

УДК 579.881.1:616.98:579.834.114-036.22(571.16)

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МИКСТ- И МОНО-ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ЭРЛИХИОЗАМИ ЧЕЛОВЕКА И ИКСОДОВЫМ КЛЕЩЕВЫМ БОРРЕЛИОЗОМ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

© 2015 Е.Н. Ильинских<sup>1</sup>, Л.В. Лукашова<sup>1</sup>, А.В. Лепехин<sup>1</sup>, Е.В. Замятина<sup>1</sup>,  
Е.В. Портнягина<sup>1</sup>, Т.Н. Полторацкая<sup>2</sup>, Н.В. Полторацкая<sup>2</sup>, Т.М. Панкина<sup>2</sup>,  
А.В. Шихин<sup>2</sup>, Л.В. Полозова<sup>2</sup>, Н.С. Бужак<sup>1</sup>, Н.Н. Пучкова<sup>1</sup>, Н.Н. Ильинских<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup>Центр гигиены и эпидемиологии в Томской области, г. Томск

Статья поступила в редакцию 21.11.2015

Исследование подтвердило повышенный риск заражения населения эрлихиозами и частое развитие микст-инфекции ИКБ и эрлихиозы на территории Томской области. Анализ клинических симптомов показал, что у больных с микст-инфекцией достоверно чаще регистрировалась эритема, генерализованная лимфоаденопатия, синдромы интоксикации и вегетативной дисфункции, менингеальный синдром, а также гепатомегалия.

Ключевые слова: *гранулоцитарный анаплазмоз человека, моноцитарный эрлихиоз человека, иксодовый клещевой боррелиоз, микст-инфекция, клинические симптомы, эпидемиология, Томская область*

Проблема природно-очаговых клещевых инфекций для Западно-Сибирского региона является социально значимой на протяжении многих лет. В последние годы установлена вероятность одновременной зараженности клещей несколькими патогенами – возбудителями клещевого энцефалита (КЭ), иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ), гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ) и формирования различных вариантов микст-инфекции [1]. Более того, микст-инфицированность иксодовых клещей считается скорее правилом, нежели исключением [1]. Вместе с тем, различные особенности клиники и эпидемиологии микст-инфекции ИКБ и эрлихиозов ещё остаются недостаточно изученными. Эрлихиозы – группа острых зоонозных, главным образом трансмиссивных, инфекционных болезней, характеризующихся полиморфизмом клинических проявлений. Возбудителями заболевания у человека могут выступать, по меньшей мере, четыре вида этих бактерий, относящихся к

семейству Rickettsiaceae [6, 11]. Этиологическими агентами МЭЧ считают два вида эрлихий – *Ehrlichia muris* и *E. chaffeensis*. *Anaplasma phagocytophilum* является возбудителем человеческого гранулоцитарного эрлихиоза, который с 2004 г называют ГАЧ. Известно, что поддержание и распространение в природе возбудителей МЭЧ и ГАЧ связано с иксодовыми клещами [6, 11].

**Цель работы:** оценить место МЭЧ и ГАЧ в инфекционной патологии человека среди других заболеваний, передаваемых иксодовыми клещами на территории Томской области, а также определить особенности клиники микст-инфекции ИКБ и эрлихиозов.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели проводилось исследование методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на наличие эрлихий и анаплазм в иксодовых клещах, собранных с растительности в природных биотопах г Томска и Томской области. Выявление ДНК микроорганизмов в клещах проводили на

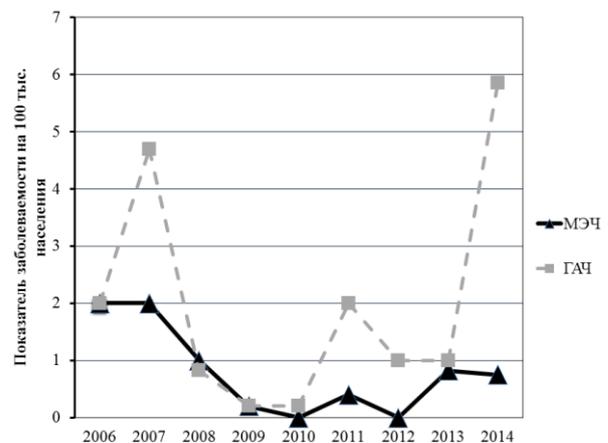
*Ильинских Екатерина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии. E-mail: infconf2009@mail.ru; Лукашова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии. E-mail: luti-april@yandex.ru; Лепехин Алексей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии. E-mail: Lepchin@list.ru; Замятина Евгения Владимировна, аспирантка; Портнягина Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии. E-mail: elena.cafedra@yandex.ru; Полторацкая Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией паразитологических исследований. E-mail: parsesto@mail.tomsknet.ru; Полторацкая Наталья Викторовна, энтомолог; Панкина Татьяна Михайловна, энтомолог; Шихин Александр Васильевич, главный врач. E-mail: tcgsen@mail.tomsknet.ru; Полозова Людмила Владимировна, заведующая лабораторией особо опасных инфекций. E-mail: ooisesto@mail.tomsknet.ru; Бужак Надежда Самсоновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии. E-mail: infsbgtu@list.ru; Пучкова Надежда Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии; Ильинских Николай Николаевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биологии и генетики. E-mail: nauka-tomsk@yandex.ru*

амплификаторе с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени «CFX» («Bio-Rad», США) с использованием наборов реагентов «РелБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum*/*Ehrlichia muris*, *Ehrlichia chaffeensis*» производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). В период с 2005 г. по 2014 г. было проведено исследование 1420 экземпляров иксодовых клещей. Кроме того, проведен анализ заболеваемости МЭЧ и ГАЧ населения г Томска и Томской области за период с 2004 по 2014 гг. Материалом для исследования послужила сыворотка крови 6822 жителей г Томска, Томского, Асиновского, Колпашевского, Кожевниковского, Кривошеинского, Первомайского, Тегульдетского и Шегарского районов, подвергшихся укусам иксодовых клещей и обратившихся на пункты профилактики природно-очаговых инфекций г Томска, а также больных, госпитализированных в инфекционные стационары г Томска с подозрением на клещевые нейроинфекции, включая КЭ и ИКБ.

Сыворотки крови людей исследовали на наличие специфических антител к МЭЧ и ГАЧ методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов «МЭЧ-ИФА-IgM (IgG)» и «ГАЧ-ИФА-IgM (IgG)» производства ООО «Омникс» (г Санкт-Петербург) [2]. Кроме того, проводилось исследование сывороток на специфические IgM и IgG антитела к боррелиям ИКБ и на антигены и антитела вируса КЭ с применением тест-систем «Боррелиоз-ИФА-комби» производства ООО «Омникс» (г. Санкт-Петербург) и «ВекторВЭК-ИФА-IgM (IgG)» производства ЗАО «Вектор-Бест» (г Новосибирск). Результаты ИФА учитывали на спектрофотометре ELx800 (BIO-ТЕК Instruments, США). При анализе эпидемиологической ситуации по клещевым нейроинфекциям использовали данные статистических отчетных форм Центра гигиены и эпидемиологии в Томской области за 2006-2014 гг. («Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» и «Анализ заболеваемости клещевыми инфекциями в Томской области»). Кроме того, по архивным материалам «Медицинских карт стационарного больного» (историй болезней) проанализирована клиническая картина у 19 больных с моно-инфекцией ИКБ и у 26 больных с микст-инфекцией ИКБ и эрлихиозы (из них в 17 образцах (65,4%) были выявлены антитела к возбудителю ГАЧ, в 6 пробах (23,1%) – к возбудителю МЭЧ и в 3 случаях (11,5%) – к возбудителям и ГАЧ и МЭЧ). Статистическая обработка проводилась с применением программ «Excel 2010» и «Statistica 6.0». Данные анализировали с использованием U-критериев Вилкоксона и Манна-Уитни (уровень значимости р принимался равным 0,05).

**Результаты и обсуждение.** В результате проведенного нами исследования было установлено, что инфицированность иксодовых клещей

эрлихиями, собранных в биотопах г Томска и Томской области, варьировала от 2,5% до 10%, а зараженность анаплазмами – от 3,1% до 10,6%. При этом в отдельные годы не было выявлено ни одного положительного результата исследования клещей на эрлихии или анаплазмы. В среднем за период исследования возбудители МЭЧ были обнаружены у 3% клещей, а ГАЧ – у 5,2%, что сопоставимо с результатами аналогичных исследований, приведенных в других регионах Западной Сибири [4, 5]. Впервые эрлихиозы МЭЧ и ГАЧ у жителей г Томска и Томской области были выявлены и подтверждены в эпидсезон 2004 г. в лаборатории ЗАО «Вектор-Бест» в г.Новосибирске с помощью ИФА при исследовании крови 47 лиц, пострадавших от укусов клещей. Начиная с 2006 г. лабораторные исследования с целью диагностики эрлихиозов проводились в лабораториях г. Томска параллельно с другими природно-очаговыми инфекциями (КЭ, ИКБ) преимущественно у жителей, госпитализированных в стационары г. Томска с подозрением на клещевые инфекции. Всего за 10 лет (в 2004 г., 2006-2014 гг.) зарегистрировано 161 случай эрлихиозов, из них 116 случаев или 72,1% (показатель заболеваемости варьировал от 0,19 до 5,8 на 100 тыс. населения) ГАЧ и 45 случаев МЭЧ или 27,9% (показатель заболеваемости составил от 0 до 1,64 на 100 тыс. населения) (рис. 1).



**Рис. 1.** Показатели заболеваемости населения МЭЧ и ГАЧ в г Томске и Томской области за период с 2006 по 2014 гг.

Полученные нами данные сходны с результатами аналогичных исследований, проведенных в сопредельных регионах Западной и Восточной Сибири [3, 5, 7] и значительно ниже показателей заболеваемости КЭ и ИКБ на территории Томской области. Для сравнения за этот же период на пункты профилактики природно-очаговых инфекций обратилось 164 274 человек, из них заболело КЭ – 2174 человека (показатель заболеваемости варьировал в отдельные годы от 14,1 до

44,8 на 100 тыс. населения), а ИКБ – 2416 человек (показатель заболеваемости – от 13,5 до 47,29 на 100 тыс. населения). В подавляющем числе случаев (98 %) заражение эрлихиозами происходило после присасывания клещей рода *Ixodes* и только один случай, по-видимому, был связан с употреблением сырого козьего молока. Для обеих форм заболевания характерно сочетание с другими клещевыми инфекциями в различных вариациях, чаще всего с ИКБ (МЭЧ+ИКБ 31,1% или 14 случаев), ГАЧ+ИКБ – 40,5% или 47 случаев, что характерно для эрлихиозов по данным литературы [10]. Диагноз эрлихиозов без микст-инфекции наблюдался при МЭЧ – в 11 случаях (24,4 %), а при ГАЧ в 12 случаях (10,3 %). Случаи МЭЧ и ГАЧ в основном регистрировались в период с первой декады мая по вторую декаду сентября. Основными факторами риска заражения эрлихиозами,

как и другими природно-очаговыми инфекциями, имеющими трансмиссивный механизм передачи, являлись бытовые факторы: работа садовых участках и огородах (70 человек или 43,5%) и отдых на эндемичных территориях (63 человек или 39,1%), сбор даров природы (8 человек или 4,9%), производственный фактор – 2 человек (1,2%). В возрастной структуре основное количество случаев приходилось на старшие возрастные группы населения (от 50 лет и старше) – 92 человека или 57,1%. Состав больных по полу: мужчины – 72 человек (44,7%), женщины – 56 человека (34,8%), дети всех возрастных групп – 33 человека (20,5%). Кроме того, были проанализированы истории болезни больных с моно-инфекцией ИКБ и микст-инфекцией ИКБ и эрлихиозы (табл. 1).

**Таблица 1.** Синдромы и клинические признаки течения моно-инфекции ИКБ и микст-инфекции ИКБ и эрлихиозы у обследованных больных в г Томске и Томской области, %

Клинические симптомы	Моно-инфекция ИКБ	Микст-инфекция ИКБ и эрлихиозы	P
эритема в области присасывания клеща	26,3	50	< 0,05
генерализованная лимфаденопатия	10,5	50	< 0,05
синдром общей инфекционной интоксикации с гипертермией	31,6	65,4	< 0,05
менингеальный синдром	5,2	15,4	< 0,05
синдром вегетативной дисфункции	42,1	73,1	< 0,05
гепатомегалия с незначительно выраженной или умеренной гипераминотрансфераземией	10,5	30,8	< 0,05

В результате было установлено, что у больных с микст-инфекцией, по сравнению с больными с моно-инфекцией ИКБ достоверно чаще регистрировалась эритема в области присасывания клеща, генерализованная лимфаденопатия, выраженный и продолжительный синдром общей инфекционной интоксикации с гипертермией, менингеальный синдром, синдром вегетативной дисфункции, а также гепатомегалия с незначительно выраженной или умеренной гипераминотрансфераземией. Кроме того, в группе обследованных с ИКБ, ассоциированным с эрлихиозами, в отличие от больных с моно-инфекцией, зарегистрировано наличие изменений показателей гематологического профиля – признаки анемии (7,7%), лейкопения (27%) и повышение СОЭ (53,8%). Полученные результаты сходны с данными, полученными зарубежными исследователями [8-12].

**Выводы:** впервые проведенное исследование иксодовых клещей, собранных с растительных объектов биотопов г Томска и Томской области, а также лабораторное обследование больных, имеющих в анамнезе присасывание клеща, подтвердило повышенный риск заражения

МЭЧ и ГАЧ населения на территории Томской области. Установлено, что значимая вероятность развития ассоциированной патологии, полиморфизм и идентичность клинических проявлений эрлихиозов и ИКБ обуславливают необходимость внедрения в практическое здравоохранение дифференцированного алгоритма специфической диагностики заболеваний, передаваемых клещами, с идентификацией микст-инфекций и проведения пилотных исследований в отношении более редких клещевых инфекций (лихорадка Западного Нила, клещевой риккетсиоз, бабезиоз и др.). Планируется дальнейшее изучение аспектов патогенеза и клинического профиля различных вариантов клещевых смешанных инфекций с разработкой алгоритмов их диагностики, лечения и профилактики.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. *Алексеев, А.Н.* Возможные варианты заболеваний клещевыми инфекциями и прогностическая роль анамнеза в их диагностике (паразитологические аспекты проблемы) / *А.Н. Алексеев, Н.В. Рудаков, Е.В. Дубинина* // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. 2007. № 3. С. 38-41.

2. Афанасьева, М.В. Клинико-лабораторная апробация новых отечественных рекомбинантных тест-систем для серологической верификации моноцитарного эрлихиоза и гранулоцитарного анаплазмоза человека / М.В. Афанасьева, Э.И. Коренберг, В.И. Фризен и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005. Т. 20, № 1. С. 45-47.
3. Богомазова, О.Л. Современная эпидемиологическая ситуация и профилактика иксодовых клещевых инфекций в северных районах Иркутской области / О.Л. Богомазова, И.В. Безгодков, В.Б. Успенский и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2009. №3. С. 23-26.
4. Бондаренко, Е.И. Комплексный подход к выявлению возбудителей инфекций, переносимых клещами, с помощью ПЦР-анализа с детекцией в режиме реального времени / Е.И. Бондаренко, Д.И. Тимофеев, Н.В. Фоменко и др. // Сибирский медицинский журнал. 2012. № 4. С. 33-53.
5. Брагина, Т.Ф. Риск заражения людей моноцитарным эрлихиозом и гранулоцитарным анаплазмозом человека в различных ландшафтных подзонах Тюменской области / Т.Ф. Брагина, Л.П. Колчанова, Е.А. Степанова // Вестник Тюменского государственного университета. 2010. № 3. С. 111-115.
6. Воробьева, Н.Н. Эрлихиоз в России / Н.Н. Воробьева, Е.В. Григорян, Э.И. Коренберг // Вестник инфектологии и паразитологии. 2000. № 12. С. 36-42.
7. Пеньевская, Н.А. Клинико-эпидемиологический анализ результатов выявления антител к различным видам риккетсий у больных с подозрением на клещевую нейроинокцию в северных районах Омской области / Н.А. Пеньевская, Н.В. Рудаков, Н.В. Абрамова и др. // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 8. С. 48-53.
8. Dumler, J.S. Ehrlichiosis in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment / J.S. Dumler, J.E. Madigan, N. Pusterla, J.S. Bakken // Clin. Infect. Dis. 2007. Vol. 45, № 3. P. 545-551.
9. Hamilton, K.S. Characteristic peripheral blood findings in human ehrlichiosis / K.S. Hamilton, S.M. Standaert, M.C. Kinney // Mod. Pathol. 2004. Vol.17. № 5. P. 512-517.
10. Horowitz, H.W. Lyme disease and human granulocytic anaplasmosis coinfection: impact of case definition on coinfection rates and illness severity / H.W. Horowitz, M.E. Aguero-Rosenfeld, D. Holmgren et al. // Clin. Infect. Dis. 2013. Vol. 56, № 1. P. 93-99.
11. Ismail, N. Human ehrlichiosis and anaplasmosis / N. Ismail, K.C. Bloch, J.W. McBride // Clin. Lab. Med. 2010. Vol. 30, № 1. P. 261-292.
12. Wormser, G.P. Differences and similarities between culture-confirmed human granulocytic anaplasmosis and early Lyme disease / G.P. Wormser, M.E. Aguero-Rosenfeld, M.E. Cox et al. // J. Clin. Microbiol. 2013. Vol. 51, № 3. P. 954-958.

#### CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC ASPECTS OF MIXT- AND MONO-INFECTIIONS OF HUMAN EHRLICHIOSIS AND IXODES TICK BORRELIOSIS IN TOMSK OBLAST

© 2015 E.N. Ilyinskikh<sup>1</sup>, L.V. Lukashova<sup>1</sup>, A.V. Lepekhin<sup>1</sup>, E.V. Zamyatina<sup>1</sup>, E.V. Portnyagina<sup>1</sup>, T.N. Poltoratskaya<sup>2</sup>, N.V. Poltoratskaya<sup>2</sup>, T.M. Pankina<sup>2</sup>, A.V. Shihin<sup>2</sup>, L.V. Polozova<sup>2</sup>, N.S. Buzhak<sup>1</sup>, N.N. Puchkova<sup>1</sup>, N.N. Ilyinskikh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>2</sup>Center of Hygiene and Epidemiology in Tomsk Oblast, Tomsk

The objectives of the study were to assess incidence disease rates of ehrlichiosis as compared with the other tick-borne diseases in Tomsk oblast, and to detect clinical features of mixed-infection of Ixodes tick borreliosis (ITB) and ehrlichiosis. The study confirmed the increased risk of ehrlichia-induced infection among the population and mixed infection of ITB and ehrlichiosis in the Tomsk region. Analysis of clinical symptoms showed that the mixt-infected patients was detected significantly higher frequencies of erythema, generalized lymphadenopathy syndrome intoxication, vegetative dysfunction, meningeal syndrome, and hepatomegaly.

Key words: *human granulocytotropic anaplasmosis, human monocytotropic ehrlichiosis, Ixodes tick borreliosis, mixed infection, clinical symptoms, epidemiology, Tomsk oblast*

Ekaterina Ilyinskikh, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology. E-mail: infconf2009@mail.ru; Larisa Lukasheva, Doctor of Medicine, Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology. E-mail: lumi-april@yandex.ru; Aleksey Lepekhin, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology. E-mail: Lepechin@list.ru; Evgeniya Zamyatina, Post-graduate Student; Elena Portnyagina, Candidate of Medicine, Assistant at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology. E-mail: elena.cafedra@yandex.ru; Tatiana Poltoratskaya, Candidate of Medicine, Chief of the Parasitological researches Laboratory. E-mail: parsesto@mail.tomsknet.ru; Natalia Poltoratskaya, Entomologist; Tatiana Pankina, Entomologist; Alexander Shihin, Chief Physician. E-mail: tcgsen@mail.tomsknet.ru; Lyudmila Polozova, Head of the Especially Dangerous Infections Laboratory. E-mail: ooisesto@mail.tomsknet.ru; Nadezhda Buzhak, Candidate of Medicine, Associate Professor at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology. E-mail: infsibgmu@list.ru; Nadezhda Puchkova, Candidate of Medicine, Assistant at the Department of Infectious Diseases and Epidemiology; Nikolay Ilyinskikh, Doctor of Biology, Professor, Head of the Biology and Genetics Department. E-mail: nauka-tomsk@yandex.ru