

ВЕЗИКУЛЁЗНЫЙ РИККЕТСИОЗ: ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

О.Н. Домашенко, Д.С. Паниева, В.А. Гридасов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

Rickettsialpox: practical aspects of diagnosis and treatment

O.N. Domashenko, D.S. Panieva, V.A. Gridasov

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

Резюме

Цель: изучить клиническое течение везикулезного риккетсиоза (ВР) на современном этапе в г. Донецке.

Материалы и методы. Обследованы 43 пациента (мужчин – 26, женщин – 17) в возрасте 17–42 лет ($M \pm 29$) лет. Верификация диагноза основывалась на результатах ИФА (IgM) с Ric. Akari в титре 1:160 у 9, 1:320 – у 15 больных.

Результаты. Наблюдаемые случаи ВР имели спорадический характер. Все заболевшие были жителями г. Донецка. На наличие грызунов в местах проживания или работы указывали 39,5% больных. Обращала на себя внимание четкая сезонность ВР: 59% пациентов госпитализированы в июне, 7% – в августе. Равномерно распределилось поступление больных в стационар в июле, сентябре и октябре (14%, 14%, 12% соответственно). Острое начало заболевания отмечено у 53,5% больных. У 16,3% при первичном осмотре выявлялась крупная папула под корочкой, которая определена как первичный элемент. Лихорадка наблюдалась у 93,0% заболевших с первых суток заболевания, сопровождаясь ознобом. Длительность лихорадки – $11,4 \pm 1,2$ дня. Сыпь появлялась в первые 4 дня болезни, преобладали папуло-везикулезные элементы (60,5%). В крови наблюдались лейкопения $3,9 \pm 0,9 \times 10^9$ г/л с палочкоядерным сдвигом влево $14,8 \pm 1,3\%$ и лимфоцитозом $49,3 \pm 1,6\%$, СОЭ – $21 \pm 0,9$ мм/ч. Средне-тяжелое течение отмечено у 55,8%, тяжелое – у 39,5%, легкое – у 4,7% пациентов. Этиотропная терапия осуществлялась доксициклином.

Заключение. ВР является эндемичным заболеванием для г. Донецка. Данные об истинном распространении заболевания отсутствуют. Отсутствие первичного аффекта и регионарного лимфаденита у большинства больных является причиной необоснованного исключения заболевания. Актуальными представляются вопросы лабораторной диагностики ВР.

Ключевые слова: везикулезный риккетсиоз, клиника, диагностика.

Введение

Везикулезный риккетсиоз (ВР) – описанное в середине XX в. заболевание из группы клещевых пятнистых лихорадок, передаваемое человеку гемазовыми клещами. С 1946 по 1952 г. американскими

Abstract

The objective: to study the clinical course of rickettsialpox at the current stage in the Donetsk city.

Materials and methods. 43 patients (men – 26, women – 17) aged 17–42 years ($M \pm 29$) years were examined. Verification of the diagnosis was based on the results of ELISA (IgM) with R.Akari in titer 1: 160 in 9, 1: 320 in 15 patients.

Results. The observed cases of rickettsialpox were sporadic. All patients were residents of Donetsk city. The presence of rodents in places of living or work was indicated by 39,5% of patients. The clear seasonality of rickettsialpox drew attention: 59% of patients were hospitalized in June, 7% in August. Uniform distribution of hospitalization in July, September and October was observed (14%, 14%, 12%, respectively). Acute onset of the disease was noted in 53,5% of patients. 16,3% revealed a large papule under the crust during initial examination, which is defined as the primary element. Fever accompanied by chills was observed in 93.0% of patients from the first day of the disease. The duration of the fever was ($11,4 \pm 1,2$) days. The rash appeared in the first four days of the disease, papulo-vesicular elements predominated (60.5%). Leukopenia ($3,9 \pm 0,9 \times 10^9$ G/L) was observed in the blood with a shift to the left ($14,8 \pm 1,3$)% and lymphocytosis ($49,3 \pm 1,6$)%, ESR – ($21 \pm 0,9$) mm/h. Medium-severe course was observed in 55.8%, severe – 39,5%, mild – in 4,7% of patients. Doxycycline was prescribed as etiotropic therapy.

Conclusion. Rickettsialpox is an endemic disease for the Donetsk city. Data on the true spread of the disease are not available. Undetectable primary affect and regional lymphadenitis in most patients is the reason for the unjustified exclusion of the disease. Laboratory diagnosis questions seem relevant for studying the problem of rickettsialpox.

Key words: rickettsialpox, clinical manifestation, diagnosis

ми исследователями в г. Нью-Йорке и на Атлантическом побережье Северной Америки (от Филадельфии до Бостона) описано свыше 1000 случаев риккетсиозной оспы, изучены этиология и эпидемиология заболевания [1–3].

Впервые за пределами США в 1948 г. в г. Донецке профессор И.Р. Дробинский представил клинико-эпидемиологическое описание 802 случаев гамазового (везикулезного) риккетсиоза [4]. В последующие 20 лет в Донецком регионе был зафиксирован 2641 случай заболевания [5]. ВР регистрировался в США, Украине, России, Молдавии, Хорватии, Боснии и Герцоговине, Франции, Италии, Корее, Южной Африке, Коста-Рике, Мексике, Турции [6–9]. Так, в г. Нью-Йорке выявляют в среднем 5 случаев клинически манифестного ВР в год [9–10]. В России отмечают завозные случаи данного заболевания [11]. Резервуаром возбудителя *Rickettsia akari* являются дикие крысы (рода *Rattus*) и мыши (рода *Mus*). Переносчики — гамазовые клещи *Allodermanyssus sanguineus* и *Ornithonyssus bacoti*, которые питаются на грызунах. Трансмиссия возбудителя происходит во время укуса клеща, который не сопровождается болевыми ощущениями и часто остается незамеченным. Риккетсии попадают в организм человека с секретом слюнных желез [6, 12]. Геном *R. akari* обладает крайне низкой изменчивостью. Изученные изоляты из США, Украины и Хорватии идентичны по белковому профилю. Изоляты *R. akari* 1940-х гг. сопоставимы со штаммами, выделенным в 2001–2003 гг. В отличие от других риккетсий, поражающих клетки эндотелия, *R. akari* проникают преимущественно в CD68 — макрофаги. Неполный фагоцитоз обеспечивает риккетсиям возможность внутриклеточного размножения без первичного повреждения структуры клетки хозяина [13–15].

В последние 10 лет в г. Донецке, преимущественно в весенне-летний период, в клинику инфекционных болезней спорадически госпитализировались пациенты с лихорадочным заболеванием, одним из ведущих симптомов которого была макуло-везикулярная или папуло-везикулярная сыпь, которым устанавливали первичные диагнозы: «Инфекционная эритема», «Энтеровирусная инфекция», «Герпетическая инфекция», «Иерсиниоз», «Ветряная оспа». В 2015–2016 гг. количество больных значительно увеличилось, что требовало этиологической верификации данного заболевания.

Цель исследования — изучить клиническое течение ВР на современном этапе в г. Донецке.

Материалы и методы

Обследованы 43 иммунокомпетентных пациента (мужчин — 26, женщин — 17) в возрасте 17–42 лет ($M \pm 29$) лет, находившихся на лечении в клинике инфекционных болезней в 2015–2016 г.г. Методом РНИФ исключен сыпной тиф (IgM+IgG *Rickettsia prowasekii*). Методом ПЦР не выявлены *Enterovirus*, *Parvovirus B19*, *VZV*, *ССНФV*, *ННV-6*, *EBV*, *C.burnettii*, *Hantavirus*, вирус Западного Нила. Методом ИФА не

определены маркеры ряда инфекционных заболеваний: IgM *Varicella Zoster*, IgM *Measles*, IgM+IgG *Measles*, IgG *HSV I* типа, IgM+IgG *Y. enterocolitica*, *pseudotuberculosis*, IgM+IgG *Brucella spp.*, IgM+IgG *Hantavirus*, IgA *Leptospira*, IgM вирус Западного Нила, IgM+IgG *HIV*. Окончательная верификация диагноза основывалась на результатах ИФА с *Ric. Akari* (IgM) в титре 1:160 у 9, 1:320 — у 15 пациентов.

Результаты и обсуждение

Наблюдаемые случаи ВР имели спорадический характер. Все заболевшие — жители г. Донецка. Среди обследованных 33,7% были рабочими и шахтерами, 32,6% — лица из организованных коллективов, 27,9% — неработающие. Среди заболевших был врач. Большинство больных госпитализированы из 3 окраинных районов, единичные случаи регистрировались в 2 центральных районах, отсутствовали пациенты, проживающие в 3 крупных районах города. 39,5% пациентов проживали в общежитии, 25,6% — в благоустроенных квартирах (преобладали 1 и 2 этажи зданий), 20,9% — в индивидуальных домостроениях с коммунальными удобствами. На наличие грызунов в местах проживания или работы указывали 39,5% больных. Для ВР была характерна четкая сезонность: 59% пациентов госпитализированы в стационар в июне, 7% — в августе. Практически равномерно распределилось поступление больных в отделение в июле, сентябре и октябре (14%, 14%, 12% соответственно). Все пациенты поступили в стационар в разгаре заболевания (лихорадочно-сыпной период по И.Р. Дробинскому). Острое начало заболевания отмечено у 53,5% больных, у остальных оно было подострым. Выделяют продромальный период заболевания, характеризующийся наличием первичного аффекта (папула), а затем и регионарным лимфаденитом при отсутствии общетоксических симптомов [4]. Нам не удалось при опросе выявить эти симптомы у пациентов, лишь у 16,3% больных при первичном осмотре выявлялась крупная папула под корочкой, которая определена как первичный элемент. Лихорадка была ведущим симптомом заболевания и наблюдалась у 93,0% заболевших с первых суток заболевания, сопровождалась ознобом, достигая в течение суток 39,1–40,0 °C у 25,6%, 38,1–39,0 °C у 60,5% больных, у 14% температура была субфебрильной. 3 пациента не ощущали повышение температуры. Длительность лихорадки составила ($11,4 \pm 1,2$) дня. Больных беспокоили выраженная слабость (93%), боль в горле (60,5%), головная боль с локализацией в лобно-височной области (27,9%), жидкий водянистый стул (67,4%) с дискомфортом в животе (32,6%). У 13,9% пациентов наблюдалась тошнота, у 20,9% — повторная рвота. Сыпь при ВР является патогномоничным симптомом. У всех обследованных больных она появлялась в первые четыре дня болезни: в первый день лихорадки у 11 (25,6%) боль-

ных, на второй день – у 9 (20,9%), на третий – у 20 (46,5%), на четвертый – у 3 (7,0%). Преобладали папуло-везикулезные элементы сыпи (60,5%). Вместе с тем, у 46,5% больных отмечены пятнисто-везикулезные элементы. Сыпь появлялась одновременно на различных участках тела, включая волосистую часть головы. У 34,9% пациентов наблюдалось подсыпание элементов на фоне лихорадки. Распространенность сыпи и ее размеры отличались (рис. 1, 2, 3). Наиболее интенсивной сыпь была на лице, туловище, шее (93%, 79%, 67% соответственно). У 27,9% экзантема локализовалась на конечностях. Длительность высыпаний составила $6,9 \pm 0,7$ дня. Обратная эволюция экзантемы у 14% больных сопровождалась пигментацией и образованием корочек. При первичном осмотре у 93% больных наблюдались гиперемия и одутловатость лица, резкий склерит и конъюнктивит («кроличьи глаза»). У 74,4% пациентов выявлена гиперемия и отечность слизистой зева, у 39,5% – афты на слизистой ротоглотки и умеренное увеличение шейных, подчелюстных, подмышечных лимфоузлов (1,0–1,5 см). У большинства больных в легких выслушивалось жесткое дыхание. У 4 пациентов (9,3%) на ЭКГ выявлены признаки миокардита: снижение амплитуды зубцов, изменения сегмента S–T, смещение интервала S–T вверх от изолинии, нарушение реполяризации, экстрасистолы. У 9 больных (20,9%) определялась гепатоспленомегалия без нарушения функции печени. Несмотря на частоту диарейного синдрома, пальпаторно кишечник патологически не был изменен, при бактериологическом исследовании испражнений патогенной и условно патогенной флоры не выявлено. У большинства пациентов (83,7%) были выражены общемозговые симптомы (адинамия, интенсивная головная боль, тактильная и световая гиперестезия) и лишь в 2 случаях (4,7%) определялся менингизм. Органического поражения нервной системы у наблюдаемых больных не отмечалось. В анализе крови наблюдались лейкопения ($3,9 \pm 0,9 \times 10^9$ г/л) с палочкоядерным сдвигом влево ($14,8 \pm 1,3\%$) и лимфоцитозом ($49,3 \pm 1,6\%$), при этом СОЭ была умеренно ускорена ($21,0 \pm 0,9$ мм/ч). У 1/3 пациентов в мочевом осадке выявлена незначительная протеинурия и цилиндрурия, у половины больных транзиторно встречались лейкоциты и щелоченные эритроциты. Средне-тяжелое течение риккетсиоза отмечено у 55,8%, тяжелое – у 39,5%, легкое – у 4,7% обследованных пациентов. Этиотропная терапия осуществлялась доксициклином в суточной дозе 200 мг в сочетании с дезинтоксикационными, десенсибилизирующими препаратами, пробиотиками, на фоне чего в течение 2–3 дней температура тела приходила к норме, больные быстро выздоравливали. Длительность лечения в стационаре составила $10,3 \pm 1,2$ дня. Все больные выписаны без осложнений в удовлетворительном состоянии. Рецидивы заболевания не отмечены.



Рис. 1. Сыпь при везикулёзном риккетсиозе (1)



Рис. 2. Сыпь при везикулёзном риккетсиозе (2)



Рис. 3. Сыпь при везикулёзном риккетсиозе (3)

Заключение

Таким образом, ВР является эндемичным заболеванием для г. Донецка. Нынешнее поколение врачей недостаточно знакомо с клиникой, эпидемиологией, дифференциальной диагностикой данного заболевания. Отсутствие первичного аффекта и регионарного лимфаденита у большинства больных является причиной необоснованного исключения заболевания. Актуальными для региона представляются вопросы лабораторной диагностики ВР, а также профилактики, заключающейся прежде всего в борьбе с грызунами в условиях города. В связи с миграцией населения не исключена вероятность завозных случаев данного заболевания в Российскую Федерацию, в связи с чем интерес к данной проблеме представляется более широким.

Благодарности

Мы приносим искреннюю благодарность за помощь в обследовании больных академику РАН В.И. Покровскому, заведующему отделом молекулярной диагностики и эпидемиологии Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора Г.А. Шипулину, руководителю научной группы по разработке новых методов диагностики природно-очаговых заболеваний Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора Л.С. Карань, профессору Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи Министерства здравоохранения Российской Федерации С.Н. Шпыневу.

Литература

- Shenkman, B. Report on an outbreak of endemic febrile illness not yet identified, occurring in New York City / B. Shenkman // N.Y. State J. Med. — 1946. — Vol. 46, № 10. — P. 2156–2159.
- Sussman, L. N. New Garden's spotted fever / L. N. Sussman // N. Y. Med. — 1946. — № 2. — P. 27–28.
- Huebner, R. I. Rickettsialpox - a newly recognized rickettsial disease. I. Isolation of the etiological agent / R. I. Huebner, P. A. Stamps, Ch. Armstrong // Publ. Health Rep. 1946. — Vol. 61. — P. 1605–1614.
- Дробинский, И.Р. Гамазовый риккетсиоз (клиника и диагностика) / И.Р. Дробинский. — Кишинёв: ШТИИЦа, 1962. — 199 с.
- О везикулезном риккетсиозе в Украинской ССР / Б. Г. Затоловский [и др.] // ЖМЭИ. — 1973. — № 1. — С. 124–128.
- Рудаков, Н.В. Риккетсии и риккетсиозы группы клещевой пятнистой лихорадки / Н.В. Рудаков, И.Е. Самойленко // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 2 (19). — С. 43–48.
- Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach / P. Parola [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. — 2013. — Vol. 26. — P. 657–702.
- Bermúdez, C. S. E. A review of the genus Rickettsia in Central America / C. S. E. Bermúdez, A. Troyo // Res. Rep. Trop. Med. — 2018. — № 9. — P. 103–112. doi: 10.2147/RRTM.S160951
- Serologic evidence of a Rickettsia akari-like infection among wild-caught rodents in Orange County and humans in Los Angeles County, California / S. G. Bennett [et al.] // J. Vector Ecol. — 2007. — Vol. 32, № 2. — P. 198–201.
- Increased detection of rickettsialpox in a New York City hospital following the anthrax outbreak of 2001: use of immunohistochemistry for the rapid confirmation of cases in an era of bioterrorism / T. Koss [et al.] // Arch. Dermatol. — 2003. — Vol. 139, № 12. — P. 1545–1552.
- Осина, М.А. Везикулезный риккетсиоз у военнослужащего / М.А. Осина, В.А. Басавина // Северный государственный медицинский университет. — 2014. — № 1. — С. 221–222.
- Тарасевич, И.В. Развитие учения о риккетсиях и риккетсиозах / И.В. Тарасевич // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. — 2017. — № 2 (19). — С. 22–30.
- Геномосистематика риккетсий / С.Н. Шпынов [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2018. — № 2. — С. 107–118.
- Recent molecular insights into rickettsial pathogenesis and immunity / S.K. Sahni [et al.] // Future Microbiol. — 2013. — № 8. — P. 1265–1288.
- New insight into immunity and immunopathology of rickettsial diseases / P. Mansueto [et al.] // Clin. Dev. Immunol. — 2012. — Vol. 2012. — P. 2–26.

References

- Shenkman, B. Report on an outbreak of endemic febrile illness not yet identified, occurring in New York City / B. Shenkman // N.Y. State J. Med. — 1946. — Vol. 46, № 10. — P. 2156–2159.
- Sussman, L. N. New Garden's spotted fever / L. N. Sussman // N. Y. Med. — 1946. — № 2. — P. 27–28.
- Huebner, R. I. Rickettsialpox — a newly recognized rickettsial disease. I. Isolation of the etiological agent / R. I. Huebner, P. A. Stamps, Ch. Armstrong // Publ. Health Rep. 1946. — Vol. 61. — P. 1605–1614.
- Drobinskij, I. R. Gamazovij rikketsioz (klinika i diagnostika) / I. R. Drobinskij. — Kishinyov: SHTiincea, 1962. — 199 s [in Russian].
- O vezikuleznom rikketsioze v Ukrainskoj SSR / B. G. Zatulovskij [i dr.] // ZHMEI. — 1973. — № 1. — S. 124–128 [in Russian].
- Rudakov, N. V. Rikketsii i rikketsiozy grupy kleshchevoj pyatnistoj lihoradki / N. V. Rudakov, I. E. Samojlenko // Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. — 2017. — № 2 (19). — S. 43–48 [in Russian].
- Update on tick-borne rickettsioses around the world: a geographic approach / P. Parola [et al.] // Clin. Microbiol. Rev. — 2013. — Vol. 26. — P. 657–702.
- Bermúdez, C. S. E. A review of the genus Rickettsia in Central America / C. S. E. Bermúdez, A. Troyo // Res. Rep. Trop. Med. — 2018. — № 9. — P. 103–112. doi: 10.2147/RRTM.S160951
- Serologic evidence of a Rickettsia akari-like infection among wild-caught rodents in Orange County and humans in Los Angeles County, California / S. G. Bennett [et al.] // J. Vector Ecol. — 2007. — Vol. 32, № 2. — P. 198–201.
- Increased detection of rickettsialpox in a New York City hospital following the anthrax outbreak of 2001: use of immunohistochemistry for the rapid confirmation of cases in an era of bioterrorism / T. Koss [et al.] // Arch. Dermatol. — 2003. — Vol. 139, № 12. — P. 1545–1552.

11. Osina, M. A. Vezikuleznyj rikketsioz u voennosluzhashchego / M. A. Osina, V. A. Basavina // Severnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet. — 2014. — № 1. — S. 221–222 [in Russian].

12. Tarasevich, I. V. Razvitie ucheniya o rikketsiyah i rikketsiozah / I. V. Tarasevich // Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. — 2017. — № 2 (19). — S. 22–30 [in Russian].

13. Genomosistematika rikketsij / S. N. Shpynov [i dr.] // Infekciya i immunitet. — 2018. — № 2. — S. 107–118 [in Russian].

14. Recent molecular insights into rickettsial pathogenesis and immunity / S. K. Sahni [et al.] // Future Microbiol. — 2013. — N 8. — P. 1265–1288. 10.

15. New insight into immunity and immunopathology of rickettsial diseases / P. Mansueto [et al.] // Clin. Dev. Immunol. — 2012. — Vol. 2012. — P. 2–26.

Авторский коллектив:

Домашенко Ольга Николаевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, д.м.н., профессор; тел.: +380-953-46-38-83, e-mail: o_domashenko@mail.ru

Паниева Дарья Сергеевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; тел.: +380-663-17-09-91, e-mail: panieva.d@gmail.com

Григасов Виталий Ангреевич — ассистент кафедры инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; тел.: +380-508-52-95-47, e-mail: gridasov_doc@mail.ru