

УДК 616.911:616.5-002.954:579.834.114

Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого *Borrelia miyamotoi*

Л.И. БАГАУТДИНОВА, Д.С. САРКСЯН, М.В. ДУДАРЕВ, О.В. МАЛИНИН, Г.К. КУСТАРНИКОВ, В.И. ШАХОВ, И.Е. МАЛИНИН

Ижевская государственная медицинская академия

Багаутдинова Лилия Исмагиловна

аспирант кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП

426068, г. Ижевск, ул. Сабурова, д. 43–45

тел. 8–912–455–84–60, e-mail: halitova-lilya@rambler.ru

*Цель данного исследования — выяснить особенности клинической картины «новой» инфекции — иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*. В основу работы положены данные проспективного наблюдения за 76 больными с заболеванием, вызванным *B. miyamotoi*, диагноз подтвержден методикой ПЦР. В результате работы показано, что в основе типичного течения заболевания лежит синдром лихорадки и, как следствие, проявления интоксикации — головная боль, слабость, миалгии, рвота и др. В ряде случаев, по невыясненным до конца причинам, в патологический процесс вовлекаются внутренние органы — легкие, печень, почки, ЖКТ, сердце, проявления поражения которых могут доминировать, затрудняя клиническую диагностику «клещевой инфекции» и являясь причиной диагностической ошибки.*

Ключевые слова: иксодовый клещевой боррелиоз, *Borrelia miyamotoi*, клиническая картина, Удмуртия.

Clinical polymorphism of a disease, caused by *Borrelia miyamotoi*

L.I. BAGAUTDINOVA, D.S. SARKSYAN, M.V. DUDAREV, O.V. MALININ, G.K. KUSTARNIKOV, V.I. SHAKHOV, I.E. MALININ

Izhevsk State Medical Academy

*The purpose of the study the clinical picture of a «new» infection — ixodic Lyme borreliosis caused by *B. miyamotoi*. The work is based on the results of a prospective observation of 76 patients with disease caused by *B. miyamotoi*. Diagnosis is confirmed by PCR. The study shows that a syndrome of fever and a manifestation of intoxication — headache, fatigue, myalgia, vomiting and other substances are at the heart of a typical clinical picture. In some cases, for unclear reasons, the pathological process involves internal organs — lungs, liver, kidney, gastrointestinal tract, heart. This fact may be the cause of a diagnostic error.*

Key words: ixodic Lyme borreliosis, *Borrelia miyamotoi*, clinical picture, Udmurtia.

Известно, что патогенные для человека виды боррелий адаптированы к существованию в различных биологических объектах: клещах, их прокормителях, организме людей. Это достигается за счет функционирования различных регуляторных генов, изменяющих уровень экспрессии ряда белков на протяжении жизненного цикла возбудителя [1, 2, 3]. Генетическая гетероген-

ность предполагает системность и пантропизм, известные при болезни Лайма — зоонозной инфекции, вызываемой геновидами *B. burgdorferi sensu lato* [4,5].

В 1995 г. в Японии впервые обнаружили в клещах *I. persulcatus* новый вид боррелий — *B. miyamotoi*. Молекулярно-генетический анализ указывает на принадлежность этого микроорганизма

к отдельной генетической ветви эволюционного дерева рода боррелий — группе возбудителей возвратных лихорадок [6, 7, 8]. Впервые в 2003 г. сотрудники ЦНИИ эпидемиологии выделили ДНК *B. miyamotoi* из крови 25 больных иксодовым клещевым боррелиозом в г. Ижевске. Также было показано, что данный возбудитель встречается у 6,3% клещей рода *Ixodes*, собранных на территории Удмуртии.

На сегодняшний день, используя методику ПЦР, удается дифференцировать заболевание, вызванное *B. miyamotoi* от других клещевых инфекций. При этом изучение «нового» боррелиоза только начинается, особенности его клинической картины практически не известны [9, 10, 11].

Цель работы — выяснить особенности клинической картины заболевания, вызванного *B. miyamotoi*.

Материалы и методы

В основу работы положены данные проспективного наблюдения за 76 больными с заболеванием, вызванным *B. miyamotoi*, находившимися на стационарном лечении в РИКБ г. Ижевска в сезон 2010-2012 гг.

Критериями включения в исследование являлись: укус клеща в срок до 35 суток, повышение температуры тела более 37°C, выявление ДНК *B. miyamotoi* методом ПЦР-РПВ в лейкоцитарной взвеси больного в первый день госпитализации, исключение клещевого энцефалита, анаплазмоза, эрлихиоза, ИКБ, вызванного *Borrelia burgdorferi sensu lato* (использованы методики ПЦР и ИФА). У 38 из 76 больных, включенных в эту группу, в сыворотке, взятой на 5-14-й день госпитализации, выявлены IgM и/или IgG антитела к боррелиям в диагностическом титре.

Клиническое наблюдение за больными осуществлялось ежедневно в течение 15 дней с момента госпитализации, все перенесли заболевание средней степени тяжести. Мужчины составили 75%, средний возраст — 50 лет (диапазон — от 15 до 78 лет). Заболевание, вызванное *B. miyamotoi* протекало в безэритемной форме.

Лабораторно-инструментальное исследование включало эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, изучение уровня кардиоспецифических ферментов — сердечного тропонина I, изофермента МВ-фракции креатинкиназы и миоглобина, биохимические пробы печени.

Для молекулярно-генетической идентификации возбудителя использовалась методика ПЦР-РПВ с гибридизационно-флуоресцентной детекцией, разработанные сотрудниками ЦНИИ эпидемиологии. Амплификацию и детекцию осуществляли на приборе «ДТ-96» (ДНК-технологии, г. Москва). Для выявления антител класса М и G к возбудителям ИКБ использовались иммуноферментные тест-системы производства ООО «Омникс», г. Санкт-Петербург.

Эпидемиологические и клинико-лабораторные данные сохраняли в базе данных ACCESS. Для статистического анализа использовали программу STATISTICA 6.0; уровень значимости различия между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса (для количественных переменных) и точного критерия Фишера (для качественных переменных).

Полученные результаты. Полученные клинические данные позволили распределить обследованных больных на несколько групп (табл. 1 и 2).

1. Группа больных, в клинической картине которых преобладал лихорадочный синдром, поражение внутренних органов не отмечено.

2. Группа больных, в клинической картине которых наряду с лихорадкой отмечено поражение печени — гепатит (желтушная форма).

3. Группа больных, в клинической картине которых наряду с лихорадкой отмечено поражение почек — нефропатия.

4. Группа больных, в клинической картине которых наряду с лихорадкой отмечено поражение органов дыхания — пневмония или катаральный синдром без пневмонии.

5. Группа больных, в клинической картине которых наряду с лихорадкой отмечено поражение сердца — миокардит или миокардиодистрофия.

7. Группа больных, в клинической картине которых наряду с лихорадкой отмечался менингеальный синдром (менингизм).

8. Группа больных, в клинической картине которых наряду с лихорадкой отмечено поражение ЖКТ — гастроэнтерит.

Лихорадочная форма болезни. В большинстве случаев заболевание начиналось остро, с озноба на фоне полного здоровья. В течение последующих 6-12 часов от начала болезни температура тела достигала максимальных цифр, оставаясь повышенной на протяжении 5 дней, снижаясь в виде кризиса. Помимо лихорадки, у всех больных этой группы отмечались различной интенсивности головная боль, потливость и слабость. Миалгии и артралгии отмечались у 11 человек из 28 больных этой группы. В 64% (18 из 28) наблюдалась инъекция склер, в ряде случаев, сочетаясь с сегментарной гиперемией верхнего плечевого пояса и одутловатостью (пастозностью) лица; кровоизлияния под конъюнктиву не регистрировались. Язык в 54% был обложен белым налетом, у нескольких больных отмечалось жжение и изменение вкуса; очищался язык в течении 3 дней. Регионарная лимфаденопатия в зоне укуса выявлялась в 10 из 28 человек, на фоне лечения прослеживалась быстрая положительная динамика, деструкции не было. В двух случаях наблюдались умеренные явления лимфангоита. В общеклиническом анализе крови отмечалась лейкопения (35%), относительное возрастание доли палочкоядерных нейтрофилов, тромбоцитопения, СОЭ оставалось нормальным.

Форма болезни с поражением органов дыхания. Показаниями к рентгенологическому исследованию легких служили клинические признаки легочной патологии (16 из 76 человек) или предположение о «бессимптомной» нозокомиальной пневмонии, основанное на необычной для иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ) продолжительности лихорадки или ее рецидиве — 2 человека из 76. Сопоставление полученных рентгенологических данных с клинической картиной заболевания и ее динамикой позволило выделить группу больных, у которых поражение органов дыхания доминировало, нередко являясь причиной диагностических ошибок. Эта группа объединила 12 больных с катаральным синдромом (рентгенологически в 3 случая из 12 определялась картина той или иной стадии отека легких)

Таблица 1. Основные клинические проявления у обследованных больных*

Основной синдром****	Лихорадка	Гепатит	Пневмония	Нефропатия	Гастроэнтерит	Менингизм	Миокардит
Число больных	28	9	6	12	4	8	9
Температура тела, °С (макс.)	39,0 [38,8-39,3]	38,9 [38,4-39,2]	39,0 [38,7-39,2]	39,4 [39,0-39,7]	38,9 [38,6-39,5]	38,7 [38,4-39,2]	38,7 [38,7-39,1]
Темпер-ра тела > 38°С (продол-ть)***	4[3-4]	4[2-4]	4[4-4]	4[3-5]	3[3-3]	3[3-4]	5[3-5]
Головная боль	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Слабость	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Боли в пояснице	7,1%	11,1%	33,3%	100%**	0	12,5%	11,1%
Боли в животе	10,7%	33,3%	16,6%	41,6%**	75,0%**	37,5%	11,1%
Желтушное окрашивание кожи	0	66,7%**	0	0	0	0	0
Кашель	10,7%	22,2%	83,3%**	33,3%	0	12,5%	22,2%
Аускультативные изменения в легких	7,1%	11,1%	83,3%**	25,0%	0	0	33,3%
Рвота	25,0%	33,3%	33,3%	50,0%	100%**	75,0%**	22,2%
Ригидность мышц затылка	0	0	0	0	0	100%**	0
Кардиалгия в покое	7,1%	22,2%**	66,7%**	50,0%**	0	12,5%	66,7%**
Одышка в покое	0	0	33,3%**	0	0	0	44,4%**
Цианоз	0	0	16,7%	0	0	0	44,4%**
Диарея	0	0	33,3%**	16,7%	100%**	25,0%**	11,1%
Симптом Пастернацкого (+)	0	0	33,3%**	58,3%**	0	0	0
Олигурия, менее 0,7 л/сутки	7,1%	22,2%	16,7%	83,3%**	25,0%**	12,5%	33,3%**

Примечание: * — интенсивность и продолжительность симптомов не учтена; ** — отличие от лихорадочной формы с $p < 0,05$, *** — округлено до целого, **** — основной синдром помимо лихорадки; миокардиодистрофия и катаральный синдром как сопутствующий включены в различные группы

Таблица 2. Лабораторно-инструментальные данные у обследованных больных*

Основной синдром****	Лихорадка	Гепатит	Пневмония	Нефропатия	Гастроэнтерит	Менингизм	Миокардит
Число больных	28	9	6	12	4	8	9
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	4,9[4,0-4,6]	4,3 [3,9-6,7]	5,5[4,6-7,7]	4,9[3,8-7,0]	5,1[3,9-7,0]	4,0[3,5-7,9]	5,1[3,6-6,0]**
Лимфоциты, %	18,1[14,3-25,7]	15,3 [8,2-21,0]	11,5[6,0-20,2]	22,5 [11,4-32,1]	20,2[10,3-29,7]	10,5[7,7-20,1]	17,2[10,3-18,3]
Тромбоциты, 10 ⁹ /л***	180[130-204]	157 [129-168]	134[115-140]	142[114-197]	149[111-167]	160[115-197]	199[151-246]
СОЭ, мм/час***	12[5-17]	13[5-14]	8[3-17]	8[2-15]	8[2-15]	11[8-14]**	11[6-19]
Протеинурия, > 0.030 г/л	3,5%	22,2%	33,3%	75,0%**	0	0	55,6%**
Лейкоцитурия, > 6 в поле зрения	14,3%	22,2%	33,3%	83,3%**	25,0%	12,5%	22,2%
Эритроцитурия, > 2 в поле зрения	7,1%	11,1%	16,7%	75,0%**	0	0	22,2%
Мочевина, > 8.5 ммоль/л	7,1%	11,1%	16,7%	58,3%**	0	0	33,3%**
АЛат, > 41 МЕ/л	39,2%	100%**	50,0%	58,3%	25,0%	37,5%	44,4%
Билирубин, > 20 мкмоль/л	0	100%**	0	0	0	0	0
КФК-МВ (выявлен)	0	0	0	0	0	0	100%**
Миоглобин (выявлен)	0	0	0	0	0	0	88,9%**
E/A, < 1	10,7%	22,2%	0	60,0%	0	20,0%	66,7%
ФИ по Simpson (%), < 60	0	0	0	0	0	0	66,7%**

Примечание: * — продолжительность симптомов не учтена; ** — отличие от лихорадочной формы с $p < 0,05$, *** — округлено до целого, **** — основной синдром помимо лихорадки; миокардиодистрофия и катаральный синдром как сопутствующий включены в различные группы

и 6 больных с клинико-рентгенологическими проявлениями пневмонии.

Группа больных, в клинической картине которых наряду с лихорадкой отмечено поражение сердца — миокардит или миокардиодистрофия. В результате работы клинико-лабораторные признаки поражения сердца выявлены у 21 чел. (38%). У 15 человек (27%) это поражение носило «функциональный» характер, протекая доброкачественно в виде миокардиодистрофии. В этой группе отсутствовали признаки сердечной недостаточности, уровень кардиоспецифических ферментов оставался нормальным. Клинические проявления включали кардиалгию в покое, чувства нехватки воздуха и тахикардию. Вероятнее всего пусковым моментом этих ощущений была лихорадка, возможно — миалгия и динамика этих симптомов в течении суток являлась следствием динамики лихорадки и миалгии. Отдельно стоит отметить, что все проявления в этой группе возникали с первого дня болезни, но при этом терялись в массе других болезненных ощущений основного заболевания и редко предъявлялись больными активно.

Эхокардиографическое исследование в этой группе выявило нарушение диастолического наполнения левого желудочка — наиболее энергетически затратной фазы сердечного цикла — это состояние встречалось у 11 из 15 человек.

В 6 случаях (11% больных) отмечено увеличение уровня кардиоспецифических ферментов, свидетельствующее о присоединении воспалительного компонента — в этом случае поражение миокарда укладывалось в картину миокардита. У 4 человек (7,2%) из этой группы наблюдались проявления сердечной недостаточности — одышка при умеренной физической нагрузке, акроцианоз, пастозность нижних конечностей. У этих больных отмечалось расширение границ сердца (в т. ч. увеличение кардиоторакальных индексов), глухость тонов, в 2 случаях — дебютировал шум митральной недостаточности. Указанные проявления возникали на 3-5 день болезни, требовали специальной медикаментозной коррекции.

В этой группе больных на фоне диастолической дисфункции ЛЖ регистрировались ЭХО-КГ признаки недостаточности сократительной функции сердца. При этом умеренно снижалась фракция выброса (ФИ), следом увеличивался диастолический объем ЛЖ (КДО), нарушалось взаимное расположение папиллярных мышц, появлялась функциональная регургитация через митральный клапан.

Группа больных, в клинической картине которых наряду с лихорадкой отмечено поражение почек — нефропатия. Полученные в ходе исследования результаты позволили выделить группу больных (12 из 76 человек) клинико-лабораторные проявления поражения почек у которых доминировали, требуя специальных методов диагностики и затрудняя клиническое обоснование диагноза. В этой группе больных наблюдались тяжесть в поясничной области, слабо положительный с-м поколачивания, кратковременная олигоурия, поллакиурия, никтурия. Лабораторные изменения мочи включали увеличение остаточного азота крови (мочевины, креатинина), полиморфный мочевого синдром в виде умеренной лейкоцитурии, эритроцитурии,

регистрировались клетки почечного эпителия, единичные цилиндры, протеинурия не превышала 1,0 гр/л, отмечалась гипостенурия. Ни в одном случае не было зафиксировано изменений паренхимы почечной ткани при УЗИ исследовании.

Группа больных, в клинической картине которых наряду с лихорадкой отмечался менингеальный синдром (менингизм). Ликворологически доказанный менингит при боррелиозе *miyamotoi* не встречался. Проявлений энцефалита так же не наблюдали. Менингеальный синдром находили у 8 больных из 76 обследованных, что при отсутствии плеоцитоза расценивалось как менингизм. Люмбальная пункция являлась переломным моментом в течении болезни — после процедуры отмечалось значительное улучшение самочувствия, уменьшение головной боли.

Группа больных, в клинической картине которых наряду с лихорадкой отмечено поражение ЖКТ — гастроэнтерит. Рвота при боррелиозе *miyamotoi* наблюдалась у 30% больных. У 4 человек рвота сочеталась с диареей — частота дефекации возрастала до 6 в сутки, менялся характер стула — в 2 случаях он был водянистой консистенции, обычного цвета, запаха, без патологических примесей. У этих больных отмечалась дискомфорт (тяжесть) в околопупочной области, пальпаторно — умеренное вздутие, незначительная болезненность терминального отдела подвздошной кишки. Колитические проявления не наблюдались. Стоит отметить, что в 2 случаях гастроэнтерит при боррелиозе *miyamotoi* на определенном этапе болезни доминировал в клинической картине и явился причиной диагностической ошибки.

Группа больных, в клинической картине которых наряду с лихорадкой отмечено поражение печени — гепатит. Увеличение уровня АлАт оказалось весьма характерным для боррелиоза *miyamotoi* — 60%. При этом у 9 больных цитолитический синдром сочетался с клиническими данными (субиктеричность слизистых, дискомфорт в подреберье, незначительное увеличение размеров печени, потемнение мочи) и увеличением уровня билирубина. Пузырные симптомы (Ортнера, Лепене, Керра-Гаусмана) оказывались положительными в 8 случаях из 76, объясняясь возможной сопутствующей патологией. УЗИ и эластометрия не выявляла сколь либо значимых изменений печени и селезенки.

В 26,3% случаев имело место смешанное течение заболевания — так катаральный синдром без пневмонии встречался при гепатите и нефритическом варианте болезни; миокардиодистрофия — при возникновении пневмонии и гепатита; пневмония сочеталась с миокардитом, гепатитом, нефропатией, гастроэнтерит с нефропатией.

Заключение

В настоящее время известно, что под термином ИКБ были объединены два заболевания со схожей эпидемиологией, но различной этиологией: болезнь Лайма, вызываемая боррелиями группы *B. burgdorferi sensu lato*, характеризующаяся эритемой в месте укуса клеща и заболевание, вызываемое *B. miyamotoi*, протекающее в безэритемной форме.

В результате работы выявлена системность поражений при заболевании, вызванном *B. miyamotoi*, описан полиморфизм клинической

картины при этой инфекции. В основе типичного течения заболевания, вызванного *B. miyamotoi* лежит синдром лихорадки и как следствие проявления интоксикации — головная боль, слабость, миалгии, рвота и др. Возможны катаральный синдром, лимфаденопатия, рвота, нарушение сна, сегментарная гиперемия плечевого пояса. Из лабораторных данных типичны — тромбоцитопения, лейкопения с относительным лимфоцитозом.

В ряде случаев, по невыясненным до конца причинам, в патологический процесс вовлекаются внутренние органы — легкие, печень, почки, ЖКТ, сердце проявления поражения которых могут доминировать, затрудняя клиническую диагностику «клещевой инфекции» и являясь причиной диагностической ошибки.

Инфекционный процесс зачастую является провоцирующим фактором в обострении сопутствующей хронической патологии. В ряде случаев это ведет к искажению типичной клинической картины заболевания — гипертрофии отдельных несущественных проявлений, либо появлению нехарактерных для классического заболевания симптомов — в дальнейшем планируется отдельно проанализировать влияние ИКБ, вызванного *B. miyamotoi* на обострение хронической сопутствующей патологии.

Таким образом, необходимо обратить внимание на возможный полиморфизм клинической картины заболевания, вызываемого *B. miyamotoi*, и специфическое исследование на этот «новый» вид клещевой инфекции не только в случае серо-

негативного течения КЭ или ИКБ-БЭФ, но и в случае нетипичного течения другой инфекционной или соматической патологии, в клинике которой имеет место острый (кратковременный) лихорадочный синдром.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anguita J., Hedrick M.N., Fikrig E. // *Fems. Microbiol. Rev.* — 2003. — Vol. 27. — P. 493-504.
2. Anguita J., Samanta S., Revilla B. et al. // *Infect. Immunol.* — 2000. — Vol. 68. — P. 1222-1230.
3. Liang F.T., Nelson F.K., Fikrig E. // *J. Exp. Med.* — 2002. — Vol. 196. — P. 275-280.
4. Lyme Borreliosis and Tick-Borne Encephalitis / Eds. Oschmann P., Kraiczy P. et al. — Bremen, 1999, Germany. — 144 p.
5. Nadelman R.B., Wormser G.P. Lyme borreliosis // *Lancet.* — 1998. — Vol. 352. — P. 557-565.
6. Fukunaga M., Takahashi Y., Tsuruta Y. 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. — P. 804-810.
7. Платонов А.Е., Карань Л.С., Колясникова Н.М. и др. Таксономическая позиция и генетическое разнообразие вида боррелий *Borrelia miyamotoi* — возбудителя «нового» иксодового клещевого боррелиоза. В / Покровский В.И. (ред) // Молекулярная диагностика — 2010. — Т. 2. — М.: Киселева Н.В., 2010. — С. 250-256.
8. Карань Л.С., Рудникова Н.А., Булгакова Т.А. и др. ПЦР-диагностика клинических случаев боррелиозов и риккетсиозов В / Покровский В.И. (ред) // Генодиагностика инфекционных заболеваний. — Т. 2. — М.: Медицина для всех, 2004. — С. 35-37.
9. Платонов А.Е., Карань Л.С., Гаранина С.Б. и др. Природноочаговые инфекции в XXI веке в России // *Эпидемиол. и инфекц. бол.* — 2009. — 2. — С. 38-44.
10. Платонов А.Е., Малеев В.В., Карань Л.С. Боррелиозные возвратные лихорадки: забытые и новые // *Тер. Архив.* — 2010. — 11. — С. 74-80.
11. Platonov A.E., Karan L.S., Kolyasnikova N.M. et al. Humans infected with the relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia // *Emerg. Infect. Dis.* — 2011. — 17 (10). — С. 1816-1822.

УДК 616.366-003.7:616.33-08

Оптимизация лечения больных холелитиазом с сопутствующей патологией желудка

А.Ю. ГОРБУНОВ, Е.Л. БАЖЕНОВ, Я.И. ГРИГУС

Ижевская государственная медицинская академия

Горбунов Александр Юрьевич

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела
426000, Удмуртская Республика, г. Ижевск, ул. Шумайлова, д. 20 кв. 29
тел.: (3412) 45-20-56, 8-912-858-78-57, e-mail: gor-a@udmnet.ru

У пациентов с предкаменной стадией холелитиаза в Удмуртской Республике достаточно часто выявляется хронический гастрит различной степени выраженности с нарушением секреторной функции. Предложенный комплексный метод лечения предкаменной стадии холелитиаза с сопутствующим хроническим гастритом оказывает благоприятное влияние как на структурные компоненты СОЖ, так и на кислотообразовательную и пепсинообразовательную функции желудка.

Ключевые слова: холелитиаз, хронический гастрит, пепсиноген, урсодезоксихолевая кислота, минеральная вода «Увинская».