

УДК 616.993.192.5

ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ АНАПЛАЗМОЗ ЧЕЛОВЕКА*Волосач О.С.*

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В статье приведена характеристика этиологии, эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений, диагностики, лечения и профилактики гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) с целью углубления знаний практических врачей и студентов об инфекциях, передаваемых клещами.

Ключевые слова: гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ), *A. phagocytophilum*, иксодовые клещи, клещевые заболевания.

Сезон активности клещей, как правило, совпадает с активным посещением населением лесопарковой зоны, работой на приусадебных участках и т.п., что, несомненно, увеличивает риск инфицированности людей возбудителями заболеваний, передаваемыми клещами. Практические врачи в настоящее время хорошо осведомлены о таких инфекциях, передаваемых клещами, как вирусный клещевой энцефалит и болезнь Лайма. Вместе с тем спектр инфекционных заболеваний, передаваемых клещами, значительно шире. Иксодовые клещи являются активными переносчиками опасного для человека заболевания – гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ), о котором осведомленность врачей лечебной сети значительно ниже.

Нередко контакт с клещом таит угрозу заражения несколькими инфекционными заболеваниями одновременно. Как считает Э.И. Коренберг, любое заболевание, возникшее в результате укуса клещом, следует рассматривать как потенциальную микст-инфекцию [8]. Смешанные клещевые инфекции могут быть представлены одновременно несколькими видами возбудителей: боррелии, анаплазмы, эрлихии и др. [1, 18]. В 2014 г. в Гродненской областной инфекционной клинической больнице был зарегистрирован случай микст-инфекции клещевого энцефалита и ГАЧ [5].

Впервые ГАЧ диагностирован в США в 1991 г., а его этиология уточнена в 1994 г. [15, 16]. Инфицированность иксодовых клещей возбудителями ГАЧ, по литературным данным, составляет в России 6-19%, в Польше – 24,7%, в Беларуси – 4,3% (в парках и лесопосадках Минска) и 27,3% (в Беловежской пуше, Каменецкий район) [9].

Этиология, эпидемиология. ГАЧ относится к острым инфекционным заболеваниям с полиморфной клиникой. Возбудителем заболевания является *Anaplasma phagocytophilum* – облигатный внутриклеточный грамотрицательный микроорганизм, относящийся к роду *Anaplasma*, семейства *Anaplasmataceae*. Основным резервуаром и переносчиками инфекции являются иксодовые клещи. Резервуаром инфекции в природе, кроме клещей, являются животные: грызуны, олени, собаки и др., а также птицы, миграция которых способствует распространению инфицированных клещей в другие регионы. Анаплазмия у животных сохраняется в течение нескольких недель, в этот период они становятся источником инфекции для ранее интактных клещей на всех стадиях их развития. Предполагается трансовариальная передача анаплазм клещами. Заражение человека ГАЧ происходит трансмиссивным путем при укусе инфицированными клещами. Больной человек не представляет опасности для окружающих как источник инфекции.

Для ГАЧ характерна весенне-летняя сезонность, связанная с периодами активности и повышенной численности клещей. *Anaplasma phagocytophilum*

обнаруживается в тех же очагах, что и патогенные для человека виды боррелий и другие виды возбудителей заболеваний, передаваемых клещами [1].

Патогенез на начальной стадии обусловлен процессом внедрения возбудителя в организм человека через кожу, первичный аффект, как правило, отсутствует. Со слюной клеща возбудитель проникает в подлежащие ткани и распространяется гематогенным путем по всему организму. Анаплазмы инфицируют гранулоциты, в первую очередь зрелые нейтрофилы. Внутри цитозоли лейкоцитов формируются морулы – колонии зрелых бактерий. При инфицировании клеток-мишеней происходит внедрение в клетку, размножение в цитоплазматической вакуоли и выход из клетки. Процесс сопровождается поражением макрофагов селезенки, печени, лимфатических узлов, костного мозга и других органов, вызывая воспалительные процессы в них. Поражение лейкоцитов и воспалительные изменения во внутренних органах сопровождаются угнетением защитных механизмов организма и способствуют присоединению бактериальных, грибковых, вирусных инфекций [7].

Клинические проявления. Инкубационный период колеблется от 3 дней до 3 недель (в среднем до 14 дней). Клинические проявления ГАЧ имеют широкий спектр проявлений: от бессимптомной или субклинической формы до тяжелого, угрожающего жизни пациента течения, вплоть до летального исхода, к которому чаще приводит наличие оппортунистических инфекций.

Легкие формы заболеваний проявляются в виде недомоганий, напоминающих синдром респираторной инфекции. В манифестной форме заболевание начинается остро, с высокой лихорадки с ознобом, слабости, тошноты, головной боли, миалгий, артралгий и других симптомов интоксикации, напоминающих ОРВИ [3]. Нередко пациенты предъявляют жалобы на боль в горле, першение и кашель. Иногда отмечаются потеря аппетита, боли в животе, рвота, диарея, чувство тяжести в правом подреберье.

В более тяжелых случаях наблюдаются неврологические нарушения, общезлозные симптомы, кровотечения, затрудненность дыхания, почечная недостаточность, расстройства функции желудочно-кишечного тракта. Со стороны сердечно-сосудистой системы чаще отмечается брадикардия и понижение артериального давления. На ЭКГ отмечаются признаки нарушения проводимости миокарда. Нередко отмечается поражение печени в виде безжелтушного гепатита, с повышением активности печеночных трансаминаз при нормальных показателях билирубина в биохимическом анализе крови. Поражение почек проявляется в виде нефропатии, с изменением общего анализа мочи, отмечается повышение уровня креатинина и мочевины в биохимическом анализе крови [3, 13]. Иногда может развиваться

менингоэнцефалит. Высыпания на коже для ГАЧ не характерны и чаще свидетельствуют о микст-инфекции [2]. Продолжительность лихорадочного периода колеблется от нескольких дней до 3 недель.

При общеклиническом лабораторном обследовании для гемограммы пациентов с ГАЧ характерна лейкопения со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, умеренное увеличение СОЭ, нередко отмечается анемия и панцитопения. В общем анализе мочи отмечается гипоизостенурия, протеинурия, гематурия [3]. В биохимическом анализе крови, наряду с повышением активности АСТ, АЛТ, ЛДГ, креатинина и мочевины, увеличивается С реактивный белок.

На рентгенограмме легких могут обнаруживаться признаки бронхита или пневмонии, увеличение лимфатических узлов.

При тяжелом течении заболевания, более характерном для лиц с иммунодефицитами, могут развиваться осложнения в виде инфекционно-токсического шока, атипичной пневмонии, миокардита, острой почечной, дыхательной недостаточности, коагулопатии, кровотечений. Нередко на фоне ГАЧ манифестируют оппортунистические инфекции.

Диагностика. Клиническая диагностика ГАЧ затруднена в силу неспецифичности клинических проявлений [13]. Специфический патогномичный признак ГАЧ отсутствует. Дифференциальную диагностику следует проводить с инфекционным мононуклеозом, вирусными гепатитами, энтеровирусными и цитомегаловирусной инфекциями, респираторными заболеваниями, менингоэнцефалитами, эндокардитом, клещевым боррелиозом, лептоспирозом и с некоторыми другими заболеваниями.

Большое значение имеет тщательный сбор эпидемиологического анамнеза. Особое внимание при сборе эпидемиологического анамнеза следует обращать на факт присасывания клеща, проживание или пребывание в районе, эндемичном по инфекциям, передаваемым клещами, посещение леса, лесопарковой зоны. Данные эпидемиологического анамнеза в совокупности с клиническими проявлениями позволяют определить правильное направление диагностического поиска. Определенное вспомогательное значение могут иметь изменения в гемограмме. Но основой этиологической расшифровки диагноза является лабораторное обследование пациента.

С помощью метода прямой темнопольной микроскопии тонкого мазка, окрашенного по Романовскому-Гимзе, в лейкоцитах возможно обнаружение колоний зрелых бактерий, «морул» (рисунок). Количество возбудителей ГАЧ в одном лейкоците может достигать от несколько десятков до нескольких сотен микроорганизмов. Данный метод более информативен при высоком уровне анаплазмии, в острой фазе заболевания. Кроме того, метод прямой микроскопии является в большей мере субъективным, при котором ведущее значение имеют опыт и знания врача, проводящего исследование.

Культуральный метод лабораторного подтверждения анаплазмоза не нашел широкого применения в связи с трудоемкостью исследования.

Достоверным методом диагностики ГАЧ является выявление ДНК *Anaplasma phagocytophilum* методом полимеразная цепная реакция (ПЦР) [10, 19]. Материалом для исследования в ПЦР служат плазма крови, лейкоцитарная фракция, ликвор, могут исследоваться клещи [6].

Из серологических методов диагностики могут

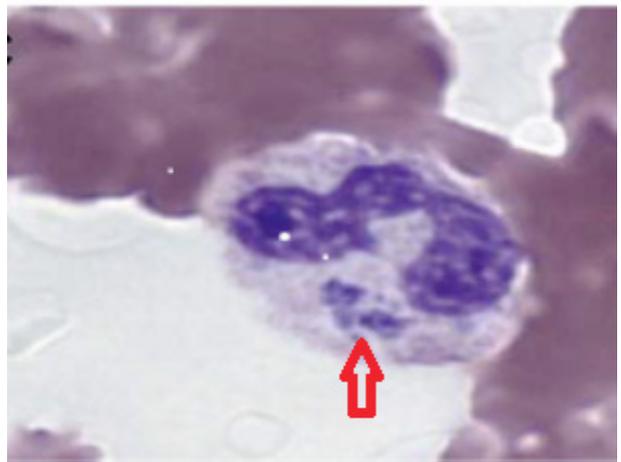


Рисунок. – Колонии зрелых бактерий – «морулы» в препарате крови

использоваться иммуноферментный анализ (ИФА) и непрямая реакция иммунофлюоресценции (НРИФ) [12, 14]. С помощью ИФА выявление IgM в сыворотке крови пациента возможно не ранее 7-10 дня с момента появления первых симптомов болезни, с максимумом на 12–18-й день, затем их концентрация постепенно снижается. Не исключены ложноположительные реакции. IgG появляются с первых дней заболевания, концентрация их постепенно увеличивается, достигая максимальных значений примерно через месяц после появления симптомов заболевания [10]. Более достоверным считается серологическое подтверждение с использованием парных сывороток при четырехкратном и более нарастании титра IgM при исследовании сывороток крови с интервалом в 2-4 недели или при сероконверсии IgM на IgG [11].

Диагностический титр НРИФ 1:64 и выше. В настоящее время НРИФ используют реже, в основном из-за ее недостаточной специфичности [17, 20].

Недостатком серологических методов исследования также является их ретроспективное значение, а ранняя диагностика заболевания важна для назначения своевременного этиотропного лечения заболевания и предотвращения развития его осложнений, особенно у лиц с первичными и вторичными иммунодефицитами.

Этиотропная терапия. Основой лечения ГАЧ является антибиотикотерапия [4, 13]. Анаплазма чувствительна к антибиотикам группы тетрациклинов, поэтому препаратом выбора является доксициклин, который назначают per os по 100 мг 2 раза в сутки. Курс лечения 10-21 день. Можно использовать тетрациклин, который применяют внутрь по 500 мг 4 раза в сутки в течение 10-14 дней. Невзирая на чувствительность анаплазмы к левомицетину, использование его нежелательно из-за возможных побочных реакций: гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения и т.п.

Беременным, кормящим женщинам и детям назначают амоксициллин или защищенные пенициллины в возрастных дозировках.

Профилактика ГАЧ направлена на снижение численности клещей в природных очагах с помощью дезинсекционных мероприятий. Индивидуальная профилактика направлена в первую очередь на снижение риска присасывания клещей при посещении загородных зон, леса, садовых участков, что предусматривает ношение одежды, максимально закрывающей поверхность тела, использование репеллентов, само- и взаимоосмотр на факт нахождения клещей

после посещения зон их обитания [7]. В случае обнаружения присосавшегося клеща важно его раннее удаление. Вопрос об антибиотикопрофилактике ГАЧ решается врачом индивидуально в каждом случае. Если антибиотики назначены в течение 3 дней по-

сле присасывания клеща, используется сокращенная схема антибиотикопрофилактики (5-7 дней), в случае более позднего обращения к врачу используют полную схему профилактического приема антибиотиков.

Литература

1. Алексеев, А. Н. Трансмиссивные болезни: происхождение и механизмы, обеспечивающие их передачу кровососущими членистоногими / А. Н. Алексеев // Инфекционные болезни: проблемы здравоохранения и военной медицины : тез. докл. Российской науч.-прак. конф. – СПб., 2006. – С. 65–68.
2. Алешковская, Е. С. Клинико-эпидемиологические аспекты смешанных клещевых инфекций в эндемичном регионе / Е. С. Алешковская, Н. А. Благов, В. А. Базунова // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 1. – С. 44-47.
3. Афанасьева, М. В. Гранулоцитарный анаплазмоз человека: особенности клинических проявлений в России / М. В. Афанасьева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2006. – Т. 4, № 2. – С. 24-28.
4. Афанасьева, М. В. Лечение гранулоцитарного анаплазмоза человека / М. В. Афанасьева, Н. Н. Воробьева // Инфекционные болезни. – 2007. – Т. 5., № 2. – С. 92-93.
5. Богуцкий, М. И. О первом случае гранулоцитарного анаплазмоза человека в северо-западном регионе Беларуси / М. И. Богуцкий, Е. Н. Кроткова // Актуальные вопросы медицины : материалы ежегодной итоговой науч.-прак. конф., Гродно, 27 января 2015 г. / УО «Гродненский гос. мед. ун-т» ; отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно, 2015. – Ч. 1. – С. 83-85.
6. Бондаренко, Е. И. Комплексный подход к выявлению возбудителей инфекций, переносимых клещами, с помощью ПЦР-анализа с детекцией в режиме реального времени / Е. И. Бондаренко [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – Т. 111, № 4. – С. 33-36.
7. Коренберг, Э. И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в Пермском крае (этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика) / Э. И. Коренберг [и др.]. – Пермь, 2007. – С. 17-37.
8. Коренберг, Э. И. Микст-инфекции, передающиеся иксодовыми клещами: современное состояние проблемы / Э. И. Коренберг // Успехи современной биологии. – Т. 123, № 5. – С. 475-486.
9. Пиневиц, Д. Анаплазмоз – в «подарок» от клеща / Д. Пиневиц // Медицинский вестник. – 2011. – № 31. – 4 авг. – С. 6.
10. Тетерин, В. Ю. Иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция в лабораторной диагностике гранулоцитарного анаплазмоза человека / В. Ю. Тетерин [и др.] // Журнал инфектологии – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 33-39.
11. Aguero-Rosenfeld, M. E. Diagnosis of human granulocytic ehrlichiosis: state of the art / M. E. Aguero-Rosenfeld // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2002. – № 4. – P. 233-239.
12. Aguero-Rosenfeld, M. E. Serology of culture-confirmed cases of human granulocytic ehrlichiosis / M. E. Aguero-Rosenfeld [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2000. – № 2. – P. 635-638.
13. Bakken, J. S. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis / J. S. Bakken, J. S. Dumler // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1078. – P. 236-247.
14. Bakken, J. S. Human granulocytic ehrlichiosis / J. S. Bakken, J. S. Dumler // Clin. Infect. Dis. – 2000. – № 2. – P. 554-560.

Literatura

1. Alekseev, A. N. Transmissivnye bolezni: proisxozhdenie i mexanizmy', obespechivayushhie ix peredachu krovososushhimi chlenistonogimi / A. N. Alekseev // Infekcionny'e bolezni: problemy' zdavoohraneniya i voennoj mediciny' : tez. dokl. Rossijskoj nauch.-prak. konf. – SPb., 2006. – S. 65–68.
2. Aleshkovskaya, E. S. Kliniko-e'pidemiologicheskie aspekty' smeshanny'x kleshhev'y'x infekcij v e'ndemichnom regione / E. S. Aleshkovskaya, N. A. Blagov, V. A. Bazunova // Zhurnal infektologii. – 2013. – T. 5, № 1. – S. 44-47.
3. Afanas'eva, M. V. Granulocitarnyj anaplazmoz cheloveka: osobennosti klinicheskix proyavlenij v Rossii / M. V. Afanas'eva [i dr.] // Infekcionny'e bolezni. – 2006. – T. 4, № 2. – S. 24-28.
4. Afanas'eva, M. V. Lechenie granulocitarnogo anaplazmoza cheloveka / M. V. Afanas'eva, N. N. Vorob'eva // Infekcionny'e bolezni. – 2007. – T. 5., № 2. – S. 92-93.
5. Boguckij, M. I. O pervom sluchae granulocitarnogo anaplazmoza cheloveka v severo-zapadnom regione Belarusi / M. I. Boguckij, E. N. Krotkova // Aktual'ny'e voprosy' mediciny' : materialy' ezhegodnoj itogovoj nauch.-prak. konf., Grodno, 27 yanvarya 2015 g. / UO «Grodenskij gos. med. un-t» ; otv. red. V. A. Snezhickij. – Grodno, 2015. – Ch. 1. – S. 83-85.
6. Bondarenko, E. I. Kompleksny'j podxod k vy'javleniyu vzbuditelej infekcij, perenosimy'x kleshhami, s pomoshh'yu PCR-analiza s detekciej v rezhime real'nogo vremeni / E. I. Bondarenko [i dr.] // Sibirskij medicinskij zhurnal. – 2012. – T. 111, № 4. – S. 33-36.
7. Korenberg, E. I. Infekcii, peredayushhiesya iksodovy'mi kleshhami v Permskom krae (e'tiologiya, e'pidemiologiya, patogenez, klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika) / E. I. Korenberg [i dr.]. – Perm', 2007. – S. 17-37.
8. Korenberg, E. I. Mikst-infekcii, peredayushhiesya iksodovy'mi kleshhami: sovremennoe sostoyanie problemy' / E. I. Korenberg // Uspexi sovremennoj biologii. – T. 123, № 5. – S. 475-486.
9. Pinevich, D. Anaplazmoz – v «podarok» ot kleshha / D. Pinevich // Medicinskij vestnik. – 2011. – № 31. – 4 avg. – S. 6.
10. Teterin, V. Yu. Immuofermentny'j analiz i polimeraznaya cepnaya reakciya v laboratornoj diagnostike granulocitarnogo anaplazmoza cheloveka / V. Yu. Teterin [i dr.] // Zhurnal infektologii – 2012. – T. 4, № 2. – S. 33-39.
11. Aguero-Rosenfeld, M. E. Diagnosis of human granulocytic ehrlichiosis: state of the art / M. E. Aguero-Rosenfeld // Vector Borne Zoonotic Dis. – 2002. – № 4. – P. 233-239.
12. Aguero-Rosenfeld, M. E. Serology of culture-confirmed cases of human granulocytic ehrlichiosis / M. E. Aguero-Rosenfeld [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2000. – № 2. – P. 635-638.
13. Bakken, J. S. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis / J. S. Bakken, J. S. Dumler // Ann. N. Y. Acad. Sci. – 2006. – V. 1078. – P. 236-247.
14. Bakken, J. S. Human granulocytic ehrlichiosis / J. S. Bakken, J. S. Dumler // Clin. Infect. Dis. – 2000. – № 2. – P. 554-560.
15. Bakken, J. S. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States. A new species emerging? / J. S.

15. Bakken, J. S. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States. A new species emerging? / J. S. Bakken [et al.] // JAMA. – 1994. – № 3. – P. 212-218.
16. Chen, S. M. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease / S. M. Chen [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1994. – № 3. – P. 589-595.
17. Ismail, N. Human ehrlichiosis and anaplasmosis / N. Ismail, K. C. Bloch, J. W. McBride // Clin. Lab. Med. – 2010. – № 1. – P. 261-292.
18. Levin, M. L. Disparity in the natural cycles of Borrelia burgdorferi and the agent of human granulocytic ehrlichiosis / M. L. Levin, F. des Vignes, D. Fish // Emerg. Infect. Dis. – 2000. – V. 5, № 2. – P. 204-208.
19. Massung, R. F. Nested PCR assay for detection of granulocytic ehrlichiae / R. F. Massung [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1998. – № 4. – P. 1090-1095.
20. Wormser, G. P. False-positive Lyme disease serology in human granulocytic ehrlichiosis / G. P. Wormser [et al.] // Lancet. – 1996. – № 9006. – P. 981-982.
- Bakken [et al.] // JAMA. – 1994. – № 3. – P. 212-218.
16. Chen, S. M. Identification of a granulocytotropic Ehrlichia species as the etiologic agent of human disease / S. M. Chen [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1994. – № 3. – P. 589-595.
17. Ismail, N. Human ehrlichiosis and anaplasmosis / N. Ismail, K. C. Bloch, J. W. McBride // Clin. Lab. Med. – 2010. – № 1. – P. 261-292.
18. Levin, M. L. Disparity in the natural cycles of Borrelia burgdorferi and the agent of human granulocytic ehrlichiosis / M. L. Levin, F. des Vignes, D. Fish // Emerg. Infect. Dis. – 2000. – V. 5, № 2. – P. 204-208.
19. Massung, R. F. Nested PCR assay for detection of granulocytic ehrlichiae / R. F. Massung [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1998. – № 4. – P. 1090-1095.
20. Wormser, G. P. False-positive Lyme disease serology in human granulocytic ehrlichiosis / G. P. Wormser [et al.] // Lancet. – 1996. – № 9006. – P. 981-982.

HUMAN GRANULOCYTIC ANAPLASMOSIS

Volosach O.S.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

The article describes the characteristics of the etiology, epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, treatment and prevention of human granulocytic anaplasmosis (HGA) in order to deepen the knowledge of practitioners and students about infectious diseases transmitted by ticks.

Key words: human granulocytic anaplasmosis (HGA), *A. phagocytophilum*, ixodid ticks, tick-borne diseases.

Адрес для корреспонденции: e-mail: o.vol@tut.by

Поступила 20.02.2015