

УДК 616-022.7:579.834.114]-07-08(476)

Аниско Л.А.^{1,2}, Соловей Н.В.², Щерба В.В.¹, Рогачева Т.А.¹, Карпов И.А.², Данилов Д.Е.², Юровский Н.Н.¹

¹Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Беларусь

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Anisko L.^{1,2}, Solovey N.², Sherba V.¹, Rogacheva T.¹, Karpov I.², Danilov D.², Yurouskiy N.¹

¹City Hospital of Infectious Diseases, Minsk, Belarus

²Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Первый случай лабораторно подтвержденной инфекции, вызванной *Borrelia miyamotoi*, в Республике Беларусь: диагностика и терапия

First case of laboratory confirmed *Borrelia miyamotoi* infection in Belarus: diagnosis and therapy

Резюме

В статье представлен первый клинический случай нового лабораторно подтвержденно-го клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*, в Республике Беларусь. Приведены современные данные об этиологии заболевания, распространенности инфекции среди переносчиков и людей в мире, обсуждаются вопросы клинической и лабораторной диагностики и адекватной этиотропной терапии.

Ключевые слова: клещевой боррелиоз, *B. miyamotoi*, менингит, антибактериальная терапия.

Abstract

The article presents the first clinical case of a new laboratory confirmed borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi* in the Republic of Belarus. Current data on the etiology of the disease, the prevalence of infection among vectors and people in the world are shown; the clinical and laboratory diagnosis and adequate definite treatment are discussed.

Keywords: tick-borne disease, *B. miyamotoi*, meningitis, antibiotic therapy.

■ ВВЕДЕНИЕ

В последние годы в различных регионах мира начали регистрироваться клинические случаи нового клещевого боррелиоза, который развивался в течение первых недель после присасывания клеща, протекал с явными системными проявлениями (лихорадкой, миалгиями, артралгиями, головной болью), но не сопровождался развитием характерной для болезни Лайма мигрирующей эритемы [1–4]. Этиологиче-

Первые
верифицированные
случаи заболевания
клещевым
боррелиозом,
вызванным
B. miyamotoi, у людей
были описаны только
в 2011 г. в России [1].

ской причиной данной инфекции оказалась патогенная для человека спирохета из группы возбудителей клещевых возвратных лихорадок – *Borrelia miyamotoi* (*B. miyamotoi*).

Впервые *B. miyamotoi* была выделена в клещах рода *Ixodes persulcatus* (*I. persulcatus*) в 1995 г. в Японии, при этом новый микроорганизм демонстрировал лишь отдаленное родство с описанными геномидами *B. burgdorferi sensu lato* и известными на тот момент возбудителями возвратных клещевых лихорадок [5]. Несколько позже широкое использование методов молекулярно-генетической диагностики позволило выявить *B. miyamotoi* в клещах *Ixodes spp.* на территории Швеции, США, России, Эстонии, Словакии, Польши, Германии и других стран, демонстрируя значительный ареал распространения микроорганизма [6–11]. В Республике Беларусь мониторинг распространенности *B. miyamotoi* у иксодовых клещей до настоящего времени не выполнялся, хотя сообщения о наличии данного микроорганизма у переносчиков клещевых инфекций имеются в граничащих с нами странах – России и Польше [1, 12].

В данной публикации представлен первый случай клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, в Республике Беларусь, который сопровождался поражением центральной нервной системы с развитием клинической картины серозного менингита.

■ ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка К., 29 лет, поступила в инфекционный стационар Минска в июне 2014 г. с жалобами на лихорадку в течение 9 дней с максимальными значениями температуры тела до 39 °С, головную боль в течение недели, некупируемую нестероидными противовоспалительными средствами, общую слабость, ломоту в мышцах и суставах.

Из анамнеза установлено, что за 9 дней до появления первых клинических признаков заболевания пациентка выезжала отдыхать за город на озеро, после чего спустя 2 дня извлекла с кожи туловища и правой нижней конечности двух клещей. Других выездов за пределы Минска в ближайший месяц, а также иных эпизодов присасывания клещей не было. С профилактической целью начат прием доксициклина в дозировке 100 мг 2 раза в день. Спустя 4 дня появилась лихорадка до фебрильных значений, боли в горле, пациентка обратилась в поликлинику, где дополнительно был назначен цефтриаксон в дозировке 2,0 г/сут внутримышечно (общая длительность антибиотикотерапии доксициклином и цефтриаксоном 8 дней). На фоне проводимой терапии появилась и стала нарастать головная боль, вследствие чего была госпитализирована в городскую клиническую инфекционную больницу Минска с предварительным диагнозом «менингит».

При поступлении патологических изменений кожи в локусах присасывания клещей не было. Отмечалась легкая гиперемия слизистой полости рта и задней стенки глотки, увеличение углочелюстных и заднешейных лимфатических узлов, которые при пальпации были эластичными и безболезненными. Других патологических отклонений со стороны дыхательной, сердечно-сосудистой, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта не было. Неврологический статус: сознание ясное, положение активное. Ригидность затылочных мышц сомнитель-

ная, симптомы Кернига и Брудзинского отрицательные. В позе Ромберга устойчива, координаторные пробы выполняет уверенно. Черепные нервы без особенностей. Сухожильные и периостальные рефлексы одинаковы с обеих сторон, нарушений чувствительности, патологических знаков нет. Сила в конечностях в полном объеме.

С учетом длительно сохраняющейся лихорадки и головной боли, наличия объективной менингеальной симптоматики выполнена люмбальная пункция. Цереброспинальная жидкость бесцветная, прозрачная, цитоз – $674 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофилы – 22%, лимфоциты – 78%, белок – 0,25 г/л, реакция Панди отрицательная, глюкоза – 3,2 ммоль/л. Общий анализ крови: лейкоциты – $11,9 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,63 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 136 г/л, тромбоциты – $290 \times 10^9/\text{л}$; лейкоцитарная формула: эозинофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 15%, сегментоядерные нейтрофилы – 58%, лимфоциты – 21%, моноциты – 5%, СОЭ – 18 мм/ч. Патологических отклонений в БАК (АЛТ, АСТ, глюкоза, мочевины, креатинин, СРБ) и ОАМ не выявлено.

Для уточнения этиологической причины серозного менингита было выполнено серологическое исследование крови (ИФА на IgM к энтеровирусам, IgM и IgG к клещевому боррелиозу, анаплазмозу, эрлихиозу, вирусу клещевого энцефалита) в парных сыворотках – антитела к вышеуказанным возбудителям не выявлены. ПЦР цереброспинальной жидкости: ДНК вируса простого герпеса, вируса варицелла-зостер, *V. burgdorferi sensu lato*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis* и *E. muris*, РНК энтеровирусов и вируса клещевого энцефалита не обнаружены. ПЦР плазмы: ДНК *V. burgdorferi sensu lato*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis* и *E. muris*, РНК энтеровирусов и вируса клещевого энцефалита не обнаружены.

С учетом проведенного ранее амбулаторно курса антибиотикотерапии лекарственными средствами, активными в отношении возбудителей клещевых инфекций (доксциклин, цефтриаксон), дополнительную этиотропную терапию в стационаре пациентка не получала. За время госпитализации проводилось патогенетическое (дегидратационная, дезинтоксикационная терапия) и симптоматическое лечение, которое в течение 14 дней привело к полной нормализации клинического состояния пациентки. Результаты контрольных исследований: цереброспинальная жидкость: ликвор бесцветный, прозрачный, цитоз – $56 \times 10^6/\text{л}$, лимфоциты – $47 \times 10^6/\text{л}$, макрофаги – $5 \times 10^6/\text{л}$, нейтрофилы – $4 \times 10^6/\text{л}$, белок – 0,15 г/л, реакция Панди отрицательная. Со стороны общеклинических исследований крови, мочи, биохимического анализа крови патологических отклонений не отмечалось.

С заключительным диагнозом «серозный менингит неуточненной этиологии, среднетяжелое течение» пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из стационара.

Впоследствии все сыворотки и цереброспинальные жидкости пациентов с лихорадкой, неуточненными поражениями центральной нервной системы и присасываниями клещей в ближайшем анамнезе, которые находились на лечении в городской клинической инфекционной больнице в мае – июле 2014 г., были ретроспективно исследованы методом ПЦР для выявления ДНК *V. miyamotoi*. У пациентки К. ДНК *V. miyamotoi* обнаружена в плазме.

■ ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В настоящее время накоплено недостаточно данных о клинических особенностях течения клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*. Инкубационный период может варьировать от 1 до 31 дня от момента присасывания клеща, составляя в среднем 14 дней [13]. В первой описанной когорте 46 лабораторно верифицированных случаев *B. miyamotoi* инфекции в России отмечались следующие клинические проявления заболевания: высокая лихорадка в пределах 38,8–39,5 °С (98% пациентов), общая слабость (98%), головная боль (89%), ознобы (35%), миалгии (59%), артралгии (28%), тошнота (30%), рвота (7%) [1]. Среднее число лейкоцитов и тромбоцитов в данном исследовании у пациентов с боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi*, было ниже, чем у пациентов группы сравнения с болезнью Лайма, хотя и оставалось в пределах нормальных референтных значений; в то же время протеинурия и транзиторное повышение трансаминаз статистически значимо чаще отмечалось в группе пациентов с *B. miyamotoi*-инфекцией [1]. У 5 пациентов из 46 отмечался рецидив лихорадки (у 1 пациента – 2 рецидива до госпитализации, у 4 пациентов – по 1 рецидиву после выписки из стационара, но до начала адекватной антибактериальной терапии); среднее время между рецидивами лихорадки составило 9 дней (от 2 до 14 дней) [1]. У 9% пациентов (4/46) имелась также мигрирующая эритема, что, вероятно, могло быть связано с ко-инфекцией *B. burgdorferi sensu lato*. В США описаны 2 случая клещевого боррелиоза, которые имитировали клинику гранулоцитарного анаплазмоза человека (лихорадка, миалгии, артралгии, головная боль, лейкопения, тромбоцитопения, повышение трансаминаз), однако характеризовались отсутствием быстрого ответа на терапию доксициклином, при этом детальное исследование пациентов установило наличие инфекции, вызванной *B. miyamotoi* [3]. Два клинических случая *B. miyamotoi* инфекции из Японии также сопровождалось развитием высокой лихорадки до 39,0–39,8 °С, миалгией, анорексией, повышением уровней СРБ, прокальцитонина, АЛТ, АСТ в биохимических анализах крови; у обоих пациентов в местах присасывания клещей регистрировалась мигрирующая эритема [4]. В то же время, основываясь на клиническом опыте авторов и имеющихся литературных данных, пациенты с ранней локализованной стадией болезни Лайма крайне редко имеют системные проявления инфекции (лихорадку, слабость, миалгии, артралгии, головную боль и т.д.), поэтому наличие мигрирующей эритемы у лиц с *B. miyamotoi* инфекцией, вероятнее всего, указывает на недиагностированное лабораторно коинфицирование *B. burgdorferi sensu lato*. Подтверждают это данные Д.С. Сарксяна и соавт., которые не обнаружили ни одного случая мигрирующей эритемы среди 50 пациентов с клещевым боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi*, а также результаты исследования Р. Krause et al., в котором продемонстрировано лабораторное подтверждение инфицирования *B. burgdorferi sensu lato* у всех 4 пациентов с клиникой инфекции *B. miyamotoi* и мигрирующей эритемой [13, 14]. В описанном случае у пациентки К. также имелась высокая лихорадка до 39 °С, миалгии, артралгии, головная боль, боли в горле, которые развились после эпизода присасывания двух клещей, и отсутствовала мигрирующая эритема, при этом проведенное детальное се-

рологическое и молекулярно-генетическое обследование не выявило признаков других клещевых инфекций, за исключением *B. miyamotoi*.

На сегодняшний день есть лишь единичные сообщения о поражении нервной системы *B. miyamotoi*. В частности, J. Novius et al. описали лабораторно верифицированный случай тяжелого хронического менингоэнцефалита, вызванного данным микроорганизмом, у возрастного иммунокомпрометированного пациента с В-клеточной лимфомой и неоднократными присасываниями клещей в анамнезе в Нидерландах, который закончился благополучно после двухнедельной терапии цефтриаксоном [15]. Практически аналогичный случай хронического менингоэнцефалита с прогрессирующими когнитивно-эмоциональными нарушениями в течение 4 мес. у пациентки 80 лет с неходжкинской лимфомой, вызванного *B. miyamotoi*, который также закончился полным выздоровлением пациентки после курса адекватной антибиотикотерапии, был описан в США [2]. В описываемом случае инфекция, вызванная *B. miyamotoi*, сопровождалась развитием серозного менингита с характерной клинической картиной и патологическими отклонениями в цереброспинальной жидкости. Несмотря на сомнительную ригидность затылочных мышц и отсутствие других объективных менингеальных симптомов и иных патологических отклонений со стороны центральной нервной системы, проведенная люмбальная пункция выявила значительный лимфоцитарный плеоцитоз и объективно подтвердила наличие менингита, а проведенная впоследствии патогенетическая терапия быстро привела к улучшению состояния пациентки. Это в очередной раз указывает на низкую диагностическую чувствительность менингеальных знаков при серозных менингитах, в том числе вызванных некоторыми бактериальными возбудителями (*B. burgdorferi sensu lato*, *B. miyamotoi*, *Treponema pallidum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Anaplasma phagocytophilum* и др.), при этом длительное сохранение лихорадки и головной боли, не отвечающей на использование традиционных анальгетиков, является абсолютным показанием для проведения диагностической люмбальной пункции с целью исключения инфекционного поражения ЦНС. Интересно, что в серии случаев, описанных Сарксяном, ни у 1 из 5 пациентов с *B. miyamotoi*-инфекцией, демонстрировавших клинику менингита, при люмбальной пункции патологические отклонения в цереброспинальной жидкости выявлены не были [13].

В настоящее время среди методов лабораторной диагностики инфекций, вызванных *B. miyamotoi*, чаще всего используется полимеразная цепная реакция цельной крови, хотя в некоторых лабораториях мира уже разработаны и внедрены в практику ИФА и иммуноблотт, в том числе позволяющие количественно определять титр антител в парных сыворотках [1, 13, 14]. ПЦР является наиболее предпочтительным методом диагностики в первые дни заболевания, когда характерна выраженная бактериемия, в том числе рецидивирующая, с высокой концентрацией *B. miyamotoi* в единице объема крови [1, 14]. В нашем случае для подтверждения диагноза применялась только ПЦР плазмы. Исследование цереброспинальной жидкости при ретроспективной диагностике методом ПЦР не проводилось вследствие полного использования ликвора на предыдущих этапах диагностики. Тест-системы для

Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования для уточнения роли *B. miyamotoi* в развитии поражений центральной нервной системы и их распространенности у инфицированных ею пациентов.

серологической диагностики инфекций, вызванных *B. miyamotoi*, в Республике Беларусь не зарегистрированы.

Этиотропную терапию клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, рекомендуется проводить доксициклином по 100 мг каждые 12 ч или цефтриаксоном 2,0 г в одно введение внутривенно в течение 14 дней [1]. В то же время возможно, что для полной эрадикации инфекции применимы и более короткие курсы антибиотикотерапии. Так, в описываемом случае терапии доксициклином и цефтриаксоном в течение 8 дней было достаточно для полного клинического выздоровления пациентки и отсутствия рецидивов заболевания в дальнейшем при ее последующем диспансерном наблюдении амбулаторно. Важным моментом, который может косвенно подтверждать эту гипотезу, является и существенная положительная динамика патологических отклонений в цереброспинальной жидкости в течение 10 дней между первой и контрольной люмбальной пункцией (снижение цитоза с $674 \times 10^6/\text{л}$ до $47 \times 10^6/\text{л}$, стойкое превалирование лимфоцитов, дальнейшее снижение уровня белка) несмотря на отсутствие проведения антибактериальной терапии в условиях стационара. В анализе P. Krause et al. 4 пациента, получившие терапию доксициклином в течение 7–14 дней, также полностью выздоровели и не демонстрировали рецидивирующего течения заболевания, вызванного *B. miyamotoi* [14]. Таким образом, необходим дальнейший анализ особенностей ответа пациентов с *B. miyamotoi*-инфекцией на проводимую антибактериальную терапию для определения ее оптимальной длительности.

Лекарственным средством выбора для эмпирической терапии клещевых инфекций является доксициклин, а не бета-лактамы антибиотиками, так как доксициклин эффективен не только при клещевых боррелиозах, вызванных *B. burgdorferi sensu lato* и *B. miyamotoi*, но и является высокоактивным антибиотиком для терапии гранулоцитарного анаплазмоза человека, эрлихиоза, коксиеллеза, туляремии и риккетсиозов, каждый из которых может встречаться на территории Республики Беларусь [16]. Доксициклин обладает высокой биодоступностью, минимальным спектром нежелательных лекарственных реакций, характеризуется удовлетворительной переносимостью и зарегистрирован в Республике Беларусь в парентеральной и пероральной форме, что позволяет проводить ступенчатую антибактериальную терапию у госпитализированных пациентов с тяжелым течением инфекции, а пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания успешно лечить амбулаторно. В то же время следует учитывать, что тетрациклины противопоказаны детям до 8 лет и беременным женщинам, поэтому у данной категории пациентов лекарственным средством выбора для лечения *B. miyamotoi* инфекции является цефтриаксон.

■ ВЫВОДЫ

Впервые описанный в Республике Беларусь случай инфицирования человека *B. miyamotoi* указывает на наличие данного возбудителя у иксодовых клещей на территории нашей страны и диктует необходимость проведения исследований, направленных на уточнение распространенности и особенностей региональной эпидемиологии новых возбудителей клещевых инфекций.

По всей вероятности, инфекционные заболевания, возникающие после присасывания клещей и протекающие с высокой лихорадкой и гриппоподобным синдромом, повышением трансаминаз и отклонениями в периферической крови, которые ранее диагностировались врачами как безэритемная форма Лайм-боррелиоза, на самом деле вызываются *B. miyamotoi* или *A. phagocytophilum*, имеют иной спектр клинических проявлений, отличаются подходами к этиотропной терапии и отдаленным прогнозом. Следовательно, необходимо внедрять в рутинную клиническую практику инфекционных стационаров новые методы серологической и молекулярно-генетической диагностики клещевых инфекций, в том числе описанных сравнительно недавно.

Для ранней диагностики *B. miyamotoi*-инфекции, сопровождающейся длительной и рецидивирующей бактериемией, наиболее перспективным методом служит полимеразная цепная реакция цельной крови, обладающая высокой чувствительностью и специфичностью и позволяющая быстро подтвердить предполагаемый диагноз. Только молекулярно-генетический метод исследования позволяет своевременно установить наличие клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, так как первые антитела к антигенам возбудителя начинают определяться спустя несколько недель от момента появления клинических признаков заболевания.

Высокоактивными антибиотиками для терапии *B. miyamotoi*-инфекции являются доксициклин или цефтриаксон, при этом рекомендуемая большинством экспертов длительность терапии составляет 14 дней. В настоящее время дискутируется возможность использования более коротких курсов антибактериальной терапии, особенно у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания.

До недавнего времени клещевой боррелиоз, болезнь Лайма и Лайм-боррелиоз являлись взаимозаменяемыми нозологическими терминами, каждый из которых широко использовался в клинической практике. В настоящее время с учетом представленных выше данных среди нозологических форм клещевых инфекций целесообразно отдельно выделить болезнь Лайма (синоним Лайм-боррелиоз) – инфекцию, вызываемую *B. burgdorferi sensu lato*, и клещевой боррелиоз, вызываемый *B. miyamotoi*, чтобы избежать в дальнейшем терминологических ошибок при проведении исследований, формулировании окончательных диагнозов инфекционных заболеваний и их статистическом учете.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Platonov A. (2011). Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 17, no 10, pp. 1816–1823.
2. Gugliotta J.L. (2013) Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an immunocompromised patient. *The New England Journal of Medicine*, vol. 368, no 3, pp. 240–245.
3. Chowdri H.R. (2013) *Borrelia miyamotoi* infection presenting as human granulocytic anaplasmosis: a case report. *Annals of Internal Medicine*, vol. 159, no 1. pp. 21–27.

4. Sato K. (2014) Human infections with *Borrelia miyamotoi*, Japan. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 20, no 8, pp. 1391–1393.
5. Fukunaga M. (1995) Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. *International Journal of Systematic Bacteriology*, vol. 45, no 4, pp. 804–810.
6. Fraenkel C.-J., Garpmo U., Berglund J. (2002) Determination of novel *Borrelia* genospecies in Swedish *Ixodes ricinus* ticks. *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40, no 9, pp. 3308–3312.
7. Mun J. (2006) Detection of a *Borrelia miyamotoi* sensu lato relapsing-fever group spirochete from *Ixodes pacificus* in California. *Journal of Medical Entomology*, vol. 43, no 1, pp. 120–123.
8. Fomenko N. (2010) Detection of *Borrelia miyamotoi* in ticks *Ixodes persulcatus* from Russia. *Parazitologii*, vol. 44, no 3, pp. 201–211.
9. Geller J. (2012) Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks. *PLoS One*, vol. 7, no 12, pp. E51914.
10. Subramanian G. (2012) Multiple tick-associated bacteria in *Ixodes ricinus* from Slovakia. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, vol. 3, no 5–6, pp. 406–410.
11. Wodecka B., Rymaszewska A. & Skotarczak B. (2014) Host and pathogen DNA identification in blood meals of nymphal *Ixodes ricinus* ticks from forest parks and rural forests of Poland. *Experimental & Applied Acarology*, vol. 62, no 4, pp. 543–555.
12. Kiewra D., Stańczak J. & Richter M. (2014) *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Borrelia miyamotoi* in Lower Silesia, Poland – Preliminary study. *Ticks and Tick-Borne Diseases*, vol. 5, no 6, pp. 892–897.
13. Sarkisyan, D.S. (2012) Klinicheskie osobennosti «novogo» kleshhevogo borrelioz, vyzyvaemogo *Borrelia miyamotoi* [Clinical presentation of "new" tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi*]. *Borrelioz*, vol. 67, no 11, pp. 34–41.
14. Krause P.J. (2014) *Borrelia miyamotoi* sensu lato seroreactivity and seroprevalence in the northeastern United States. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 20, no 7, pp. 1183–1190.
15. Hovius J.W.R. (2014) A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *NIH Public Access*, vol. 382, no 9892, pp. 2013–2015.
16. Reye A.L. (2013) Prevalence of tick-borne pathogens in *Ixodes ricinus* and *Dermacentor reticulatus* ticks from different geographical locations in Belarus. *PLoS One*, vol. 8, no 1, pp. E54476.