

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА, ВЫЗВАННОГО *BORRELIA MIYAMOTOI*, У ДЕТЕЙ

Н.В. Скрипченко, А.А. Балинова

Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России,
Санкт-Петербург

Clinical and laboratory features of ixodes tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi* in children

N.V. Skripchenko, A.A. Balinova

Research Institute of Children Infections of FMBA of Russia, Saint-Petersburg

Резюме. В статье представлены результаты обследования 77 больных с подтвержденной острой клещевой инфекцией в возрасте от 1 года до 17 лет. У 3 пациентов (5%) выделена *Borrelia miyamotoi*. Выявлены клинико-лабораторные особенности инфекции, вызванной *Borrelia miyamotoi*. Показано, что *Borrelia miyamotoi* вызывает развитие рецидивирующих лихорадочных состояний без мигрирующей эритемы на фоне выраженной общемозговой симптоматики. В связи с этим необходимо проведение дифференциальной диагностики данного заболевания с клещевым энцефалитом.

Ключевые слова: дети, инфекции, иксодовый клещевой боррелиоз, *Borrelia miyamotoi*.

Abstract. The article presents the results of a survey of 77 patients with confirmed acute tick-borne infection in the age of 1 year to 17 years. Three patients (5%) selected *Borrelia miyamotoi*. Identified clinical and laboratory features of infection caused by *Borrelia miyamotoi*. It is shown that *Borrelia miyamotoi* causes the development of recurrent febrile conditions without erythema migrans at the background of marked cerebral symptoms. In this regard, necessary to carry out a differential diagnosis of this disease with tick borne encephalitis.

Key words: children, disease, Lyme disease, *Borrelia miyamotoi*.

Введение

Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) является актуальной проблемой ввиду роста заболеваемости, полиморфизма клинической картины, высокой частоты хронизации и инвалидизации, а также трудности ранней лабораторной верификации инфекции.

Впервые заболевание, основным клиническим проявлением которого была мигрирующая к периферии кольцевидная эритема, описал А. Afzelius в 1910 г. В дальнейшем С. Carin и А. Bujandoux (1922), позднее А. Wannwarth (1944) в Германии обратили внимание на синдром, возникающий после присасывания клеща и проявляющийся кожной эритемой, серозным менингитом, невритом лицевого нерва, радикулоневритом. В США данное заболевание впервые охарактеризовано А. Streere в 1975 г. как вспышка ревматоидных артритов в штате Коннектикут, в небольшом городке Лайм. В СССР в 1940–1970-е гг. отечественные исследователи (А.Г. Панов, А.Н. Шаповал, М.Н. Сорокина, К.Г. Уманский и др.) изучали клещевой энцефалит и описывали случаи заболевания, возникающего после укуса клеща и сопровождающегося развитием эритемы и радикулярного синдрома. Основной

переносчик возбудителя болезни — иксодовый клещ — был установлен в США в 1977 г. В 1981 г. В. Бургдорфер впервые выделил от клещей оригинальные спирохетоподобные микроорганизмы. В 1984 г. Дж. Рассел установил, что данная спирохета относится к роду *Borrelia*. В последующем она была названа *Borrelia burgdorferi*. Заболевание было названо болезнью Лайма (в силу того, что так назван город, где были замечены первые больные в США). В нашей стране болезнь Лайма была верифицирована в 1985 г. и в 1991 г. включена в официальный перечень нозологических форм, имеющих в России.

В рамках единого вида *Borrelia burgdorferi sensu lato* выявлено 20 геновидов *Borrelia*. Патогенны для человека 6 геновидов *Borrelia*: *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *Borrelia garinii*, *Borrelia afzelii*, *Borrelia lusitaniae*, *Borrelia spielmani*, *Borrelia miyamotoi*. На территории России преимущественно распространены *B. garinii* и *B. afzelii*, ареал распространения *B. miyamotoi* окончательно не уточнен [1, 2]. *Borrelia lusitaniae* распространена на территории Иберийского полуострова. *Borrelia spielmani* впервые выделена от больных в Нидерландах и описана Рихтером и соавторами в 2004 г. [2].

Иксодовый клещевой боррелиоз распространён по всему земному шару: в Евразии, Северной и Южной Америке, Австралии, Африке. На территории России эта инфекция зарегистрирована в 68 административно-географических субъектах. В последние годы отмечен рост как инфицированности клещей боррелиями, так и заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом. По данным многочисленных исследований известно, что в природных очагах России до 80% иксодовых клещей могут быть инфицированными возбудителями ИКБ [1]. В среднем при исследованиях клещей, снятых с пострадавших на присутствие боррелий, инфицированными ими оказываются 20–30% клещей. Заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом имеет свои региональные особенности и практически повсеместно продолжает увеличиваться. В 2009 г. по сравнению с 2008 г. в России отмечен существенный рост заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом. Заболеваемость данной инфекцией увеличилась в 2009 г. на 26%, в том числе на 30% у детей до 17 лет. Северо-Западный регион является эндемичным по ИКБ. Заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом в Санкт-Петербурге в 2009 г. выросла на 55% по сравнению с предыдущим годом и составила 10,6 на 100 тыс. населения (2008 – 6,87 на 100 тыс. населения), что выше показателя заболеваемости по Российской Федерации – 6,82 на 100 тыс. населения. Заболеваемость ИКБ среди детей увеличилась за период с 2008 по 2009 гг. на 35%.

Генотипические особенности возбудителя находят четкое отражение в клинических проявлениях иксодового клещевого боррелиоза, что обуславливает полиморфность клинической картины в зависимости от этиологии заболевания. Так, мигрирующая эритема (МЭ) наблюдается наиболее часто (до 90%) при инфицировании *B. afzelii*, тогда как *B. garinii* обуславливает преимущественно поражение нервной системы (до 40%). *B. burgdorferi sensu stricto* более чем в 90% случаев вызывает поражение опорно-двигательной системы и отличается склонностью к длительному и упорному хроническому течению (болезнь Лайма). С *B. miyamotoi* связывают развитие рецидивирующих лихорадочных состояний без наличия мигрирующих эритем [2].

Borrelia miyamotoi была открыта относительно недавно. Её впервые обнаружили в клещах *I. persulcatus* в Японии в 1995 г., а впоследствии её находили в *I. ricinus* во Франции, Германии и Швеции, в *I. scapularis* и *I. pacificus* в Северной Америке. Уровень зараженности клещей был невысок и обычно не превышал 4%. Генетически *B. miyamotoi* принадлежит к группе боррелий – возбудителей возвратных лихорадок [3]. В результате генотипических исследований было установлено, что уровни связанности ДНК *B. miyamotoi* с ДНК боррелий

ей *hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri* и *B. coriaceae* составили от 24 до 51%. Однако уровень комплементарности ДНК с ранее описанными возбудителями болезни Лайма (*B. burgdorferi*, *B. garinii*, *B. afzelii*) составил только 8–13% [4]. Случаи заболеваний человека, вызванные этой боррелией, описаны мало, а у детей – отсутствуют.

Цель исследования – изучение клинико-лабораторных особенностей иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*.

Материалы и методы

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 77 пациентов. В их число вошли: 10 больных клещевым энцефалитом, 58 – с иксодовым клещевым боррелиозом в виде моноинфекции и 9 пациентов, больных клещевой микстинфекцией (клещевой энцефалит + иксодовый клещевой боррелиоз) в возрасте от 1 года до 17 лет. Все пациенты находились на отделении нейроинфекций НИИДИ с острой клещевой инфекцией в 2009 г.

Больным проводились клинический мониторинг в период стационарного лечения и этиологическая верификация диагноза с помощью лабораторных методов исследования, которые включали молекулярно-генетический метод (метод ПЦР, направленный на выявление ДНК *Borrelia burgdorferi*) и серологический (метод иммуноферментного анализа с определением иммуноглобулинов класса М и G к боррелиям). Данные исследования осуществлялись в вирусологической лаборатории НИИДИ. Параллельно проводилась ПЦР-диагностика в режиме реального времени для детекции *B. burgdorferi* sl, *B. miyamotoi*. Данное исследование было проведено на базе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора г. Москвы д.м.н. профессором А.Е. Платоновым.

Результаты и обсуждение

В 2009 г. у детей с клещевой инфекцией, получивших стационарное лечение в клинике НИИДИ, был впервые выявлен «новый» вид боррелии – *Borrelia miyamotoi*. Заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом, вызванным данным видом боррелии, по данным НИИДИ, составила 5% (n = 3).

Учитывая тот факт, что особенности течения заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, изучены и описаны недостаточно и ввиду редкости данной патологии, представляется актуальным рассмотреть клинико-лабораторные особенности этой инфекции на примере 3 пациентов в возрасте от 2 до 14 лет, находившихся на лечении в клинике нейроинфекций НИИДИ в 2009 г. У всех пациентов диагноз был подтверждён лабораторно (в кро-

ви, взятой при поступлении больного в стационар, методом ПЦР была выявлена *Borrelia miyamotoi*). Проведён ретроспективный анализ клинических и лабораторных особенностей данной инфекции.

Приводим клинические наблюдения.

Наблюдение 1. Больной А., 5 лет 11 мес., находился в клинике нейроинфекций НИИДИ с 17.06.2009 г. по 25.06.2009 г. Диагноз: иксодовый клещевой боррелиоз, безэритемная форма, средне-тяжёлое течение (в крови методом ПЦР обнаружена *B. miyamotoi* от 18.06.2009 г.).

Мальчик поступил экстренно на 3-е сутки заболевания с жалобами на головную боль, повторную рвоту, лихорадку до 39°C с подозрением на менингеальную форму клещевого энцефалита. 2.06.2009 г. — присасывание клеща в околоушной области на территории Гатчинского района Ленинградской области. Специфической профилактики не проводилось. Клещ обследован на вирус клещевого энцефалита и ДНК *B. burgdorferi* с отрицательным результатом.

При поступлении: сознание ясное, состояние средней тяжести. Тяжесть состояния обусловлена, в основном, симптомами интоксикации. Жаловался на головную боль, тошноту. Катаральных явлений не выявлено. Кожа бледная, без инфекционной сыпи, эритемы нет, место укуса без воспалительных изменений. Слизистые чистые. Зев слабо гиперемирован. По внутренним органам без особенностей.

Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Менингеальные симптомы слабоположительные. В клиническом анализе крови при поступлении (от 17.06.2009 г.): лейкопения до $5,3 \times 10^9$ /л с небольшим сдвигом формулы влево (п/я — 5%, с/я — 40%, лф — 49%), тромбоцитопения до $15^9 \times 10^9$ /л, СОЭ — 12 мм/ч. Показатель АЛТ в пределах нормы. В анализе мочи и кала без патологии. С момента поступления клиника заболевания расценивалась как течение лихорадочной формы клещевого энцефалита. С первого дня госпитализации была начата противовирусная (интераль, анаферон) и патогенетическая терапия. В динамике на отделении в течение 3 дней субфебрильно лихорадил до 37,5°C. При осмотре ЛОР-врача патологии не было выявлено. Сохранялись головная боль, тошнота, слабость. Менингеальные симптомы в динамике выросли. В связи с этим 18.06.2009 г. была сделана люмбальная пункция, данных за менингит получено не было. С диагностической целью, учитывая наличие повторных рвот на фоне лихорадочного синдрома, было выполнено УЗИ органов брюшной полости и почек: патологии не было обнаружено. При серологическом исследовании в лаборатории НИИДИ (от 18.06.2009 г.): методом ИФА — IgM и G к вирусу клещевого энцефалита и боррелиям, МЭЧ и ГАЧ обнаружено

не было. На фоне проводимой терапии с 4-х суток госпитализации отмечалась положительная динамика течения заболевания: лихорадочный синдром и головная боль были купированы, рвоты не повторялись, ребёнок стал активнее, сохранялись слабоположительные менингеальные симптомы, которые полностью утасли к 24.06.2009 г. В анализе крови (от 23.06.2009 г.) положительная динамика: количество лейкоцитов и тромбоцитов нормализовалось. На ЭКГ: неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Лечение: интераль в течение 6 дней, анаферон, диакарб, аспаркам. Антибактериальная терапия в стационаре не проводилась. Ребёнок был выписан с клиническим выздоровлением в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра и инфекциониста.

Особенностью данного случая является острое начало заболевания со стойкой лихорадки, выраженности симптомов интоксикации на фоне нарастания общемозговой и менингеальной симптоматики, отсутствие эритемы. Лабораторные показатели были характерны для течения вирусной инфекции (умеренная лейкопения на фоне небольшого сдвига формулы влево, тромбоцитопения). С учётом клинико-лабораторных данных, диагноз клещевого энцефалита не вызывал сомнений, в связи с чем не была вовремя начата антибактериальная терапия. Катамнестическое наблюдение за ребёнком продолжается.

Наблюдение 2. Больной С., 2 г. 4 мес., находился в НИИДИ с 27.05.2009 г. по 31.05.2009 г. Диагноз основной: иксодовый клещевой боррелиоз, безэритемная форма, среднетяжёлое течение (в крови методом ПЦР обнаружена *B. miyamotoi* от 28.05.2009 г.). Сопутствующий диагноз: ОРВИ, острый фарингит. Простые фебрильные судороги (впервые возникшие). Аллергодерматит. Нормохромная анемия первой степени.

Поступил в НИИДИ 27.05.2009 г. экстренно в первые сутки заболевания с жалобами на высокую лихорадку до 39°C с подозрением на лихорадочную форму клещевого энцефалита. 18.05.2009 г. — присасывание клеща в правую околоушную область. Клещ был удалён в ДИБ №3, клещ обследован не был. Противоклещевой иммуноглобулин не вводили.

При поступлении (на 9-й день от момента укуса клеща) ребёнок был в сознании, контактен, состояние средней тяжести. Тяжесть состояния была обусловлена, в основном, симптомами интоксикации: ребёнок был вялым, сонливым, капризным, высоко лихорадил до 38,1°C, рвот не было. На коже лица, ягодиц проявления аллергодерматита.

В правой заушной области — след от укуса клеща, эритемы нет. Слизистые чистые. В зеве яркая разлитая гиперемия, налётов нет. При осмотре

ЛОР-врача явления ринофарингита. По внутренним органам без особенностей. Менингеальные симптомы отрицательные. Очаговой неврологической симптоматики не выявлено. В клиническом анализе крови от 27.05.2009 г.: лейкопения до $4,4 \times 10^9/\text{л}$ с небольшим сдвигом формулы влево (п/я — 5%, с/я — 47%), тромбоцитопения до $160 \times 10^9/\text{л}$, нормохромная анемия I степени (Эр — $3,8 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb — 118 г/л). С учётом клинико-лабораторных и эпидемиологических данных, проводилась дифференциальная диагностика между лихорадочной формой клещевого энцефалита и иксодовым клещевым боррелиозом. В связи с этим с поступления была начата антибактериальная, противовирусная, дезинтоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами. Вечером в день поступления на фоне подъёма температуры до $39,1^\circ\text{C}$ эпизод тонико-клонических судорог, впервые возникших, продолжительность судорог 4 мин. 30 с. Судороги были купированы ведением реланиума. В течение последующих 2 суток лихорадил до $37,1 - 39,6^\circ\text{C}$. Судороги больше не повторялись. В терапию был планово назначен седуксен. За время наблюдения менингеальные симптомы не выявлялись. В биохимическом анализе крови, общем анализе мочи, копрограмме — без патологии. 28.05.2009 г. был осмотрен окулистом: данных за офтальмологическую патологию не было обнаружено. При серологическом исследовании крови методом ИФА (от 28.05.2009 г.) IgM к вирусу клещевого энцефалита, боррелиям, МЭЧ, ГАЧ не было выявлено. При исследовании крови методом ПЦР (от 28.05.2009 г.): ДНК *B. burgdorferi* и РНК вируса клещевого энцефалита не были обнаружены. На фоне проводимой комплексной терапии на 3-и сутки ребенок перестал лихорадить, стал активнее, судорожный синдром был купирован. Менингеальные симптомы не определялись. Лечение: цефтриаксон в дозе 50 мг/кг, в/м, интервал в дозе 1 млн, в/м, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами (27 — 28.05.2009 г.), седуксен планово (с 28.05). Ребёнок был выписан с улучшением в удовлетворительном состоянии по требованию матери под наблюдение педиатра, инфекциониста, невролога. Рекомендовано профилактическое применение анаферона детского по 1 таблетке в день в течение 1 мес.

Особенностью второго случая явилось острейшее начало с подъёмом температуры до высоких цифр, сочетание выраженного интоксикационного и судорожного синдрома, отсутствие кожных симптомов. При этом в гемограмме была цитопения. Быстрый регресс симптомов имел место на фоне комплексной, в том числе и антибактериальной, терапии.

Наблюдение 3. Больная В., 14 лет 5 мес., находилась в НИИДИ с 13.05.2009 г. по 22.05.2009 г.

Диагноз: иксодовый клещевой боррелиоз, беззритемная форма, средне-тяжёлое течение (в крови методом ПЦР обнаружена *B. burgdorferi* от 14.05.09). Сопутствующий диагноз: ОРВИ, ринофарингит. Девочка поступила экстренно в первые сутки заболевания с жалобами на головную боль на фоне высокой лихорадки до $39,6^\circ\text{C}$. Подозрение на лихорадочную форму клещевого энцефалита. 2.05.2009 г. имело место присасывание клеща в правое бедро в Гатчинском районе Ленинградской области. Клещ был удалён самостоятельно и обследован. В клеще была обнаружена ДНК боррелии. Противоклещевой иммуноглобулин не вводили. С 3.05.2009 г. принимала анаферон.

При поступлении: в ясном сознании, состоянии средней тяжести за счёт выраженных симптомов интоксикации. Лихорадит до $38,8^\circ\text{C}$, жалобы на головную боль. Рвот не было. Умеренные катаральные явления (насморк). На коже в месте присасывания клеща — след от укуса, без воспалительных изменений, эритемы нет. Слизистые чистые. При осмотре ЛОР-врача явления ринофарингита. Регионарный шейный лимфаденит. По внутренним органам без особенностей. Очаговой неврологической и менингеальной симптоматики не выявлено. В клиническом анализе крови при поступлении (от 13.05): лейкопения до $5,3 \times 10^9/\text{л}$ с небольшим сдвигом формулы влево (п/я — 6%, с/я — 63%, лф 25%), тромбоцитопения до $10^4 \times 10^9/\text{л}$. В биохимическом анализе крови, общем анализе мочи, анализе кала патологии не выявлено. При осмотре окулиста офтальмологической патологии не обнаружено. С поступления клиника заболевания расцвевалась как течение иксодового клещевого боррелиоза. С учётом данных обследования клеща, клинической картины заболевания, была назначена антибактериальная терапия. В крови, взятой 14.05.2009 г., в НИИДИ методом ИФА: IgM к вирусу клещевого энцефалита, боррелиям, МЭЧ, ГАЧ обнаружены не были, методом ПЦР ДНК *B. burgdorferi* и РНК клещевого энцефалита также не были выявлены. В динамике с 14.05.2009 г. перестала лихорадить, самочувствие улучшилось, рвот не было. Лечение: цефтриаксон из расчёта 50 мг/кг, в/м, курсом 7 дней, с последующим однократным введением ретарпена в дозе 50 мг/кг, в/м, анаферон внутрь. Выписана с выздоровлением в удовлетворительном состоянии под наблюдение педиатра и инфекциониста.

Особенностью последнего случая, так же как и ранее описанных случаев, явилось сочетание выраженной интоксикации и фебрильной лихорадки с общемозговой симптоматикой. Обращала на себя внимание лёгкая лейко- и тромбопения. Также отмечен быстрый регресс клинических проявлений на фоне проводимой этиотропной терапии.

Таким образом, в ходе проведённого исследования установлено, что средний возраст больных иксодовым клещевым боррелиозом, вызванным *B. Miyamotoi*, составил 7 лет. Продолжительность инкубационного периода в среднем составила 12 дней. Выявлено, что все пациенты переносили беззритемную форму иксодового клещевого боррелиоза. Заболевание начиналось остро — с подъёма температуры до 40°C. Длительность лихорадочного периода составляла в среднем 3 дня. У всех заболевших детей имел место выраженный общеинтоксикационный синдром в сочетании с неврологической симптоматикой. Все 3 пациента жаловались на выраженную головную боль, у одного отмечалась повторная рвота, у двух пациентов были выявлены менингеальные симптомы, у одного — фебрильные судороги, что наводило на мысль о клещевом энцефалите. В ходе проведённого анализа клинических случаев установлено, что лабораторными особенностями иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B. Miyamotoi*, являются умеренная лейкопения со сдвигом формулы влево и тромбоцитопения.

Выводы

На основании проведённой работы, направленной на изучение клинико-лабораторных особенностей иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia Miyamotoi*, можно сделать следующие выводы:

1. На территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области в настоящее время имеет место циркуляция *Borrelia Miyamotoi* — возбудителя беззритемных форм иксодового клещевого боррелиоза, что является основанием для включения в

комплекс методик обследования на клещевые инфекции тест-системы для выявления *B. Miyamotoi*.

2. У пациентов, инфицированных *B. Miyamotoi*, в клинике доминируют выраженная интоксикация, общемозговая симптоматика нередко в сочетании с судорожным и менингеальным синдромом на фоне высокой лихорадки и характерных изменений в гемограмме в виде лейкопении со сдвигом формулы влево и тромбоцитопении.

3. В лечении иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B. Miyamotoi*, эффективно применение цефалоспоринов 3 поколения в течение 7 дней с последующим однократным введением пролонгированных пенициллинов. Учитывая схожесть клинической картины с лихорадочной или менингеальной формой клещевого энцефалита, обосновано раннее профилактическое применение анаферона детского в качестве противовирусного препарата и с целью повышения неспецифической резистентности организма.

Литература

1. Скрипченко, Н.В. Клещевые инфекции у детей: руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, Г.П. Иванова. — М.: «Медицина», 2008. — 424 с.
2. Иксодовые клещевые боррелиозы: методические рекомендации / под ред. заслуженного деятеля науки РФ академика РАМН Ю.В. Лобзина и [и др.]. — СПб, 2010. — 64 с.
3. Карань, А.С. Применение ПЦР в режиме реального времени для диагностики клещевых инфекций, вызванных вирусом клещевого энцефалита, *B. burgdorferi* s.l., *B. Miyamotoi*, *A. phagocytophillum*, *E. muris*, *E. Chaffeensis* / А.С. Карань.
4. Fukunaga, M. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia Miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan / M. Fukunaga [et al.] // *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. — 1996. — Vol. 3, № 5. — P. 533–540.

Авторский коллектив:

Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., профессор заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru;

Балинова Александра Александровна — клинический ординатор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: balinovaalexandra1@rambler.ru.