

579.881.14Ehrlichia+579.881.31Anaplasma](571.620)

РАСПРОСТРАНЕНИЕ НА ТЕРРИТОРИИ ХАБАРОВСКОГО КРАЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО АНАПЛАЗМОЗА ЧЕЛОВЕКА И МОНОЦИТАРНОГО ЭРЛИХИОЗА ЧЕЛОВЕКА

А.Г. Драгомерецкая¹, Т.В. Мжельская¹, О.Е. Троценко¹, А.П. Романова¹,
Л.И. Иванов², Н.П. Высочина²

¹ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация

²ФКУЗ Хабаровская противочумная станция Роспотребнадзора, г. Хабаровск, Российская Федерация

Представлены результаты изучения инфицированности возбудителями гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза человека голодных и напивавшихся иксодовых клещей, собранных и удаленных после присасывания к человеку на территории Хабаровского края в 2014-2017 гг. На наличие антител к возбудителям заболеваний обследованы жители шести административных районов края. В биологическом материале от населения трех обследованных территорий были выявлены антитела к возбудителям заболеваний. Полученные результаты свидетельствуют о циркуляции возбудителей гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза человека на территории Хабаровского края.

Ключевые слова: гранулоцитарный анаплазмоз человека, моноцитарный эрлихиоз человека, иксодовые клещи, клещевые трансмиссивные инфекции

DISTRIBUTION IN THE TERRITORY OF Khabarovsk Territory OF THE FORMATORS OF GRANULOCYTE ANAPLASMOSIS OF HUMAN AND MONOCYTARY HERRYCHIOSIS OF HUMAN

A.G. Dragomeretskaya¹, T.V. Mzhelskaya¹, O.E. Trotsenko¹, A.P. Romanova¹, L.I. Ivanov², N.P. Vysochina²

¹FBIS Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service on consumers rights protection and human wellbeing, Khabarovsk, Russian Federation

²Khabarovsk Antiplateau Research Institute of Federal service for surveillance on customer rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russian Federation

The results of the study of the infection of granulocyte anaplasmosis and monocyte erlichiosis by human pathogens of hungry and nourishing ixodid mites collected and removed after sucking to a person in the territory of the Khabarovsk Territory in 2014-2017 are presented. For the presence of antibodies to pathogens, residents of six administrative districts of the province were examined. Biological material from the population of the three surveyed territories revealed antibodies to pathogens. The obtained results testify to the circulation of pathogens of granulocyte anaplasmosis and monocytic human erlichiosis in the Khabarovsk Territory.

Key words: human granulocyte anaplasmosis, monocytic human erlichiosis, ixodid mites, tick borne transmissible infections

Введение

Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) и моноцитарный эрлихиоз человека (МЭЧ) – природно-очаговые трансмиссивные инфекционные заболевания, переносчиками и резервуарами возбудителей которых являются иксодовые клещи. Возбудители заболеваний – внутриклеточные микроорганизмы, альфа-протеобактерии (*Anaplasma phagocytophilum* для ГАЧ, *Ehrlichia muris* и *Ehrlichia chaffeensis* для МЭЧ), относящиеся к семейству Anaplasmataceae. Они поражают лейкоциты (преимущественно, гранулоциты при ГАЧ, моноциты и мононуклеарные фагоциты при МЭЧ) и эндотелиальные клетки сосудов [1, 5]. Возбудители ГАЧ и МЭЧ выявлены у клещей во многих странах Европы, в России, Монголии, Корею, Китае, Японии и США [1, 13, 15, 16]. Жизненный цикл этих бактерий включает стадии размножения в иксодовых клещах и позвоночных животных – прокормителях, также

являющихся резервуарами инфекций. Инфицирование клещей происходит во время кровососания на зараженных хозяевах [1, 5].

Существование природных очагов ГАЧ и МЭЧ на территории России было впервые показано совместными исследованиями российских и зарубежных ученых, проведенными в Пермском крае в 1999 году [4]. По данным Е.А. Платонова и соавт. (2009), на территории Российской Федерации (РФ) генетический материал возбудителей ГАЧ и МЭЧ был обнаружен в иксодовых клещах в 1-10% и 2-30% проб соответственно [7].

В Хабаровском крае в разные годы у имаго иксодовых клещей, собранных с растительности, ДНК *A.phagocytophilum* была выявлена в 3,7-8,7% случаев, *E.muris* – в 5,6%-11,4% случаев [9]. В Приморском крае уровень инфицированности иксодовых клещей, снятых с людей, возбудителями ГАЧ и МЭЧ составлял 1,4% и 4,3% соответственно [6]. Инфицированные возбудителями клещи *Ixodes persulcatus* были обнаружены и на полуострове Камчатка [8]. Данные сообщения свидетельствуют о циркуляции возбудителей ГАЧ и МЭЧ на территории Дальневосточного региона.

В 1998 году в г. Перми впервые в России были серологически подтверждены случаи ГАЧ у больных с присасыванием клеща в анамнезе [2]. В.А. Пар и соавт. (2008) сообщали о выявлении антител к возбудителям ГАЧ и МЭЧ у пациентов, госпитализированных с лихорадкой после присасывания клеща в Новосибирской области [10].

В Хабаровском крае антитела к *A.phagocytophilum* в нарастающем титре были впервые выявлены в 2000 году в клиническом материале от 13 из 52 больных с подозрением на природно-очаговые инфекции, что позволило предположить наличие «нового» для Хабаровского края заболевания [11].

Возбудители вызывают острое лихорадочное заболевание с выраженными общеинтоксикационными симптомами. Заболевания схожи по клиническим проявлениям, включающим как бессимптомные (субклинические), так и крайне тяжелые формы, угрожающие жизни заболевших. Легкие формы ГАЧ и МЭЧ проявляются в виде недомоганий, напоминающих синдром острой респираторной вирусной инфекции. Лихорадочные явления, отмечаемые более чем в 90 % случаев, длятся от нескольких дней до нескольких недель. Возможны неврологические нарушения, миалгии, изменения проводимости миокарда, почечная недостаточность, расстройства ЖКТ, повышение активности ферментов печени, безжелтушный гепатит. Характерны изменения в гемограмме: выраженная лейкопения, анемия и тромбоцитопения. Патогномоничных признаков заболевания нет [1, 5].

Несмотря на малое в большинстве стран мира, кроме США, количество людей, перенесших ГАЧ, число серопозитивных лиц значительно больше. Так, в странах Европы антитела к *A.phagocytophilum* были выявлены у 2-30% обследованных, в США – у 11-15%, в Монголии – у 2-5% [14, 17, 18]. В Дальневосточном федеральном округе антитела к *A.phagocytophilum* были выявлены в материале от 15 из 576 (2,6±0,66%) обследованных жителей Амурской области. При этом у 492 обследованных жителей Хабаровского края и ЕАО антитела обнаружены не были [3].

В 2013 году в РФ была начата официальная регистрация ГАЧ и МЭЧ. По данным форм федерального государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в Российской Федерации», за период 2013-2016 гг. было зарегистрировано 595 случаев ГАЧ (169, 258, 115 и 53 случая соответственно) и 114 случаев МЭЧ (22, 54, 18 и 20 случаев соответственно). В Хабаровском крае за период с 2013 по 2016 гг. был зарегистрирован 1 случай ГАЧ в 2013 году у жителя г. Хабаровска и 1 случай МЭЧ в 2014 году у жителя Верхнебуреинского района края.

Цель исследования: изучение инфицированности иксодовых клещей и серопозитивности населения к возбудителям ГАЧ и МЭЧ на территории Хабаровского края.

Материалы и методы

Проводили исследование голодных половозрелых иксодовых клещей, собранных с растительности с учетом на флажок/час на территории стационара «Таежный» (25 км Владивостокского шоссе), Амурского и Бикинского районов Хабаровского края в 2015 году. Клещи, удаленные после присасывания, были доставлены в лабораторию клещевого энцефалита и других природно-очаговых инфекций жителями г. Хабаровска и населенных пунктов Хабаровского края в 2014-2017 гг.

Гомогенизацию клещей проводили в гомогенизаторах Speedmill Plus (Германия) и TissueLyser ZT (Германия). Выявление нуклеиновых кислот возбудителей в исследуемых пробах проводили с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с использованием наборов реагентов «РеалБест ДНК *Anaplasma phagocytophilum* / *Ehrlichia muris*, *Ehrlichia chaffeensis*», (ЗАО «Вектор -Бест», г. Новосибирск), «АмплиСенс ТВЕ-TL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва), согласно инструкциям производителей.

Амплификацию нуклеиновых кислот проводили на термоциклерах с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени «iQ5 iCycler» («Bio-Rad», США) и «Rotor-Gene 6000» («Qiagen», Германия).

Исследование сывороток крови от жителей края с целью выявления иммуноглобулинов класса G к антигенам возбудителей ГАЧ и МЭЧ проводили с использованием диагностических наборов «ГАЧ-ИФА-IgG» и «МЭЧ-ИФА-IgG» производства ООО «Омникс» (г. Санкт-Петербург).

Выполнен территориальный анализ выявления в клещах возбудителей ГАЧ и МЭЧ.

Результаты и обсуждение

В 2015 году сотрудниками ФКУЗ «Хабаровская противочумная станция» на наличие генетического материала возбудителей бактериальных «клещевых» инфекций методом ПЦР-РВ было исследовано 326 экз. клещей, собранных в лесных биотопах Хабаровского края.

Генетический материал возбудителя ГАЧ был обнаружен в клещах *I. persulcatus*, собранных в период максимальной численности в лесных биотопах Хехцира - в $15,6 \pm 3,7\%$ проб. Инфицированность клещей, собранных в Амурском районе, составила $13,0 \pm 4,9\%$. В Бикинском районе ДНК *A. phagocytophilum* была выявлена у $60,9 \pm 7,2\%$ клещей *Haemaphysalis concinna* – содоминантного по численности вида на данной территории. ДНК *E. muris* была выявлена в клещах, собранных на территории Амурского района ($2,2 \pm 2,16\%$).

За период 2014-2017 гг. в лаборатории клещевого энцефалита и других природно-очаговых инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора методом ПЦР-РВ было исследовано 472 экз. иксодовых клещей, удаленных после присасывания к жителям Хабаровского края (табл. 1).

Таблица 1.

**Инфицированность клещей, удаленных после присасывания, возбудителями
ГАЧ и МЭЧ на территории Хабаровского края (2014-2017 годы)**

Районы	Вид возбудителя					
	<i>Anaplasma phagocytophilum</i>			<i>Ehrlichia muris/Ehrlichia chaffeensis</i>		
	Иссле- сле- дова- но проб	Выявлена ДНК возбудителя, проб		Иссле- сле- дова- но проб	Выявлена ДНК возбудителя, проб	
		Абс.	$P \pm m_p\%$		Абс.	$P \pm m_p\%$
г. Хабаровск	65	4	$6,2 \pm 2,99$	65	2	$3,1 \pm 2,15$
Хабаровский район	356	23	$6,5 \pm 1,31$	356	11	$3,1 \pm 0,92$
Нанайский район	6	1	$16,7 \pm 16,68$	6	0	-
Район имени Лазо	24	1	$4,2 \pm 4,18$	24	0	-
Верхнебуреинский район	2	1	-	2	0	-
Другие районы	19	0	-	19	0	-
Всего	472	30	$6,4 \pm 1,13$	472	13	$2,8 \pm 0,76$

Нападения клещей, инфицированных *A. phagocytophilum*, отмечены на 5 обследованных территориях. Инфицированность клещей возбудителями МЭЧ была достоверно ниже такового возбудителями ГАЧ ($t=2,66$ $p<0,01$). Клещи, инфицированные *E. muris/E. chaffeensis*, были удалены после присасывания к жителям г. Хабаровска и Хабаровского района.

Известно, что популяционный иммунитет (иммунная прослойка) к тем или иным возбудителям трансмиссивных инфекций характеризует степень предыдущего контакта населения с возбудителем, и, следовательно, эпидемический потенциал природных очагов [5].

Известно, что иммуноглобулины класса G к антигенам *A. phagocytophilum* и *E. muris* появляются уже на первой неделе заболевания. Титр антител постепенно возрастает и к концу месяца – 40 дню достигает максимального значения. По данным В.Ю. Тетерина и соавт. (2012), антитела класса G определяются у больных ГАЧ в 68,2% случаев. Высокие титры антител сохраняются до трех лет [12].

В результате настоящих исследований серопозитивность населения Хабаровского края возбудителю ГАЧ составила $5,1 \pm 1,10\%$, к возбудителю МЭЧ - $8,1 \pm 1,37\%$ (табл. 2).

Таблица 2.

Выявление иммуноглобулинов класса G к *A.phagocytophilum* и возбудителям моноцитарного эрлихиоза в сыворотках крови жителей Хабаровского края (2012-2017 годы)

Районы	Исследовано проб	Выявлены IgG к антигенам <i>A.phagocytophilum</i>		Выявлены IgG к антигенам возбудителей моноцитарного эрлихиоза	
		Абс.	P±m _p %	Абс.	P±m _p %
г. Хабаровск	50	0	-	0	-
Советско-Гаванский район	30	3	10±5,47	4	13,3±6,19
Ванинский район	30	5	16,6±6,79	5	16,6±6,79
Верхнебуреинский район	75	0	-	0	-
Николаевский район	180	12	6,7±1,86	23	12,8±2,49
г. Комсомольск-на-Амуре	30	0	-	0	-
Всего	395	20	5,1±1,10	32	8,1±1,37

Достоверных различий в показателях выявляемости антител к возбудителям ГАЧ и МЭЧ у жителей разных административных территорий выявлено не было.

Несмотря на то, что в клещах из Верхнебуреинского района и г. Хабаровска был выявлен генетический материал *A.phagocytophilum*, антитела к возбудителю ГАЧ не были обнаружены ни у одного из обследованных жителей. Сложившаяся ситуация, вероятно, обусловлена малым числом обследованных и делает актуальным продолжение изучения иммунной структуры населения к возбудителям ГАЧ и МЭЧ на данных территориях.

Важно отметить, что наряду с центральными территориями, в Николаевском районе серопозитивными к возбудителям ГАЧ оказались 6,7±1,86%, МЭЧ - 12,8±2,49% обследованных жителей. Это обуславливает необходимость изучения инфицированности возбудителями ГАЧ и МЭЧ иксодовых клещей на территории района.

Выявление у жителей Хабаровского края антител класса G к антигенам *A.phagocytophilum* и *E.muris* свидетельствует о циркуляции возбудителей ГАЧ и МЭЧ на территории края, контакте населения с возбудителями и, возможно, о случаях перенесенного, но не диагностированного заболевания.

Заключение

Ситуация по инфекциям, возникающим после присасывания клещей в период их активности, изменяется в стране в связи с выявлением «новых» возбудителей, циркулирующих в естественных экосистемах. Нередки случаи одновременного инфицирования клещей несколькими патогенами, что может быть причиной возникновения микст-инфекций у пострадавших от присасывания клеща людей. Обнаружение генетических маркеров *A.phagocytophilum* и *E.muris* в напивавшихся и голодных клещах в совокупности с выявлением антител в крови обследованных жителей свидетельствует об активной циркуляции возбудителей на территории Хабаровского края.

Уровень естественной зараженности клещей возбудителями ГАЧ и МЭЧ выше, чем вирусом клещевого энцефалита, но ниже показателя инфицированности возбудителями иксодовых клещевых боррелиозов - боррелиями комплекса *Borrelia burgdorferi* s.l. Необходимо дальнейшее изучение инфицированности иксодовых клещей с целью определения основных переносчиков (векторов) возбудителей ГАЧ и МЭЧ на территории Хабаровского края для планирования профилактических мероприятий и акцентирования внимания медицинских работников на возможных случаях возникновения ГАЧ и МЭЧ у лихорадящих больных в эпидемический сезон активности клещей.

Литература

1. Анаплазмы и анаплазмозы: руководство для врачей / Н.В. Рудаков; Омский НИИ природно-очаговых инфекций Роспотребнадзора. – Омск: ООО ИЦ «Омский научный вестник», 2017. – 100 с.
2. Афанасьева М.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика гранулоцитарного эрлихиоза человека в России (на примере Пермского края): Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. – М., 2006. – 20 с.
3. Андаев Е.И., Балахонов С.В., Троценко О.Е. и др. Результаты иммунологического скрининга на природно-очаговые инфекции и «экзотические» инфекционные болезни отдельных групп насе-

ния Хабаровского края, Амурской области и Еврейской автономной области // Проблемы особо опасных инфекций. – 2014. – Вып. 1. – С. 112-115.

4. Коренберг Э.И. Эрлихиозы – новая для России проблема инфекционной патологии // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1999. – № 4. – С. 6-10.

5. Коренберг Э.И., Помелова В.Г., Осин Н.С. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами. – М., 2013. – 465 с.

6. Леонова Г.Н. Изучение распространенности на юге Дальнего Востока возбудителей инфекций, передаваемых иксодовыми клещами // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – № 1. – С. 31-35.

7. Платонов А.Е., Карань Л.С., Гаранина С.Б., Шопенская Т.А. и др. Природно-очаговые инфекции в XX веке в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2009. – № 2. – С. 30-35.

8. Пуховская Н.М., Рар В.А., Иванов Л.И., Высочина Н.П. Выявление методом ПЦР возбудителей природно-очаговых инфекций, переносимых клещами, на полуострове Камчатка // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2010. – № 4. – С. 36-39.

9. Пуховская Н.М., Рар В.А., Высочина Н.П., Иванов Л.И. Выявление ДНК риккетсий, эрлихий и анаплазм в иксодовых клещах на Дальнем Востоке // Молекулярная диагностика. – 2014. – Т. 11. – С. 262-264.

10. Рар В.А., Фоменко Н.В., Мельникова О.В., Черноусова Н.Я. Выявление антител к возбудителям гранулоцитарного анаплазмоза и моноцитарного эрлихиоза в крови пациентов из Новосибирской области // Бюллетень Сибирской медицины. – 2008. – Том 7. – Прил. 1. – С. 73-77.

11. Сидельников Ю.Н., Медяников О.Ю., Иванов Л.И., Здановская Н.И. Клинико-лабораторная характеристика гранулоцитарного эрлихиоза человека на юге Дальнего Востока России // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2002. – № 3. – С. 28-31.

12. Тетерин В.Ю., Коренберг Э.И., Нефедова В.В. и др. Иммуноферментный анализ и полимеразная цепная реакция в лабораторной диагностике гранулоцитарного анаплазмоза человека // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4. – № 2. – С. 33-39.

13. Kamath C., Obiegala A., Speck S. et al. Detection of Babesia venatorum, Anaplasma phagocytophilum and Candidatus Neoehrlichia mikurensis in Ixodes persulcatus ticks from Mongolia // Ticks and Tick-Borne Diseases. – 2016. – № 7, Vol. 2. – P. 357-360.

14. Aguero-Rosenfeld M.E., Donnarumma L., Zentmaier L. et al. Seroprevalence of antibodies that react with Anaplasma phagocytophilum, the agent of human granulocytic ehrlichiosis, in different populations in Westchester County, New York // J. Clin. Microbiol. – 2002. – № 40. – P. 2612-2615.

15. Nieto N.C., Foley J.E. Evaluation of squirrels (Rodentia: Sciuridae) as ecologically significant hosts for Anaplasma phagocytophilum in California // J. Med. Entomol. – 2008. – № 45. – P. 763-769.

16. Shibata S., Kawahara M., Rikihisa Y. et al. New Ehrlichia species closely related to Ehrlichia chaffeensis isolated from Ixodes ovatus ticks in Japan // J. Clin. Microbiol. – 2000. – № 38. – P. 1331-1338.

17. Strle F. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe // Int. J. Med. Microbiol. – 2004. – № 293. – P. 27-35.

18. Walder G., Lkhamsuren E., Shagdar A. et al. Serological evidence for tick-borne encephalitis, borreliosis, and human granulocytic anaplasmosis in Mongolia // Int. J. Med. Microbiol. – 2006. – № 296. – P. 69-75.

Сведения об авторах:

Ответственный автор: Драгомерецкая Анна Геннадьевна - кандидат биологических наук, заместитель директора по научной работе-руководитель отдела природно-очаговых инфекций ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, тел.(4212(46-18-59), e-mail: poi_hniiem@bk.ru