всех 5 больных с желтушным окрашиванием кожи. В течение 1 мес после выписки уровни АлАТ нормализовались у всех больных, кроме одного. Следовательно, наблюдалось острое нарушение функций печени, в большинстве случаев без клинической симптоматики. Согласно результатам ультразвукового исследования (УЗИ) размеры и структура печени и селезенки не были изменены.

Обращал внимание симптомокомплекс поражения почек у 10 больных, проявлявшийся тяжестью в поясничной области (у 9), кратковременной олигурией (1—2 дня у 7), положительным симптомом поколачивания (у 4), поллакиурией, никтурией. МАУ от 0,2 до 0,4 г/л выявлялась у всех 10 больных, протеинурия от 0,04 до 0,3 г/л — у 5, эритроцитурия — у 6, концентрация мочевины в плазме крови была выше 8 ммоль/л у 6 пациентов. У 10 больных с клиническими проявлениями поражения почек максимальная температура тела в разгаре достигала в среднем 39,5±0,4 °С, достоверно отличаясь от лихорадки у больных без признаков патологии почек (в среднем 38,9±0,4 °С; p<0,001). Однако изменения паренхимы почек при УЗИ не зафиксированы. К моменту выписки из стационара клинико-лабораторные признаки нарушения функции почек не выявлялись, за исключением МАУ, которая сохранялась у 2 больных.

В клинической картине респираторного синдрома при боррелиозе, вызванном *V. typhimurium*, преобладали obstructивные проявления, связанные с отеком слизистой оболочки верхних дыхательных путей (сухость и першение в горле и носовых ходах, сухой кашель, сухие хрипы, жесткое везикулярное дыхание, дыхание с удлиненным выдохом), наблюдавшиеся с 1-го дня болезни и сохранявшиеся в течение 1—3 дней (см. табл. 1). Органы дыхания поражались у 12 больных. При этом у 3 больных диагностирована пневмония, у 6 отмечены клинико-рентгеноло-

гические проявления начальной стадии отека легких, у 3 — острый бронхит. Пневмония возникала на 4—7-й день болезни, имела правостороннюю нижнедолевую локализацию, очаговый характер и, вероятно, являлась следствием нарушения микроциркуляции и застойных явлений в легких.

Достаточно часто больных беспокоила тошнота (66% случаев, в отличие от 8% в группе сравнения), которая у 15 сопровождалась рвотой. Диарея наблюдалась у 11 больных. Отмечались также слабые и кратковременные боли в животе, в 50% случаев сочетавшиеся с диареей.

Нарушения функции ЦНС наряду с головной болью у 2 больных проявлялись зрительной, а у одного — слуховой гиперестезией. Ригидность мышц затылка наблюдалась у 5, симптом Кернига у 5, нижний симптом Брудзинского у одного больного. Менингеальная симптоматика у 5 больных явилась показанием к люмбальной пункции; при этом воспалительные изменения ликвора не обнаружены. Об очаговых поражениях головного мозга свидетельствовал горизонтальный нистагм у 4 больных, в единичных случаях — тремор век, языка, промахивания в пальценовой пробе, симптомов пирамидной недостаточности.

На боли в сердце жаловались 20 больных (см. табл. 1), у большинства которых поражение сердца носило нестойкий, перемежающийся характер. Лишь 4 больных беспокоили сердцебиения, одышка, чувство нехватки воздуха. При дополнительном исследовании у них определялись расширение границ сердца, глухость тонов, увеличение уровня кардиоспецифических ферментов (см. табл. 2).

Эхокардиографическое исследование в первую очередь выявило нарушение диастолического наполнения ЛЖ — наиболее энергетически затратной фазы сердечного цикла, что выражалось в снижении отношения Е/А. Выявление у 4 больных эхокардиографических признаков

недостаточности сократительной функции сердца — снижения ФИЛЖ в систолу (см. табл. 2) — наряду с биохимическими изменениями служило основанием для констатации вторичного острого миокардита.

Из 50 больных, отнесенных в группу ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, 34 получали антибиотики с 1—2-го дня госпитализации, 10 пациентов — с 3—4-го дня, 2 больным антибиотики были назначены только на 9-й день пребывания в стационаре после подтверждения диагноза ИКБ серологическим методом. Антибактериальные препараты не назначались 4 больным, 88% получали доксициклин, в том числе в 12% случаев в сочетании с другими антибиотиками, 12% больных лечились цефалоспоридами второго—третьего поколения. Дозировка и длительность (10 дней) антибиотикотерапии соответствовала принятым медико-экономическим стандартам [1—5]. Патогенетическая и симптоматическая терапия включала антипиретики, дезинтоксикационные средства, антигистаминные препараты, витамины.

Течение болезни было доброкачественным; после периода разгара (от 2 до 6 дней) наблюдалось критическое снижение температуры тела с последующим улучшением самочувствия. Больные этой группы выписывались в среднем через 12 дней (в диапазоне от 4-го до 19-го дня) в удовлетворительном состоянии.

В группе сравнения (больные ИКБ в эритемной локализованной форме) инкубационный период был существенно короче, чем у больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi* ( $p < 0,001$ ), и составил 8 дней (медиана), а у 50% больных — 4—12 дней (межквартильный интервал), минимальный — 1 день, максимальный — 24 дня. Первым, а в 10 случаях — единственным, проявлением заболевания была типичная МЭ, поэтому в 55% случаев больные госпитализировались на 4-й день болезни и позже (вплоть до 30-го дня). Клинико-лабораторные показатели заболевания соответствовали описанию «классической» ЛБ: инфекционно-интоксикационный синдром наблюдался только у  $1/5$  больных, признаки поражения внутренних органов практически отсутствовали, региональный лимфаденит выявлен у 11 больных (см. табл. 1). Общеклинические и биохимические показатели крови и мочи не выходили за пределы физиологической нормы (см. табл. 2). Большинство различий, отражающих отсутствие генерализации инфекции и инфекционно-интоксикационного синдрома в группе сравнения, были статистически значимыми (см. табл. 1, 2). Терапия в этой группе соответствовала медико-экономическим стандартам по лечению ИКБ локализованной формы и начиналась при поступлении больного в стационар; применяли доксициклин, амоксициллин, азитромицин, цефтриаксон для лечения 32, 3, 2 и 1 больного соответственно. Больных выписывали в среднем через 13,5 дня в удовлетворительном состоянии.

## Обсуждение

В отечественных публикациях ранее неоднократно отмечалось, что в разгаре болезни лихорадка, симптомы интоксикации, признаки поражения печени и сердца, неврологическая симптоматика достоверно чаще встречались у больных ИКБ-БЭФ, чем у пациентов с ИКБ-МЭФ. Такие наблюдения были сделаны в Кировской области

[26], в республике Удмуртия [27], Томской области [28], Приморском крае в 1999—2000 гг. [29] и 2001—2003 гг. [30], в Санкт-Петербурге [4]. В некоторых исследованиях обращено внимание на более длительный инкубационный период при ИКБ-БЭФ, чем при ИКБ-МЭФ [28, 30]. Высказывалось мнение, что более тяжелое течение ИКБ-БЭФ может быть обусловлено отсутствием своевременной адекватной медицинской помощи в связи с трудностью ранней диагностики ИКБ-БЭФ (более 80% больных госпитализируются с другим диагнозом, чаще всего с диагнозом «клещевой энцефалит, лихорадочная форма») [3, 27, 28]. Развитие той или иной формы ИКБ пытались связать также с HLA-фенотипом больного [26].

Однако с помощью специфических ПЦР-методик удалось показать, что под названием ИКБ были объединены два заболевания со сходной эпидемиологией, но различной этиологией: инфекция боррелиями группы *B. burgdorferi* sl. и инфекция *B. miyamotoi*. Применение исключительно серологических методов лабораторной диагностики не позволяло дифференцировать эти инфекции, поскольку антигены, включенные в состав используемых тест-систем, присущи обоим группам патогенов и, по всей видимости, стимулируют выработку перекрестно реагирующих антител [17, 18, 31]. Ранняя стадия инфекции ИКБ-МЭФ протекает преимущественно локализовано, переход ее в диссеминированную форму, сопровождающуюся выявлением боррелий в крови и острыми органами поражениями, является скорее исключением, наблюдающимся меньше чем у 10% больных. Напротив, первые клинические проявления ИКБ-БЭФ, вызванного *B. miyamotoi*, соответствуют генерализованной форме, хотя вопрос, где скрываются и размножаются эти боррелии в инкубационном периоде, остается открытым. Спирохетемия при ИКБ-БЭФ, по нашим данным, транзиторна (длится 1—3 дня, соответствующие разгару заболевания) и на несколько порядков ниже, чем при аргасовых КВЛ, при которых концентрация боррелий в крови может превышать  $10^7$ /мл [17, 23, 24]. Однако она выше, чем при ИКБ-МЭФ, и приводит к развитию выраженного общеклинического синдрома. Насколько известно, боррелии — возбудители ИКБ и КВЛ — не выделяют экзо- или эндотоксины, в частности, не производят наиболее распространенного бактериального индуктора воспаления — эндотоксина/липополисахарида [5, 17, 23]. Предполагается, что пирогеном боррелий, оказывающим действие, подобное эффекту эндотоксина, являются липопротеины наружной мембраны (Vmp), индуцирующие высвобождение макрофагами провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли, интерлейкинов-6, -8 и -1β [17, 32].

Полиорганность поражений при ИКБ-БЭФ и КВЛ свидетельствует в пользу наличия общего пускового механизма — предположительно активации эндотелия и/или лейкоцитов с последующими нарушениями микроциркуляции и повышением проницаемости стенок сосудов, что может приводить к формированию отека, динамическим нарушениям кровоснабжения органов и цитолизу. Развитие тромбоцитопении и лейкопении, как и выявление диастолической дисфункции миокарда и клинико-рентгенологических признаков начальной стадии отека легких у ряда больных ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*, согласуются с этим предположением [33]. Лабораторные и клинические

признаки поражения печени и почек также наблюдаются в 10—60% случаев ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, но практически отсутствуют у больных ИКБ-МЭФ [5, 7, 17, 18].

Особенностью «естественного течения» КВЛ без антибиотикотерапии являются множественные приступы лихорадки с периодами апирексии. Как и ранее, в Ижевске в 2003 г. и Екатеринбурге в 2009—2010 гг., в Республике Удмуртия в 2010—2011 гг. мы также наблюдали 5 больных ИКБ-БЭФ, вызванным *B. miyamotoi*, и госпитализированных на второй волне лихорадки, через 20—45 дней после первого приступа. Эти случаи подчеркивают подобие патогенеза и клинической картины КВЛ и ИКБ-БЭФ. Не менее важно, что на этом примере видно следующее: существенное число больных нераспознанным ИКБ-БЭФ, вызванным *B. miyamotoi*, могут лечиться амбулаторно, как правило, без адекватной антибиотикотерапии. Неясно, насколько это может способствовать хронизации инфекции и/или возникновению соматических осложнений в виде нарушения функции сердца, печени или почек. Если исходить из аналогии с более изученными аргасовыми КВЛ, то вероятность хронизации может быть ниже, чем при ЛБ [7, 17, 23, 24]. Напротив, частота развития

патологии беременности и плода, которая даже при инфекции *B. burgdorferi* sl. составляет около 20% [7, 34], при инфекции возбудителями КВЛ может превышать 30% [17, 23, 24].

## Заключение

За 2010 и 2011 гг. во всей Республике Удмуртия официально зарегистрированы 555 больных ИКБ. Лишь меньшее число из них были обследованы с помощью ПЦР, но даже в этих условиях обнаружено 50 случаев инфекции *B. miyamotoi*. Сходная пропорция наблюдалась в 2009 г. в Свердловской области [18]. Таким образом, существенная часть заболеваний ИКБ в безэритемной форме в России не только отличается от эритемных форм ИКБ по клиническим проявлениям, но и вызывается принципиально иным этиологическим агентом, что предполагает выделение их в самостоятельную нозологическую единицу и обуславливает необходимость дальнейшего изучения эпидемиологии, патогенеза, клинической картины, терапии и профилактики «нового» ИКБ, вызываемого *B. miyamotoi*.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых. Методические рекомендации для врачей. СПб: ФГУ НИИ Детских инфекций ФМБА; 2010.
2. Кареткина Г.Н., Юшук Н.Д. Иксодовые клещевые боррелиозы. В кн: Лекции по инфекционным болезням. Под ред. Н.Д. Юшука, Ю.Я. Венгерова. М: Медицина 2007: 357—368.
3. Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н., Сумляева О.Н. и др. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Пермском крае (этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика). Метод рекоменд для врачей. Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. Е.А. Вагнера Росздрава; 2007.
4. Скрипченко Н.В. Клещевые инфекции у детей. М: Медицина; 2008.
5. Stanek G., Wormser G.P., Gray J., Strle F. Lyme borreliosis. Lancet 2012; 379: 461—473.
6. Steere A.C., Dhar A., Hernandez J. et al. Systemic symptoms without erythema migrans as the presenting picture of early Lyme disease. Am J Med 2003; 114: 58—62.
7. Strle F., Stanek G. Clinical manifestations and diagnosis of Lyme borreliosis. Curr Probl Dermatol 2009; 37: 51—110.
8. 2011 Case Definition, CSTE Position Statement Number: 10-ID-06. [http://www.cdc.gov/osels/ph\\_surveillance/nndss/casedef/lyme\\_disease\\_current.htm](http://www.cdc.gov/osels/ph_surveillance/nndss/casedef/lyme_disease_current.htm)
9. Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Горелова Н.Б. и др. Этиологическая структура южнотажных сочетанных природных очагов иксодовых клещевых боррелиозов. Вестн РАМН 2011; 10: 10—15.
10. Карань Л.С., Рудникова Н.А., Булгакова Т.А. и др. ПЦР-диагностика клинических случаев боррелиозов и риккетсиозов. В кн: Генодиагностика инфекционных заболеваний. Под ред В.И. Покровского. Сб. тр. том 2. М: Медицина для всех 2004; 35—37.
11. Платонов А.Е., Карань Л.С., Гаранина С.Б. и др. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России. Эпидемиол и инфекц бол 2009; 2: 38—44.
12. Fukunaga M., Takahashi Y., Tsuruta Y. et al. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. Int J Syst Bacteriol 1995; 45: 804—810.
13. Платонов А.Е., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Таксономическая позиция и генетическое разнообразие вида боррелий *Borrelia miyamotoi* — возбудителя «нового» иксодового клещевого боррелиоза. В кн: Молекулярная диагностика — 2010. Сб. тр. том 2. Под ред В.И. Покровского. М: Киселева Н.В. 2010: 250—256.
14. Фоменко Н.В., Боргояков В.Ю., Панов В.В. Генетические особенности ДНК боррелий вида *Borrelia miyamotoi*, выявляемых в тазежных клещах. Молекул ген, микробиол и вирусол 2011; 2: 12—17.
15. Fraenkel C.J., Garpino U., Berglund J. Determination of novel *Borrelia* genospecies in Swedish Ixodes ricinus ticks. J Clin Microbiol 2002; 40: 3308—3312.
16. Barbour A.G., Bunikis J., Travinsky B. et al. Niche partitioning of *Borrelia burgdorferi* and *Borrelia miyamotoi* in the same tick vector and mammalian reservoir species. Am J Trop Med Hyg 2009; 81 (6): 1120—1131.
17. Платонов А.Е., Малеев В.В., Карань Л.С. Боррелиозные возвратные лихорадки: забытые и новые. Тер арх 2010; 11: 74—80.
18. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M. et al. Humans infected with the relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*. Russia. Emerg Infect Dis 2011; 17 (10): 1816—1822.
19. Karan L.S., Rudnikova N.A., Platonov A.E. et al. Ixodes tick-borne borreliosis in Russia. In: Abstract book of 5th International Conference on Emerging Zoonoses. Limassol, Cyprus 2007: 121.
20. Колясникова Н.М., Федорова М.В., Герасимов С.Г. и др. Молекулярно-генетические исследования распространенности возбудителей клещевых инфекций среди иксодовых клещей, собранных на различных территориях Российской Федерации. В кн: Молекулярная диагностика — 2010. Сб. тр. том 2. Под ред В.И. Покровского. М: Киселева Н.В. 2010: 232—234.

21. Фоменко Н.В., Ливанова Н.Н., Боргояков В.Ю. и др. Выявление *Borrelia miyamotoi* в клещах *Ixodes persulcatus* на территории России. Паразитология 2010; 3: 201—211.
22. Карань Л.С., Колясникова Н.М., Махнева Н.А. и др. Применение ПЦР в режиме реального времени для диагностики клещевых инфекций, вызванных вирусом клещевого энцефалита, *B. burgdorferi* sl., *B. miyamotoi*, *A. phagocytophilum*, *E. muris*, *E. chaffeensis*. Журн микробиол 2010; 3: 72—77.
23. Dworkin M.S., Schwan T.G., Anderson D.E., Borchardt S.M. Tick-borne relapsing fever. Infect Dis Clin North Am 2008; 22 (3): 449—468.
24. Assous M.V., Wilamowski A. Relapsing fever borreliosis in Eurasia — forgotten, but certainly not gone! Clin Microbiol Infect 2009; 15 (5): 407—414.
25. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М: Издательство РАМН; 2000: 1—51.
26. Бондаренко А.Л., Аббасова С.В. Сравнительная характеристика эритемных и безэритемных форм иксодовых клещевых боррелиозов. Инфекц бол 2005; 3 (1): 12—16.
27. Шадрин С.Г., Ромаданова Т.В., Рябов В.И. и др. Клещевой боррелиоз в Удмуртии. Эпидемиол и инфекц бол 2004; 5: 10—14.
28. Помогаева А.П., Обидина О.В., Караваева М.О. Клинические формы иксодового клещевого боррелиоза у детей Томской области и содержание железа, меди и магния в сыворотке крови. Инфекц бол 2006; 4 (2): 17—19.
29. Леонова Г.Н., Якушева С.С., Иванис В.А. и др. Клинико-эпидемиологические аспекты иксодовых клещевых боррелиозов в Приморском крае. Эпидемиол и инфекц бол 2002; 1: 49—53.
30. Симакова А.И. Иксодовый клещевой боррелиоз в Приморском крае. Тихоокеанский мед журн 2005; 1: 68—71.
31. Halperin T., Orr N., Cohen R. et al. Detection of relapsing fever in human blood samples from Israel using PCR targeting the glycerophosphodiester phosphodiesterase (GlpQ) gene. Acta Trop 2006; 98: 189—195.
32. Бикетов С.Ф., Фирстова В.В., Любимов И.И. Особенности этиологии и иммунопатогенеза иксодовых клещевых боррелиозов. Пробл особо опасных инф 2009; 3: 44—49.
33. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. и др. Характеристика поражения миокарда при иксодовом клещевом боррелиозе. Инфекц бол 2011; 1 (Приложение): 333—334.
34. Lakos A., Solymosi N. Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. Int J Infect Dis 2010; 14: 494—498.

Поступила 21.05.2012