

## КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ БОРРЕЛИЯМИ, У ЖИТЕЛЕЙ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ В 2015–2017 ГГ.

М.В. Савельева<sup>1,2</sup>, Е.И. Краснова<sup>1,2</sup>, Н.И. Хохлова<sup>1,2</sup>, Е.С. Филимонова<sup>1,2</sup>, В.В. Проворова<sup>1,2</sup>, В.А. Рар<sup>3</sup>, Н.В. Тикунова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

<sup>3</sup> Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

### Clinical and laboratory characteristics of diseases caused by *Borrelia* spp. in the inhabitants of the Novosibirsk region in 2015–2017

M.V. Savel'eva<sup>1,2</sup>, E.I. Krasnova<sup>1,2</sup>, N.I. Khokhlova<sup>1,2</sup>, E.S. Filimonova<sup>1,2</sup>, V.V. Provorova<sup>1,2</sup>, V.A. Rar<sup>3</sup>, N.V. Tikunova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> City Infectious Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup> Institute of Chemical Biology and Fundamental medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia

#### Резюме

Цель исследования – установить клинико-лабораторные особенности иксодовых клещевых боррелиозов и боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*, у взрослых жителей Новосибирской области.

Материалы и методы. В исследование включено 724 больных, жителей Новосибирской области, госпитализированных с лихорадкой, возникшей после укуса клеща в эпидемических сезонах 2015–2017 гг. У всех пациентов изучены клинические проявления заболевания, показатели гемограммы и биохимические показатели сыворотки крови. Методом гвухраундовой ПЦР выявляли ДНК *B. miyamotoi* в крови и ликворе, результаты подтверждали секвенированием обнаруженных ПЦР-фрагментов. Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) диагностировали по наличию мигрирующей эритемы, а также на основании выявления ДНК *Borrelia burgdorferi sensu lato* методом ПЦР и/или специфических IgM методом ИФА.

Результаты и обсуждение. Из числа 724 больных у 10,2% в крови выявлена ДНК *B. miyamotoi* азиатского типа, у 16,0% диагностирована эритемная и у 4,6% безэритемная формы ИКБ. При боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi*, наблюдались высокая и умеренная лихорадка и симптомы интоксикации при отсутствии мигрирующей эритемы; у 13,5% больных отмечались менингеальные симптомы без воспалительных изменений в ликворе; относительный нейтрофилез и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы регистрировались чаще по сравнению с ИКБ ( $p < 0,05$ ). Повышение активности сывороточных трансаминаз было слабо выраженным, их средние показатели были выше по сравнению с эритемной формой ИКБ ( $p < 0,05$ ).

Заключение. Установлена неспецифичность симптомов заболевания, вызванного *B. miyamotoi*. Данные исследования являются основанием для включения в комплекс обследования пациентов с лихорадкой после укуса клеща, наряду с традиционными методами лабо-

#### Abstract

The aim of the study was to establish the clinical and laboratory features of Lyme borreliosis (LB) and borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi* in adults from Novosibirsk region.

Materials and methods. The study included 724 patients, residents of the Novosibirsk region, hospitalized with a fever that arose after a tick bite in the epidemic seasons 2015–2017. In all patients, clinical manifestations of the disease, hemogram parameters and biochemical parameters of blood serum were studied. DNA of *B. miyamotoi* was detected in blood and cerebrospinal fluid (CSF) of patients using nested PCR; the results were confirmed by direct sequencing of PCR fragments. LB was diagnosed by the presence of erythema migrans as well as by the detection of *Borrelia burgdorferi sensu lato* DNA by PCR and/or specific IgM by ELISA.

Results and discussion. *B. miyamotoi* DNA of the Asian type was identified in samples from 10,2% of 724 examined patients, LB with erythema migrans was diagnosed in 16,0% of patients, and LB without erythema migrans was revealed in 4,6% of patients. All patients with *B. miyamotoi* infection had high or moderate fever and symptoms of intoxication in the absence of erythema migrans; 13,5% of patients with *B. miyamotoi* had meningeal symptoms without any changes in the CSF. Notably, the changes in leukocyte formula were recorded more often in patients with *B. miyamotoi* compared to those with LB ( $p < 0,05$ ). In patients with *B. miyamotoi* infection, the increase in the activity of serum transaminases was poorly expressed, however their average values were higher than in patients with LB with erythema migrans ( $p < 0,05$ ).

The conclusion. Nonspecific symptoms of the disease caused by *B. miyamotoi* have been established. These studies are the basis for inclusion the detection of *B. miyamotoi* DNA in blood samples using PCR into the complex of examination for patients with a fever after the tick bite.

рапорной диагностики ИКБ, проведения анализа образцов крови методом ПЦР на наличие ДНК *B. miyamotoi*

**Ключевые слова:** *Borrelia miyamotoi*, иксодовый клещевой боррелиоз, клинические проявления, лабораторная диагностика.

## Введение

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ) в РФ занимают ведущее место среди природно-очаговых инфекций, переносимых клещами. Они регистрируются в 72 субъектах РФ от Прибалтики до Дальнего Востока, при этом наибольшая заболеваемость отмечается на Урале, в Западной Сибири и в Волго-Вятском регионе [1, 2]. Ежегодно количество заболевших в России составляет 10–12 тыс. человек, однако данные официальной статистики представляются заниженными в связи с недостаточностью диагностики. Новосибирская область (НСО) — одна из крупнейших эндемичных территорий по клещевым инфекциям. Показатели заболеваемости ИКБ в НСО за последние 6 лет варьировали от максимальных 17,5 случаев на 100 тыс. населения в 2011 г. до 8,4 на 100 тыс. населения в 2016 г., что более чем в 2 раза превышало среднюю заболеваемость по РФ (7,0 и 4,1 соответственно) [3]. Возбудителями ИКБ в России являются три вида боррелий из группы *Borrelia burgdorferi sensu lato*: *Borrelia afzelii*, *Borrelia bavariensis* и *Borrelia garinii*.

*Borrelia miyamotoi*, генетически близкие к боррелиям — возбудителям клещевых возвратных лихорадок, были впервые выявлены в 1995 г. в таежном клеще *I. persulcatus* в Японии [4]. Позднее *B. miyamotoi* были найдены в разных видах клещей рода *Ixodes*, обитающих в Российской Федерации [5–7], в различных европейских странах [8–15] и в Северной Америке [16]. Уровень зараженности иксодовых клещей *B. miyamotoi* варьирует от 1,3% до 15,4% [5, 8, 15, 16]. Частота выявления ДНК *B. miyamotoi* в клещах *I. persulcatus* и *Ixodes pavlovskyi* на территории НСО составляет 2,2–6,3% [17, 18]. На основании проведенного молекулярно-генетического анализа все образцы *B. miyamotoi* подразделяются на 3 филогенетических кластера, называемых *B. miyamotoi* азиатского, европейского и американского типов [19]. Предполагается, что разные генетические типы *B. miyamotoi* ассоциированы с разными видами клещей-переносчиков: *I. persulcatus*, *Ixodes ricinus* и *Ixodes scapularis*.

А.Е. Платонов и др. доказали способность *B. miyamotoi* вызывать возвратную лихорадку [20]. Позднее случаи боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, были описаны и другими исследователями [21–25]. При ретроспективном изучении донорской крови в США антитела к GlpQ-антигену *B. miyamotoi* были выявлены прибли-

**Key words:** *Borrelia miyamotoi*, Lyme borreliosis, clinical and laboratory diagnosis.

зительно у 1% людей, среди больных с диагнозом «Лайм-боррелиоз» — у 3,2%, а у лиц, имеющих ассоциированную с укусом клеща лихорадку, — в 21% случаев [26].

Случаи заболевания человека, вызванные *B. miyamotoi*, в России описаны преимущественно в европейской части страны и на Урале. Заболевание протекало с выраженной интоксикацией без развития эритемы. Д.С. Сарксяном и др. при проспективном изучении клинической картины у больных боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi*, в Ижевске в 2010–2014 гг. установлены поражения внутренних органов: доброкачественная кардиопатия (25%), миокардит (10%), гепатит (60%), нефрит (10%), пневмония (8%). Хроническая форма боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* (БМ), авторами не наблюдалась [27]. Этими же исследователями доказана возможность затяжного течения БМ у пациентов, не получавших антибактериальную терапию [23].

Клинические и лабораторные проявления БМ в Западно-Сибирском регионе остаются малоизученными. Исследования по диагностике БМ и выявлению особенностей его течения у жителей НСО начаты в 2015 г. [28].

**Цель исследования** — установить клинико-лабораторные особенности иксодовых клещевых боррелиозов и боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, у взрослых жителей Новосибирской области.

## Материалы и методы

В исследование включено 724 пациента в возрасте от 16 до 87 лет, поступивших в Городскую инфекционную клиническую больницу № 1 г. Новосибирска в период с апреля по сентябрь в 2015 г. (164 человек), 2016 г. (255 человек) и 2017 г. (309 человек). Критериями включения пациентов в исследование являлись: факт присасывания клеща в срок до 1,5 мес. до появления клинических симптомов; наличие клинических симптомов заболевания (лихорадки и/или эритемы в месте присасывания клеща); добровольное согласие пациента.

У всех пациентов проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Осуществлялась оценка клинических симптомов на догоспитальном этапе и в стационаре на фоне проводимой антибактериальной терапии (доксциклин перорально 100 мг в сутки, или цефтриаксон 2 г в сутки

внутримышечно продолжительностью от 5 до 10 дней, или пенициллин 8 млн МЕ в сутки от 7 до 10 дней).

Исследование гемограммы выполнялось с помощью анализатора Hemalite (Dixion, Россия), биохимическое исследование крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) – с использованием анализатора LABIO 300 (Mindray, КНР).

У всех пациентов проводилось исследование крови методом ПЦР на наличие ДНК *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi* s.l. Для этого у больных до начала этиотропного лечения было взято по 5 мл крови с использованием Вакуэт-пробирок с ЭДТА. Образцы крови центрифугировали при 500 г в течение 10 мин для получения четкой границы между плазмой и эритроцитарной фракцией крови. Затем плазму крови переносили в отдельную пробирку и центрифугировали при 12 000 г в течение 10 мин для осаждения боррелий. Полученные осадки лизировали в 200 мкл буфера, содержащего 4 М гуанидинтиоционат, 0,1 М Трис-НСl рН 6,4, 0,045 М ЭДТА рН 8,0, 1,3% Тритон X-100, при 65°C в течение 10 мин.

У пациентов, у которых при поступлении в стационар фиксировалась менингеальная симптоматика и проводилась диагностическая люмбальная пункция, были также собраны образцы цереброспинальной жидкости в количестве 100 мкл (всего 94 пациента). Проводилось общее клиническое исследование ликвора на клеточный и биохимический состав и методом ПЦР на наличие ДНК *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi* s.l.

Из 100 мкл полученного лизата крови, а также из 100 мкл ликвора выделяли суммарную ДНК с использованием набора «Проба НК» (ДНК-технология, Россия) согласно инструкции производителя. ДНК *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi* s.l. выявляли методом двухраундовой ПЦР в присутствии видоспецифичных праймеров, приведенных в таблице 1.

ДНК *B. miyamotoi* выявляли с использованием праймеров из области гена *glpQ*, а ДНК *B. burgdorferi* s.l. – с использованием праймеров из области генов 5S и 23S рРНК, фланкирующих область межгенного спейсера, как описано ранее [15, 25]. Ожидаемая длина ПЦР-фрагментов составляла 425 п.н. и 246 – 253 н.п. соответственно. Для всех выявленных образцов *B. miyamotoi* были дополнительно амплифицированы фрагменты гена *p66* (длиной 570 п.н.), а для всех выявленных образцов *B. burgdorferi* s.l. – фрагменты гена *p83/100*, как описано ранее [15, 25]. Ожидаемая длина ПЦР-фрагментов гена *p83/100* для разных видов боррелий варьировала от 336 до 462 п.н.

Все амплифицированные фрагменты генов *glpQ* и *p66* *B. miyamotoi*, а также гена *p83/100* *B. burgdorferi* s.l. были очищены с использованием GFX Columns (Amersham Biosciences, США), нуклеотидные последовательности определяли с использованием ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) и анализировали с помощью программы BLASTN (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>).

Нуклеотидные последовательности генов *glpQ* и *p66* *B. miyamotoi* зарегистрированы в базе данных GenBank под номерами KX024716 и KU955521 соответственно.

Таблица 1

### Праймеры, используемые для выявления ДНК боррелий

Ген	Раунд ПЦР	Праймеры (5'-3')	Температура отжига
<i>glpQ</i> ген <i>B. miyamotoi</i>	1	Q1 (caccattgatcatagctcacag) Q4 (ctgttggtgcttcattccagtc)	50 °C
	2	Q3 (gctagtgggtatcttcagaac) Q2 (ctgttggttatgccagaagggt)	54 °C
<i>p66</i> ген <i>B. miyamotoi</i>	1	M3 (5'-ttctatattggaca-catccg-3') M4 (5'-cagattgttagttctaaccg-3')	50 °C
	2	M1 (5'-ctaaattattaatccaaaatcg-3') M2 (5'-ggaaatgagtagctacatatg-3')	50 °C
5S-23S межгенный спейсер <i>B. burgdorferi</i> s.l.	1	NC1 (cctgttatcattccgaacacag) NC2 (tactccattcgtaactttggg)	50 °C
	2	NC3 (tactgcgagttcgcgaggag) NC4 (cctaggcattcacatagac)	54 °C
<i>p83/100</i> ген <i>B. burgdorferi</i> s.l.	1	F7 (ttcaaagggatactgttagagag) F10 (aagaaggcctatctaattggtgatg)	50 °C
	2	F5 (acctggtgatgtaagtctcc) F12 (ctaacctcattgtttagactt)	54 °C

Для выявления IgM к вирусу клещевого энцефалита у всех больных проводилось обследование методом ИФА с помощью тест-системы «ВектоВКЭ-IgM» («Вектор-Бест», Россия). В более поздние сроки госпитализации (после 21-го дня болезни) выполнялось исследование крови на наличие IgM к боррелиям комплекса *B. burgdorferi* s.l. с помощью ИФА тест-системы «ЛаймБест-IgM» («Вектор-Бест», Россия).

У пациентов с безэритемной формой ИКБ при постановке и обосновании клинического диагноза выборочно учитывались данные ПЦР-диагностики, проведенной методом ПЦР в режиме реального времени на амбулаторном этапе на базе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (тест-система РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l., «Вектор-Бест», Россия).

Статистическую обработку данных проводили, используя программы Statistica 6.0 и Microsoft Office Excel в операционной среде Windows XP. Определяли доли, средние величины исследуемых морфометрических показателей и ошибку средней. Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и  $\chi^2$ . Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Из числа 724 больных, госпитализированных с лихорадкой и присасыванием клеща в анамнезе, на основании наличия мигрирующей эритемы и результатов специфических методов исследования (ПЦР и ИФА) БМ был верифицирован у 74 человек и ИКБ – у 149 человек, у всех был исключен клещевой энцефалит. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу составили 74 больных боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi* (БМ), у которых в крови была выявлена ДНК *B. miyamotoi* при отсутствии в крови ДНК *B. burgdorferi* s.l. и антител к *B. burgdorferi* s.l. в ИФА. Для всех положительных образцов *B. miyamotoi* были секвенированы фрагменты гена *rbb* длиной 514 н.п. и гена *glpQ* длиной 359 н.п. Все определенные последовательности фрагментов гена *rbb* были идентичны друг другу и соответствовали азиатскому типу *B. miyamotoi*, ранее обнаруженному в клещах *I. persulcatus* на территории Новосибирской области и в других регионах России. Аналогично все определенные последовательности фрагментов гена *glpQ* также были идентичны друг другу и соответствовали азиатскому типу *B. miyamotoi*.

Во 2 группу включены 116 больных с эритемной формой ИКБ (ЭИКБ), диагностированной на основании клинико-эпидемиологических данных; у большинства из них диагноз также подтвержден выявлением антител класса IgM и/или IgG к боррелиям в более поздние сроки (после 21-го дня болезни), у 2 пациентов – выявлением ДНК *B. va-*

*riensis* в крови методом двухраундовой ПЦР с последующим секвенированием.

В 3 группу включены 33 пациента с безэритемной формой ИКБ (БЭИКБ); у 28 из них диагноз подтвержден выявлением специфических IgM; у остальных 5 пациентов – выявлением ДНК *B. burgdorferi* s.l. в крови методом ПЦР в режиме реального времени, ни у одного из больных 2 и 3 групп методом ПЦР не выявлено ДНК *B. miyamotoi*.

Возраст больных в 1 группе колебался от 20 до 85 лет (в среднем  $51,1 \pm 15,8$  года), во 2 группе – от 16 до 87 лет (в среднем  $59,09 \pm 16,6$  года), в 3 группе – от 16 до 82 лет (в среднем  $44,09 \pm 19,4$  года). В 1 группе преобладали мужчины (61,2%), во 2 и 3 они составляли 46,5 и 48,4% соответственно. У 93% пациентов накануне заболевания отмечались присасывания клещей на территории Новосибирска и Новосибирской области. В 1 группе присасывание клеща встречалось также в Республике Алтай, Алтайском крае и Кемеровской области (4%, 1,5% и 1,5% соответственно), а во 2 группе – на территории Томской области, Алтайского края, Амурской области, Приморского края, Кемеровской области, в Германии и Чехии (по 0,8% соответственно). В 3 группе в 6% случаев присасывание клещей зафиксировано в Алтайском крае. Продолжительность инкубационного периода у больных 1 группы варьировала от 1 до 38 дней, составив в среднем  $13,8 \pm 6,1$  дня, у больных 2 группы –  $10,2 \pm 9,3$  дня, в 3 группе –  $15,6 \pm 8,8$  дня.

Заболевание у всех больных БМ начиналось остро с повышения температуры тела. Лихорадка при БМ регистрировалась чаще, чем у больных с ИКБ (табл. 2).

Таблица 2

### Клинические показатели у больных БМ и ИКБ: частота симптомов (%)

Показатели	Частота симптомов, %		
	1 группа БМ (N = 74)	2 группа ЭИКБ (N = 116)	3 группа БЭИКБ (N = 33)
Лихорадка:			
Высокая (39° и выше)	97,3%* #	50%	75,7%
Умеренная (38 – 38,9°С)	51,4%*	8,6%	15,1%
Субфебрилитет (37 – 37,9°С)	34,7%*	15,5%	15,1%
Двухволновая лихорадка	11,2%#	25,9%	45,5%
Слабость	13,8%*	1,7%	6,0
Головная боль	100%* #	59,4%	75,5%
Миалгии	84,7%*	23,3%	57,5%
Артралгии	31,9%*	8,6%	21,2%
	13,8%*	5,2%	15,1%

\* – достоверность отличий между 1 и 2 группами, # – достоверность отличий между 1 и 3 группами,  $p < 0,05$ .

У большинства больных БМ лихорадка была высокой (51,4%) или умеренной (34,7%), в отличие от эритемной формы ИКБ ( $p < 0,05$ ) и без достоверных отличий от безэритемной формы ИКБ (см. табл. 2). Длительность лихорадочного периода на фоне проводимой антибактериальной терапии при БМ колебалась от 2 до 10 дней. Средняя продолжительность составляла  $2,7 \pm 0,31$  дня и была больше, чем при ЭИКБ ( $1,7 \pm 0,28$ ) и сопоставима с БЭИКБ ( $2,3 \pm 0,53$ ), ( $p < 0,05$ ). Двухволновая лихорадка наблюдалась чаще у больных БМ (13,8%), чем при ЭИКБ (1,7%) и при БЭИКБ (6% случаев) ( $p < 0,05$ ). В 1 группе вторая волна повышения температуры от  $37,1$  до  $38,1$  °С возникала после 2–4 дней апирекции и длилась до 2 сут. Во 2 и 3 группе вторая волна повышения температуры отмечалась через сутки апирекции, достигала максимума  $37,4$ °С и длилась 1 сут.

Наряду с лихорадкой, у большинства пациентов БМ отмечались проявления интоксикации. Наиболее часто у больных БМ регистрировались слабость (100%) и головная боль (84,7%), реже выявлялись миалгии и артралгии (см. табл. 2). Симптомы интоксикации при БМ регистрировались чаще, чем при ЭИКБ ( $p < 0,05$ ). Группа больных БЭИКБ отличалась от группы больных БМ лишь меньшей частотой слабости ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 2).

Эритема в месте укуса клеща зафиксирована у 3 пациентов с БМ (4%) и достигала от 5 до 15 см в диаметре. Данный факт предполагает наличие у данных пациентов микст-инфекции БМ с боррелиозом, вызванным *B. burgdorferi*, но не подтвержденной использованными методами диагностики.

У 10 пациентов с БМ отмечалась менингеальная симптоматика (ригидность затылочных мышц различной степени выраженности, положительные симптомы Кернига, Брудзинского), но при исследовании ликвора воспалительных изменений не выявлено. У одного из этих десяти больных в ликворе обнаружена ДНК *B. miyamotoi*. Менингеальный синдром у него был кратковременным, развился на 2-е сутки заболевания на фоне лихорадки до  $40,0$ °С и проявлялся сильной головной болью и болями в шее при движении. Был выявлен положительный симптом Кернига, ригидность мышц затылка. Симптомы регрессировали через 1 сут и были расценены как менингизм, так как проведенная люмбальная пункция позволила выявить отсутствие цитоза в ликворе. Таким образом, имел место факт присутствия в ликворе микробных тел без явного воспаления мозговых оболочек. Такой феномен в инфектологии известен, например, в отношении менингококковой инфекции — при ее генерализованных формах менингококки могут присутствовать в ликворе без развития плеоцитоза, что, вероятно, связано с иммунными механизмами (нет ответа на клеточном уровне при попа-

дании возбудителя в какую-либо среду, в данном случае — в центральную нервную систему).

При БЭИКБ в двух случаях имел место синдром Баннварта, характеризующийся наличием триады симптомов: корешковые боли, периферический парез лицевого и отводящего нервов и менингит с лимфоцитарным плеоцитозом.

У оставшихся 82 больных из 94 обследованных с менингеальным синдромом, которым с диагностической целью была выполнена люмбальная пункция, верифицирован диагноз клещевого энцефалита.

В гемограмме у большинства больных БМ отмечалось нормальное количество лейкоцитов (у 61,2%). Лейкопения регистрировалась в 30,5% случаев, чаще, чем в 2 и 3 группах (6,8% и 12,1% соответственно). У незначительной части больных с БМ выявлен лейкоцитоз (8,3%), реже, чем во 2 группе (16,1%), и сопоставимо с 3 группой (9%). Средние показатели относительного содержания сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов при БМ были выше по сравнению с 2 и 3 группами ( $p < 0,05$ ) (см. табл. 3).

У пациентов с БМ в 66,7% отмечалась тромбоцитопения чаще, чем во 2 и 3 группе (в 13,7 и 27,3%) ( $p < 0,05$ ). Средние показатели тромбоцитов также были ниже в 1 группе, чем во 2 и 3 (см. табл. 3).

Повышение активности трансаминаз выявлялось у 52,9% больных БМ (чаще, чем у больных ЭИКБ). Повышение активности АЛТ и АСТ было слабо выраженным, средние показатели трансаминаз были выше по сравнению с группой ЭИКБ ( $p < 0,05$ ) и сопоставимы с группой БЭИКБ (см. табл. 3). К выписке больных из стационара происходила нормализация данных показателей.

## Выводы

На основании проведенных исследований клинико-лабораторных проявлений заболеваний, вызванных боррелиями, можно сделать следующие выводы:

1. Из числа 724 взрослых госпитализированных пациентов, жителей НСО, заболевших после присасывания клеща в эпидсезонах 2015–2017 гг., у 10,2% обнаружена ДНК *B. miyamotoi* азиатского типа, у 16,0% верифицирован диагноз эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза, у 4,6% — безэритемной формы.

2. Основным клиническим проявлением инфекции, вызванной *B. miyamotoi*, была лихорадка, чаще высокая или умеренная ( $p < 0,05$ ), у 13,8% больных она имела двухволновое течение.

3. Поражение нервной системы при иксодовом клещевом боррелиозе диагностировано только в 1,3% случаев (у 2 больных с безэритемной формой в виде синдрома Баннварта). Синдром менингизма отмечался у 13,5% пациентов с инфекцией, выз-

Таблица 3

Лабораторные показатели у больных БМ и ИКБ: средние показатели ( $M \pm m$ )

Показатели	Средние значения, $M \pm m$		
	1 группа БМ (N = 74)	2 группа ЭИКБ (N = 116)	3 группа БЭИКБ (N = 33)
Лейкоциты, $10 \times 9 / \lambda$	5,2 + 0,22*	6,9 + 0,23	6,3 + 0,24
Эозинофилы, %	0,24 + 0,5* #	1,2 + 0,17	0,75 + 0,12
Палочкоядерные нейтрофилы, %	5,2 + 0,52* #	1,0 + 0,5	1,6 + 0,27
Сегментоядерные нейтрофилы, %	73,8 + 1,17* #	63,9 + 1,13	57,8 + 1,32
Лимфоциты, %	15,6 + 1,0* #	29,5 + 2,9	31,75 + 1,36
Моноциты, %	5,7 + 0,44	6,7 + 0,34	7,4 + 0,27
Тромбоциты, $10^9 / \lambda$	144,3 + 15,2* #	219,3 + 6,62	207,3 + 6,76
Синдром цитолиза, %	52,9%*	16,9%	37,5%
АЛТ, ед/л	47,1 + 5,9*	31,7 + 4,0	55,3 + 15,5
АСТ, ед/л	48,9 + 6,3*	30,2 + 3,2	53,8 + 16,9

\* — достоверность отличий между 1 и 2 группами;

# — достоверность отличий между 1 и 3 группами,  $p < 0,05$ .

ванной *B. miyamotoi*, и у 6% с эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза. У 1 пациента выявлена ДНК *B. miyamotoi* в ликворе без его воспалительных изменений.

4. В гемограмме больных с инфекцией, вызванной *B. miyamotoi*, регистрировались нормоцитоз (61,2%), нейтрофилез (62,5%), палочкоядерный сдвиг влево (45%), лейкопения (30,5%), тромбоцитопения (66,7%), слабовыраженное повышение трансаминаз (52,9%). При эритемной и безэритемной формах иксодового клещевого боррелиоза установлен нормоцитоз (76,7% и 78,7% соответственно) с лимфоцитозом (36% и 71%); по сравнению с боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi*, реже встречались лейкопения (6,8% и 12,1%), тромбоцитопения (13,7% и 27,3%).

5. Неспецифичность симптомов заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, является основанием для включения в комплекс методик обследования пациентов с лихорадкой после присасывания клеща, проведения ПЦР для выявления ДНК *B. miyamotoi* в образцах крови, наряду с традиционными методами лабораторной диагностики иксодового клещевого боррелиоза (выявление специфических IgM методом ИФА и на ДНК *B. burgdorferi* s.l. методом ПЦР).

*Исследования финансировались за счет средств проекта базового бюджетного финансирования ПФНИ ГАН 0309-2016-0002.*

## Литература

1. Оберт, А.С. Иксодовые клещевые боррелиозы. Нозогеографические и медико-экологические аспекты / А.С. Оберт, В.Н. Дроздов, С.А. Рудакова. — Новосибирск: Наука, 2001. — С. 169.

2. Коренберг, Э.И. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг, В.Г. Полякова, Н.С. Осин. — М.: Наука, 2013. — С. 234.

3. Щербатов, А.Ф. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2016 году» / А.Ф. Щербатов. — С. 164–192.

4. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, et al. 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):804-10.

5. Фоменко, Н.В. Выявление *Borrelia miyamotoi* в клещах *Ixodes persulcatus* на территории России / Н.В. Фоменко [и др.] // *Паразитология.* — 2010. — Т/ 44, № 3. — С. 201–211.

6. Фоменко, Н.В. Генетические особенности ДНК боррелий вида *Borrelia miyamotoi*, выявляемых в таежных клещах / Н.В. Фоменко, В.Ю. Боргояков, В.В. Панов // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* — 2011. — № 2. — С. 12–17.

7. Войцеховская, И.В. Циркуляция *Borrelia miyamotoi* в природных очагах прибайкалья / И.В. Войцеховская [и др.] // *Известия Иркутского государственного университета.* Серия: Биология. Экология. — 2014. — № 8. — С. 56–65.

8. Wilhelmsson P, Fryland L, Brjesson S, Nordgren J, Bergström S, Ernerudh J, et al. Prevalence and diversity of *Borrelia* species in ticks that have bitten humans in Sweden. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(11):4169-76.

9. Subramanian G, Sekeyova Z, Raoult D, Mediannikov O. Multiple tick-associated bacteria in *Ixodes ricinus* from Slovakia. *Ticks Tick Borne Dis.* 2012; 3(5-6):406-10.

10. Geller J, Nazarova L, Katargina O, Järvek Ig L, Fomenko N, Golovljova I. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks. *PLoS One.* 2012; 7(12): e51914

11. Cosson JF, Michelet L, Chotte J, Le Naour E, Cote M, Devillers E, et al. Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. *Parasit Vectors.* 2014; 20; 7:233.

12. Schreiber C, Krcken J, Beck S, Maaz D, Pachnicke S, Krieger K, et al. Pathogens in ticks collected from dogs in Berlin/Brandenburg, Germany. *Parasit Vectors*. 2014; 2; 7:535.

13. Kiewra D, Sta czak J, Richter M. Ixodes ricinus ticks (Acari, Ixodidae) as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Borrelia miyamotoi* in Lower Silesia, Poland--preliminary study. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014;5(6):892-7.

14. Nunes M, Parreira R, Lopes N, Maia C, Carreira T, Sousa C, et al. Molecular Identification of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes ricinus* from Portugal. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2015;15(8):515-7.

15. Crowder CD, Carolan HE, Rounds MA, Honig V, Mothes B, Haag H, et al. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(10):1678-82.

16. Michelet L, Delannoy S, Devillers E, Umhang G, Aspan A, Juremalm M, et al. High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 29; 4:103.

17. Rar V, Livanova N, Tkachev S, Kaverina G, Tikunov A, Sabitova Y, Igolkina Y, Panov V, Livanov S, Fomenko I, Babkin I and Tikunova N. Detection and genetic characterization of a wide range of infectious agents in *Ixodes pavlovskyi* ticks in Western Siberia, Russia. *Parasites&Vectors* 2017; 10:258

18. Боргояков, В.Ю. Исследование зараженности боррелиями таежных клещей на территории Новосибирского научного центра СО РАН / В.Ю. Боргояков [и др.] // Паразитология. — 2010. — Т. 44, № 6. — С. 543—555.

19. Takano A, Toyomane K, Konnai S, Ohashi K, Nakao M, Ito T, Andoh M, Maeda K, Watarai M, Sato K, Kawabata H. Tick surveillance for relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Hokkaido, Japan. *PLoS One*. 2014;9(8):e104532.)

20. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(10):1816-23.

21. Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, et al. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet*. 2013;17; 382(9892):658.

22. Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, Telford SR. Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an Immunocompromised Patient *N Engl J Med* 2013; 17; 368(3):240-5.

23. Сарксян, Д.С. Случай затяжного течения иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi* / Д.С. Сарксян [и др.] // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 4. — С. 88—90.

24. Багаутдинова, Л.И. Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого *Borrelia miyamotoi* / Л.И. Багаутдинова [и др.] // Практическая медицина. — 2013. — Т. 74, № 5. — С. 125—130.

25. Гордыгина, Е.В. Боррелиозные возвратные лихорадки. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов / Е.В. Гордыгина [и др.]. — 2014. — № 4. — С. 27—33.

26. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Rollend L, Fikrig E, Lepore T, et al. Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. *New Engl J Med*. 2013; 368: 291—3.

27. Сарксян, Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы — современное состояние проблемы / Д.С. Сарксян // Инфекционные болезни. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 61—67.

28. Краснова, Е.И. Особенности клинических проявлений и лабораторной диагностики возвратной клещевой лихорадки, вызванной *Borrelia miyamotoi*, в Новосибирской области / Е.И. Краснова [и др.] // Эпидемиология и инфекционный болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — № 2. — С. 10—15.

## References

1. Obert AS. Iksodovye kleshhevye borreliozy. Nozogeograficheskie i mediko-jekologicheskie aspekty / Obert AS, Drozdov VN, Rudakova SA // Novosibirsk: «Nauka», 2001- S.169

2. Korenberg JEI. Prirodno-ochagovye infekcii, peredajushiesja iksodovymi kleshhami/ Korenberg JEI, Poljakova VG, Osin NS // Moskva: «Nauka», 2013 — S. 234

3. Shherbatov A.F. Gosudarstvennyj doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Novosibirskoj oblasti v 2016 godu». — S. 164-192.

4. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, et al. 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):804-10.

5. Fomenko NV. Vyjavlenie *Borrelia miyamotoi* v kleshhah ixodes persulcatus na territorii Rossii / NN Livanova, VJu Borgojakov, IV Kozlova, IV Shulajkina, NM Puhovskaja, i dr // Parazitologija. — 2010.- T 44, №3. — S. 201-11.

6. Fomenko NV. Geneticheskie osobennosti DNK borrelij vida *Borrelia miyamotoi*, vyjavljaemyh v taezhnyh kleshhah/ VJu Borgojakov, VV Panov // Molekuljarnaja genetika, mikrobiologija i virusologija. -2011. - №2. S. 12—7

7. Vojcehovskaja IV. Cirkuljacija *Borrelia miyamotoi* v prirodnyh ochagah pribajkal'ja/ IV Kozlova, OV Suncova, OV Lisak, EK Doroshhenko, JuP Dzhoiev // Izvestija Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Biologija. Jekologija. — 2014.- №8. — S. 56-65.

8. Wilhelmsson P, Fryland L, Björnsen S, Nordgren J, Bergström S, Ernerudh J, et al. Prevalence and diversity of *Borrelia* species in ticks that have bitten humans in Sweden. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(11):4169-76.

9. Subramanian G, Sekeyova Z, Raoult D, Mediannikov O. Multiple tick-associated bacteria in *Ixodes ricinus* from Slovakia. *Ticks Tick Borne Dis*. 2012; 3(5-6):406-10.

10. Geller J, Nazarova L, Katargina O, Järvek I, Fomenko N, Golovljova I. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks. *PLoS One*. 2012; 7(12): e51914

11. Cosson JF, Michelet L, Chotte J, Le Naour E, Cote M, Devillers E, et al. Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. *Parasit Vectors*. 2014; 20; 7:233.

12. Schreiber C, Krcken J, Beck S, Maaz D, Pachnicke S, Krieger K, et al. Pathogens in ticks collected from dogs in Berlin/Brandenburg, Germany. *Parasit Vectors*. 2014; 2; 7:535.

13. Kiewra D, Sta czak J, Richter M. Ixodes ricinus ticks (Acari, Ixodidae) as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Borrelia miyamotoi* in Lower Silesia, Poland--preliminary study. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014;5(6):892-7.

14. Nunes M, Parreira R, Lopes N, Maia C, Carreira T, Sousa C, et al. Molecular Identification of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes ricinus* from Portugal. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2015;15(8):515-7.

15. Crowder CD, Carolan HE, Rounds MA, Honig V, Mothes B, Haag H, et al. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(10):1678-82.

16. Michelet L, Delannoy S, Devillers E, Umhang G, Aspan A, Juremalm M, et al. High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 29; 4:103.

17. Rar V, Livanova N, Tkachev S, Kaverina G, Tikunov A, Sabitova Y, Igolkina Y, Panov V, Livanov S, Fomenko I, Babkin I and Tikunova N. Detection and genetic characterization of a

wide range of infectious agents in Ixodes pavlovskyi ticks in Western Siberia, Russia. *Parasites&Vectors* 2017; 10:258

18. Borgojakov VJu. Issledovanie zarazhennosti borrelijami taezhnyh kleshhej na territorii Novosibirskogo nauchnogo centra SO RAN / NV Fomenko, VV Panov, ED Chikova // *Parazitologija*. — 2010. - Т 44, №6. - S. 543-555

19. Takano A, Toyomane K, Konnai S, Ohashi K, Nakao M, Ito T, Andoh M, Maeda K, Watarai M, Sato K, Kawabata H. Tick surveillance for relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Hokkaido, Japan. *PLoS One*. 2014;9(8):e104532.)

20. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(10):1816-23.

21. Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, et al. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet*. 2013;17; 382(9892):658.

22. Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, Telford SR. Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an Immunocompromised Patient *N Engl J Med* 2013; 17; 368(3):240-5.

23. Sarksjan DS. Cluchaj zatjazhnogo techenija iksodovogo kleshhevogo borrelioz, vyzvannogo borrelia miyamotoi / VV

Maleev, AE Platonov, OV Malinin // *Infekcionnye bolezni*. — 2013. - Т 11, №4. — S. 88-90.

24. Bagautdinova LI. Klinicheskij polimorfizm zabojevanija, vyzvaemogo borrelia miyamotoi / DS Sarksjan, MV Dudarev, OV Malinin, GK Kustarnikov, VI Shahov, i dr // *Prakticheskaja medicina*. — 2013. — Т 74, №5. — S. 125-30.

25. Gordygina EV. Borrelioznye vozvratnye lihoradki. Zdorov'e, demografija, jekologija finno-ugorskih narodov / ZhI Borodina, TM Kamenshhikova, TV Lihacheva, SA Rahmatulina// - 2014. - №4 — S. 27-33.

26. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Rollend L, Fikrig E, Lepore T, et al. Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. *New Engl J Med*. 2013; 368: 291 – 3.

27. Sarksjan DS. Iksodovye kleshhevye borreliozy — sovremennoe sostojanie problemy. *Infekcionnye bolezni*. — 2015. - Т13, №2. - S. 61 – 7.

28. Krasnova EI. Osobennosti klinicheskikh projavlenij i laboratornoj diagnostiki vozvratnoj kleshhevoj lihoradki, vyzvannoj *Borrelia miyamotoi*, v Novosibirskoj oblasti / MV Savel'eva, NI Hohlova, VV Provorova, VA Rar, OV Mel'nikova, JuV Sabitova, NV Tikunova / *Jepidemiologija i infekcionnyj bolezni. Aktual'nye voprosy*. — 2017. - №2. — S. 10-15

#### Авторский коллектив:

*Савельева Мария Викторовна* — ассистент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(383)218-19-95, 8(383)218-17-87, e-mail: savelievamv@mail.ru

*Краснова Елена Игоревна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, врач-эксперт Городской инфекционной клинической больницы №1, д.м.н., профессор; тел.: 8(383)218-19-95, e-mail: krasnova-inf@rambler.ru

*Хохлова Наталья Игоревна* — доцент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ, врач-эксперт Городской инфекционной клинической больницы №1, к.м.н., тел.: 8(383)218-19-95, e-mail: talitas@bk.ru

*Филимонова Евгения Сергеевна* — ассистент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(383)218-19-95, 8(383)218-17-79, e-mail: ev.smirnova@mail.ru

*Проворова Вероника Валерьевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(383)218-19-95, 8(383)218-02-43, e-mail: ydif@mail.ru

*Рар Вера Александровна* — сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, к.б.н.; тел.: 8(383)363-51-55, e-mail: rarv@niboch.nsc.ru

*Тикунова Нина Викторовна* — заведующая лаборатории молекулярной микробиологии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, д.б.н.; тел.: 8(383)363-51-55, e-mail: tikunova@niboch.nsc.ru