

Бабезиозы человека: клинические случаи в европейской части Российской Федерации

А.К. Токмалаев¹, В.Б. Ченцов², В.А. Малов³, В.В. Малеев⁴, Г.М. Кожевникова¹, Н.А. Половинкина¹, В.П. Голуб¹, В.В. Коннов¹, Т.В. Харламова¹

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №2» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Аннотация

В статье приводится описание четырех клинических наблюдений за больными с бабезиозом, выявленных в европейской части Российской Федерации, из которых двое находились под непосредственным наблюдением авторов. Дается анализ эпидемиологических данных, клинической картины, результатов лабораторных исследований в динамике заболевания. Обсуждаются вопросы дифференциальной диагностики и лечения.

Ключевые слова: бабезиоз, эпидемиология, клиническая картина, диагностика, лечение, клиническое наблюдение.

Для цитирования: Токмалаев А.К., Ченцов В.Б., Малов В.А. и др. Бабезиозы человека: клинические случаи в европейской части Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (11): 60–65. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000405

Human babesiosis: clinical cases in the european part of the Russian Federation

A.K. Tokmalaev¹, V.B. Chentsov², V.A. Malov³, V.V. Maleyev⁴, G.M. Kozhevnikova¹, N.A. Polovinkina¹, V.P. Golub¹, V.V. Konnov¹, T.V. Kharlamova¹

¹Peoples Friendship University of Russia (RUDN), Moscow, Russia;

²Infectious Clinical Hospital №2, Moscow City Health Department, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

The article describes four clinical observations of patients with babesiosis detected in the European part of the Russian Federation, two of whom were under the direct supervision of the authors. The analysis of epidemiological data, clinical picture, results of laboratory studies in the dynamics of the disease. Differential diagnosis and treatment are discussed.

Keywords: babesiosis, epidemiology, clinical presentation, diagnosis, treatment, clinical observation.

For citation: Tokmalaev A.K., Chentsov V.B., Malov V.A., et al. Human babesiosis: clinical cases in the european part of the Russian Federation. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (11): 60–65. DOI: 10.26442/00403660.2019.11.000405

АД – артериальное давление

ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИЛ – интубация

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПВВГД – продленная вено-венозная гемодиализация

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФ – Российская Федерация

СПОН – синдром полиорганной недостаточности

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧЛС – чашечно-лоханочная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ФНО – фактор некроза опухоли

Бабезиозы (Б.; пироплазмозы) представляют собой распространенные трансмиссивные инфекции диких и домашних животных [1, 2]. Хотя число случаев заболевания людей бабезиозами в мире остается не столь значительным, в последнее время оно приобретает все большее значение в патологии человека [3, 4].

Возбудители – бабезии (род *Babesia*) – паразиты крови позвоночных, полиморфные простейшие, относящиеся к отряду *Piroplasmida*. Известно более 100 видов бабезий, но лишь немногие из них являются патогенными для человека. Переносчиками бабезий служат клещи почти всех родов семейства *Ixodidae*. Бабезии, патогенные для человека, передаются преимущественно клещами рода *Ixodes*, группы *I. ricinus*–*I. persulcatus*. Существует трансстадийная передача паразитов в клещах. Резервуарами бабезий служат различные крупные и мелкие млекопитающие [5].

Паразиты локализуются в эритроцитах и ретикулоэндотелиальной системе позвоночных, а в клещах-переносчиках – в гемолимфе и тканях. В организм позвоночных бабезии заносятся при укусе клеща со слюной.

Высокому риску инфицирования подвержены лица, контактирующие с клещами, в частности сельскохозяйственные рабочие, туристы, пастухи и др. Для бабезиозов характерен подъем заболеваемости в период с мая по сентябрь, что обусловлено сезонной активностью переносчиков. Риск инфицирования имеют также лица при переливании крови и трансплантации органов от доноров с бессимптомным или хроническим течением болезни, причем не только в эндемичных зонах [6, 7].

Бабезиозы у людей начали диагностировать с конца 50-х годов прошлого столетия. Впервые бабезиоз человека, вызванный *Babesia divergens*, был диагностирован в Европе

в 1957 г. у 33-летнего югославского фермера со спленэктомией. С конца 60-х годов заболевания, вызванные *Babesia microti*, стали выявляться в США, а в 1969 г. впервые описан случай бабезиоза у человека с интактной селезенкой [3, 4]. В последующем бабезиозы человека зарегистрированы в других странах Америки, Азии и Африки [8, 9]. В настоящее время имеются многочисленные сообщения о распространности бабезиоза у людей в странах Европы (Франция, Балканские страны, Скандинавские страны, Польша) и на восточном побережье США. По данным Центра по контролю за инфекционными заболеваниями (CDC, США), в 2011–2014 гг. на территории США ежегодно регистрировалось более 1700 случаев бабезиоза. В США основным возбудителем является *Babesia microti*, а в Европе – *Babesia divergens*. В отечественной литературе имеются единичные публикации с описанием подтвержденных клинических случаев бабезиоза человека [10–12]. Столь незначительное количество выявленных случаев бабезиоза диссонирует с данными ряда исследований, в которых показано существование природных очагов бабезиоза в некоторых регионах Российской Федерации (РФ). На территории этих регионов в клещах, в крови мелких грызунов и насекомых методами светлопольной микроскопии и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в значительном проценте случаев выявлялась патогенная для человека культура *Babesia microti* и ее ДНК [1, 13, 14].

Целью настоящей работы явилось описание и анализ клинического течения подтвержденных случаев бабезиоза человека, выявленных в европейской части Российской Федерации.

Клинические наблюдения бабезиозов человека в Российской Федерации

На территории европейской части бывшего СССР (в Абхазии) С.А. Рабинович и соавт. описали первый случай бабезиоза, вызванного *B. divergens*, с летальным исходом [10]. В Москве первый случай заболевания бабезиозом зарегистрирован в 2008 г. [11].

Мужчина 62 лет. Заболел подостро, отмечал недомогание, затем появились озноб, повышение температуры тела до 40°C, миалгия, потливость, общая слабость. Самостоятельно принимал жаропонижающие препараты, по назначению участкового врача – ампициллин. В связи с ухудшением

состояния с диагнозом: «Лихорадка неясного генеза. Подозрение на малярию?» больной госпитализирован в ИКБ №2. При исследовании отмечена гепатоспленомегалия, в клиническом анализе крови: анемия – гемоглобин – 112 г/л, эритроциты – $3,5 \times 10^{12}/л$; тромбоцитопения – $44 \times 10^9/л$. В препаратах крови обнаружены внутриэритроцитарные паразиты, идентифицированные как *Plasmodium falciparum* (уровень паразитемии 1018 на 100 лейкоцитов, 81440 в 1 мкл). Назначен противомаларийный препарат мефлохин по принятой схеме. Однако клинического и паразитологического эффекта не получено; уровень паразитемии на фоне приема препарата даже увеличился до 2175 на 100 лейкоцитов, что послужило основанием для коррекции лечения с заменой мефлохина на внутривенное введение хинина – 2 г/сут. Парентеральное введение хинина продолжали в течение 9 дней. При исследовании препаратов крови на малярию на 10-й день болезни врач лаборатории обратил внимание на «нетипичность» выявляемых форм *P. falciparum*. Уже после выписки пациента из стационара мазки крови были исследованы в Институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского, где обнаруженные в мазках паразиты идентифицированы как *Babesia microti*. Выяснилось, что пациент при поступлении в стационар не указал, что выезжал в США и находился на отдыхе в загородной зоне штата Коннектикут, который является эндемичным по бабезиозу и где распространена культура *B. microti* [15]. Установлено также, что пациент имел несколько факторов риска, повышающих его восприимчивость к бабезиозу: возраст (62 года), за полгода до описываемого заболевания он перенес оперативное вмешательство по поводу злокачественной опухоли мочевого пузыря и страдал хроническими болезнями сердечно-сосудистой системы. После купирования паразитемии больному дополнительно назначен 10-дневный курс кларитромицина. На фоне стабильной нормализации температуры тела пациент выписан из стационара. Остаточные явления в виде слабости, недомогания, быстрой утомляемости, миалгии сохранялись в течение 4–6 нед. Катамнестически установлено, что в течение последующих 5 лет обострения клинических проявлений бабезиоза у пациента не наблюдалось.

И.В. Кукина и соавт. дали посмертное описание случая бабезиоза человека в Краснодарском крае Северо-Кавказского региона [12].

Мужчина 58 лет, егерь, перенес посттравматическую спленэктомию за 12 лет до заболевания, госпитализирован в крайне тяжелом состоянии с диагнозом: «Почечная недостаточность неясной этиологии». Начало болезни острое, течение тяжелое, с лихорадкой до 40°C, гемоглобинурией, гемолитической анемией, желтухой, уремией, почечной недостаточностью, анурией. На 5-й день болезни проведено исследование препарата крови и обнаружены многочисленные внутриэритроцитарные паразиты в виде малых колец, идентифицированные как *P. falciparum*. Назначенная противомаларийная терапия хинином и доксициклином оказалась неэффективной. Диагноз малярии вызывал сомнения, так как отсутствовал подкрепляющий его эпидемиологический анамнез. При повторном исследовании мазков крови отмечено наличие вариабельности морфологических форм паразитов в пораженных эритроцитах: грушевидные трофозоиты, парные

Сведения об авторах:

Токмалаев Анатолий Карпович – д.м.н., проф. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «РУДН»

Ченцов Владимир Борисович – к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ИКБ №2» ДЗМ

Малов Валерий Анатольевич – д.м.н., проф., проф. каф. инфекционных болезней МПФ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Малеев Виктор Васильевич – д.м.н., проф., акад. РАН, советник директора по научной работе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

Кожевникова Галина Михайловна – д.м.н., проф., зав. каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «РУДН»

Половинкина Надежда Александровна – к.м.н., доцент, доцент каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «РУДН»

Голуб Вениамин Петрович – к.м.н., доцент, доцент каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «РУДН»

Коннов Владислав Владиславович – ассистент каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «РУДН»

Контактная информация:

Харламова Татьяна Владимировна – ассистент каф. инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии ФГАОУ ВО «РУДН», тел.: 8(910)490-91-16; e-mail: tatykharlam@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-42 61-3000

и тетрадные формы, отсутствие гемозоина, что дало основные идентифицировать их как *Babesia divergens*. Лечение клиндамицином, начатое на 7-й день болезни, было неэффективным. В результате прогрессирующей полиорганной недостаточности пациент умер на 10-й день болезни.

Установлено, что распространенная в европейских странах культура *B. divergens*, как правило, вызывает тяжелые формы заболевания с высоким показателем летальности. В Северной Америке бабезиоз у людей преимущественно вызывается *B. microti*, для которых в целом характерно относительно более легкое течение. Подтверждением этому служат как два, приведенных выше, так и наше последнее наблюдение, которое стало вторым в Москве и в нашей клинике ИКБ №2.

Женщина 74 лет, заболела остро 06.08.2018: появились слабость и общее недомогание, повышение температуры тела до 38,5°C. Пациентка наблюдалась в поликлинике по месту жительства с диагнозом: «Острая респираторная вирусная инфекция, острый бронхит». Принимала антибиотики (таваник, сумамед), жаропонижающие препараты в течение недели. На фоне такой терапии отмечались кратковременные периоды снижения температуры тела до субфебрильных цифр. Самочувствие оставалось прежним, отмечалось нарастание слабости и недомогания. 14.08.18 (9-й день болезни) больная отметила появление одышки, желтушности склер, снижение диуреза. При повторном обращении в поликлинику проведено лабораторное исследование. Выявлена анемия (гемоглобин 104 г/л), повышение концентрации общего билирубина до 35 ммоль/л, активности аминотрансфераз. 15.08.18 (10-й день болезни) госпитализирована в ГБУЗ «ГКБ №52» ДЗМ с направительным диагнозом: «Пневмония? Токсический гепатит». При обследовании в стационаре: ультразвуковое исследование органов брюшной полости – увеличение и диффузные изменения ткани печени (144×50 мм); диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы; пневматоз толстого кишечника; селезенка плохо визуализировалась (90×33 мм), контуры ровные, структура однородная, экзогенность средней степени, деформации желчного пузыря, диффузные изменения в паренхиме обеих почек. Правая почка размером 118×44 мм, контур неровный, паренхима умеренно диффузно изменена, толщиной до 17–18 мм, дифференциация на слои сохранена, экзогенность коркового слоя средней степени, рисунок смазан. Чашечно-лоханочная система (ЧЛС) почек не расширена, конкременты не определяются. Левая почка размером 116×48 мм, контур неровный, паренхима умеренно диффузно изменена, толщиной 13–14 мм, дифференциация на слои сохранена, экзогенность коркового слоя средней степени, рисунок смазан. Мочеточники не расширены, в проекции надпочечников объемные образования не выявлены. При компьютерной томографии органов брюшной полости – признаки спленоза, единичные увеличенные лимфатические узлы в воротах печени, гепатомегалия, расширение полости матки. При проведении эзофагогастроскопии – смешанный гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, дистальный неэрозивный рефлюкс-эзофагит, недостаточность кардии. Рентгенографическое исследование органов грудной клетки – застойные явления в легких, аортосклероз. При эхокардиографии дополнительных наложений на клапанах сердца не выявлено.

Больная осмотрена специалистами: урологом – нефропатия неясной этиологии, осложненная развитием острой почечной недостаточности, данных за острую урологическую патологию не получено; гинекологом – данных за острую гинекологическую патологию не выявлено. С учетом наличия у больной длительной лихорадки проведены ис-

следования препаратов крови на малярию: в толстой капле крови обнаружены включения в эритроцитах, расцененные как трозоциты *P. falciparum*.

17.08.18 (12-й день болезни) пациентка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ГБУЗ «ИКБ №2» ДЗМ с диагнозом: «Тропическая малярия, тяжелое течение. Осложнения: Острая печеночно-почечная недостаточность».

При сборе эпидемиологического анамнеза установлено, что больная за рубеж не выезжала. В июле 2018 г. проживала на даче в Тверской области, когда обнаружила у себя на коже клеща. Из-за невозможности сразу обратиться к врачу для консультации, пациентка решила клеща не снимать, прикрыла его лейкопластырем и сохраняла его на себе в течение недели. Клещ отвалился самостоятельно. За медицинской помощью не обращалась, никакого профилактического лечения не получала. В анамнезе жизни: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз, медикаментозная компенсация, рак сигмовидной кишки, левосторонняя гемиколэктомия в 2004 г. (от проведения химиотерапии отказалась).

Состояние при поступлении тяжелое (12-й день болезни). Сознание сохранено, доступна контакту, критика снижена, дезориентирована во времени, быстро истощается. Зрачки равные, узкие, фотореакция сохранена. Менингеальных знаков, грубой очаговой неврологической симптоматики нет. Не лихорадит. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки иктеричные, сыпи нет. Грубых нарушений микроциркуляции нет. В легких выслушивается ослабление дыхания в нижне-боковых отделах с двух сторон, слева – крепитирующие хрипы, частота дыхательных движений (ЧДД) – 28 в 1 мин. SpO₂ – 92%. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Артериальное давление (АД) – 165/90 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 93 в 1 мин, центральное венозное давление – отрицательное. Тошноты, рвоты нет. Живот не увеличен в объеме, при пальпации безболезненный во всех отделах. Печень из-под реберной дуги выступает на 2–3 см, при пальпации – безболезненная. Селезенка не пальпируется. Перистальтика кишечника вялая. Анурия. При лабораторном исследовании в клиническом анализе крови: гемоглобин – 66 г/л, эритроциты – 1,86×10¹²/л, лейкоциты – 22×10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы – 51%, сегментоядерные нейтрофилы – 22%, лимфоциты – 25%, моноциты – 2%, тромбоциты – 9×10⁹/л. В биохимическом анализе крови: общий билирубин – 85,4 мкмоль/л, мочевины – 30,1 ммоль/л, креатинин – 480 мкмоль/л, холестерин – 4,31 ммоль/л, аланинаминотрансфераза – 30,4 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 162,8 Ед/л, щелочная фосфатаза – 59 Ед/л, амилаза – 113 Ед/л.

Диагноз *P. falciparum* малярии вызывал сомнения, так как отсутствовал подкрепляющий эпидемиологический анамнез. Учитывая выраженный интоксикационный синдром, наличие лейкоцитоза, тромбоцитопении в клиническом анализе крови, положительный прокальцитонинный тест (>10 нг), у больной заподозрен сепсис неясной этиологии. Тяжесть состояния больной объяснялась развитием синдрома полиорганной недостаточности (СПОН): дыхательной, почечно-печеночной, церебральной, которая углублялась в динамике, в связи с этим осуществлен перевод больной на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в режиме SIMV; начато проведение продленной вено-венозной гемодиализации (ПВВД) с дополнительным проведением сеансов плазмафереза. Назначена антибактериальная терапия (меронем 6 г/сут, ванкомицин 2 г/сут), иммунозаместительная терапия с использованием препарата габриглобин в дозе 50 мл/сут, инотропная поддержка, трансфузии эритроцитарной массы, свежзамороженной плазмы. Парал-

лельно с проводимым лечением в паразитологической лаборатории ИКБ №2 проведено повторное микроскопическое исследование препаратов крови. Обнаружены множественные кольцевидные включения в эритроцитах, которые с учетом особенностей морфологии возбудителя идентифицированы как *Babesia species*. Уровень паразитемии был очень высоким – 1 636 240 паразитов в 1 мкл крови (904 паразита на 1000 эритроцитов). С учетом установленных клинико-эпидемиологических и лабораторных данных поставлен диагноз: «Бабезиоз, тяжелая форма, осложнившийся развитием синдрома полиорганной недостаточности на отягощенном преморбидном фоне (рак сигмовидной кишки в анамнезе, аутоиммунный тиреоидит)».

В соответствии с общепринятыми международными рекомендациями по лечению тяжелого бабезиоза проведена коррекция терапии: назначено комбинированное лечение хинином и клиндамицином. В комплексе патогенетической терапии продолжили проведение ПВВГД и плазмафереза. При контрольных ежедневных 4-кратных исследованиях толстой капли крови зарегистрировано значительное снижение уровня паразитемии до единичных паразитов на 1000 эритроцитов. С 28.08.18 (23-й день болезни, 12-й день лечения) – *Babesia species* в крови не обнаруживали, отмечено повышение уровня гемоглобина, нормализация количества тромбоцитов.

Постепенно происходила стабилизация состояния больной, поэтому 29.08.18 (13-й день лечения) прекращена медикаментозная седация, затем после полного восстановления сознания проведена экстубация трахеи. Однако сохранялась анурия, в связи с этим 10.09.18 пациентка переведена в нефрологическое отделение ГКБ №52 для дальнейшего лечения почечной недостаточности.

Обсуждение

К настоящему моменту нам удалось установить достоверно 4 случая бабезиозов человека на территории европейской части Российской Федерации и бывшего СССР (в Абхазии), из них 2 наших собственных наблюдения. Э.И. Коренберг и соавт. в своей работе дают эколого-паразитологическое объяснение факторам, препятствующим более эффективной передаче возбудителя бабезиоза человеку клещами *Ixodes persulcatus* [13]. На наш взгляд, существует еще один важный факт. Более тяжелое течение бабезиозов регистрируется у иммунокомпрометированных лиц, тогда как у пациентов с интактной иммунной системой заболевание может иметь латентное течение или ограничиваться остро лихорадочным течением, не требующим госпитализации, т.е., пациенты могут переносить самокупирующиеся формы заболевания. Об этом свидетельствует высокий процент серопозитивности к бабезиозу у людей, подвергшихся укусам клещей, но без установления у них диагноза «бабезиоз» [16].

В клинической практике диагностика бабезиоза действительно представляет большие затруднения, прежде всего из-за полиморфизма клинических проявлений болезни и высокой схожести с рядом других инфекционных заболеваний. Болезнями-масками чаще служат тропическая малярия, сепсис, инфекционные болезни, протекающие с развитием острой почечной недостаточности и анемии [9, 17–20]. Во всех случаях, описанных нами выше, первичный диагноз при направлении больных на госпитализацию был ошибочным: «Лихорадка неясного генеза»; «Почечная недостаточность неясной этиологии»; «Пневмония? Токсический гепатит». Следующим после обследования в стационаре клиническим диагнозом была малярия, которая как бы подтверждалась обнаружением внутриэритроцитарных паразитов, морфологически очень схожих с трофозоитами, *P. falciparum* [9, 21].

Но в каждом наблюдении диагноз малярии вызывал сомнения, в первую очередь в связи с отсутствием значимого эпидемиологического анамнеза. Врачи лабораторной службы также обнаруживали существенные морфологические отличия от возбудителя малярии. Эти факторы послужили причиной поздней диагностики бабезиозов и, следовательно, задержки назначения адекватных, эффективных препаратов. Тем не менее, намечается улучшение диагностики бабезиозов, что связано с внедрением в практику эффективных методов диагностики. При масштабном серологическом исследовании крови, проведенном в Германии, выявлен высокий уровень серопозитивности к бабезиозу среди людей, подвергшихся укусам клещей [16]. Известны также подтвержденные случаи трансплацентарного или перинатального заражения детей [22].

Универсальным фактором, повышающим восприимчивость людей к бабезиозам, является предшествующая спленэктомия. В группы риска входят лица с нарушенным клеточным иммунитетом, обусловленным различными причинами инфекционного (ВИЧ/СПИД) или другого генеза (онкологические заболевания, длительная иммуносупрессивная терапия, пожилой возраст и др.) [23]. Эти факторы были у всех пациентов, рассматриваемых в работе: в анамнезе – перенесенное оперативное вмешательство по поводу злокачественной опухоли (мочевого пузыря, толстой кишки), спленэктомия, возраст больных – 62, 58, 74 года; сопутствующие хронические болезни органов и систем, в том числе аутоиммунные.

Патогенетическую основу клинических проявлений бабезиозов человека составляет циклическая репликация паразитов в эритроцитах периферической крови с последующим их разрушением, вследствие чего возникает и прогрессивно нарастает анемия и тканевая гипоксия [24]. Именно этот процесс во многом объясняет сходство развивающихся клинических проявлений бабезиозов и тропической малярии [25]. По данным литературы, некоторые виды бабезий экспортируют белки на поверхность инфицированных эритроцитов, которые способствуют их прикреплению к эндотелию сосудов, что в свою очередь может приводить к обструкции капилляров и еще больше усиливать тканевую гипоксию [4, 26]. Развитие тканевой гипоксии, а также оседание в почечных капиллярах разрушенных эритроцитов и свободного гемоглобина может приводить к появлению почечной недостаточности. Патогенез бабезиоза тесным образом связан с иммунным ответом макроорганизма. Так, чрезмерный синтез воспалительных цитокинов [фактора некроза опухоли (ФНО), интерлейкина (ИЛ) 6] и молекул адгезии играет одну из ключевых ролей в развитии тяжелого течения заболевания и связанных с ним осложнений [27].

Спектр клинических проявлений бабезиозов человека варьирует от бессимптомного течения до молниеносных форм, заканчивающихся летальным исходом. У большинства больных симптомы заболевания возникают через 1–4 нед после укуса инфицированного клеща и через 1–9 нед после переливания зараженной крови или ее продуктов. Клиническая картина данной болезни неспецифична. Наиболее частым и объективным ее признаком является синдром интоксикации: лихорадка – температура тела повышается до 39–40°C, сопровождается головной болью, ознобом, потливостью, анорексией, артралгиями. Температурная кривая чаще постоянного или неправильного типа. Может выявляться катаральный синдром, инъекция сосудов склер, конъюнктивит. С 3–4-го дня заболевания отмечается появление желтухи, увеличение печени и селезенки. С 6–7-го дня развивается гемоглобинурия, олигоанурия. Установлено, что тяжесть клинического течения бабезиозов человека определяется двумя факторами: видом возбудителя, вызвавшего

заболевание, и состоянием макроорганизма, а именно состоянием иммунной системы [23]. Для бабезиоза, вызванного *B. microti*, наиболее часто встречающегося на восточном побережье США, характерно легкое, малосимптомное или вовсе бессимптомное течение. Большинство клинически манифестных форм заболевания приходится на возраст от 50 лет и старше. В европейских странах заболевание преимущественно (более 80% случаев) вызывается *B. divergens*, которое отличается тяжелым течением и высоким показателем летальности (до 42%) [4, 28]. В наших наблюдениях уникальным является возможность сравнить особенности течения и исходов болезни, вызванных разными видами бабезий: *Babesia microti* (завозной случай) больной был инфицирован во время пребывания в эндемичном очаге США, *Babesia divergens* больная заразилась после укуса клеща в Тверской области РФ. В первом случае течение болезни было средней степени тяжести, лечение – эффективным, исход – благоприятный, без осложнений. Заболевание, вызванное *B. divergens*, протекало тяжело, больная выжила благодаря комбинированному этиотропному лечению и интенсивной патогенетической терапии с использованием современных методов детоксикации. Несмотря на это, у пациентки развилось тяжелое осложнение – почечная недостаточность. По данным литературы, тяжесть течения заболевания, как правило, обусловлена развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома), острой почечной недостаточности, респираторного дистресс-синдрома легких на фоне выраженной анемии и высокого уровня паразитемии [23, 29]. Показатели летальности среди госпитализированных пациентов с бабезиозами составляют 6–9%, но могут возрастать до 20% и более у лиц с иммунодефицитом [15, 28].

Наиболее достоверным методом лабораторной диагностики бабезиозов считается микроскопия с масляной иммерсией мазков крови, окрашенных по Романовскому–Гимзе [23, 30]. В окрашенных препаратах крови паразиты имеют вид образований грушевидной, амёбовидной, палочковидной, кольцевидной формы. Характерным для бабезий является наличие в мазке крови сочетания четырех паразитов внутри эритроцита, напоминающего по форме «мальтийский крест». Бабезиозы ошибочно диагностируются как *P. falciparum* малярия в тех случаях, когда трофозоиты бабезий в пораженном эритроците принимают кольцевидную форму, напоминающую трофозоиты возбудителя малярии [9, 31]. Одним из методов диагностики бабезиоза является реакция непрямой иммунофлюоресценции. Диагностическим титром считается 4-кратное увеличение титров антител к бабезиям в острый период заболевания. В настоящее время наиболее информативным считается выделение ДНК бабезий методом ПЦР [31]. Бабезиозы следует подозревать у пациентов и с другими острыми инфекционными заболеваниями, передающимися при укусе клещами: боррелиозом, эрлихиозом или анаплазмозом при развитии тяжелого течения и неэффективности антибактериальной терапии [32]. Длительная лихорадка в сочетании с анемией, гепатомегалией является основанием для лабораторного обследования на бабезиоз [30, 31].

По рекомендациям Всемирной организации здравоохранения лечение бабезиоза проводится всем больным, включая лиц с субклиническим течением заболевания. Комбинация хинина (650 мг каждые 6–8 ч) с клиндамицином (600 мг каждые 8 ч) показана больным с тяжелым течением бабезиоза. В свою очередь комбинация атовахона (750 мг каждые 2 ч) и азитромицина (500 мг однократно) используется для лечения больных с легким или среднетяжелым течением болезни. Длительность терапии 7–10 дней. При развитии тяжелой анемии показано переливание эритроцитарной массы, при развитии острой почечной недостаточности – проведение гемодиализа [23].

У пациента с завозным бабезиозом нами успешно была применена монотерапия хинином с последующим назначением курса терапии кларитромицином. Больной, заразившейся на территории РФ, проведена терапия комбинацией хинина с клиндамицином, которая также проявила паразитологический эффект с полной элиминацией возбудителя. На развитие тяжелого течения бабезиоза, осложнившегося полиорганной недостаточностью, повлияли такие факторы, как позднее поступление больной (12-й день болезни), пожилой возраст, наличие отягощенного преморбидного фона (злокачественное заболевание в анамнезе, аутоиммунный тиреоидит), высокая паразитемия в крови (1 636 240 паразитов в 1 мкл крови или 904 паразита на 1000 эритроцитов). С 2007 г. в ОРИТ ИКБ №2 при осложненном течении инфекционных заболеваний, таких как малярия, менингококковая инфекция, успешно используют экстракорпоральные методы гемокоррекции с применением ПВВГД и плазмафереза. Проведение ПВВГД приводит к удалению широкого спектра токсических и биологически активных веществ (ИЛ, ФНО, другие цитокины и т.п.). В свою очередь при плазмаферезе происходит удаление не только токсичных субстанций, но и удаление избыточного количества «свободного гемоглобина», накапливающегося при разрушении эритроцитов, что позволяет снизить или вовсе предупредить тяжелое поражение почек [33]. Снятие «токсического пресса» способствует более быстрому восстановлению адекватного иммунного ответа организма. Мы считаем, что именно применение комплекса этих методов интенсивной терапии позволило избежать летального исхода в данном случае крайне тяжелого течения бабезиоза.

Нам представляется также, что лабораторная диагностика бабезиоза, основанная на микроскопии, является трудоемким методом, требующим участия высококвалифицированного специалиста с опытом морфологической идентификации возбудителя. Отсутствие зарегистрированных тест-систем для молекулярно-генетической диагностики болезни у людей, широко применяемых за рубежом, значительно затрудняет своевременную диагностику и регистрацию бабезиозов на территории РФ.

Заключение

Таким образом, бабезиозы на территории РФ остаются редкими заболеваниями. Истинные причины этого, учитывая наличие природных очагов, остаются недостаточно понятными и изученными. Описанные нами случаи бабезиоза характеризовались тяжелым течением заболевания, требующим госпитализации больных. И даже в условиях стационарного обследования диагноз не устанавливался сразу. Требовались дополнительные обследования и консультации. Данный факт позволяет сделать заключение, что в тех случаях, когда диагноз малярии не подкрепляется убедительным эпидемиологическим анамнезом, таких пациентов необходимо обследовать на предмет исключения бабезиоза.

Факторами риска заболевания и развития тяжелых форм бабезиозов, несомненно, является сниженный клеточный иммунитет. В эпоху эпидемии ВИЧ-инфекции, роста числа пациентов, перенесших спленэктомию, трансплантацию органов, онкологические заболевания, гемотрансфузии, получающих иммуносупрессивную и антицитокиновую терапию, страдающих хроническими заболеваниями сердца, легких, печени, бабезиозы человека в ближайшем будущем могут получить более широкое распространение.

Ранее мы уже призывали врачей-инфекционистов и врачей других специальностей еще раз провести клинико-эпидемиологический и лабораторно-паразитологический анализ

своих случаев «лекарственно-устойчивых форм малярии», особенно, когда выздоровление наступило в результате применения хирина, на предмет возможного подозрения на бабезиоз [11].

Поскольку окончательно диагноз бабезиоза базируется на результатах микроскопической идентификации парази-

тов в тонких мазках крови, окрашенных по Гимзе, необходимо, чтобы врачи-лаборанты были осведомлены о морфологических особенностях, выявляемых кольцевидных форм трофозоитов бабезий и *P. falciparum*.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Щепина М.О., Федулina О.О., Козлова И.В., Сунцова О.В., Пар В.А., Дорошенко Е.К., Лисак О.В. Представители рода *Babesia*, их распространённость, генетическое разнообразие и роль в патологии человека и животных. Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология». 2014;7:80-90 [Shchepina MO, Fedulina OO, Kozlova IV, Sunsova OV, Rar VA, Doroshchenko EK, Lisak OV. Members of the Genus Babesia, their Occurrence, Genetic Diversity and Significance in Human and Animal Pathology. Izvestiya Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Seria "Biologiya. Ecologiya". 2014;7:80-90 (In Russ.)].
- Solano-Gallego L, Sainz Á, Roura X, Estrada-Peña A, Miró G. A review of canine babesiosis: the European perspective. *Parasites a Vectors*. 2016;9:336. doi: 10.1186/s13071-016-1596-0
- Kavanaugh MJ, Decker CF. Babesiosis. *Dis Mon*. 2012;58(6):355-60. doi: 10.1016/j.disamonth.2012.03.007
- Vannier E, Krause PJ. Human Babesiosis. *N Engl J Med*. 2012;366(25):2397-407. doi: 10.1056/NEJMra1202018
- Hersh MH, Tibbetts M, Strauss M, Ostfeld RS, Keesing F. Reservoir Competence of Wildlife Host Species for Babesia microti. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(12):1951-7. doi: 10.3201/eid1812.111392
- Leiby DA. Transfusion-Transmitted Babesia spp.: Bull's-Eye on Babesia microti. *Clin Microbiol Rev*. 2011;24(1):14-28. doi:10.1128/CMR.00022-10
- Brennan MB, Herwaldt BL, Kazmierczak JJ, Weiss JW, Klein CL, Leith CP, He R, Oberley MJ, Tonnetti L, Wilkins PP, Gauthier GM. Transmission of Babesia microti Parasites by Solid Organ Transplantation. *Emerg Infect Dis*. 2016;22(11):1869-76. doi: 10.3201/eid2211.151028
- Zhou X, Xia S, Huang J-L, Tambo E, Zhuge H-X, Zhou X-N. Human babesiosis, an emerging tick-borne disease in the People's Republic of China. *Parasites a Vectors*. 2014;7:509. doi: 10.1186/s13071-014-0509-3
- Arsuaga M, González LM, Padial ES, Dinkessa AW, Sevilla E, Trigo E, Puente S, Gray J, Montero E. Misdiagnosis of Babesiosis as Malaria, Equatorial Guinea, 2014. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(8):1588-9. doi: 10.3201/eid2408.180180
- Рабинович С.А., Воронина З.К., Степанова Н.И. Первое обнаружение бабезиоза человека в СССР и краткий анализ случаев, описанных в литературе. *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 1978;(3):97-107 [Rabinovich SA, Voronina ZK, Stepanova NI. The first detection of human babesiosis in the USSR and a brief analysis of the cases described in the literature. *Med Parazitol (Mosk)*. 1978;(3):97-107 (In Russ.)].
- Малов В.А., Токмалаев А.К., Еровиченков А.А., Цветкова Н.А., Садькова В.Д., Сметанина С.В., Немилостива Е.А., Богданова М.В. Бабезиоз человека. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):62-6 [Malov VA, Tokmalaev AK, Erovichenkov AA, Tsvetkova NA, Sadykova VD, Smetanina SV, Nemilostiva EA, Bogdanova MV. Human babesiosis. *Therapeutic Archive*. 2013;85(11):62-6 (In Russ.)].
- Kukina IV, Guzeeva TM, Zelya OP, Ganushkina LA. Fatal human babesiosis caused by Babesia divergens in an asplenic host. *IDCases*. 2018;14:e00414. doi: 10.1016/j.idcr.2018.e00414
- Коренберг Э.И., Нефедова В.В., Ковалевский Ю.В., Сорокина Ю.В., Горелова Н.Б. Паразитологические факторы, препятствующие передаче возбудителя бабезиоза (*Babesia microti*) человеку клещом *Ixodes persulcatus*. *Паразитология*. 2015;49(1):27-41 [Korenberg EI, Nefedova VV, Kovalevsky YuV, Sorokina YuV, Gorelova NB. Parasitological factors impeding the transmission of the agent of babesiosis (*Babesia microti*) to man from the tick *Ixodes persulcatus*. *Parazitologiya*. 2015;49(1):27-41 (In Russ.)].
- Rar VA, Epichina TI, Livanova NN, Panov VV. Genetic diversity of Babesia in *Ixodes persulcatus* and small mammals from North Ural and West Siberia, Russia. *Parasitology*. 2011;138(2):175-82. doi: 10.1017/S0031182010001162
- Vannier E, Gewurz BE, Krause PJ. Human babesiosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(3):469-88. doi: 10.1016/j.idc.2008.03.010
- Hunfeld KP, Lambert A, Kampen H, Albert S, Epe C, Brade V, Tenter AM. Seroprevalence of Babesia Infections in Humans Exposed to Ticks in Mid-western Germany. *J Clin Microbiol*. 2002;40(7):2431-6. doi: 10.1128/jcm.40.7.2431-2436.2002
- Krause PJ, Daily J, Telford SR, Vannier E, Lantos P, Spielman A. Shared features in the pathobiology of babesiosis and malaria. *Trends Parasitol*. 2007;23(12):605-10. doi: 10.1016/j.pt.2007.09.005
- Genda J, Negron EA, Lotfipour M, Balabhadra S, Desai DS, Craft DW, Katzman M. Severe Babesia microti Infection in an Immunocompetent Host in Pennsylvania. *J Investigative Medicine High*. 2016;1-4. doi: 10.1177/2324709616663774
- Merino A. Blood film findings in severe babesiosis. *Br J Haematol*. 2016;172(6):839. doi: 10.1111/bjh.13845
- Smotrys M, Magee T, Alkhuja S, Gandotra SD. Babesiosis as a cause of false-positive HIV serology. *BMJ*. 2018; pii: bcr-2017-223738. doi: 10.1136/bcr-2017-223738
- Akel T, Mobarakai N. Hematologic manifestations of babesiosis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2017;16(1):6. doi: 10.1186/s12941-017-0179-z
- Joseph JT, Purtill K, Wong SJ, Munoz J, Teal A, Madison-Antenucci S, Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, Moore JM, Abramowsky C, Wormser GP. Vertical Transmission of Babesia microti, United States. *Emerg Infect Dis*. 2012;18(8):1318-21. doi: 10.3201/eid1808.110988
- Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Mamoun CB, Krause PJ. Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015;29(2):357-70. doi:10.1016/j.idc.2015.02.008
- Cursino-Santos JR, Singh M, Senaldi E, Manwani D, Yazdanbakhsh K, Lobo CA. Altered parasite life-cycle processes characterize Babesia divergens infection in human sickle cell anemia. *Haematologia*. 2019; pii: haematol.2018.214304. doi: 10.3324/haematol.2018.214304
- Chen Q, Schlichtherle M, Wahlgren M. Molecular Aspects of Severe Malaria. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(3):439-50. doi: 10.1128/cmr.13.3.439-450.2000
- Lobo CA, Rodriguez M, Cursino-Santos JR. Babesia and red cell invasion. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(3):170-5. doi: 10.1097/MOH.0b013e328352245a
- Djokic V, Primus S, Akoolo L, Chakraborti M, Parveen N. Age-Related Differential Stimulation of Immune Response by Babesia microti and Borrelia burgdorferi During Acute Phase of Infection Affects Disease Severity. *Front Immunol*. 2018;9:2891. doi: 10.3389/fimmu.2018.02891
- Hunfeld KP, Hildebrandt A, Gray JS. Babesiosis: recent insights into an ancient disease. *Int J Parasitol*. 2008;38(11):1219-37. doi: 10.1016/j.ijpara.2008.03.001
- Ripoll JG, Rizvi MS, King RL, Daniels CE. Severe Babesia microti infection presenting as multiorgan failure in an immunocompetent host. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. pii: bcr-2018-224647. doi: 10.1136/bcr-2018-224647
- Токмалаев А.К., Кожевникова Г.М. Клиническая паразитология: протозоозы и гельминтозы: руководство для врачей. Изд 2-е доп. М.: ООО «МИА», 2017:392 с. [Tokmalaev AK, Kozevnikova GM. Clinical parasitology: protozoa and helminthiasis. Leadership for doctors. Second edition. Moscow: MIA, 2017:392 p (In Russ.)].
- Rosenblatt JE. Laboratory Diagnosis of Infections Due to Blood and Tissue Parasites. *Clin Infect Dis*. 2009;49(7):1103-8. doi: 10.1086/605574
- Diuk-Wasser MA, Vannier EPJ, Krause PJ. Coinfection by the tick-borne pathogens Babesia microti and Borrelia burgdorferi: ecological, epidemiological and clinical consequences. *Trends Parasitol*. 2016;32(1):30-42. doi:10.1016/j.pt.2015.09.008
- Daga Ruiz D, Fonseca San Miguel F, González de Molina FJ, Úbeda-Iglesias A, Navas Pérez A, Jannone Forés R. Plasmapheresis and other extracorporeal filtration techniques in critical patients. *Medicina Intensiva (English Edition)*. 2017;41(3):174-87. doi: 10.1016/j.medint.2016.10.005

Поступила 03.06.2019