

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

УДК 616.9-022.3-036.22(470.55)

Конькова-Рейдман А.Б.<sup>1</sup>, Барсукова Д.Н.<sup>1</sup>, Бондаренко Е.И.<sup>2</sup>, Швалов А.Н.<sup>3</sup>, Лучинина С.В.<sup>4</sup>

## КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИЙ, ЭКОЛОГИЧЕСКИ СВЯЗАННЫХ С КЛЕЩАМИ, В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» 454092, Россия, Челябинск;

<sup>2</sup>АО «Вектор-Бест», 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово;

<sup>3</sup>ФБУН Государственный научный центр по вирусологии и биотехнологии «Вектор», 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово;

<sup>4</sup>Управление Роспотребнадзора по Челябинской области, 454092, г. Челябинск

*Анализ заболеваемости в динамике лет (1998-2018гг.) показал, ведущее место среди инфекций, передающихся иксодовыми клещами, в Челябинской области занимают иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), реже встречается клещевой энцефалит (КЭ). Многолетний мониторинг за природными очагами КЭ и ИКБ показал их высокий эпизоотологический потенциал. В структуре клинических форм КЭ в 2018 г. преобладали лихорадочные формы – 61,9%, менингеальные и очаговые формы встречались в 28,5% и 9,4% соответственно. Очаговые формы были представлены менингоэнцефалитической и полиоэнцефаломиелитической формами с одинаковой частотой 4,7%. В структуре нозологического диагноза ИКБ на Южном Урале преобладают эритемные формы заболевания (69,5%). Частота обнаружения ДНК боррелий патогенного комплекса *B. burgdorferi* s.l. в сыворотке крови и лейкоцитарной фракции больных составила 13%. У 4-х больных впервые в Челябинской области в образцах цельной крови и в образцах лейкоцитарной фракции с помощью ПЦР-РВ выявлена ДНК нового генотипа боррелий *Borrelia miyamotoi*. Филогенетический анализ *B. miyamotoi* проводился по всем последовательностям фрагментов гена *glpQ* и *23SrRNA*, депонированным в NCBI и гомологичным последовательностям изолятов Chelyabinsk-2018. Заболевание протекало в безэритемной форме, в клинической картине наблюдался интоксикационный синдром, миалгии, озноб.*

Ключевые слова: клещевой энцефалит; иксодовый клещевой боррелиоз; *Borrelia miyamotoi*.

**Для цитирования:** Конькова-Рейдман А.Б., Барсукова Д.Н., Бондаренко Е.И., Швалов А.Н., Лучинина С.В. Клинико-эпидемиологические особенности инфекций, экологически связанных с клещами, в Челябинской области. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2019; 24(4): 178-187. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-178-187>

Konkova-Reidman A.B.<sup>1</sup>, Barsukova D.N.<sup>1</sup>, Bondarenko E.I.<sup>2</sup>, Shvalov A.N.<sup>3</sup>, Lucinina S.V.<sup>4</sup>

### CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF INFECTIONS ECOLOGICALLY RELATED TO TICKS IN THE CHELYABINSK REGION

<sup>1</sup>South Ural State Medical University Chelyabinsk Russia;

<sup>2</sup>AO «Vector-Best», Novosibirsk, Russia;

<sup>3</sup>SRC VB «Vector», Koltsovo, Novosibirsk reg., Russia;

<sup>4</sup>Office of Rosпотребнадзор in the Chelyabinsk region

*An analysis of the incidence in the dynamics of years (1998-2018) showed that the leading place among infections transmitted by ixodid ticks in the Chelyabinsk region is occupied by tick-borne tick-borne borreliosis (IKB), tick-borne encephalitis (TBE) is less common. Long-term monitoring of the natural foci of TBE and IKB showed their high epizootological potential. In 2018, febrile forms prevailed in the structure of clinical forms of TBE - 61.9%, meningeal and focal forms were found in 28.5% and 9.4%, respectively. Focal forms were represented by meningoencephalitic and polioencephalomyelitis forms with the same frequency of 4.7%. In the structure of the nosological diagnosis of ICD in the South Urals, erythema forms of the disease prevail (69.5%). The detection frequency of Borrelia DNA of the pathogenic complex *B. burgdorferi* s.l. in the blood serum and leukocyte fraction of patients was 13%. In 4 patients, for the first time in the Chelyabinsk region, DNA of a new *Borrelia miyamotoi* *Borrelia* genotype was detected in whole blood samples and in the samples of the leukocyte fraction using PCR-RV. Phylogenetic analysis of *B. miyamotoi* was carried out on all sequences of *glpQ* and *23SrRNA* gene frag-*

**Для корреспонденции:** Конькова-Рейдман Алена Борисовна, доктор мед. наук, доцент, проф. каф. инфекционных болезней Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [konkova-reidman@mail.ru](mailto:konkova-reidman@mail.ru)

ments, deposited at NCBI and homologous sequences of Chelyabinsk-2018 isolates. The disease proceeded in non-erythema form, intoxication syndrome, myalgia, chills were observed in the clinical picture.

**Key words:** tick-borne encephalitis; ixodic tick-borne borreliosis; *Borrelia miyamotoi*.

**For citation:** Konkova-Reidman A.B., Barsukova D.N., Bondarenko E.I., Shvalov A.N., Lucinina S.V. Clinical and epidemiological features of infections ecologically related to ticks in the Chelyabinsk region. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases, Russian Journal)*. 2019; 24(4): 178-187. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9529-2019-24-4-178-187>

**For correspondence:** Konkova-Reidman Alena Borisovna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases, South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, E-mail: [konkova-reidman@mail.ru](mailto:konkova-reidman@mail.ru)

*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

*Acknowledgment.* The study had no sponsorship.

Received 15.11.2019

Accepted 04.12.2019

Среди природно-очаговых заболеваний, экологически связанных с иксодовыми клещами, наибольшую актуальность для здравоохранения на территории Российской Федерации представляют клещевой энцефалит (КЭ) и иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ). С начала 1990-х годов отмечается резкое и устойчивое повышение уровня заболеваемости населения, что обусловлено как природными, так и социальными факторами. К числу природных факторов относятся активизация природных очагов этих инфекций, расширение ареалов иксодовых клещей как следствие антропогенного воздействия на экосистемы, увеличение численности диких и домашних млекопитающих – прокормителей клещей. Причины возрастания степени эпидемического проявления природных очагов требуют всестороннего объяснения, включая изучение роли биотических и абиотических факторов. Отдельного внимания заслуживают социальные факторы, обеспечивающие увеличение эпидемической активности природных очагов КЭ и ИКБ и контакта с клещами населения эндемичных районов [1–4].

Клинический полиморфизм данных заболеваний, отмечаемый авторами на разных эндемичных территориях, возможно, во многом обусловлен гетерогенностью возбудителей, существующей и реализуемой возможностью одновременного инфицирования человека как разными геновидами боррелий, так и вирусом КЭ с последующим развитием у него смешанной инфекции. Доля ассоциированной с клещевым энцефалитом инфекции в общей структуре заболевших на различных эндемичных территориях составляет 5–40% [5–7]. Челябинская область по уровню заболеваемости данными природно-очаговыми инфекциями входит в

десятку неблагополучных регионов РФ. В последнее десятилетие наблюдается рост летальности от очаговых форм КЭ от 1,04 до 4,5 %.

Гетерогенность возбудителей патогенного комплекса *B. burgdorferi s.l.*, накопление и систематизация данных о особенностях клинического течения боррелиоза из группы клещевых возвратных лихорадок, вызванного новым геновидом *Borrelia miyamotoi* на различных эндемичных территориях нуждается в углубленном анализе. Спектр клинических проявлений с частым вовлечением в патологический процесс нервной системы, сердечно-сосудистой системы, опрото-двигательного аппарата, кожи, склонность к латентному и хроническому течению затрудняют диагностику данной группы инфекционных болезней. [8–10].

Цель исследования – изучить современную эпидемиологическую ситуацию, этиологическую структуру, клинические особенности клещевого энцефалита, иксодовых клещевых боррелиозов и микст-инфекции на территории Челябинской области.

## Материалы и методы

Для анализа современной эпидемиологической ситуации изучены данные государственной статистической отчетности Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Челябинской области за период с 1998 по 2018 гг. Используются следующие источники информации: форма Федерального статистического наблюдения № 1, № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях», форма № 60 «Журнал учета инфекционных больных», форма № 003/У «Медицинская карта стационарного больного»,

Праймеры используемые для секвенирования ДНК *Borrelia miyamotoi*.

Объект	Ген	Праймер	Последовательность 5'-3'	Размер ампликона, п.нк
B.miyamotoi	<i>glpQ</i>	BMP-F2	5'-TGCTAGTGGGTATCTTCCAGAA	678
		BMP-R2	5'-TATCCAGGGTCCAATTCATCA	
B.miyamotoi	<i>23S rRNA</i>	B-P-F12	5'-CTTATCGCCCATAGTCTCACT	527
		B-P-R12	5'-AAAGCTACCGATAGAGAAGAGTAC	

форма № 025/У «Медицинская карта амбулаторного больного». С целью детекции антигена ВКЭ исследованы 10 411 экземпляров иксодовых клещей. Определение зараженности клещей боррелиями осуществлено у 3185 переносчиков.

Клинические исследования проводились на базе кафедры инфекционных болезней городского центра нейроинфекций, 1-го и 4-го инфекционных отделений МАУЗ ОЗП ГКБ № 8 г. Челябинска. Под наблюдением находились 104 больных, госпитализированных в инфекционный стационар с подозрением на КЭ, ИКБ и микст-инфекцию (МИ) в период с мая по сентябрь 2018 г. В исследование включались пациенты с фактом инокуляции клеща или пребыванием в природном очаге (лесной фактор), наличием лихорадочной реакции, неврологической симптоматики, клещевой мигрирующей эритемы. Методом простой рандомизации была сформирована изучаемая группа, в которую вошли 47 больных с верифицированными нозоформами КЭ, ИКБ. Критерий исключения - моно- и микст-инфекции с моноцитарным эрлихиозом человека (МЭЧ), гранулоцитарным анаплазмозом человека (ГАЧ) по результатам серологического скрининга. Из 47 пациентов 29 (61,7%) мужчин и 18 (38,3%) женщин. Средний возраст  $47,6 \pm 3,3$ . На догоспитальном этапе в 55,5% случаев пациентам вводился низкотитражный иммуноглобулин против клещевого энцефалита (1:80) в стандартной профилактической дозе, в 40% случаев пациенты принимали антибактериальные препараты тетрациклиновой группы. Диагноз КЭ, ИКБ установлен после комплексного клинико-лабораторного исследования. Материал для исследования: сыворотка крови, лейкоцитарная фракция, ликвор. Специфические антитела IgM и IgG к ВКЭ и возбудителям ИКБ определяли методом ИФА с использованием коммерческих наборов тест-систем производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). ИФА образцов сывороток проводили при посту-

плении больных в стационар, через 10–14 сут и через 1 мес.

Для анализа методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) использовали образцы суммарных нуклеиновых кислот (НК), выделенные из цельной крови (ЦКр) и лейкоцитарной фракции крови (ЛФК), получение которых описано ранее Н.В. Яковчиц с соавторами [11]. Выделение образцов суммарных НК из клинических проб (из 200 мкл ЛФК и 250 мкл ЦКр в повторях) осуществляли с помощью набора реагентов «РеалБест экстракция 100» («Вектор-Бест», Новосибирск). Образцы ЦКр были предварительно обработаны реагентами из набора «РеалБест Гемолитик» («Вектор-Бест», Новосибирск). Элюция выделяемых образцов НК проводилась в объеме 200 мкл. Для постановки ПЦР-РВ в реакции использовали по 50 мкл образцов выделенной НК. Комплексное исследование с помощью ПЦР-РВ по выявлению генетических маркеров возбудителей инфекций передаваемых клещами (ИПК) проводили с применением коммерческих тестов «РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l./ РНК ВКЭ», «РеалБест ДНК *Borrelia miyamotoi*», «РеалБест ДНК *Rickettsia species*» согласно инструкций производителя («Вектор-Бест», Новосибирск) [12–14]. Постановка ПЦР-РВ осуществлялась на амплификаторе с флуоресцентной детекцией результатов планшетного типа CFX96 (Bio-Rad, США). Секвенирование выделенных из крови больных образцов ДНК *Borrelia miyamotoi* проводили по участкам генов *glpQ* и *23SrRNA* с использованием праймеров, представленных в таблице 1. Для амплификации ДНК-фрагментов использовали 45 мкл выделенной ДНК при концентрации праймеров 0,5 мкМ. Используемая программа амплификации: 1 стадия: 94 °C – 1 мин; 2 стадия 5 циклов: 94 °C – 15 с, 62 °C – 20 с, 72 °C – 20 с; 3 стадия 45 циклов: 94 °C – 15 с, 60 °C – 30 сек., 72 °C – 30 с. Все постановки сопровождалась отрицательны-

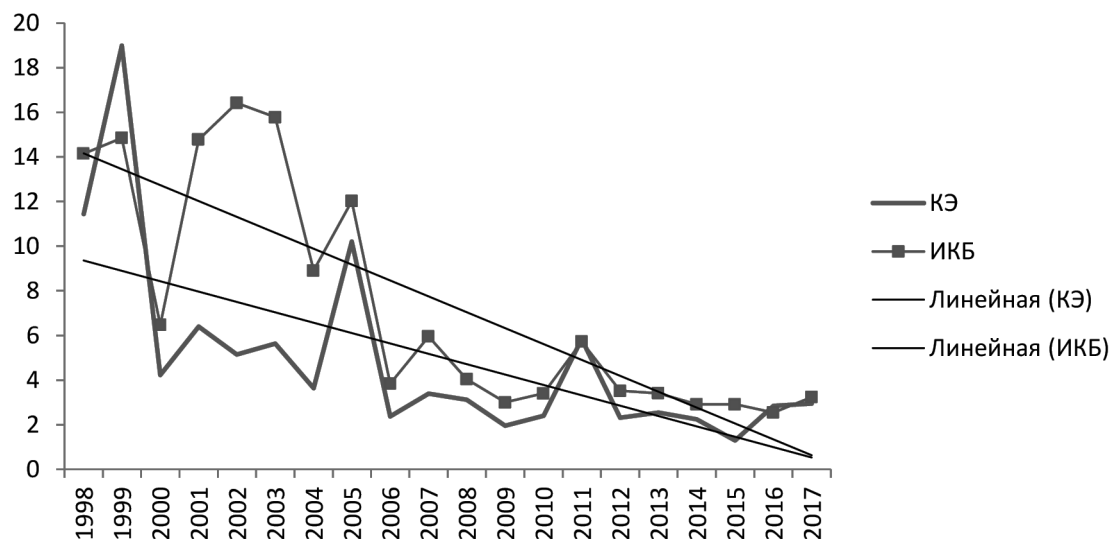


Рис. 1. Заболеваемость КЭ, ИКБ в Челябинской области в динамике лет.

ми и положительными контролями для каждой из двух ДНК-мишени.

Секвенирование проводилось по методу Сэнгера на секвенаторе ABIPrism 3100 GeneticAnalyzer (AppliedBiosystems, США) в Центре коллективного пользования «Геномика» СО РАН (г. Новосибирск). Полученные в результате секвенирования данные сопоставляли с нуклеотидными последовательностями ДНК *B. miyamotoi*, представленными в международной базе данных NCBI с помощью приложения BLAST. Нуклеотидные секвенсы фрагментов были депонированы в NCBI под следующими номерами: для последовательностей фрагмента гена *23SrRNA* - MK949125, MK949126, MK949127, для *glpQ* - MK955926, MK955927, MK955928. Филогенетический анализ *B. Miyamotoi* проводился по всем последовательностям фрагментов гена *glpQ* и *23SrRNA*, депонированным в NCBI и гомологичным последовательностям изолятов Chelyabinsk-2018. Для каждого фрагмента последовательности были выровнены в оболочке Unipro UGENE 1.31 [15] алгоритмом MAFFT [16], после чего был проведен филогенетический анализ методом максимального правдоподобия PhyML [17] с использованием алгоритма TN93 [18] с поиском параметров G (степень гетерогенности) и I (пропорция постоянных сайтов), и типом оптимизации дерева SRT&NNI. Индексы поддержки определялись бутстреп-методом с 1000 повторами.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного продукта SPSS, версия

23 (IBM Corp., США), использовали непараметрический критерий  $\chi$ -квадрат Пирсона (Pearson's Chi-squared test) и точный критерий Фишера. Показатели считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Клинико-эпидемиологический анализ показал, что ведущее место в структуре клещевых инфекций занимает ИКБ, реже встречается клещевой энцефалит. Высокие показатели заболеваемости ИКБ в Челябинской области сохранялись в динамике лет и в среднем составили 10,23 (*Me*) с интерквартильным размахом 2,48-16,42 на 100 тыс. населения (рис. 1). Для клещевого энцефалита характерна цикличность эпидемического процесса. Современное состояние эпидемического процесса на территории Челябинской области, начиная с 2006 г. характеризуется выраженной динамикой снижения заболеваемости со средним темпом снижения 0,91%. В 2015 г. в Челябинской области зарегистрирован самый низкий за последние 30 лет уровень заболеваемости – 1,31 на 100 тысяч населения. Количество территорий, на которых регистрировалась заболеваемость КЭ сократилась с 33 до 28. Вместе с тем многолетний мониторинг за природными очагами КЭ на территории Челябинской области выявил значительные изменения в их напряженности, а именно расширение ареала распространения клещей и повышении их вирусофорности, что обуславливает высокий эпизооти-

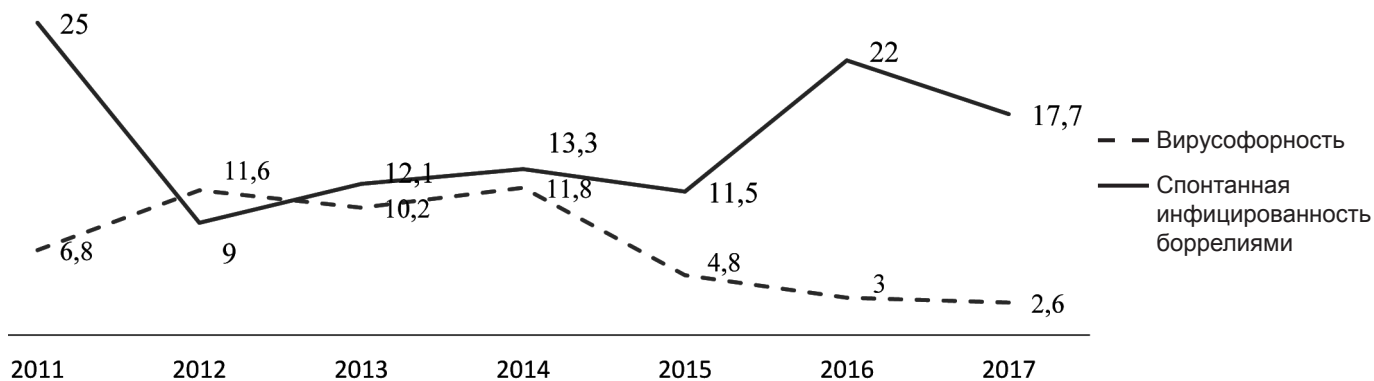


Рис. 2. Вирусофорность и спонтанная инфицированность клещей боррелиями в динамике лет.

ческий потенциал и позволяют отнести отдельные территории Челябинской области к зоне высокого риска заражения. При этом вирусофорность клещей, снятых от населения значительно выше, чем вирусофорность клещей, снятых с лесных экобиотопов (2,6–11,8%). Данный феномен некоторые авторы объясняют репликацией вируса клещевого энцефалита в организме питающихся переносчиков [19].

Виды иксодовых клещей являются индикаторами условий существования в них возбудителей КЭ и ИКБ. Иксодофауна Челябинской области включает 3 вида иксодид, имеющих эпидемиологическое значение в распространении и передаче возбудителей КЭ и ИКБ: *Ixodes persulcatus*, *Dermacentor reticulatus*, *Dermacentor marginatus*. Зараженность клещей боррелиями у *Dermacentor reticulatus* варьирует от 0 до 14%, *Dermacentor marginatus* – от 0 до 4,8%. Вирусофорность у *Dermacentor reticulatus* и *Dermacentor marginatus* составляет 0–0,9%. Подавляющее большинство больных регистрировалось в течение 4-х мес с мая по август, что соответствовало сезонным показателям активности клещей *I. persulcatus*, *Dermacentor reticulatus* и в меньшей степени *Dermacentor marginatus* в природных очагах. Инфицирование возбудителями инфекций, передающихся иксодовыми клещами, происходило во время пребывания пациентов в лесных и лесопарковых зонах Челябинской области.

По данным ряда авторов спонтанная инфицированность клещей боррелиями в природных очагах может составлять от 10 до 70 %. В Челябинской области данный показатель варьирует в широком диапазоне от 9–10,2 % до 25 % (рис. 2). По данным А.Н. Алексеева [20], 85–90% боррелий, обна-

руживаемых в клещах, являются патогенными для человека. Следовательно, от 10 до 15% пациентов, пострадавших от укусов клещей, могут получать антибиотикопрофилактику необоснованно. В данной ситуации недостаток методов лабораторной диагностики может нивелировать использование ПЦР с последующим генотипированием возбудителей.

Все пациенты в процессе динамического наблюдения были разделены на 3 группы: 1-я – КЭ ( $n = 21$ ), 2-я – ИКБ ( $n = 23$ ), 3-я группа – микст-инфекция (МИ) КЭ+ИКБ ( $n = 3$ ). Диагноз КЭ верифицирован у 21 пациента. Среди данной группы больных с неочаговыми формами КЭ госпитализировано 19 пациентов (90,4%), из них с лихорадочной формой 13 (61,9%) и с менингеальной формой 6 (28,5%) соответственно.

Как следует из представленных данных, в 100% случаев пациенты отмечали общую слабость, общемозговая симптоматика (головная боль, тошнота, рвота) преимущественно регистрировалась у больных с менингеальной формой клещевого энцефалита. Собственно менингеальный симптокомплекс наблюдался у 83,3 % больных с менингеальной формой КЭ. Ригидность затылочных мышц наблюдалась у 38,5 % больных с лихорадочной формой КЭ, но при исследовании СМЖ цитоз не превышал 10 клеток /мм<sup>3</sup>. При анализе ликвора у больных с менингеальной формой КЭ в СМЖ в 69,5% случаев отмечался умеренный лимфоцитарный или смешанный плеоцитоз – до 200 кл в мм<sup>3</sup>, у 30,5% – высокий плеоцитоз более 200 кл в мм<sup>3</sup>, в 31% у больных был отмечен высокий уровень белка в ликворе, который в среднем составил 380 мг/л (Ме) с интерквартильным размахом

330–880 мг/л. Менингеальный синдром имел максимальную степень выраженности на  $3,4 \pm 1,2$  сут заболевания. Наибольшая длительность менингеального синдрома отмечена при очаговых формах КЭ до  $13,7 \pm 4,2$  дней, в отличие от менингеальной формы –  $8,2 \pm 4,4$  сут ( $p < 0,05$ ).

Очаговые формы наблюдались у 2 (9,4%) пациентов в виде менингоэнцефалитической (4,7%) и многоуровневой (менингоэнцефалополиомиелитической формы (4,7%)). Клиническая картина характеризовалась тяжелым течением с развитием разнообразной очаговой симптоматики: нарушением сознания, выраженным бульбарным синдромом, поражением VII, IX, X, XI и XII пар черепно-мозговых нервов, развитием вялых параличей верхних конечностей, нарушением функции тазовых органов. Все пациенты с очаговыми формами КЭ были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Ниже приводим клиническую иллюстрацию тяжелого течения КЭ с развитием полиомиелитического и бульбарного синдромов.

Пациент, 29 лет поступил с жалобами на общую слабость, головную боль, слабость в мышцах шеи (не может поднять и повернуть голову), слабость в верхних конечностях, шаткость походки, нарушение мочеиспускания, нарушение глотания пищи, повышение температуры тела до 39,5. Из анамнеза известно, что вышеперечисленные жалобы появились на 5 сут от момента инокуляции клеща. Пациент не вакцинирован от КЭ, но на догоспитальном этапе, в день удаления клеща введен иммуноглобулин против клещевого энцефалита, назначена антибактериальная терапия. При поступлении в 14:30 состояние тяжелое, температура тела 37,1 °С. Кожные покровы обычной окраски, сыпи нет. Дыхание самостоятельное, через естественные дыхательные пути атмосферным воздухом, отмечается снижение экскурсии грудной клетки за счет слабости дыхательной мускулатуры, преобладание абдоминального дыхания и элементы диафрагмального. При аускультации дыхание жесткое, проводится во все отделы, степень насыщения крови кислородом – 97%. АД 120/80, ЧСС до 120 ударов в мин. Язык влажный, живот вздут, безболезненный, перистальтика слабая. Мочеиспускание затруднено. Катетеризирован мочевого пузыря, получен 1 л мочи. В невроло-

Таблица 2

## Частота регистрации основных клинических симптомов

Клинический критерий	Неочаговая форма КЭ	
	лихорадочная, <i>n</i> = 13	менингеальная, <i>n</i> = 6
	абс. / %	абс. / %
Температура тела:		
37–38 °С	7 / 53,8	2 / 33,4
> 38 °С	6 / 46,2	4 / 66,6
Общая слабость	13 / 100	6 / 100
Головная боль	8 / 61,5	6 / 100*
Тошнота	10 / 76,9	6 / 100*
Рвота	5 / 38,4	3 / 50
Озноб	4 / 30,7	2 / 33,4
Жар	3 / 23,1	1 / 16,6
Артралгии	2 / 15,3	2 / 33,4
Миалгии	5 / 38,4	1 / 16,6
Гиперемия кожных покровов	3 / 23,1	4 / 66,6*
Инъекция сосудов склер	2 / 15,4	1 / 16,6
Ригидность мышц затылка	5 / 38,5	5 / 83,3
Конъюнктивит	1 / 7,7	1 / 16,6

Примечание. Статистическая значимость различий между группами с лихорадочной формой КЭ и менингеальной формой КЭ: \* –  $p < 0,05$ .

гическом статусе: ригидность мышц затылка 3 балла, симптом Кернига положителен с обеих сторон. Атаксия. Снижена сила мышц шеи, верхних конечностей. Фибриллярные подергивания мышц передней поверхности грудной клетки и верхних конечностей. Верхний парапарез слева. Слабость задней группы шейно-затылочных мышц. Лицо симметрично. Мышечный тонус снижен, с рук S < D, с ног D = S. Гнусавость и дисфония голоса. В этот же день в 18:00 состояние с отрицательной динамикой, за счет нарастания явлений вентиляционной дыхательной недостаточности, переведен на ИВЛ, проводится нейровегетативная защита головного мозга. АД 110/70, ЧСС 84. С момента поступления пациенту назначена этиотропная и патогенетическая терапия: противоклещевой иммуноглобулин 1:160 6,0×3 кратно/сут, рибавирин 2000 мг/сут, дексаметазон 32 мг/сут, цефтриаксон 4,0/сут, ежедневно осматривался неврологом. На 11-е сут госпитализации контакт с пациентом продуктивен,

Таблица 3

## Частота встречаемости клинических симптомов/синдромов при эритемных и безэритемных формах ИКБ

Клиническое проявление	Форма ИКБ	
	эритемная, n = 16	безэритемная, n = 7
	абс. / %	абс. / %
Лихорадка:		
субфебрильная	10 / 62,5	5 / 71,4*
фебрильная	6 / 37,5	2 / 28,6
Озноб	7 / 43,5	3 / 42,8
Общая слабость	16 / 100	7 / 100
Головная боль	6 / 37,5	3 / 42,8*
Тошнота, рвота	4 / 25	2 / 28,5
Миалгии	5 / 31,2	4 / 57,4*
Вязкость / ригидность затылочных мышц	3 / 18,8	4 / 28,5
Артралгии	1 / 6,2	4 / 28,5
Регионарный лимфаденит	5 / 31,2	1 / 14,2

Примечание. Статистическая значимость различий между группами эритемной формой ИКБ и безэритемной формой ИКБ: \* –  $p < 0,05$ .

избирательно выполняет команды, сохраняет верхний вялый парализ, с преобладанием слева, парез дыхательной мускулатуры, мышц шеи и туловища, движения в нижних конечностях сохранены. На 16-е сут пациент снят с ИВЛ, дыхание через трахеостомическую трубку. На 34-е сут выраженные бульбарные нарушения, пациент не может самостоятельно глотать пищу. Проведена гастроскопия по Топроверу, сформирован губовидный свищ гастростомы, в гастростому установлен желудочный зонд. У пациента на 41-е сут госпитализации отмечена речь шепотом, в неврологическом статусе положительная динамика: сила в конечностях 4 балла, сохраняется умеренная слабость в мышцах шеи, плечевого пояса. На 49-е сут – восстановительный период, верхний вялый парализ.

У большинства больных КЭ (59 %) наблюдался ранний антителогенез с обнаружением антител IgM к вирусу КЭ в первой паре сывороток, в 36,4% специфические IgM к вирусу КЭ были выявлены через 2 нед от начала заболевания и в 1 случае через месяц от начала заболевания. РНК ВКЭ методом ПЦР выделена у 3-х больных (13,6%). Всего за период с 2008-2017 гг. по области были зарегистрированы 28 летальных случаев от КЭ.

Диагноз ИКБ верифицирован у 23 больного. У 16 (69,5%) пациентов наблюдались манифест-

ные эритемные формы и у 7 пациентов (30,5%) безэритемная форма ИКБ. Все пациенты данной группы были госпитализированы в стационар на  $4,47 \pm 1,4$  сут от начала заболевания. Семиотика клинических проявлений у больных данной группы представлена в таблице 3. Как следует из материалов таблицы, имелись существенные различия в частоте регистрации тех или иных симптомов у больных эритемными и безэритемными формами ИКБ. Так, субфебрильная температура, миалгии, головная боль, артралгии в большей степени наблюдались у пациентов с безэритемной формой ИКБ. Ригидность затылочных мышц определялась в 22,3% у больных с эритемной формой ИКБ и в 28% при безэритемной формой ИКБ. При изучении клеточного состава ликвора значимого плеоцитоза не получено. Следует отметить, что у 14 пациентов (87,5%) с манифестными эритемными формами наблюдалась клещевая кольцевидная эритема, в 2 случаях (12,5%) гомогенная эритема.

У 4-х больных впервые в Челябинской области в образцах цельной крови и в образцах лейкоцитарной фракции с помощью ПЦР-РВ выявлена ДНК нового геновида боррелий *B. miyamotoi*. В клинической картине у данных пациентов наблюдался интоксикационный синдром, миалгии, озноб. В лабораторных показателях обращало на себя внимание лимфопения и тромбоцитопения. В 3 случаях результаты ПЦР-анализа по выявлению ДНК-маркера *B. miyamotoi* были подтверждены с помощью секвенирования по участкам двух генов (*gfpQ* и *23SrRNA*). Полученные последовательности депонированы в базу данных GeneBank. При этом следует отметить, что по результатам ИФА у пациентов, инфицированных *B. Miyamotoi* наблюдался поздний антителогенез, через месяц после начала заболевания. Клинически эти случаи заболевания были представлены безэритемными формами, продолжительной до 4–5 сут лихорадкой до фебрильных значений. Органной патологии и функциональных нарушений со стороны внутренних органов не было обнаружено. Следует отметить, что у 2-х больных имел место серонегативный боррелиоз (при наличии в крови ДНК *B. burgdorferi s.l.*).

Проведен филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей изолятов *Borrelia miyamotoi* и построено филогенетическое дерево.

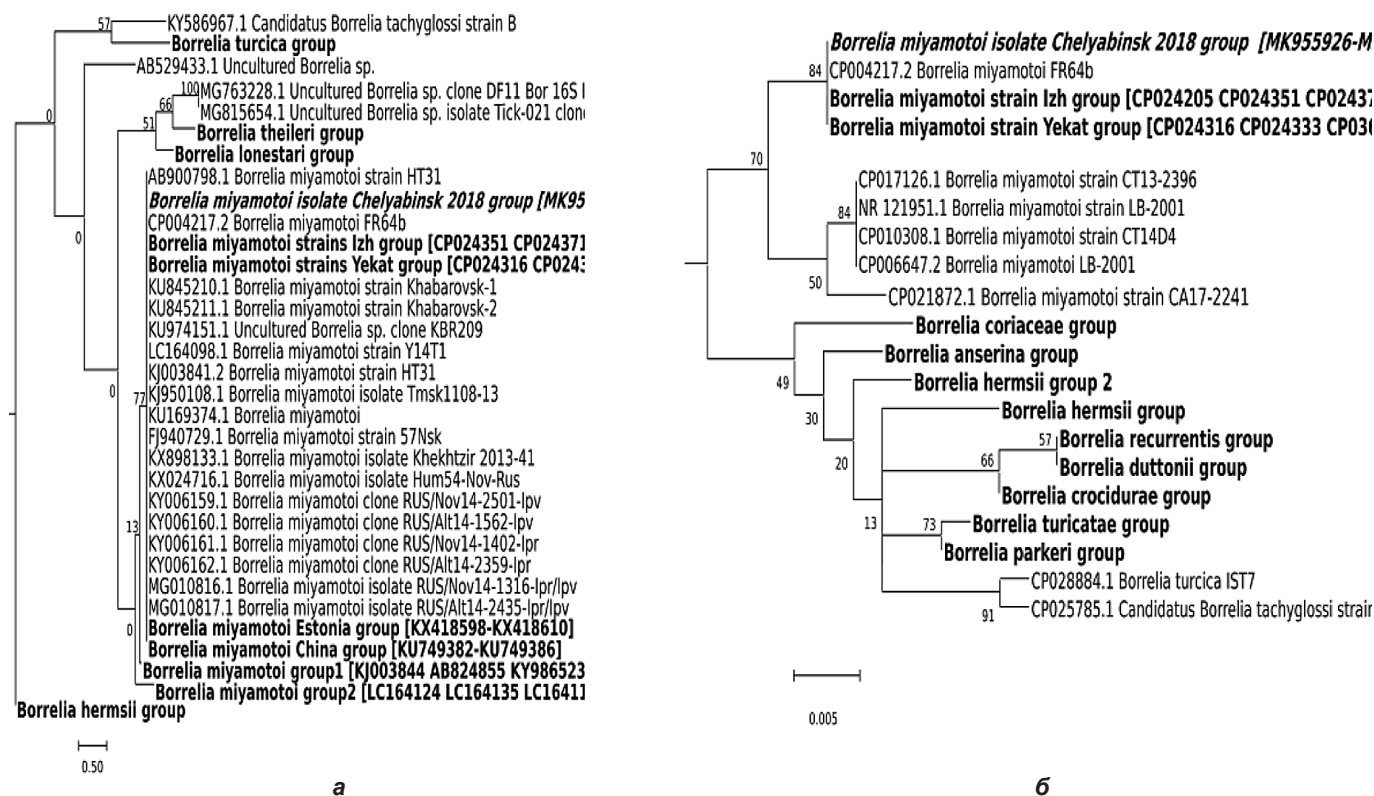


Рис. 3. Филогенетический анализ изолятов Chelyabinsk-2018 по фрагментам гена *glpQ* (а) и 23S РНК (б).

Из филогенетического анализа (рис. 3) видно, что последовательности Chelyabinsk-2018 однозначно принадлежат к виду *Borrelia miyamotoi*. При этом по обоим генам (*glpQ* и 23S rRNA) последовательности Chelyabinsk-2018 лежат в кладе с другими евразийскими последовательностями (включая японский штамм CP004217.2) и довольно достоверно (с индексами поддержки 77% для *glpQ* и 70% для 23S РНК) отделяются от известных североамериканских изолятов.

В 3 случаях диагностирована микст-инфекция КЭ и ИКБ, в 2 случаях КЭ, лихорадочная форма в сочетании с манифестной эритемной формой и в 1 случае менингеальная форма КЭ и безэритемная форма ИКБ. В данной группе наблюдался выраженный общеинтоксикационный синдром.

## Выводы

Таким образом, Челябинская область характеризуется высоким эпизоотологическим потенциалом природных очагов КЭ, ИКБ с высоким уровнем заболеваемости в динамике лет (с 1998 по 2018 гг.). В структуре клинических форм КЭ в

2018 г. преобладали лихорадочные формы 61,9%, менингеальные и очаговые формы встречались в 28,5% и 9,4% соответственно, из очаговых форм чаще наблюдалась менингоэнцефалитическая форма (4,7%). В структуре нозологического диагноза ИКБ превалируют эритемные формы (69,5%), в структуре этиологического диагноза ИКБ – боррелиоз, вызванный *B. miyamotoi* составит 17,4%, при этом % обнаружения ДНК *B. burgdorferi s.l.* в сыворотке крови и лейкоцитарной фракции составил 13%. Учитывая значительную долю безэритемных форм ИКБ (30,5%), поздний антителилогенез, регистрацию серонегативных форм ИКБ наиболее перспективным в клинической практике является использование комплексного подхода с использованием методов ИФА и ПЦР. ИКБ, вызванный *B. miyamotoi*, в Челябинской области протекал в виде безэритемной формы с легким общеинтоксикационным синдромом без признаков органной патологии и функциональных расстройств. Для изучения особенностей клинического течения ИКБ, вызванного *B. miyamotoi*, необходимы перспективные наблюдения.



**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Платонов А.Е. и др. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2009; (2): 30–5.
2. Коренберг Э.И. *Иксодовые клещевые боррелиозы: итоги изучения и профилактики в России. Материалы конференции «Клещевые боррелиозы»*. Ижевск, 19-21 ноября 2002. Ижевск: Новости; 2002: 165-72.
3. Конькова-Рейдман А.Б., Злобин В.И., Тер-Багдасарян Л.В. Особенности патоморфоза клещевого энцефалита на Южном Урале. *Инфекционные болезни*. 2014; 12(3): 24-31.
4. Ястребов В.К. Современные тенденции эпидемического процесса трансмиссивных природно-очаговых инфекций. *Вестник Омского университета*. 1997; Вып. 3: 42-5.
5. Коренберг Э.И. Изучение и профилактика микст-инфекций, передающихся иксодовыми клещами. *Вестник РАМН*. 2001; 11: 41-6.
6. Усков А. Н., Лобзин Ю. В., Бургасова О. А. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, бабезиоз и другие актуальные клещевые инфекции в России. *Инфекционные болезни*. 2010; (8): 83–8.
7. Оберт А.С. *Иксодовые клещевые боррелиозы: Новогеограф. и медико-экол. аспекты* / А. С. Оберт, В. Н. Дроздов, С. А. Рудакова; Отв. ред. Ю. И. Винокуров; Рос. акад. наук Сиб. отд-ние. Ин-т водных и экол. проблем. Новосибирск; Наука, 2001.
8. Сарксян Д.С., Малеев В.В., Платонов А.Е. Дифференциальная диагностика иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*. *Инфекционные болезни*. 2012; 10(4): 41-4.
9. Нефедова В.В. Генетическая гетерогенность *B. garinii* в природном очаге Среднего Урала. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. 2007; 3: 139-42.
10. Деконенко Е.П. Энцефалиты и энцефалопатии при Лайм-боррелиозе. *Нейроиммунология*. 2005; 3(2): 25.
11. Яковчиц Н.В., Андаев Е.И., Бондаренко Е.И., Трушина Ю.Н., Котова И.В., Мельникова О.В. и др. Оценка диагностической значимости комплексного выявления маркеров инфекций, переносимых клещами, у пациентов, пострадавших от их укуса. *Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение*. 2016, ISSN 2305-3496, №4, с. 58 – 65.
12. Тимофеев Д.И., Бондаренко Е.И., Топычканова Н.Г., Сибирцева С.Г., Малышкин М.Ф., Алексенцев В.А. и др. Новые наборы реагентов для выявления нуклеиновых кислот вируса клещевого энцефалита и боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi s.l.* методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени. *Новости «Вектор-Бест»*. 2014; 1(71): 2–11.
13. Бондаренко Е.И., Позднякова Л.Л., Сибирцева С.Г., Тимофеев Д.И., Фоменко Н.В., Иванов М.К. Набор реагентов для выявления *Borrelia miyamotoi* – возбудителя клещевой возвратной лихорадки методом ПЦР в режиме реального времени. *Новости «Вектор-Бест»*. 2013; 1(67): 2–8.
14. Бондаренко Е.И., Щучинова Л.Д., Тимофеев Д.И., Мишенова Е.В. и др. Выявление генетических маркеров возбудителей клещевых риккетсиозов в ПЦР с помощью наборов реагентов «РеалБест ДНК *Rickettsia species*» и «РеалБест ДНК *Rickettsia sibirica/Rickettsia heilongjiangensis*». *Новости «Вектор-Бест»*. 2018; 1(87): 2–10.
15. Okonechnikov K, Golosova O, Fursov M, Team the U. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics* [Internet]. 2012 Apr 15 [cited 2016 Jul 7]; 28(8):1166–7. Available from: <http://bioinformatics.oxfordjournals.org/content/28/8/1166>
16. Katoh K, Standley DM. MAFFT Multiple Sequence Alignment Software Version 7: Improvements in Performance and Usability. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2016 Jul 7]; 30(4):772–80. Available from: <http://mbe.oxfordjournals.org/content/30/4/772>
17. Guindon S, Dufayard J-F, Lefort V, Anisimova M, Hordijk W, Gascuel O. New algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: assessing the performance of PhyML 3.0. *Syst Biol*. 2010 May; 59(3): 307–21
18. Tamura K., Nei M. Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees. *Molecular biology and evolution*. 1993; 10(3): 512-26.
19. Козлова И.В. Научное обоснование и пути совершенствования экстренной диагностики и профилактики трансмиссивных клещевых инфекций в условиях сочетанности природных очагов: автореф. дис. д-ра мед. наук / И.В. Козлова. Иркутск, 2008.
20. Алексеев А.Н., Волкова Л.И. Клинические и паразитологические аспекты взаимодействия возбудителей клещевых инфекций: боррелиоза и клещевого энцефалита. *Журн. инфекционной патологии*. 1996; (4): 5-14.

## REFERENCES

1. Platonov, A.E. et al. Natural focal infections in the 21st century in Russia. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2009; (2): 30–5. (in Russian)
2. Korenberg E.I. *Tick-borne tick-borne borreliosis: results of a study and prevention in Russia. Materials of the conference “Tick borreliosis.” [Iksodovye kleshchevye borreliozy: itogi izucheniya i profilaktiki v Rossii. Materialy konferencii «Kleshchevye borreliozy»]*. Izhevsk, November 19-21, 2002: 165-72. (in Russian)
3. Konkova-Reidman A.B., Zlobin V.I., Ter-Baghdasaryan L.V. Features of pathomorphism of tick-borne encephalitis in the South Urals. *Infeksionnye bolezni*. 2014; 12(3): 24-31. (in Russian)
4. Hawks V.K. Current trends in the epidemic process of transmissible natural focal infections. *Vestnik Omskogo universiteta*. 1997. Issue 3. C. 42-5. (in Russian)
5. Korenberg E.I. The study and prevention of mixed infections transmitted by ixodid ticks. *Vestnik RAMS*. 2001; (11): 41-6. (in Russian)
6. Uskov A.N., Lobzin Yu.V., Burgasova O.A. Tick-borne encephalitis, ehrlichiosis, babesiosis and other relevant tick-borne infections in Russia. *Infeksionnye bolezni*. 2010; (8): 83–8. (in Russian)
7. Obert A.S. *Tick-borne tick-borne borreliosis: Novogeograf. and medical and environmental. aspects [Iksodovye kleshchevye borreliozy: Novogeograf. i mediko-ekol. Aspekty]*. A.S. Obert, V.N. Drozdov, S.A. Rudakova; Repl. ed. Yu.I. Vinokurov; Grew up. Acad. Sib. Separation. Institute of water and ecology. problems. Novosibirsk: Nauka, 2001. (in Russian)
8. Sarksyant D.S., Maleev V.V., Platonov A.E. Differential diagnosis of ixodic tick-borne borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi*. *Infeksionnye bolezni*. 2012; 10 (4): 41-4. (in Russian)
9. Nefedova VV Genetic heterogeneity of *B. garinii* in the natural focus of the Middle Urals. *Byulleten' VSNC SO RAMN*. 2007; 3: 139-42. (in Russian)
10. Dekonenko E.P. Encephalitis and Encephalopathy in Lyme Borreliosis. *Neyroimmunologiya*. 2005; 3 (2): 25. (in Russian)
11. Yakovchits N.V., Andaev E.I., Bondarenko E.I., Trushina Yu.N., Kotova I.V., Melnikova O.V. et al. Assessment of the diagnostic significance of the integrated detection of tick-borne infections markers in patients affected by their bite. *Infeksionnye bolezni: novosti, mnenie, obuchenie*. 2016, ISSN 2305-3496, N. 4, p. 58 – 65. (in Russian)
12. Timofeev D.I., Bondarenko E.I., Topychkanova N.G., Sibirtseva C.G., Malyshekin M.F., Aleksentsev V.A. et al. New sets of

- reagents for the detection of tick-borne encephalitis virus and borrelia complex *Borrelia burgdorferi s.l.* PCR method with real-time detection. *Novosti "Vector-Best."* 2014; 1(71): 2–11. (in Russian)
13. Bondarenko E.I., Pozdnyakova L.L., Sibirtseva S.G., Timofeev D.I., Fomenko N.V., Ivanov M.K. A set of reagents for the detection of *Borrelia miyamotoi*, the causative agent of tick-borne return fever, by real-time PCR. *Novosti "Vector-Best."* 2013; 1(67): 2–8. (in Russian)
  14. Bondarenko E.I., Schuchinova L.D., Timofeev D.I., Mishenova E.V. et al. Identification of genetic markers of tick-borne rickettsiosis pathogens in PCR using the Rickettsia species and RealBest DNA Rickettsia sibirica / Rickettsia heilongjiangensis reagent kits. *Novosti «Vector-Best».* 2018; 1(87): 2–10. (in Russian)
  15. Okonechnikov K, Golosova O, Fursov M, Team the U. Uni-pro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics* [Internet]. 2012 Apr 15 [cited 2016 Jul 7]; 28 (8): 1166–7. Available from: <http://bioinformatics.oxfordjournals.org/content/28/8/1166>
  16. Katoh K, Standley DM. MAFFT Multiple Sequence Alignment Software Version 7: Improvements in Performance and Usability. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2013 Apr 1 [cited 2016 Jul 7]; 30 (4): 772–80. Available from: <http://mbe.oxfordjournals.org/content/30/4/772>
  17. Guindon S, Dufayard J-F, Lefort V, Anisimova M, Hordijk W, Gascuel O. New algorithms and methods to estimate maximum-likelihood phylogenies: assessing the performance of PhyML 3.0. *Syst Biol.* 2010 May; 59 (3): 307–21
  18. Tamura, K. Estimation of the number of nucleotide substitutions in the control region of mitochondrial DNA in humans and chimpanzees / K. Tamura, M. Nei. *Molecular biology and evolution.* 1993. Vol. 10, N. 3. - P.512-26.
  19. Kozlova I.V. Scientific rationale and ways to improve emergency diagnosis and prevention of vector-borne tick-borne infections in a combination of natural foci: abstract. dis. Dr. med. sciences / I.V. Kozlova. Irkutsk, 2008.
  20. Alekseev A.N., Volkova L.I. Clinical and parasitological aspects of the interaction of tick-borne pathogens: borreliosis and tick-borne encephalitis. *Zhurnal infektsionnoy patologii.* 1996; (4): 5-14.

Поступила 15.11.2019

Принята в печать 04.12.2019

### Сведения об авторах:

**Барсукова Дарья Николаевна**, ассистент каф. инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

**Бондаренко Евгений Иванович**, кандидат мед. наук, науч. сотр. лаб. ПЦР АО «Вектор-Бест» E-mail: [bondarenko\\_e@vector-best.ru](mailto:bondarenko_e@vector-best.ru);

**Швалов Александр Николаевич**, кандидат физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. отдела молекулярной вирусологии флавивирусов и вирусных гепатитов, ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». E-mail: [shvalov\\_an@vector.nsc.ru](mailto:shvalov_an@vector.nsc.ru);

**Лучинина Светлана Васильевна**, заместитель руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Челябинской области.