

Л.А. Анисько, Т.А. Рогачева, И.А. Карпов, В.В. Щерба
**О ПЕРВОМ ЗАРЕГИСТРИРОВАННОМ СЛУЧАЕ
ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗА ЧЕЛОВЕКА
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

УЗ «Городская клиническая инфекционная больница»,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»

*В статье описан случай гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ), впервые зарегистрированный в Республике Беларусь. Гранулоцитарный анаплазмоз человека – инфекционное заболевание, вызываемое грамотрицательной бактерией *Anaplasma phagocytophilum*, которая передается при укусах иксодовых клещей. Клинические проявления заболевания неспецифичны и характеризуются лихорадкой, миалгией, лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией и гиперферментемией. В США и ряде европейских стран (в том числе и в России) в последние годы отмечается рост заболеваемости ГАЧ, а в Республике Беларусь первый случай анаплазмоза был зарегистрирован в 2013 г.*

Ключевые слова: *гранулоцитарный анаплазмоз человека, ГАЧ.*

L.A. Anisko, T.A. Rogacheva, I.A. Karpov, V.V. Scherba
FIRST REGISTERED CASE OF HUMAN GRANULOCYTIC ANAPLASMOSIS IN BELARUS

The article presents first registered case of human granulocytic anaplasmosis in Belarus. Human granulocytic anaplasmosis is infectious disease caused by a gram-negative bacterium Anaplasma phagocytophilum, which is transmitted by the bites of ticks. Clinical manifestations of the disease are nonspecific and are characterized by fever, myalgia, leukopenia, thrombocytopenia, anemia and high transaminases. In the U.S. and some European countries (including Russia) in recent years there has been an increased incidence of slack, and Belarus anaplasmosis first case was recorded in 2013.

Key words: human granulocytic anaplasmosis.

Гранулоцитарный анаплазмоз человека – инфекционное заболевание, вызываемое грамотрицательной бактерией *Anaplasma phagocytophilum* (порядок Rickettsiales, семейство Anaplasmataceae), которая передается при укусах иксодовых клещей и характеризуется лихорадкой, миалгией, лейкопенией, тромбоцитопенией, анемией и гиперферментемией [1,3].

В начале 1990 гг. в США (штаты Мичиган, Висконсин) были описаны случаи лихорадочных состояний пациентов, имевших в анамнезе факт присасывания клеща, и клинически схожих с моноцитарным эрлихиозом человека [4,5]. Однако от эрлихиоза эти случаи отличались наличием специфических телец в гранулоцитах крови, а не в моноцитах. Первоначально данная патология была определена как гранулоцитарный эрлихиоз человека. Сравнительно недавно заболевание переименовано в гранулоцитарный анаплазмоз человека, или ГАЧ, а после филогенетического анализа *A.phagocytophilum* переклассифицирована как представитель рода *Anaplasma* [5]. По данным CDC в период с 1994 по 2005 гг. зарегистрировано более 2900 случаев, с ежегодной заболеваемостью 1,6 случая на 1 000 000 жителей США. Наиболее высокая заболеваемость в Америке зарегистрирована в штатах Коннектикут (14-16 случаев на 100 000 населения), Висконсин (24-58 случаев на 100 000 населения) и Нью-Йорк (2,7 случая на 100 000 населения) [6-8].

В Европе ГАЧ впервые был зарегистрирован в Словении [9]. Затем случаи данного заболевания стали регистрироваться и в других странах. Анаплазмоз регистрируется в сезон активности клещей с мая по октябрь, длительность инкубационного периода варьируется от 5 до 21 дня, в среднем 11 суток. Клинические симптомы гранулоцитарного анаплазмоза человека неспецифичны и включают озноб, головную боль, лихорадку, артралгии и миалгии. Изредка отмечали боли в животе, диарею, кашель, сыпь. [10-12]

Всемирной организацией здравоохранения даны рекомендации по постановке диагноза анаплазмоза - это лихорадочное состояние, возникшее после укуса клеща. Лабораторными критериями подтверждения этиологии инфекционного процесса являются обнаружение морулы в гранулоцитах или/и обнаружение ДНК ГАЧ методом полимеразной цепной реакции со специфическими праймерами, или сероконверсия, или четырехкратное увеличение титра антител, либо

выделение возбудителя (культивирование) [13].

По данным литературы течение заболевания почти у 50% пациентов может быть тяжелым, в примерно 17% требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии и реанимации. Описаны случаи возникновения сильнейшей головной боли у пациентов с ГАЧ, в связи с чем им проводилась люмбальная пункция. При исследовании ликвора отмечается лимфоцитарный плеоцитоз с умеренным увеличением белка. Несмотря на то, что летальность от анаплазмоза зарегистрирована в 1%, могут возникнуть следующие осложнения: сепсис или синдром токсического шока, дыхательная недостаточность, рабдомиолиз, панкреатит, острая почечная недостаточность, кровотечение, неврологические проявления, такие как брахиальная плексопатия и демиелинизирующая полинейропатия [1,2].

A.phagocytophilum in vitro по литературным данным хорошо восприимчива к антибиотикам тетрациклинового ряда. Традиционно препаратом выбора является доксициклин в силу своей хорошей переносимости пациентами и благоприятных фармакокинетических свойств. В случае индивидуальной непереносимости доксициклина и наличия противопоказаний к его приему (беременность, аллергические реакции на тетрациклины в анамнезе), может использоваться рифампицин.

Описание случая

Пациентка В., 31 год, поступила летом 2013 года в инфекционную клинику с жалобами на головную боль, боль в шейном отделе позвоночника, чувство скованности в шее, плечах, увеличения температуры до 37,4-37,5°C.

Анамнез заболевания: считает себя больной 3 недели, когда появились боли в шейном отделе позвоночника. Принимала нестероидные противовоспалительные средства (диклоберл), которые эффекта не дали. Через 1,5 недели появились головные боли, рвота и подъем температуры тела до 37,5°C. В течение 5 дней находилась на лечении в терапевтическом отделении ЦРБ и была выписана без улучшения.

Эпидемиологический анамнез: проживала в частном доме, отмечала укусы клещей в 2011-2013 гг. и возможный контакт с грызунами.

Анамнез жизни: ОРЗ, остеохондроз шейного отдела позвоночника.

При поступлении: сознание ясное, положение активное, кожные покровы обычной окраски чистые, видимые слизистые без изменений, мышечная и костно-суставная система без отклонений от нормы, пульс – 70 ударов/мин, АД 110/70 мм рт ст., тоны сердца ясные, ритмичные, границы сердца не расширены, дыхание везикулярное, частота дыхания – 18 в минуту, живот мягкий, безболезненный. Диурез и стул в норме. Ригидность затылочных мышц на 2 см, опущение левого угла рта. ЭКГ в норме.

Диагноз при поступлении – «менингит-?»

Общий анализ крови: лейкоциты – $6,5 \cdot 10^9$ /л, эритроциты – $5,39 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин – 163 г/л, тромбоциты – $263 \cdot 10^9$ /л; среди лейкоцитов эозинофилы – 1%, палочкоядерные нейтрофилы – 3%, сегментоядерные нейтрофилы – 59%, лимфоциты – 35%, моноциты – 2%, СОЭ-8 мм/ч.

Биохимические показатели крови: глюкоза, АЛТ, АСТ, мочевины, СРБ в пределах нормальных значений.

Кровь на боррелиоз НРИФ: суммарные антитела отрицательны.

Общий анализ мочи без особенностей.

Исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) при поступлении бесцветная, прозрачная, р.Панди 2+, белок – 1,1 г/л, глюкоза – 2,8 ммоль/л; цитоз – $601 \cdot 10^6$ /л, из них: макрофаги 1%, нейтрофилы 3%, лимфоциты 96%;

через 2 недели - ликвор бесцветный, прозрачный, р.Панди слабо положительная, белок – 0,24 г/л, глюкоза – 2,4 ммоль/л, цитоз – $218 \cdot 10^6$ /л - лимфоциты 100%.

Иммуноферментное исследование крови: ЦМВ IgM – отрицательно, ВПГ IgM – отрицательно, IgG - выявлены, ЭВ IgM – отрицательно, ВКЭ IgM отрицательно, IgG отрицательно.

ПЦР ЦСЖ при поступлении: ВПГ I-II типа, ВЭБ, ЦМВ, ВЗВ, ЭВ, ВКЭ, ЛБ, МЭЧ – геном не обнаружен; ГАЧ – ДНК выявлена.

ПЦР плазмы: ВПГ I-II типа, ВЭБ, ЦМВ, ВЗВ, ЭВ, ВКЭ, КБ, МЭЧ, ГАЧ – геном не обнаружен.

Лечение: доксициклин, церебролизин, адаптол, эмоксипин, пирацезин, диакарб, глюкоза, инсулин.

Заключительный диагноз: «Анаплазмоз, менингеальная форма, средней тяжести».

Выписана через 15 дней в удовлетворительном состоянии.

До этого случая в Беларуси не было ни одного зарегистрированного заболевания ГАЧ, однако по данным исследования зараженности клещей *Anaplasma phagocytophilum* РНПЦ эпидемиологии и микробиологии в 2011 г. из 19 исследованных пулов методом ПЦР в 2х выявлено наличие ДНК ГАЧ, что свидетельствует о циркуляции анаплазм в клещах на территории Республики Беларусь.

В клинической картине заболевания пациентки В. преобладали такие симптомы, как головная боль, лихорадка. Следует отметить, что при наличии неврологической симптоматики для постановки диагноза гранулоцитарный анаплазмоз человека важны результаты клинического и биохимического исследований ликвора, в которых отмечались выраженный лимфоцитарный плеоцитоз и значительный уровень белка. С помощью метода ПЦР была выявлена ДНК

Anaplasma phagocytophilum в ЦСЖ, что и послужило ключевым фактом в расшифровке этиологии патологического процесса. После назначения адекватной антибиотикотерапии пациентка выздоровела и была выписана в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, в Республике Беларусь имеются случаи заражения людей *Anaplasma phagocytophilum* через укусы клещей, что требует включения в перечень исследований пациентов с подозрением на клещевую инфекцию методов лабораторной диагностики ГАЧ.

При исследовании ликвора характерным для менингеальной формы ГАЧ являются выраженный лимфоцитарный плеоцитоз в ЦСЖ (96-100%), который сохраняется довольно длительное время (14 дней).

Для этиологической расшифровки инфекционной процесса важны результаты исследований по выявлению генома возбудителя в биоматериале.

Литература

1. *Human Granulocytic Anaplasmosis*; Johan S. Bakken, MD, Ph.D., Stephen Dumler, MD; *Infect Dis Clin N Am* 22 (2008) 433–448;
2. *Type IV secretion in the obligatory intracellular bacterium Anaplasma phagocytophilum*; Microreview, Yasuko Rikihisa,* Mingqun Lin and Hua Niu, *Cellular Microbiology* (2010) 12(9), 1213–1221;
3. *First detection of the Anaplasma phagocytophilum groEL-A genotype in man*. Elisabeth Haschke-Becher a, Rainer Bernauer b, Anna-Maria Walleczek a, Petra Apfalter c, Shahrzad Afazel-Saeedi a, Joerg Kraus b, Gunther Ladurner a,b, Peter Strasse, *Journal of Infection* (2010) 60;
4. *Walls, JJ, Greig B, Neitzel DF, et al. Natural infection of small mammal species in Minnesota with the agent of human granulocytic ehrlichiosis*. *J Clin Microbiol* 1997;35:853–5.
5. *Chapman, AS, Bakken JS, Folk SM, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichiosis, and anaplasmosis—United States: a practical guide for physicians and other health-care and public health professionals*. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-4):1–27.
6. *Bakken, JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis*. *Clin Infect Dis* 2000;31: 554–60.
7. *Bakken, JS, Krueth J, Wilson-Nordskog C, et al. Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis*. *JAMA* 1996;275:199–205.
8. *Bakken, JS, Dumler JS. Ehrlichiosis and anaplasmosis*. *Infect Med* 2004;21: 433–51.
9. *Borrelia burgdorferi and Anaplasma phagocytophilum coinfection*. Micha Loebermann etc. *Emerg Infect Dis*. 2006 February; 12(2): 353–355. Ссылка <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3373081/>
10. *Human granulocytic anaplasmosis: First reported case in Canada*. Michael D Parkins etc. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2009 Autumn; 20(3): p100–p102.
11. *First described case of human granulocytic anaplasmosis in a patient in Eastern Austria*. Vogl UM. *Wiener Medizinische Wochenschrift* February 2010, Volume 160, Issue 3-4, pp 91-93.
12. *Human anaplasmosis: the first Spanish case confirmed by PCR*. J. C. GARCÍA. *Ann NY Acad Sci*. 2006 Oct;1078:545-7.
13. *Brouqui, P, Bacellar F, Baranton G, Birtles RJ, Björnsdóttir A, Blanco JR, Caruso G, Cinco M, Fournier PE, Francavilla E, Jesenius M, Kazar J, Laferl H, Lakos A, Lotric-Furlan S, Maurin M, Oteo JA, Parola P, Perez-Eid C, Peter O, Postic D, Raoult D, Tellez A, Tselentis Y, Wilske B: Guidelines for the diagnosis of tick-borne bacterial diseases in Europe*. *Clin Microbiol Infect* 2004, 10, 1108–1132. Ссылка <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-0691.2004.01019.x/full>

Поступила 28.02.2014