doi: 10.17116/terarkh2015871118-25

© Коллектив авторов, 2015

Рецидивирующее (возвратное) течение заболевания, вызванного *Borrelia miyamotoi*

Д.С. САРКСЯН[1], В.В. МАЛЕЕВ[2], А.Е. ПЛАТОНОВ[2], О.В. ПЛАТОНОВА[2], Л.С. КАРАНЬ[2]

[1]ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ижевск, Республика Удмуртия, Россия; [2]ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Relapsing (recurrent) disease caused by *Borrelia miyamotoi*

D.S. SARKSYAN[1], V.V. MALEEV[2], A.E. PLATONOV[2], O.V. PLATONOVA[2], L.S. KARAN[2]

[1]Izhevsk State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Izhevsk, Republic of Udmurtia, Russia; [2]Central Research Institute of Epidemiology, Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. Выяснение клинико-лабораторных и эпидемиологических особенностей рецидивирующего (возвратного) течения иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), вызванного *Borrelia miyamotoi*.

Материалы и методы. Ретроспективное клиническое наблюдение за 79 пациентами, находившимися на стационарном лечении в Республиканской инфекционной клинической больнице Удмуртской Республики с диагнозом: заболевание, вызванное *B. miyamotoi*, подтвержденным методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ). Наличие возможных сопутствующих трансмиссивных инфекций (ИКБ, вызванный *B. burgdorferi* sensu lato, клещевой вирусный энцефалит, анаплазмоз, эрлихиоз) исключено методами ПЦР-РВ и иммуноферментного анализа.

Результаты. Рецидивирующее течение лихорадки наблюдалось у 8 (10%) из 79 больных. Возвратный тип лихорадочной кривой отмечен в 6 случаях из 8, при этом у 4 больных — два эпизода лихорадки, у 2 больных — три; еще в 2 случаях волнообразный непрерывный тип лихорадки не позволил выявить конкретное число эпизодов. У всех 8 больных рецидивы возникали до начала антибиотикотерапии. У больных с рецидивами ведущим является лихорадочный синдром (слабость, головная боль, озноб, лихорадка выше 38,0 °С, потливость, головокружение, тошнота, рвота, миалгии и артралгии); реже, чем у больных с одним эпизодом лихорадки, наблюдаются признаки органных патологий. Показатели общего и биохимического анализов крови и мочи у большинства больных с рецидивами при поступлении в стационар находятся в норме или незначительно отклоняются от нее.

Заключение. Выявленные в ходе направленного исследования случаи рецидивирующего течения инфекции *B. miyamotoi* оказались не распознанными органами практического здравоохранения во время первого, а иногда и второго эпизода лихорадки. Это указывает на существенную недооценку распространенности данного заболевания, обусловливает необходимость усиления настороженности и информированности врачей, внедрения адекватных диагностических методик.

Ключевые слова: Borrelia miyamotoi, иксодовый клещевой боррелиоз, рецидивирующее течение, Удмуртия.

Aim. To clarify the clinical, laboratory, and epidemiological characteristics of relapsing Ixodes tick-borne borreliosis (ITB) caused by *Borrelia miyamotoi*.

Subjects and methods. Retrospective clinical observation was made in 79 inpatients of the Republican Infectious Diseases Hospital (Udmurt Republic), who had been diagnosed with *B. miyamotoi*-caused disease verified by real-time polymerase chain reaction. The latter and enzyme immunoassay ruled out possible vector-borne coinfections (ITB caused by *B. burgdorferi* sensu lato; tick-borne encephalitis; anaplasmosis; and ehrlichiosis).

Results. The recurrent course of the disease was observed in 8 (10%) of the 79 patients. The relapsing fever curve was noted in 6 of the 8 patients; 4 patients had 2 episodes of fever and 2 patients had 3 episodes; the wave-like continuous type of fever cannot enable one to estimate the specific number of episodes in 2 more cases. Relapses occurred in all the 8 patients before antibiotic treatment. Febrile syndrome (weakness, headache, chill, fever, sweating, dizziness, nausea, vomiting, myalgia, and arthralgia) was leading in patients with relapses. These patients were less frequently observed to have signs of organ dysfunctions than those with one episode of fever. The values of clinical and biochemical blood tests and urinalyses were normal and near-normal in the majority of patients on hospital admission.

Conclusion. Relapsing *B. miyamotoi* infection cases detected in the directed study proved to be unrecognized by practical health authorities during the first and sometimes second episodes of fever. This indicates that the prevalence of this disease is essentially underestimated and there is a need to increase physicians' alertness and awareness and to introduce adequate diagnostic methods.

Keywords: Borrelia miyamotoi, Ixodes tick-borne borreliosis, relapsing fever, Udmurtia.

АД — артериальное давление
АлАт — аланинаминотрансфераза
АсАт — аспартатаминотрансфераза
ИКБ — иксодовый клещевой боррелиоз
ИЛ — индекс Лайма
ИФА — иммуноферментный анализ
КВЛ — клещевые возвратные лихорадки
КВЭ — клещевой вирусный энцефалит
КФК — креатинфосфокиназа
ЛБ — лаймская болезнь
ПЦР-РВ — полимеразная цепная реакция в реальном времени
РИКБ — Республиканская инфекционная клиническая больница
СОЭ — скорость оседания эритроцитов
СРБ — С-реактивный белок
ЦРБ — центральная районная больница
ЧДД — частота дыхательных движений
ЧСС — частота сердечных сокращений

Известно, что под термином «иксодовые клещевые боррелиозы» (ИКБ) объединены как минимум два заболевания со схожей эпидемиологией, но различной этиологией: лаймская болезнь (ЛБ), вызываемая боррелиями группы *Borrelia burgdorferi* sensu lato и сопровождающаяся, как правило, мигрирующей эритемой, и неизвестный ранее боррелиоз, вызванный *Borrelia miyamotoi* sensu lato [1—4]. Последний микроорганизм, хотя и переносится теми же клещами рода *Ixodes*, что и возбудители ЛБ, генетически ближе к боррелиям — возбудителям клещевых возвратных лихорадок (КВЛ), таким как *B. persica*, *B. hispanica*, *B. crocidurae*, *B. duttoni*, *B. hermsii*, *B. turicatae*, *B. parkeri*, *B. venezuelensis* и др. [1—7]. КВЛ — генерализованная инфекция, ведущую роль при которой играет инфекционно-интоксикационный синдром. Особенностью «естественного» (без антибиотикотерапии) течения боррелиозных КВЛ являются множественные приступы лихорадки, перемежающиеся периодами апирексии; без этиотропной терапии возможно до 5 приступов продолжительностью 3—13 сут с периодами апирексии от 5 до 20 дней [4, 8—12].

После выявления многочисленных клинических случаев ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, в России [1, 13—16], клинические и лабораторные проявления этого заболевания изучены и детально описаны в публикациях [17—23]. Рецидивирующее (возвратное) течение ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, упомянуто или кратко описано в единичных работах [1, 24, 25].

Цель работы: оценить частоту и описать клинико-лабораторные и эпидемиологические особенности рецидивирующего (возвратного) течения заболевания, вызванного *B. miyamotoi*.

Материалы и методы

В основу работы положены данные ретроспективного наблюдения за 79 пациентами с заболеванием, вызванным *B. miyamotoi*, которые находились на стационарном лечении в Республиканской инфекционной клинической больнице (РИКБ) Ижевска в мае—июле 2010—2012 гг. Диагноз подтвержден методом специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) путем выявления ДНК *B. miyamotoi* в крови (лейкоцитарной взвеси) больного в 1-й день госпитализации; у 40 из 79 больных, включенных в эту группу, также выявлены антитела классов IgM/IgG к боррелиям в диагностическом титре. Среди заболевших преобладали мужчины — 76%, медиана возраста составила 44 года, диапазон — от 15 до 78 лет. Заболевание протекало, за единственным исключением, в безэритемной форме. Наличие возможных сопутствующих трансмиссивных инфекций (клещевой вирусный энцефалит — КВЭ, анаплазмоз, эрлихиоз, ИКБ, вызванный *B. burgdorferi sensu lato*) исключено методами ПЦР-РВ и иммуноферментного анализа (ИФА).

Для молекулярно-генетической идентификации возбудителя использовали методики ПЦР-РВ с гибридизационно-флюоресцентной детекцией, разработанные сотрудниками ЦНИИ эпидемиологии: коммерческую тест-систему «АмплиСенс TBEV, *B. burgdorferi sensu lato*, *A. phagocytophillum*, *E. chaffeensis*/*E. muris-FL*» и лабораторную методику детекции РНК/ДНК *B. miyamotoi* [1, 15]. Для изоляции 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*, КВЭ — ген *C*.

Для выявления антител класса M и G к возбудителям ИКБ использовали иммуноферментные тест-системы производства ООО «Омникс» (Санкт-Петербург).

Эпидемиологические и клинико-лабораторные данные сохраняли в базе данных ACCESS. Все статистические расчеты и оценки проведены с помощью лицензионной программы IBM SPSS Statistics 19 [26]. Для оценки статистической значимости различий распределений количественных и качественных переменных в группах использовали стандартные непараметрические методы [27].

Результаты

Полученные в ходе работы данные представлены на **рисунке** и в **таблице**. Величины частот и показателей в «группе сравнения» (правая колонка) статистически значимо отличаются от нормы, а также от соответствующих величин частот и показателей при ЛБ [17]. Прочие общеклинические и биохимические показатели крови и мочи не выходили за пределы физиологической нормы как в группе больных с рецидивами, так и в «группе сравнения», и в таблице не приводятся. Рецидивирующее течение лихорадки наблюдалось у 8 (10%) из 79 больных. Возвратный тип лихорадочной кривой наблюдался в 6 случаях из 8, при этом у 4 больных отмечались два эпизода высокой лихорадки (⩾38 °C) (см. клинический пример №1, больной *К-н.*), у 2 больных — по 3 эпизода. В 2 случаях волнообразный тип лихорадки не позволил выявить конкретное число подъемов температуры тела (клинический пример №2, больной *Ч.*).

У всех 8 больных рецидивы возникали до начала лечения антибиотиками; напротив, больные, госпитализированные в РИКБ во время первого приступа лихорадки, которые рассматриваются в данной работе как «группа сравнения», получили своевременную антибиотикотерапию, приведшую к их выздоровлению после единственного эпизода заболевания. Среди больных с рецидивирующим течением было 7 мужчин и 1 женщина в возрасте от 28 до 75 лет, медиана — 47,5 года, что статистически значимо не отличается от показателей в группе сравнения (средний возраст 44 года, 75% мужчин; $p>0,5$).

Все больные с рецидивирующим течением имели присасывание клеща в анамнезе, инкубационный период варьировал от 5 до 29 дней, медиана — 16 дней, что также не отличается от инкубационного периода в группе сравнения (медиана 14 дней; $p=0,6$).

Сведения об авторах:

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

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

Карань Людмила Станиславовна — рук. научной группы разработки новых методов диагностики природно-очаговых заболеваний ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; e-mail: karan@pcr.ru

Платонова Ольга Владимировна — н.с. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; e-mail: platonova@pcr.ru

Контактная информация:

Платонов Александр Евгеньевич — д.б.н., проф., зав. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123 Москва, Новогиреевская улица, 3А; e-mail: platonov@pcr.ru

Частота клинических симптомов и основных лабораторных показателей у больных во время 2—3-го эпизода ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, и в группе сравнения (больные с первым и единственным эпизодом ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*)

Параметр	ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*	
	рецидив	первый эпизод
Число больных	8	71
Клинические признаки, %:		
эритема в месте укуса	0	1
температура тела >38 °С	100	100
слабость	100	100
головная боль	100	100
озноб	100	100
потливость	88	99
головокружение	88	92
сухость во рту	75	83
тошнота	63	72
рвота	63	41
миалгия, артралгия	50	62
инъекции склер	63	52
обложенный язык	68	64
кардиалгия в покое	38	41
тахикардия	25	37
одышка	13	16
цианоз	13	16
кашель	25	38
диарея	25	21
боли в пояснице	13	24
аускультативные изменения в легких	0	24
нарушение зрения	0	17
олигурия, менее 0,7 л/сут	0	24
положительный симптом Пастернацкого	0	13
желтушное окрашивание кожи	0	9
ригидность мышц затылка	0	9
положительный симптом Кернига и/или Брудзинского	0	3
температура тела, °С	38,8±0,5	38,9±0,5
Лабораторные показатели:		
лейкоциты, 10^9/л	5,8±2,5	5,4±2,4
палочкоядерные нейтрофилы, %	1,9±2,7	7,6±7,7
лимфоциты, %	28±13	19±11
тромбоциты, 10^9/л	246±89	159±59
СОЭ, мм/ч	11±9	11±9
протеинурия >0,030 г/л	0	27
эритроцитурия >2 в поле зрения	0	31
микроальбуминурия >0,020 г/л	13	67
мочевина >8,5 ммоль/л	0	22
креатинин >100 мкмоль/л	13	22
АлАт >41 МЕ/л	38	55
АсАт >45 МЕ/л	38	42
билирубин >20 мкмоль/л	0	13
КФК >150 МЕ/л	0	17
МВ-КФК (выявлен)	13	13
миоглобин (выявлен)	13	12

Примечание. Данные представлены в виде числа больных (в %) или среднего значения ± стандартное отклонение. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспартатаминотрансфераза; КФК — креатинфосфокиназа; МВ-КФК — фракция МВ КФК.

Первичная помощь в 6 случаях оказывалась амбулаторно, в 2 больные госпитализировались в ЦРБ. Своевременно (в течение 48 ч от начала болезни) обратились за медицинской помощью в поликлинику или больницу по месту жительства 3 из 8 больных: *М.* (первичный диагноз ОРЗ), *К-в* (ОРЗ) и *Ч.* (первичный диагноз остеохондроз). Им были назначены в качестве основного лечебного средства парацетамол, парацетамол и дексаметазон соответственно. Излечения не наступило, что потребовало в дальнейшем проведения серологического обследования и госпитализации в РИКБ через 46, 21 и 23 дня от начала заболевания соответственно.

В 5 случаях имелось самолечение жаропонижающими и/или обезболивающими средствами в течение 2—4 нед, и лишь рецидивы лихорадки и отсутствие выздоровления заставило обратиться к врачу. При этом 2 больным, *Г.* и *К-др* с первичным диагнозом ОРЗ не были назначены необходимые серологические анализы и адекватная антибиотикотерапия. Решающим фактором в постановке диагноза «боррелиоз» и направлении в РИКБ являлось обнаружение боррелиозных антител в ИФА на фоне длительно сохраняющегося болезненного состояния и повышенной температуры тела, за исключением больного *П.*, который госпитализирован с подозрением на вторую волну КВЭ. В итоге диагноз получил серологическое подтверждение у всех 8 больных: у 3 на основании выявления как IgM, так и IgG, у 2 только IgM, а появление IgG не зарегистрировано, у 3 больных определялись только IgG. При этом IgM в среднем удавалось выявить на 26-й день заболевания или 48-й день после присасывания клеща, IgG — на 50-й день заболевания или 65-й день после присасывания клеща.

В результате больные госпитализировались в РИКБ в среднем на 28-й день заболевания (диапазон от 14 до 67 дней). Согласно данным, представленным на **рисунке**, лишь больные *П.* и *К-в* поступили на 2-м и 3-м пике лихорадки соответственно. Больные *Г.*, *К-н* и *А.* госпитализированы на «хвосте» второй волны, больной *М.* — на «хвосте» 3-й волны, больные *Ч.* и *К-др* — на фоне продолжающейся непрерывной лихорадки.

При поступлении у 7 больных в образцах крови обнаружена ДНК *B. miyamotoi*. Больному *А.* исследование с ПЦР назначили после лечения цефтриаксоном и результат оказался отрицательным. Примечательно, что хотя с момента присасывания клеща прошло в среднем 50 дней (диапазон от 26 до 86 дней), а образцы крови брали, как правило, не в идеальных для анализа ПЦР условиях (не на пике лихорадки, т.е. предположительно на пике бактериемии) у выявленных больных удалось подтвердить длительно персистирующую и клинически выраженную острую инфекцию *B. miyamotoi*.

Ранее нами показано, что ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, резко отличается генерализацией инфекции с наличием выраженного лихорадочного синдрома у всех больных от острой стадии «классической» ЛБ [1, 17—19]. При этом у большинства пациентов наблюдались преходящие проявления той или иной органной патологии [20—23] (в группе сравнения нефрит у 20%, гепатит у 17%, миокардит у 13%, менингизм у 11%, патологии дыхательной системы у 7%, желудочно-кишечного тракта у 6%); только у 27% больных наблюдалась лихорадочная форма в чистом виде.

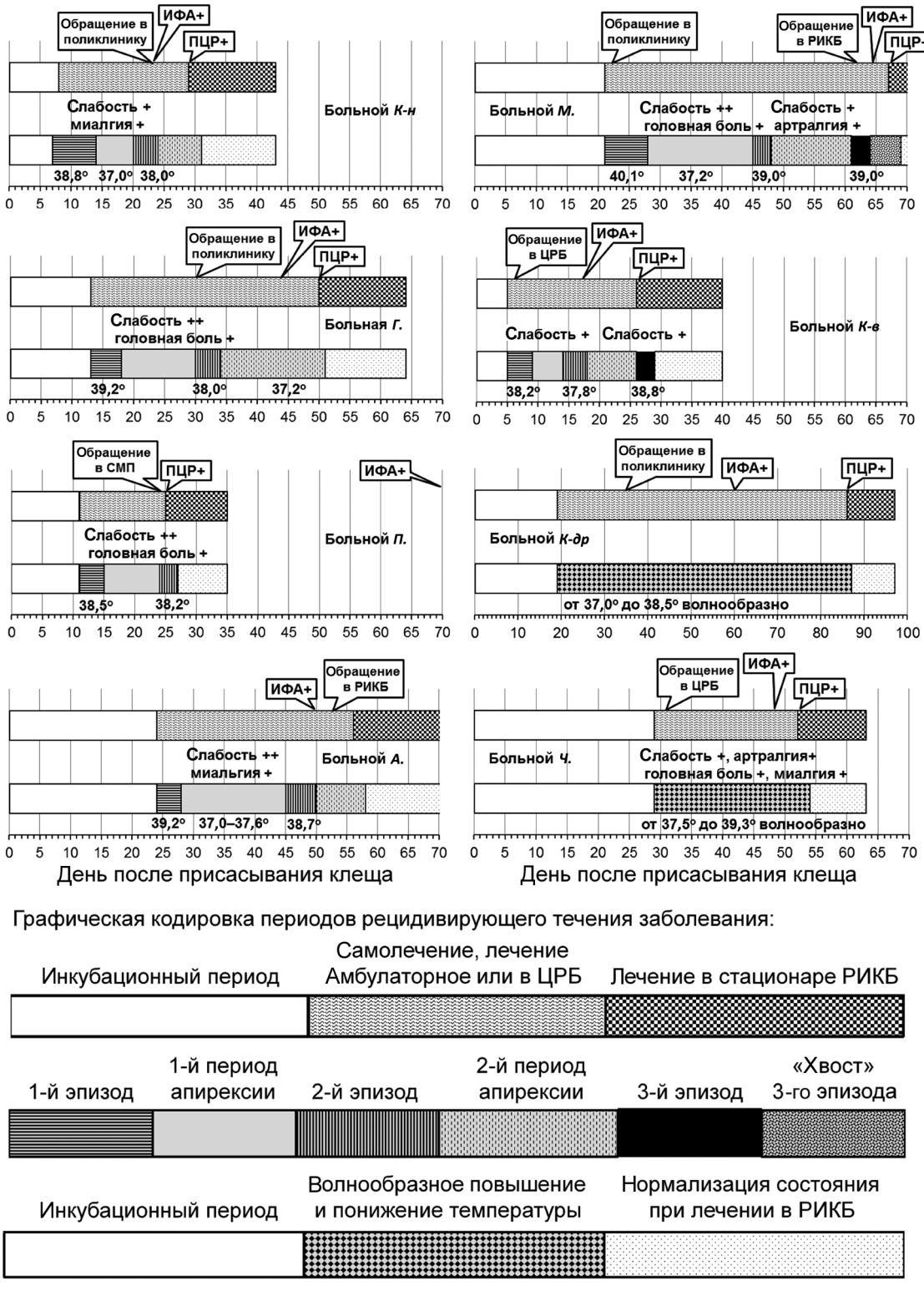


Схема этапов заболевания и лечения 8 больных с ИКБ, вызванным *B. miyamotoi*.

Этапы заболевания последовательно, отсчитывая от дня после присасывания клеща, показаны на нижней полосе, этапы лечения — на верхней. Указаны также моменты обращения за медицинской помощью, дни взятия образцов крови, давших положительные результаты при серологическом или ПЦР-исследованиях, температура тела во время и (при наличии) между приступами лихорадки, проявления заболевания между приступами лихорадки.

О клинической картине рецидивирующего течения заболевания с надлежащей степенью достоверности и детализации можно судить только по последнему эпизоду лихорадки на основании наблюдений, сделанных в стационаре РИКБ. На этой стадии картина болезни соответствовала лихорадочной форме у 7 из 8 пациентов, только у больного *А.* имелись признаки миокардита (повышенный уровень кардиоспецифичного изофермента МВ-КФК и миоглобина в крови). При этом наиболее типичные симптомы — слабость, головная боль, озноб, лихорадка выше 38 °С наблюдались у 100% больных, потливость и головокружение — у 88%. Прочие типичные симптомы — тошнота, рвота, миалгия, сухость во рту, инъекции склер, обложенный язык отмечены у 50—70% больных, т.е. практически с той же частотой, что и в группе сравнения. В то же время не удалось выявить такие проявления органных патологий, как желтушное окрашивание кожи, аускультативные изменения в легких, нарушение зрения, ригидность мышц затылка, олигурия и положительный симптом Пастернацкого **(см. таблицу)**. Впрочем эти различия не достигали уровня достоверности в силу малого числа больных с рецидивами.

Длительность сохранения типичных симптомов не различалась у больных с рецидивами и у пациентов с одним эпизодом лихорадки и составляла в среднем 1,5—2 дня; дольше всего, в течение 4 дней сохранялась повышенная температура тела.

Из лабораторных данных у больных с рецидивами по сравнению с больными с одним эпизодом лихорадки реже встречались тромбоцитопения, лейкопения, лимфопения, не наблюдалось повышения концентрации билирубина и мочевины в крови, отсутствовали патологические изменения в моче **(см. таблицу)**. Концентрации АлАт и АсАт незначительно превышали норму у 38% больных (при ЛБ только у 3—8% [1, 17]). В целом это соответствует предположению об отсутствии органных патологий при рецидивирующем течении.

Антибактериальная терапия рецидивов оказалась эффективной во всех случаях. Использовались доксициклин или цефалоспорины. У большинства пациентов наблюдались критическое снижение температуры тела и улучшение самочувствия в течение последующих 3 дней. У одного больного внутривенное введение цефтриаксона сопровождалось реакцией обострения Яриша—Герксгеймера. Длительность лечения в РИКБ больных с рецидивом 14±4 дня, больных из группы сравнения — 12±3 дня.

Согласно информации о первых эпизодах лихорадки, протекавших вне РИКБ, при них также имелась типичная симптоматика — слабость, головная боль, озноб, миалгия и артралгия. Продолжительность первой волны лихорадки составляла от 4 до 7 дней (медиана 4,5 дня), температура тела поднималась в среднем до 39±0,7 °С. Период апирексии составлял от 5 до 17 дней (медиана 10 дней), высота второй волны повышения температуры тела составляла 38,3±0,4 °С, продолжительность — от 3 до 5 дней (медиана 4 дня). Это совпадает с нашими наблюдениями за 5 больными с рецидивирующим течением инфекции *B. miyamotoi* в Екатеринбурге, где длительность приступа лихорадки варьировала от 2 до 5 дней, а средняя длительность периода апирексии равнялась 9 дням [1].

Продолжительность периода апирексии между второй и третей волной, наблюдавшейся у 2 больных, составила от 8 до 13 дней. Третья волна лихорадки продолжительностью 3 дня была сокращена начатой антибактериальной терапией.

Важно отметить, что в межволновой период у всех 8 больных сохранялось чувство неполного выздоровления — отмечалась умеренная слабость, эпизоды головной боли, миалгии, периодические ознобы. В 4 случаях сохранялась субфебрильная температура (до 37,2—37,6 °С).

Клинический пример №1. ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, рецидивирующее (двухволновое) течение болезни.

Больной *К-н.*, 58 лет, пенсионер, поступил в дневной стационар РИКБ (Ижевск) 12.07.10, т.е.спустя 3 нед от начала болезни; диагноз при поступлении — ИКБ?

Из анамнеза выясняется, что заболел 20.06 с повышением температуры тела до 38,8 °С, жалобами на слабость, головную боль, боли в мышцах. К врачу не обращался, самостоятельно принимал ацетилсалициловую кислоту, антигриппин. Повышенная температура тела наблюдалась в течение 6 дней с последующим критическим снижением. В период с 26.06 по 3.07 температура тела держалась в пределах нормы, но сохранялась умеренная слабость (сонливость), чувство мышечной усталости — «как после тяжелой физической работы». 03.07 отмечено повторное повышение температуры тела до 38 °С, нарастала слабость, вновь появилась головная боль. Самостоятельно обратился в поликлинику РИКБ лишь 06.07, при этом выявлены антитела к возбудителям ИКБ, госпитализирован 12.07. Антибактериальные препараты за время самолечения не принимал.

Из эпидемиологического анамнеза: 13.06 присасывание клещей в левой подмышечной области и области шеи, клещи на возбудителей клещевых инфекций не обследованы, профилактика клещевых инфекций не проводилась. От клещевого энцефалита привит (со слов больного).

Из объективных изменений при поступлении отличалась умеренная гиперемия ротоглотки, язык сухой, лимфатические узлы доступны пальпации в нижнечелюстных и затылочных областях, на передней поверхности груди телеангиэктазии, умеренная болезненность при пальпации мышц голени и бедра. Температура тела 37,8 °С, частота дыхательных движений (ЧДД) 18 в 1 мин, частота сердечных сокращений (ЧСС) 79 уд/мин, артериальное давление (АД) 150/90 мм рт.ст., диурез не изменен (со слов). В анализе крови: эр. $4{,}7\cdot10^{12}$/л, Hb 147 г/л, л. $11{,}5\cdot10^{9}$/л; п. 0, с. 79, лимф. 17, мон. 4; СОЭ 16 мм/ч; тр. 419 $\cdot10^{9}$/л; общий билирубин 14 мкмоль/л, АлАт 19 МЕ/л, мочевина 5,2 ммоль/л, С-реактивный белок (СРБ) ++. В анализе мочи: плотность 1,018; белок 0; эр. 0, лейк. 0, эпителий 0. Результат ИФА крови от 6.07 на антитела к вирусу КЭ отрицательный, на антитела класса IgM к возбудителям ИКБ положительный (индекс Лайма — ИЛ 2,3), IgG — отрицательный. Результат ПЦР крови от 12.07.10 на *B. miyamotoi* положительный, на вирус клещевого энцефалита, *B. burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophillum*, *Ehrlichia muris* и *Ehrlichia chaffeensis* — отрицательный. Установлен клинический диагноз: ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, рецидивирующее течение.

В лечении использованы цефтриаксон, нимесулид, аскорутин.

В период с 12.07 по 15.07.10 наблюдалась положительная динамика — температура тела снизилась 13.07, слабость сохранялась до 14.07. В контрольном анализе крови от 23.07:

л. 8,5·10⁹/л, СОЭ 16 мм/ч, тр. 233·10⁹/л, АлАт 12 МЕ/л, мочевина 5,0 ммоль/л. Результат ИФА крови от 26.07 на антитела: к вирусу КЭ отрицательный, к возбудителям ИКБ IgM — отрицательный, IgG положительный (ИЛ 2,2).

Выписан 26.07.10 в удовлетворительном состоянии.

Клинический пример №2 — ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, рецидивирующее (волнообразно-непрерывное) течение болезни.

Больной *Ч.*, 28 лет, неработающий, житель С-го р-на УР, 12.07.10 поступил в 3-е диагностическое отделение РИКБ (Ижевск) спустя 23 дня от начала болезни с диагнозом ИКБ?

Из анамнеза выясняется, что заболел 19.06 с повышением температуры тела до 38 °С, чувством слабости, головной боли, болей в коленных и голеностопных суставах (скорее «ломота в теле»), болей в мышцах шеи, головокружения (дополнение — не системное). 21.06 с указанными жалобами обратился в С-ую ЦРБ. Установлен диагноз: «остеохондроз шейного отдела позвоночника», назначено лечение в условиях дневного стационара: витамины B_1, B_6, анальгин, дексаметазон, глицин, никотиновая кислота. Антибактериальные препараты не назначались. В течение 21—25.06 отмечена слабоположительная динамика — температура тела снизилась до 37,5 °С, сохранялись умеренная слабость и тяжесть в голове. Лечение в ЦРБ продолжалось до 6.07, выписан по просьбе самого больного. За время лечения выздоровление не наступило — сохранялись ежедневные подъемы температуры тела до 37,7 °С, периодические ознобы, ночная потливость, слабость, миалгии, оссалгии. Направлен на консультацию в 1-ю РКБ, откуда в поликлинику РИКБ, где в крови выявлены антитела к возбудителям ИКБ. В период с 7.07 по 11.07 по семейным обстоятельствам находился дома; сохранялась лихорадка, головная боль, слабость, «ломота в теле». Самостоятельно принимал антигриппин.

Из эпидемиологического анамнеза: 21.05 присасывание клеща в ягодичной области, клещ для выявления возбудителей клещевых инфекций не обследован, вакцинопрофилактика клещевых инфекций не проводилась.

Из объективных изменений при поступлении отмечалась умеренная гиперемия ротоглотки, язык сухой, обложен белым налетом, слабоположительный симптом Пастиа, лимфатические узлы доступны пальпации в подмышечных, нижнечелюстных и затылочных областях. Температура тела 37,5 °С, ЧДД 18 в 1 мин, ЧСС 76 уд/мин, АД 120/70 мм рт.ст., диурез не изменен (со слов). В анализе крови: эр. 4,3·10¹²/л, Hb 148 г/л, л. 5,5·10⁹/л, п. 3, с. 80, лимф. 14, мон. 3; СОЭ 14 мм/ч; тр. 285·10⁹/л; общий билирубин 7 мкмоль/л, АлАт 143 МЕ/л, мочевина 3,9 ммоль/л, СРБ ++. В анализе мочи: относительная плотность 1,018; белок 0; эр. 0, лейк. 0, эпителий 0. Результат ИФА крови от 8.07 на антитела к вирусу клещевого энцефалита: IgM отрицательный, IgG 141 МЕ/мл, возбудителям ИКБ IgM положительный (ИЛ 8,8), IgG положительный (ИЛ 5,4). Результат ПЦР крови от 12.07 на *B. miyamotoi* положительный; ВКЭ, *B. burgdorferi* sensu lato, *A. phagocytophillum*, *E. muris* и E. *chaffeensis* — отрицательный. Установлен клинический диагноз: ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, рецидивирующее течение.

Применяли изотонический раствор натрия хлорида, калия хлорид, магния сульфат, рибоксин, доксициклин, нимесулид, аскорутин.

В течение 12—15.07 отмечена положительная динамика: температура тела снизилась 12.07, слабость сохранялась до 14.06. В контрольном анализе крови от 20.07 л. 5,5·10⁹/л, СОЭ 11 мм/ч, тр. 244·10⁹/л, АлАт 32 МЕ/л, мочевина 4,4 ммоль/л. Результат ИФА крови от 21.07 на антитела: к вирусу КЭ IgM отрицательный, IgG 150 МЕ/мл, к возбудителям ИКБ IgM положительный (ИЛ 8,6), IgG положительный (ИЛ 6,5).

Выписан 23.07 в удовлетворительном состоянии.

Обсуждение

Результаты работы указывают на возможность рецидивирующего (возвратного) течения ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*. Наблюдаемая частота рецидивирующего течения составила 10% от всех выявленных в 2010—2012 гг. случаев данной инфекции. При этом у 2 из 8 больных течение болезни и температурная кривая не имели законченных циклов с выраженным улучшением самочувствия и снижением лихорадки. В этом случае, возможно, правильнее использовать термин «затяжное течение» заболевания. По полученным (предварительным) данным у больных с рецидивами ведущим является лихорадочный синдром; реже, чем у больных с одним эпизодом лихорадки, наблюдаются признаки органной патологии. Показатели общего и биохимического анализа крови и анализа мочи у большинства больных с рецидивами при поступлении в стационар находятся в норме или незначительно отклоняются от нее в отличие от аномальных показателей у ряда пациентов с первым и единственным эпизодом заболевания **(см. таблицу)**.

Хотя отмеченные различия пока не достигают уровня статистической значимости в связи с этими наблюдениями возникает три типа вопросов. Первый тип — клинический. Сравнительно более легкое течение рецидивов может быть объяснено как минимум тремя причинами. Во-первых, из-за малого числа наблюдений мы могли упустить наиболее тяжелые случаи рецидивов. Во-вторых, больные с более тяжелым течением первого эпизода болезни могли с большей вероятностью своевременно обращаться за медицинской помощью, быть госпитализированы в профильный стационар и получить необходимую антибиотикотерапию, элиминирующую патогенные боррелии. Больные с более легким течением могут длительно оставаться на амбулаторном лечении, не получая антибиотиков, что и наблюдалось во всех изученных случаях, при которых больные были госпитализированы, как правило, не раньше 4-й недели заболевания после 2—3 рецидивов. В-третьих, рецидивирующее течение ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, может действительно по своей природе быть более легким, отражая адаптацию организма к персистенции инфекции и/или селекцию менее патогенных клонов боррелии (см. ниже).

Второй тип вопросов — эпидемиологический. По нашим наблюдениям ряд случаев инфекции *B. miyamotoi* не были распознаны во время первого эпизода заболевания и, следовательно, не попали в официальную отчетность или попали в раздел «ОРЗ» и т.п. Таким образом, заболеваемость этой инфекцией может существенно недооцениваться [28, 29]. В последнем исследовании на северо-востоке США, выявившем 51 случай инфекции *B. miyamotoi* на основании ретроспективного изучения проб крови, присланных в референтную лабораторию в 2013—2014 гг.,

этиология заболевания не была своевременно установлена лечащими врачами и только 24% пациентов были госпитализированы [30]. Недооценка распространенности инфекции *B. miyamotoi* может быть особенно опасна, если она, кроме собственно острого заболевания способна переходить в хроническую стадию подобно ЛБ, а также вызывать осложнения по примеру прочих боррелиозных возвратных лихорадок, при которых возможна вертикальная трансплацентарная передача возбудителя и высока вероятность невынашивания беременности (в 30% случаев и более) [2, 9—12]. Кроме того, описаны случаи заболевания боррелиозными возвратными лихорадками, ЛБ или сифилисом при переливании крови [3, 31], что также нельзя исключить при хроническом или субклиническом течении инфекции *B. miyamotoi*.

Третий тип вопросов касается особенностей микробиологии возбудителя и патогенеза заболевания. К настоящему времени генетические и иммунологические основы рецидивов при ранее известных КВЛ детально описаны [32]. У спирохет — возбудителей КВЛ достаточно уникально реализован механизм «иммунного избегания» (immune evasion). Важными антигенами возбудителей КВЛ являются вариабельные основные липопротеины наружной мембраны — variable major lipoproteins (Vmp). У возбудителей КВЛ имеется 26 вариантов генов *Vmp* и более, но в каждый отдельный момент активен только один ген, находящийся в специальном «месте экспрессии» на линейной плазмиде. Остальные варианты находятся на «молчащих» архивных плазмидах, но в процессе случайной рекомбинации могут заместить «работающий» ген. Таким образом, антигенный репертуар единственного штамма боррелий насчитывает до 30 серотипов с разными Vmp [32, 33]. По мере того как вырабатываются антитела к «первому» серотипу, количество боррелий в крови уменьшается; предполагается, что между приступами боррелии «укрываются» от гуморального иммунитета в соединительной ткани, печени, селезенке, возможно, в костном мозге и центральной нервной системе [34, 35]. При возникновении удачного нового сероварианта боррелии вновь накапливаются в крови, вызывая повторный приступ лихорадки (до 7 приступов) [4, 12, 35]. Следует отметить, что различные серотипы возбудителей КВЛ, например *B. hermsii* и *B. turicatae*, различаются по вирулентности, способности вызывать геморрагические повреждения, тропизму к тканям мозга, т.е. существенные характеристики патогена могут меняться непосредственно в ходе заболевания. В опытах на животных последующие приступы боррелиозных возвратных лихорадок слабее, короче и характеризуются меньшим уровнем бактериемии [35, 36]. Это можно объяснить накоплением антител к менее антигенным, но более консервативным белкам боррелий, например к белкам Fhbp, связывающим фактор H комплемента [37]. Поскольку при инфекции *B. miyamotoi* до начала антибиотикотерапии также возможно несколько приступов лихорадки, интересным представляется вопрос о репертуаре вариабельных поверхностных липопротеинов и вероятности изменении антигенных свойств этого возбудителя [38].

Учитывая известные генетические и иммунологические особенности патогенеза возвратных лихорадок, можно предположить, что в основе рецидивирующего течения ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, также лежит изменение антигенных свойств возбудителя в ходе инфекционного процесса, ускользание его из-под иммунологического надзора. При возникновении нового «удачного» сероварианта происходит последующее накопление его в крови с формированием второй волны бактериемии и повторным повышением температуры тела. Возможным подтверждением этого служит обнаружение ДНК *B. miyamotoi* в крови на фоне циркуляции противоборрелиозных IgM (у 4 больных), IgG (у 2 больных), IgM и IgG (у одного больного). Накопление антител к менее антигенным, но более консервативным белкам ведет к снижению уровня бактериемии и выраженности клинических проявлений в каждую последующую волну, что в итоге должно привести с элиминации возбудителя, поскольку естественное без антибиотикотерапии течение инфекции *B. miyamotoi*, по-видимому, рано или поздно заканчивается выздоровлением.

Заключение

Выявленные в ходе направленного исследования случаи рецидивирующего течения инфекции *B. miyamotoi* протекали как лихорадка средней тяжести и, по-видимому, не представляли особой угрозы здоровью пациентов, хотя и приводили к длительной нетрудоспособности и требовали стационарного лечения. Однако они не распознаны органами практического здравоохранения во время первого, а иногда и второго эпизода лихорадки, что указывает на существенную недооценку распространенности данного инфекционного заболевания, требует усиления настороженности и информированности врачей, внедрения адекватных диагностических методик.

Благодарности

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №15-15-00072). Авторы признательны медицинскому персоналу Республиканской инфекционной клинической больницы Удмуртской Республики за помощь в проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, Krause PJ, Fish D. Humans infected with the relapsing fever spirochete Borrelia miyamotoi, Russia. *Emerg Infect Dis.* 2011;17(10):1816-1822.
2. Платонов А.Е., Малеев В.В., Карань Л.С. Боррелиозные возвратные лихорадки: забытые и новые. *Терапевтический архив*. 2010;11:74-80.
3. Krause PJ, Fish D, Narasimhan S, Barbour AG. Borrelia miyamotoi infection in nature and in humans. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(7):631-639. doi:10.1016/j.cmi.2015.02.006.
4. Wagemakers A, Staarink PJ, Sprong H, Hovius JW. Borrelia miyamotoi: a widespread tick-borne relapsing fever spirochete. *Trends Parasitol*. 2015;31(6):260-269.
5. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, Nakao M. 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(4):804-810.

6. Платонов А.Е., Карань Л.С., Колясникова Н.М., Платонова О.В., Федорова М.В. 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. Покровского В.И. М.: Киселева Н.В.; 2010:250-256.
7. Barbour AG. Phylogeny of a relapsing fever Borrelia species transmitted by the hard tick Ixodes scapularis. *Infect Genet Evol.* 2014;27:551-558.
8. Кареткина Г.Н., Венгеров Ю.Я. Клещевые возвратные лихорадки. В кн.: Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. *Тропические болезни. Руководство для врачей*. М.: БИНОМ; 2014:96-98.
9. Warrel DA, Parry EHO. Relapsing fever. In: Cohen J, Powderly WG, eds. *Infectious Diseases*. Edinburgh: Elsevier; 2004:1671-1674.
10. Dworkin MS, Schwan TG, Anderson DE, Borchardt SM. Tick-borne relapsing fever. *Infect Dis Clin North Am.* 2008;22(3):449-468.
11. Larsson C, Andersson M, Bergstrom S. Current issues in relapsing fever. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22(5):443-449.
12. Roscoe C, Epperly T. Tick-borne relapsing fever. *Am Fam Physician*. 2005;72(10):2039-2044.
13. Карань Л.С., Рудникова Н.А., Булгакова Т.А., Журавлев В.И., Афсари Ж.В., Михайлов В.Б., Оганесян Ю.В., Ашба Т.Е., Галимзянов Х.М., Малеев В.В., Шипулин Г.А., Платонов А.Е. ПЦР-диагностика клинических случаев боррелиозов и риккетсиозов. В кн: *Генодиагностика инфекционных заболеваний*. Сб. тр. том 2. Под ред. Покровского В.И. М.: Медицина для всех; 2004:35-37.
14. Платонов А.Е., Карань Л.С., Гаранина С.Б., Шопенская Т.А., Колясникова Н.М., Платонова О.В., Федорова М.В. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009;2:38-44.
15. Карань Л.С., Колясникова Н.М., Махнева Н.А. Топоркова М.Г., Надеждина М.В., Есаулкова А.Ю., Романенко В.В., Арумова Е.А., Платонов А.Е., Малеев В.В. Применение ПЦР в режиме реального времени для диагностики различных клещевых инфекций. *Журнал микробиологии*. 2010;3:72-77.
16. Branda JA, Rosenberg ES. Borrelia miyamotoi: a lesson in disease discovery. *Ann Intern Med.* 2013;159(1): 61-62.
17. Сарксян Д.С., Платонов А.Е., Карань Л.С, Малинин И.Е., Халитова Л.И., Шахов В.И., Дударев М.В., Малинин О.В., Малеев В.В. Клинические особенности «нового» клещевого боррелиоза, вызываемого Borrelia miyamotoi. *Терапевтический архив*. 2012;11:34-41.
18. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного Borrelia miyamotoi. *Инфекционные болезни.* 2012;10(4):41-44.
19. Платонов А.Е., Сарксян Д.С., Малеев В.В. Применение метода «дерева решений» для построения алгоритма дифференциальной диагностики природно-очаговых инфекций. *Терапевтический архив*. 2013;11:21-25.
20. Багаутдинова Л.И., Сарксян Д.С., Дударев М.В., Малинин О.В., Кустарников Г.К., Шахов В.И., Малинин И.Е. Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого Borrelia miyamotoi. *Практическая медицина*. 2013;5(74):125-130.
21. Сарксян Д.С., Малинин И.Е., Шахов В.И., Ивонина Е.В., Гасников К.В. Клинико-рентгенологическая характеристика поражения легких при боррелиозе miyamotoi. *Медицинский альманах*. 2012;2:250-253.
22. Малинин И.Е., Багаутдинова Л.И., Дударев М.В., Сарксян Д.С. Некоторые кардиологические аспекты клещевого боррелиоза, вызванного Borrelia myamotoi и Borrelia burgdorferi sensu lato. *Практическая медицина*. 2012;5(60):166-169.
23. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е., Карань Л.С., Шахов В.И. Клинико-функциональное состояние почек у больных иксодовым клещевым боррелиозом, вызванным *Borrelia miyamotoi*. *Инфекционные болезни*. 2013;11(2):21-25.
24. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е., Малинин О.В. Случай затяжного течения иксодового клещевого боррелиоза, вызванного Borrelia miyamotoi. *Инфекционные болезни*. 2013;11(4):88-90.
25. Platonov AE, Sarksyan DS, Karan LS, Maleev VV, Fish D, Krause PJ. Meta-analysis of the clinical presentation and epidemiological features of 128 Borrelia miyamotoi cases from Russia. 13th International Conference on Lyme Borreliosis and other Tick-Borne Diseases; Boston, August 17—21, 2013:21.

    doi:10.3389/978-2-88919-408-7.
26. Наследов А. *SPSS 19: профессиональный статистический анализ данных*. СПб.: Мир книг; 2011.
27. Платонов А.Е. *Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы*. М.: Издательство РАМН; 2000.
28. Jahfari S, Herremans T, Platonov AE, Kuiper H, Karan LS, Vasilieva O, Koopmans MP, Hovius JW, Sprong H. High seroprevalence of Borrelia miyamotoi antibodies in forestry workers and individuals suspected of human granulocytic anaplasmosis in the Netherlands. *New Microbes New Infect.* 2014;2(5):144-149.
29. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Barbour AG, Platonov AE, Brancato J, Lepore T, Dardick K, Mamula M, Rollend L, Steeves TK, Diuk-Wasser M, Usmani-Brown S, Williamson P, Sarksyan DS, Fikrig E, Fish D. Borrelia miyamotoi sensu lato seroreactivity and seroprevalence in the Northeastern United States. *Emerg Infect Dis*. 2014;20(7):1183-1190.
30. Molloy PJ, Telford III SR, Chowdri HR, Lepore TJ, Gugliotta JL, Weeks KE, Hewins ME, Goethert HK, Berardi VP. Borrelia miyamotoi disease in the Northeastern United States: a case series. *Ann Intern Med*. 2015;163(2):91-98.

    doi:10.7326/M15-0333.
31. Nadelman RB, Wormser GP, Sherer C. Blood transfusion-associated relapsing fever. *Transfusion*. 1990;30(4):380-381.
32. Barbour AG, Dai Q, Restrepo BI, Stoenner HG, Frank SA. Pathogen escape from host immunity by a genome program for antigenic variation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 103(48):18290-18295.
33. Restrepo BI, Barbour AG. Antigen diversity in the bacterium B. hermsii through «somatic» mutations in rearranged vmp genes. *Cell*. 1994;78(5):867-876.
34. Cabello FC, Godfrey HP, Newman SA. Hidden in plain sight: Borrelia burgdorferi and the extracellular matrix. *Trends Microbiol.* 2007;15(8):350-354.
35. Cadavid D, Londono D. Understanding tropism and immunopathological mechanisms of relapsing fever spirochaetes. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(5):415-421.
36. Larsson C, Lundqvist J, van Rooijen N, Bergstrom S. A novel animal model of Borrelia recurrentis louse-borne relapsing fever borreliosis using immunodeficient mice. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(9):e522.
37. Colombo MJ, Alugupalli KR. Complement factor H-binding protein, a putative virulence determinant of Borrelia hermsii, is an antigenic target for protective B1b lymphocytes. *J Immunol.* 2008;180(7):4858-4864.
38. Hamase A, Takahashi Y, Nohgi K, Fukunaga M. Homology of variable major protein genes between Borrelia hermsii and Borrelia miyamotoi. *FEMS Microbiol Lett.* 1996;140(2-3):131-137.

Поступила 15.06.2015