

УДК: 616.831-002-022:578.833.2Flavivirus +616.9:579.834.114Borrelia:616.72-002

МИКСТ-ИНФЕКЦИЯ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА И ИКСОДОВОГО КЛЕЩЕВОГО БОРРЕЛИОЗА ПРИ ПОВТОРНОМ АЛИМЕНТАРНОМ ЗАРАЖЕНИИ

Т.А. Захарычева^{1,3}, А.С. Широкова², Т.В. Мжельская³, Н.В. Волынчикова⁴, Е.О. Яицкая⁴

¹ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет Минздрава России, Хабаровск, Россия;

²КГБУЗ «Консультативно-диагностический центр «Вивея» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия;

³ФБУН «Хабаровский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии» Роспотребнадзора, Хабаровск, Россия;

⁴КГБУЗ «Краевая клиническая больница №2» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

В статье представлен случай развития у пациентки, перенесшей очаговую форму клещевого энцефалита, лайм-артрита при повторном алиментарном заражении. В качестве возможной причины возникновения такого состояния рассматривается вторичный (вирус-опосредованный) иммунодефицит. Мигрирующие артралгии у пациентки длительно рассматривались как следствие напряжения мышц, а лайм-артрит был диагностирован только спустя восемь лет от появления симптомов. Обсуждается вопрос важности анамнеза жизни и анамнеза заболевания в процессе дифференциальной диагностики остаточных явлений клещевого энцефалита и синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: микст-инфекция, клещевой энцефалит, иксодовый клещевой боррелиоз, лайм-артрит, иммунодефицит, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани

MIXT-INFECTION OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS AND ICSODIC TICK-BORRELIOSIS AT REPEATED ALIMENTARY INFECTION

T.A. Zakharycheva^{1,3}, A.S. Shirokova², T.V. Mzhelskaya³, N.V. Volynchikova⁴, E.O. Yaitskaya⁴

¹The Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia;

²KGBUZ CDC "Viveya" of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia

³FSBI «Khabarovsk Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology» Rosпотребнадзор,

Khabarovsk, Russia

⁴ - KGBUZ "Regional Clinical Hospital № 2" of the Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk, Russia

The article presents a case of a patient, who underwent a focal form of tick-borne encephalitis, Lyme arthritis with repeated alimentary infection. Secondary (virus-mediated) immunodeficiency is considered as a possible cause of this condition. Migratory arthralgias in the patient were long regarded as a consequence of muscle tension, and Lyme arthritis was diagnosed only eight years after the onset of symptoms. The issue of the importance of the life history and medical history in the process of differential diagnosis of residual phenomena of tick-borne encephalitis and the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia is discussed.

Key words: mixed infection, tick-borne encephalitis, ixodic tick-borne borreliosis, lime arthritis, immunodeficiency, syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia.

Актуальность микст-инфекций (клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов) в природных очагах обусловлена их тяжелым течением и неблагоприятными исходами [3]. Известно, что флавивirusы, к группе которых относится возбудитель КЭ, обладают тропизмом к иммунной системе человека и способны вызывать иммунодефицит, выраженность и продолжительность которого зависит от преморбидных особенностей пациента и коррелирует с тяжестью заболевания [2, 5, 1, 4, 9]. Основным путем передачи клещевого энцефалита (КЭ) и иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) -

трансмиссивный, редко – алиментарный, при употреблении в пищу сырого молока коз и коров [8]. Имеющиеся публикации посвящены случаям микст-инфекций, развившихся при присасывании иксодовых клещей, одновременно зараженных возбудителями болезни Лайма и КЭ [6, 7, 10]. В доступной литературе мы не обнаружили описаний случаев развития смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами, вследствие повторного алиментарного заражения. В статье приведено описание случая развития лайм-артрита при алиментарном заражении у пациентки, ранее перенесшей очаговую форму КЭ.

Клиническое наблюдение

Пациентка Х., 38 лет, жительница г. Хабаровска. Летом 1994 года в возрасте 11 лет перенесла тяжелую очаговую форму КЭ.

Анамнез заболевания

Заболела остро – головная боль, фебрильная лихорадка (39°C), повторная рвота, на следующий день – опущение левого верхнего века, двоение в глазах. В тяжелом состоянии была госпитализирована в детскую инфекционную больницу. В анализе цереброспинальной жидкости – плеоцитоз с преобладанием нейтрофилов. Начата активная антибактериальная терапия.

Анамнез жизни

Акушерский анамнез не отягощен. Развитие по возрасту. Перенесенные заболевания: респираторные инфекции – редко, паротит, краснуха, ветряная оспа. Привита по возрасту. От КЭ не вакцинирована. За три недели до настоящего заболевания – контакт с больным туберкулезом легких.

В процессе диагностического поиска были исключены гнойный и туберкулезный менингиты. В связи с развитием параличей, после уточнения эпиданамнеза (гостила у бабушки, проживающей в очаге КЭ, употребляла в пищу сырое козье молоко) диагностирован КЭ, подтвержденный обнаружением в крови антигена (а/г) ВКЭ в титре 1:4, РСК антител (а/т) – 1:16, РТГА а/т – 1:40; в динамике – четырехкратный прирост титров а/т.

Пациентке проведена комплексная терапия, включая антибактериальные средства и иммуноглобулин против КЭ в курсовой дозе 55,0 мл; выписана с полной санацией цереброспинальной жидкости, с диагнозом: (А84.0) Клещевой энцефалит, менингоэнцефалополиомиелитическая форма, острый период, безлихорадочная стадия, тяжелое течение [сопор, менингеальные и очаговые (глазодвигательные расстройства, смешанный тетрапарез с преобладанием слева, вялые парезы мышц шеи) симптомы]. Сопутствующие заболевания: Тромбоцитопатия, анемия дефицитарная легкой степени.

В неврологическом статусе при выписке: двусторонний полуптоз верхних век, слева – расходящееся косоглазие, нистагм в крайних отведениях; «свислая» голова (слабость в мышцах шеи – 3 балла), тетрапарез с преобладанием в левых конечностях (слева 3 балла, справа – 4 балла), рефлексы с рук снижены, $S < D$, с ног – оживлены, $S \geq D$, рефлекс Бабинского с двух сторон.

Восстановление функций потребовало длительного времени – пациентка получала амбулаторное, стационарное (1995) и санаторно-курортное (1997) лечение (микроциркулянты, ноотропы, витамины, биостимуляторы, физиопроцедуры, ЛФК, массаж, ИРТ). Динамика положительная. Приступила к занятиям в школе в 1994 году, окончила 11 классов общеобразовательной школы, из-за перенесенного заболевания была освобождена от занятий физической культурой и сдачи выпускных экзаменов. Окончила педагогический колледж, поступила в политехнический университет на специальность «туризм и социально-культурный сервис» на коммерческой основе, училась «плохо», диплом защитила «не сразу». В настоящее время по специальности не работает. Имеет собственный бизнес. Замужем. Ребенку 13 лет. Проживает с семьей. Любит читать, имеет широкий круг интересов. Трижды в неделю занимается в спортивном клубе индивидуальными силовыми тренировками с использованием средних весов. Физические нагрузки, в том числе – интервальные тренировки, со слов, переносит хорошо.

Согласно медицинской карте амбулаторного больного, пациентка наблюдалась у невролога (диагноз: восстановительный период КЭ); окулиста [диагноз: дальнозоркость, спазм аккомодации, миопия слабой степени ($-1,5 D$)], терапевта (диагноз: восстановительный период КЭ; гиперплазия щитовидной железы I-II ст.). В течение первых пяти лет наблюдения сохранялись жалобы на частые головные боли, ощущение «звона» в голове и ушах, головокружение, слабость, утомляемость, раздражительность, периодическое ухудшение настроения, плохую память, нарушение сна (после переутомления – сонливость), слабость в левой ноге при длительной физической и статической нагрузке, плохую переносимость физических нагрузок, носовые кровотечения; в неврологическом статусе – сколиоз грудного отдела позвоночника I ст., птоз верхнего века II ст. обоих глаз, горизонтальный мелкоамплитудный нистагм, левосторонний гемипарез (3,5 – 4 балла), дистония левых конечностей и их умеренная атрофия (окружность бедра и голени $S < D$), анизорефлексия ($S > D$), церебрастенический синдром, вегетативная дисфункция ($AD=90/60 - 105/60$ мм рт. ст.). Вплоть до 2010 г. имели место частые (3-4 раза в год) инфекционные заболевания, как проявления вторичного иммунодефицита, – ОРВИ, гнойный бронхит, фарингит, риносинусит, герпетические и повторные хламидийные инфекции.

Контакты с клещами категорически отрицает. Периодически, находясь в гостях у бабушки, употребляла в пищу парное молоко коров и коз (в том числе летом 1998 года).

С апреля 1999 года появился «суставный синдром» - боль в левом голеностопном суставе после длительной ходьбы, с июля 2001 года - боли в суставах кистей рук, с марта 2002 года – летучие боли в правом коленном и левом голеностопном суставах, купировавшиеся кремом «Долгит». Осмотрена **терапевтом** (22.03.02) – **жалобы** на летучие боли в суставах - коленных, голеностопных, кистей; состояние удовлетворительное, температура тела нормальная, пульс=68 уд/мин, АД=110/70 мм рт. ст., суставы внешне не изменены, движения в них в полном объеме, безболезненные; **заключение**: артрит? **Рентгенограммы коленных суставов** от 27.03.02 – костной патологии не выявлено, суставные щели обычной ширины. В **ОАК** – Нв – 115 г/л, лейкоциты – $4,9 \times 10^9$ /л, СОЭ – 5 мм/ч. СРБ – отрицательный. В июне 2002 года по поводу суставного синдрома консультирована **заведующим терапевтическим отделением**: **жалобы** на непостоянные боли в правом коленном суставе, боль сохраняется 2-3 дня, затем проходит самостоятельно, неоднократно боль отмечалась в левом голеностопном суставе; больна около 2-х месяцев; общее самочувствие не ухудшалось, температура тела не повышалась, простудные заболевания и поносы отрицает; состояние удовлетворительное, пониженного питания, костно-суставная система без видимой патологии, поперечное плоскостопие, носит неудобную обувь на высоких каблуках; объем движений в суставах полный, при форсированном сгибании – некоторая болезненность; **заключение**: артрит правого коленного сустава, вероятно, от напряжения, плоскостопие; даны рекомендации.

В дальнейшем по поводу болей в суставах пациентка к врачам не обращалась.

Ухудшение самочувствия с мая 2007 года, после родов. **Терапевтом** диагностирован реактивный артрит коленных суставов, направлена на консультацию к ревматологу.

В процессе обследования выявлены антитела к вирусному гепатиту В (06.06.07 – анти-НВс (М+G) – положит.; от 14.08.07 – анти-НВс (G) – положит., НВс-а/т положит.) и антитела к возбудителю Лайм-Боррелиоза (18.06.07 – общие а/т к возбудителю Лайм-боррелиоза в НРИФ – 1/32, ИГГ-а/т к возбудителю Лайм-боррелиоза в ИФА - положит.). В связи с чем, получала противовирусную и антибактериальную терапию. В **иммунограмме** (10.08.07) – изменение показателей Т-кл. в относительных величинах на уровне Т-лимфоцитов (повышение Т-лимфоцитов активных и Т-хелперов), в гуморальном звене – норма.

В октябре 2008 года консультирована **профессором кафедры неврологии и нейрохирургии**: в 1994 г. перенесла тяжелую очаговую форму клещевого энцефалита; наблюдается по поводу иксодового клещевого боррелиоза со смешанной органной патологией; в январе-феврале 2008 г. прошла курс антибактериальной терапии цефтриаксоном, самочувствие улучшилось; в анализе крови на ИКБ (август 2008) обнаруживаются ИГГ а/т к возбудителю, ИГМ а/т – отрицательные; в неврологическом статусе – очаговая симптоматика в рамках остаточных явлений КЭ; **заключение**: ИКБ вследствие алиментарного заражения, беззрительная форма, поздний период заболевания, персистирующая (III) стадия, доминирующая органная патология – артрит; в антибактериальной терапии в настоящее время не нуждается; **рекомендовано**: по поводу лайм-артрита - наблюдение у ревматолога, курсы профилактического и восстановительного лечения - медикаментозное, ЛФК, санаторно-курортное («Кульдур»); ОАК, ОАМ, ЭКГ, БАК, ревмопробы, серологический контроль на ИКБ 1 раз в 6-12 мес.

Гастроэнтеролог от 10.06.10 – хронический вирусный гепатит В, не репликативная фаза (06.2008 - НВс ПЦР DNA отр.), ремиссия. Гиперпластический антральный гастрит, ремиссия.

Иммунолог (2016, 2017) – функциональная иммунодефицитная болезнь смешанного типа, комбинированная индукция (инфекционного, гипоксического + гормонально-трофического), течение в стадии субкомпенсации; даны рекомендации.

На момент осмотра (02.2020): пациентка жалоб активно не предъявляет. Состояние удовлетворительное. Нормостенического телосложения, удовлетворительного питания. Рост 165 см, вес 50 кг. Негрубый S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника, разностояние надплечий. Суставы внешне не изменены. Легкая левосторонняя гемиатрофия лица, туловища, конечностей. Краниальные нервы: двусторонний полуптоз верхних век, слабость конвергенции с двух сторон, установочный горизонтальный нистагм; язычок отклонен вправо, глотание и фонация не нарушены; гипотрофия грудинно-ключично-сосцевидной мышцы слева (рис. 1); кончик языка девирует вправо. Парезов нет (пробы Барре отрицательные). Мышечный тонус диффузно снижен. Рефлексы: карпорадиальные – низкие, бицепитальные, трицепитальные и коленные – живые, симметричные, ахилловы – равномерно снижены. Патологических пирамидных знаков нет. В позе Ромберга устойчива. Координаторные пробы выполняет удовлетворительно. Выраженная вегетативная дисфункция (акрогипотермия, акрогипергидроз, акроцианоз, красный стойкий разлитой дермографизм).

Психолог (07.03.2020) - нарушений высших психических функций в пато- и нейропсихологическом исследовании не выявлено. Имеются легкие нейродинамические нарушения по глубинному типу вследствие дисфункции субкортикально-стволовых структур.

МРТ ГМ (05.02.2020) – минимальный перивентрикулярный лейкоареоз в области передних рогов боковых желудочков; нерезко выраженная гипоплазия заднемедиальных отделов обеих гемисфер и каудальных отделов червя мозжечка с расширением ликворных пространств, без структурных изменений вещества (вариант развития?); микрокиста шишковидной железы; минимально выраженные

отечно-инфильтративные изменения слизистой правой гайморовой пазухи; минимальное снижение пневматизации передних клеток решетчатых лабиринтов.

МРТ ШОП с миелографией (05.02.2020) - МР-картина дистрофических изменений ШОП (остеохондроз), минимально выраженная узость костного позвоночного канала в сагиттальной плоскости на уровне С2-С3 позвонков.

ЭНМГ стимуляционная верхних и нижних конечностей (04.02.2020) – проводимость по моторным и сенсорным волокнам малоберцовых, большеберцовых, срединных и локтевых нервов не нарушена; соматосенсорные вызванные потенциалы со срединных нервов на периферическом и центральном уровнях не нарушены, афферентация в кору сохранена.

ЭМГ стимуляционная (13.02.2020) – проводимость по подкрыльцовым, мышечно-кожным, добавочным, лучевым нервам не нарушена; **когнитивные вызванные потенциалы** - в условиях опознания значимых стимулов сенсорный ответ регистрируется отчетливо, латентность Р300 не увеличена, когнитивные функции не нарушены.

Серологическое обследование на клещевые инфекции (ИФА, 30.01.2020) – ИГМ а/т к ВКЭ – отр., **ИГГ – 1:800**; ИГМ а/т к ИКБ – отр., ИГГ – отр. От исследования ликвора на содержание специфических антител пациентка отказалась.

ОАК (30.01.2020) – средний объем тромбоцита – 10,5 фл (N=3,6 - 9,4), лимфоциты – 38,9% (N=19,0 – 37,0%).

ОАМ (30.01.2020) – показатели в пределах референтных значений.

БАК (30.01.2020) – липидный профиль, АлТ, АсТ, общий белок, СРБ, РФ, АЦЦП – показатели в пределах референтных значений.

Иммунограмма (30.01.2020) – IgM, IgG, IgA, C4-комплемента – в пределах референтных значений. C3-комплемента – 0,85 г/л (норма – 0,9 – 1,8 г/л). Лимфоциты - 38,9% (норма – 19,0 – 37,0%), CD3+CD4+abs – 1446,7 (N=502,0 – 1336,0), NK abs CD3-CD (16+56) – 179,8 (N=180,0-420,0), IRI – 2,542 (N=1,200-2,500).

Антитела к вирусным гепатитам В и С, ВИЧ (30.01.2020) – отрицательные.

Обсуждение

Таким образом, пациентка Х., преморбидно практически здоровая, в возрасте 11-ти лет переносит очаговую форму КЭ с остаточными явлениями в виде негрубого смешанного тетрапареза с преобладанием в левых конечностях, негрубых глазодвигательных расстройств, мозжечковой недостаточности, церебральной астении, вегетативной дисфункции; формированием вторичного иммунодефицита и вторичных ортопедических нарушений. С 1999 года у нее развивается мигрирующий артрит с поражением суставов верхних и нижних конечностей. При обследовании – положительные серологические тесты на ИКБ. Эффект от курса цефтриаксона.

В настоящее время пациентка жалоб не предъявляет, внешне – здорова, какой-либо медикаментозной терапии не получает; физически и социально адаптирована; регулярно занимается в тренажерном зале. В неврологическом статусе сохраняются негрубые симптомы поражения III, IX, X и XI пар краниальных нервов (рис. 1) и выраженная вегетативная дисфункция; по данным МРТ – умеренные атрофические изменения мозга. При комплексном лабораторном обследовании выявлены изменения в иммунограмме, а также высокий уровень ИГГ а/т к ВКЭ.

Необходимо отметить, что в отсутствие данных анамнеза жизни и эпиданамнеза, имеющаяся у пациентки симптоматика, может быть интерпретирована врачом как последствия перинатального поражения нервной системы и синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани, а данные нейровизуализации – как «вариант развития» головного мозга.

В описанном нами клиническом наблюдении диагноз микст-инфекции – клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза – не вызывает сомнения. У пациентки после перенесенного КЭ отмечается хорошее восстановление функций с формированием негрубого, но стойкого дефекта. Появление «суставного синдрома» имело место спустя пять лет после перенесенного КЭ.

Достоверно установить диагноз и верно выбрать терапию удалось благодаря комплексному обследованию, включая иммунологическое. Особенности случая КЭ являются алиментарное заражение в 1994 году с «отсутствием» клещевого анамнеза, контакт с больным туберкулезом легких за три недели до настоящего заболевания, нейтрофильный плеоцитоз в ликворе на первой неделе заболевания, затруднившие диагностический поиск и обусловившие позднее поступление пациентки в неврологический стационар и позднее начало терапии препаратами антител (с 13 суток заболевания), массивная антибактериальная терапия в острой стадии заболевания по поводу «гнояного» менингита.

В качестве особенностей ИКБ можно рассматривать развитие заболевания на фоне вторичного (вирус-опосредованного) иммунодефицита; алиментарное заражение неизвестной давности при систематическом употреблении в пищу сырого молока коров и коз (в том числе летом 1998 года с дебютом суставного синдрома через семь месяцев - в апреле 1999 г.); обострение артрита в 2007 году после родов.

В настоящее время пациентка нуждается в динамическом наблюдении невролога, ревматолога, иммунолога.



Рис.1. Атрофия левой грудинно-ключично-сосцевидной мышцы с легким наклоном головы влево (вторичная кривошея)

Литература

1. Жукова Н.Г., Команденко Н.И., Подоплекина Л.Е. Клещевой энцефалит в Томской области (этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, профилактика, лечение). – Томск: STT, 2002. – 256 с.
2. Захарычева Т.А. Клиническая характеристика эффективности специфической терапии при клещевом энцефалите в Хабаровском крае: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Пермь, 1993. – 18 с.;
3. Захарычева Т.А. Клещевой энцефалит в Хабаровском крае: вчера, сегодня, завтра. – Хабаровск, 2014. – 248 с.
4. Иерусалимский А.П. Клещевой энцефалит // Рук-во для врачей. – Новосибирск, 2001. – 360 с.
5. Кветкова Э.А., Семенов Б.Ф. Динамика Т-лимфоцитов и реакция торможения миграции лейкоцитов у больных с разными клиническими формами клещевого энцефалита // Иммунология. – 1980. - № 3. – С. 46-49.
6. Конькова-Рейдман А.Б., Ратникова Л.И. Особенности клинического течения и диагностики смешанных клещевых инфекций в Южно-Уральском природном очаге // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. - № 5. – С. 50-54.
7. Коренберг Э.И., Щербаков С.В., Баннова Г.Г. Зараженность клещей *Ixodes persulcatus* возбудителями болезни Лайма и клещевого энцефалита одновременно // Паразитология. - 1990. - Т.24. - № 2. - С. 102-105.
8. Неврология : национальное руководство / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2018. -Т. 1. – 880 с.
9. Образцова Р.Г., Волкова Л.И., Дроздова Л.И. и др. Патоморфоз острого клещевого энцефалита на Среднем Урале / Под ред. Р.Г. Образцовой, Л.И. Волковой. – Екатеринбург: Изд-во УрГ-СХА, Уральское изд-во, 2008. – 228 с.
10. Субботин А.В., Семенов В.А., Этенко Д.А. Проблема современных смешанных нейроинфекций, передающихся иксодовыми клещами // Архив внутренней медицины. – 2012. – С. 35-39.

Сведения об ответственном авторе:

Ответственный исполнитель **Захарычева Татьяна Адольфовна** – д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней, гериатрии и инструментальной диагностики ИНПОА ФГБОУ ВО ДВГМУ МЗ РФ, г. Хабаровск, тел. +7-962-501-82-19, e-mail: dolika@inbox.ru. (<https://orcid.org/0000-0002-8520-6133>)